



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA SİSTEMİK
ANTİPSORİATİK TEDAVİNİN DEPRESYONUN
SUBJEKTİF VE BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİNE
ETKİSİ**

Dr. HASAN AKSOY

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2015



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA SİSTEMİK
ANTİPSORİATİK TEDAVİNİN DEPRESYONUN
SUBJEKTİF VE BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİNE
ETKİSİ**

Dr. HASAN AKSOY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Tülin ERGÜN

İSTANBUL 2015

ÖNSÖZ

Tez çalışması boyunca bana yol gösteren, büyük emek harcayan tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Tülin Ergun'a;

uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanabilme fırsatı yakaladığım hocalarım Prof. Dr. Oya Gürbüz, Prof. Dr. Ayşe Deniz Yücelten, Prof. Dr. Zeynep Demirçay, Doç. Dr. Dilek Seçkin ve Yrd. Doç. Dr. Züleyha Özgen'e;

tez yazım sürecine önemli katkıları olan Uzm. Dr. Andaç Salman'a;

eğitimime katkıda bulunan ve tezin yeterli hasta sayısına ulaşmasına yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma;

biyokimyasal analizleri yürüten Doç. Dr. Mustafa Akkiprik'e ve Arş. Gör. İrem Peker'e

tezin istatistiksel analizlerini yapan Prof. Dr. Pemra Ünalana teşekkür eder;

bana destek olan ve sınırsız yardımda bulunan, her türlü övgüyü hak edene sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Mart 2015

Hasan Aksoy

ÖZET

Giriş: Psoriasis, depresyon riskini arttıran bir hastalıktır. Depresyon patogeneğinde kronik inflamatuvar süreçlerin, nöron maturasyonu ve sağ kalımını etkileyen nörotropinleri baskılaması suçlanmaktadır. Brain derived neurostimulatory factor (BDNF) bu nörotropinlerin en iyi bilinenlerindedir ve BDNF'nin depresyonun moleküler belirteci olarak kullanılabileceğini destekleyen veriler vardır. Psoriasis hastalarında depresyonun subjektif göstergeleri ve BDNF'nin sağlıklı bireylerden farkını ve sistemik anti-psoriatik tedaviden nasıl etkilendiğini belirlemek önemlidir.

Amaç: Bu çalışmada, psoriasis hastaları ile hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının subjektif ölçeklerle ve laboratuvar belirteçleriyle ölçülecek olan depresyon ve kaygı düzeyleri açısından karşılaştırılması ve psoriasis hastalarına verilen sistemik anti-psoriatik tedavinin depresyonun subjektif ve biyokimyasal belirteçlerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 18-65 yaş arasında, 31 psoriasis hastası, 31 hasta kontrol ve 31 sağlıklı gönüllü alındı. Her üç gruba ilk vizitte Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Spielberger Sürekli Kaygı Ölçeği (SKÖ) uygulandı, serum BDNF ve serum proBDNF düzeyleri ölçüldü. Hastalara, yukarıdakilere ek olarak Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) de uygulandı. Tüm bu ölçekler ve laboratuvar testleri 3 aylık tedavi sonunda psoriasis hasta grubunda tekrarlandı. Psoriasis hastalarında hastalık şiddeti, tedavi öncesi ve sonrasında, doktor tarafından Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ile değerlendirildi.

Bulgular: Psoriasis hastalarında depresyon ve kaygı düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Psoriasis hastalarında yaşam kalitesinin, hasta kontrol grubuna göre daha olumsuz etkilendiği belirlendi. Psoriasis hastalarında, tedavi öncesinde, depresyonun biyokimyasal belirteçleri olarak kabul edilen BDNF ve proBDNF'de kontrollere göre anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak sistemik anti-psoriatik tedavi ile yaşam kalitesinde düzelmeye ve bununla ilişkili olarak depresyon düzeyinin anlamlı derecede azaldığı belirlendi. Tedavi sonrasında

depresyonun laboratuvar belirteçlerinden proBDNF düzeylerinde anlamlı derecede azalma saptanırken, BDNF düzeylerinin değişmediği gözlemlendi.

Sonuç: Psoriasis, yaşam kalitesindeki etkilenmeye bağlı olarak depresyon ve kaygı düzeylerini arttırmakla birlikte, depresyonun biyokimyasal belirteçleri olan BDNF ve proBDNF düzeylerini etkilememiştir. Ancak, sistemik anti-psoriatik tedavi ile depresyonun sübjektif ölçeğinde (BDÖ) iyileşme ve laboratuvar belirteçlerinden proBDNF’de azalma olması, sistemik anti-psoriatik tedavinin depresyon riskini azaltabileceğini desteklemektedir. Tedavi sonunda BDNF düzeylerinde değişimin olmaması, BDNF’nin, depresyonun biyokimyasal belirteci olduğu bilgisiyle çelişmektedir. Bunun olası nedeni, karmaşık bir patogenezi olan psoriasisde, depresyona neden olan nöromediatörlerin ve mekanizmaların farklı olması olabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: psoriasis, depresyon, BDNF, proBDNF, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a disease associated with increased depression risk. Recently, chronic inflammatory processes and suppression of neurotrophins, which affect the maturation and survival of neurons, are claimed to have a role in the pathogenesis of depression. Brain neurostimulatory derived factor (BDNF) is one of the most well-known of these neurotrophins and data supports its use as a molecular marker of depression. Therefore, it may be interesting to investigate serum levels of BDNF in psoriatic and healthy individuals and also to understand the impact of systemic antipsoriatic treatment on these parameters.

Objective: This study aims to compare depression and anxiety levels of psoriasis and control groups through objective and subjective markers. We also aimed to assess the impact of systemic anti-psoriatic therapy to aforementioned parameters.

Method: Thirty-one psoriasis patients, aged 18-65, 31 control patients and 31 healthy control subjects were included in the study. At first visit, all three groups completed Beck Depression Inventory (BDI), Spielberger State-Trait Anxiety Inventory-II (STAI-II) and serum BDNF, proBDNF levels were measured. In addition, Dermatology Life Quality Index (DLQI) was completed by the psoriasis and diseased control patients. All of these parameters and laboratory tests were repeated at the end of 3 month therapy in patients with psoriasis.

Results: Depression and anxiety levels were significantly higher in psoriasis group compared to healthy controls. Quality of life of psoriasis patients were also more affected. Although BDNF or proBDNF levels were not different among groups, there was a significant reduction in proBDNF levels in psoriatics following treatment, indicating improvement of depression. Furthermore depression scores and quality of life improved significantly following treatment, whereas BDNF levels did not change.

Conclusion: Psoriasis is found to increase depression and anxiety levels through its negative impact on quality of life, but did not affect BDNF or proBDNF levels. As

systemic anti-psoriatic treatment caused improvement of depression scores (BDI) and significant reduction of proBDNF levels, one may hypothesize that control of psoriatic inflammation may improve depression. Lack of significant difference in BDNF levels which did not change with treatment contradicts with data supporting BDNF to be a marker of depression. Our findings may indicate a more complex mechanism with probably different neuromediators having a role in pathogenesis of depression in patients with psoriasis.

KEY WORDS: psoriasis, depression, BDNF, proBDNF, quality of life

SİMGELER ve KISALTMALAR

BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BDNF	: Brain Derived Neurostimulatory Factor
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
proBDNF	: Precursor for Brain Derived Neurostimulatory Factor
SKÖ	: Sürekli Kaygı Ölçeği
SS	: Standart sapma

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (Abstract)	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psoriasis	3
2.2. Depresyon.....	4
2.3. Brain Derived Neurostimulatory Factor (BDNF), İnflamatuar Süreçler ve Depresyon.....	5
2.4. Psoriasis ve Depresyon.....	6
2.5. Deri Hastalıklarında BDNF Düzeyi ile İlgili Yapılan Çalışmalar.....	7
2.6. Sistemik Antipsoriatik Tedavinin Depresyonun Belirteçlerine Olan Etkisi ile İlgili Yapılan Çalışmalar	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	11
3.1. Hasta Seçimi	11
3.2. Onam Formları ve Veri Formları	12
3.3. Psoriasis Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi	12
3.4. Tedavi Protokolleri	13
3.5. Kan Örneklerinin Toplanması ve Kullanılan Laboratuvar Teknikleri	13
3.6. Uygulanan Ölçekler	13
3.6.1. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	13
3.6.2. Spielberger Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği - Sürekli Kaygı Ölçeği (SKÖ).....	14
3.6.3. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)	15

3.7. İstatistiksel Analiz	15
4. BULGULAR.....	17
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri.....	17
4.2. Psoriasis Hastalarının Hastalıkları, Genel Sağlık Durumları ve Aileleri ile İlgili Özellikleri	18
4.3. Uygulanan Ölçek Puanları ile Biyokimyasal Değerlerin Ortalamaları ve Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	22
4.4. Psoriasis Hastalarının Başlangıçtaki Ölçek Puanları ile Biyokimyasal Değerlerinin Ortalamalarının Bağımsız Değişkenlere Göre Karşılaştırılması.....	25
4.5. Psoriasis Hastalarına Verilen Tedavi ile İlgili Özellikler ve Hastaların Tedaviye Yanıt Durumları.....	25
4.6. Psoriasis Hastalarının Tedavi Sonrası Ölçek Puanları ve Biyokimyasal Değerlerinin Ortalamalarının Tedavi Öncesi ile Karşılaştırılması.....	26
4.7. Ölçek Puanları, Biyokimyasal Değerler ve PAŞİ Değerlerindeki Değişimlerin Korelasyonu.....	29
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	37
KAYNAKLAR.....	38
EKLER.....	50
Ek 1 (ARAŞTIRMA ETİK KURULU ONAYI)	50
Ek 2 (BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU).....	51
Ek 3 (PSORİASİS HASTA BİLGİ FORMU).....	54
Ek 4 (BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ)	56
Ek 5 (SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ).....	57
Ek 6 (DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTE İNDEKSİ)	58

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis toplumda %1-3 sıklıkta görülen, yaşam boyu süren kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1-2). Hastalık, epidermin hiperproliferasyonu sonucunda ortaya çıkan kalın, eritemli ve skuamli plaklarla karakterizedir (3-4). Lezyonlara sıklıkla kaşıntı eşlik eder. Hastalığın, hastanın yaşam kalitesine olan fiziksel, işlevsel, psikolojik ve sosyal etkileri oldukça şiddetlidir (5-8). Çeşitli çalışmalarda psoriasis hastalarında depresyon prevalansının %10-62 olduğu, depresyon riskinin topluma göre 1,5 kat arttığı, intihar düşüncesi prevalansının %2,5-7,2 olduğu saptanmıştır (9-12). Ayrıca psoriasis hastalarında, anksiyete prevalansının %43'e kadar ulaşabildiği saptanmıştır (13).

