



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
ENFLAMATUAR YANITIN PSİKİYATRİK KOMORBİDİTE VE
BİLİŞSEL İŞLEVLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba KOCACENK

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Erdem DEVECİ

İSTANBUL 2016

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
ENFLAMATUAR YANITIN PSİKİYATRİK KOMORBİDİTE VE
BİLİŞSEL İŞLEVLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba KOCACENK

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Erdem DEVECİ

İstanbul, Eylül 2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLolar LİSTESİ	vi
KISALTMALAR ve SEMBOLLER	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psikodermatoloji ve Tarihçesi	3
2.2. Psoriasis	4
2.2.1. Tanım.....	4
2.2.2.Tarihçe	4
2.2.3. Epidemiyoloji	5
2.2.4. Etyoloji	6
Genetik Faktörler	6
Tetikleyiciler.....	6
2.2.5. Psoriasisin histopatolojisi.....	7
2.2.6. Psoriasisin Patogenezi.....	8
Psoriasisde potansiyel sitokin ağı.....	9
2.2.7. Klinik.....	11
Plak psoriasis	11
Guttat psoriasis	11
Püstüler psoriasis.....	11
Eritrodermik psoriasis.....	12
2.2.8. Seyir ve prognoz	12
2.2.9. Klinik Skorlama	13
2.2.10. Tedavi	13

2.3. Psoriasis ve Psikopatoloji.....	14
2.3.1. Psoriasisde psikiyatrik komorbidite	15
2.4. Psoriasis - Depresyon Bağlantısı - Ortak Patogenetik Mekanizmalar	18
2.4.1. Stresin Psikonöroimmünolojik Etkileri.....	19
2.4.2. Psoriasis ve Depresyonun İmmünolojik Temelleri	23
2.4.3. Depresyon Patofizyolojisinde Enflamasyonun Rolü.....	27
2.4.2. Psoriasis - Depresyon- Bilişsel Bozulma ve Oksidatif Nitrosative Stres....	29
2.5. Amaç ve Hipotezler	35
2.5.1. Amaç	35
2.5.2. Hipotezler	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
3.1. Dahil Edilen Hasta ve Kontroller.....	36
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	36
3.3. Araştırmada Kullanılan Ölçekler ve Testler.....	37
3.3.1. Beck Depresyon Envanteri	37
3.3.2. Beck Anksiyete Envanteri	37
3.3.3. K-A-S Sözel Kısa Akıcılık Testi.....	37
3.3.4. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi.....	38
3.3.5. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi	39
3.3.6. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi	39
3.4. Biyokimyasal İnceleme.....	41
3.4.1. Serum TNF- α ve IL-6 Düzeyleri Ölçümü	41
3.4.2. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidatif Stres Ölçümü.....	41
3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi.....	43
3.5. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR VE YORUM	44
4.1.Katılımcıların Demografik Özelliklerine İlişkin Bulgular.....	44
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	71
KAYNAKLAR.....	72

TEŞEKKÜR

Psikiyatri uzmanlık eğitimim süresince bilimsel bir çalışma ortamında, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, katkıları ve eleştirileriyle mesleki gelişimimde önemli yeri olan değerli hocam Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a ve asistanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım, tez sürecimde yardımlarını, bilgilerini, desteklerini ve sabrını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Erdem DEVECİ'ye ve birlikte çalışma imkanı bulduğum değerli hocalarım Doç., Dr. Emel KOÇER, , Yrd. Doç. Dr. Aynur GÖRMEZ, Öğr. Gör. Dr. Ahmet ÖZTÜRK'e

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma özellikle motivasyonel desteklerini hiç eksik etmeyen Dr. Demet ZİHNİ ve Psk. Çiğdem KINIK'a ve diğer psikolog arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ekibine, yardımcı sağlık personellerine, kliniğimiz ve polikliniğimizin tıbbi sekreterlerine ve güvenlik görevlilerimize,

Son olarak; beni özveriyle yetiştiren ve eğitime başladığım ilk günden itibaren desteklerini esirgemeyen sevgili aileme,

Teşekkürlerimle...

ÖZET

Psoriasis toplumda yaygınlığı %1-2 olan değişik klinik görünümüleriyle yaygın, kronik, enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psoriasis yaşam kalitesini diğer sistemik hastalıklar kadar etkilemesi ve eşlik eden kardiyovasküler, metabolik ve psikiyatrik komorbiditeleri ile cilde sınırlı bir hastalıktan ziyade sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Psoriasisin kronik inflamasyonla giden multisistemik bir hastalık olmasından dolayı, artan proenflamatuvar sitokinlerin mikrovasküler hasar, aterogenez ve nöronal strese neden olarak hem psikiyatrik komorbiditelerle hem de kognitif bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Tüm bu varsayımlar eşliğinde, bu çalışmanın amacı psoriasis hastalarında psikiyatrik komorbidite ve nörobilişsel fonksiyonları, oksidatif stres belirteçleri olan TOS, TAS ve OSI'ini ve proenflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa ve IL-6 düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak, oksidatif stres ve enflamasyonun psoriasis hastalarındaki psikiyatrik komorbidite ve bilişsel işlevler ile ilişkisini incelemektir.

Çalışmaya dermatoloji polikliniğinde psoriasis tanısı ile takip edilen toplam 37 hasta ve sosyodemografik olarak eşleştirilmiş 37 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Psoriasis grubunda serum TNF-alfa, IL-6, TOS ve OSI düzeylerininin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bununla birlikte psoriasis hastalarında nöropsikolojik testler aracılığı ile bellek, sözel akıcılık, frontal ve dikkatle ilgili bilişsel fonksiyonları değerlendirerek kontrol grubu ile karşılaştırdığımız bu çalışmada psoriasis hastalarında öğrenme, hatırlama ve sözel akıcılık skorları ile Wisconsin kart eşleştirme testinde tamamlanan kategori sayısının kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak bölünmüş dikkat, işlem belleği, yürütücü işlevleri değerlendiren nörobilişsel test skorlarında psoriasis hastaları ile sağlıklı kontroller arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda psoriasis hastalarındaki öğrenme, hatırlama, sözel akıcılık bilişsel alanlarındaki bozulmanın oksidatif stres, inflamasyon ve depresyon, anksiyete düzeyleri ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Psoriasis hastalarındaki nörobilişsel bozulmanın altta yatan mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik daha geniş örneklem büyüklüğünden oluşan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Psoriasis is a common, chronic, inflammatory skin disease with the prevalence of %1-2. Because of its effect on quality of life and cardiovascular, metabolic and psychiatric comorbidities, psoriasis is defined as a systemic disease rather than a disease limited to the skin. Psoriasis is known as a multisystemic disease with chronic inflammation. Increased proinflammatory cytokines are also thought to be associated with both psychiatric comorbidities and cognitive impairment as a result of microvascular damage, atherogenesis and neuronal stress. In agreement with all these assumptions, we aimed to compare psychiatric comorbidities and neurocognitive functions, oxidative stress markers TOS, TAS and OSI, and proinflammatory cytokines TNF-alpha and IL-6 levels in psoriasis patients with healthy controls and to assess the effects of oxidative stress and inflammation on psychiatric comorbidity and cognitive functions.

A total of 37 patients followed up in dermatology department, with the diagnosis of psoriasis and sociodemographically matched 37 healthy volunteers were included in the study. Serum levels of TNF-alpha, IL-6, TOS and OSI were higher in psoriasis group. Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory scores were statistically significantly higher in patients with psoriasis compared to the control group. In this study we found that the number of categories completed in the Wisconsin card matching test and the recall, learning and verbal fluency scores in psoriasis patients were significantly lower than the control group. However, no significant difference was found between the psoriasis patients and healthy controls in the neurocognitive test scores evaluating split attention, processing memory. At the same time, it was found that the impairment in learning, remembrance, verbal fluency in psoriasis patients were not associated with oxidative stress, inflammation and depression, anxiety levels. We suggest that further studies with larger sample should be done to better understand the underlying mechanisms of the neurocognitive impairment in psoriasis patients.

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Değişkenlere ilişkin Kolmogorov-Smirnova Normal Dağılım Analizi	44
Tablo 2: Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Sonuçlarının Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri	45
Tablo 3: Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçek Skorlarına Göre Hasta Ve Kontrol Grubunda Depresyon ve Anksiyete Şiddetinin dağılımı.....	46
Tablo 4: Bilişsel Test Sonuçlarının Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri	47
Tablo 5: Enflamasyon ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri	48
Tablo 6: Hasta-Kontrol Grubu Bilişsel Test Skorlarının Farklılaşma Durumuna Ait T-testi Sonuçları	48
Tablo 7: Hasta-Kontrol Grubu Bilişsel Test Skorlarının Farklılaşma Durumuna Ait Mann-Whitney Testi Sonuçları	50
Tablo 8: Hasta-Kontrol Grubu Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorlarının Farklılaşma Durumuna Ait T-testi Sonuçları	51
Tablo 9: Katılımcıların Kan Parametrelerinin Hasta-Kontrol Grubuna Göre Farklılaşma Durumuna Ait T-testi Sonuçları	51
Tablo 9: Hasta- Kontrol Grubu Enflamasyon ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Farklılaşma Durumuna Ait Mann-Whitney Sonuçları	52
Tablo 10: Hasta Grubunda TNF-Alfa Değeri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları.....	52

Tablo 11: Hasta Grubunda TNF-Alfa Değeri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları	53
Tablo 12: Hasta Grubunda IL-6 İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları	54
Tablo 13: Hasta Grubunda IL-6 İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları	55
Tablo 14: Hasta Grubunda TAS, TOS, OSI Değeri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları	55
Tablo 15: Hasta Grubunda TAS, TOS, OSI Değeri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları.....	56
Tablo 16: Hasta Grubunda Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorları İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları.....	57
Tablo 17: Hasta Grubunda Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorları İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları.....	58
Tablo 18: Hasta Grubunda Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorları İle IL-6, TNF-alfa, TAS, TOS Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları	59
Tablo 19: Hasta Grubunda Beck Depresyon Skorları İle OSI Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları	59
Tablo 20: Hasta Grubunda Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorları İle Hastalık Süresi Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları	60
Tablo 21: Hasta Grubunda Hastalık Süreleri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları.....	60
Tablo 22: Hasta Grubunda Hastalık Süreleri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları	62

KISALTMALAR ve SEMBOLLER

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
HPA	Hipotalamopituiter Adrenal
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
Ig	İmmunglobulin
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NK	Natural Killer
SOD	Süper Oksit Dismutaz
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
TAS	Total Antioksidan Status
Th	T Helper
TGF	Transforming Growth Faktör
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TOS	Total Oksidatif Stres
NK	Natural Killer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis toplumda yaygınlığı %1-2 olan değişik klinik görünümüleriyle yaygın, kronik, enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Plaklardan yaygın tutuluma kadar değişebilen bir kliniğe sahip olan psoriasis, nüks ve iyileşme dönemleriyle beraber yaşam boyu devam etmesi, ömür boyu tedavi gereksinimi ile yaşam kalitesini diğer sistemik hastalıklar kadar etkilemesi ve eşlik eden kardiyovasküler, metabolik ve psikiyatrik komorbiditeleri ile cilde sınırlı bir hastalıktan ziyade sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Diğer cilt hastalıklarına kıyasla stresle daha ilişkili olması, hastaların yarısında başlangıçta, %80'inde ise alevlenmelerde majör stresin rol oynaması psoriasisin psikosomatik cilt hastalıkları içinde psikiyatrik yönü en çok araştırılan hastalık olmasına neden olmuştur.

Ruhsal etkenlerin psoriasisin ortaya çıkışında ve alevlenmelerinde rol oynadığı bilinmekle beraber hastalığın kronik gidişi, beden imajına etkisi, sosyal ve mesleki işlevsellikte yol açtığı olumsuz etkiler de psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışına neden olabilmektedir. Fiziksel etkenlerin, hastalığın algılanma biçimi ve baş etme becerilerinin, kişilik özellikleri ve sosyal destek sistemlerinin yanında sinir sistemi ve derinin her ikisinin de fetüsün ektoderm tabakasından kaynaklanması ve aralarındaki etkileşimin yaşam boyu devam etmesi, derinin vücudun en geniş ve en fazla nöral reseptöre sahip organı olması, stres ve emosyonların sinir sistemi, immün sistem ve hormonal sistemi etkilediği yollar ve hem cilt hem de beyni etkileyen oksidatif stres gibi faktörlerin de psoriasisle eşlik eden psikopatolojinin gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle psoriasis gibi psikiyatrik bozuklukların sıklıkla eşlik ettiği medikal hastalıklarda psikososyal faktörlerin, hastalığın neden olduğu psikolojik distresin yanında olası ortak patogenetik mekanizmaların aydınlatılması da giderek önem kazanmaktadır.

Psoriasisin immün bir hastalık olduğu bilinmekle birlikte kardiyovasküler hastalık, diyabet, irritabil bağırsak sendromu ve depresyon gibi hastalıkların sıklıkla eşlik etmesi enflamasyonun cilde sınırlı olmayıp sistemik karakterini göstermektedir. Son yıllarda oksidatif hasarın da psoriasis etyolojisindeki rolü giderek önem kazanmaktadır. Psoriasisde antioksidan defans sistemine ait enzimler olan glutatyon peroksidaz, katalaz ve superoksid dismutazın ve total antioksidan kapasitenin azaldığı, MDA ve önemli bir enflamasyon

belirteci de olan nitrik oksidin arttığı ve bu artışın psoriasisin progresyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Bununla birlikte psikiyatrik bozuklukların özellikle de depresyonun patogeneğinde enflamasyon ve oksidatif stresin rolüne dair veriler giderek artmaktadır. Hücre aracılı immün aktivasyon ve enflamasyon özellikle depresyondaki anhedoni, anksiyete benzeri davranışlar, somatik semptomlar, hastalık davranışı ve bilişsel bozulmaya katkıda bulunur. Medikal olarak hasta olan veya inflamasyonun olduğu bireylerde depresyon semptomlarının hastalık semptomlarıyla üst üste binmesi ve özellikle de enflamasyonun psikomotor aktivite ve bilişsel performans üzerindeki etkileri dikkat çekmiştir (1). Enflamasyon ve oksidatif stresin, bilişsel işlevleri bozulmuş nörogenез, sinaptik plastisite ve nöromodülasyona yol açarak etkilediği düşünülmektedir. IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfa'nın kompleks kognitif süreçlerde rol oynayarak öğrenme ve belleği etkilediğini ve TNF-alfanın gecikmiş geri çağırma ile negatif korelasyona sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2, 3).

Psoriasisin de kronik inflamasyonla giden multisistemik bir hastalık olmasından dolayı, artan proenflamatuar sitokinlerin mikrovasküler hasar, aterogenez ve nöronal strese neden olarak hem psikiyatrik komorbiditelerle hem de kognitif bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunu destekler nitelikte, nöropsikolojik testlerle kognitif performanslarının değerlendirildiği çalışmada psoriasis hastalarında özellikle uzun süreli sözel bellek, yürütücü fonksiyonlar ve dikkatte bozulma olduğu gözlenmiştir (4).

Tüm bu varsayımlar eşliğinde, bu çalışmanın amacı psoriasis hastalarında psikiyatrik komorbidite ve nörobilişsel fonksiyonları, oksidatif stres belirteçleri olan TOS, TAS ve OSI'ni ve proenflamatuar sitokinler olan TNF-alfa ve IL- 6 düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak, oksidatif stres ve enflamasyonun psoriasis hastalarındaki psikiyatrik komorbidite ve bilişsel işlevler ile ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psikodermatoloji ve Tarihçesi

Derinin bireysel varoluşumuzdaki yeri bebeklik çağından itibaren annenin dokunması okşaması açısından ödüllendirme kaynağı olması ile başlar, utanma kırgınlık gibi emosyonlarımızın istemsiz olarak dışa vurum kaynağı olmasıyla devam eder.

Bebeklikten yetişkinliğe giden sosyalleşme sürecinde önemli rol oynayan (Domonkos 1971, Koblenzer 1983) deri bu süreçte bir nevi duygularımızın dışa vurum organı veya kaygının boşalım yeri olabilmektedir. Ingram'ın 1933 yılında deriyi zihnin bir uzantısı olarak tanımlaması da derinin zihinsel süreçlerin temsilindeki önemine dikkat çekmektedir. (1933)

Aslında ruh ve deri arasındaki ilişkinin ortaya konmaya başlanması Hipokrates (MÖ 460- 370)'e kadar uzanmaktadır . Beyin ve derinin embriyonel dönemde aynı ektoderm tabakasından gelişmesiyle başlayan birlikteliğinin yaşam boyu birbirlerini etkiledikleri çeşitli bağlantılarla devam ettiği düşünülmektedir.. (Koblenzer, 1983)

Bu nedenle de psikiyatri ve dermatoloji arasındaki ilişki ve etkileşime dayanan ortak bir çalışma alanı olan ‘‘Psikodermatoloji’’ var olan psikosomatik tıp içinde yeni bir disiplin olarak ortaya çıkar. Psikodermatolojinin tarihsel süreçteki varlığının Heinroth tarafından psikosomatik teriminin kullanılmaya başlandığı 1818 yıllarında başladığı kabul edilebilir. Psikodermatolojinin kurucularından sayılan Psikiyatrist Herman Musaph psikanaliz konusundaki bilgi ve deneyimleri ile cilt hastalıklarındaki ruhsal– duygusal faktörlerin rolünün daha ayrıntılı olarak irdelenip anlaşılmasına olanak sağlamış ve özellikle de psoriasis, artefakt dermatiti ve kaşıntı ile ilgili psikosomatik alanda birçok çalışmanın ortaya konmasında öncü olmuştur. Musaph psikosomatik belirtilerin, agresif bir dürtünün neden olduğu enerjinin organik işlevler üzerine aktarılmasıyla ortaya çıkabildiğini öne sürmektedir.

Bir başka psikanalist Anziue ise dermatolojik hastalıkların benlik ve narsistik yapıdaki yetersizliklere bağlı ortaya çıkabileceğini ve bu hastalarda uygulanan Rorschach testi sonuçlarıyla da bedenin yüzeyel bölgelerinde görülen semptomların koruyucu bir işlev

görebildiğini ileri sürmüştür. Derinin kendimizi dış dünyaya sunmadaki önemi ve en gözle görülebilen organ olmasından dolayı somatizasyona eğilimli kişilerde görülen deri lezyonlarının emosyonların ifade edilmesini sağlayarak gerilimi azaltmada tercih edilen bir yol olabileceğini düşündürmektedir.

Psikiyatri ve dermatolojinin birleştiği bu alandaki psikodinamik çalışmaların dışında, özellikle son 20 yıllık dönem içerisinde yapılan cilt ve psişe arasındaki iki yönlü bu ilişkiyi açıklamaya yönelik psikofizyolojik ve psikonöroimmünolojik çalışmalarla da bu konuda önemli bilgiler sağlanmıştır.

2.2. Psoriasis

Bu bölümde; psoriasis hastalığının tanımı, epidemiyolojisi, etiyoloji ve patogenezi, tanısız, klinik özellikleri ve tedavisi hakkında genel bilgiler verilmiştir.

2.2.1. Tanım

Psoriasis eritemli skuamli hastalıklar grubunda tanımlanmış, genetik olarak predispoze bireylerde mekanik, UV, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar ya da psikolojik stres gibi dış tetikleyicilerin etkisiyle ortaya çıkabilen kronik enflamatuar bir deri hastalığıdır.

Karakteristik lezyonu hiperproliferasyon ve yoğun enflamatuar infiltrasyon sonucu oluşan üzeri skuamla kaplı eritemli keskin sınırlı lezyonlar olup bu lezyonların renginden dolayı da halk arasında "Sedef Hastalığı" olarak bilinmektedir.

2.2.2.Tarihçe

Yaklaşık 2000 yıllık bir tarihe sahip olan psoriasis tarihinin büyük çoğunluğunu başka bir cilt hastalığı olan lepra ile paylaşmaktadır.

Psoriasis terim olarak ilk olarak Galen tarafından kullanılmış olan yunanca 'spora' yani kaşıntı kelimesinden köken almaktadır. Ancak Galen'in 'psoriasis' olarak tanımladığı şeyin göz kapakları ve skrotumda kaşıntılı lezyonlarla seyreden ve daha çok seboreik dermatitle uyumlu bir klinik tablo olduğu düşünülmektedir.

Kendine özgü lezyonlarıyla psoriasis tanımını ilk ilişkilendirenin Robert Willan (1757-1812) olduğu ancak onun da hastalığın resmi adını lepra olarak kullanmayı tercih ettiği bilinmektedir. (5)

Ferdinand Hebra (1816-1880) Lepra terimini terk ederek psoriasis terimini kullanmaya başlayan olmuştur.

Hastalığın tanımlanmasının ardından ilerleyen yüzyılda ise psoriasisin karakteristik özellikleri tanımlandı. Heinrich Auspitz (1835-1886)'Auspitz bulgusu' olarak bilinen pulların kaldırılmasıyla oluşan noktasal kanamaları tanımlarken 1872'de Heinrich Koebner ise cilt travmasının olduğu alanlarda psoriasis lezyonlarının oluşumunu yani 'Koebner fenomenini tanımlamıştır (6). Avustralyalı patolog W.J. Monroe da psoriatik plaklardaki stratum korneum tabakasındaki nötrofil aggregasyonlarını göstererek bugün Monroe adını taşıyan bu mikroabselerin psoriasisin histolojik özelliklerden biri olduğu görülmüştür (7).

2.2.3. Epidemiyoloji

Psoriasisin dünya nüfusunun %2-3'ünü yani yaklaşık 125 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir (National Psoriasis Foundation.Available from: www.psoriasis.org/about/stats). Ancak psoriasisin dünyada yaygın bir hastalık olmasıyla beraber hastalığın insidansı ekvator bölgelerinde düşük iken kutuplara doğru artmaktadır. Psoriasis prevalansının Japon, Aborijin Avustralyalılar gibi bazı etnik gruplarda da çok düşük olduğu tespit edilmişken kuzey kutbundaki prevalansı %12 ile en yüksektir (8, 9). İnsidans ve prevalans oranlarındaki bu farklılıkların çevresel ve genetik koşulların hastalık üzerindeki etkilerini yansıttığı düşünülmektedir. (10)

Bazı veriler hastalığın kadınlarda daha erken dönemde başladığını göstermekle birlikte yetişkinlikte bu cinsiyet farkının eşitlendiği gözlenmektedir. (11, 12)

Psoriasisde yaşla ilgili çalışmalar bimodal bir dağılım göstermekte ve bu dağılımda her bir piki oluşturan popülasyonların genetik ve fenotipik açıdan ayırıcı özellikleri dikkat çekmektedir. Birinci pike sahip popülasyonların 40 yaşından önce başlangıca sahip olup psoriasis hastalarının %75'ini oluşturduğu ve birinci derece akrabalarında hastalığın ortaya çıkma riskinin daha fazla olduğu diğer pikin ise 55-60 yaşları arasında olup ailesel geçişin daha düşük oranda gözleendiği tespit edilmiştir. (13)

2.2.4. Etyoloji

Psoriasis, multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Günümüzde psoriasis, genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin kombinasyonu ile ve enfeksiyonlar, ilaçlar, endokrin faktörler, psikojenik etkenlerin tetiklemesiyle oluşabilen ve en sık görülen T hücre bağımlı enflamatuvar hastalık olarak kabul edilmektedir.

Genetik Faktörler

Psoriasisın kalıtsal bir hastalık olduğuna ilişkin kanıtlar demografik, epidemiyolojik, aile/ikiz çalışmaları, serolojik ve genetik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda bazı ailelerde psoriasis sıklığının arttığı tespit edilmesi, hastalığın ortaya çıkışında genetik faktörlerin rolüne dikkat çekmiştir. Etkilenen bireylerin birinci derece yakınlarında genel popülasyona göre hastalığın %30 daha sık görüldüğü ve monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre hastalık geliştirme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. (14) Psoriasis riskiyle ilişkili şüpheli 19 gen lokusun tanımlanmış olup özellikle 9 tanesinin tekrarlayıcı bir şekilde psoriasis fenotipiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

Crohn ve romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkili olduğu görülen 3. kromozom uzun kolunda yer alan PSORS5'in de psoriasisle ilişkili olarak tanımlanması immün kökenli bu hastalıkların sıklıkla bir arada görülebilmelerinde genetik faktörlerin de etkili olabileceğini göstermektedir (16).

Tetikleyiciler

Psoriasis alevlenmeleriyle ilişkili olabilecek ve kişiden kişiye göre değişebilmekte olan tetikleyicilerden en sık belirlenenler ; travma, çeşitli enfeksiyonlar, gebelik, sigara ve alkol, çeşitli ilaçlar (lityum, IFN, antimalaryaller, gemfibrozil, NSAID) , iklim, obezite ve psikojenik streştir. (17)

Koebner fenomeni olarak adlandırılmış olan psoriasis alevlenmesi ve deri hasarı arasındaki bağlantı, derinin kimyasal, mekanik ve ultraviyole hasarlarıyla ortaya çıkabilir.

Fiziksel tetikleyicilerin dışında psikolojik stres de psoriasis için iyi bilinen bir tetikleyicidir. Stres alevlenmelerin başlangıcını tetiklediği gibi bu alevlenmelerin süresini de

uzatarak etki edebilmektedir. Ayrıca yaşam kalitesine olumsuz etkisinden dolayı hastalığın kendisinin yol açtığı psikososyal stres de psoriasis alevlenme siklusunu sürdürmektedir (18-20).

