

Pemfiguslu Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

Treatment Approach in Pemphigus

Atıl Avcı¹, Deniz Avcı²

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kayseri

²Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kayseri

ÖZET

Pemfigus, yaygın olmayan, deri ve müköz membranların otoimmün, bülülü bir hastalığıdır. Tedavide birçok ilaç kullanılabilen ve deneme aşamasında ilaçlar olsa da temel tedavi halen kortikosteroidlerdir. Birlikte kullanılan adjuvan ajanlar mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Tedavinin seçimi hastadan hastaya göre değişir. Erken ve doğru tedavi ile mortalite ve morbiditeyi azaltmak mümkündür. Pemfigus tedavisinde ilk basamak hastalığı kısa sürede remisyona sokabilmektir. Ana tedavi ise nonspesifik immünosupresyon üzerine kurulmuştur.

Anahtar kelimeler: Bülüz, deri, otoimmün, pemfigus

Ümraniye Tıp Dergisi 2012;5:17-21

ABSTRACT

Pemphigus is an uncommon, autoimmune and bullous disease of skin and mucous membranes. Although many medicines and experimental drugs can be used in the treatment, corticosteroids is still the main treatment, Adjuvant drugs are used together reduce the mortality and morbidity. Choice of treatment varies from patient to patient. Early and correct treatment can reduce mortality and morbidity, too. The first step in the treatment is achieving remission in a short time. The main treatment is based on nonspecific immunosuppression.

Key words: Autoimmune, bullous, pemphigus, skin

Ümraniye Tıp Dergisi 2012;5:17-21

GİRİŞ

Pemfigus terimi, derinin ve mukoz membranların bir grup otoimmün bülülü hastalığını tanımlar. Histopatolojik olarak akantolize bağlı intraepidermal bülüller vardır (Akantoliz epidermis hücrelerinin birbirinden ayrılmasıdır). Pemfigus temel olarak 4 gruba ayrılır. Vulgar tip, foliaseus, paraneoplastik pemfigus ve IgA pemfigus. En sık görülen tip olan vulgar tipte bülüller epidermin derin tabakalarında, bazal tabakanın tam üstünde oluşur (1).

Kortikosteroidler pemfigus tedavisinde temel ilaçlardır. Kortikosteroid tedavisi bulunmadan önce pemfigus vulgaris büyük ölçüde ölümcül; pemfigus foliaseus ise %60 ölümcül bir hastalık idi. Kortikosteroidlerin ve immünosupresif tedavilerin birlikte kullanılmasıyla bu sorunun büyük ölçüde önüne geçildi (2,3).

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Deniz Avcı
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kayseri

Telefon / Phone: +90-352-691-3018

Elektronik posta adresi / E-mail address:
bodidik@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
28 Ekim 2011 / October 28, 2011

Mortalite oranı %6'lara kadar düşürüldü. Ancak pemfigus halen öldürücü olabilen bir hastalıktır (2,3). Ölüm sebebi sıklıkla immün yetmezliğe bağlı gelişen enfeksiyonlardır (4). Ayrıca hastalığın şiddeti, yaygınlığı, ileri yaş ve tedavi komplikasyonları da sık ölüm sebeplerindedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda mortalite oranı %6-14 arasında bildirilmiştir (27,28,29). Seyir ve prognoz nasıl gelişeceği önceden tahmin edilemez (30).

Pemfigus tedavisinde ilk basamak hastalığı kısa sürede remisyona sokabilmektir. Hastalığın kontrolünü ve uzun süreli remisyonu sağlamak için erken sistemik tedavi gerekir. Başlangıçta klinik görünüm sınırlı olsa da yeterli tedavi başlanmazsa hastalık yaygınlaşabilir. Tedavinin kritik noktası otoantikor sentezini baskılamaktır. Ancak günümüzde sadece desmoglein otoantikorlarını baskılayacak herhangi bir tedavi yaklaşımı yoktur. Bu yüzden hastalığın tedavisi nonspesifik immünosupresyon üzerine kurulmuştur (6).