Majör depresif bozukluk; duyuları, düşünceleri ve davranışları etkileyerek; kalıcı olarak üzüntü hislerine ve daha önce zevk duyulan aktivitelere karşı ilgi kaybına neden olan tıbbi bir hastalıktır. Depresyon, çeşitli duygusal ve fiziksel sorunlara yol açabilir. Genellikle uzun süreli tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır (14). Depresyonun patogeneğinde; hipokampus volümünde, bu bölgedeki sinir hücrelerinin yenilenme yetisinde ve nöronal plastisitede azalmanın rol oynadığı düşünülmektedir (15-17). Nöronal plastisite; nöroenez, sinaptogenez ve nöronal maturasyonu içermektedir (18). "Nörotropin ailesi" adı verilen bir dizi molekül; nöron sağ kalımı, maturasyonu ve nöronal plastisitede önemli rol oynarlar (19-20). Nörotropin ailesinin en yaygın olarak salgılanan üyesi, "brain derived neurostimulatory factor" (BDNF) adlı moleküldür. Nörotropin hipotezine göre; BDNF seviyelerindeki azalma, depresyon patofizyolojisinde merkezi rol oynamaktadır (18, 21-22). Depresyon hastalarında serum BDNF düzeylerinin azaldığı, anti-depresan tedavi ile ise normale geldiği gösterilmiş; bu nedenle serum BDNF düzeyinin, hastalığı ve tedaviye yanıtı değerlendirmeye yarayan bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (21, 23-30).

BDNF, "precursor for brain derived neurostimulatory factor" (proBDNF) adlı bir prekürsör proteinden sentezlenmektedir (31). ProBDNF, matür BDNF (mBDNF)'ye ters biyolojik etkileri olan pro-depresan bir moleküldür (31-34). Bir çalışmada mBDNF ile proBDNF düzeyleri arasındaki ters ilişki gösterilmiş olup,

majör depresif hastalığı olanlarda proBDNF'nin arttığı mBDNF'nin ise azaldığı saptanmıştır (31).

Güncel veriler, depresyon patogeneğinde inflamatuvar süreçlerin ve IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin de rol oynadığını desteklemektedir (35-41). Sitokinlerin bu etkilerini BDNF ekspresyonunu baskılayarak gösterdikleri düşünülmektedir(42-45). IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin psoriasis patogeneğinde de önemli rollerinin bulunduğu bilinmektedir (46-47). Buna karşın, psoriasis hastalarındaki kronik inflamatuvar yanıtı neden olan bu sitokinlerin, BDNF ekspresyonu ve psoriasis hastalarında depresyon sıklığının artışıındaki olası rolü bilinmemektedir.

Hastalığın deri bulgularının sağaltımına yönelik tedavinin, depresyona ve onun belirteçlerine olan etkisi konusunda literatürde 4 adet çalışma, 1 adet de olgu serisi bulunmaktadır (48-53). Bu çalışmalarda; depresyonu değerlendirmeye yönelik herhangi bir moleküler belirteç kullanılmamış olması, kısıtlılık olarak göze çarpmaktadır. Bu bilgiler ışığında, depresyona spesifik bir tedavi almayan psoriasis hastalarında, sistemik antipsoriyatik tedavinin, depresyon ve kaygının subjektif ve biyokimyasal belirtilerine olan etkisinin, prospektif ve kontrollü olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu verilerin, kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis ve depresyon patogeneindeki ortak süreçlere ışık tutabilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

Psoriasis toplumda %1-3 sıklıkta görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1-2). Doğumdan geç erişkinlik dönemine kadar her yaşta görülebilmekte olup, ortalama başlangıç yaşı 3. ve 6. dekatlarda iki tepe yapmaktadır (4). Genetik olarak yatkın bireylerde; travma, enfeksiyon, HIV, endokrin faktörler, ilaç veya madde kullanımı, obezite ve psikojenik stres gibi faktörler hastalığı tetikleyebilmektedir (4).

Psoriasis epidermisin hiperproliferasyonu sonucunda ortaya çıkan kalın, eritemli ve skuamli plaklarla karakterizedir (3-4). Hastalık, lezyon karakterine ve yaygınlığına göre plak tip, guttat, püstüler ve eritrodermik olarak sınıflandırılabilir (4, 54). Hastalığın en sık görülen formu olan plak tip psoriasisde, lezyonlar genellikle saçlı deri, diz, dirsek, presakral bölge, el ve ayak dorsumları gibi ekstansör yüzeyleri tutar (4). Hastalığın; izole saçlı deri, invers/fleksural, palmoplantar, genital, oral mukozal ve tırnak psoriasisleri olmak üzere, anatomik yerleşimlere göre alt tipleri mevcuttur (4, 54).

Son yıllarda, komorbiditelerinin daha iyi anlaşılması nedeniyle psoriasis, bir multisistem hastalık olarak kabul edilmektedir (55). Özellikle erken başlangıçlı şiddetli formlarında, genç yaş grubunda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskini arttırmaktadır (56). Hastaların %5-30'unda görülen eklem tutulumu, ağrıya ve hareket kısıtlılığına neden olabilmekte ve deformite ile sonuçlanabilmektedir (4-5, 57). Ayrıca kardiyovasküler hastalık, obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kanser, anksiyete, depresyon, inflamatuvar barsak hastalığı ve lenfoma sıklıklarının da, genel popülasyona göre psoriasis hastalarında arttığı saptanmıştır (58).

Birçok hastalıkta olduğu gibi psoriasisde de yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir. Hastalık, yaşam kalitesini, meme kanseri, koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıklardan daha yoğun biçimde etkilemektedir (5). Krueger ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 6194 şiddetli psoriasis hastasının %79'u hastalığın

yaşamlarını olumsuz yönde etkilediğini, %40'ı sürdürülen tedavilerinin etkisiz olması nedeniyle hayal kırıklığına uğradığını ve %32'si gördüğü tedavinin yeterince agresif olmadığını belirtmiştir (7).

Psoriasis tedavisinde klasik tedavi yöntemleri; topikal tedaviler, fototerapi ve fotokemoterapi, geleneksel sistemik ajanlar ve biyolojik ajanlar şeklinde gruplandırılabilir. Topikal tedavi seçenekleri arasında sistemik kortikosteroidler, vitamin D3 analogları, anthralin ve retinoidler; geleneksel sistemik tedavi olarak asitretin, siklosporin ve metotreksat; biyolojik tedavi olarak da etanersept, adalimumab, infliksimab ve ustekinumab yer almaktadır (4, 59-64).

Son yıllarda hastalıktaki kronik inflamasyonu baskılayan metotreksat ya da anti-TNF gibi ilaçların kullanımı ile kardiyovasküler komorbiditenin azaltıldığını destekleyen veriler elde edilmiştir (65). Bu nedenle, erken antiinflamatuvar/antipsoriatik tedavinin inflamasyon belirteçlerine ve komorbiditelerin önlenmesine/iyileşmesine etkisi güncel, önemli ve araştırmaların yoğunlaştığı bir konudur.

2.2. Depresyon

Majör depresif bozukluk; duyuları, düşünceleri ve davranışları etkileyerek; kalıcı olarak üzüntü hislerine ve daha önce zevk duyulan aktivitelere karşı ilgi kaybına neden olan tıbbi bir hastalıktır. Depresyon, çeşitli duygusal ve fiziksel sorunlara yol açabilir. Genellikle uzun süreli tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır (14).

Amerikan Psikiyatri Cemiyeti'nin yayımladığı DSM-V kriterlerine göre, aşağıdaki belirtilerden en az 5'i, 2 haftalık süre içinde görülürse major depresyon tanısı konur. Bu belirtilerden biri mutlaka depresif duygudurum veya çevresine karşı ilgisizlik/anhedoni olmalıdır (1. veya 2. madde). Major depresyonun 9 belirtisi şunlardır:

1. Her gün, gün boyu süren depresif duygudurum (Üzgün, boşlukta hissetme, ağlamaklı görünüm)

2. Her gün ve gün boyu süren etkinliklere ilgide azalma, eskisi kadar zevk alamama

3. Önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımı

4. İnsomnia ya da hipersomnia

5. Psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması

6. Yorgunluk, bitkinlik veya enerji kaybının olması

7. Değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması

8. Düşüncesini yoğunlaştırmada azalma ya da kararsızlık

9. Yineleyen ölüm düşünceleri (14).

Depresyonun patogenezi ile ilgili klasik olarak kabul gören görüş monoamin hipotezidir (66-67). Bu hipoteze göre; sinaps boşluğunda, başta serotonin olmak üzere monoamin nörotransmitter maddelerin etkinliğindeki rölatif eksiklik depresyona yol açmaktadır (66-67). Ancak bu hipotez, depresyonla ilgili tüm mekanizmaları açıklama konusunda yeterli değildir (18, 68-71).

Depresyon patofizyolojisini açıklamak üzere son yıllarda ileri sürülen nörotropin hipotezine göre; hipokampus volümünde, bu bölgedeki sinir hücrelerinin yenilenme yetisinde ve nöronal plastisitede azalmanın, depresyon patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (15-17). Nöronal plastisite sinir hücrelerinin temel adaptasyon mekanizması olup; nörogenezi, sinaptogenezi ve nöronal maturasyonu içerir (17-18). Duygudurum bozukluklarında nöronal plastisitenin bozulduğu ve anti-depresan tedavi ile düzeldiği bilinmektedir (17). “Nörotropin ailesi” adı verilen bir dizi molekül; nöron sağ kalımı ve maturasyonunda ve nöronal plastisitede önemli rol oynarlar (19-20).

