

# Pemfigus Vulgaris Seyrinde Serum Desmoglein-1 ve Desmoglein-3 Antikor Düzeylerinin Takibi ve İndirekt İmmüno Floresan Yöntemi İle İlişkisi

Uzm. Dr. Bilgen ERDOĞAN<sup>1</sup>, Prof. Dr. Mehmet Cem MAT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SB Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

## ÖZET

### Pemfigus Vulgaris Seyrinde Serum Desmoglein-1 ve Desmoglein-3 Antikor Düzeylerinin Takibi ve İndirekt İmmüno Floresan Yöntemi İle İlişkisi

**Amaç** Çalışmamızda pemfigus vulgaris (PV) patogenezinde yer alan anti desmoglein-3 (Dsg-3) ve anti desmoglein-1 (Dsg-1) antikor düzeylerinin, hastalık aktivitesi ve seyri ile olan ilişkisini araştırmayı, rutin takipte kullanılan indirekt immüno floresan (İİF) yöntemi ile sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem** Mayıs-Eylül 2009 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 12 takipli ve 8 yeni tanılı 20 pemfigus vulgarisli hasta çalışmaya alındı. İlk vizitte her hasta, İİF testi ve anti Dsg-1 ve anti Dsg-3 antikor titrasyonlarının belirlenmesi için ELİSA testi ile değerlendirildi. Yeni tanı grubunda 30. günde, takipli hasta grubunda 90. günde kontrol viziti yapıldı ve İİF, anti Dsg-3 ve anti Dsg-1 ELİSA testleri tekrarlandı. İlk vizit ve kontrol vizitinde hastaların var olan aktif lezyonları not edildi.

**Bulgular** İlk vizitte 13 hastada anti Dsg-3 antikor pozitifliği görüldü. Bu hastaların 7'si yeni tanılı hastalardı. Dört yeni tanılı hastada anti Dsg-3, anti Dsg-1 antikorları birlikte pozitifti. Yeni tanılı hastaların tümünde İİF yöntemi ile de antikor gösterildi. Takipli hastaların 6'sında anti Dsg-3 antikoru, 2'sinde anti Dsg-1 antikoru gösterilebildi. İİF testi ise takipli hastaların 7'sinde pozitifti. Kontrol vizitinde ise tüm hastaların 9'unda anti Dsg-3 antikoru, 3'ünde anti Dsg-1 antikoru, 8'inde İİF pozitifliği saptandı. Kontrol vizitinde hastaların İİF ve anti Dsg-3 antikor titrasyonlarında azalma eğilimi olduğu görüldü ve bu testlerinin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. (p=0.025)

**Sonuç** Bu bulgular, pemfigus vulgarisli hastaların takibinde ve tedavilerinin düzenlenmesinde antikor düzeylerinin Dsg-1 ve Dsg-3 ELİSA ve eş zamanlı İİF yöntemi ile birlikte takibinin faydalı bir yöntem olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pemfigus, desmoglein, indirekt immüno floresan test

## ABSTRACT

### Monitoring of Serum Desmoglein-1 and Desmoglein-3 Antibody Titers in Pemphigus Vulgaris and Correlation with Indirect Immunofluorescence Test

**Background and Design** The aim of the present study was to evaluate the value of Dsg-3 and Dsg-1 antibody levels that were suggested to have an association with disease activity in pemphigus vulgaris and to compare with IIF technique outcomes.

**Material and Methods** From May 2009 to September 2009, 20 patients with pemphigus vulgaris, 12 in follow-up and 8 new diagnosed, were enrolled. We performed IIF and ELISA tests to measure anti Dsg-1 and anti Dsg-3 antibody titrations of all patients at the first visit. We reevaluated new patients 30 days and follow-up patients 90 days later and reperformed IIF and Dsg-1 ELISA and Dsg-3 ELISA tests. Patients were examined for the presence of active lesions both at the initial and the control visits.