Tedavi seçimini hastalığın başvuru sırasındaki şikâyeti belirler. Ayrıca hastanın yaşı, genel durumu, gebelik, diyabet, hipertansiyon, tüberküloz, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı gibi eşlik eden sistemik hastalıklar tedavi seçimini etkilemektedir (7).

KORTİKOSTEROİDLER

1) Topikal Kortikosteroidler: Hafif pemfigus olgularında güçlü topikal kortikosteroidler faydalı olabilir. Özellikle pemfigus foliaceus ve eritematozusta sistemik yan etkilerden korunmak için parenteral yerine klobetazol dipropiyonat gibi topikal ilaçlar %0.005 formunda kullanılabilir. Ancak hastalığın kontrolünü sağlamak mümkün değildir (5).

2) İntralezyonel kortikosteroidler: Az sayıda lezyon varsa sistemik tedavinin dozunu düşük tutmak amacıyla kullanılabilir (5).

3) Sistemik kortikosteroidler: Mutlak bir kontrendikasyon yoksa ilk seçenektirler. Klinik iyileşme birkaç gün gibi kısa sürede görülmeye başlar. Ortalama 2-3 haftada vezikül ve bül çıkışı durur, 6-8 haftada tam remisyona sağlanır (9,10). Direkt olarak immun sistem hücrelerinin nükleer reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu değiştirirler ve proinflamatuvar faktörlerin üretimini baskırlarlar (8).

Sistemik kortikosteroid tedavisi için birçok tedavi protokolü vardır. Bazı otörler aktif ve yaygın hastalığı olanlarda hastalık aktivitesi suprese olana kadar yüksek doz prednizolon vermeyi önermektedir. Bazıları ise orta veya düşük doz prednizolona ek olarak immunsupresiflerin kullanılmasının mortalite ve komplikasyon oranını düşüreceğini savunmaktadırlar.(9). Genellikle önerilen yöntem 100 mg/gün'den düşük dozda tedaviye başlanması bir hafta içinde yanıt alınırsa tam remisyona kadar tedaviye devam edilmesi, daha sonra kademeli bir şekilde haftada veya 10 günde bir doz düşürülmesi şeklindedir. Eğer başlangıç dozuna yanıt alınamazsa doz yükseltilmesi ve diğer bir ajanın da eklenmesi (immunsupresifler gibi) uygun olacaktır (10).

Sistemik kortikosteroidlerin karbonhidrat, protein, yağ, kalsiyum metabolizması ve sıvı-elektrolit dengesi üzerine yan etkileri vardır. Uzun süre kullanılmaları birçok toksisiteye neden olabilir. Tedavinin birden kesilmesi halinde ateş, halsizlik, artralji, myalji ve nadiren akut adrenal yetmezlik gelişebilir. Uzun süreli kullanımlarında ise glukoz intoleransı ya da aşikar hiperglisemi, hiperlipidemi, cushingoid görünüm, hipokalemi, ödem, hipertansiyon ve ateroskleroz, myopati, psikiyatrik tablolar, Konvulsiyon eşliğinde azalma, gelişme geriliği, obezite ve sekonder amenore,

osteoporoz ve osteonekroz, glokom ve katarakt, gastrointestinal kanama, pankreatit ve hepatosteatoz, enfeksiyon ve sepsis, deride atrofi, akne ve hipertrikoz gibi yan etkiler gelişebilir (10,11).