2.3. Brain Derived Neurostimulatory Factor (BDNF), İnflamatuar Süreçler ve Depresyon

Nörotropin ailesinin en yaygın olarak salgılanan üyesi, “brain derived neurostimulatory factor” (BDNF) adlı moleküldür. Nörotropin hipotezine göre; BDNF seviyelerindeki azalma, depresyon patofizyolojisinde merkezi rol oynamaktadır (18, 21-22). Depresyon hastalarında serum BDNF düzeyinin, hastalığı ve tedaviye yanıtı değerlendirmeye yarayan bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (24-30). Ayrıca psikiyatri literatüründe bipolar hastalık, şizofreni, anksiyete bozuklukları ve internet bağımlılığı gibi durumlarda serum BDNF düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur.

BDNF, “precursor for brain derived neurostimulatory factor” (proBDNF) adlı bir prekürsör proteinden sentezlenmektedir (31). Prekürsör protein olan proBDNF, matür BDNF (mBDNF)’ye zıt biyolojik etkileri olan pro-depresan bir moleküldür (31-34, 72). Bir çalışmada mBDNF ile proBDNF düzeyleri arasındaki ters ilişki gösterilmiş olup, majör depresif hastalığı olanlarda proBDNF ile mBDNF arasındaki dengenin bozulduğu saptanmıştır. Depresyon durumunda serum proBDNF düzeyleri artarken, mBDNF düzeylerinin azalması beklenmektedir (31).

İnflamatuar süreçlerin ve IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin, psoriasis patogenezinde olduğu gibi depresyonda da önemli rol oynadıkları bilinmektedir (35-41). Hipokampusta TNF-alfa ve IL-1 konsantrasyonlarındaki artış, BDNF ve reseptörü olan tirozin kinaz-B ekspresyonunda azalmaya neden olarak hipokampal nörogenezi baskılamaktadır. Sitokinlerin depresyon patofizyolojisindeki rollerinin, BDNF ekspresyonunu baskılamaları ve nöronal plastisiteyi olumsuz yönde etkilemeleri olduğu düşünülmektedir (42-45). Psoriasis hastalarındaki artmış depresyon sıklığında, BDNF ekspresyonu ve inflammatuar sitokinlerin rolü bilinmemektedir.

2.4. Psoriasis ve Depresyon

Çeşitli çalışmalarda psoriasis hastalarında depresyon prevalansının %10-62 olduğu, depresyon riskinin topluma göre 1,5 kat arttığı saptanmıştır (10-12). Yaklaşık her 15 psoriatik hastadan biri intihar teşebbüsünde bulunmakta ya da intiharı düşünmektedir (9).

İnflamatuvar süreçler ve IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinler, hem psoriasis hem de depresyon patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (35-41). Bu durumun, her iki hastalık arasındaki klinik birlikteliğin patogenetik mekanizması olabileceği düşünülebilir.

Psoriasiste uygulanan sistemik tedavi yöntemlerinden etanersept, adalimumab, infliksimab, ustekinumab, siklosporin, metotreksat, asitretin ve dar bant ultraviyole B'nin depresyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (48-53, 73). Ancak hastalığın tedavisine yönelik güncel rehberlerde, depresyona yönelik değerlendirmenin nasıl ve hangi sıklıkta yapılacağı, saptanan depresyonun hangi yöntemle nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusunda bir öneri bulunmamaktadır (59-64).

2.5. Deri Hastalıklarında BDNF Düzeyi ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Literatürde, deri hastalıklarında BDNF düzeyinin araştırıldığı 7 adet çalışma bulunmaktadır (74-79). Bu çalışmalarda atopik dermatit, kronik ürtiker ve vitiligo hastalarında BDNF düzeyleri araştırılmıştır.

Atopik dermatit hastaları ile yapılan çalışmalarda BDNF düzeylerinin atopik dermatit hastalarında kontrol gruplarına göre anlamlı biçimde yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Serum BDNF düzeylerinin hastalık aktivitesini göstermede yararlı bir belirteç olduğu belirtilmiştir (74-77). Raap ve arkadaşlarının atopik dermatit hastalarında serum BDNF düzeylerini araştırdığı çalışmada, hasta kontrol grubu olarak psoriasis hastaları seçilmiştir. Atopik dermatit olgularında serum BDNF düzeyi non-atopik sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek bulunurken, psoriasis hastalarında serum BDNF düzeylerinde kontollere göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (74). Atopik dermatit hastalarında BDNF düzeyindeki yükseliş kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmiş, BDNF'nin eozinofil kemotaksisini uyarması ve periferik kandaki eozinofillerin apoptozunu inhibe etmesinin hastalık patofizyolojisiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. (74-75). Kronik inflamatuvar bir hastalık olmasına karşın psoriasisde bir artışın saptanmamış olması açıklanamamıştır.

Rössing ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kronik ürtikeri bulunan hastaların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmada, BDNF düzeylerinin kronik ürtikeri bulunanlarda kontrol grubuna göre hem serumda hem de deride anlamlı biçimde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, inflamatuvar deri hastalıklarında BDNF düzeylerindeki artışın, TNF-alfa uyarısı ile keratinostilerden BDNF salınımı ile ilişkili olabileceği belirtilmiş, BDNF'nin ise eozinofil granüositler üzerindeki işlevsel rolü ürtiker ile ilişkilendirilmiştir (78).

Yanık ve arkadaşlarının vitiligo hastalarını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığı çalışmada ise, vitiligo hastalarında BDNF düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı biçimde düşük bulunmuştur. Bu çalışmada BDNF düzeylerinin depresyon durumunda azaldığı vurgulanmış ve vitiligo hastalarında BDNF düzeylerinin azalmasının, vitiligo patogenezindeki nörohümorale teoriyi desteklediği belirtilmiştir (79).

2.6. Sistemik Antipsoriatik Tedavinin Depresyonun Belirteçlerine Olan Etkisi ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Literatürde, psoriasisin deri bulgularının sağaltımına yönelik tedavinin, depresyonun belirteçlerine etkisinin değerlendirildiği 4 adet çalışma, 1 adet de olgu bildirisi mevcuttur. Bu çalışmalarda hastalarda tedavi olarak asitretin, metotreksat, siklosporin, etanersept, adalimumab, infliksimab, ustekinumab, dar bant ultraviyole B ve topikal steroidler kullanılmıştır (48-53, 73).

İlk çalışmada, çalışmanın çift kör olan ilk 12 haftalık periyodunda, çalışma kollarından birinde etanersept, diğerinde plasebo kullanılmış; etanersept grubunun Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) skorlarındaki azalma plasebo grubuna göre anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Çalışmanın açık olarak devam eden ve her iki kolun da tedavisinin etanersept ile sürdürüldüğü ikinci 12 haftalık periyodunun sonunda, her iki grubun BDÖ skorlarındaki değişim, çalışma başlangıcına göre benzer bulunmuştur. BDÖ skorlarındaki iyileşme, çalışmanın 96. haftasında her iki grupta korunmuştur (48, 52). Çalışmada depresyonun belirteci olarak yalnızca BDÖ ve

Hamilton Depresyon Ölçeği gibi subjektif öz değerlendirme ölçeklerinden yararlanılması ve herhangi bir biyokimyasal belirtecin kullanılmamış olması, çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. Ayrıca bu çalışmada psoriasis hastaları depresyon belirtileri açısından sağlıklı gönüllülerle veya diğer dermatolojik hastalıklarla karşılaştırılmamıştır.

Etanerseptin kullanıldığı diğer çalışma, farelerle yapılan plasebo kontrollü bir hayvan çalışmasıdır. Psoriasis hastaları ile ilgili bir çalışma olmamasına rağmen, çalışmada antipsoriyatik bir ajan olan etanerseptin kullanılması ve depresyon belirtilerinde düzelmeye hedeflenmesi nedeniyle çalışma dikkate alınmıştır. Çalışma sonucunda etanersept kullanılan grupta anksiyete ve depresyon benzeri belirtiler plasebo grubuna göre anlamlı bir biçimde azalmıştır (51). Depresyon belirtilerinin yalnızca davranışsal testlerle ölçülmüş olması ve biyokimyasal bir belirtecin kullanılmamış olması, çalışmanın kısıtlılığıdır.

Üçüncü çalışmada ustekinumab, plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda ustekinumab kullanılan hastalarda anksiyete ve depresyon belirtileri ile dermatolojik yaşam kalitesinde plasebo grubuna kıyasla anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmada ustekinumab ile tedavi edilen grupta, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) değerlerindeki iyileşme ile anksiyete ve depresyondaki iyileşme arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (73). Çalışmada depresyonun belirteci olarak Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Depresyon kullanılmıştır. Bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak da, depresyon için herhangi bir biyokimyasal belirtecin kullanılmamış olması ve psoriasis hastalarının depresyon belirtileri açısından sağlıklı gönüllülerle veya diğer dermatolojik hastalıklarla karşılaştırılmamış olması görülmektedir.

Dördüncü çalışmada, tedavi olarak 12 hafta süreyle adalimumab kullanılan çalışma grubu, plasebo alan grupla karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda; adalimumab tedavisinin orta ve ağır şiddette psoriasis hastalarında depresyon belirtilerini plaseboya göre anlamlı biçimde azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmada da adalimumab ile tedavi edilen grubun, depresyon skorlarındaki azalma ile PAŞİ değerlerindeki iyileşme anlamlı biçimde ilişkili bulunmuştur (50). Çalışmada depresyonun belirteci olarak Zung Öz Değerlendirme Depresyon Ölçeği

kullanılması, klinik veya biyokimyasal bir ölçütten yararlanılmaması, psoriasis hastalarının depresyon belirtileri açısından sağlıklı gönüllülerle veya diğer dermatolojik hastalıklarla karşılaştırılmamış olması, çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır.

Psoriasis ile birlikte bipolar bozukluk veya depresyon tanıları olan ve infliximab tedavisi verilen 3 olguluk bir seride, tedavi sonrasında hastaların psikiyatrik morbiditelerinde belirgin stabilizasyon veya iyileşme gözlemlendiği belirtilmiştir. Ancak hastalar bir yandan anti-depresan tedavi de almış ve bu hastalarda psikiyatrik belirtilerde iyileşmeyi gösteren herhangi bir ölçekten yararlanılmamıştır (49).