Bazı ilaçların kullanımı da psoriasis alevlenmesini tetikler. Lityum kullanan psoriasis hastalarının %50'sinde alevlenme gerçekleşmiştir. Antimalaryal ilaçlardan klorokin ve plaquinilin kullanımdan yaklaşık iki hafta sonra psoriasis tetikleyebildiği gösterilmiştir (20, 21). Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlarla ilişkili vakalardan ötürü enfeksiyonların da hastalığı tetikleyebileceği düşünülmüş bunlardan β hemolitik streptokoklar ise kesin olarak psoriasis tetikleyicisi olarak tanımlanmıştır.

Psoriasis genellikle yaz mevsiminde güneş ışınlarının etkisiyle düzelir ve kış mevsiminde de kötüleşir (22).

Diyet, yaşam tarzı, sigara içimi ve alkol tüketimi gibi faktörler de hastalık seyrini etkileyebilir. Alkolik hastalarda psoriasis normal popülasyondan 3 kat daha sık görüldüğü, sigara içiminin de özellikle palmoplantar püstülozis için risk faktörü olduğu saptanmıştır (23, 24). Sigaranın bu etkisini enflamatuar hücre yoğunluğunu değiştirerek, kerationistlerde kalsiyum girişi ve oksidatif hasara yol açarak ortaya çıkardığı düşünülmektedir (25). Kalorik kısıtlama ve vejeteryan diyetin psoriasisdeki olumlu etkisinin de oksidatif stresi azaltıp antiinflamatuvar sitokinleri arttırması ile ilişkili olabileceği görüşü önerilmektedir.

2.2.5. Psoriasis histopatolojisi

Hastalığın karakteristik histolojik değişiklikleri kan damarlarının dilatasyonu ve çoğalması, epidermiste immature keratinositlerin normale göre yedi kat artmış proliferasyonu yani epidermal hiperplazidir. Retelerin uzaması ve akantoz (kalınlaşma) da epidermal büyümeye neden olurken dermis ve epidermiste enflamatuar hücrelerin artmış infiltrasyonu da söz konusu olan değişikliklerdendir.

Nötrofiller, stratum korneum tabakasında karakteristik Munro mikroabselerini , stratum spinosumda da karakteristik Kogoj spongiform püstüllerini oluştururlar.

Stratum korneum tabakasındaki keratinosit nükleuslarının tutulması ile de aberran intakt nükleus yani parakeratoz gözlenmektedir.

2.2.6. Psoriasisin Patogenezi

Psoriasisin T lenfosit aracılı kronik enflamatuvar bir hastalık olduğu görüşünün önem kazanması ile beraber hastalığın T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı yönündedir.

Psoriasisde hem doğal (naive) hem de kazanılmış (adaptive) immün sistemin aktivasyonu söz konusudur. İmmünolojik bellek oluşturmeyen doğal immüitenin efektör hücreleri ; nötrofiller, NK (natural killer) hücreleri, plazmositoid ve miyeloid dendritik hücreler olup patojenlere karşı ilk yanıtın süratle verilmesinde rol oynarlar. Buna karşın T lenfositlerce oluşturulan kazanılmış immün yanıt yavaş, genellikle günler içinde ortaya çıkarken sonrasında da reaksiyon verilen etkene karşı uzun süreli bir bellek gelişmesine neden olur. Psoriasisin klinik ve immünolojik bulguları immün sistemin bu iki kolundan birindeki bozulmanın zaman zaman öne çıkması ile oluşur (26).

Özellikle de T hücreleri ve dendritik hücreler psoriasis patogenezinde dikkati çeken immünolojik hücreler olmaktadır. İmmün sistemin şefleri olan T hücreleri antijen yüzeylerine göre farklılaşarak psoriatik lezyonlarda aktif bir şekilde bulunan CD4 ve CD8 T hücrelerini oluştururlar .Bu hücrelerden de dermiste baskın olarak bulunan CD 4 T hücreleri dermise invaze olarak psoriasisde lezyon oluşumunu başlatırken CD8 T hücreleri ise epidermiste daha baskın olarak bulunmaktadır.

CD4 T hücreleri Th1 ve Th17 yolakları üzerinden hücre aracılı immün yanıtı neden olarak IL-2, IFN- gama ve en önemlisi de TNF- alfa gibi sitokinlerin bu yolaklar aracılığıyla üretilmesine neden olur.

Yüzeyleri sitokinler için gerekli reseptörleri içermekte olan CD8 T hücreleri ise mezozomlar üzerindeki E-cadherine aracılığı ile epidermise hareket eder. Bu nedenle de CD8 hücrelerinin psoriasisdeki rolünün hücre ölümünden çok sitokin trafiği ile ilgili olduğu ve bunun da etkilenmiş olan deride sitokin yoğunluğuna bağlı olarak premature keratinositlerin ölümünün gerçekleşmemesiyle sonuçlandığı öne sürülmektedir.

NK T hücrelerinin psoriasisdeki fonksiyonlarına açıklık getirilemese de bu hücrelerin salgıladığı IFN- gama'nın hücre aracılı enflamasyonda anahtar rol oynadığı hatta glikolipid gibi antijenler aracılığı ile enflamatuar kaskadı başlattığı ileri sürülmektedir.

Psoriasisde potansiyel sitokin ağı

Doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonlarının gerçekleştirilmesini ve hücreler arası iletişimi sağlayan moleküller, sitokin ve kemokinlerdir.

Dermal ve plasmasitoid dendritik hücrelerin aktivasyonu ile IL-12 ve IL-23 gibi sitokinlerin salınımı sonucunda T hücreleri TH 1 ve TH 17 yönünde farklılaşır ve bu yolların aktive olması da IL-17, IL-22, IFN-gama ve TNF- alfa gibi keratinositlerdeki transkripsiyon faktörlerini aktive eden sitokinlerin artışı ile sonuçlanır (27).

Keratinositlerin kendisi de çok sayıda sitokin üreterek derideki enflamatuar reaksiyonu yönetebilmektedirler. Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22 psoriasisdeki keratinosit proliferasyonunu uyaran en temel faktörlerdir (28, 29). Adezyon molekülleri ve diğer mediyatörlerin salgılanması da psoriasisdeki enflamatuar sürecin artmasına yol açar. Bu kompleks immünolojik reaksiyonlar psoriasis için karakteristik olan epidermal hiperproliferasyon ve anormal keratinosit maturasyonun neden olduğu hiperparakeratozla sonuçlanır.

Bu moleküllerin hastalık gelişimine olan katkıları yaklaşık 20 yıldır fark edilmeye başlanmış ve sitokinlerin sadece psoriasisin patofizyolojisiyle ilgili değil tedavide kullanılan biyolojik ajanlar için de hedef olması bu konudaki araştırmaların artmasına neden olmuştur (30, 31).

Psoriasis lezyonlarında, aktive T lenfositler tarafından salınan ve Tip 1 sitokinler olarak tanımlanan IL-1, 6, 8, 12, TNF- α , IFN- gama ve ayrıca IL-23, IL-17, IL-20, IL-18 gibi sitokinlerin düzeyleri yüksektir (28).

TNF- alfa, genel enflamasyonla ilişkili olarak hem kapiller damarlarda adezyon moleküllerinin artışına yol açarak enflamatuar hücre göçünü hem de monositlerden IL-8 salınımını arttırarak enflamasyonda önemli rol oynayan nötrofil aktivitesini arttırır (32, 33).

TNF- alfa, psoriasis patogenezindeki bu önemli rolünün aydınlatılmasıyla psoriasis tedavisinde de hedef haline gelmiştir. Adalimumab, etanercept, ve infliximab gibi TNF-alfayı hedef alan hem psoriasis hem de psoriatik artritte onaylanmış ajanlar mevcuttur.

Diğer sitokinlerden IL-2 ise T hücreleri için en güçlü büyüme faktörü olup aynı zamanda NK hücreleri, monosit ve makrofajların çoğalmasını sağlar ve TNF-alfa, IL-6, IFN-gama ile beraber kendi üretimini de artırarak işlev görür (34). Siklosporin, takrolimus, PUVA, UVB gibi birçok antipsoriatik ajan da IL-2'yi hedef alan, üretimini veya reseptör aktivitesini azaltarak etki gösteren ajanlardır (35).

Psoriasis hastalarından alınan monosit kültürlerinde artmış düzeylerine rastlanan bir diğer sitokin de IL-1'dir (36). IL-1 nötrofil, monosit ve basoflleri aktive eder, ve o da diğer sitokinler gibi TNF-alfa , IL-6 ve IL-8 üretimini aynı zamanda da kendi üretimini tetikleyerek psoriasisdeki enflamatuvar sürecin sürmesine katkıda bulunur (37, 38).

Termal ve epidermal hücrelerin büyüme ve farklılaşması, NK hücrelerinin aktivasyonu ve epidermise T hücre göçünün artırılmasında rol oynayan IL-6 aktivitesinin psoriasisde artmış olduğu hatta psoriasisin karakteristik özelliklerinden Koebner fenomeninden sorumlu olduğuna dair spekülasyonlar mevcuttur (38, 39). Psoriatik lezyonlar, fibroblast ve keratinositlerde IL-6, reseptörleri ve mRNA'sının artmış düzeyleri ile beraber hastaların serum IL-6 düzeylerinin de artmış olduğu dikkat çekmektedir (35, 40, 41). PUVA, sistemik kortikosteroid ve metotreksatın IL-6 seviyelerini normal düzeylere indirmesi de IL-6'nin psoriasisdeki rolünü desteklemektedir (42).

Bunlara karşılık Th1 aracılı enflamasyonu Th2'ye dönüştürerek baskılayan yani antiinflamatuvar etkinlik gösteren IL-4 ekspresyonunun psoriatik lezyonlarda azaldığı gösterilmiştir (43-46).

Bu da göstermektedir ki psoriasisin patogenezinde sadece immün simülasyon değil immün simülasyon ile immün reaksiyonları sınırlandıran mekanizmalar arasında bir disregülasyon söz konusudur. Bu görüş, reglatuvar T hücrelerinin normal koşullarda IL-10 ve TGF beta gibi sitokinler ile gerçekleştirdikleri Th1 ve Th 17 hücre inhibisyonunu psoriasisde gerçekleştiriyor oluşlarıyla da desteklenmektedir (29).

Yani psoriasisin ortaya çıkabilmesi; genetik olarak yatkın olan bireylerde, uygun tetikleyici faktörlerle beraber hem immün sistemin aktivasyonu, hem enflamasyonu sınırlayan mekanizmaların bozukluğu hem de keratinositlerin anormal proliferasyonu ile mümkündür. Ancak hastalığın organizmaya ait antijenlere reaktiviteden kaynaklanan otoimmün bir hastalık mı yoksa eksojen veya endojen uyaranlarla oluşan bir immün aktivasyon sonucu ortaya çıkan bir hastalık mı olduğu halen açıklığa kavuşmamıştır .

2.2.7. Klinik

Psoriasis oldukça polimorfik bir hastalık olup tırnak yatağında birkaç küçük belirtiden , küçük plaklara, küçük plaklardan tam tutulumlu eritrodermiye kadar değişen bir seyir izlemektedir. Psoriasis için belirlenmiş tanı kriterleri olmadığından tanı dikkatli morfolojik değerlendirme ile konulur ve kutanöz lezyonların morfolojisi ve anatomik lokasyonlarına göre de çeşitli sınıflandırmalar yapılır.

Plak psoriasis

Hastaların yaklaşık %90'ını etkileyen en yaygın psoriasis formu olan plak psoriasisde lezyonlar üzerleri gümüş, beyazı kalın skuamla kaplı keskin kenarlı eritemli bu plaklar özellikle ekstremitte ekstensörlerinde; dirsekler, dizler, lumbosakral bölge, intergluteal bölge ve saçlı deriyi tutar (47).

Guttat psoriasis

Psoriasis hastalarının yaklaşık %19-23'ünü oluşturmakta olan guttat psoriasisin yuvarlak, eritemli, hafif skuamlı papülleri (0,5-1,5 cm) gövde ve ekstremitelerde akut olarak belirir. Genellikle streptokokkal enfeksiyon ve üst solunum yolu enfeksiyonları sonrası çocuk ve ergenleri etkileyen guttat psoriasis %40 oranında kronik plak psoriasisine dönüşebilir (48, 49).

Püstüler psoriasis

Lezyonlarında yaygın dermal nötrofilik infiltrasyon ve intradermal mikropüstüllerin mevcut olduğu eritematoz tabanla beraber steril püstüllerle karakterize püstüler psoriasis olguları tüm psoriasis olgularının yaklaşık %2-5'ini oluşturur. Püstüler psoriasisin lokalize ve jeneralize formları vardır. Daha nadir görülen ve ölümcül seyredebilen jeneralize formunda

ateş, halsizlik, anoreksi, bulantı gibi sistemik semptomlar eşlik etmekle birlikte lökositoz, sedimentasyon yüksekliği gibi bulgular da sıklıkla görülmektedir (50). Diğer psoriasis türlerine kıyasla püstüler psoriasis olguları genellikle şiddetli hastalık süreçlerine sahip olup hospitalizasyon gerektirebilmektedirler.

Eritrodermik psoriasis

Vücudun %90'ından fazlasını tutan kaşıntının da eşlik edebildiği yaygın eritem tablosu eritrodermik psoriasis olarak sınıflandırılmıştır. Psoriasis hastalarında sistemik steroid, metotreksat, siklosporin gibi ilaçların kesilmesi, fototoksik reaksiyon, katran gibi iritan topikal tedaviler veya sistemik hastalık ve enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilmektedir (48, 50-52).

2.2.8. Seyir ve prognoz

Değişken bir seyir izleyen psoriasis hastalarında çoğunlukla hafif-orta şiddette psoriasis mevcut olmakla birlikte hastaların %20'si hospitalizasyon veya sistemik tedavi gerektirebilmektedir. Hastalığın prognozu , başlangıç yaşı , aile öyküsü, tutulum alanı, lezyonların aktivitesi ve relaps sıklığı gibi faktörlerle sıklıkla ilişkilidir (50).

İmmün mekanizmalar aracılığıyla geliştiği bilinen psoriasisın IMID (Immune Mediated Inflammatory Disease) olarak tanımlanan kronik enflamatuvar hastalıklar grubunda yer almasından dolayı seyri sırasında bu gruptaki diğer hastalıkların ortaya çıkması da nadir değildir(53). Bunu destekleyen epidemiyolojik çalışmalarda psoriasisın, psikolojik/psikiyatrik hastalıklar, psoriatik artrit, Crohn hastalığı, ateroskleroz, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci ve tip 2 diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi hastalıklarla birlikteliği gösterilmiştir (54, 55). Bu komorbiditelerden aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların ve metabolik sendromun psoriasisın hayatı tehdit edici hale gelmesine neden olabildiği düşünülmektedir (54). Bu nedenle de psoriasisı sadece bir cilt hastalığı olarak değerlendirmeyip birliktelik gösterdiği hastalıkların gelişimi, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, sigara, alkol kullanımı gibi önlenebilir risk faktörlerin belirlenip ortadan kaldırılması açısından da izlenmesi gerektiği önerilmektedir.

2.2.9. Klinik Skorlama

Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri 1978 yılından beri bilinen ve eritem, endurasyon/infiltrasyon gibi semptomları anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)'dir. Tutulum gösteren alanların % dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA) ise PAŞİ uygulanmadığı durumlarda kullanılabilecek daha basit bir ölçektir. Günümüzde psoriasis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini hasta tarafından değerlendirilen ölçeklere de yer verilmektedir ki bunların arasında, halihazırda en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni dermatoloji yaşam kalite indeksidir (DYKİ). DYKİ'yi hastaların psoriasisle ilgili semptom ve duygularını, günlük yaşam, iş, okul hayatına, boş zaman aktivitelerine, kişilerarası ilişkilerine etkisini, tedavinin etkilerini değerlendiren ve 0-30 arasında skorlanan bir ölçektir.

2.2.10. Tedavi

Psoriasis tedavisi; topikal tedavi, fototerapi ve sistemik tedaviden oluşmaktadır. Hafif ve orta evre psoriasis olgularında ilk tedavi seçeneğini topikal tedavi oluşturmaktadır. (56) Daha yaygın ve yaşam kalitesinde daha belirgin bozulma görülen psoriasis hastalarında ise fototerapi ya da sistemik tedavi tercih edilir. (57)

Hem TH1 ve TH2 T hücreler tarafından üretilen sitokinler üzerinde hem de antijen sunan hücreler ve natural killer hücre aktivitesinde doğrudan etkisiyle hücre aracılı immüniteyi baskılayarak psoriasisde fayda sağladığı düşünülen fototerapi ve PUVA psoriasis tedavisinde yüz yıllardır kullanılmaktadır. (58)

Topikal tedavi, PUVA ya da fototerapiye yanıt alınamayan olgular, psoriasisin vücut alanının %10'undan fazlasını kaplaması durumunda, şiddetli psoriasis formlarında, el ve ayak tutulumlu psoriasisin fiziksel kısıtlamaya neden olduğu olgularda, eklem tutulumunun eşlik etmesi ya da yaşam kalitesinde ciddi bozulma gibi durumlardan herhangi biri sistemik tedavinin tercih edilme nedeni olabilmektedir. Psoriasisli hastalarda aşikar olarak artmış yaşam kalite bozukluğu ve fiziksel sosyal eksiklik nedeniyle uygun etkili tedaviyle beraber uzun süreli hastalık kontrolüne ihtiyaç vardır. Hastaların yalnızca %25'inin kendisine uygulanan tedavilerden memnun olması da bunu destekler niteliktedir. (59, 60)

2.3. Psoriasis ve Psikopatoloji

Medikal hastalıklarda ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklarda, doğrudan hastalığa veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı ortaya çıkan nörobiyolojik, psikolojik ve psikopatolojik etkenler birlikte tabloyu belirlerler.

Psikopatolojinin gelişiminde fiziksel hastalığın niteliği kadar hastanın hastalığı algılayış biçimi, başatma becerileri ve sosyal destek sistemleri de rol oynar.

Cilt hastalıklarının diğer medikal hastalıklardan farklı olarak gözle görülür yani başkaları tarafından fark edilir olmaları nedeniyle psikopatolojiyle ilişkisinin daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Psikişik hastalıklar ile cilt hastalıkları arasındaki ilişkinin , psikiyatrik bir bozukluğa bağlı cilt hastalığının oluşması, cilt lezyonuna bağlı psikiyatrik belirtilerin oluşması ve organik ve psikiyatrik unsurların etkileşimi sonucu belirtilerin ortaya çıkması gibi üç farklı şekilde ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir. Cilt hastalıkları , stresin etkisi , duygudurum ve anksiyete bozukluklarının etkisi, sosyal desteğin etkisi, kişilik özelliklerinin rolü gibi birçok psikolojik faktörle ilişkili olabilmektedir (60).

Pek çok cilt hastalığının başlamasında ve alevlenmesinde psikososyal sorunların etkili olduğu ya da kronik cilt hastalıklarında sekonder olarak psikiyatrik, psikolojik sorunların ortaya çıktığı bilinmektedir.

Hastalığının hem başlangıcında hem de alevlenmelerinde stres ve psikososyal faktörlerin belirgin bir şekilde etkili olduğu psoriasis çok uzun zamandır psikosomatik bir hastalık olarak ifade edilmiştir. Psoriasis hastalarının hastalıklarının başlamasında stresi önemli bir faktör olarak görmesi, diğer cilt hastalıklarına kıyasla stresle daha ilişkili olması, hastaların yarısında başlangıçta, %80'inde ise alevlenmelerde majör stresin rol oynaması ve stresin düzeyi ile semptom şiddetinin ilişkili olması, psoriasisin psikosomatik cilt hastalıkları içinde psikiyatrik yönü en çok araştırılan hastalık olmasına neden olmuştur. Psoriasis ve psikopatoloji arasındaki ilişkinin çift yönlü olup, çıkışında ve alevlenmelerinde ruhsal faktörlerin etkisi olmakla birlikte aynı zamanda hastalığın yarattığı strese bağlı anksiyete ve depresyon gibi psikolojik bozukluklar da önemli bir sorun yaratmaktadır. Bu çift yönlü ilişkinin ise sürekli bir kısır döngünün varlığına yol açtığı düşünülmektedir (61).

2.3.1. Psoriasisde psikiyatrik komorbidite

Epidemiyolojik çalışmalara göre dermatoloji kliniklerine başvuran hastalarda, psikiyatrik eştanı görülme oranı %30–40 civarındadır (62).

%40'dan fazla hastada psoriasisin 30 yaşından önce başlaması ve hastalığın beden imajı üzerindeki belirgin etkisi göz önüne alındığında bunun bireylerin psikolojik gelişimlerinde ciddi sonuçlara yol açması şaşırtıcı olmamaktadır. Psoriasis hastalarının %40'ının olası duygudurum bozuklukları için tanı kriterlerini karşıladığı görülmektedir (63). Psoriasis hastalarında depresyon ve anksiyete bozukluğunun diğer medikal hastalıklara göre daha sık eşlik ettiği gözlenmiş olup bu durumun da özellikle suçluluk ve damgalanma hisleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir (61).

Psoriasisde psikiyatrik komorbidite ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup 115 hastadan oluşan bir çalışmada HADS ile yapılan değerlendirmede hastaların %43'ünde anksiyete %10'unda ise depresyon tespit edilmiş ve psikiyatrik bozuklukla PASI ve tutulan bölge arasında ilişki tespit edilememiş olup psoriasis şiddeti, tutulan alan ve psoriasis süresi gibi değişkenlerin psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkili olmadığı önerilmiştir (63).

Psoriasisle anksiyete arasındaki ilişkiyi gösteren küçük örneklem sayısına sahip çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Devrimci- Özgüven ve arkadaşları, Kılıç ve arkadaşlarının Durumluk-Sürekli Anksiyete Ölçeği (STAI) ve Beck anksiyete ölçeğini kullandıkları çalışmalarında psoriasis hastaları ile kontrol grubu arasında anksiyete açısından fark bulunmazken Taner ve arkadaşları ise psoriasis hastalarının hafif düzeyde anksiyeteye sahip olduklarını tespit etmiştir (64-66).

Hastalarda depresyon ile ilişkili en önemli belirtecin kaşıntı olduğu görülmüştür (67, 68). Kaşıntının psoriasis şiddeti ile ilişkili olmadığı eşlik eden depresyonun hastalık şiddetinden ziyade stigmatizasyon algısı ve kaşıntı şiddeti ile ilişkili olduğu, stigmatizasyon algısının depresyon skorlarını arttırdığı , yine kaşıntının fazla olduğu hastalarda depresyon bulgularının sıklıkla eşlik ettiği gözlenmiştir. Bunun da depresif durumun kaşıntı eşliğini

düşürerek kaşıntının algılanmasını kolaylaştırabilmesi veya stresin tetiklediği psikonöroimmunolojik süreçlerle , mast hücre degranülasyonu ve aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (61, 69, 70). Depresyonun psoriasisde kaşıntı semptomunu arttırabilmesinin yanında kaşıntının uyku bozukluklarına yol açarak depresyona dolaylı bir katkıda bulunması da bu ilişkiyi desteklemektedir. (70, 71)

Psoriasis hastalarındaki yüksek depresyon sıklığı birçok farklı popülasyonda birçok çalışma ile gösterilmiştir. İtalya’da 2391 hastanın tarandığı bir çalışmada kadınların %63’ü , erkeklerin ise %61’inde depresyon semptomları gözlenmiştir. (72)

İngiltere’de yapılan 146042 hafif, 3956 şiddetli psoriasis hastası ve 766950 kontrolün dahil edildiği kohort araştırmada psoriasis hastalarının daha yüksek depresyon, anksiyete ve suicidal düşünceye sahip olduğu görülmüş ve depresyon, anksiyete ve suicidalitenin psoriasis hastalarındaki insidansları sırasıyla yılda 1000 hastada 25.9, 20.9 ve 0.9 olarak bulunmuştur. Bu veriler eşliğinde ve psoriasisin İngilteredeki prevalansı göz önünde bulundurulduğunda her yıl 10400 depresyon, 7100 anksiyete tanısı ve 350 suicidalite psoriasisde atfedilmektedir. Yüksek depresyon oranlarının dışında bu çalışmada olduğu gibi başka çalışmalarda da suicidal düşüncesinin psoriasis hastalarındaki sıklığı dikkati çekmekte ve psoriasisin akneden sonra suicidal oranlarında en sık artış görülen dermatolojik hastalıklardan biri olması psoriasisin psikiyatrik boyutunun önemini göstermektedir.

Psoriasis hastalarında intihar düşüncesini değerlendiren 79 hastadan oluşan bir çalışmada bu oran %2.5 ile diğer kronik hastalıklarla uyumlu bulunmuştur. (73) Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında ise psoriasis hastaları arasında ölmeyi dileyenlerin oranı %9.7 iken aktif suicidal düşüncesi olanların oranı %5.5 olarak tespit edilmiş olup bu oranların genel popülasyondakinin yaklaşık iki katı olması dikkat çekmektedir. (74, 75)

Psoriasisde depresyon komorbiditesini destekleyen birçok çalışmanın yanında depresyonu olan kişilerde de artmış psoriasis riskini gösteren verilerin varlığı her iki hastalığın bağlantısını ve birbirlerinin oluşumunu tetikledikleri kısır döngüyü desteklemektedir. (66)

Depresyona yatkın bir popülasyon olan psoriasis hastalarında alkol kötüye kullanımı diğer medikal hastalıklara kıyasla oldukça sık görülmektedir. Diğer dermatolojik hastalıklarda %2 alkolizm oranına rastlanırken psoriasisde alkolizm oranının %18'lerde olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Bu belirgin farklılık psoriasisde eşlik eden depresyon oranlarının da diğer dermatolojik hastalıklardan daha sık olması ile ilişkili olabileceği gibi alkolün eşlik eden anksiyetenin self-medikasyonunda kullanıma gereksiniminden de kaynaklanabilir. Yine diğer bir tetikleyici faktör olan sigara kullanımının da sağlıklı kontrollerin iki katı olduğunu gösteren verilere mevcuttur (76).