Tedavi üç aşamaya ayrılabilir. İlk aşama kontrol fazıdır ve hastalık aktivitesi baskılanana kadar tedavi dozunu artırma prensibine dayanır. Yeni lezyon oluşumunun durması, kaşıntı şikayetinin kaybolması ve mevcut lezyonlarda iyileşmenin başlaması hastalık aktivitesinin baskılandığını gösterir. Kontrol fazı birkaç hafta sürer (12). Eğer 5-7 gün içinde cevap alınmazsa doz %50-100 oranında artırılmalıdır (5). İkinci aşama sağlamaştırma fazıdır. Alevlenmeyi en aza indirebilmek için lezyonların büyük kısmı epitelize oluncaya kadar doz azaltılmamalıdır. Sağlamaştırma fazı da birkaç hafta sürer. Son aşama olan sürdürme fazında hastayı remisyonda tutacak en düşük dozla idameye geçilir (12). Her 2-4 haftada bir dozun 10-20 mg azaltılması önerilmektedir. Tedaviyi kesmeden önce serum kortizol seviyesine bakılmalıdır. Kan kortizölü 10 mikrogr/dl'nin üzerindeyse bazal adrenal kortizol sekresyonu yeterlidir ve kortikosteroid tedavisi kesilebilir (7,8).

Pulse intravenöz kortikosteroidler

Pulse tedavi demek bir ilacın yüksek dozda ve aralıklı olarak verilmesidir. Genellikle metilprednizolon 1 gr/gün 5 gün üst üste verilir. Bu tedavinin amacı oral tedaviye göre daha hızlı ve etkili hastalık kontrolüdür. Böylece kortikosteroidlerin uzun süre kullanımına bağlı gelişen yan etki riskleri azaltılır. Ciddi ve dirençli pemfiguslarda düşünülmalıdır (5).

Carson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sadece steroid olanlara oranla, kortikosteroid+ azatiopürin alanlarda mortalite ve morbidite önemli ölçüde azalmıştır

Kortikosteroid tedavisine cevap alınamazsa veya şiddetli yan etkiler gelişirse diğer immunsupresif ajanlar alternatif veya adjuvan olarak kullanılabilirler (7).

ADJUVAN AJANLAR

Etkilerinin başlangıç hızlarına göre hızlı etki gösterenler ve yavaş etki gösterenler olarak ikiye ayrılabilir

lirler. Hızlı etki gösterenler; tedaviye yanıtız ya da şiddetli olgularda hastalık aktivitesini baskılamak amacıyla kullanılan intravenöz immunglobulin ve plazmaferezdir. Yavaş etki gösterenler ise; sağlamaştırma ve idame aşamasında steroid ihtiyacını azaltmak için tedaviye eklenen azatioprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, siklosporin ve metotreksat gibi immunsupresifler ya da altın, dapson ve antimalaryaller gibi antiinflamatuvarlardır (3).

Azatioprin

Etkili, ucuz ve az yan etkiye sahiptir. Bu yüzden pemphigusta ilk tercih edilen immunsupresif adjuvan ajandır (9). Daha düşük toksisite ve daha düşük malinite riski sebebiyle özellikle genç hastalarda tercih edilebilir (7). DNA ve RNA sentez ve tamir mekanizmalarını inhibe eden bir purin analogudur. Aktif metaboliti 6-merkaptopurine dönüşür. T ve B lenfositte afinitesi olduğundan dolayı immunsupresif etki gösterir. Maksimum immunsupresyon etkisi 6-12 hafta sonra ortaya çıkar. İlk etkisi 6 haftadan önce ortaya çıkmadığından pemfigus hastalarında monoterapide uygun seçenek değildir (5). Günümüzde kortikosteroidlerle birlikte kullanımı pemfigusta standart tedavi haline gelmiştir (13). Önerilen başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gün'dür. En fazla 5 mg/kg/gün'e kadar doz artırılabilir (6). Standart doz 100-150 mg/gün'dür. En önemli ve en korkulan yan etkisi pansitopeni ile kendini gösteren miyelosupresyon tablosudur. Mümkünse tedaviye başlamadan tiyopurin metiltransferaz düzeyine bakılmalıdır çünkü bu enzim eksikliği olanlarda yan etki daha belirgindir (14). Enzim eksikse 0.5 mg/kg/gün gibi düşük dozlarda tedaviye başlanmalıdır (9). Diğer yan etkiler bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yakınmalar, toksik hepatit, pankreatit, deri döküntüleri, alopesi, ipersensitivite sendromu, ateş, fırsatçı enfeksiyonlar, polinöropati ve onkogenitedir (14). Azatiopurin ve aktif metabolitleri plasentayı geçer ve teratojenite riski vardır. Bu yüzden gebelerde kontrendikedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda çok dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluklarında ise doz azaltılmalıdır. Tedavi boyunca ve tedaviden önce karaciğer ve böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Tam kan sayımı da yapılmalıdır

(14,17). Sistemik kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra 3-12 ay kadar devam edilebilir (20).