Beşinci çalışmada, topikal kortikosteroid veya çeşitli sistemik tedaviler verilen psoriasis hastalarında, tedaviye klinik yanıt ile yaşam kalitesindeki iyileşme arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan ölçeklerden biri de BDÖ'dür. Tedavi sonrasında ortalama BDÖ skorlarında anlamlı azalma gözlenirken, deri bulgularındaki iyileşme ile BDÖ skorlarındaki azalma arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (81). Önceki çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da, depresyonun belirteci olarak BDÖ kullanılması ve biyokimyasal bir ölçütten yararlanılmaması, başlıca kısıtlılık olarak göze çarpmaktadır (53).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Psikiyatrik bir hastalık tanısı almamış olan ve antidepresan tedavi almayan psoriasis hastalarında antipsoriyatik tedavinin; depresyonun ve kaygının, subjektif ve biyokimyasal belirteçlerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla prospektif, kontrollü bir çalışma planlandı. Çalışma planı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları, Psikiyatri, Aile Hekimliği ve Tıbbi Biyoloji Anabilim dallarının katılımıyla oluşturuldu. Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek 1) (onay tarihi 04.07.2014, protokol kodu: 09.2014.0171, 70737436-050.06.04-1400148634). Tüm hastalar ve kontrol grubundaki kişiler çalışma konusunda bilgilendirildi, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu gönüllüler ve araştırmacı tarafından imzalandı.

Çalışmanın birincil amacı, depresyona spesifik bir tedavi almayan psoriasis hastalarında antipsoriyatik tedavinin; depresyonun biyokimyasal belirteci olarak seçilen BDNF ve proBDNF molekül düzeylerine, depresyonun ve kaygının subjektif belirteçleri olarak seçilen ölçeklere etkisini değerlendirmektir. İkincil amaçlar, gruplar arası yaşam kalitesi puanı, BDNF, proBDNF, depresyon puanı ve kaygı puanı farklılıklarının belirlenmesidir. Ayrıca objektif iyileşme (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) ile yukarıda belirtilen parametrelerin korelasyonunun belirlenmesi de amaçlanmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Hasta grubu olarak, Mart 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası, sistemik tedavi verilmesi planlanan psoriasis hastaları; hasta kontrol grubu olarak 18-65 yaş arası, akne, vitiligo ve diğer dermatolojik hastalığı olan hastalar; sağlıklı kontrol grubu olarak 18-65 yaş arası herhangi bir deri hastalığı olmayan gönüllüler çalışmaya alındı.

Aşağıda belirtilen özelliklere sahip hasta ve kontroller çalışma dışı bırakıldı:

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen veya bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamayanlar.
2. Geçirilmiş depresyonu, herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı veya psikotrop ilaç kullanımını olanlar.
3. Herhangi bir nörolojik hastalığı olan bireyler.

3.2. Onam Formları ve Veri Formları

Çalışmaya katılan psoriasis, akne, vitiligo hastaları, diğer dermatolojik hastalığı olanlar ve sağlıklı kontrol grubundaki tüm kişilerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı (Ek 2). Psoriasis hastalarının sosyodemografik özellikleri ve hastalıkla ilişkili özellikleri psoriasis hasta bilgi formu (Ek 3) ile toplandı.

3.3. Psoriasis Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Psoriasis hastalarında hastalık şiddeti, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ile değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi hesaplanması.

Baş	$0.1 \times [E(0-4)+İ(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6)=$
Üst ekstremiteler	$0.2 \times [E(0-4)+İ(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6)=$
Gövde	$0.3 \times [E(0-4)+İ(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6)=$
Alt ekstremiteler	$0.4 \times [E(0-4)+İ(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6)=$
	+.....PAŞİ skoru

A: Tutulan alanın değeri

(<% 10 ise 1, % 10-30 ise 2, % 30-50 ise 3, % 50-70 ise 4, % 70-90 ise 5, >% 90 ise 6)

E: Eritem, İ: İnfiltrasyon, D: Deskuamasyon (Lezyonun şiddetine göre 0 ile 4 arasında değerlendirilir)

3.4. Tedavi Protokolleri

Hastalara, fizik muayene ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin sonuçlarına göre psoriasisine yönelik, kendileri için en uygun tedavi yöntemi önerildi, rutin uygulamaya dışına çıkılmadı. Hastalara tedavi olarak, fototerapi, asitretin (0.3-1 mg/kg/gün), metotreksat (10-25 mg/hafta) ya da siklosporin (3-5 mg/kg/gün) uygulandı.

3.5. Kan Örneklerinin Toplanması ve Kullanılan Laboratuvar Teknikleri

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerde, serum BDNF ve proBDNF düzeyini belirlemek amacıyla; psoriasis hasta grubundan tedavi öncesinde ve 3 aylık tedavi sonrasında 2 kez, hasta kontrol grubu ve sağlıklı gönüllülerden ise 1 kez olmak üzere; 8-12 saatlik açlığı takiben 5 ml venöz kan alındı. Kan örnekleri 30 dakika oda koşullarında bekletildikten sonra 15 dakika süreyle 1500 devirde santrifuj edilerek serum ayrıştırıldı ve ayrı bir tüpe alındı. Serum içeren bu tüpler -80°C sıcaklıkta depolandı.

Serum örneklerinde BDNF ve proBDNF düzeyleri, standart ELISA yöntemine dayanan, “R&D Systems Quantikine® ELISA Human BDNF Immunoassay” ve “R&D Systems human Pro-BDNF” kitleri kullanılarak ölçüldü (80).

3.6. Uygulanan Ölçekler

Çalışmaya katılanların tümüne Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) (Ek 4) ve Spielberger Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği - Sürekli Kaygı Ölçeği (SKÖ) (Ek 5) uygulandı. Ek olarak hasta grubundaki gönüllülere, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) (Ek 6) de uygulandı.

3.6.1. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Depresyon belirtilerinin şiddeti, çeşitli ölçekler ile subjektif olarak değerlendirilebilmektedir. Mevcut öz-değerlendirme ölçekleri arasında, dünya çapında en popüler yöntemlerden biri, 21 maddelik, “Beck Depresyon Ölçeği”dir (25-27).

Beck depresyon ölçeği (BDÖ) duygusal, bilişsel, somatik ve motivasyonel bileşenleri ölçmek amacıyla Beck tarafından ilk olarak 1961 yılında geliştirilmiş ve 1996 yılında güncellenmiş bir öz bildirim ölçeğidir (81-83). BDÖ araştırmalarda ve kliniklerde en sık kullanılan, öz değerlendirme araçlarından biridir. Temel amacı depresyon belirtilerini kapsamlı bir biçimde değerlendirmektir. Ölçek karamsarlık, başarısızlık duygusu, doyum almama, suçluluk duyguları, huzursuzluk, yorgunluk, iştah azalması, kararsızlık, uyku bozukluğu, sosyal çekilme gibi depresif belirtilere ilişkin 21 maddeden oluşmaktadır. Her madde depresyona özgü bir davranışı belirleyen dört dereceli kendini değerlendirme ifadesini içermekte, verilen yanıtlar 0-3 arasında puanlanmaktadır. Sonuçlar; 0-9 depresyon yok veya minimal depresyon, 10-18 hafif depresyon, 19-29 orta depresyon, 30-63 şiddetli depresyon şeklinde yorumlanmaktadır (84). Depresyonun yoğunluğunu belirlemek için kullanılan BDÖ’nün Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Teğin ve Hisli tarafından yapılmıştır (85-86).

3.6.2. Spielberger Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği - Sürekli Kaygı Ölçeği

(SKÖ)

Spielberger ve arkadaşları tarafından geliştirilen Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği’nin Türkçe’ye uyarlanması ve standardizasyonu Necla Öner ve Ayhan Le Compte tarafından yapılmıştır (87-88). Çalışmamızda; bireyin belli bir anda ve belirli koşullarda kendisini nasıl hissettiğini betimlediği Durumluk Kaygı Ölçeği değil, genellikle kendisini nasıl hissettiğini betimlediği Sürekli Kaygı Ölçeği (SKÖ)’nden yararlanılmıştır. SKÖ ile bireyin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak, genelde kendini nasıl hissettiği belirlenmektedir.

Yirmi ifadeden oluşan ölçekte, doğrudan (düz) ve tersine dönmüş ifadeler bulunmaktadır. Doğrudan ifadeler olumsuz duyguları, tersine dönmüş ifadeler ise olumlu duyguları dile getirmektedir. Tersine dönmüş ifadeler yedi tanedir ve bunlar 1, 6, 7, 10, 13, 16 ve 19 no'lu maddelerdir. Ölçeğin maddelerinde ifade edilen duygu ya da davranışlar bu tür yaşantıların şiddet derecesine göre (1) Hemen hemen hiçbir zaman, (2) Bazen, (3) Çok zaman ve (4) Hemen her zaman şıklarından birini işaretlemek suretiyle cevaplanmaktadır. Doğrudan ve tersine dönmüş ifadelerin toplam puanı ayrı ayrı hesaplanır. Doğrudan ifadeler için elde edilen toplam puandan, tersine dönmüş ifadelerin toplam puanı çıkarılır. Bu sayıya 35 eklenir. Elde edilen değer bireyin kaygı puanıdır. Toplam puan değeri 20 ile 80 arasında değişmektedir. Puanın yüksek olması kaygı düzeyinin yüksek olduğuna işaret etmektedir.