Psoriasis gerek cildi etkileyen bir hastalık olması, gerek aterosklerozla olan ilişkisi gerek de tedavide kullanılan ajanlara bağlı olarak cinsel işlev bozukluklarına yol açabilmektedir. Hastaların da yaklaşık %40'ı cinsel sorunlar yaşadıklarını ifade etmekte ve hastalarda depresyon, eklem tutulumu, pullanma ve kaşıntının daha çok cinsel işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (69).

936 hastadan oluşan bir çalışmada psoriasis hastalarındaki cinsel işlev bozuklukları oranı %35,5 olarak tespit edilmiştir (77). Ermertcan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise psoriasis hastalarında cinsel işlev bozukluklarının sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğu ve bu durumun özellikle de kadınlarda daha yüksek oranlara sahip olduğu gösterilmiştir (78).

Psoriasisin psikiyatrik komorbiditesinin bu denli yüksek oluşu hastalığın yaşamı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen yaşam kalitesini kanser, kalp hastalığı gibi yaşamı tehdit edebilen diğer hastalıklar kadar olumsuz etkilemesine yol açmaktadır (18).

National Psoriasis Foundation araştırması da hastaların %79'unun psoriasisin yaşamlarını olumsuz etkilediğine inandığını göstermiştir. Yine Schmitt ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasis hastalarının %40'ının hastalıklarının kontrol altına alınmadan yaşamaktansa ölmeyi tercih ettiklerini bildirmesi hastalığın stresle tetiklenebilen bir hastalık olmasının yanında kendisinin de önemli psikososyal stres yüküne yol açtığını ve yaşam kalitesini ciddi boyutta etkilediğini göstermektedir (79). Psoriasisin yıkıcı etkileri yol açtığı fiziksel , psikolojik, sosyal ve işlevsel fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Psoriasisin fiziksel görünümü, ve benlik saygısını olumsuz etkileyip utanç, stigmatizasyon algısı ve sosyal izolasyona yol açabilmesi ve toplum tarafından yanlış bir şekilde bulaşıcı olarak değerlendirilebilmesi hastalarda depresyon ve kaygı düzeylerini arttırabilmektedir. Hatta başkalarının onları nasıl değerlendirdikleriyle ilgili kaygıların yaşam kalitesini genel sağlık durumundan daha fazla etkilemesi de psikolojik faktörlerin önemini göstermektedir (80) .

Tüm bu çalışmaların ortaya koyduğu sonuçlar değerlendirildiğinde, hastalığın biyolojik yönünün de mental sağlığı etkilemesi psoriasisin psikolojik faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilen psikosomatik boyutunun yanında somatopsişik boyutunu da ortaya koymaktadır. Bu da aslında psoriasis tek başına bir cilt hastalığı olarak değerlendirmektense biyopsikososyal açıdan ele alınmanın önemini göstermektedir. Bu çift yönlü ilişki psoriasis ve mental hastalıkların özellikle de depresyonun sadece komorbid durumlar olmadığı patogenetik olarak da ortak mekanizmalara sahip olduklarını düşündürmektedir.

2.4. Psoriasis - Depresyon Bağlantısı - Ortak Patogenetik Mekanizmalar

Cilt stres hormonları ve immünomodülatörler için bir hedef olmakla birlikte bu mediyatörlerin salınımını da etkilemektedir. Nöro-immuno-kutanöz-endokrin sistemin zihin ve beden arasındaki primer iletişim ağı olarak işlev gördüğü düşünülmektedir.

Zihnin bu sistem aracılığı ile beden üzerindeki etkileri sıklıkla kutanöz hastalık süreçlerinde gözlenmektedir. Aynı zamanda cilt hastalıkları da feedback döngüleri ile zihni etkileyebilmektedir. Hatta psoriasis gibi psikiyatrik bozuklukların sıklıkla eşlik ettiği cilt hastalıklarıyla komorbid psikiyatrik bozuklukların nöro-immuno-kutanöz-endokrin sistemdeki bağlantılardan kaynaklanan ortak etyolojik yollara sahip olması da olasıdır.

Sinir sistemi ve derinin her ikisinin de fetüsün ektoderm tabakasından kaynaklanması ve aynı hormon ve nörotransmitterlerin etkisi altında olmalarından dolayı aralarındaki bu bağlantı ve etkileşim yaşam boyu devam etmektedir. SSS ve immun sistem arasındaki benzerlikler düşünüldüğünde beyni etkileyen stresör gibi sinyallerin immünyetede de değişikliklere yol açması şaşırtıcı değildir. Genetik olarak psoriasis yatkın bireylerde yaşam boyu gelişen mental bozuklukların ya da strese maruziyetin , keratinosit proliferasyon ve farklılaşmasını tetikleyen immunolojik mekanizmalar için endojen bir uyaran olabileceği düşünülmektedir.

Epidermal ve nöral hücrelerin aynı embriyolojik ektodermden köken alması (Koblenzer, 1983) stresin sinir sistemi, immün sistem ve hormonal sistemi etkilediği yollar inflamasyon ve oksidatif nitrosative stresin hem psoriasis hem de depresyonda öne sürülen ortak patogenetik mekanizmalar olduğu birçok veri ile de desteklenmektedir.

2.4.1. Stresin Psikonöroimmünolojik Etkileri

Stres; organizmanın dinamik olan dengesine (homeostasis) yönelik içsel veya dışsal bir tehdit sonrasında, organizmanın bu yeni duruma uyum (adaptasyon) çabası olarak tanımlanmaktadır (81). Cannon'un tanımına göre ise stres tehdit durumlarında organizmanın duruma baş edebilmesine yardımcı olan, savaşması veya kaçması için gerekli enerji ihtiyacını karşılamaya yönelik fizyolojik ve biyokimyasal tepkiler örüntüsü olup işlevsel bir yaşantıdır. Psoriasisin başlamasında veya alevlenmesinde stresin önemli bir faktör olduğu yıllardır bilinmekte ve stresin hem hastalığın başlangıcı hem de alevlenmelerinde bir katalizör gibi rol oynadığı düşünülmektedir.

Stres psoriasisin ilk ortaya çıkışında %44, alevlenme dönemlerinde ise %80'e kadar etkili olabilmektedir.(82) Hatta çocuklarda stresin psoriasis alevlenmelerindeki etkisinin %90'larda olduğunu gösteren veriler mevcuttur. (66) Stresin rolüne dair birçok çalışma mevcut olup bunu destekleyen en önemli kanıtlardan biri de hastaların kendilerinin de hastalıklarının başlamasında stresi önemli bir etken olarak ifade etmeleridir. 6000 psoriasis hastasından oluşan çalışmada hastaların 2/3'ü hastalıklarının stresli olduklarında alevlendiğini , 1/3'ü de hastalık başlangıcının yaşamlarının stresli bir döneminde olduğunu ifade etmektedir. (83) Bununla birlikte stresi psoriasisin önemli bir nedeni olarak gören hastaların genetik olduğunu düşünen hastalara göre daha yüksek stres, anksiyete ve depresyona sahip olduğu öne sürülmektedir.

Retrospektif veriler psoriasis hastalarında çocukluk çağı ve erişkinlik döneminde daha sık travmatik deneyim öyküsü olduğunu göstermiştir . 560 hasta ve 690 kontrolden oluşan bir vaka kontrol çalışmasında kadın hastaların tanıdan önceki 12 ay içinde stresli yaşam olaylarına sahip olduğu gözlenirken erkek hastalarda bu ilişkinin açık olmadığı görülmüştür. Ayrıca stres şiddeti ile hastalık başlangıcı ve alevlenmeleri arasında doğrudan bir ilişkinin olmayışı , stresin şiddetinden çok emosyonel anlamının ve bireysel baş etme becerilerinin etkili olduğunu göstermektedir. (48, 84)

Psikolojik faktörlerin psoriasis tetiklediği veya mevcut hastalığa katkıda bulunduğu bilinse de altta yatan biyolojik ve anatomik mekanizmalar kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu mekanizmaları anlamak adına endokrin, sinir ve immün sistem ilişkisinin rolünü araştıran multidisipliner psikonöroimmunolojik mekanizmalar öne sürülmektedir. Psikonöroimmünoloji (PNI) beyin ve immün sistem arasındaki bağı inceleyen alan olarak tanımlandığından, Azar (1999) bu bağı kuramsal sonucu olarak, stres gibi psikolojik deneyimlerin bağışıklık sisteminin işlevleri üzerinde etkili olabileceğini, bunun da hastalık süreçlerinde etkili olabileceği görüşünü öne sürmüştür.

Stresli yaşam olayları sinir sistemi ile birlikte endokrin ve immün sistemleri etkileyerek mevcut strese biyolojik yanıt bu sistemlerin stimülasyon ya da inhibisyonu aracılığı ile ortaya çıkabilir. Stresin psikonöroimmunolojik etkilerini; hipotalamopitüiter adrenal aks, otonom sinir sistemi, immün sistem ve derideki nöropeptid düzeyleri üzerinden ortaya çıkardığı ve bu etkilerin de psoriasisin immün aracılı patogeneze katkıda bulunduğu öne sürülmektedir.

Yani stresin, sinir sistemi, immun sistem ve hormonal sistemi etkilediği yollar aracılığı ile cilt üzerindeki inflamasyonu tetikleyebildiği düşünülmektedir.

Bilindiği gibi stres sistemi HPA aksı ve otonom sistemden oluşmakta, stres ile aktivasyonla beraber bu sistemlerin yol açtığı davranışsal, nöroendokrin ve immün değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Birçok psikiyatrik bozuklukta HPA aksı fonksiyonlarında değişikliklerin olduğu yıllardır bilinmekte olup bu değişikliklerin sadece psikiyatrik bozukluklarda değil birçok psikosomatik hastalıkta da ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Stresin hipotalamustan CRH salınımını artırarak HPA aksını aktive ettiği ve CRH-1 reseptör aktivasyonu aracılığı ile de immüsupresyona yol açtığı bilinmektedir. (85) Ancak CRH'nın bu etkilerini sadece santralde göstermeyip periferde de mast hücre aktivasyonu ile pro-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (85). CRH ve CRH-R gen ekspresyonunun insan cildinde de gösterilmiş olmasıyla aslında cildin kendi HPA aksına sahip olduğu ve cildin strese yanıtında santraldekine benzer şekilde HPA aksının aktive olduğu bu aktivasyonla beraber artan kutanöz CRH'nın vasküler permeabilite artışı gibi çeşitli cilt fonksiyonlarında etkili olduğu önerilmektedir (86, 87).

Akut psişik stresi takiben HPA aksı ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunun ortaya çıktığı bilinmekte ancak psoriasisde stresle beraber olan kortizol değişimlerinin rolü net değildir. Richards ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gözlenen bulgular akut deneysel sosyal strese verilen kortizol yanıtının hastalıklarını stresle ilişkili olarak tanımlayan psoriasis hastalarında belirgin olarak düşük olduğu yani psoriasis hastalarının hiporesponsive HPA aksına sahip olduğunu göstermektedir. (88)

Kortizol seviyelerinde değişikliğe rastlanmayan çalışmalar da mevcutken Buske-Kirschbaum ve arkadaşları psoriasis hastalarında deneysel stresörle beraber epinefrin ve norepinefrin seviyelerinde belirgin artış gözlemleyerek hasta grubunda değişmiş sempatik sinir sistemi aktivasyonu olabileceğine dikkat çekmişlerdir (89). Kontrollerle kıyaslandığında psoriasis hastalarında standart bir stresörle beraber artmış plazma glikoz ve üriner adrenal seviyeleri ve azalmış kortizol yanıtı görülmüştür. (153,154) Bu durum da psoriasis hastalarının sağlıklı kontrollere göre zorlayıcı durumları daha stresli algılamalarını açıklayabilmektedir.(90, 91)

Ciltte katekolamin, substans P, kalsitoninle ilişkili peptid (CGRP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve sinir büyüme faktörü (NGF) gibi birçok nöropeptid için gerekli reseptörler mevcut olup cilt hem santral hem de periferel stimülasyonla sinir hücreleri aracılığı ile innerve olmaktadır (92). Ciltteki sinir hücrelerinin taşıdığı substans P ve NGF gibi nöromediyatörlerin stres yanıtında da yer aldığı gösterilmiştir. Psikolojik stresin bu nöromediyatörlerden NGF, substans P ve mast hücrelerinin rol oynadığı bir takım olaylar kaskadını hiyerarşik olarak aktive ettiği ve kronik psikolojik stres modellerinde de NGF ekspresyonunun artışı, perifoliküler mast hücre degranülasyonu, perifoliküler antijen sunan hücrelerin upregulasyonu ile karakterize nörojenik cilt inflamasyonunun indüklendiği gösterilmiştir. (92) NGF direk olarak nörotrofin reseptörleri aracılığıyla mast hücrelerini aktive ederek kutanöz nörojenik enflamasyonu tetiklemekte aynı zamanda oluşa nörojenik enflamasyonla da HPA aksını etkileyerek stres algısını arttırabilmektedir. (92)

Farber ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış olan psoriasisde nörojenik enflamasyon hipotezi epidermis ve sinir sisteminin her ikisinin de embriyolojik ektodermden köken alması ve psoriatik plakların simetrik dağılımı nedeniyle nöral faktörlerin de epidermal hücreleri etkileyebileceğini öne sürmektedir. Substans P'nin ağrı kaşınma ve enflamasyon modülasyonu etkileriyle, NGF'nin ise derinin uyarılması ve nöropeptid upregulasyonu, T lenfositlerin proliferasyonu ve mast hücre degranülasyonu ile beraber kemokinlerin üretilmesine yol açarak psoriasisin erken dönem patogeneğinde yer aldığı ve bu nöromediyatörlerin yüksek düzeylerinin de stresle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Substans P'nin hem uyku bozuklukları hem de psoriasisdeki rolü de psoriasis, depresyon ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyle de bağlantılı olabilmektedir. (93, 94)

Harvima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da psoriasis hastalarında yüksek psikolojik stresle beraber lezyonla ciltte papiller dermiste VIP ve CGRP gibi nöropeptidlerinin artmış düzeylerine rastlanmıştır. (95)

Stresin immun fonksiyonları etkileyerek sitokinlerin overekspresyonuna neden olabilmesinin yanında akut strese verilen bozulmuş kortizol yanıtı ve otoimmün aktivasyon da pro-inflamatuar sitokinlerin upregulasyonuna neden olur.

Psikolojik stres aynı zamanda lenfositlerde fenotipik değişikliklere neden olarak T hücre bağımlı bir hastalık olan psoriasis için önemli bir tetikleyici haline gelir(96).

Standardize laboratuvar stresör testlerinde de lökosit alt gruplarının sayılarında artış gösterilmiştir.(97) Stresle indüklenen lökosit trafiğinde ve cilde invazyonunda artış psoriatik lezyonların gelişiminde önemli bir basamak olup stresle alevlenmeleri de kısmen açıklayabilir. Psoriasis hastalarında akut stresle beraber monosit ve CD4 T hücrelerinin sayı ve hareketinde artışla beraber IFN-gama ve IL-2 gibi proenflamatuar sitokin üretiminde artış, IL-10 ve IL-4 gibi antienflamatuar sitokin üretiminde azalma ortaya çıkmıştır. Bu durum da aslında stresli durumlarda , psoriasis patogenezinde önemli olan TH1 yanıtının baskın hale geldiğini göstermektedir (98). Bu bulgular stresle oluşan immün değişikliklerin psoriasis hastalarını immün olarak yatkın hale getirip stresli koşullar altında ortaya çıkan psoriasis alevlenmelerini açıklayabilir. Yani SSS ve immun sistem arasındaki benzerlikler düşünüldüğünde beyni etkileyen stresör gibi sinyallerin immünitede de değişikliklere yol açması şaşırtıcı değildir.

Özetle, sinir sistemi ve derinin her ikisi de fetüsün ektoderm tabakasından kaynaklanması ve aralarındaki etkileşimin yaşam boyu devam etmesi, derinin vücudun en geniş ve en fazla nöral reseptöre sahip organı olması, stres ve emosyonların sinir sistemi, immun sistem ve hormonal sistemi etkilediği yollar ve bunların cilt üzerindeki enflamasyon ve otonomik fonksiyonlar üzerindeki etkileri 'beyin- deri' aksını destekleyen ve stresin psoriasis hastalarındaki önemli rolünü psikonöroimmunolojik mekanizmalar üzerinden açıklayan kanıtlar sunmaktadır.

2.4.2. Psoriasis ve Depresyonun İmmünolojik Temelleri

Psoriasis kompleks genetik yatkınlık zemininde gelişen sitokin üretimi ile seyreden T hücre bağımlı immun bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İmmün regülasyonun psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynadığı ve histolojik olarak da artmış keratinosit proliferasyonu ve epidermis ve dermise artmış enflamatuar lökosit infiltrasyon ile karakterize olduğu düşünülmektedir. Artan kanıtlar psoriatik lezyonların gelişiminde özellikle Th17 sitokin ağının rolüne dikkat çekmektedir. Bu ağ içinde IL-6 ve TGF-beta T hücrelerinin Th17 yönünde farklılaşmasını sağlarken, IL-22 keratinositlerin farklılaşması ve çoğalmasını, IL-17 nötrofil göçünü sağlamaktadır.(30, 99, 100) Son olarak IFN-gama ve TNF-alfa da psoriatik lezyonlarda artarak enflamasyonu güçlendirmede rol oynarlar.

Psoriasis immun kaynaklı bir hastalık olmakla beraber depresyon gibi birçok mental sağlık problemiyle de karakterizedir. Hatta psoriasis ve depresyon arasındaki benzerliklerin artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri ve akut faz proteinleri açısından oldukça belirgin olması her iki hastalığın da immun aracılı enflamatuvar durumlar olduğunun öne sürülmesini sağlamaktadır. (101)

Yorgunluk, psikomotor retardasyon, sosyal çekilme , anoreksi ve insomnia gibi klinik depresyonla hastalık davranışı arasındaki ortak semptomlar ve depresyonun psoriasis, kanser, kardiyovaskuler hastalık, nörodejeneratif hastalık gibi enflamatuvar, oksidatif nitrosative stres yolaklarının aktive olduğu hastalıklara sıklıkla eşlik etmesi artmış inflamasyonla ilişkili ortak patofizyolojik yollara sahip olduklarını göstermektedir (102-104). Yine IFN, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerle tedavi alan hastalarda psikiyatrik semptomların ortaya çıkması da depresyonda sitokinlerle indüklenen biyokimyasal değişikliklerin rolünü düşündürmektedir.

Özellikle de son 20 yıl içinde immun sistem ile nöropsikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki aydınlatılmaya başlanmıştır. Medikal olarak hasta olan veya inflamasyonun olduğu bireylerde depresyon semptomlarının hastalık semptomlarıyla üst üste binmesi veya sitokinin indüklediği depresif semptomlar ve özellikle de inflamasyonun psikomotor aktivite ve bilişsel performans üzerindeki etkileri dikkat çekmiştir (1).

Metaanalizlerde major depresyonda inflamasyonla ilişkili CRP'nin artmış düzeylerine rastlanmış olmakla beraber uzunlamasına çalışmalarda CRP artışının depresyon gelişme riskinin artışıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (105, 106) .

Moleküler düzeyde de depresyonu olan hastalarda inflamasyonun periferal markerları olan ve SSS de etkili olabilen sitokinlerde ve T hücre aktivasyonunda artışı gösteren kanıtlar mevcuttur (107). Depresyonu olan hem medikal olarak hasta hem de sağlıklı bireylerde immun yanıt markerları olan IL-1, IL-6 ve TNF-alfa'nın hem periferal kan hem de serebrospinal sıvıda artmış düzeyleri sistemik otoimmün bir hastalık varlığından bağımsız olarak da depresyonda proinflamatuvar sitokinlerin artışı göstermektedir (108).

Major depresyonda nöroinflamasyon hipotezini destekleyen önemli bir veri de sitokinlere dair yapılan bir metanalizde 136 çalışmanın 24'ünde proinflamatuvar sitokinlerden

TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında artmış olduğunun gösterilmesidir.(109) Sitokin uygulanmasının depresif duygudurum, yorgunluk, bozulmuş uyku kalitesi, bilişsel bozulma ve psikomotor yavaşlama gibi depresyon ve anksiyete semptomlarına yol açtığı ve semptom şiddetinin de periferal sitokin konsantrasyonu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcut iken depresyon semptomlarından özellikle azalmış uyku ve bilişsel bozulmanın artmış inflamasyon markalarıyla ilişkili olduğu tanımlanmıştır (105, 107, 110-112). Genetik olarak da 5HT transporter gen polimorfizmi ile IFN tedavisine bağlı davranışsal semptomlar arasındaki ilişkinin ortaya konduğu çalışmalar mevcuttur. (113)

Depresyonda enflamatuar sitokinlerin semptomlara katkısını gösteren bir diğer veri de başarılı antidepresan tedavinin bazı sitokin düzeylerinde azalmaya yol açabilmesi diğer yandan da infliksimab gibi antiinflamatuvar ilaçların tedaviye dirençli ve artmış CRP düzeylerine sahip depresyon hastalarında depresif semptomlarda azalma sağlayabilmesidir. (114, 115)

Psoriasis tedavisinde kullanılan TNF-alfa blokörü etanerceptin de kutanöz hastalık aktivitesindeki iyileşmeden bağımsız olarak depresyonda etkili olduğunun gösterilmesi proenflamatuar sitokin inhibisyonunun mevcut antidepresan tedaviye yanıtı artırıp semptomlarda iyileşme sağlayabileceğini önermekle beraber depresyonda nöroinflamasyon hipotezine dair de kanıtlar sunmaktadır (116, 117).

Psoriasis ve depresyon komorbiditesinde etyolojik olarak immun sistemin de rolü bu kanıtlarla desteklenmekle birlikte periferal inflamasyonun santraldeki etkilerinin ortaya çıkış mekanizmalarının da aydınlatılma ihtiyacı doğmuştur. Sitokinler periferal olarak uygulandıklarında dahi SSS'e ulaşarak enflamatuar bir yanıt başlatarak depresyon patofizyolojisi üzerindeki etkilerini oluşturabilirler. Yani periferal bir immun aktivasyon kan beyin bariyeri aracılığıyla hem direk hem de indirek olarak santral immun sistemi aktive edebilir (118). Hayvan çalışmalarında da periferdeki proinflamatuvar sitokinlerin beyinde sitokin artışına ve zamanla hastalık davranışına neden olduğu görülmektedir (119, 120).

Depresyonda nöroinflamasyon hipotezini destekleyen bu kanıtların varlığı immun sistem ve nöral aktivite arasındaki ilişkiyi ve depresyonun psoriasis gibi enflamatuar hastalıklara sıklıkla eşlik etmesini etyolojik bağlamda da ortaya koymaktadır.

Sitokinler santral sinir sisteminde birçok işlevde olduğu gibi bilişsel işlevlerde de rol oynayabilmektedir (121, 122). Depresyonda nöroinflamasyon nedeniyle oluşan nöral hasarla birlikte nöroprogresif değişikliklerin ortaya çıkması ve enflamasyonun depresyonda özellikle psikomotor aktivite ve bilişsel semptomlar üzerine etkileri enflamasyonla beraber bilişsel bozulmanın da tetiklenebileceğine dikkat çekmektedir. Depresyonda nörodejenerasyon ve azalmış nörogenezin enflamasyonla kuvvetli ilişkisi gösterilmiş olmakla beraber hipokampal nörogenezdeki azalmanın da major depresyon ve bilişsel bozulmada final ortak yolak olduğu önerilmektedir. (123, 124)

IL-6 ve CRP artışı ile karakterize kronik inflamasyon durumlarında kognitif bozulmanın görülmüş olması da bu görüşü destekler niteliktedir (125, 126). Alzheimer, MS gibi hastalıklarda TNF-alfa ve IL-6'nın kognisyon üzerindeki olumsuz etkileri tanımlanmıştır. CRP ve IL-6 düzeylerinin artışının özellikle sözel bellek ve psikomotor hız gibi belli kognisyon alanlarındaki bozulmayla ilişkili olduğu (2, 127, 128) ve psikomotor hız ile immün aktivasyon arasındaki bu ilişkinin araştırıldığı görüntüleme çalışmalarında da bazal ganglia ve substansia nigrada sitokinler aracılığı ile ortaya çıkan hipermetabolizmanın psikomotor hızdaki bozulmada rolü olabileceği öne sürülmektedir (110, 129). TNF-alfa'nın aynı zamanda nöral ağlardaki sinaptik fonksiyonları etkileyerek Alzheimer hastalığında sinaptik bellek mekanizmalarının bozulmasına aracılık ettiğinin gösterilmesi (130) ve TNF alfa antagonisti olan etanercept'in perispinal uygulamalarının altı ay sonunda alzheimer hastalığının tedavisinde yararlı olduğunu gösteren vaka raporları bilişsel bozulmada sitokinlerin rolüne dikkat çekmektedir (3, 131). IL-1 ve IL-6'nın sinaptik plastisite ve hipokampal nörogenezdeki etkileri nedeniyle hipokampuse bağlı öğrenme süreçlerinde ortaya çıkan bozulmalarla ilişkili olabilmektedirler (132). Artmış IL-6 düzeylerinin de nörogenezi azaltan mediyatörlerin gen transkripsiyonu ile ilgili sinyal yollarını aktive ederek nöral disfonksiyon ve öğrenme ve bellekteki bozulma ile ilişkili olduğu görülmektedir. Her ne kadar IL-6'nın bazal düzeyleri sağlıklı kognitif süreçlerde yer alsa da normal yaşlanma sürecinde ve nörodejeneratif hastalıklarda görülen uzamış IL-6 maruziyetinin erişkin nörogenezini bozduğunu ortaya koyan bulgular mevcuttur (133).