Siklofosfamid

Tedavide tek başına etkisiz olup kortikosteroidlerle kombine edilince iyi sonuçlar alınabilir (9). Azatiopurinden daha etkili bir alkilleyici immunsupresif ajandır. DNA çift sarmalları arasında çapraz bağlar kurarak mitotik aktiviteyi bozar. Karaciğerde metabolize olur ve böbrekler yoluyla atılır. Azotiopurinin etkili olmadığı olgularda 1-3 mg/kg/gün dozunda oldukça etkili bir ilaçtır. İlaç yan etkileri arasında miyelosupresyon, gastrointestinal sistem yakınmaları, steril hemorajik sistit, nefrotoksisite, hepatotoksisite, kardiotoksisite, kalıcı infertilite ve sterilite, fırsatçı enfeksiyonlar, mukoza ülserleri, alopesi ve interstisyel akciğer fibrozisi vardır (9,13). Toksik metabolitleri azaltmak için bol su ile birlikte alınmalıdır (6). Mutajenik ve karsinogenik bir ilaçtır. Uzun süreli kullanımda başta mesane karsinomu olmak üzere akut miyelositer lösemi ve lenfoma gibi malinitelere neden olabilir (13). Malinite olasılığı maruziyetten 20-30 yıl sonra ortaya çıktığından yaşlı bireylerde pemfigus tedavisinde siklofosfamid tercih edilebilir (6). Gebelerde kesin kontrendikedir. Tedavi sırasında haftada bir tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki, ayda bir de böbrek ve karaciğer fonksiyonları bakılmalıdır (9,13). Siklofosfamid kortikosteroidlerde olduğu gibi pulse tedavi şeklinde de ayda bir olmak üzere yapılabilir. Bu uygulama daha az etkili olsa da aynı zamanda daha az toksiktir (15,16). Sonra idame tedavisine oral siklofosfamid ile devam edilebilir (9).

Mikofenolat Mofetil

Zayıf organik bir asittir ve inozin monofosfat dehidrogenaz kompetitif inhibitörüdür. Purin sentezini inhibe ederek T ve B lenfosit fonksiyonlarını baskılar. Günlük 2-2.5 gr dozunda ikiye bölünmüş olarak kortikosteroidlerle birlikte kullanılabilir. Remisyon için en az 8 hafta gereklidir. Monoterapide başarılı olduğunu bildiren birkaç çalışma da mevcuttur (9). Genellikle iyi tolere edilmektedir. Kan basıncını, böbrek fonksiyonlarını, kolesterol ve trigliseridi etkileme-

mektedir. Buna karşın bazen bulantı-kusma ve diya-reye neden olabilmektedir (23,24,25). Son çalışmalara göre kortikosteroidlerin ve azatiopurin kullanılmadığı olgularda önerilmektedir (21). Yine lupus nefritinde de başarıyla kullanılmaktadır (23,24,25). Ancak kullanımda deneyim arttıkça ileride ilk tercih bile olabilecek bir ajandır (21).

Metotreksat

Bir folik asit antagonistidir. Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA, RNA ve protein sentezini durdurur (13). Kortikosteroid yan etkilerinden kaçınmak için kullanılabilir. Sık görülen yan etkileri arasında hepatotoksisite, nefrotoksisite, kemik iliğinin baskılanması, bulantı-kusma, oral ve gastrointestinal sistem ülserleri, alopesi, deri döküntüleri, interstisyel pnömoni ve oligospermi vardır (13). Kortikosteroidlerin güvenli bir şekilde azaltılmadığı durumlarda 12 mg/hafta dozunda kullanılır. Ancak tek başına pemfigusta etkisiz gibi gözükmemektedir (7,10). Yapılan birçok çalışmaya göre metotreksat pemfigusta yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olduğu bulunduğu için pratik olarak pemfigus tedavisinde pek yeri yoktur. Ancak diğer tedavilere cevap alınamazsa seçenek olabilir (10).