3.6.3. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)

Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) dermatolojik hastalıklara özgü, 10 sorudan oluşan bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Finlay ve Khan tarafından 1994'de geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2006'da Öztürkcan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (89-90). Ölçekte yer alan 10 madde, belirtiler, hastanın hissettikleri, günlük aktiviteler, boş zamanı değerlendirme, iş veya okul hayatı, kişisel ilişkiler ve tedavi temeline dayandırılarak belirlenmiştir. Ölçeğin değerlendirilmesinde her soruya 0-3 arasında bir puan verilerek, 0-30 arasında değişen bir toplam puan hesaplanmaktadır. Yüksek puan hastanın yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini göstermektedir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v17.0* paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı veriler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ile analiz edildi. Bağımsız gruplar arasındaki özellikleri karşılaştırmak amacıyla, nitel

veriler için ki kare testi, nicel veriler için ise verilerin normal dağılıma uyması, varyansların homojenliği ve örneklem büyüklüğü dikkate alınarak 2 grup karşılaştırılırken t-testi ya da Mann-Whitney U testi, 3 grup karşılaştırılırken ise tek yönlü varyans analizi ya da Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Bağımlı gruplar karşılaştırılırken ise bölünmüş gruplar t-testi kullanıldı. Grup içinde farklı değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve şiddetinin analizi Pearson korelasyon analizi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

Mart 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, 18-60 yaş arası 20'si kadın, 30'u erkek olmak üzere 50 psoriasis hastası çalışma için değerlendirildi. Bu hastalardan çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan 18-60 yaş arası 10'u kadın, 21'i erkek olmak üzere toplam 31 hasta çalışmayı tamamladı ve değerlendirmeye alındı. On dokuz hasta uyumsuzluk nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Hasta kontrol grubu olarak; 18-30 yaş arası 8'i kadın, 1'i erkek olmak üzere 9 akne hastası, 18-42 yaş arası 2'si kadın, 6'sı erkek olmak üzere 8 vitiligo hastası, 23-65 yaş arası 6'sı kadın, 8'i erkek olmak üzere 14 diğer dermatolojik hastalığı olan hasta olmak üzere 31 hasta çalışmaya alındı. Sağlıklı kontrol grubu olarak; psoriasis ve hasta kontrol gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından benzer 31 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastalar ve sağlıklı kontroller öncelikle aşağıdaki gibi gruplandırılarak değerlendirildi:

1. Psoriasis hastalarından oluşan "psoriasis hasta" grubu,
2. Akne, vitiligo ve diğer dermatolojik hastalığı bulunan hastaların oluşturduğu alt gruplardan oluşan ve psoriasis hastalarıyla yaş ve cinsiyet açısından benzer "hasta kontrol" grubu,
3. Psoriasis hastalarıyla yaş ve cinsiyet açısından benzer sağlıklı gönüllülerden oluşan "sağlıklı kontrol" grubu.

Psoriasis hasta grubundaki hastaların ortalama yaşı $36,80 \pm 11,59$; hasta kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşı $33,90 \pm 16,01$; sağlıklı kontrol grubundaki kişilerin ortalama yaşı ise $35,68 \pm 11,44$ olarak saptandı. Psoriasis hasta grubundaki hastaların %40'ı kadın, %60'ı erkek; hasta kontrol grubundaki hastaların %51,6'sı kadın, %48,4'ü erkek; sağlıklı kontrol grubundaki kişilerin ise %32,3'ü kadın, %67,7'si erkeklerden oluşmaktaydı. Bu üç grup sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırıldığında, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve medeni durum

yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak mesleksen özellikleri bakımından her üç grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,001).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.

		Psoriasis (n=50)	Hasta Kontrol (n=31)	Sağlıklı Kontrol (n=31)	p
		Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Yaş		36,8 ± 11,59	33,9 ± 16,01	35,68 ± 11,44	0,236
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	30 (%60)	15 (%48,4)	21 (%67,7)	0,295
	Kadın	20 (%40)	16 (%51,6)	10 (%32,3)	
Eğitim Durumu	Okur-Yazar Değil	2 (%4)	0 (%0)	0 (%0)	0,217
	İlköğretim	19 (%38)	10 (%32,3)	16 (%51,6)	
	Ortaöğretim	18 (%36)	16 (%51,6)	7 (%22,6)	
	Yüksek Öğretim	11 (%22)	5 (%16,1)	8 (%25,8)	
Medeni Durum	Evli	37 (%74)	16 (%51,6)	20 (%64,5)	0,120
	Bekar	13 (%26)	15 (%48,4)	11 (%35,5)	
Meslek	Çalışıyor	30 (%60)	14 (%45,2)	28 (%90,3)	0,001*
	Çalışmıyor	17 (%34)	11 (%35,5)	1 (%3,2)	
	Öğrenci	3 (%6)	6 (%19,4)	2 (%6,5)	
SS: Standart Sapma. *p<0,05 Yaş ortalamalarının karşılaştırılması için Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Diğer özelliklerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.					

4.2. Psoriasis Hastalarının Hastalıkları, Genel Sağlık Durumları ve Aileleri ile İlgili Özellikleri

Psoriasis hastalarının ortalama hastalık süresi 13,35 ± 9,19 yıl, ortalama PAŞİ değeri 9,55 ± 5,81 olarak saptandı. Hastalık %79,6 generalize plak, %16,3 lokalize, %4,1

guttat formdaydı. Hastalık başlangıcı %89,8 hastada lokalize, %6,1 hastada generalize plak, %4,1 hastada guttat formda olmuştu. Hastaların %95,9'unda saçlı deri tutulumu, %53,1'inde tırnak tutulumu, %8,2'sinde eklem tutulumu saptandı. Ailede sedef hastalığı olan hastaların oranı %36,7 idi (Tablo 3).

Tablo 3. Psoriasis hastalarının hastalıkla ilgili özellikleri.

	Ortalama ± SS (en düşük-en yüksek)	
Hastalık Süresi (Yıl) (n=49)	13,35 ± 9,19 (0-33)	
PAŞİİ (n=50)	9,55 ± 5,81 (2,1-28)	
		n (%)
Hastalık Formu (n=49)	Generalize plak	39 (% 79,6)
	Lokalize	8 (% 16,3)
	Guttat	2 (% 4,1)
Hastalık Başlangıç Formu (n=49)	Lokalize	44 (% 89,8)
	Generalize plak	3 (% 6,1)
	Guttat	2 (% 4,1)
Tırnak Tutulumu (n=49)	26 (% 53,1)	
Saçlı Deri Tutulumu (n=49)	47 (% 95,9)	
Eklem Tutulumu (n=49)	4 (% 8,2)	
Psoriasis Aile Öyküsü (n=49)	18 (% 36,7)	
SS: Standart Sapma. PAŞİİ:Başlangıçta çalışmaya katılan tüm hastaların çalışma başlangıcındaki PAŞİİ değerleri		

Hastaların %95,9'u topikal kortikosteroidleri, %59,2'si topikal kalsipotriol'ü başvuru öncesinde kullanmıştı. Daha önce alınan sistemik tedaviler arasında fototerapi (%22,4), metotreksat (%14,3), retinoidler (%14,3), siklosporin (%8,2) ve diğer sistemik tedaviler (%12,2) bulunmaktaydı. Hastaların %8,2'si daha önce sedef nedeniyle yatırılarak tedavi almıştı (Tablo 4).

Tablo 4. Psoriasis hastalarının önceki tedavileri

Tedavi Yöntemi	Daha Önce İlgili Tedaviyi Almış Olan Hastaların Oranı (%)
Topikal Tedaviler	
Kortikosteroid	47 (%95,9)
Kalsipotriol	29 (%59,2)
Sistemik Tedaviler	
Fototerapi	11 (%22,4)
Metotreksat	7 (%14,3)
Retinoid	7 (%14,3)
Diğer	6 (%12,2)
Siklosporin	4 (%8,2)
Yatırımlar Tedavi	4 (%8,2)

Hastaların ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $28,30 \pm 6,27$, ortalama karn çevresi $94,95 \pm 14,29$ cm idi. Sigara içen psoriasis hastalarının oranı %49, alkol kullananların oranı ise %18,4 idi. Obezite %28,6, diyabet %10,2, koroner arter hastalığı ise %4,1 oranında saptanmıştı. Bundan başka sistemik hastalığı olan hastaların oranı %38,8 iken, hiçbir hastada inme ya da barsak hastalığı öyküsü bulunmamaktaydı (Tablo 5).

Ebeveyninde akrabalık olan hastaların oranı %20,4 idi. Hastaların aile öyküsünde %46,9 oranında diyabet, %40,8 oranında koroner arter hastalığı, %36,7 oranında kanser, %14,3 oranında otoimmün hastalık bulunmaktaydı. Bir hastada (%2) ailede ani ölüm öyküsü mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5. Psoriasis hastalarının genel sağlık durumları ve aileleri ile ilgili özellikleri.

		Ortalama \pm SS
Vücut Kitle İndeksi (n=49)		28,30 \pm 6,27
Karın Çevresi (cm) (n=42)		94,95 \pm 14,29
		n (%) N=49
Sigara	İçiyor	24 (%49,0)
	İçip Brakmış	10 (%20,4)
	Hiç İçmemiş	15 (%30,6)
	Toplam	49 (%100)
Alkol	Kullanmıyor	37 (%75,5)
	Kullanıyor	9 (%18,4)
	Kullanıp Brakmış	3 (%6,1)
	Toplam	49 (%100)
		n(%)
Eşlik Eden Sistemik Hastalık Varlığı	Obezite (VKI \geq 30)	14 (%28,6)
	Diyabet	5 (%10,2)
	Koroner Arter Hastalığı	2 (%4,1)
	Diğer	19 (%38,8)
Ebeveynde Akrabalık Varlığı		10 (%20,4)
Ailede Sistemik Hastalık Varlığı	Diyabet	23 (%46,9)
	Koroner Arter Hastalığı	20 (%40,8)
	Kanser	18 (%36,7)
	Otoimmün Hastalık	7 (%14,3)
	Ani Ölüm	1 (%2,0)
SS: Standart Sapma.		

4.3. Uygulanan Ölçek Puanları ile Biyokimyasal Değerlerin Ortalamaları ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

Ortalama DYKİ puanları psoriasis hasta grubunda ilk vizitte $12,14 \pm 7,67$, hasta kontrol grubunda ise $5,39 \pm 4,89$ idi. Psoriasis hastalarının ortalama DYKİ puanı kontrol hastalarına göre anlamlı biçimde yüksekti ($p=0,000$) (Tablo 6a).