**Results** At the first visit anti Dsg-3 antibody positivity was seen in 13 patients, seven of them were new diagnosed ones. Anti Dsg-1 and anti Dsg-3 ELISAs were both positive in four of new diagnosed patients. IIF tests were positive in all patients of new diagnosed group. Control anti Dsg-3 ELISA positivity was seen in 9 patients, anti Dsg-1 ELISA and IIF were positive in 3 and 8 patients, respectively. Anti Dsg-3 and IIF titrations showed a tendency to decrease during follow up and there was a statistically significant association between control IIF and Dsg-3 ELISA test results. (p=0.025)

**Conclusion** These findings support that both anti Dsg-3 and anti Dsg-1 ELISA tests along with IIF may be used as complementary tests for disease follow-up and treatment guidance.

**Key Words:** Pemphigus, desmoglein, indirect immunofluorescence tests.

## Giriş

Pemfigus vulgaris (PV), epidermal keratinosit hücre yüzeyine karşı gelişen otoantikorlar ile karakterize histolojik olarak epidermal hücrelerin birbirinden ayrılması (akantolizis) sonucu

gelişmiş intraepidermal büllerin görüldüğü deri ve mukozaları etkileyen kronik otoimmün büllöz bir hastalıktır (1-3). Deride ve serumda desmozomal glikoproteinlerden desmoglein-3 (Dsg-3) ve daha az olarak desmoglein-1'e (Dsg-1) karşı otoantikorlar oluşur. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler sayesinde

bu antikorların varlığı ortaya konmuş ve hastalığın patogenezini aydınlatılmaya çalışılmıştır (4-10). Günümüze kadar büllü hastalıkların tanısı klinik görünüm, histopatolojik bulgular ve direkt immünfloresan (DİF) veya indirekt immünfloresan (İİF) gibi yöntemlerle konulmaktaydı. Son dönemlerde anti Dsg-3 ve anti Dsg-1 ELİSA tekniği pemfigus vulgaris tanısı ve takibinde kullanılan yöntemler arasına girmiştir. Yapılan çalışmalarda anti Dsg-3 ve anti Dsg-1 antikor düzeylerinin pemfigus vulgaris tanısında değişen oranda sensitivite ve spesifitesi bildirilmiş ve tanıda etkin bir yöntem olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır (11-16).

Anti Dsg antikor düzeyleri ile hastalığın fenotipi ve şiddeti arasındaki ilişki araştırılmış ve antikor düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir (17-21). Nitekim antikor seviyeleri ve hastalık aktivitesi arasındaki korelasyon, bu antikorların hastalığın takibi ve tedavinin değerlendirilmesinde de kullanılabilirliğini düşündürmüştür (11, 22-24).

Çalışmamız daha çok bu otoantikorların hastalık aktivitesi ve seyri ile olan ilişkisini araştırmayı ve hastalığın takibindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

### Gereç ve Yöntem

Bu prospektif gözlemsel çalışmaya, Mayıs – Eylül 2009 tarihleri arasında klinik, histolojik ve immünofloresan yöntemlerle pemfigus vulgaris tanısı almış hastalar katıldı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı. Her hasta çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Çalışma 8 yeni tanılı ve 12 takipli hastadan oluşan iki ayrı grupta gerçekleştirildi. Takipli hasta grubunda en az iki aydır yeni lezyon çıkışı olmayan, sistemik steroid ve uygun görülen bir adjuvan immünsüpresif ilaç kullanan hastalar yer aldı.

Hastalar tanı anında lezyonlarının yerleşim lokalizasyonlarına göre mukozal ve mukokutanöz olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol viziti yeni tanılı hasta grubunda 30. gün, takipli hasta grubunda ise 90. günde yapıldı. Hastaların mevcut serum anti Dsg-1 ve anti Dsg-3 antikor düzeylerinin saptanması için 10 cc venöz kan örnekleri alındı. Santrifüj edildikten sonra ayrılan serum -70 °C'de çalışmanın yapılacağı güne kadar saklandı. ELİSA testleri 1:100 dilüsyonlu serumlar ile tek titrasyonda rekombinan Dsg-1 ve Dsg-3 antijenleri içeren kitler kullanılarak üreticilerin talimatlarına uygun şekilde çalışıldı. ELİSA kitleri 450 nm dalga boyunda değerlendirildi. İndeks değerleri üreticilerin belirlediği formül kullanılarak hesaplandı. Yirmi ve üzeri indeks değerler pozitif olarak kabul

edildi. Eş zamanlı alınan kan örnekleri ile İİF testleri 1/10-1/160 titrasyon aralığında çalışıldı.