Hatta hayvan modellerinde IL-6'nın overekspresyonunun hipokampal nörogenezde %63 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.(134)

Glutamata bağlı nörotoksisite ve transmisyonunda rol olarak beyinde nöromodulator etkiye sahip olan TNF-alfa'nın artmış düzeylerinin de hem sinaptik plastisite değişikliklere, hem de NGF düzeylerinde azalmayla beraber long term- potensiyalizasyondaki bozulmayla beraber nörodejenerasyona yol açarak bilişsel bozulmaya neden olduğu öne sürülmektedir (3, 135).

Tüm bu bulgular sitokinlerin artışının gözleendiği durumlarda özellikle hipokampal nörogenezdeki disfonksiyon ile bilişsel bozulmanın ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

2.4.3. Depresyon Patofizyolojisinde Enflamasyonun Rolü

Depresyon gelişimiyle enflamasyon ilişkisine dair mekanizmalar hala net olmamakla birlikte, psikososyal stresörlerin hem periferik hem santral enflamasyonu tetikleyebilmesi, sitokinlerin nörotransmitter metabolizması ve HPA aksı üzerine etkileri, nöral hücrelerin oluşan nörotoksik metabolitlerin etkilerine hassaslığı, artmış oksidatif nitrosatif stres ve oksidatif olarak hasarlanmış moleküllere karşı gelişen otoimmün yanıt ve antioksidan düzeylerinin azalması gibi mekanizmalar aracılığı ile enflamasyonun depresyon patogenezi katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (136-138).

NF-kB'nin periferik enflamasyonun santral sinir sistemine ulaşmasını sağlayan aracı mediyatör olup periferik sitokin sinyallerinin beyne ulaşmasıyla sitokinlerin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin ortaya çıkması duygudurumla ilişkili monoaminlerin sentez salınım ve geri alımlarının etkilenmesine yol açar. Sitokinlerin serotonin, norepinefrin ve dopamin metabolizmasını etkilediğine dair bir çok çalışma da mevcuttur (139, 140).

Sitokinlerin monoamin nörotransmitterlerin metabolizmasını etkileyerek, transmitter miktarını ve sentezini azaltıp geri alımını ise artırarak duygudurum ve davranış üzerinde potansiyel etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir. Sitokinlerin bu etkilerini MAPK aracılığıyla serotonin, norepinefrin ve dopamin için membran transporter aktivitesini artırarak sinaptik monoamin miktarlarının azalmasına yol açarak gerçekleştirdiği gözlenmektedir (141-143). Bunun dışında sıçanlarda LPS ile tetiklenen enflamasyon sonucunda da sitokinlerin orta beyinde 5HT2A ekspresyonunu azaltırken kortekste 5HT1A

reseptör ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır (144). Kronik düşük düzeyde enflamasyonun nörotransmitter biyosentezinde bir kofaktör olan tetrahidrobiopterin düzeylerinin oksidatif kaybına yol açabilmesi de depresyonun nöroinflamatuvar hipotezini destekleyen mekanizmalardan biridir (145).

Nörotransmitter metabolizmasındaki etkileri dışında TNF-alfa ve IL-6 'nın CRH ve ACTH ve kortizol düzeylerini arttırarak HPA aksını aktive etmesi, IFN -alfa'nın kortizolün diüurnal ritmin bozması ve kronik enflamasyonla beraber immün sistemin glukokortikoid rezistans hale gelerek kortizolün inhibitör etkisinin ortaya çıkmamasının sonucunda ortaya çıkan kronik aktivasyonla beraber sitokinlerin HPA aksı üzerinden de depresif semptomları tetkikleyebildiği öne sürülmektedir (85, 146-150). Depresyon gelişiminde enflamasyonun rolüne dair öne sürülen bir diğer mekanizma da sitokinlerin triptofan yıkımında rol oynayan indolamine-3 dioksijenaz enzimini indükleyerek serotonin öncülü triptofanın azalmasına ve depressojenik, anksiyojenik ve nörotoksik etkilere sahip triptofan katabolitlerinin oluşmasına yol açarak depresyon oluşumuna katkıda bulunmasıdır (104). Triptofan katabolitlerinin hem melankolik depresyonu olan adöloşanlarda hem de rezidüel depresif semptomları olanlarda artmış düzeylerine rastlanmıştır (151). Özellikle somatik semptomların eşlik ettiği depresyonlarda İDO aktivasyonu ile triptofan düzeylerinde azalma ve triptofan katabolitlerinde göreceli artış gözlenmiştir. IFN- alfa tedavisiyle tetiklenen depresif semptomlarda da İDO aktivasyonu ile triptofanın azalması ve triptofan katabolitlerinin artışının ilişkisi ortaya konmuştur (152, 153). Depresyonun strese artmış enflamatuvar yanıtla beraber bir duyarlılık etkisini tetikleyebildiği , strese maladaptif yanıt olarak ortaya çıkan tekrarlayan depresif epizodların da strese duyarlı beyin bölgeleri hipokampus ve HPA aksını içeren beyin bölgelerinde sitokinlerin uzun dönemli aktivasyonu ile nöronal plastisite , nörogenез ve glutamat geri alımını olumsuz etkileyerek, oksidatif stres ve apoptozu arttırarak glial hücre kaybına yol açar, ki bu da major depresyonu olan hastalardaki nöropatolojik bulgularla uyumludur (124).

İmmün yolaklar oksidatif nitrosative stres yolaklarını indükleyerek nöral hücrelerin oksidatif hasarına yol açarak da depresyon patogeneğinde önemli bir rol oynayabilir. Aktive fagositlerin büyük miktarlarda ROS ve RNS üretebilmesi, artmış TNF-alfa'nın nüklear faktör kappa aracılığı ile iNOS ekspresyonunu arttırabilmesi ve aynı zamanda birçok hücrede üretilen IL-1 ,TNF-alfa ve IFN-gama'nın NADPH oksidaz enzimi aracılığı ile ROS üretimini

tetiklemesi oksidatif hasarın artışına ve dolayısıyla da nöral hasarla beraber depresyonda nöroprogresif değişikliklerin ortaya çıkışına neden olabilir (154-163). Hayvan çalışmalarında da sitokin yollarının aktive olmasının davranış ve kognisyonla ilişkili beyin alanlarındaki nörogenез ve nörotrofik desteği azalttığı gösterilmiş ve bununla uyumlu bir şekilde LPS uygulanmasının hipokampal TNF-alfa ve IL-6 düzeylerini arttırarak nörotrofik bir faktör olan BDNF düzeylerini azalttığı ve kognitif bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (158). Sitokinlerin, daha önceki çalışmalarda depresyonla ilişkisi ortaya konmuş bir nörotrofik faktör olan BDNF üzerindeki bir diğer etkisi de glutamat geri alımını azaltarak artmış glutamat salınımı ve buna bağlı olarak da artmış eksitotoksikite aracılığıyla gerçekleşebilmektedir.

Yani tüm bu verilerle beraber immün enflamatuar yolların monoamin metabolizması ve HPA aksı üzerindeki etkileri,IDO enzim aktivasyonu aracılığı ile azalmış triptofan ve artmış nörotoksik triptofan katabolitlerine neden olması, reaktif oksijen ürünlerinin üretimini arttırarak oksidatif hasarı arttırması ve glutamat salınımını arttırarak gerek direk eksitotoksik etkileriyle gerekse BDNF düzeylerinde azalmaya yol açması ile hem depresyon oluşumuna hem de azalmış nöroplastisite, artmış nörodejenerasyon ve nöronal apoptoz ile depresyonun nöroprogresif sürecine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (136, 137).

2.4.2. Psoriasis - Depresyon- Bilişsel Bozulma ve Oksidatif Nitrosative Stres

Reaktif oksijen türleri mitokondride elektron transportu, iyonize radyasyon, NADPH oksidaz, lipooksijenaz, siklooksijenaz ve miyeloperoksidaz gibi enzimler aracılığıyla , UV radyasyon, adriamisin gibi kemoterapotik ajanlar, ağır metal maruziyeti, çevresel toksinler ve iskemi ve reperfuzyonda üretilen moleküler oksijen (O₂) superoksid anyon (O₂•⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil radikal (•OH), peroksinitrit (ONOO⁻), ve hipoklorik asit (HOCl) gibi eşleşmemiş bir elektron üretebilen bir grup oksijen türevi serbest radikallerdir (164, 165).

Enflamasyon ve mitokondriyal metabolik süreçlerin reaktif serbest radikallerin üretimini tetiklediği ve oluşan oksidatif stresin fizyolojik durumlarda defans sistemleriyle beraber dengelendiği bilinmektedir. Ancak fazla üretildiklerinde ya da defans sistemleri yeterli olmadığında oksidatif strese yol açarak metabolizmada değişikliklere, sinyal transdüksiyonunun bozulmasına , lipid , DNA ve proteinlerin hasarına yol açabilir ki bu da

hücre duvarı, mitokondri, DNA ve proteinlerin fonksiyonlarını olumsuz etkiler (166). Reaktif oksijen türevlerinin en belirgin etkileri cilt ve beyin gibi oksidatif stresin etkilerine hassas organlarda sinyal transduksiyon kaskadlarının aktivasyonu (167-170) ve sitokin ve nörotransmitterlerin tetiklenmesi sonucu hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz şeklinde gözlenebilir. Oksidatif stres aracılığıyla lipid ve proteinlerin kimyasal yapılarının değişikliğe uğraması sonucu yüksek derecede immunojenik neoepitoplara dönüşmesi Ig aracılı otoimmün yanıtı neden olabildiği gibi enflamatuvar aktivasyonla beraber salgılanan nitrik oksit de protein nitrazilasyonu ile oksidatif hasara neden olabilmektedir (171).

Oksidatif stresle baş etmede yapısal lipid ve proteinlerin hasarını önleyen antioksidan savunma mekanizmaları mevcuttur. Antioksidan savunma; radikal üretiminin önlenmesi, üretilmiş olan radikallerin temizlenmesi, hücrel harabiyetin onarılması, sekonder radikal üretime yol açan reaksiyonların durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması gibi farklı yollarla sağlanabilir (172). Antioksidan mekanizmalar; superoksid dismutaz (SODs), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon reduktaz (GR), thioedoksin/thioedoksin reduktaz sistemi ve ferritin, redukte glutatyon (GSH), lipid-soluble α -tocopherol (vitamin E), askorbik asit (vitamin C), ve ürik asit gibi enzim sistemleri ve moleküllerden oluşmaktadır.

ROS'un düşük konsantrasyonlarda organizma için yararlı işlevleri mevcut iken oksidan antioksidan dengenin bozulması ve ROS'un yüksek konsantrasyonlara ulaşması ile beraber hücrenin protein, nükleik asit, lipid ve membran gibi yapıları zarar görür ve birikmiş oksidatif stres de birçok hastalığın patogeneğinde rol oynar. UV radyasyon ve reaktif oksijen türlerini üreten diğer çevresel stresörlere maruziyetinden dolayı cilt oksidatif hasar için potansiyel bir hedeftir. Bu nedenle cilt hem endojen hem de eksojen prooksidan uyarılardan kaynaklanan ve esas olarak reaktif oksijen radikallerinin induklediği oksidatif strese maruz kalabilmektedir (173, 174). Beynin de oksidatif strese en hassas organ olması nedeniyle psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda da oksidatif stresin rolü giderek artan öneme sahiptir (175).

Bu nedenle her iki hastalığın patogeneğinde redoks sistemlerinin prooksidan antioksidan dengesinin önemli bir rol oynayabileceği dikkate alınarak hem depresyonda hem de psoriasisde oksidatif stresin rolüne dair birçok çalışma yapılmıştır.

Psoriasisde cildin eksojen serbest radikallere maruziyetinin yanında , artmış enflamasyonla beraber polimorfonükleer hücre artışının NADPH-oksidaz, Myeloperoksidaz gibi enzimler aracılığı reaktif oksijen ürünlerinin üretilmesine ve hücre membran ve proteinlerinin oksidatif hasarına neden olduğu gözlenmiştir. Psoriatik lezyonlarda ROS artışının yanı sıra lezyonsuz ciltteki fibroblastlarda da oksidatif hasarın artmış olması ve reaktif oksijen radikallerinin proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin ekspresyonunu arttıran sinyal yollarını aktive etmesi enflamasyonun oksidatif stresi arttırmasının yanında oksidatif stresin lezyon oluşumundan önce de var olduğunu ve enflamasyon sürecini özellikle de lökositlerin endotele adhezyonunu tetikleyebildiğini göstermektedir (176).

ROS'lerinin aynı zamanda hücre proliferasyonu ve farklılaşmamış keratinositleri uyararak bozulmuş bir stratum korneum tabakasına yol açarak psoriatik lezyonların oluşum sürecinde yer alabileceği gösterilmiştir (177).

Reaktif oksijen ürünleri ile ilişkili enflamasyon, lipid peroksidasyonu ve DNA modifikasyonu birçok hastalığın olduğu gibi psoriasisin patogenezinde de katkıda bulunmakta ve metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler ve psikiyatrik hastalıklar gibi oksidatif stresle ilişkileri ortaya konulan birçok hastalığın psoriasisle sıklıkla eşlik etmesi de bu varsayımı desteklemektedir.

Oksidatif hasar; direk olarak serbest radikallerin ölçümü, serbest radikallerin hedefi olan lipid (Malondialdehit, aldehitler), protein ve DNA hasarını (8-hidroksideoksiguanazin) gösteren oksidasyon ürünlerinin ölçümü, iskemi modifiye albumin düzeylerinin ölçümü (İMA) antioksidan savunma sistemi enzimleri (Süperoksit Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz, Katalaz, Glutasyon Redüktaz, Glutasyon- S- Transferaz) düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar (Alfa - tokoferol, Askorbik asit, Glutasyon, Melatonin) ya da antioksidanların kofaktörü olan elementlerin (Cu, Zn, Mn, Se , Fe) ölçümü veya tüm oksidanların ve antioksidanların kapasitesi ile ilgili bilgi sağlayan total oksidan (TOS) ve total antioksidan kapasitenin (TAS) ölçümü ile değerlendirilebilir.

Psoriasis patogenezinin aydınlatma yönünde oksidan ve antioksidan belirteçleri değerlendirilerek oksidatif stresin rolünü inceleyen birçok çalışma yapılmıştır.

Psoriatik lezyonlarda okside olmuş LDL' nin varlığının immun - enflamatuar olaylarda rol oynayarak progresif cilt hasarına yol açabileceği düşünülmektedir (178). Psoriasis hastalarında hem lezyonal hem de nonlezyonal ciltte özellikle O₂- ve H₂O₂ radikallerinin artmış olduğu askorbik asit gibi antioksidanların da azaldığı gözlenmiştir (176, 179).

Lipid peroksidasyonunun hücre membran hasarının önemli bir nedeni olduğu bilinmektedir. Malondialdehit reaktif oksijen türlerinin lipid peroksidasyonuna yol açmasıyla ortaya çıkan bir ürün olduğundan lipid peroksidasyonunun bir biyolojik markeri olarak kullanılabilir. Psoriasis hastalarında serum MDA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu ve psoriasisin şiddeti ile korelasyon gösterdiği görülmüştür (180).

MDA düzeylerinin artışıyla beraber antioksidan enzimler olan SOD ve katalaz düzeylerinin hem psoriasis şiddetiyle hem de MDA düzeyleriyle negatif korelasyona sahip şekilde sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuş ve bu düşüklüğün de psoriasisdeki enflamasyon sürecinde indirgeme sırasında kullanılmalarıyla ilişkili olabileceği ve ROS artışı ile beraber psoriasisin cilt lezyonlarının oluşumunda önemli olan epidermal proliferasyona neden olabileceği öne sürülmüştür (180).

Psoriasis hastalarının sadece plazmalarında değil eritrositlerinde de artmış malondialdehit miktarı, azalmış β-karoten, GSH, ve α-tocopherol (vitamin E) katalaz, SOD, ve Glutasyon peroksidaz aktivitesi gözlenmiştir (181-183).

Yüksek bir serbest radikal olan ve keratinosit büyümesi ve farklılaşmasının düzenleyicisi olan nitrik oksidin kısa ömürlü olmasından dolayı nitrat ve nitrit gibi metabolitleri psoriasisdeki oksidatif stresin tespitinde marker olarak kullanılmıştır. Sağlıklı kontrollere kıyasla psoriasis hastalarında nitrit ve nitrat düzeylerinin artmış olduğu ve metotreksat tedavisi sonrası düştüğü gözlenmiştir (184, 185).

Total oksidan kapasite ve total antioksidan kapasitenin ölçümü ve bu iki değer oranlanmasıyla elde edilen oksidatif stres indeksi yaş, hastalık süresi, beden kitle indeksi gibi değişkinlerden bağımsız olarak psoriasis hastalarında kontrollere göre total oksidan kapasitenin ve oksidatif stres indeksinin arttığı total antioksidan kapasitenin ise azalmış olduğu gözlenmiştir (186-188).

Beynin de peroksidasyona yatkın doymamış yağ asidi içeriğinin yüksek olması, tüm vücudun %20 oksijen tüketimine sahip oluşu, membran lipid peroksidasyonunda anahtar rol oynayan Fe ve askorbat içeriğinin yüksek olması ve antioksidan savunma sistemlerinin yeterince zengin olmayışı beyni oksidatif hasara oldukça yatkın hale getirmektedir. Bu nedenle de oksidatif stresle beraber yağ asitlerinin oksidasyonu, DNA, enzim hasarları, glutamata bağlı eksitotoksisite (175), okside olmuş yağ asitleri epitoplarna karşı gelişen Ig aracıli otoimmün yanıt sonucu (189) oluşan nöronal disfonksiyon ve nörodejeneratif değişikliklerin gözlenmesi nedeniyle psoriasisde olduğu gibi depresyon patofizyolojisinde de enflamasyonla beraber oksidatif stresin rol oynadığı görüşü dikkat çekmektedir (124).

Depresyonda hem proinflatuar etki göstererek hem de antioksidan defans sistemlerini ve DNA tamir mekanizmalarını bozarak ateroskleroz ve nörodejeneratif bozukluklarda da rol oynayabilen MDA düzeylerinin artışıının gösterilmesi, (190) depresyonda artmış ve depresyon şiddeti ile korelasyon gösteren SOD düzeyleri (191-193), depresyonda azalmış düzeylerinin tespit edildiği NAC, çinko, omega 3 gibi bazı antioksidanların antidepresan etkilere sahip olduğunu gösteren veriler depresyon patofizyolojisinde oksidatif stresin rolüne dair kanıtlar ortaya koymaktadır (194-197).

Çinko, vitamin E ve C, glutatyon, koenzim Q ve glutatyon peroksidaz gibi azalmış antioksidan düzeyleri ve azalmış total antioksidan kapasite ile ROS artışına bağlı oluşan yağ asidi, protein, DNA hasarı depresyonu tetikleyebilmekle beraber özellikle depresyonun yorgunluk, kas ağrıları, odaklanma güçlüğü, bellekte bozulma gibi semptomlarıyla iliőekli olmaktadır (124). Oluşan oksidasyon ürünlerinin enflamatuar yanıtı tetikleyip sitokin artışına yol açması , sitokinlerle indüklenen indolamine dioksijenaz enzimi aracılığıyla depresojenik ve anksiyojenik triptofan yıkım ürünlerinin artışı, oksidatif hasara uğrayan yağ asidi ve proteinler nedeniyle serotonerjik reseptörlerin, hücre içi sinyal mekanizmalarının ve serotonerjik turnoverın etkilenmesi ve fonksiyonel proteinlerin oksidatif hasarı sonucunda oluşan mitokondri ve DNA hasarı ile aktive olan apoptoz yolaklarının dejeneratif süreçleri tetikleme gibi mekanizmalarla oksidative nitrosative stres depresyon patogenezinde katkıda bulunabilmektedir (198, 199).

Stresin hem psoriasis hem de depresyonda tetikleyici bir faktör olup patogenezinde katkıları bilinmekte ve stresin indüklediği hayvan modellerinde de stresle beraber total antioksidan kapasitede azalma, özellikle serebellum ve striatumda artmış lipid peroksidasyonu

ve protein hasarına rastlanmış olması da stresin prooksidan etkisine dikkat çekmektedir.(200) Artmış stres algısı ve baş etme becerilerinin yetersizliğinin DNA hasar markerı olan 8-hidroksideoksiganazın düzeylerinin artışı ile ilişkili olması da minör stresörlerin bile oksidatif stres artışına yol açarak DNA, lipid ve protein hasarına neden olabileceğini göstermektedir (201, 202).

Emosyonel stresörlerin inflamasyonu tetiklemesi ve inflamasyon sonucu nötrofil ve monositlerden NO ve peroksinitrit gibi oksidan moleküllerin salınımı yani stresin prooksidan etkisi göz önüne alındığında, depresyon patogenezinde oksidatif stres teorisi; hem psikolojik stresle hem de inflamasyonun eşlik ettiği enflamatuar bağırsak hastalığı, romatoid artrit ve psoriasis gibi hastalıklarda depresyonun tetiklenebilmesine açıklık getirebilmektedir (203-206).

Major depresyonda gerek enflamasyon gerekse oksidatif stres sonucu oluşan hücrel hasar, DNA hasarı, nöron ölümü ve apoptozun nörodejeneratif süreçlere aracılık ederek özellikle hipokampus ve prefrontal kortekste nöroprogresif değişikliklere yol açarak bilişsel bozulmanın da ortaya çıkışına neden olmaktadır.

Yani sitokin yolağı ve oksidatif hasarın depresyondan demansa olası progresyonda yer alan mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (124). Özellikle tekrarlayan depresif epizodlarda sitokin ve glukokortikoidlerin nörotoksik etkileriyle beraber artmış reaktif oksijen radikallerinin oksidatif strese hassasiyeti yüksek olan hipokampal hücreleri etkileyerek öğrenmeyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Bunu destekler nitelikte oksidatif stresin metilasyon ve histon modifikasyonu gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla yaşlanmaya aracılık ettiği ve bilişsel bozulmalarda da patogeneze katkıda bulunduğu ve oksidatif stres artışının bilişsel bozulma için bir risk faktörü olduğunu gösteren veriler mevcuttur (207-209). Tekrarlayan depresyonu olan bireylerde vizyospasyal ve işitsel sözel işlem belleği ve bellekteki bozulmalarla artmış MDA, NO , azalmış TAS düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bulgular (210-212) ve Alzheimer demansı hayvan modellerinde antioksidan defans sistemlerinden biri olan MnSOD' daki azalmanın artmış amiloid plak oluşumu (213), tau hiperfosforilasyonu (214) ve davranışsal değişiklikler ile ilişkisi depresyon ve bilişsel bozulmanın altında yatan nöroprogresif süreçlerde enflamasyonla beraber oksidatif-nitrosative stresin de rol oynadığına dair kanıtlar sunmaktadır.

Bu nedenle sistemik enflamatuvar hastalıklarda oluşan immün yanıtın da mikroglial aktivasyon sonucu beyinde ROS üretimini arttırması nörodejeneratif sürece katkıda bulunarak dolaylı bir şekilde bilişsel bozulmaya neden olabileceği görülmektedir (215).

2.5. Amaç ve Hipotezler

2.5.1. Amaç

Bu çalışmanın amacı psoriasis hastalarında psikiyatrik komorbidite ve nörobilişsel fonksiyonları, oksidatif stres markerları olan TOS , TAS ve OSI 'ni ve proinflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa ve IL- 6 düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak, oksidatif stres ve enflamasyonun psoriasis hastalarındaki depresif semptomlar ve bilişsel işlevler üzerine etkilerini araştırmaktır.

2.5.2. Hipotezler

Enflamasyon ve oksidatif stresin psoriasis, depresyon ve nörobilişsel bozulmada yer alan ortak patogenetik mekanizmalar olmalarından dolayı psoriasis hastalarında depresyon, nörobilişsel bozulma ve enflamasyon- oksidatif stresle ilişkili marker düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla artmış olacağı ve depresyon ve nörobilişsel bozulmanın sağlıklı kontrollere göre farklı bulunması durumunda bu farklılığın TAS, TOS, OSI, IL-1 ve IL-6 düzeyleriyle ilişkili olabileceği önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje no: 3.2015/5) ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.10.2014 tarihinde 71306642/050-01-04 sayı ve karar no ile onaylanmıştır.

3.1. Dahil Edilen Hasta ve Kontroller

Bu çalışmaya, 01.02.2015 ve 01.02.2016 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran; fizik muayene ve histopatolojik değerlendirme sonucu psoriasis tanısı konmuş olup ayaktan tedavi görmekte olan; 18 yaşın üstünde ve 65 yaşın altında, en az 5 yıl eğitim düzeyi bulunan 11'i erkek, 26'sı kadın olmak üzere toplam 37 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalışmakta olan; 9'u erkek, 28'i kadın olmak üzere toplam 37 sağlıklı gönüllü bireyden oluşturulmuştur. Çalışmaya katılacak olan her bireyin sözlü ve yazılı onamı alınmış, hasta ve kontrol grupları sosyodemografik olarak eşleştirilmiştir.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. 18 yaşın altında veya 65 yaşın üstünde olmak
2. 5 yılın altında eğitim düzeyine sahip olmak
3. Kadın denekler için gebelik ya da gebelik şüphesi
4. Bilinen metabolik veya endokrin hastalık varlığı
5. Mental retardasyon
6. Madde kullanımı veya bağımlılığı
7. Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapan nörolojik hastalık varlığı olarak belirlenmiştir.