Ortalama BDÖ puanı psoriasis hasta grubunda ilk vizitte $15,26 \pm 10,90$, hasta kontrol grubunda $11,87 \pm 8,99$, sağlıklı kontrol grubunda $8,90 \pm 6,88$ idi. BDÖ puanı açısından 3 grup arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p=0,014$) (Tablo 6a). İkili gruplar şeklinde yapılan karşılaştırmada psoriasis hasta grubunun BDÖ puanının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,005$) (Tablo 6b).

Tablo 6a. Tüm hastaların ilk vizitteki ölçek puanları ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

	Psoriasis (n=50)	Hasta Kontrol (n=31)	Sağlıklı Kontrol (n=31)	
Uygulanan Ölçek	Ölçek Puanları Ortalaması \pm SS	Ölçek Puanları Ortalaması \pm SS	Ölçek Puanları Ortalaması \pm SS	P
BDÖI	$15,26 \pm 10,9$	$11,87 \pm 8,99$	$8,90 \pm 6,88$	0,014*
DYKİI	$12,14 \pm 7,67$	$5,39 \pm 4,89$		0,0001*
SKÖI	$47,12 \pm 11,5$	$45,97 \pm 9,07$	$40,77 \pm 7,37$	0,019*
Biyokimyasal Test	Biyokimyasal Değerlerin Ortalaması \pm SS	Biyokimyasal Değerlerin Ortalaması \pm SS	Biyokimyasal Değerlerin Ortalaması \pm SS	P
proBDNF1 (pg/ml)	$5585,23 \pm 4074,51$	$6660,97 \pm 6096,72$	$4747,99 \pm 4199,75$	0,286
BDNF1 (pg/ml)	$31726,04 \pm 9857,03$	$35291,16 \pm 25089,72$	$32887,67 \pm 8848,81$	0,837

SS: Standart Sapma

BDÖI: Beck Depresyon Ölçeği başlangıç skoru

DYKİI: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi başlangıç skoru

SKÖI: Sürekli Kaygı Ölçeği başlangıç skoru

proBDNF1: proBDNF başlangıç düzeyi

BDNF1: BDNF başlangıç düzeyi

* $p<0,05$

BDÖI, SKÖI ve proBDNF1 için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır.

BDNF1 için Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır.

DYKİI için Bağımsız Örneklem T Testi kullanılmıştır.

Tablo 6b. Psoriasis hasta grubu ile diğer gruplar arasındaki ikili karşılaştırmaya ait p değerleri.

		Sağlıklı Kontrol	Hasta Kontrol
Psoriasis hasta	BDÖ1	0,005*	0,289
	SKÖ1	0,010*	0,872

BDÖ1: Beck Depresyon Ölçeği başlangıç skoru
DYKİ1: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi başlangıç skoru
Post-Hoc Test Olarak Games-Howell Testi kullanılmıştır.
*P<0,05

Ortalama SKÖ puanı ise psoriasis hasta grubunda ilk vizitte $47,12 \pm 11,50$, hasta kontrol grubunda $45,97 \pm 9,07$, sağlıklı kontrol grubunda $40,77 \pm 7,37$ idi. SKÖ puanı açısından 3 grup arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı ($p=0,019$) (Tablo 6a). İkili gruplar şeklinde yapılan karşılaştırmada psoriasis hasta grubunun SKÖ puanının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,010$) (Tablo 6b).

İlk vizitteki ortalama proBDNF düzeyleri psoriasis hasta grubunda $5585,23 \pm 4074,51$ pg/ml, hasta kontrol grubunda $6660,97 \pm 6096,72$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $4747,99 \pm 4199,75$ pg/ml olarak saptandı. Üç grup arasında ortalama proBDNF düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,286$) (Tablo 6a).

Ortalama BDNF düzeyleri psoriasis hasta grubunda ilk vizitte $31726,04 \pm 9857,03$ pg/ml, hasta kontrol grubunda $35291,16 \pm 25089,72$ pg/ml ve sağlıklı kontrol grubunda $32887,67 \pm 8848,81$ pg/ml olarak saptandı. Üç grup arasında ortalama BDNF düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,837$) (Tablo 6a).

Başlangıçtaki ölçek puanları ve laboratuvar değerleri açısından üç grup arasında yapılan karşılaştırma kadın ve erkekler için ayrı ayrı yapıldı. Kadın psoriasis hastaları, kadın kontrol hastaları ve kadın sağlıklı kontrol grupları arasında BDÖ, DYKİ ve proBDNF değeri açısından anlamlı farklılık bulunmaktayken (BDÖ $p=0,050$ DYKİ $p=0,003$ proBDNF $p=0,030$); erkek psoriasis hastaları, erkek kontrol hastaları ve erkek sağlıklı kontrol grupları arasında yalnızca DYKİ açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,008$) (Tablo 7). Tüm katılımcıların ölçek puanları ve

laboratuvar değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında ise kadınlarda BDÖ puanlarının erkeklere göre anlamlı biçimde yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,027).

Tablo 7. Kadın ve erkek hastaların ilk vizitteki ölçek puanları ve biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

Kadın Psoriasis (n=20)		Kadın Hasta Kontrol (n=16)	Kadın Sağlık Kontrol (n=10)	
Uygulanan Ölçek	Ölçek Puanları Ortalaması ± SS	Ölçek Puanları Ortalaması ± SS	Ölçek Puanları Ortalaması ± SS	P
BDÖI	19,35 ± 12,96	13,75 ± 11,11	8,20 ± 6,25	0,050*
DYKİI	13,50 ± 8,57	5,13 ± 5,16		0,003*
SKÖI	49,60 ± 9,48	46,31 ± 11,22	41,00 ± 8,30	0,088
Biyokimyasal Test	Biyokimyasal Değerlerin Ortalaması ± SS	Biyokimyasal Değerlerin Ortalaması ± SS	Biyokimyasal Değerlerin Ortalaması ± SS	P
proBDNF1 (pg/ml)	6620,18 ± 4214,78	8645,36 ± 7692,64	3704,56 ± 3717,41	0,030*
BDNF1 (pg/ml)	31669,99 ± 9855,40	35072,22 ± 16708,26	30855,92 ± 6798,99	0,618
Erkek Psoriasis (n=30)		Erkek Hasta Kontrol (n=15)	Erkek Sağlık Kontrol (n=21)	
Uygulanan Ölçek	Ölçek Puanları Ortalaması ± SS	Ölçek Puanları Ortalaması ± SS	Ölçek Puanları Ortalaması ± SS	P
BDÖI	12,53 ± 8,45	9,87 ± 5,71	9,24 ± 7,29	0,303
DYKİI	11,23 ± 7,01	5,67 ± 4,76		0,008*
SKÖI	45,47 ± 12,67	45,60 ± 6,40	40,67 ± 7,11	0,075
Biyokimyasal Test	Biyokimyasal Değerlerin Ortalaması ± SS	Biyokimyasal Değerlerin Ortalaması ± SS	Biyokimyasal Değerlerin Ortalaması ± SS	P
proBDNF1 (pg/ml)	4895,26 ± 3896,29	4544,28 ± 2635,43	5244,86 ± 4408,48	0,947
BDNF1 (pg/ml)	31763,40 ± 10026,40	35524,71 ± 32399,01	33855,17 ± 9674,89	0,300

SS: Standart Sapma
BDÖI: Beck Depresyon Ölçeği başlangıç skoru
DYKİI: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi başlangıç skoru
SKÖI: Sürekli Kaygı Ölçeği başlangıç skoru
proBDNF1: proBDNF başlangıç düzeyi
BDNF1: BDNF başlangıç düzeyi
*p<0,05
DYKİI için Bağımsız Örneklem T Testi kullanılmıştır.
Diğer parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır.

4.4. Psoriasis Hastalarının Başlangıçtaki Ölçek Puanları ile Biyokimyasal Değerlerinin Ortalamalarının Bağımsız Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

Psoriasis hastaları cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumu, medeni durum, VKİ, PAŞİ, hastalık süresi, tırnak tutulumu varlığı ve sigara içiciliği gibi bağımsız değişkenlerin her birine göre iki gruba ayrılarak, bu iki grup; başlangıçtaki ölçek puanları ve laboratuvar değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan psoriasis hastaları tüm bu değişkenler açısından ikişer gruba ayrıldığında, hiçbir değişkene göre iki grup arasında başlangıç PAŞİ değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Kadın psoriasis hastalarının başlangıçtaki ortalama BDÖ puanı erkeklere göre yüksekti ($p=0,029$). Tüm katılımcılar içinde de kadınların BDÖ ortalama puanı erkeklere göre yüksek saptandı ($p=0,027$).

VKİ 25 ve üzerinde olan psoriasis hastaları ile 25'in altında olanlar arasında ölçek puanları ve laboratuvar sonuçları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. PAŞİ skoru 10 ve üzerinde olan olgularla skoru 10'un altında olan olgular karşılaştırıldığında, hastalığı daha şiddetli olan grupta ortalama DYKİ puanı daha yüksek saptandı ($PAŞİ>10$ DYKİ: $17,13 \pm 6,98$ $PAŞİ<10$ DYKİ: $10,00 \pm 7,00$ $p=0,002$).

Sigara içen ve içmeyen psoriasis hastaları karşılaştırıldığında, sigara içmeyen sedef hastalarında proBDNF sigara içenlere kıyasla yüksek saptandı ($p=0,03$).

4.5. Psoriasis Hastalarına Verilen Tedavi ile İlgili Özellikler ve Hastaların Tedaviye Yanıt Durumları

Başlangıçta çalışmaya katılan 50 hastadan 31'i üç aylık tedaviyi sürdürerek çalışmayı tamamladı. Çalışmayı tamamlayan hastalara tedavi olarak asitretin (%41,9), fototerapi (%32,3), metotreksat (%16,1) ve siklosporin (%9,7) verilmişti (Tablo 8).

Tablo 8. Psoriasis hastalarına verilen tedaviler.