Altın Tuzları

Bir dönem pemfigus tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Etki mekanizması tam bilinmez (9). Kortikosteroidlerle birlikte oral veya intramuskuler şekilde kullanılabilir (22). Başlangıç dozu birçok çalışmaya göre 50 mg/hf'dir. İlacın asıl etkisi tedaviden ortalama 6 ay sonra ortaya çıkar. Monoterapide bile etkili bulunsa da kortikosteroidlerle birlikte kullanmak daha uygun olur (9). Tedavideki etki gücü daha düşük olsa bile infertilite ve karsinomlara yol açmaması sebebiyle tercih edilebilir (7).

Siklosporin

T lenfositlerde sinyal üretimini baskılayarak başta IL-2 olmak üzere bazı lenfokinlerin salınımını engelleyerek etki gösterir. Temelde hücresel immünite üzeri-

ne etkilidir. Karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemiyle metabolize edilir. Yan etkileri arasında böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hiperlipidemi, tremor, hirsutizm ve gingival hiperplazi sayılabilir (7). Birçok klinik çalışmada pemfigus tedavisinde yeri olmadığı vurgulanmaktadır (11,17).

Tetrasiklin

Hafif pemfiguslu olgularda tek başına veya nikotinamid ile birlikte denenebilir. Önerilen doz 2 gr/gün'dür. Ancak tedavi değeri oldukça düşüktür (9,10).

Dapson

Antiinflamatuvar etkisi olan bir sülfon türevidir. 100-300 mg/gün dapsonun kortikosteroidlerle birlikte kullanımının pemfigusta etkili olduğunu gösteren birkaç yayın bulunmaktadır (13). Ancak pemfigus vulgaristen çok pemfigus foliaceusta daha etkili gibi gözükmemektedir. Dapson ayrıca IgA pemfigusu ve pemfigus herpetiformis tedavisinde de ilk seçenektir. Özellikle glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olanlarda hemoliz ve methemoglobinemiye yol açması kullanımını sınırlar (7).

İmmunglobulin Tedavisi

Yüksek dozlarda kullanılan insan immunglobulini, etkisinin hızla başlamasından dolayı tercih edilebilir. Kortikosteroidden kaçınılması gereken durumlarda özellikle tercih edilen bir ajandır. 1,2-2 gr/kg dozlarında oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (5). Dezavantajlarının başında pahalı olması ve uzun süreli remisyan sağlamaması gelmektedir (6).

Plazmaferez

Serumdaki patojenik antikor miktarını azaltmada en etkili yoldur (6). Hastanın kanı alınır, bir filtre yardımıyla hücresel elemanlar ayrılır ve hastaya geri verilir. Bu şekilde kan mevcut olan otoantikordlardan temizlenmiş olur (7). Pulse siklofosfamid tedavisiyle birlikte kullanılırsa pemfigus kısa süre içinde kontrol altına alınabilir (6).

İmmunoferez

Plazmafereze kıyasla daha az etkili ve daha pahalı bir yöntemdir (9).

Ekstrakorporeal Fotokemoterapi

Diğer tedavilere dirençli pemfigus olgularında denenebilir. Önce sistemik psoralen verilir, sonra kan alınır ve santrifüjden geçirildikten sonra plazma UVA'ya maruz bırakılır, hücresel elemanlarla birleştirildikten sonra tekrar hastaya verilir (7).

Ayrıca literatürde, pemfigus foliaceuslu 3 olguda

hidroksiklorokin ve sistemik kortikosteroid kombinasyonu başarılı bulunmuştur (18).