Çalışma verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra, ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Birinci ve ikinci vizit sonuçlarını değerlendirmede *Mc Nemar's* testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmamıza yaşları 31 ile 77 arasında değişen 20 hasta alındı. Hastaların 11'i kadın, 9'u erkekti. Kadınların yaş ortalaması  $49.09 \pm 9.2$  iken; erkeklerin yaş ortalaması  $50.77 \pm 11.15$  idi. Hastalarımızın 12'si takipli iken, 8'i yeni tanı almış hastalardı. Takipli hastaların ortalama remisyon süreleri 6,5 aydı (3-60 ay). Yeni tanı grubundaki hastaların ortalama hastalık süresi 7.5 aydı (4-34 ay).

Hastalarımızı tanı anında lezyon yerleşim bölgelerine göre gruplandığımızda 20 hastanın 15'i mukokutanöz tutulum gösterirken, 5'i sadece mukozal tutulum göstermekteydi. Hastalık fenotipinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında kadınlarda mukokutanöz tutulum %60 bulunurken, bu oran erkeklerde %40 olarak bulundu. Lezyonların yerleşim bölgesi ile cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.436$ ).

Yeni tanılı hasta grubunda ilk vizitte İİF testi tüm hastalarda 1/160 titrasyonda pozitifken, ELİSA testi ile 8 hastanın 7'sinde anti Dsg-3, 8 hastanın 4'ünde ise anti Dsg-1 antikor pozitifliği saptandı. Dört hastada hem anti Dsg-1 hem de anti Dsg-3 antikorları pozitifti. Anti Dsg ELİSA testi ile bir yeni tanılı hastada antikor gösterilemedi. İlk vizitte tüm hastalarda lezyon varlığı pozitifti.

Otuz gün sonra aynı hastalar tekrar değerlendirildiğinde dört hastada İİF testi negatifleşirken, bu dört hastanın 2'sinde Dsg-3 ELİSA testi de negatifti. Bu 2 hastada kontrol vizitinde aktif lezyon da görülmedi. İİF testi negatif olan diğer 2 hastanın ise Dsg-3 ELİSA testi pozitif idi. Bu hastaların birinde lezyon varlığı devam ederken, diğer hastada aktif lezyon gösterilemedi. Kontrol anti Dsg-1 antikorları sadece mukokutanöz tutulum gösteren bir hastada pozitif saptandı. Yeni tanılı hasta grubunda ilk vizit ve kontrol İİF, anti Dsg-3 ve anti Dsg-1 antikor değerleri Tablo 1'de özetlendi.

**Tablo 1:** Yeni tanılı hasta grubunda ilk vizit ve kontrol İİF, Dsg-3, Dsg-1 ELİSA değerleri

HASTA	YERLEŞİM	1. VİZİT LEZYON	1. VİZİT DSG-3	1. VİZİT DSG-1	1. VİZİT İİF	2. VİZİT LEZYON	2. VİZİT DSG-3	2. VİZİT DSG-1	2. VİZİT İİF
AÇ	MK	VAR	114	167	1/160	YOK	8,5	37	NEGATİF
TSŞ	MK	VAR	45	39	1/160	YOK	11,7	0	NEGATİF
SGY	MK	VAR	181	2	1/160 1/160	VAR	161	3	1/160
HİG	M	VAR	188	65	1/160 1/160	YOK	46	3	NEGATİF
NU	MK	VAR	11,3	9	1/160 1/160	YOK	0	2	1/140 1/180
DK	MK	VAR	161,9	2,9		VAR	81	0	1/180
MÖ	MK	VAR	150	22		VAR	131	3	NEGATİF
FG	M	VAR	158	6		VAR	60	0	

**M:** Mukozal **MK:** Mukokutanöz

Takipli hasta grubunda ilk vizitte İİF testi ile 12 hastanın 7'sinde 1/10-1/160 titrasyon aralığında pozitiflik saptandı. Bu hastaların 3'ünde İİF testi 1/160 titrasyonda pozitif. Anti Dsg-3 antikorları 6 hastada, anti Dsg-1 antikorları ise 2 hastada pozitif saptandı. İİF testi pozitif olan 7 hastanın, 4'ünde anti Dsg-3 antikor pozitifliği de görüldü. Aktif lezyonu olan ve Dsg-3 ELİSA testi pozitif olan 2 hastada İİF yöntemi ile antikor gösterilemedi. Takipli hastaların 10'nunda ilk vizitte lezyon varlığı pozitif.