3.3. Araştırmada Kullanılan Ölçekler ve Testler

Araştırmaya katılan herkese sosyodemografik veri formu verilmiş; Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Envanteri ölçekleri uygulanmış; bilişsel testler olarak KAS Sözel Kısa Akıcılık Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi ve Wisconsin Kart Eşleştirme Testleri yapılmıştır. Yapılan ölçekler ve testlerle ilgili ayrıntılı bilgi aşağıda verilmiştir.

3.3.1. Beck Depresyon Envanteri

Aaron Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir (216). Ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması, 1988 yılında Hisli tarafından yapılmıştır (217). Formunda depresyon ile ilgili 21 belirti kategorisinin her biri için dörder seçenek bulunan ve deneklerin kendilerinin uygulaması ile yapılan bir ölçektir. Uygulama günü de dahil olmak üzere, geçirilen son bir hafta içinde, kişinin kendini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi seçerek her madde için birer tane seçeneği işaretlemesi istenir. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Bu puanların toplanmasıyla, toplam skor elde edilir. Puan aralığı 0-63 olup; toplam skorun yüksek oluşu, depresyon düzeyinin ya da şiddetinin yüksekliğini gösterir.

3.3.2. Beck Anksiyete Envanteri

Beck Anksiyete Envanteri, Aaron Beck tarafından 1988 yılında geliştirilmiş (218) ve Ulusoy tarafından 1993 yılında Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (219). Anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılan, deneklerin kendilerinin uygulamasıyla yapılan bir ölçektir. Her biri farklı bir anksiyete belirti kategorisiyle ilgili olan; "hiç" , "hafif derecede", "orta derecede", "ciddi derecede" seçeneklerini içeren 21 farklı maddeden oluşur. 0-3 arası puanlanan Likert tipi bir ölçektir. Deneklerden, envanterin uygulandığı gün de dahil olmak üzere son bir hafta içindeki durumlarına göre değerlendirme yapmaları ve her belirti için birer seçenek işaretlemeleri istenir. Puan aralığı 0-63 olup, toplam puanın yüksekliği bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir.

3.3.3. K-A-S Sözel Kısa Akıcılık Testi

Newcombe tarafından 1969 yılında geliştirilmiştir (220). Deneklerden, Türkçe standardizasyon çalışmasında (221) kullanılmış olan K, A ve S harflerinin her biri ile

başlayan, aklına geldiği kadar kelimeyi 1 dakikalık süre içerisinde söylenmesi istenir. Kelimeler arasında özel isimlerin ve/veya aynı kelimeye farklı ekler getirerek türetilmiş kelimelerin olmaması gerektiği, bunların dışında her tür kelimeyi söyleyebilecekleri vurgulanır. Toplam puanlar, her bir harf için söylenen ve istenen kriterlere uyan kelimelerin tamamı kadardır. Dikkati sürdürme yeteneğini, yürütücü işlevleri ve sözel akıcılığı değerlendirir.

3.3.4. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Rey tarafından 1964 yılında geliştirilmiş olan bir kelime listesi öğrenme testidir (222). Standardizasyon çalışmasını Öktem, 1992 yılında gerçekleştirmiştir (223). Bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir. Bunlardan birincisi; kişinin anlık belleğidir, ikincisi; öğrenme ya da bilginin edinilmesi süreci, üçüncüsü; hatırd tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Test, birbiri ile ilişkisiz on beş kelimedenden oluşur. On beş kelime birer saniye aralıklarla deneğe okunur ve daha sonra akılda kalanları söylemesi istenir. Bu süreçte, deneğin anlık belleği ve dikkati sürdürebilme becerisi hakkında bilgi toplanır. Deneğin doğru cevap sayısı Anlık Bellek Skoru olarak kaydedilir. İlk denemeden sonra aynı liste, denek bir seferde 15 kelimeyi hatırlayabilene kadar veya en fazla dokuz kere daha okunarak her defasında aklında kalanların tümünü söylemesi istenir. Bu da deneğin öğrenme becerisi hakkında bilgi verir. Tüm tekrarlar sonunda her bir tekrarda denek kaç kelimeyi hatırlayabilmişse, bu kelime sayılarının toplamı alınarak Öğrenme Puanı elde edilir. Bu puan hesaplanırken denek, 10 tekrarın tümüne gerek kalmadan 15 kelimeyi birden hatırlayarak testin ilk kısmını tamamlamışsa, geri kalan tekrarlarda da 15'er puan aldığı kabul edilir. Uygulama 10-15 dakika sürmektedir. Farklı testler ile geçirilecek en az 25 dakikalık bir süre sonunda uzun süreli bellekten hatırlama ve tanıma uygulaması yapılır. Bunun için ilk önce denekten, liste tekrar edilmeden, bu 15 kelimeyi hatırlayarak tekrar sayması istenir. Daha sonra, içinde bu 15 kelimenin de yer aldığı bir kelime listesi içerisinde doğru kelimeleri tanıyarak işaretlemesi istenir. Kendiliğinden hatırladığı kelime sayısı ile liste içerisinde tanıyarak seçtiği kelime sayısının toplamı, Toplam Hatırlama Puanı'nı verir. Bu da, hatırd tutma ve geri çağırabilme becerisi hakkında fikir verir.

3.3.5. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi

Kısa süreli belleği, işlem belleğini (working memory) ve bölünmüş dikkati değerlendirmek amacıyla kullanılır (224, 225). Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması 2003 yılında Anıl ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (226). Bu testin ilk kısmında deneklere 3 sessiz harf okunur ve belli bir süre sonra masaya hafifçe elle vurulduğu anda denekten bu harfleri tekrarlaması istenir. Testin ikinci kısmında ise; deneye 3 sessiz harf okunduktan sonra belirli bir sayı söylenir. Denekten, bu sayıdan başlayarak geriye doğru sayması ve belirli bir süre sonra masaya hafifçe elle vurulduğu anda saymayı bırakarak en başta söylenmiş olan 3 harfi tekrarlaması istenir. Her bir sorudan sonra ne kadar süre beklenmesi gerektiği testte belirlenmiştir. Değerlendirmede, harflerin hangi sırayla söylendiğine bakılmaksızın, hatırlanan toplam harf sayısı kaydedilir.

3.3.6. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi

Yürütücü işlevleri değerlendirme amacıyla kullanılan bir kart eşleştirme testidir (227-229). Soyutlama yeteneğini ve bu yeteneğin çeşitli yönlerini değerlendiren bu test, özellikle frontal lobtaki hasarlara duyarlıdır. Araştırmamızda Wisconsin Kart Eşleme Testi'nin bilgisayar versiyonu kullanılmıştır. Deneklerden, bilgisayar ekranında gördükleri kartları, birbiriyle eşleştirmeleri istenir. Bu testi uygulamadan önce, deneklere test yönergesi verilirken test hakkında çok ayrıntılı bilgi verilmez. Sadece ekranın orta kısmında görecekları bir kartı, ekranın alt kısmında görecekları 4 karttan biriyle eşleştirmeleri gerekeceği, bu eşleştirmeyi yaparken hangi kriterleri kullanmaları gerektiğine kendilerinin karar vermesi gerektiği, cevaplarını klavye üzerindeki 1, 2, 3 veya 4 no'lu tuşlardan birine basarak verecekları ve cevap verdikten sonra ekran üzerinde vermiş oldukları cevabın yanlış mı yoksa doğru mu olduğunun belirtileceği anlatılır. Deneklerin verdiği yanıtlar, bilgisayar tarafından kaydedilmektedir. Gösterilen ve eşleştirilmesi gereken kartların üzerinde farklı sayılarda (1, 2, 3 veya 4) ve renklerde (mavi, sarı, yeşil, kırmızı) çeşitli şekiller (yuvarlak, üçgen, artı veya yıldız) bulunmaktadır. Denekler, art arda 10 doğru yanıt verdikleri zaman, eşleştirilmede kullanılması gereken kriter, yani kategori değişmektedir. Deneklere, kartları eşleştirirken kullanmaları gereken kriterlerin ne olduğu ve bunların hangi sırada istendiği söylenmez. Denek her soruya cevap verdikten sonra ekranda farklı bir kart belirir ve denek 128 kartı

eşleştirme işlemini tamamlayana kadar test devam eder. Deneklerden, cevaplarını verdikçe, “yanlış” yazısını gördüğünde mevcut kategoriye uygun cevabı bulması ve eşleştirme kuralını kategori değişene kadar sürdürebilmesi beklenir.

Wisconsin Kart Eşleştirme Testinin puanları bilgisayar programı tarafından otomatik olarak hesaplanmakta ve kaydedilmektedir. Test içerisinde hesaplanan puanlar şunlardır:

Toplam Doğru Sayısı: Deneğin 128 soru içerisinde toplamda kaç tanesine doğru yanıt verdiğini, yani istenen kategoriye göre eşleştirme yapabilme sayısını gösteren puandır.

Toplam Hata Sayısı: Deneğin 128 soru içerisinde toplamda kaç tanesine hatalı yanıt verdiğini, yani istenen kategoriye göre eşleştirme yapamama sayısını gösteren puandır.

Perseveratif Yanıt Sayısı: Eşleştirmede kullanılması gereken kriterin değiştirilmesine karşın, bir önceki kategori için doğru olan eşleştirme ilkesine göre veya birey tarafından geliştirilmiş bir perseverasyon ilkesine göre tekrarlanan yanıtların toplamıdır. Hatalı veya doğru olmasına bakılmaksızın perseveratif olan toplam yanıt sayısıdır.

Perseveratif Olmayan Hata Sayısı: Toplam hata sayısından perseveratif hata sayısı çıkarılarak elde edilen puanı ifade etmektedir.

Perseveratif Hata Sayısı: Perseveratif olan tepkilerden aynı zamanda hatalı olanları ifade eden puandır.

Tamamlanan Kategori Sayısı: Art arda 10 kez doğru yanıtların verilmiş olduğu kategorilerin toplamını ifade etmektedir.

İlk Kategoriyi Tamamlayana Kadar Olan Deneme Sayısı: İlk kategoriye ilişkin yanıtların toplamı, ilk kategoriyi tamamlayana kadar olan deneme sayısını oluşturmaktadır.

Kavramsal Düzey Yanıt Yüzdesi: Birbirini izleyen en az üç doğru yanıtta oluşan doğru tepkilerin toplamının, toplam yanıt sayısının yüzde kaçını oluşturduğunu ifade eder.

Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı: Deneğin art arda 5–9 doğru tepki verdiği, ancak ardışık 10 doğru tepki ölçütüne ulaşamadığı tepki bloklarının sayısından oluşmaktadır.

Öğrenmeyi Öğrenme Puanı: En az üç kategoriye tamamlayan deneklerde hesaplanan bu puan için, her bir kategorideki hata sayısının, o kategorideki toplam yanıtların yüzde kaçını oluşturduğu hesaplanarak her kategorinin hata yüzdesi belirlenmiş olmaktadır. Daha sonra bir önceki kategorinin hata yüzdesinden bir sonraki kategorinin hata yüzdesi çıkarılarak fark puanları hesaplanmakta; fark puanlarının ortalaması, öğrenmeyi öğrenme puanını oluşturmaktadır. Bu puanın hesaplanması için en az üç kategorinin tamamlanması gerektiğinden tüm denekler için bu puan hesaplanamamıştır.

Wisconsin Kart Eşleştirme Testi; soyut düşünme ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Soyutlama ve kavramsallaştırma becerisini değerlendirdiği gibi, kişinin oluşturduğu kurulumu sürdürülebilir, gerektiğinde bu kurulumu değiştirebilir gibi frontal karmaşık dikkat sisteminin değerlendirilmesinde de önemli bir testtir. Wisconsin Kart Eşleştirme Testi; dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, işlem belleği, yürütücü işlevler, kavramsallaştırma ve soyut düşünme gibi özelliklerle ilişkilendirilmektedir.

3.4. Biyokimyasal İnceleme

Çalışmaya katılan tüm bireylerden biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri hemen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Örnekler 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumlarında çalışılacak parametrelerin ölçümünde kullanılmak üzere -80°C derin dondurucuda saklandı.

3.4.1. Serum TNF- α ve IL-6 Düzeyleri Ölçümü

Ayrılan serum örneklerinde IL-6 (Eastbiopharm, Ref. No: 20151124155) ve TNF- α (Eastbiopharm, Ref. No: 20151124160) ticari ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri kullanılarak ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu.

3.4.2. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidatif Stres Ölçümü

Fizyolojik olarak organizma, oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile savaşan kompleks bir antioksidan sisteme sahiptir. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunur ve iş birliği hâlinde çalışırlar.

Bu etkileşim nedeniyle, bileşenlerin tek başlarına yapacakları etkinin toplamından daha büyük bir etki meydana gelir. Antioksidanlar, ayrıca birbirlerini aktifleyebilmekte veya birisinin miktarı azaldığında diğerinin artışı ile kompensasyon sağlanabilmektedir. Bu nedenlerle kanın antioksidan durumunu saptamak için, tek tek antioksidanların ölçümü yerine Total Antioksidan Kapasite ölçümü daha değerli sonuçlar vermektedir (230, 231). Benzer şekilde; farklı oksidatif metabolitlerin etkileri de bir araya geldiklerinde toplam etkilerinden daha fazla olmaktadır. Ayrıca tek tek oksidatif moleküllerin miktarlarının ölçülmesi hem çok fazla zaman aldığı, hem çok komplike teknikler gerektirdiği için kandaki oksidatif durumu saptamak için Total Oksidatif Stres ölçümü yapılmaktadır (232).

Toplanan serumlar ticari olarak temin edilen ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (Total Antioksidan Kapasite - Eastbiopharm, Ref. No: E20141108019, Total Oksidatif Stres - Eastbiopharm, Ref. No: E20141108089) kitleleriyle çalışılıp ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu.

Total antioksidan kapasite, Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (230). Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyonla OH radikalini oluşturur. Bu reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'ta renksiz odianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluşturur. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde 240 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilir (230).

Total Oksidan Kapasite ise, yine Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda ksilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Standart olarak H_2O_2 kullanılır. Sonuçlar $\mu mol H_2O_2$ equivalent/L olarak ifade edilir (232).

3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi

Total Oksidatif Stres (TOS) / Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres indeksi (OSİ) hesaplanmıştır (233).

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 23 programı kullanılmıştır. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği “Kolmogorov-Smirnov” testi ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde; normal dağılım göstermeyen değişkenler için “Mann-Whitney U” testi, normal dağılım gösteren değişkenler için “Bağımsız Örneklem Student’s T” testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyonların değerlendirilmesinde ise; normal dağılım gösteren değişkenler için “Pearson” korelasyon testi, normal dağılmayan iki değişken veya biri normal dağılım gösteren diğeri normal dağılmayan iki değişken içinse “Spearman” korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler % 5 anlamlılık seviyesine göre değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR VE YORUM

4.1. Katılımcıların Demografik Özelliklerine İlişkin Bulgular

Katılımcıların demografik dağılımları incelendiğinde, kontrol grubun %24,3'ü erkek, %75,7'si kadın, hasta grubunun %29,7'si erkek, %70,3'ü kadın olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunun eğitim süresi ortalaması 9 yıl iken hasta grubunun eğitim süresi ortalaması 10 yıl olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 38 iken hasta grubunun yaş ortalamasının 42 olduğu belirlenmiştir.

Tablo 1: Değişkenlere ilişkin Kolmogorov-Smirnova Normal Dağılım Analizi

Değişkenler	Statistic	df	P
Yaş	0,133	23	0,200*
Eğitim Durumu	0,264	23	0,000
Sigara Kullanma	0,415	23	0,000
Beck Depresyon	0,149	23	0,200*
Beck Anksiyete	0,160	23	0,131*
Anlık Bellek	0,162	23	0,120*
Öğrenme	0,147	23	0,200*
Hatırlama	0,216	23	0,007
Kas -K	0,099	23	0,200*
Kas -A	0,125	23	0,200*
Kas -S	0,132	23	0,200*
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi	0,109	23	0,200*
Wcs2	0,121	23	0,200*
Wcs3	0,121	23	0,200*
Wcs4	0,141	23	0,200*
Wcs5	0,241	23	0,001
Wcs6	0,151	23	0,191*
Wcs7	0,177	23	0,061*

Wcs8	0,151	23	0,190*
Wcs9	0,283	23	0,000
Wcs10	0,127	23	0,200*
Wcs11	0,240	23	0,001
Wcs12	0,180	23	0,053*
Psoriasis Alan Ve Şiddet İndeksi	0,171	23	0,081*
Interlökin-6	0,088	23	0,200*
Tümör Nekrozis Faktör Alfa	0,167	23	0,098*
Toplam Antioksidan Kapasite	0,110	23	0,200*
Toplam Oksidatif Kapasite	0,150	23	0,198*
Oksidatif Stres Endeksi	0,204	23	0,014
Hastalık Süresi	0,144	23	0,200*

*P<0,05 Normal dağılıma sahiptir

Değişkenlerin dağılımını incelemek amaçlı yapılan Kolmogorov-Smirnova analizi sonucunda yukarıdaki tabloda normal dağılıma sahip değişkenler * simgesi ile işaretlenmiştir. Normal dağılım tablosu incelendiğinde, Eğitim durumu, sigara kullanma, Öktem (hatırlama), Wcs5 (No perseveratif hata), Wcs9 (İlk kategoriye tamamlanana kadar olan deneme sayısı), Wcs11 (Kurulumu sürdürmede başarısızlık) ve OSI (Oksidatif stres endeksi) değişkenlerinin normal dağılmadığı görülürken bunların dışında kalan diğer değişkenlerin normal dağılım gösterdikleri görülmektedir.

Tablo 2: Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Sonuçlarının Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri

Psikiyatrik Testler	Grup	N	\bar{X}	s.s
Beck depresyon	Hasta	37	17,73	10,02
	Kontrol	37	9,49	6,41
Beck Anksiyete	Hasta	37	17,81	13,85
	Kontrol	37	10,27	9,85

Tablo 2'deki katılımcıların Psikiyatrik test sonuçları incelendiğinde, hasta grubunun beck depresyon ortalaması 17,73 iken kontrol grubunda bu değer 9,49 olduğu görülmektedir. Hasta grubunda Beck anksiyete ortalamasının 17,81 olduğu görülürken kontrol grubunda bu değer 10,27 olduğu görülmektedir.

Tablo 3: Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçek Skorlarına Göre Hasta Ve Kontrol Grubunda Depresyon ve Anksiyete Şiddetinin dağılımı

KONTROL			HASTA		
Beck Depresyon	Sayı	Yüzde(%)	Beck Depresyon	Sayı	Yüzde(%)
Normal Düzey	21	56,8	Normal Düzey	9	24,3
Hafif Düzey Depresyon	14	37,8	Hafif Düzey Depresyon	11	29,7
Orta Düzey Depresyon	2	5,4	Orta Düzey Depresyon	12	32,4
Şiddetli Depresyon	-	-	Şiddetli Depresyon	5	13,5
Toplam	37	100,0	Toplam	37	100,0
Beck Anksiyete	Sayı	Yüzde(%)	Beck Anksiyete	Sayı	Yüzde(%)
Normal Düzey	18	48,6	Normal Düzey	9	24,3
Hafif Düzey	8	21,6	Hafif Düzey	12	32,4
Orta Düzey	8	21,6	Orta Düzey	5	13,5
Şiddetli	3	8,1	Şiddetli	11	29,7
Toplam	37	100,0	Toplam	37	100,0

Tablo 3' de katılımcıların anksiyete ve depresyon şiddeti incelendiğinde, hastaların %29,7' de hafif, %32,4'ünde orta, %13,5'inde şiddetli depresyon saptanmışken, kontrol grubunda %37,8 hafif, %5,4 orta düzeyde depresyon olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %24,3'ünde depresyona %24,3'ünde anksiyeteye rastlanmazken, kontrol grubunda bu oranların sırasıyla %56,8 ve %48,6 olduğu görülmektedir. Hastaların %32,4'sinde hafif, %13,5'de orta, % 29,7'sinde şiddetli anksiyete düzeyleri olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun ise %21,6 'inde hafif, %21,6'inde orta, %8,1 şiddetli anksiyete düzeylerinin olduğu görülmektedir.

Tablo 4: Bilişsel Test Sonuçlarının Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri

Bilişsel Testler	Grup	N	\bar{X}	s.s
Anlık bellek	Hasta	37	5,38	1,48
	Kontrol	37	6,11	2,46
Öğrenme	Hasta	37	106,68	18,49
	Kontrol	37	122,32	17,33
Hatırlama	Hasta	37	26,03	2,60
	Kontrol	37	26,68	3,66
KasK_Sözel akıcılık, dikkat	Hasta	37	10,35	3,74
	Kontrol	37	14,57	6,03
KasA_Sözel akıcılık, dikkat	Hasta	37	7,27	3,39
	Kontrol	37	10,73	5,20
KasS_Sözel akıcılık, dikkat	Hasta	37	7,08	3,24
	Kontrol	37	11,30	4,78
Kısa süreli işlem belleği, bölünmüş dikkat	Hasta	37	45,57	5,28
	Kontrol	37	47,73	7,27
Toplam doğru	Hasta	37	74,14	19,68
	Kontrol	37	80,30	19,48
Toplam yanlış	Hasta	37	53,86	19,68
	Kontrol	37	46,92	19,12
Perseveratif tepki	Hasta	37	35,57	19,52
	Kontrol	37	31,89	21,93
Nonperseveratif hata	Hasta	37	23,19	11,22
	Kontrol	37	19,57	7,91
Perseveratif hata	Hasta	37	30,68	14,67
	Kontrol	37	27,35	16,60
Tamamlanan kategori sayısı	Hasta	37	3,24	2,57
	Kontrol	37	4,51	2,68
Perseveratif hata yüzdesi	Hasta	37	23,98	11,47
	Kontrol	37	21,50	13,02

İlk kategoriye tamamlayana kadar olan deneme sayısı	Hasta	32	36,38	34,22
	Kontrol	33	22,15	18,99
Kavramsal düzey yanıt yüzdesi	Hasta	37	44,09	21,84
	Kontrol	37	52,23	21,12
Kurulumu sürdürmede başarısızlık	Hasta	36	1,86	1,64
	Kontrol	37	1,30	1,22
Öğrenmeyi öğrenme skoru	Hasta	23	-1,16	6,37
	Kontrol	29	-1,31	7,33

Tablo 5: Enflamasyon ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Ortalama Ve Standart Sapma Değerleri

Bilişsel Testler	Grup	N	\bar{X}	s.s
İnterlökin-6	Hasta	37	224,57	38,41
	Kontrol	37	81,33	12,40
Tumor nekrozis faktör alfa	Hasta	37	453,32	98,12
	Kontrol	37	227,07	43,58
Total antioksidan kapasite	Hasta	37	1,18	0,11
	Kontrol	37	1,37	0,14
Total oksidatif kapasite	Hasta	37	13,96	1,32
	Kontrol	37	11,41	0,57
Oksidatif stres endeksi	Hasta	37	11,90	1,49
	Kontrol	37	8,42	1,19

Tablo 6: Hasta-Kontrol Grubu Bilişsel Test Skorlarının Farklılaşma Durumuna Ait T-testi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI	Grup	N	\bar{X}	SS	t	p
Öktem Anlık Bellek	Hasta	37	5,38	1,48	1,547	0,127
	Kontrol	37	6,11	2,46		
Öktem Öğrenme	Hasta	37	106,68	18,49	3,756	0,000*
	Kontrol	37	122,32	17,33		

Kas-K	Hasta	37	10,35	3,74	3,615	0,001*
	Kontrol	37	14,57	6,03		
Kas-A	Hasta	37	7,27	3,39	3,391	0,001*
	Kontrol	37	10,73	5,20		
Kas-S	Hasta	37	7,08	3,24	4,441	0,000*
	Kontrol	37	11,30	4,78		
Kısa süreli işlem belleği, bölünmüş dikkat	Hasta	37	45,57	5,28	1,464	0,147
	Kontrol	37	47,73	7,27		
Toplam doğru	Hasta	37	74,14	19,68	1,354	0,180
	Kontrol	37	80,30	19,48		
Toplam yanlış	Hasta	37	53,86	19,68	1,540	0,128
	Kontrol	37	46,92	19,12		
Perseveratif tepki	Hasta	37	35,57	19,52	0,762	0,449
	Kontrol	37	31,89	21,93		
Perseveratif hata	Hasta	37	30,68	14,67	0,913	0,364
	Kontrol	37	27,35	16,60		
Tamamlanan kategori sayısı	Hasta	37	3,24	2,57	2,082	0,041*
	Kontrol	37	4,51	2,68		
Perseveratif hata yüzdesi	Hasta	37	23,98	11,47	0,869	0,388
	Kontrol	37	21,50	13,02		
Kavramsal düzey yanıt yüzdesi	Hasta	37	44,09	21,84	1,631	0,107
	Kontrol	37	52,23	21,12		
Öğrenmeyi öğrenme skoru	Hasta	23	-1,16	6,37	0,082	0,935
	Kontrol	29	-1,31	7,33		

*P<0,05

Araştırmaya katılanların bilişsel test skor tutumları kontrol-hasta grubu değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan t-testi sonucunda, öktek anlık bellek, işitsel üçlü sessiz harf sıralama testi ve wisconsin'in toplam

doğru, toplam yanlış,perseveratif tepki,perseveratif hata,perseveratif hata yüzdesi,kavramsal düzey yanıt yüzdesi ve öğrenmeyi öğrenme skorlarına göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir.($P>0,05$).