		Çalışmaya Katılan (N=50)	Çalışmayı Tamamlayan (N=31)
		n (%)	n (%)
Uygulanan Tedavi	Asitretin	21 (%42)	13 (%41,9)
	Fototerapi	18 (%36)	10 (%32,3)
	Metotreksat	8 (%16)	5 (%16,1)
	Siklosporin	3 (%6)	3 (%9,7)

Çalışmayı tamamlayan 31 psoriasis hastasının tedavi öncesindeki ortalama PAŞİ değeri 10,04 iken, bu değer tedavi sonunda 2,94'e gerilemiştir ($p=0,000$) (Tablo 9). PAŞİ'de %50 iyileşme (PAŞİ50) gösteren hastaların oranı %71, %75 iyileşme (PAŞİ75) gösteren hastaların oranı %48,4, %90 iyileşme (PAŞİ90) gösteren hastaların oranı ise %22,6 olmuştur. Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de her iki cinsiyette ortalama PAŞİ değerlerindeki azalma anlamlı bulunmuştur. (Kadın $p=0,033$ Erkek $p=0,000$) (Tablo 10).

4.6. Psoriasis Hastalarının Tedavi Sonrası Ölçek Puanları ve Biyokimyasal Değerlerinin Ortalamalarının Tedavi Öncesi ile Karşılaştırılması

Çalışmayı tamamlayan 31 psoriasis hastasının ortalama BDÖ puanı tedaviden önce 15,55 iken, tedaviden sonra bu değer 13,06'ya gerilemiş ve bu gerileme anlamlı bulunmuştur ($p=0,043$) (Tablo 9). Ortalama DYKİ puanı 12,81'den 6,19'a gerilemiş, iki değer arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$) (Tablo 9). Subjektif ölçeklerden SKÖ'de ise tedaviden önceki ile sonraki değerler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Laboratuvar testlerinden proBDNF'nin başlangıç düzeyleri ortalaması 6106,50 iken, bu değer tedavi sonrasında 2190,58'e gerilmiş ve tedavi öncesi ile sonrası arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Diğer biyokimyasal belirteç olan

BDNF'nin tedaviden önceki ve sonraki değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Psoriasis hastalarının sübjektif ölçek ve laboratuvar testi değerleri ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması (N=31).

Psoriasis Hasta N=31					
Uygulanan Ölçek	Tedavi Öncesi Ortalama	Tedavi Sonrası Ortalama	T değeri	Korelasyon	P değeri
PAŞİ	10,04	2,94	5,515	0,039	0,000*
BDO	15,55	13,06	2,117	0,848*	0,043*
DYKİ	12,81	6,19	4,273	0,262	0,000*
SKÖ	47,97	46,74	0,649	0,591*	0,521
Laboratuvar Testi					
proBDNF (pg/ml)	6106,50	2190,58	5,241	0,504*	0,000*
BDNF (pg/ml)	32451,52	30150,60	0,958	0,186	0,346
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği					
DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi					
SKÖ: Sürekli Kaygı Ölçeği					
* p<0,05					
Paired Samples T Testi kullanılmıştır.					

Erkek psoriasis hastalarında da (n=22) tüm hastalarda olduğu gibi ortalama BDÖ puanı, ortalama DYKİ puanı ve proBDNF düzeyleri ortalamasında anlamlı azalma saptandı (BDÖ p=0,004 DYKİ p=0,002 proBDNF p=0,001) (Tablo 10). Kadınlarda ise (n=9) yalnızca ortalama proBDNF düzeyindeki azalma anlamlı bulundu (p=0,003) (Tablo 11).

Tablo 10. Erkek psoriasis hastalarının subjektif ölçek ve laboratuvar testi değerleri ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması.

Erkek Psoriasis Hasta N=22					
Uygulanan Ölçek	Tedavi Öncesi Ortalama	Tedavi Sonrası Ortalama	t değeri	Korelasyon	p değeri
PASI	9,68	2,63	4,86	-,103	0,000*
BDÖ	12,73	9,77	3,21	,891	0,004*
DYKİ	11,77	5,64	3,60	,310	0,002*
SKÖ	46,86	44,50	1,28	,685	0,212
Laboratuvar Testi					
proBDNF (pg/ml)	5100,89	2302,44	3,85	,680	0,001*
BDNF (pg/ml)	32386,32	31994,97	0,13	,202	0,895
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi SKÖ: Sürekli Kaygı Ölçeği *p<0,05 Paired Samples T Testi kullanılmıştır.					

Tablo 11. Kadın psoriasis hastalarının subjektif ölçek ve laboratuvar testi değerleri ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması.

Kadın Psoriasis Hasta N=9					
Uygulanan Ölçek	Tedavi Öncesi Ortalama	Tedavi Sonrası Ortalama	t değeri	Korelasyon	p değeri
PASI	10,91	3,7	4,86	,135	0,033*
BDO	22,44	21,11	3,21	,751	0,712
DYKİ	15,33	7,56	3,60	,103	0,056
SKÖ	50,33	52,22	1,28	,380	0,648
Laboratuvar Testi					
proBDNF (pg/ml)	8564,66	1917,13	3,85	,199	0,003*
BDNF (pg/ml)	32610,91	25642,14	0,13	,178	0,119
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi SKÖ: Sürekli Kaygı Ölçeği *p<0,05 Paired Samples T Testi kullanılmıştır.					

Psoriasis hastalarının değerlendirilen parametrelerinin (BDÖ, DYKİ, SKÖ, proBDNF, BDNF) önceki ile sonraki değerlerinin karşılaştırılması, bağımsız değişkenlere göre yapılan alt gruplar için de ayrı ayrı yapıldı. Bu amaçla hastalar yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumu, medeni durum, VKİ, hastalık şiddeti, hastalık süresi, tırnak tutulumunun olup olmaması, sigara içiciliği ve PAŞİ50/PAŞİ75 yanıtına ulaşım ulaşmamaya göre iki gruba ayrılarak her iki grupta ortalama BDÖ, DYKİ, SKÖ, proBDNF ve BDNF'deki değişimlerin anlamlı olup olmadığı ayrı ayrı saptanarak gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı.

Ortalama DYKİ puanındaki azalmanın; PAŞİ50 yanıtına ulaşanlarda anlamlı iken (n=22 p=0,000), ulaşamayanlarda anlamlı olmadığı; PAŞİ75 yanıtına ulaşanlarda anlamlı iken (n=15 p=0,000), ulaşamayanlarda anlamlı olmadığı saptandı.

Ortalama proBDNF düzeyindeki azalma ise yukarıda adı geçen tüm değişkenlere göre yapılan ikili gruplarda anlamlı bulundu.

Tüm psoriasis hastaları içinde ortalama BDNF düzeyinde anlamlı bir değişiklik yokken; çalışmayan (n=12 p=0,001), tırnak tutulumu olmayan (n=12 p=0,043) ve başlangıçtaki BDÖ puanı 10 ve üzerinde olan (n=17 p=0,049) psoriasis hastalarında tedavi sonrasında anlamlı biçimde azalma saptandı.

4.7. Ölçek Puanları, Biyokimyasal Değerler ve PAŞİ Değerlerindeki Değişimlerin Korelasyonu

Psoriasis hastalarında tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre; ortalama PAŞİ değerindeki değişim oranı, hastalara uygulanan subjektif ölçeklerin ortalama puanlarının değişim oranları ve biyokimyasal belirteçlerin ortalama değerlerindeki değişim oranları arasındaki ilişki incelendi. PAŞİ'deki değişim oranı ile DYKİ'deki değişim oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde bir korelasyon saptandı (p≤0.009). PAŞİ'deki değişim oranı ile BDÖ, SKÖ, proBDNF ve BDNF'deki değişim oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. BDÖ'deki değişim oranı ile DYKİ'deki değişim oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı,

pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($p \leq 0.001$). Yine BDÖ'deki değişim oranı ile SKÖ'deki değişim oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($p \leq 0.000$). BDÖ'deki değişim oranı ile proBDNF ve BDNF'deki değişim oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. DYKİ'deki değişim oranı ile SKÖ'deki değişim oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($p \leq 0.018$). DYKİ'deki değişim oranı ile proBDNF ve BDNF'deki değişim oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Benzer şekilde SKÖ'deki değişim oranı ile de proBDNF ve BDNF'deki değişim oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. proBDNF'deki değişim oranı ile BDNF'deki değişim oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($p \leq 0.008$) (Tablo 12).

Tablo 12. Ölçek Puanları, Biyokimyasal Değerler ve PAŞİ'deki, Tedavi Öncesine Göre Değişim Oranlarının Korelasyonu.

BDO Pearson korelasyon P	,205 ,268				
DYKİ Pearson korelasyon P	,471** ,009**	,576** ,001**			
SKO Pearson korelasyon P	,029 ,878	,629** ,000**	,430* ,018*		
proBDNF Pearson korelasyon P	-,063 ,736	,097 ,605	,039 ,839	,027 ,883	
BDNF Pearson korelasyon P	-,167 ,370	,121 ,516	-,047 ,804	-,044 ,812	,467** ,008**
	PAŞİ	BDÖ	DYKİ	SKÖ	proBDNF

5. TARTIŞMA

Psoriasisin komorbiditeleri ve kronik inflamasyonla ilişkileri son yıllarda çok araştırılan konular olmasına karşın, bunların mekanizmaları ve sorumlu molekülleri konusundaki araştırmalar sınırlıdır. Depresyon, psoriasis gibi, inflamasyonla ilişkili olduğu ileri sürülen bir hastalıktır. Ancak inflamasyonun baskılanmasının depresyonun subjektif ve objektif ölçütleri üzerine etkisi konusunda, psoriasis hastalarında yapılmış bir araştırma yoktur. Bu araştırma, depresyona yönelik hiçbir tedavi almayan psoriasis hastalarında, sadece psoriasisin tedavi edilmesi ve inflamasyonun baskılanmasının depresyon parametrelerini nasıl etkilediğinin anlaşılabilmesini hedeflemektedir.