Bu hastalar 90 gün sonra tekrar değerlendirildiğinde İİF test sonucu, ilk İİF değerleri de negatif olan 5 hasta dahil 7 hastada negatif bulundu. Bu hastaların 4'ünde kontrol anti Dsg-3 antikorları da negatifti. Bu hastalarda var olan lezyonlar kontrol vizitinde gerilemişti. Kontrol anti Dsg-3 antikorları 7 hastada pozitif saptandı ve bu hastalardan 3'ünün ilk vizit anti Dsg-3 antikorlar değerleri negatif iken kontrol değerleri pozitif oldu. Bu hastalarda var olan lezyonları gerilemiş olduğu halde anti Dsg-3 değerlerinin artış gösterdiği görüldü. Kontrol anti Dsg-1 antikorları da yine 2 hastada pozitif saptandı. Takipli hasta grubunda ilk vizit ve kontrol İİF, Dsg-3, Dsg-1 ELİSA değerleri Tablo 2'de özetlendi.

İlk vizit Dsg-3 ELİSA testinin pozitif saptanma değeri %84.6 olarak bulundu. Hastaların ilk vizit ve kontrol, İİF sonuçları *Mc Nemar's* testi ile değerlendirildiğinde kontrol vizitinde İİF şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ( $p=0.019$ ). İlk vizit ve kontrol Dsg-3 ELİSA dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlenmedi ( $p=0.172$ ). Kontrol vizitinde hastaların İİF ile anti Dsg-3 antikor düzeylerinde azalma eğilimi görüldü ve bu testlerinin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0.025$ ).

## Tartışma

Pemfigus vulgarisli hastalarda, remisyon dönemlerinde en önemli sorun nükslerin öngörülmesi ve tedavinin düzenlenmesinde klinik bulgularla birlikte serum antikor düzeylerinin takibidir. Antikor düzeyleri ile korelasyon gösteren hastalık aktivitesinin takibi, nükslerin öngörülmesi ve tedavinin düzenlenmesinde büyük önem taşır. Günümüzde halen PV tanısı ve rutin takibinde serum antikor düzeyleri İİF testi ile değerlendirilmektedir (25, 26).

Son yıllarda moleküler düzeyde yapılan çalışmalar ve rekombinant antijenlerin keşfi ile serum antikor düzeylerini daha sensitif ve spesifik olarak belirleyebilecek yeni testler kullanıma girmiştir. Anti Dsg-1 ve anti Dsg-3 antikorlarının ELİSA yöntemi ile ölçümü bu testler arasında en çok kullanılanlardır. Yapılan çalışmalarda Dsg ELİSA testinin sensitivitesi %85-%95 arasında değişmektedir (12, 15, 16). Zagorodniuk ve arkadaşları (27) tarafından yapılan 38 pemfiguslu hastanın (33 PV, 5 PF) ve 50 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada, pemfigus vulgarisin serolojik tanısında İİF testi ve Dsg ELİSA testi karşılaştırılmış ve İİF ve Dsg ELİSA testlerinin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %81, %81- %100,%94 bulunmuştur. *Ng* ve arkadaşlarının (28) yaptığı bir çalışmada ise 29 pemfiguslu (13 PF, 16 PV) hastada Dsg ELİSA testi ile hastaların tümünde antikor saptanırken, İİF testi ile 25 hastada (%86) antikor saptanabilmiştir. Pemfigus vulgaris tanısında İİF testinin sensitivitesi substrat olarak sadece Dsg-1 açısından zengin insan derisi kullanıldığında düşmekte (%83), sadece Dsg-3 açısından zengin maymun özafagusu kullanıldığında (%90) artış göstermektedir. İkisinin birlikte kullanımı ile sensitivite %100'e çıkmaktadır (29). Çalışmamızda Dsg-3 ELİSA testinin yeni tanıli hasta grubunda sensitivitesi %87.5 bulunmuştur. Son dönemde yapılan bir metaanalizde, Dsg-3 ELİSA testinin pemfigus vulgaris tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (30).