Katılımcıların ökte öğrenme ($t= 3,756$), kas-k ($t= 3,615$), kas-a ($t= 3,391$), kas-s ($t= 4,441$) ve tamamlanan kategori sayısı ($t= 2,082$) bilişsel test skorları kontrol-hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. ($P<0,05$). Kontrol grubunun öğrenme ($\bar{X} = 122,32$) bilişsel skorları hasta ($\bar{X} = 106,68$) grubuna göre daha yüksek, kontrol grubu olanların kas-k ($\bar{X} = 14,57$) bilişsel skorları grubu hasta ($\bar{X} = 10,35$) grubu olanlara göre daha yüksek, kontrol grubu olanların kas-a ($\bar{X} = 10,73$) bilişsel skorları hasta ($\bar{X} = 7,27$) grubu olanlara göre daha yüksek, kontrol grubu olanların kas-s ($\bar{X} = 11,30$) bilişsel skorları hasta ($\bar{X} = 7,08$) grubu olanlara göre daha yüksek, kontrol grubu olanların tamamlanan kategori sayısı ($\bar{X} = 4,51$) bilişsel skorlarının hasta ($\bar{X} = 3,24$) grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 7: Hasta-Kontrol Grubu Bilişsel Test Skorlarının Farklılaşma Durumuna Ait Mann-Whitney Testi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI	Grup	N	Sıra Ortalaması	u	p
Ökte Hatırlama	Hasta	37	32,59	503,00	0,048*
	Kontrol	37	42,41		
Nonperseveratif Hata	Hasta	37	40,22	584,00	0,277
	Kontrol	37	34,78		
İlk Kategoriye Tamamlayana Kadar Olan Deneme Sayısı	Hasta	37	36,63	412,00	0,126
	Kontrol	37	29,48		
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	Hasta	37	40,31	547,00	0,173
	Kontrol	37	33,78		

Araştırmaya katılanların bilişsel test skor tutumları kontrol-hasta grubu değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann-Whitney sonucunda, nonperseveratif hata, ilk kategoriye tamamlayana kadar olan deneme sayısı ve kurulumu sürdürmede başarısızlık skorlarına göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak

anlamlılık göstermemektedir.($P>0,05$). Katılımcıların öktek hatırlama bilişsel test skorlarının kontrol-hasta grupları arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. ($U=503,00$ $P<0,05$). Kontrol grubu olanların öktek hatırlama (Sıra ortalaması= 42,41) bilişsel skorları hasta (Sıra ortalaması=32,59) grubu olanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 8: Hasta-Kontrol Grubu Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorlarının Farklılaşma Durumuna Ait T-testi Sonuçları

PSİKİYATRİK TEST SKORLARI	Grup	N	\bar{X}	SS	t	P
Beck depresyon	Hasta	37	17,73	10,02	4,213	0,000*
	Kontrol	37	9,49	6,41		
Beck Anksiyete	Hasta	37	17,81	13,85	2,698	0,009*
	Kontrol	37	10,27	9,85		

* $P<0,05$

Araştırmaya katılanların psikiyatrik test skorlarının kontrol-hasta grubu değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan t-testi sonucunda, beck depresyon ($t= 4,213$) ve beck anksiyete ($t= 2,698$) skorlarına göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir.($P<0,05$).

Tablo 9: Katılımcıların Kan Parametrelerinin Hasta-Kontrol Grubuna Göre Farklılaşma Durumuna Ait T-testi Sonuçları

KAN DEĞERLERİ	Grup	N	\bar{X}	SS	t	P
Interlökin-6	Hasta	37	224,57	38,42	21,584	0,000*
	Kontrol	37	81,33	12,40		
Tumor nekrozis faktör alfa	Hasta	37	453,33	98,12	12,818	0,000*
	Kontrol	37	227,07	43,59		
Total antioksidan kapasite	Hasta	37	1,18	0,11	6,139	0,000*
	Kontrol	37	1,37	0,15		
Total oksidatif kapasite	Hasta	37	13,96	1,33	10,699	0,000*
	Kontrol	37	11,41	0,58		

Araştırmaya katılanların kan test skor tutumları kontrol-hasta grubu değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan t-testi sonucunda, Interlökin-6 (t= 21,584), Tumor nekrozis faktör-alfa (t= 12,818), Total antioksidan kapasite (t= 6,139) ve Total oksidatif kapasite (t= 10,699) skorlarına göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir.(P<0,05). Hasta grubunun Interlökin-6 (\bar{X} = 224,57) kan düzeylerinin kontrol (\bar{X} = 81,33) grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Hasta grubu olanların Tumor nekrozis faktör alfa (\bar{X} = 453,33) kan düzeylerinin kontrol (\bar{X} = 227,07) grubu olanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Hasta grubunun Total oksidatif kapasite (\bar{X} = 13,96) kan düzeylerinin kontrol (\bar{X} = 11,41) grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Kontrol grubunun Total antioksidan kapasite (\bar{X} = 1,37) kan düzeylerinin hasta (\bar{X} = 1,18) grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 9: Hasta- Kontrol Grubu Enflamasyon ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Farklılaşma Durumuna Ait Mann-Whitney Sonuçları

KAN DEĞERLERİ	Grup	N	Sıra Ortalaması	U	P
Oksidatif stres endeksi	Hasta	37	53,46	57,00	0,000*
	Kontrol	36	20,08		

Tablo 10: Hasta Grubunda TNF-Alfa Değeri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI		Tumor nekrozis faktör alfa
Ökten Anlık bellek	r	-0,001
	p	0,994
Öktem Öğrenme	r	-0,007
	p	0,967
Kas-K	r	-0,265
	p	0,112
Kas-A	r	-0,259
	p	0,122
Kas-S	r	-0,044
	p	0,795

İşitsel üçlü test	r	-0,131
	p	0,441
Wcs Toplam doğru	r	0,073
	p	0,666
Toplam yanlış	r	-0,073
	p	0,666
Perseveratif tepki	r	-0,026
	p	0,880
Perseveratif hata	r	-0,020
	p	0,907
Tamamlanan kategori sayısı	r	-0,024
	p	0,887
Perseveratif hata yüzdesi	r	-0,020
	p	0,906
Kavramsal düzey yanıt yüzdesi	r	0,070
	p	0,679
Öğrenmeyi öğrenme skoru	r	-0,015
	p	0,945

Hasta grubunda TNF-alfa değeri ile bilişsel test skorları arasındaki ilişkinin belirlenmesine ait pearson korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, TNF-alfa ile bilişsel test skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. ($P>0,05$)

Tablo 11: Hasta Grubunda TNF-Alfa Değeri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI	Tumor nekrozis faktör alfa(inflamasyon)	
Hatırlama	r	0,007
	p	0,966
Nonperseveratif Hata	r	-0,086
	p	0,612
İlk Kategoriyi Tamamlayana Kadar Olan Deneme Sayısı	r	-0,032
	p	0,862
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	r	0,240
	p	0,159

Hasta grubuna göre TNF-alfa değeri ile bilişsel test skorları arasındaki ilişkinin belirlenmesine ait spearman's korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, TNF-alfa ile bilişsel test skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. ($P>0,05$)

Tablo 12: Hasta Grubunda IL-6 İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI	Interlökin-6
Öktem Anlık bellek	r 0,328
	p 0,048*
Öktem Öğrenme	r 0,150
	p 0,375
Kas-K	r 0,200
	p 0,235
Kas-A	r 0,034
	p 0,842
Kas-S	r 0,163
	p 0,336
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi	r -0,102
	p 0,547
Toplam doğru	r 0,288
	p 0,084
Toplam yanlış	r -0,288
	p 0,084
Perseveratif tepki	r -0,180
	p 0,286
Perseveratif hata	r -0,197
	p 0,242
Tamamlanan kategori sayısı	r 0,356
	p 0,031*
Perseveratif hata yüzdesi	r -0,197
	p 0,242
Kavramsal düzey yanıt yüzdesi	r 0,290
	p 0,082
Öğrenmeyi öğrenme skoru	r -0,330
	p 0,124

Hasta grubuna göre IL-6 değeri ile bilişsel test skorları arasındaki ilişkiyi belirlenmesine ait pearson korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, IL-6 ile bilişsel test skorlarından öktek anlık bellek ve tamamlanan kategori sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ($P<0,05$) görülürken diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. ($P>0,05$)

IL-6 ile öktek anlık bellek arasında pozitif yönlü düşük kuvvetli bir ilişki vardır. ($0,20<r<0,40$) ($r=0,328$).

IL-6 ile Tamamlanan kategori sayısı arasında pozitif yönlü düşük kuvvetli bir ilişki vardır. ($0,20<r<0,40$) ($r=0,356$).

Tablo 13: Hasta Grubunda IL-6 İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI	Interlökin-6	
Öktek Toplam Hatırlama	r	0,065
	p	0,700
Nonperseveratif Hata	r	-0,177
	p	0,295
İlk Kategoriyi Tamamlayana Kadar Olan Deneme Sayısı	r	-0,301
	p	0,094
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	r	-0,072
	p	0,677

Tablo 14: Hasta Grubunda TAS, TOS, OSI Değeri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI		TAS	TOS	OSI
Anlık bellek	r	-0,123	0,182	0,259
	p	0,467	0,281	0,122
Öğrenme	r	-0,228	0,051	0,206
	p	0,175	0,764	0,222
KasK_Sözel akıcılık, dikkat	r	0,219	-0,042	0,229
	p	0,192	0,803	0,172
KasA_Sözel akıcılık, dikkat	r	0,053	0,031	-0,030
	p	0,756	0,854	0,859

KasS_ Sözel akıcılık, dikkat	r	-0,154	0,112	0,025
	p	0,364	0,508	0,884
Kısa süreli işlem belleği, bölünmüş dikkat	r	0,073	0,186	0,233
	p	0,667	0,271	0,165
Toplam doğru	r	-0,073	-0,186	0,174
	p	0,667	0,271	0,303
Toplam yanlış	r	0,066	-0,150	0,115
	p	0,697	0,374	0,497
Perseveratif tepki	r	0,020	-0,163	-0,115
	p	0,908	0,335	0,497
Perseveratif hata	r	0,032	0,217	-0,121
	p	0,853	0,198	0,475
Tamamlanan kategori sayısı	r	0,018	-0,164	0,049
	p	0,914	0,332	0,775
Perseveratif hata yüzdesi	r	0,053	0,176	-0,091
	p	0,758	0,298	0,590
Kavramsal düzey yanıt yüzdesi	r	-0,041	0,025	0,201
	p	0,854	0,910	0,233
Öğrenmeyi öğrenme skoru	r	-0,123	0,182	-0,094
	p	0,467	0,281	0,582

Hasta grubuna göre TAS, TOS, OSI değeri ile bilişsel test skorları arasındaki ilişkinin belirlenmesine ait pearson korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, TAS, TOS, OSI ile bilişsel test skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. ($P>0,05$)

Tablo 15: Hasta Grubunda TAS, TOS, OSI Değeri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI	TAS	TOS	OSI
Hatırlama	r -0,137	0,201	0,229
	p 0,418	0,232	0,172
Nonperseveratif Hata	r -0,173	-0,057	0,049
	p 0,304	0,738	0,775
İlk Kategoriyi Tamamlayana Kadar Olan Deneme Sayısı	r 0,007	-0,004	0,015
	p 0,969	0,983	0,937

Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	r	0,067	-0,020	-0,046
	p	0,696	0,907	0,788

Hasta grubuna göre TAS, TOS, OSI değeri ile bilişsel test skorları arasındaki ilişkinin belirlenmesine ait spearman's korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, TAS, TOS, OSI ile bilişsel test skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. ($P>0,05$)

Tablo 16: Hasta Grubunda Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorları İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI		Beck Depresyon	Beck Anksiyete
Öktem Anlık bellek	r	0,065	0,182
	p	0,704	0,281
Öktem Öğrenme	r	0,060	0,051
	p	0,723	0,764
Kas-K	r	0,264	-0,042
	p	0,114	0,803
Kas-A	r	0,264	0,031
	p	0,115	0,854
Kas-S	r	0,054	0,112
	p	0,750	0,508
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi	r	0,172	0,186
	p	0,310	0,271
Toplam doğru	r	-0,002	-0,186
	p	0,992	0,271
Toplam yanlış	r	0,002	-0,150
	p	0,992	0,374
Perseveratif tepki	r	0,019	-0,163
	p	0,913	0,335
Perseveratif hata	r	-0,001	0,217
	p	0,993	0,198

Tamamlanan kategori sayısı	r	-0,052	-0,164
	p	0,761	0,332
Perseveratif hata yüzdesi	r	-0,002	0,176
	p	0,991	0,298
Kavramsal düzey yanıt yüzdesi	r	-0,045	0,025
	p	0,790	0,910
Öğrenmeyi öğrenme skoru	r	-0,011	0,182
	p	0,961	0,281

Hasta grubuna göre depresyon ve anksiyete değeri ile bilişsel test skorları arasındaki ilişkinin belirlenmesine ait pearson korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, depresyon ve anksiyete ile bilişsel test skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. ($P>0,05$)

Tablo 17: Hasta Grubunda Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorları İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI		Beck Depresyon	Beck Anksiyete
Öktem Toplam Hatırlama	r	-0,182	0,024
	p	0,281	0,889
Nonperseveratif Hata	r	0,070	0,086
	p	0,683	0,614
İlk Kategoriyi Tamamlayana Kadar Olan Deneme Sayısı	r	0,077	0,113
	p	0,676	0,539
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	r	0,176	0,084
	p	0,305	0,626

Hasta grubuna göre depresyon ve anksiyete değeri ile bilişsel test skorları arasındaki ilişkiyi belirlenmesine ait spearman's korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, depresyon ve anksiyete ile bilişsel test skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. ($P>0,05$)

Tablo 18: Hasta Grubunda Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorları İle IL-6, TNF-alfa, TAS, TOS Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

		Beck Depresyon	Beck Anksiyete
IL-6-	r	0,119	0,005
	p	0,484	0,977
TNF-alfa	r	-0,256	-0,297
	p	0,127	0,075
TAS	r	0,127	0,128
	p	0,454	0,449
TOS	r	-0,061	0,138
	p	0,718	0,417

Hasta grubuna göre depresyon değeri ile IL-6, TNF-alfa, TAS, TOS arasındaki ilişkinin belirlenmesine ait pearson korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, depresyon ve anksiyete ile IL-6, TNF-alfa , TAS, TOS arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. (P>0,05)

Tablo 19: Hasta Grubunda Beck Depresyon Skorları İle OSI Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları

		Beck Depresyon	Beck Anksiyete
OSI-Oksidatif stres endeksi	r	-0,147	0,045
	p	0,386	0,789

Hasta grubuna göre depresyon ve anksiyete değeri ile OSI arasındaki ilişkinin belirlenmesine ait spearman's korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, depresyon ve anksiyete ile OSI arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir.(P>0,05)

Tablo 20: Hasta Grubunda Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Skorları İle Hastalık Süresi Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

	Beck Depresyon	Beck Anksiyete
Hastalık Süresi	r 0,191	0,106
	p 0,256	0,532

Hasta grubunda depresyon ve anksiyete ile hastalık süresi arasındaki ilişkinin belirlenmesine ait pearson korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, depresyon ve anksiyete ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. ($P>0,05$)

Tablo 21: Hasta Grubunda Hastalık Süreleri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Pearson Korelasyon Analizi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI		Hastalık Süreleri
Anlık bellek	r	-0,179
	p	0,289
Öğrenme	r	-0,094
	p	0,581
KasK_Sözel akıcılık, dikkat	r	-0,095
	p	0,574
KasA_Sözel akıcılık, dikkat	r	0,006
	p	0,970
KasS_Sözel akıcılık, dikkat	r	-0,124
	p	0,465
Kısa süreli işlem belleği, bölünmüş dikkat	r	-0,090
	p	0,595
Toplam doğru	r	-0,248
	p	0,139
Toplam yanlış	r	0,248
	p	0,139

Perseveratif tepki	r	0,117
	p	0,489
Perseveratif hata	r	0,132
	p	0,437
Tamamlanan kategori sayısı	r	-0,357
	p	0,030*
Perseveratif hata yüzdesi	r	0,131
	p	0,440
Kavramsal düzey yanıt yüzdesi	r	-0,266
	p	0,112
Öğrenmeyi öğrenme skoru	r	0,172
	p	0,431

Hasta grubuna göre hastalık süresi ile bilişsel test skorları arasındaki ilişkiyi belirlenmesine ait pearson korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, hastalık ile bilişsel test skorları içerisinde tamamlanan kategori sayısı ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. ($P < 0,05$ $P = 0,030$).

Hastalık süresi ile tamamlanan kategori arasında negatif yönlü düşük kuvvetli bir ilişki olduğu görülmektedir. ($0,20 < r < 0,40$ $r = -0,357$). Diğer bir deyiş ile hastalık süresi arttığında tamamlanan kategori sayısında düşüş olduğu görülmektedir. Hastalık ile bilişsel test skorları diğer grupları ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. ($P > 0,05$).

Tablo 22: Hasta Grubunda Hastalık Süreleri İle Bilişsel Test Skorları Arasındaki İlişkiye Ait Spearman's Korelasyon Analizi Sonuçları

BİLİŞSEL TEST SKORLARI	Hastalık Süresi
Hatırlama	r -0,123
	p 0,469
Nonperseveratif Hata	r 0,289
	p 0,083
İlk Kategoriyi Tamamlayana Kadar Olan Deneme Sayısı	r 0,408
	p 0,020*
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık	r 0,238
	p 0,162

Hasta grubuna göre hastalık süresi ile bilişsel test skorları arasındaki ilişkiyi belirlenmesine ait spearman's korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde, hastalık süresi ile bilişsel test skorları içerisinde ilk kategoriyi tamamlayana kadar olan deneme sayısı ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. ($P < 0,05$ $P = 0,020$). Hastalık süresi ile İlk kategoriyi tamamlayana kadar olan deneme sayısı arasında pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki olduğu görülmektedir. ($0,40 < r < 0,60$ $r = 0,408$). Diğer bir deyiş ile hastalık süresi arttığında ilk kategoriyi tamamlayana kadar olan deneme sayısında artış olduğu görülmektedir. Hastalık ile bilişsel test skorları diğer grupları ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. ($P > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Psoriasis hastalarında psikiyatrik komorbidite ve nörobilişsel fonksiyonları, oksidatif stres markerları olan TOS , TAS ve OSI 'ni ve proinflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa ve IL- 6 düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığımız, oksidatif stres ve enflamasyonun psoriasis hastalarındaki depresif semptomlar ve nörobilişsel işlevlerle ilişkisini incelediğimiz bu çalışmada, psoriasis hastalarında depresyon ve anksiyete düzeylerinin , kan oksidatif stres düzeylerinin ve enflamatuvar markerları olan TNF-alfa ve IL-6'nın sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte psoriasis hastalarında nöropsikolojik testler aracılığı ile bellek, sözel akıcılık, frontal ve dikkatle ilgili bilişsel fonksiyonları değerlendirerek kontrol grubu ile karşılaştırdığımız bu çalışmada psoriasis hastalarında öğrenme, hatırlama ve sözel akıcılık skorları ile Wisconsin kart eşleştirme testinde tamamlanan kategori sayısının kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak bölünmüş dikkat, işlem belleği, yürütücü işlevleri değerlendiren nörobilişsel test skorlarında psoriasis hastaları ile sağlıklı kontroller arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Psoriasis hastalarında artmış depresyon ve anksiyete skorları ile artmış oksidatif stres ve enflamatuvar markerları arasında belirgin bir ilişkiye rastlanmamıştır. Yine psoriasis hastalarındaki öğrenme, hatırlama, sözel akıcılık bilişsel alanlarındaki bozulmanın oksidatif stres, inflamasyon ve depresyon, anksiyete düzeyleri ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir.

Literatürde psoriasis eşlik eden psikiyatrik hastalıkları, hastalık stres ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yine psoriasis, depresyon ve nörobilişsel bozulmaların enflamasyon ve oksidatif stresle ilişkisini ayrı ayrı inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Bununla birlikte, bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar psoriasisde depresyon komorbiditesi ve kognitif fonksiyonların, enflamatuvar yanıt, oksidatif stres ile ilişkisini araştıran çalışma mevcut değildir.

Psoriasis hastalarında gerek stresin presipitan etkisi, gerek hastalığın yol açtığı psikolojik distress göz önüne alındığında depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik

yakınmaların sıklıkla eşlik ettiği bilinmektedir. Bunu destekler nitelikte birçok çalışmada psoriasis hastalarında özellikle depresyonun ve anksiyete bozukluklarının kontrollere kıyasla artmış sıklığını gösteren bulgular ortaya konmuştur. HADS ile değerlendirilen 115 psoriasis hastasında %43 anksiyete ve %10 depresyon saptanırken, depresyon ve anksiyete skorlarıyla PASI arasında ilişkinin tespit edilememiş olması psikiyatrik komorbiditenin psoriasis şiddeti ile ilişkili olmadığına dikkat çekmiştir.(63) Yine İtalya’da yapılmış olan ve 2391 psoriasis hastasının psikiyatrik komorbidite açısından tarandığı çalışmada kadınlarda %63, erkeklerde ise %61 gibi yüksek depresyon sıklığı tespit edilmiştir. (72) Bir başka çalışma da psoriasis eşlik eden depresyon ve anksiyete bozukluklarının diğer medikal hastalıklara kıyasla daha sık görüldüğüne dikkat çekmiştir. (61) Mevcut literatürleri destekleyen şekilde bizim çalışmamızda da kontrol grubuna kıyasla psoriasis hastalarında beck depresyon ve beck anksiyete skorlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada psoriasis hastalarında beck depresyon skorlarının ortalama 17,73, beck anksiyete skorlarının ise ortalama 17.81 olduğu saptanmıştır. Beck depresyon derecelendirme ölçeğine göre de hastaların % 29,7’sinin hafif, %32.4’ünün orta, %13.5’inin ise şiddetli depresyonu olduğu saptanmıştır.

Psoriasis hastalarında oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizliğin yol açtığı artmış reaktif oksijen ürünlerinin psoriasis patogenezinde rol oynayabildiği bilinmektedir, bunu destekleyen şekilde çalışmamızda bulgular psoriasis hastalarında kontrollere kıyasla TOS ve OSI değerlerinin belirgin olarak yüksek , TAS değerlerinin de benzer şekilde düşük düzeyleri olduğunu göstermiştir. Önceki çalışma verilerine göre de psoriasis hastalarında total antioksidan kapasitenin hem serum hem de eritrosit düzeyinde azalmış olduğu bununla beraber serum oksidan düzeylerinde artışın eşlik ettiği ve kontrol grubuna kıyasla OSI değerlerinin de yükseldiği gösterilmiştir. Yine psoriasis hastalarındaki oksidatif stres düzeylerinin yaş, hastalık süresi, beden kitle endeksi gibi değişkinlerden bağımsız olarak artmış olduğunun gösterilmesi oksidatif hasarın psoriasis lezyonlarının oluşumundaki katkısını gösterir niteliktedir (183, 186, 187). Dipali ve arkadaşlarının ise 2010 yılında 90 psoriasis hastası ve 30 sağlıklı gönüllüden oluşan ve PASI ile oksidatif stres durumu arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada hastalarda MDA düzeylerini sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek, antioksidan savunma sistemlerinin ise anlamlı derecede düşük olduğunu ve plazma total antioksidan status ile MDA arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. (180)

Hem psoriasis hem de psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin patogenezdaki katkısını ayrı ayrı gösteren birçok veri mevcut iken depresif semptomların psoriasis hastalarındaki oksidatif sisteme etkisini değerlendiren yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır. Karababa ve arkadaşlarının 39 psoriasis hastası ve 25 sağlıklı kontrolde HADS, TAS, TOS, OSI ölçümleri ile, eşlik eden depresif semptomların psoriasis hastalarındaki oksidatif stres düzeylerine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, psoriasis hastalarında HADS skorlarının sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksek olduğu, yine TOS ve OSI seviyelerinin artmış düzeyleri ile beraber TAS düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin olarak düşük olduğu tespit edilmiş, ancak depresyon varlığının TAS, TOS ve OSI düzeylerinde belirgin etkiye sahip olmadığı saptanmıştır. Buna karşılık sağlıklı kontrollerdeki depresif semptomların varlığının TAS ve OSI seviyelerini belirgin olarak etkilediği gözlenmiştir. (234) Bu literatürle de uyumlu bir şekilde bizim çalışmamızda da psoriasis hastalarında depresyon ve anksiyete düzeylerinin oksidatif stres belirteçleri olan TAS, TOS ve OSI ile belirgin bir ilişkiye sahip olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgular, psoriasis eşlik eden depresyon ya da anksiyetenin psoriasisdeki mevcut oksidatif stres düzeylerine etkisi olmadığını bir diğer deyişle de artmış oksidatif stresin psoriasisdeki psikiyatrik komorbiditeyi arttırmadığını önermektedir. Psoriasisde artmış depresyon ve kaygı düzeylerinin serum TAS, TOS ve OSI düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilemiyor oluşu psoriasis hastalarının mevcut oksidatif stres düzeylerinin kontrollere göre belirgin olarak yüksek olması ve buna bağlı olarak da depresyon ve anksiyetenin daha fazla etkisinin ortaya çıkmaması ile açıklanabilir. Mevcut bulgularla ilgili bir diğer açıklama da serum TAS, TOS ve OSI düzeyleri ile korelasyonunu incelediğimiz Beck Depresyon ve Beck Anksiyete envanterlerinin öz-bildirim ölçekleri olmalarından dolayı klinik depresyonu tam olarak yansıtmıyor olabilecekleridir. Klinik depresyon varlığının psoriasis hastalarında oksidatif stres düzeylerini daha belirgin bir şekilde etkileyebileceği düşünülebilir. Bununla birlikte depresyonun psoriasis hastalarındaki oksidatif stres düzeylerine etkisini daha iyi değerlendirmek adına daha geniş örneklem büyüklüğüne ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Depresyon patogenezinde enflamasyonun rolüne dair kanıtlar giderek artmaktadır. Mevcut enflamasyonun depresyonun prognozunu olumsuz etkilediği ve nöroprogresif süreçlere neden olabileceği gösterilmiştir.(137) Çapraz kesitsel çalışmalarda da depresyonu olan kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla CRP, TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-2R gibi inflamatuvar markerların artmış olduğuna gösteren veriler mevcuttur (105, 109).