Sistemik retinoid ve kolşisin kombinasyonunun Ig A pemfigusunda başarısı bildirilmiştir (11).

Rutiksimab (Anti-CD20 monoklonal antikor) ile iyileşen paraneoplastik pemfigus olgusu bildirilmiştir.(19).

Pemfigusta tedavinin sonlandırılması büyük ölçüde klinik gözleme dayanır ancak immunfloresan çalışmalarla desteklenmesi daha uygun olur. Direkt immunfloresan negatifse relaps riski %13-27, pozitifse %44-100 oranında bildirilmiştir. İndirekt immunfloresan negatifse bu oran %24 iken pozitif ise %57'ye kadar yükselir (11).

KAYNAKLAR

- Lewer WF. Pemphigus and Pemphigoid. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1965.
- Stanley JR. Therapy of pemphigus vulgaris. Arch dermatol 1999; 135: 76.
- Bystryń JC, Steinmann NM. The adjuvant therapy of pemphigus: an update. Arch Dermatol 1996; 132: 203.
- Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. J Am Acad Dermatol 1982; 7: 221.
- Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2003; 149: 926-937.
- Mimouni D, Anhalt GJ. Pemphigus. Dermatologic therapy 2002; 15: 362-368.
- Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases. Pharmacology and therapeutics. J AM Acad Dermatol 2004; 51: 859-877.
- DeHoratius DM, Sperber BR, Werth VP. Glucocorticoids in the treatment of bullous disease. Dermatologic therapy 2002; 15: 298-310.
- Toth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. Clin Dermatol 2001; 19: 761-767.
- Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2003; 149: 926-937.
- Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 859-877.
- Bystryń JC. How should pemphigus be treated? J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16: 562-563.
- Eken A, Can SP, Soyuer Ü: Dermatolojide Klinik ve Laboratuvar Takip Gerektiren Sistemik İlaçlar: Kayseri, Erciyes Üniversitesi Matbaası,1993; 25-98.
- Mimouni D, Noursari HC. Inhibitors of purine and pyrimidine synthesis. 2002; 15: 311-316.
- Fleischli ME, Valek RH, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. Arch Dermatol 1999; 135: 57-61.
- Hayag MV, Cohen JA, Kerdel FA. Immunoablative high-dose cyclophosphamide with out stem cell rescue in a patient with pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 1065-1069.
- Ioannides D, Chrysomallis F. Ineffectiveness of cyclosporine in the treatment of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 2000; 136: 868-872.
- Hymes SR, Jordon RE. Pemphigus foliaceus. Use of antimalarial agents as adjuvant therapy. Arch Dermatol 1992; 128: 1462-1464.
- Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet J. Rutiximab for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. Arch Dermatol. 2001; 137: 269-272.
- Korman NJ. New immunomodulating drugs in autoimmune blistering diseases. Dermatol Clin 19: 37-48.
- Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 645-652.
- Wojnarowska F, Eady RAJ, Burge SM. Textbook of Dermatology. 6th edition, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998: 1817-1897.
- Riskalla MM, Somers EC, Fatica RA, McCune WJ. Tolerability of Mcoophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003; 30: 1508-12.
- Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. J Rheumatol 2005; 32:1047-52.
- Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. Rheumatology (Oxford) 2002; 41: 876-82.
- Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 645-652.
- Aytekin S Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1990-1999 yılları arasında takip edilen pemfiguslu olguların klinik özellikleri. XIV. Prof. Dr. Lütü Tat Sempozyumu Program ve Özet Kitabı. Ankara 1999; 102-103.
- Azizerli G, Çiloğlu A, Murat A, Sarıca R. Pemfigus grubu 118 hastada Tedavi Sonuçları. XIII. Ulusal Dermatoloji Kongre Kitabı. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi. 1990; 687-692.
- Metin A, Çalka Ö, Sert Cesur R. 1994-2000 yılları arasında kliniğimize başvuran pemfigus hastalarının klinik özellikleri. Lepira Mecmuası 2001; 32: 17-28.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology 2nd edition: Springer 2000.