Yapılan çalışmalar Dsg antikor düzeylerinin hastalığın fenotipinin belirlenmesinde de önemli rol oynadığını göstermektedir. Mukozal tutulumu olan pemfigus vulgarisli hastalarda anti Dsg-3 antikorlarının, mukokutanöz tutulumu olan hastalarda ise anti Dsg-3 ve anti Dsg-1 antikorlarının birlikte fenotipin belirlenmesinde rol aldığı öne sürülmüştür (31, 32). Fakat genel olarak klinik fenotip antikor düzeyleri ile uyum gösterse de; anlamlı olmakla birlikte az sayıda hastada antikorların ön görüldüğü fenotip gelişmemektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da mukokutanöz tutulumu olan yeni tanıli beş hastanın ikisinde anti Dsg-1 antikorları tespit edilememiştir ve mukozal tutulumu olan hastalarda anti Dsg-3 baskınlığı olsa da bir hastada anti Dsg-1 pozitifliği de görülmüştür.

Çalışmamızda ilk ve kontrol vizitinde İİF testleri ile antikor saptanan iki hastamızda ELİSA yöntemi ile Dsg antikor varlığı

**Tablo 2:** Takipli hasta grubunda ilk vizit ve kontrol İİF, Dsg-3, Dsg-1 ELİSA değerleri

HASTA	YERLEŞİM	1. VİZİT LEZYON	1. VİZİT DSG-3	1. VİZİT DSG-1	1. VİZİT İİF	2. VİZİT LEZYON	2. VİZİT DSG-3	2. VİZİT DSG-1	2. VİZİT İİF
MK	MK	VAR	0.15	4	NEGATİF	YOK	2.9	21	NEGATİF
FP	M	YOK	1.8	0	NEGATİF	YOK	0	0	NEGATİF
TD	MK	VAR	13	3	1/10	YOK	16.6	0	1/40
MŞÖ	MK	VAR	61.9	138	1/160	VAR	44	180	1/80
EB	M	YOK	163	25	1/10	YOK	85	6	1/40
NŞ	MK	VAR	7	4	1/20	YOK	22.9	4	NEGATİF
GK	MK	VAR	54.1	2	NEGATİF	YOK	2.1	2	NEGATİF
HS	MK	VAR	169.6	17	NEGATİF	YOK	0	0	NEGATİF
SÖ	MK	VAR	198	0	1/160	VAR	209	2	1/160
NK	MK	VAR	0.07	0	NEGATİF	YOK	71	6	NEGATİF
MU	MK	VAR	71	0	1/20	YOK	65	0	NEGATİF
CD	MK	VAR	4.2	0	1/160	YOK	152	0	1/20

**M:** Mukozal **MK:** Mukokutanöz

gösterilemedi. Bu durum hastalık patogenezinde yer alan Dsg-1 ve Dsg-3'ün intrasellüler parçasındaki epitoplara (20) veya desmoglein dışı antijenlere karşı gelişen antikorların varlığını düşündürmüştür (33, 34). *Vu* ve arkadaşları (35) yaptıkları bir çalışmada pemfiguslu hastaların serumlarında patojenik anti kolinerjik reseptör antikorlarının varlığını göstermiştir.

Remisyonda olan hastalarda yüksek titlerde serum anti Dsg-3 antikor düzeylerine rastlanabilmektedir (20, 36, 37). Non-patojenik epitoplara karşı gelişen antikorlar veya IgG4 dışı antikor alt tiplerinin varlığı yüksek antikor düzeylerinden sorumlu olabilir (20, 37). Nitekim biz de çalışmamızda takipli hastalarımızın üçünde yüksek anti Dsg-3 ve birinde de yüksek anti Dsg-1 antikor düzeylerine rastladık. Hastalarda eşlik eden inatçı mukozal lezyonlar mevcuttu fakat yüksek antikor düzeylerini açıklayacak yaygınlıkta değillerdi. Bu durum patojenik antikorlar yanında IgG1 tipi patojenik olmayan antikorların da varlığı şeklinde yorumlandı.