Bununla birlikte Hollanda'da 2013 yılında yapılan bir çalışmada depresyon ve anksiyete ile immün markerlar arasında bulunan ilişki sağlıklı olmayan yaşam tarzı ile açıklanmıştır (235).

Depresyonu veya kalp hastalığı olan kişilerde yapılan çalışmaların aksine biz psoriasis olan hastalarda IL-6 ve TNF-alfa'yı depresyonla ilişkili bulmadık (236). Sitokinlerin depresyonun özellikle uyku, iştah, yorgunluk gibi nörovejetatif semptomlarıyla ilişkili olduğunu gösteren verilerden dolayı (118) depresyonun enflamasyonla ilişkisinin incelenmesinde depresif semptomların karakterizasyonu da önem kazanmaktadır. Örneğin kalp hastalarında yapılan bir çalışmada TNF-alfa'nın suçluluk, utanç ve umutsuzluk gibi spesifik depresif semptomlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (236). Bu nedenle de çalışmamızda depresif semptomların nörovejetatif ve duygudurum alt gruplarının IL-6 ve TNF-alfa ile ilişkisinin incelenmemiş olması bu konuda bir eksikliğe yol açmış olabilir. Psoriasis hastalarında artmış depresyon ve anksiyete oranlarının inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili bulunmaması, psikiyatrik komorbiditenin bu mekanizmalar dışında HPA aksı, artmış nöropeptit düzeyi gibi mekanizmalarla ya da hastalığın psikososyal yükü, hastalığın algılanma biçimi ve stresle baş etme becerileri, kişilik özellikleri gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini gösterebilmektedir. Psoriasis hastalarında enflamasyon ve oksidatif stresin psikiyatrik komorbiditenin ortaya çıkışında etkisini incelemek adına daha büyük örneklem sayısı ile beraber daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Psoriasis hastalarında nöropsikolojik testler aracılığı ile bellek, sözel akıcılık, frontal ve dikkatle ilgili bilişsel fonksiyonları değerlendirerek kontrol grubu ile karşılaştırdığımız çalışmada psoriasis hastalarında öğrenme, hatırlama, dikkat ve sözel akıcılık skorları ile Wisconsin kart eşleştirme testinde tamamlanan kategori sayısının kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Psoriasisin kognitif bozulma ile ilişkisine dair çeşitli mekanizmalar öne sürülebilmektedir. Psoriasisin patogenezinde yer alan kronik enflamasyona bağlı artan proinflamatuvar sitokinlere uzamış maruziyet ve psoriasisde artmış oksidatif stres nörogenezi olumsuz etkileyerek bilişsel bozulmaya neden olabilir. (237-241). Bunun dışında psoriasis ve bilişsel bozulmanın ApoE gen polimorfizmiyle ilişkili ortak bir genetik altyapıya sahip olabileceğini destekleyen kanıtlar mevcuttur (242, 243). Bir diğer açıklama da psoriasisde HPA aks aktivasyonu ve stresle ilişkili nöropeptitlerin artışıyla ortaya çıkan nöronal değişikliklerin bilişsel bozulmaya neden olabilmesidir (244, 245).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada nöroplastisite ve sinaptik güçlenmede rol olarak bellek ve öğrenme işlevlerinde gerekli bir nörotrofin olan BDNF'nin psoriasis hastalarında stresle ilişkili olarak azaldığı gösterilmiştir. BDNF'nin strese bağlı olarak psoriasis hastalarında azalması da bilişsel bozulma için bir risk faktörü olabilir (246, 247). Yine psoriasisin psikolojik, enflamatuar veya metabolik hastalık gibi diğer sistemik hastalıklarla ilişkili olması da hastaların bilişsel bozulma için daha fazla riske sahip olmasına neden olabilmektedir (248). Bildiğimiz kadarıyla psoriasis hastalarında nöropsikolojik testler aracılığı ile bilişsel işlevleri değerlendiren yalnız iki çalışma mevcuttur. Gisoni ve arkadaşlarının 55-65 yaş arası, sistemik tedavi almayan 41 kronik plak psoriasis hastası ve 37 sağlıklı kontrolde nöropsikolojik testler aracılığı ile bellek, sözel akıcılık, frontal ve dikkatle ilgili işlevleri değerlendirdikleri çalışmada 41 psoriasis hastasının %44'ünde (18 kişi) hafif düzeyde bilişsel bozulma olduğu saptanırken , 37 sağlıklı kontrolün %11'inde (4 kişi) hafif düzeyde bilişsel bozulma olduğu tespit edilmiştir. 41 hastanın 12'sinde Rey 15 kelime testinde uzun süreli belleği değerlendiren gecikmiş hatırlamada bozulma, 18'inde iz sürme testinde, 12'sinde ise Weigl's kart eşleştirme testinde bozulma olduğu tespit edilmişken psoriasis hastaları ve kontroller arasında sözel akıcılık ve praksi testlerinde farklılık bulunamamıştır. Ayrıca bu çalışmada yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara alışkanlığı, hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemiden bağımsız olarak psoriasisin hafif bilişsel bozulma için tek belirgin prediktör olduğu saptanmıştır. 41 psoriasis hastası ile 37 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bu çalışmada serum CRP ve homosistein düzeylerinin de psoriasis hastalarında belirgin olarak yüksek bulunduğu, yapılan MRI incelemelerinde de özellikle kognitif fonksiyonlarda yer alan beyin bölgelerinde kortikal kalınlaşmada azalma olduğu tespit edilmiştir (4). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak alınan örneklemin yaş aralığının 55-65 yaş arası olması, gerek hastalığın uzun seyri gerekse kullanılan ilaçlara bağlı olarak bilişsel işlevlerde daha belirgin bir bozulmaya neden olabileceği düşünülebilir.

Psoriasisde kognitif fonksiyonların değerlendirildiği diğer bir çalışma ise Çölgeçen ve arkadaşlarının MoCA kullanarak psoriasis hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çapraz kesitsel çalışmadır. 18-70 yaş arası 77 psoriasis hastası ve 83 sağlıklı kontrolün dahil edilerek, malignite, kronik renal, kardiyovasküler, hepatik hastalıkların, tiroid hastalığı, nörolojik hastalıklar, bilinen depresyon ve psikotrop ilaç kullanımı ile beraber mevcut sigara, alkol kullanımı veya düşük b12 ya da folat düzeyi olan kişilerin dışlandığı ve vizuospanyal işlevler, kısa süreli bellek, yürütücü işlevler, dikkat ve işlem belleğinin MoCA kullanılarak

değerlendirildiği bu çalışmada psoriasis hastalarında eğitim düzeyi ve hastalık karakterlerinden bağımsız olarak vizuospasyal ve yürütücü işlevleri gösteren MoCA skorlarının sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır (249).

Her iki çalışmada dizaynla ilgili farklılıklar olmakla birlikte psoriasisin bilişsel bozulma için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Psoriasisde kognitif bozulmaya ilişkin öne sürülen açıklamalara rağmen altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Buna yönelik olarak psoriasis hastalarında ortaya çıkan bilişsel bozulmanın enflamasyon ve oksidatif stresle ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda bozulmanın ortaya çıktığı bilişsel işlevlerle enflamasyon ve oksidatif stres parametreleri arasında belirgin bir ilişkiye rastlanmamıştır. Yalnızca IL-6 ile bilişsel test skorlarından öktek anlık bellek ve tamamlanan kategori sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin de pozitif yönlü olduğu saptanmıştır. IL-6'nın santral sinir sisteminde hem nöroprotektif hem de nörodejeneratif etkilere sahip olmasından dolayı IL-6'nın bilişsel işlevlerdeki rolü artış gösterdiği spesifik durumlara, artış düzeyi ve artışa maruz kalma süresine bağlı olarak değişebilmektedir (250). IL-6'nın özellikle serebral kortekste glutamat salınımını azaltarak nöronları NMDA aracılı nörotoksiteden koruduğu gösterilmiştir (251).

Birçok çalışma da IL-6'nın hem uzun dönemli potensiyalizasyon hem de sinaptik plastisitede gerekli bir sitokin olduğunu göstermektedir. Bu nedenle IL-6'ya dair sonuçlar da çelişkilidir, uzamış IL-6 overekspresyonunun özellikle nörojenezi olumsuz etkileyerek hipokampuse bağımlı öğrenme süreçlerini bozabildiğini gösteren verilerin yanında ön beyin iskemisi sonrası oluşan öğrenmedeki bozulmanın endojen IL-6 ile düzelme gösterdiğini ortaya koyan veriler de mevcuttur (132, 134, 252).

Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda IL-6'nın anlık bellek ve tamamlanan kategori sayısı ile gösterdiği pozitif korelasyon da, IL-6'nın artış düzeyi ve maruziyet süresine bağlı olarak ilgili beyin alanları olan prefrontal beyin bölgelerinde ortaya çıkan nöroprotektif etkileriyle açıklanabilir.

Mevcut birçok çalışmada Alzheimer hastalığı, demansla karakterize hastalıklarda, bellek kaybı veya diğer bilişsel problemlerin olduğu durumlarda santral sinir sistemi, BOS veya kan IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinin arttığını gösteren bulgular (253-257) mevcut iken,

psoriasis hastalarında yaptığımız bu çalışmada hastalarda artmış olan TNF-alfa ve IL-6'nın kognitif işlevlerde ortaya çıkmış olan mevcut bozulma ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu durum psoriasisin periferik inflamasyonla karakterize bir hastalık olmasından dolayı sitokinlerin kan düzeylerinin santral sinir sistem fonksiyonlarını yeteri kadar yansıtamaması (258) ve bu ilişkinin ortaya konduğu nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi santralde proinflamatuvar sitokin overekspresyonunun olmayışına bağlı ortaya çıkmış olabilir.

Major depresyonda özellikle dikkat, işlem belleği ve yürütücü işlevlerde bozulma olduğu bilinmektedir (259, 260). Depresyonu olan hastalarda özellikle kısa dönemli bilgiyi uzun dönemli hale transfer etmede yetersizlik sonucu sözel öğrenme süreçlerinde bozulma gözlenebilir(261). Depresyonda ortaya çıkan nörodejenerasyon ve nörogenezdeki bozulmanın enflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğunu ve hem major depresyon hem de bilişsel bozulmada azalmış hipokampal nörogenezin son ortak yolak olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (123, 124). Bu nedenle çalışmamızda psoriasis hastalarında ortaya çıkan bilişsel bozulmanın artmış depresyon oranlarıyla ilişkisine baktığımızda mevcut bilişsel bozulmanın depresyondan bağımsız olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. Depresyonda nörobilişsel semptomların hastalığın progresyonu ile beraber oluşan nörodejeneratif değişikliklerle ortaya çıktığı bilinmektedir. Psoriasis hastalarında eşlik eden depresyonun bilişsel bozulmayla ilişkili olmadığı saptanması mevcut depresyonun nörodejeneratif değişikliklere neden olabilecek süre ya da epizod sayısına sahip olmamasıyla ilgili olabilir. Rodrigo Grassi-Oliveira ve arkadaşlarının çalışmasında sözel bellek performanslarının depresyon şiddeti ile korele bir şekilde rekurren depresyonu olan olgularda düştüğü gözlenmiştir (262). Bu nedenle depresyon ve bilişsel bozulmanın ilişkisinin değerlendirilmesinde süre, epizod sayısı ve şiddet gibi parametrelerin de dikkate alınması gerekmektedir.

Biz bu çalışmada psoriasis hastalarında hastalık süresini dikkate alarak psikiyatrik komorbidite ve nörobilişsel fonksiyonlarla ilişkisini değerlendirdik. Psoriasisde hastalık süresinin psikiyatrik komorbidite ile ilişkisi saptanmaz iken, bilişsel parametrelerden Wisconsin tamamlanan kategori sayısı ve ilk kategoriye tamamlanana kadar olan deneme sayısı alt gruplarının hastalık süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Hastalık süresi arttığında tamamlanan kategori sayısında düşüş, ilk kategoriye tamamlanana kadar olan deneme sayısında ise artış olduğu görülmüştür. Psoriasis hastalarında kontrollere kıyasla tamamlanan kategori sayısının daha düşük olduğu da göz önünde

bulundurulursa bu yürütücü işlevde hastalığın süresiyle ilişkili olarak bozulmanın ortaya çıktığı önerilebilir. Hastalık süresi uzadıkça bu yürütücü işlevdeki bozulmanın, hastalığın progresyonuna, progresyonla beraber metabolik ve aterogenetik komorbiditelerin artışına, bağlı olarak ortaya çıkmış olması muhtemeldir. Bunun yanında hastalığın kronik gidişi nükslerle beraber topikal tedavilerden sistemik ajanlara geçişe uzun dönemli ve çoklu ilaç kullanımına neden olabilmektedir.

Psoriasis hastalarında sistemik tedavide kullanılan biyolojik ajanların çoğunlukla TNF-alfa gibi sitokinleri inhibe etmesinden dolayı kullanılan tedavilerin de psikiyatrik komorbidite ve bilişsel işlevleri etkilemesi söz konusudur. Klinik olarak kronik enflamatuvar hastalıkları olan kişilerde TNF-alfa inhibitörlerinin depresif semptomları iyileştirdiğinin ancak TNF-alfa inhibitörü infliksimab kullanıldığı başka bir çalışmada ise depresyonda etkin olmadığının gösterilmiş olması bu ajanlara dair çelişkili veriler sunmaktadır (115, 263) . Çalışmamızda retrospektif olarak kullanılan tedavileri ve kullanım sürelerini belirleyemediğimizden dolayı ilaçların depresif belirtiler üzerindeki etkisini değerlendiremedik. Ancak hastaların %75'inde depresif belirtilerinin saptanmış olması tedavilerin olumlu anlamda belirgin etkilerinin olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Yine de hem uzun dönemli ve çoklu ilaç kullanımım bilişsel işlevler üzerindeki etkisini değerlendirmek hem de TNF-alfa inhibitörlerinin depresif belirtiler üzerindeki etkisini netleştirmek adına retrospektif olarak kullanılan tedaviler, dozlar ve kullanım süresi ile ilgili verilere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Araştırmamızda bu verilerin eksikliği nedeniyle kullanılan ilaçların psikiyatrik komorbidite, bilişsel işlevler ve enflamasyon ile oksidatif stres kan parametreleri üzerindeki net etkisini değerlendiremiyor oluşumuz, örneklem büyüklüğünün görece az olması ve kullanılan Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Envanteri ölçeklerinin kişilerin kendi bildirimlerine göre değerlendirilen testler olması, araştırmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

Yukarıda bahsedilen kısıtlamalara rağmen araştırmamızda psoriasis hastalarında depresyon ve anksiyete düzeylerinin , kan oksidatif stres düzeylerinin ve enflamasyon belirteçleri TNF-alfa ve IL-6'nın sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte psoriasis hastalarında öğrenme, hatırlama, dikkat ve sözel akıcılık bilişsel alanlarında bozulmaların olduğu gösterilmiştir. Psoriasis hastalarında hafif bilişsel bozulmanın gösterildiği mevcut verilere kıyasla daha genç örneklem büyüklüğüne sahip olması ve psoriasisin depresyon, enflamasyon ve oksidatif stres düzeylerinden bağımsız olarak bilişsel bozulma için risk faktörü olduğunun gösterilmesi nedeniyle araştırmamızın bilişsel işlevlerle ilgili bu bulguları önemlidir.

Araştırmamızda hastaların büyük bir kısmında depresyon ve anksiyetenin eşlik ettiği de göz önünde bulundurulursa psoriasis hastalarının yönetiminde erken dönem psikopatolojinin ve bilişsel bozulmaların saptanması hastalara önleyici perspektifte müdahale edebilmeyi sağlayacaktır.

Bununla birlikte psoriasis hastalarında nörobilişsel bozulmaların altta yatan olası patogenezini aydınlatmak adına daha geniş örneklem büyüklüğünden oluşan, depresif epizodların süre ve sayı parametrelerinin belirlendiği, oksidatif ve enflamasyon belirteçlerinin dışında HPA aksı, BDNF ve diğer ilişkili nöropeptidlerin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Capuron L, Fornwalt FB, Knight BT, Harvey PD, Ninan PT, Miller AH. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *Journal of affective disorders*. 2009;119(1-3):181-5.
2. Grassi-Oliveira R, Bauer ME, Pezzi JC, Teixeira AL, Brietzke E. Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(4):540-4.
3. Tobinick EL, Gross H. Rapid improvement in verbal fluency and aphasia following perispinal etanercept in Alzheimer's disease. *BMC neurology*. 2008;8:27.
4. Gisondi P, Sala F, Alessandrini F, Avesani V, Zoccatelli G, Beltramello A, et al. Mild cognitive impairment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2014;228(1):78-85.
5. R W. *On cutaneous diseases*1808.
6. WA P. *history of dermatology*: Springfield, IL, Charles C. Thomas; 1933.
7. WJ M. Note sur l'histopathologie du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* 1898. 961- 7 p.
8. J C, editor *Investigation of the incidence of psoriasis among Latin American Indians*. Proceedings of the XIIth Congress on Dermatology Excerpta Medica Foundation; 1962; Amsterdam,.
9. Farber EM NM. *Epidemiology: Natural history and genetics*. In: *Psoriasis*. . HH Roenigk HM, editor1998.
10. Bowcock AM, Barker JN. *Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies*. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2 Suppl):S51-6.
11. L H. *Psoriasis. The prevalence in sex, age, and occupational groups in total populations in Sweden. Morphology, inheritance, and association with other skin and rheumatic diseases*. . Stockholm: Almqvist & Wiksel; 1967.
12. RDR C. *Psoriasis: in textbook of dermatology*. RH Champion JB, DA Burns, editor. London1998.
13. Henseler T, Christophers E. *Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris*. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(3):450-6.
14. Farber EM, Nall ML, Watson W. *Natural history of psoriasis in 61 twin pairs*. *Archives of dermatology*. 1974;109(2):207-11.
15. Capon F, Trembath RC, Barker JN. *An update on the genetics of psoriasis*. *Dermatologic clinics*. 2004;22(4):339-47, vii.
16. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO, Michet CJ, Kurland LT. *Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983*. *Archives of dermatology*. 1991;127(8):1184-7.
17. Ebling CEMGWW. *Text book of dermatology*, Last ed: Blackwell Science; 2004.
18. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. *Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions*. *Dermatologic clinics*. 2005;23(4):681-94.
19. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. *Psychological stress, distress and disability in patients with psoriasis: consensus and variation in the contribution of illness perceptions, coping and alexithymia*. *The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society*. 2002;41(Pt 2):157-74.
20. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF. *Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study*. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):433-8.

21. Naldi L, Mercuri SR. Smoking and psoriasis: from epidemiology to pathomechanisms. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129(12):2741-3.
22. Gudjonsson JE EJ. Psoriasis. In: Wolff K GL, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine* 7th ed. New York: McGrawhill; 2008. p. 169-207.
23. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2008;158(1):138-40.
24. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii26-9.
25. Uzm. Dr. Gülbahar Saraç PDYKl. psoriasisin etyopatogenezi. 2015(doi: 10.15624.dermatoz15061d2).
26. Ü. T. Psoriasis etyolojisi. *DERMATOSE*. 2010(1: 91-108.).
27. van de Kerkhof PC. The evolution of the psoriatic lesion. *The British journal of dermatology*. 2007;157(1):4-15.
28. Kemmett D, Symons JA, Colver GB, Duff GW. Serum-soluble interleukin 2 receptor in psoriasis. Failure to reflect clinical improvement. *Acta dermato-venereologica*. 1990;70(3):264-6.
29. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):568-73.
30. Nickoloff BJ. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nature medicine*. 2007;13(3):242-4.
31. Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Archives of dermatology*. 1991;127(6):871-84.
32. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Annual review of immunology*. 1989;7:625-55.
33. Helms C, Cao L, Krueger JG, Wijsman EM, Chamian F, Gordon D, et al. A putative RUNX1 binding site variant between SLC9A3R1 and NAT9 is associated with susceptibility to psoriasis. *Nature genetics*. 2003;35(4):349-56.
34. Takematsu H, Tagami H. Interleukin 2, soluble interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in the suction blister fluids from psoriatic skin. *Archives of dermatological research*. 1990;282(3):149-52.
35. Mizutani H, Ohmoto Y, Mizutani T, Murata M, Shimizu M. Role of increased production of monocytes TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. *Journal of dermatological science*. 1997;14(2):145-53.
36. Gibbs A, Markham T, Walsh C, Bresnihan B, Veale D, FitzGerald O. Anakinra (Kineret) in psoriasis and psoriatic arthritis: a single-center, open-label, pilot study. *Arthritis Research & Therapy*. 2005;7(Suppl 1):P68-P.
37. Rosenwasser LJ. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998;102(3):344-50.
38. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *International reviews of immunology*. 1998;16(3-4):249-84.
39. Toruniowa B, Krasowska D, Koziol M, Ksiazek A, Pietrzak A. Serum levels of IL-6 in mycosis fungoides, psoriasis, and lichen planus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;762:432-4.

40. Castells-Rodellas A, Castell JV, Ramirez-Bosca A, Nicolas JF, Valcuende-Cavero F, Thivolet J. Interleukin-6 in normal skin and psoriasis. *Acta dermato-venereologica*. 1992;72(3):165-8.
41. Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granelli-Piperno A, Murphy DP, May LT, et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(16):6367-71.
42. Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology. *Clinical and experimental dermatology*. 2002;27(7):578-84.
43. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *The Journal of investigative dermatology*. 1994;102(2):145-9.
44. T E. Psoriasisın Etiyopatogenezi. *TÜRKDERM*. 2008;42(2):18-22.
45. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *The Journal of investigative dermatology*. 1993;101(5):701-5.
46. Vollmer S, Menssen A, Trommler P, Schendel D, Prinz JC. T lymphocytes derived from skin lesions of patients with psoriasis vulgaris express a novel cytokine pattern that is distinct from that of T helper type 1 and T helper type 2 cells. *European journal of immunology*. 1994;24(10):2377-82.
47. Krishnamurthy K, Walker A, Gropper CA, Hoffman C. To treat or not to treat? Management of guttate psoriasis and pityriasis rosea in patients with evidence of group A Streptococcal infection. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2010;9(3):241-50.
48. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *The Journal of investigative dermatology*. 2005;125(1):61-7.
49. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JW, Elder JT, Nair RP, Samuelsson L, et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *The Journal of investigative dermatology*. 2004;122(6):1401-5.
50. Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Current problems in dermatology*. 2009;38:1-20.
51. Gürer MA AeE. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Türkderm*. 2008;42:15-7.
52. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *The British journal of dermatology*. 2007;156(2):258-62.
53. E. E. Psoriazis etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriazis Özel Sayısı*. 2008;1:1-14.
54. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2008;159 Suppl 2:2-9.
55. N. O. Psoriasis Tedavisi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Türkderm*. 2008;42 Özel Sayı 2:31-41.
56. K. B. Psoriasis Tedavisi–Algoritmik Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri*. 2004;14:92-5.
57. Alper S AN, Gürer MA, Onsun N, Özarmağan G. Updated Turkish Guidelines for the Management of Psoriasis with Biologic Agents *TURKDERM* 2010;44:105-12.

58. An appraisal of narrowband (TL-01) UVB phototherapy. British Photodermatology Group Workshop Report (April 1996). *The British journal of dermatology*. 1997;137(3):327-30.
59. Nast A, Rosumeck S, Sammain A, Erdmann R, Sporbeck B, Rzany B. [S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris--methods report]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2011;9 Suppl 2:e64-84.
60. İşçimen A KL. Psikokutan hastalıklar Dermatoloji. Tüzün Y GM, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
61. Aydemir EH YSM. Psoriasisste Psikosomatik Faktörler, Psikolojik Durum ve Psoriasisli Hastaya Yaklaşım. *Türkderm*. 2008;42:2-29.
62. Hughes JE, Barraclough BM, Hamblin LG, White JE. Psychiatric symptoms in dermatology patients. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1983;143:51-4.
63. Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE, Main CJ. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. *Journal of psychosomatic research*. 2001;50(1):11-5.
64. Taner E, Cosar B, Burhanoglu S, Calikoglu E, Onder M, Arikan Z. Depression and anxiety in patients with Behcet's disease compared with that in patients with psoriasis. *International journal of dermatology*. 2007;46(11):1118-24.
65. Karanikas E, Harsoulis F, Giouzepas I, Griveas I, Chrisomallis F. Neuroendocrine stimulatory tests of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in psoriasis and correlative implications with psychopathological and immune parameters. *The Journal of dermatology*. 2009;36(1):35-44.
66. Devrimci-Ozguven H, Kundakci N, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2000;14(4):267-71.
67. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Weiner HK, Mace TM, Schork NJ, et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Archives of dermatology*. 1988;124(7):1052-7.
68. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosomatic medicine*. 1994;56(1):36-40.
69. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *The Australasian journal of dermatology*. 2004;45(3):155-9; quiz 60-1.
70. Griffiths CE, Richards HL. Psychological influences in psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*. 2001;26(4):338-42.
71. Gupta MA, Gupta AK. Quality of life of psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2000;14(4):241-2.
72. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2006;212(2):123-7.
73. Cooper-Patrick L, Crum RM, Ford DE. Identifying suicidal ideation in general medical patients. *Jama*. 1994;272(22):1757-62.
74. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *International journal of dermatology*. 1993;32(3):188-90.