Dsg-1 ve Dsg-3 antikor titrelerinin hastalığın aktivitesi ve şiddeti ile korelasyonunun gösterilmesi, Dsg ELİSA testinin hastalığın takibinde de kullanımı düşüncesini doğurmuştur. *Avgerinou* ve arkadaşlarının (38) yaptığı bir çalışmada 54 pemfigus vulgarisli hastada anti Dsg-1, anti Dsg-3 ve İİF değerlerinin tedavi ve hastalık lokalizasyonu ile uyumlu olduğu ve hastalık takibi ve tedavinin düzenlenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da Dsg ELİSA tekniğinin nükslerin ön görülmesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olduğu bildirilmiştir (24, 39, 40). Çalışmamızda kontrol vizitinde hastaların İİF ile anti Dsg-3 antikor düzeylerinde tedavi ile azalma eğilimi görüldü ve testlerin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0.025$ ). Bu ilişki desmoglein ELİSA testinin İİF testi gibi hastalık takibinde faydalı bir metod olduğunu düşündürmüştür. İİF testine üstünlüğü bir titrasyon aralığı yerine kantitatif değer vermesi ve İİF tekniğinde sensitivitenin kullanılan substrata bağımlı olmasıdır.

Dsg ELİSA testinin etkinliği iki faktörle sınırlanmaktadır. Birincisi, yüksek antikor düzeylerinde ELİSA sonuçları daha fazla kantitatif olamamakta ve plato çizmektedir. Bunu aşmak için titrasyon yapılmalıdır. İkincisi ise İİF testinde aynı titrasyonda antikor görülen hastalarda Dsg ELİSA testi ile 8 kata kadar değişebilen oranlarda farklı sonuçlar alınabilmektedir (41).

Sonuç olarak, Dsg ELİSA testinin hastalık takibinde tek başına kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur, bu nedenle İİF testi ile birlikte kullanımı hem hastalığın tanısında hem de tedavi yönetimi ve hastanın takibinde etkinliği artıracığı düşünülmektedir. Hastalar remisyonda olsa dahi ELİSA yöntemi ile Dsg antikor takibinin belli aralıklarla yapılması ve antikor düzeylerinde artış olan hastaların nüks açısından daha yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Bu çalışmadaki iki önemli sınırlılık hasta sayısının az ve takip süremizin kısa bir dönemi kapsamasıdır. Sınırlı sürede takip, polikliniğimize başvuran ve çalışma kriterlerine uyan az sayıda hasta

saptanması bir neden olarak düşünülmüştür. Pemfigus grubu hastalıkların prevalansının diğer birçok dermatolojik hastalığa göre düşük olması, daha uzun sürede daha fazla sayıda hastanın değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

#### Kaynaklar

1. Black M, Mignogna MD, Scully C. Number II. Pemfigus vulgaris. Oral Dis 2005; 11: 119-130.
2. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22: 1478-1496.
3. Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. Lancet 2005; 366: 61-73.
4. Amagai M, Tsunoda K, Suzuki H, Nishifuji K, Koyasu S, Nishikawa T. Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus. J Clin Invest 2000; 105: 625-631.
5. Ide A, Hashimoto T, Amagai M, Tanaka M, Nishikawa T. Detection of autoantibodies against bullous pemphigoid and pemphigus antigens by an enzyme-linked immunosorbent assay using the bacterial recombinant proteins. Exp Dermatol 1995; 4: 112-116.
6. Gniadecki R. Desmoglein autoimmunity in the pathogenesis of pemphigus. Autoimmunity 2006; 39: 541-547.
7. Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 244-252.
8. Amagai M. Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. J Dermatol Sci 1999; 20: 92-102.
9. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. Arch Dermatol Res 2003; 295: 2-11.
10. Pan M, Liu X, Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris. Clin Exp Dermatol 2011; 36: 703-707.
11. Amagai M, Komai A, Hashimoto T ve ark. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. Br J Dermatol 1999; 140: 351-357.
12. Sharma VK, Prasad HRY, Khandpur S ve ark. Evaluation of desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in Indian patients with pemphigus vulgaris. Int J Dermatol 2006; 45: 518-522.
13. Nishikawa T. Desmoglein ELISAs A novel diagnostic tool for pemphigus. Arch Dermatol 1999; 135: 195-196.
14. Lenz P, Amagai M, Volc-Platzer B ve ark. Desmoglein 3 ELISA: A pemphigus vulgaris specific diagnostic tool. Arch Dermatol 1999; 135: 143-148.
15. Huang CH, Chen CC, Wang JC ve ark. Using desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay as an adjunct diagnostic tool for pemphigus. J Chin Med Assoc 2007; 70: 65-70.
16. Harman KE, Gratian MJ, Seed PT ve ark. Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 236-240.
17. Hallaji Z, Mortazavi H, Lajevardi V ve ark. Serum and salivary des-

- moglein 1 and desmoglein 3 enzyme-linked immunosorbent assay in pemphigus vulgaris: correlation with phenotype and severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 24: 275-280.
18. Jamora MJ, Jiao D, Bystry JC. Antibodies to desmoglein 1 and 3, and the clinical phenotype of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 976-977.
19. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Khamsipour A ve ark. Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1319-1324.
20. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ ve ark. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001; 144: 775-780.
21. Kumar B, Arora S, Kumaran MS ve ark. Study of desmoglein 1 and 3 antibody levels in relation to disease severity in Indian patients with pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 203-206.
22. Cheng SW, Kobayashi M, Tanikawa A ve ark. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol* 2002; 147: 261-265.
23. Schmidt E, Dahnrich C, Rosemann A ve ark. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol* 2010; 19: 458-463.
24. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D ve ark. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009; 145: 529-535.
25. Kanitakis J. Indirect immunofluorescence microscopy for the serological diagnosis of autoimmune blistering skin disease: a review. *Clin Dermatol* 2001; 19: 614-621.
26. Aoki V, Sousa JX, Fukumori LMI ve ark. Direct and indirect immunofluorescence. *Ann Bras Dermatol* 2010; 85: 490-500
27. Zagorodniuk I, Weltfriend S, Shtruminger L ve ark. A comparison of anti desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in the serodiagnosis of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2005; 44: 541-544.
28. Ng PPL, Thng STG, Mohamed K, Tan SH. Comparison of desmoglein in ELISA and indirect immunofluorescence using two substrates ( monkey oesophagus and normal human skin) in the diagnosis of pemphigus. *Aust J Dermatol* 2005; 46: 239-241.
29. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS. The use of two substrates to improve the severity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1135-1139.
30. Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2012; July 7 [epub ahead of print]
31. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 167-170.
32. Ding X, Aoki V, Mascora JM, ve ark. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profile *J Invest Dermatol* 1997; 109: 592-596.
33. Zone J. The value of desmoglein 1 and 3 antibody ELISA testing in patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 2009; 145: 585-586.
34. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007; 11: 462-481.
35. Vu Tn, Lee Tx, Ndoye A ve ark. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. Development of antibodies against keratinocyte cholinergic receptors in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 971-980.
36. Kwon EJ, Yamagami J, Nishikawa T ve ark. Anti-desmoglein IgG autoantibodies in patients with pemphigus in remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1070-1075.
37. Kamilya K, Aoyama Y, Shirafuji Y, ve ark. Detection of antibodies against the non-calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris and their pathogenic significance. *Br J Dermatol* 2012; 167: 252-261.
38. Avgerinou G, Papafraqkaki DK, Nasiopoulou A ve ark. Correlation of antibodies against desmoglein 1-3 with indirect immunofluorescence and disease status in a Greek population with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Jan 5 [Epub ahead of print]
39. Anand V, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Utility of desmoglein ELISA in the clinical correlation and disease monitoring of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Oct 8. [Epub ahead of print]
40. Belloni Fortina A, Faggion D, Pigozzi B, ve ark. Detection of autoantibodies against recombinant desmoglein 1 and 3 molecules in patients with pemphigus vulgaris: correlation with disease extent at the time of diagnosis and during follow-up. *Clin Dev Immunol* 2009; 187864. Epub 2009 Dec 10.
41. Bystry JC, Akman A, Jiao D. Limitations in enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies against desmoglein 1 and 3 in patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1252-1253.