75. Olfson M, Lewis-Fernandez R, Weissman MM, Feder A, Gameroff MJ, Pilowsky D, et al. Psychotic symptoms in an urban general medicine practice. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(8):1412-9.
76. Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, Swift GL, Newcombe RG, Holt PJ, et al. Smoking habits in psoriasis: a case control study. *The British journal of dermatology*. 1992;127(1):18-21.
77. Hong J, Koo B, Koo J. The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease. *Dermatologic therapy*. 2008;21(1):54-9.
78. Turel Ermertcan A, Temeltas G, Devenci A, Dinc G, Guler HB, Ozturkcan S. Sexual dysfunction in patients with psoriasis. *The Journal of dermatology*. 2006;33(11):772-8.
79. Schmitt J, Meurer M, Klön M, Frick KD. Assessment of health state utilities of controlled and uncontrolled psoriasis and atopic eczema: a population-based study. *The British journal of dermatology*. 2008;158(2):351-9.
80. Kirby B, Richards HL, Woo P, Hindle E, Main CJ, Griffiths CE. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):72-6.
81. Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1995;63(4):624-35.
82. George AO. Vitiligo in Ibadan, Nigeria. Incidence, presentation, and problems in management. *International journal of dermatology*. 1989;28(6):385-7.
83. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mork C, et al. Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2004;18(1):27-36.
84. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CE. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *The British journal of dermatology*. 2002;146(3):458-65.
85. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *The New England journal of medicine*. 1995;332(20):1351-62.
86. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine reviews*. 2000;21(5):457-87.
87. Lytinas M, Kempuraj D, Huang M, Boucher W, Esposito P, Theoharides TC. Acute stress results in skin corticotropin-releasing hormone secretion, mast cell activation and vascular permeability, an effect mimicked by intradermal corticotropin-releasing hormone and inhibited by histamine-1 receptor antagonists. *International archives of allergy and immunology*. 2003;130(3):224-31.
88. Richards HL, Ray DW, Kirby B, Mason D, Plant D, Main CJ, et al. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2005;153(6):1114-20.
89. Buske-Kirschbaum A, Ebrecht M, Kern S, Hellhammer DH. Endocrine stress responses in TH1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris)--do they parallel stress-induced endocrine changes in TH2-mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatitis)? *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(4):439-46.
90. Arnetz BB, Fjellner B, Eneroth P, Kallner A. Stress and psoriasis: psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. *Psychosomatic medicine*. 1985;47(6):528-41.

91. Schmid-Ott G, Jacobs R, Jager B, Klages S, Wolf J, Werfel T, et al. Stress-induced endocrine and immunological changes in psoriasis patients and healthy controls. A preliminary study. *Psychotherapy and psychosomatics*. 1998;67(1):37-42.
92. Scaccianoce S, Cigliana G, Nicolai R, Muscolo LA, Porcu A, Navarra D, et al. Hypothalamic involvement in the activation of the pituitary-adrenocortical axis by nerve growth factor. *Neuroendocrinology*. 1993;58(2):202-9.
93. Sharma N, Koranne RV, Singh RK. Psychiatric morbidity in psoriasis and vitiligo: a comparative study. *The Journal of dermatology*. 2001;28(8):419-23.
94. Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN, Voorhees JJ. Some psychosomatic aspects of psoriasis. *Advances in dermatology*. 1990;5:21-30; discussion 1.
95. Harvima IT, Viinamaki H, Naukkarinen A, Paukkonen K, Neittaanmaki H, Harvima RJ, et al. Association of cutaneous mast cells and sensory nerves with psychic stress in psoriasis. *Psychotherapy and psychosomatics*. 1993;60(3-4):168-76.
96. Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T, Langer K, Stephan M, Raap U, et al. Immunological effects of stress in psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2009;160(4):782-5.
97. Gerritsen EJ, Stam ED, Van den Berg H, Haraldsson A, Van Tol MJ, Vossen JM. Follow-up of leucocyte and reticulocyte counts for the prediction of early graft failure after non-HLA-identical BMT in children. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(5):781-7.
98. Fierlbeck G, Rassner G, Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Archives of dermatology*. 1990;126(3):351-5.
99. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1218-22.
100. van Beelen AJ, Teunissen MB, Kapsenberg ML, de Jong EC. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(5):374-81.
101. Filakovic P, Biljan D, Petek A. Depression in dermatology: an integrative perspective. *Psychiatria Danubina*. 2008;20(3):419-25.
102. Maes M, Bosmans E, Suy E, Minner B, Rausn J. Immune disturbances in severely depressed patients: relationship with Cortisol secretion. *Acta neuropsychiatrica*. 1990;2(1):3-7.
103. Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, Goehler L, Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(1):7-24.
104. Maes M, Leonard B, Fernandez A, Kubera M, Nowak G, Veerhuis R, et al. (Neuro)inflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011;35(3):659-63.
105. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(2):171-86.
106. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*. 2013;150(3):736-44.
107. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-41.

108. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*. 2006;27(1):24-31.
109. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
110. Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry*. 2008;63(11):1022-9.
111. Prather AA, Rabinovitz M, Pollock BG, Lotrich FE. Cytokine-induced depression during IFN-alpha treatment: the role of IL-6 and sleep quality. *Brain Behav Immun*. 2009;23(8):1109-16.
112. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry*. 2004;56(11):819-24.
113. Lotrich FE. Major depression during interferon-alpha treatment: vulnerability and prevention. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2009;11(4):417-25.
114. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452-9.
115. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA psychiatry*. 2013;70(1):31-41.
116. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9504):29-35.
117. Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecky A, Goldstein-Muller B, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular psychiatry*. 2006;11(7):680-4.
118. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews Neuroscience*. 2008;9(1):46-56.
119. Laye S, Parnet P, Goujon E, Dantzer R. Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. *Brain research Molecular brain research*. 1994;27(1):157-62.
120. Quan N, Stern EL, Whiteside MB, Herkenham M. Induction of pro-inflammatory cytokine mRNAs in the brain after peripheral injection of subseptic doses of lipopolysaccharide in the rat. *J Neuroimmunol*. 1999;93(1-2):72-80.
121. Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system. I: Expression and recognition. *Trends in neurosciences*. 1995;18(2):83-8.
122. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. *Trends in neurosciences*. 1995;18(3):130-6.
123. Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry*. 2004;56(3):140-5.
124. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future

- research and new drug developments in depression. *Metabolic brain disease*. 2009;24(1):27-53.
125. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Boeve BF, Christianson TJ, Pankratz VS, et al. Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2009;5(5):398-405.
126. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *The Journal of investigative dermatology*. 2010;130(7):1785-96.
127. Mangiafico RA, Sarnataro F, Mangiafico M, Fiore CE. Impaired cognitive performance in asymptomatic peripheral arterial disease: relation to C-reactive protein and D-dimer levels. *Age and ageing*. 2006;35(1):60-5.
128. Chang HH, Lee IH, Gean PW, Lee SY, Chi MH, Yang YK, et al. Treatment response and cognitive impairment in major depression: association with C-reactive protein. *Brain Behav Immun*. 2012;26(1):90-5.
129. Capuron L, Pagnoni G, Demetrashvili MF, Lawson DH, Fornwalt FB, Woolwine B, et al. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2007;32(11):2384-92.
130. Laws SM, Pernecky R, Wagenpfeil S, Muller U, Forstl H, Martins RN, et al. TNF polymorphisms in Alzheimer disease and functional implications on CSF beta-amyloid levels. *Human mutation*. 2005;26(1):29-35.
131. Griffin WS. Perispinal etanercept: potential as an Alzheimer therapeutic. *Journal of neuroinflammation*. 2008;5:3.
132. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003;302(5651):1760-5.
133. Godbout JP, Johnson RW. Interleukin-6 in the aging brain. *J Neuroimmunol*. 2004;147(1-2):141-4.
134. Vallieres L, Campbell IL, Gage FH, Sawchenko PE. Reduced hippocampal neurogenesis in adult transgenic mice with chronic astrocytic production of interleukin-6. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(2):486-92.
135. Capsoni S, Cattaneo A. On the molecular basis linking Nerve Growth Factor (NGF) to Alzheimer's disease. *Cellular and molecular neurobiology*. 2006;26(4-6):619-33.
136. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *Journal of affective disorders*. 2012;136(3):386-92.
137. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Molecular psychiatry*. 2013;18(5):595-606.
138. Riemer S, Maes M, Christophe A, Rief W. Lowered omega-3 PUFAs are related to major depression, but not to somatization syndrome. *Journal of affective disorders*. 2010;123(1-3):173-80.
139. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progress in neurobiology*. 2008;85(1):1-74.

140. Felger JC, Alagbe O, Hu F, Mook D, Freeman AA, Sanchez MM, et al. Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1324-33.
141. Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2121-31.
142. Moron JA, Zakharova I, Ferrer JV, Merrill GA, Hope B, Lafer EM, et al. Mitogen-activated protein kinase regulates dopamine transporter surface expression and dopamine transport capacity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(24):8480-8.
143. Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*. 2001;410(6824):37-40.
144. Kulikov AV, Tikhonova MA, Kulikova EA, Kulikov VA, Popova NK. Novel approach to the study of fur cleaning in inbred mice: effects of genotype, stress, and lipopolysaccharide. *ILAR journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources*. 2010;51(2):e11-6.
145. Sperner-Unterweger B, Kohl C, Fuchs D. Immune changes and neurotransmitters: possible interactions in depression? *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2014;48:268-76.
146. Black PH. Immune system-central nervous system interactions: effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(1):7-12.
147. Dantzer R, Wollman E, Vitkovic L, Yirmiya R. Cytokines and depression: fortuitous or causative association? *Molecular psychiatry*. 1999;4(4):328-32.
148. Vallieres L, Rivest S. Interleukin-6 is a needed proinflammatory cytokine in the prolonged neural activity and transcriptional activation of corticotropin-releasing factor during endotoxemia. *Endocrinology*. 1999;140(9):3890-903.
149. McCann SM, Lyson K, Karanth S, Gimeno M, Belova N, Kamat A, et al. Mechanism of action of cytokines to induce the pattern of pituitary hormone secretion in infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;771:386-95.
150. Cowen PJ. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2002;180:99-100.
151. Mackay GM, Forrest CM, Stoy N, Christofides J, Egerton M, Stone TW, et al. Tryptophan metabolism and oxidative stress in patients with chronic brain injury. *European journal of neurology*. 2006;13(1):30-42.
152. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombelet W, Bosmans E, Scharpe S. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life sciences*. 2002;71(16):1837-48.
153. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2002;22(1):86-90.
154. Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, Renbaum P, Zalzstein Y, Ben-Hur T, et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(8-10):1106-15.

155. Koo JW, Duman RS. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(2):751-6.
156. Ben Menachem-Zidon O, Goshen I, Kreisel T, Ben Menahem Y, Reinhartz E, Ben Hur T, et al. Intrahippocampal transplantation of transgenic neural precursor cells overexpressing interleukin-1 receptor antagonist blocks chronic isolation-induced impairment in memory and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2008;33(9):2251-62.
157. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW, et al. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroscience*. 2003;121(4):847-53.
158. Wu CW, Chen YC, Yu L, Chen HI, Jen CJ, Huang AM, et al. Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. *Journal of neurochemistry*. 2007;103(6):2471-81.
159. Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *Journal of neuroscience research*. 2007;85(10):2059-70.
160. Gavillet M, Allaman I, Magistretti PJ. Modulation of astrocytic metabolic phenotype by proinflammatory cytokines. *Glia*. 2008;56(9):975-89.
161. Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6(8):626-40.
162. Pav M, Kovaru H, Fiserova A, Havrdova E, Lisa V. Neurobiological aspects of depressive disorder and antidepressant treatment: role of glia. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2008;57(2):151-64.
163. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2007;6(3):219-33.
164. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *The Journal of investigative dermatology*. 2006;126(12):2565-75.
165. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood*. 1998;92(9):3007-17.
166. Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP, Germolec DR. Oxidative stress and its role in skin disease. *Antioxidants & redox signaling*. 2002;4(4):665-73.
167. Wang F, Lee E, Lowes MA, Haider AS, Fuentes-Duculan J, Abello MV, et al. Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: Gene regulation and cellular effects. *The Journal of investigative dermatology*. 2006;126(7):1590-9.
168. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*. 2004;21(2):241-54.
169. Dhar A, Young MR, Colburn NH. The role of AP-1, NF-kappaB and ROS/NOS in skin carcinogenesis: the JB6 model is predictive. *Molecular and cellular biochemistry*. 2002;234-235(1-2):185-93.
170. Kim AL, Labasi JM, Zhu Y, Tang X, McClure K, Gabel CA, et al. Role of p38 MAPK in UVB-induced inflammatory responses in the skin of SKH-1 hairless mice. *The Journal of investigative dermatology*. 2005;124(6):1318-25.

171. Ohmori H, Kanayama N. Immunogenicity of an inflammation-associated product, tyrosine nitrated self-proteins. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(4):224-9.
172. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*. 1995;41(12 Pt 2):1819-28.
173. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2003;17(6):663-9.
174. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *International journal of dermatology*. 2004;43(5):326-35.
175. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of neurochemistry*. 2006;97(6):1634-58.
176. Dimon-Gadal S, Gerbaud P, Therond P, Guibourdenche J, Anderson WB, Evain-Brion D, et al. Increased oxidative damage to fibroblasts in skin with and without lesions in psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. 2000;114(5):984-9.
177. Shilov VN, Sergienko VI. Oxidative stress in keratinocytes as an etiopathogenetic factor of psoriasis. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2000;129(4):309-13.
178. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators of inflammation*. 2007;2007:78454.
179. Leveque N, Robin S, Muret P, Mac-Mary S, Makki S, Berthelot A, et al. In vivo assessment of iron and ascorbic acid in psoriatic dermis. *Acta dermato-venereologica*. 2004;84(1):2-5.
180. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2010;25(4):388-92.
181. Drewa G, Krzyzyska-Malinowska E, Wozniak A, Protas-Drozd F, Mila-Kierzenkowska C, Rozwodowska M, et al. Activity of superoxide dismutase and catalase and the level of lipid peroxidation products reactive with TBA in patients with psoriasis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2002;8(8):Br338-43.
182. Kokcam I, Naziroglu M. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1999;289(1-2):23-31.
183. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2001;303(1-2):33-9.
184. Orem A, Aliyazicioglu R, Kiran E, Vanizor B, Cimmocodit G, Deger O. The relationship between nitric oxide production and activity of the disease in patients with psoriasis. *Archives of dermatology*. 1997;133(12):1606-7.
185. Ormerod AD, Weller R, Copeland P, Benjamin N, Ralston SH, Grabowksi P, et al. Detection of nitric oxide and nitric oxide synthases in psoriasis. *Archives of dermatological research*. 1998;290(1-2):3-8.
186. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. Serum methylglyoxal level and its association with oxidative stress and disease severity in patients with psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2013;305(6):489-94.

187. Emre S, Metin A, Demirseren DD, Kilic S, Isikoglu S, Erel O. The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27(3):e370-5.
188. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Erythrocyte damage in mild and severe psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2004;150(2):232-44.
189. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Lower plasma Coenzyme Q10 in depression: a marker for treatment resistance and chronic fatigue in depression and a risk factor to cardiovascular disorder in that illness. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30(4):462-9.
190. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *Journal of affective disorders*. 2012;143(1-3):34-8.
191. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Human psychopharmacology*. 2007;22(2):67-73.
192. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of affective disorders*. 2001;64(1):43-51.
193. Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacological reports : PR*. 2009;61(3):436-47.
194. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study. *Polish journal of pharmacology*. 2003;55(6):1143-7.
195. Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kucma M, Zieba A, Popik P, et al. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. *Journal of affective disorders*. 2009;118(1-3):187-95.
196. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kucma M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokrasiewicz B, et al. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. *Pharmacological reports : PR*. 2008;60(5):588-9.
197. Szewczyk B, Poleszak E, Wlaz P, Wrobel A, Blicharska E, Cichy A, et al. The involvement of serotonergic system in the antidepressant effect of zinc in the forced swim test. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2009;33(2):323-9.
198. Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry research*. 1999;85(3):275-91.
199. Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, Brzeszcz J, Maes M. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011;35(3):744-59.
200. Lucca G, Comim CM, Valvassori SS, Reus GZ, Vuolo F, Petronilho F, et al. Effects of chronic mild stress on the oxidative parameters in the rat brain. *Neurochemistry international*. 2009;54(5-6):358-62.

201. Irie M, Asami S, Nagata S, Ikeda M, Miyata M, Kasai H. Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Japanese journal of cancer research : Gann.* 2001;92(3):367-76.
202. Sivonova M, Zitnanova I, Hlincikova L, Skodacek I, Trebaticka J, Durackova Z. Oxidative stress in university students during examinations. *Stress.* 2004;7(3):183-8.
203. Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine.* 1998;10(4):313-8.
204. Aleksandrovskii Iu A, Poiurovskii MV, Neznamov GG, Seredeniia SB, Krasova EA. [Lipid peroxidation in emotional stress and neurotic disorders]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni SS Korsakova (Moscow, Russia : 1952).* 1988;88(11):95-101.
205. Pertsov SS, Balashova TS, Kubatieva AA, Sosnovskii AS, Pirogova GV, Abramov VM. [Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat brain in acute emotional stress: effect of interleukin-1beta]. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 1995;120(9):244-7.
206. Sosnovskii AS, Kozlov AV. [Increased lipid peroxidation in the rat hypothalamus after short-term emotional stress]. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 1992;113(5):486-8.
207. Johnson AW, Jaaro-Peled H, Shahani N, Sedlak TW, Zoubovsky S, Burruss D, et al. Cognitive and motivational deficits together with prefrontal oxidative stress in a mouse model for neuropsychiatric illness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2013;110(30):12462-7.
208. Fukui K, Omoi NO, Hayasaka T, Shinukai T, Suzuki S, Abe K, et al. Cognitive impairment of rats caused by oxidative stress and aging, and its prevention by vitamin E. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2002;959:275-84.
209. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Etude du Vieillissement Arteriel. Journal of the American Geriatrics Society.* 2000;48(10):1285-91.
210. Talarowska M, Galecki P, Maes M, Gardner A, Chamielec M, Orzechowska A, et al. Malondialdehyde plasma concentration correlates with declarative and working memory in patients with recurrent depressive disorder. *Molecular biology reports.* 2012;39(5):5359-66.
211. Talarowska M, Galecki P, Maes M, Bobinska K, Kowalczyk E. Total antioxidant status correlates with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neurochemical research.* 2012;37(8):1761-7.
212. Talarowska M, Galecki P, Maes M, Orzechowska A, Chamielec M, Bartosz G, et al. Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neuroscience letters.* 2012;510(2):127-31.
213. Li F, Calingasan NY, Yu F, Mauck WM, Toidze M, Almeida CG, et al. Increased plaque burden in brains of APP mutant MnSOD heterozygous knockout mice. *Journal of neurochemistry.* 2004;89(5):1308-12.
214. Melov S, Adlard PA, Morten K, Johnson F, Golden TR, Hinerfeld D, et al. Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau. *PLoS One.* 2007;2(6):e536.
215. Insel KC, Moore IM, Vidrine AN, Montgomery DW. Biomarkers for cognitive aging part II: oxidative stress, cognitive assessments, and medication adherence. *Biological research for nursing.* 2012;14(2):133-8.

216. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*. 1961;4:561-71.
217. N. H. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji dergisi*. 1989(7(23)):3-13.
218. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988;56(6):893-7.
219. M. U. Beck Anksiyete Envanteri-geçerlik ve güvenilirlik çalışması. 1993.
220. F N. Missile wounds of the brain: A study of psychological deficits: Oxford U.P.; 1969.
221. A U. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansla yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi 1997.
222. A. R. L'examen clinique en psychologie [The clinical psychological examination]. Paris: Presses universitaires de France; 1964.
223. O. O. Sozel bellek sureçleri testi (bir on calisma). *Noropsikiyatri arsivi*. 1992;29(4):196-206.
224. J B. Some tests of the decay theory of immediate memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 1958;10(1):12-21.
225. Peterson LR, Peterson MJ. Short-term retention of individual verbal items. *Journal of experimental psychology*. 1959;58:193-8.
226. Anil AE, Kivircik BB, Batur S, Kabakci E, Kitis A, Guven E, et al. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *The Clinical neuropsychologist*. 2003;17(2):159-69.
227. RK. H. A manual for the Wisconsin card sorting test. *Western Psychological Services* 1981.
228. RK. H. Wisconsin card sorting test: computer version 2. Odessa: Psychological Assessment Resources. 1993.
229. Heaton R CG, Talley JL, Kay G, Curtiss G. . Wisconsin card sorting test manual: revised and expanded. Odessa: Psychological Assessment Resources. Inc. 1993.
230. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
231. Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 1996;29(2):175-83.
232. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
233. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutation research*. 2005;583(1):49-54.
234. Karababa F, Yesilova Y, Turan E, Selek S, Altun H, Selek S. Impact of depressive symptoms on oxidative stress in patients with psoriasis. *Redox Rep*. 2013;18(2):51-5.
235. Duivis HE, Vogelzangs N, Kupper N, de Jonge P, Penninx BW. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1573-85.
236. Kupper N, Widdershoven JW, Pedersen SS. Cognitive/affective and somatic/affective symptom dimensions of depression are associated with current and

- future inflammation in heart failure patients. *Journal of affective disorders*. 2012;136(3):567-76.
237. Bettcher BM, Kramer JH. Longitudinal inflammation, cognitive decline, and Alzheimer's disease: a mini-review. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2014;96(4):464-9.
238. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology*. 2007;68(22):1902-8.
239. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(10):768-74.
240. Eikelenboom P, Hoozemans JJ, Veerhuis R, van Exel E, Rozemuller AJ, van Gool WA. Whether, when and how chronic inflammation increases the risk of developing late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2012;4(3):15.
241. Wersching H, Duning T, Lohmann H, Mohammadi S, Stehling C, Fobker M, et al. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology*. 2010;74(13):1022-9.
242. Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendonca CO, Burden AD, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *The British journal of dermatology*. 2006;154(2):345-52.
243. Yu JT, Tan L, Hardy J. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update. *Annual review of neuroscience*. 2014;37:79-100.
244. Saraceno R, Kleyn CE, Terenghi G, Griffiths CE. The role of neuropeptides in psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2006;155(5):876-82.
245. Brunoni AR, Santos IS, Sabbag C, Lotufo PA, Bensenor IM. Psoriasis severity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: results from the CALIPSO study. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2014;47(12):1102-6.
246. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2008;11(8):1169-80.
247. Bath KG, Schilit A, Lee FS. Stress effects on BDNF expression: effects of age, sex, and form of stress. *Neuroscience*. 2013;239:149-56.
248. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Imbimbo BP, Sancarlo D, D'Onofrio G, et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia. *Current Alzheimer research*. 2011;8(5):492-509.
249. Colgecen E, Celikbilek A, Keskin DT. Cognitive Impairment in Patients with Psoriasis: A Cross-Sectional Study Using the Montreal Cognitive Assessment. *American journal of clinical dermatology*. 2016;17(4):413-9.
250. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*. 2011;25(2):181-213.
251. D'Arcangelo G, Tancredi V, Onofri F, D'Antuono M, Giovedi S, Benfenati F. Interleukin-6 inhibits neurotransmitter release and the spread of excitation in the rat cerebral cortex. *The European journal of neuroscience*. 2000;12(4):1241-52.

252. Matsuda S, Wen TC, Morita F, Otsuka H, Igase K, Yoshimura H, et al. Interleukin-6 prevents ischemia-induced learning disability and neuronal and synaptic loss in gerbils. *Neuroscience letters*. 1996;204(1-2):109-12.
253. Bermejo P, Martin-Aragon S, Benedi J, Susin C, Felici E, Gil P, et al. Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Immunology letters*. 2008;117(2):198-202.
254. Cojocaru IM, Cojocaru M, Miu G, Sapira V. Study of interleukin-6 production in Alzheimer's disease. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*. 2011;49(1):55-8.
255. Hampel H, Haslinger A, Scheloske M, Padberg F, Fischer P, Unger J, et al. Pattern of interleukin-6 receptor complex immunoreactivity between cortical regions of rapid autopsy normal and Alzheimer's disease brain. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2005;255(4):269-78.
256. Huell M, Strauss S, Volk B, Berger M, Bauer J. Interleukin-6 is present in early stages of plaque formation and is restricted to the brains of Alzheimer's disease patients. *Acta neuropathologica*. 1995;89(6):544-51.
257. Luterman JD, Haroutunian V, Yemul S, Ho L, Purohit D, Aisen PS, et al. Cytokine gene expression as a function of the clinical progression of Alzheimer disease dementia. *Archives of neurology*. 2000;57(8):1153-60.
258. Erickson MA, Dohi K, Banks WA. Neuroinflammation: a common pathway in CNS diseases as mediated at the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(2):121-30.
259. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annual review of clinical psychology*. 2010;6:285-312.
260. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol*. 2010;626(1):83-6.
261. Douglas KM, Porter RJ. Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2009;43(12):1105-17.
262. Grassi-Oliveira R, Brietzke E, Pezzi JC, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME. Increased soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in patients with major depressive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009;63(2):202-8.
263. Ersozlu-Bozkirli ED, Keskek SO, Bozkirli E, Yucel AE. The effect of infliximab on depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Acta reumatologica portuguesa*. 2015;40(3):262-7.