Bu amaçla yapılan çalışmamıza, 50 psoriasis hastası, kontrol grupları olarak 31 başka bir dermatolojik hastalığı bulunan hasta ve 31 sağlıklı gönüllü alındı. Elli psoriasis hastasının 31'i çalışmayı tamamlarken, 19 hasta uyumsuzluk nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve medeni durum açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde; obezite %28,6, diyabet %10,2, artrit %8,2 ve koroner arter hastalığı %4,1 oranında saptandı. Literatürde psoriasis hastalarında obezite %15,8-20,7, diyabet %4,4-7,1 ve artrit 5-30% oranında bildirilmektedir (4-5, 57, 91). Literatür verileri baz alındığında, çalışmamızdaki diyabet ve artrit oranlarının beklendiği gibi, obezite oranının ise yüksek olduğu söylenebilir. Obezitenin toplumumuz genelindeki sıklığının fazla olması bu bulguyu açıklayabilir. Koroner arter hastalığı varlığı ise çalışmamızda yalnızca anamneze dayandırıldığından, bu oranın gerçekte daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda psoriasis hasta grubunda BDÖ puanları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, psoriasis hastalarında depresyon sıklığının topluma göre artmış olmasıyla uyumludur (10-12). Bulgularımız, benzer çalışmalarla bağdaşmaktadır. Devrimci-Özgüven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada psoriasis hastaları ile sağlıklı kontroller depresyon ve anksiyete açısından karşılaştırılmış, psoriasis hastalarında ortalama

BDÖ puanı kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır (92). Golpour ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, psoriasis hastaları içinde BDÖ puanı 17'nin üzerinde olanların oranı sağlıklı kontrollere göre anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (93). BDÖ puanları ile DYKİ puanları arasında aynı yönde ilişki saptanmış olması, depresyon ve yaşam kalitesindeki bozulma arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Psoriasis grubunda, kadınlarda, ortalama BDÖ puanlarının erkeklere göre anlamlı biçimde yüksek saptanması çarpıcı bir bulguydu. Bu bulgu depresyonun kadın psoriasis hastalarında erkeklere göre daha sık görüldüğü yönündeki literatürle uyumluluk göstermektedir (94).

Çalışmamızda 3 aylık tedavi sonunda psoriasis hastalarının ortalama BDÖ puanları başlangıca göre anlamlı biçimde azalmıştır. Antipsoriyatik tedavinin depresyon ve belirtiçlerine olan etkileriyle ilgili yapılmış geçmiş çalışmalarda da tedavi sonrasında depresyonda iyileşme bildirilmiştir (48-53, 73). Bu çalışmaların bir kısmında da, çalışmamıza benzer şekilde, subjektif belirtiç olarak BDÖ kullanılmıştır. Tying ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada etanersept ile plasebo karşılaştırılmış, 12 hafta sonunda etanersept grubunun BDÖ skorlarındaki azalma, plasebo grubuna göre anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. (48). Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, psoriasis hastalarına topikal kortikosteroid veya çeşitli sistemik tedaviler verilmiş, 16 haftalık tedavi sonrasında ortalama BDÖ skorunda anlamlı azalma gözlenmiştir (53). Bu bulgular ve bunlarla örtüşen kendi verilerimiz birlikte değerlendirildiğinde, psoriasis hastalarında depresif duygudurumun bulunduğu ve bu durumun psoriasisine yönelik tedavi ile gerileyebildiği söylenebilir.

Çalışmamızda psoriasis grubunda SKÖ puanları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Zeljko-Penavić ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ortalama SKÖ puanı psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (95). Golpour ve arkadaşlarının çalışmasında da, SKÖ ile kaygı durumu değerlendirilmiş, SKÖ puanı 43'ün üzerinde olanların oranı psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır (93). Çalışmamızın SKÖ ile ilgili bulgusu literatürle uyumludur. Çalışmamızda ayrıca SKÖ ile DYKİ ve BDÖ arasında aynı yönde anlamlı ilişki

saptanmıştır. Bu bulgu SKÖ puanındaki yüksekliğin, yaşam kalitesindeki kötüleşme ve depresif duygudurum ile bağlantılı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda psoriasis hasta grubunda DYKİ puanları hasta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Psoriasisın yaşam kalitesini etkilediği, DYKİ puanlarının psoriasis hastalarında topluma göre yüksek olduğu bilinmektedir (96-97). Buna karşın DYKİ, psoriasis özgü bir indeks değildir (98). Psoriasis hastalarının ortalama DYKİ puanının, hasta kontrol grubuna göre yüksek olması; çalışmamıza sistemik tedavi endikasyonu olan şiddetli psoriasis hastalarının alınmış olmasına veya psoriasisın yaşam kalitesini diğer deri hastalıklarından daha fazla etkilemesine bağlı olabilir.

DYKİ puanları ile ilgili bir diğer bulgumuz, hastalığı şiddetli olan (PAŞİ>10) grupta ortalama DYKİ puanlarının, hastalığı şiddetli olmayan gruba göre anlamlı biçimde yüksek olmasıydı. Başlangıçtaki DYKİ puanları ile PAŞİ değerleri arasında da aynı yönde güçlü ilişki saptandı. DYKİ puanlarının, psoriasis hastalarında, hastalık şiddeti ile korele olması, hastalık şiddeti arttıkça yaşam kalitesinin daha kötü yönde etkilendiğini gösteren literatür ile bağdaşan ve beklenen bir bulgu olarak değerlendirildi (99).

Benzer biçimde, DYKİ puanlarındaki değişim ile BDÖ puanlarındaki değişim arasında aynı yönde güçlü ilişkinin saptanmış olması da, sistemik antipsoriatik tedavi sonucu ortaya çıkan iyilik halinin, depresyon riskindeki azalma ve yaşam kalitesindeki iyileşmenin temel belirleyicisi olduğunu göstermektedir.

Üç aylık tedaviyi tamamlayan psoriasis hastalarında DYKİ puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptanmış ve tedavi sonunda PAŞİ değerlerindeki değişim ile DYKİ puanlarındaki değişim arasında anlamlı, aynı yönde güçlü ilişki saptanmıştır. Bu bulgu etkin bir tedaviyle hastalık belirtilerinin kontrol altına alınmasının yaşam kalitesini belirgin olarak düzelttiğini ve hastalarda etkin tedavinin önemini destekleyen bir bulgudur (73, 99-100).

Çalışmamızda 3 aylık tedavi sonunda ortalama SKÖ puanında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Kabatt-Zinn ve arkadaşlarının yaptığı ve hastalara tedavi olarak fototerapi ve fotokemoterapi verilen çalışmada da tedavi

sonunda ortalama SKÖ puanında anlamlı bir azalma saptanmamıştır (101). Bunun nedeni, hastalığın kronik alevlenme ve yatışmalarla giden doğası nedeniyle hastaların gelecekteki potansiyel alevlenmeler ve kullanılan ilaçların yan etkileri konusundaki kaygıları olabilir. SKÖ puanlarında, tedavi öncesine göre anlamlı azalma bulunmasa da, SKÖ ve BDÖ puanlarındaki değişim arasında aynı yönde güçlü ilişki, SKÖ ve DYKİ puanlarındaki değişim arasında aynı yönde zayıf ilişki saptanmıştır. Bu bulgular da, psoriasis hastalarında kaygı durumunun; depresif duygudurum ve yaşam kalitesinde bozulma ile birlikte seyrettiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, tedavi öncesinde, psoriasis hastaları ile kontrol grupları arasında ortalama proBDNF ve BDNF düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgunun farklı açıklamaları olabilir. Bunlardan birincisi, hasta sayısının ve psoriasis grubunda depresyonu olan hastaların sayısının az olması nedeniyle ortaya çıkan Tip II hatanın varlığı olabilir. Bir diğer neden ise bu nörotropinin yeterince duyarlı ve özgül bir belirteç olmaması olabilir. Raap ve arkadaşlarının atopik dermatit hastalarında serum BDNF düzeylerini araştırdığı çalışmada hasta kontrol grubu olarak psoriasis hastaları seçilmiş ve BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da, bizim sonuçlarımıza benzer biçimde psoriasis hastalarının serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı saptanmıştır. Atopik dermatitte serum BDNF düzeyleri yükselirken psoriasis hastalarında böyle bir yükselişin gözlenmemesi; artmış BDNF düzeylerinin inflamasyon ile değil, özel olarak atopik inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkili olmasıyla açıklanmıştır (74). Ürtikerli kişilerde BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğu çalışmada ise BDNF düzeylerinin yüksekliğinin, çalışmamızın hipotezine ters olarak, kronik ürtikerli kişilerin lezyonlu derilerinde artış gösteren TNF-alfa aracılığıyla keratinostilerden BDNF salınımından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (78). Yanık ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise vitiligo hastalarında depresyonu da içeren psikiyatrik hastalıklara yatkınlık olmasıyla açıklanmıştır (79). Çalışmamızın hipotezi, kronik inflamasyona bağlı olarak serum BDNF düzeylerinde azalma olacağı ve tedavi sonucu inflamasyonun baskılanmasıyla artacağı şeklindeydi. Bulgularımız, BDNF ile ilgili hipotezimizi gerçekleştirememekle birlikte, literatürdeki çalışmanın bulgusuyla benzeşmektedir (74).

Tedavi sonrasında, depresyonun sübjektif göstergesi olan BDÖ puanlarında başlangıca göre anlamlı biçimde azalma saptanmış olmasına karşın BDNF düzeylerinin değişmemesi de, BDNF'nin depresyona ilişkin biyokimyasal bir gösterge olduğu bilgisiyle bağdaşmamaktadır. BDNF'nin özellikle TNF-alfa ve IL-1 beta gibi sitokinler tarafından baskılandığı düşünülmektedir (42-45). Çalışmamızda ise hiçbir olguya tedavi olarak anti-TNF ajan verilmemiştir. Her ne kadar konvansiyonel sistemik tedavilerin kronik inflamatuvar yanıtı baskıladığı varsayılsa da, önerilen doz ve süre, sistemik anti-inflamatuvar yanıtın ortaya çıkması açısından yetersiz kalmış olabilir. Bu nedenle BDNF'nin ekspresyonunun baskılanmasını önleyebilecek olan anti-TNF ajanların, BDNF üzerindeki etkisinin araştırıldığı yeni çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda 3 aylık tedavi sonunda, tedavi öncesine göre ortalama proBDNF düzeyinin anlamlı biçimde azaldığının saptanması, proBDNF'nin değerli bir belirteç olabileceğini ve daha fazla araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Benzer biçimde Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada depresyon hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre ortalama matür BDNF düzeyinin düşük ve ortalama proBDNF düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (31). Depresyon durumunda düzeyi artan bir molekülün, antipsoriatik tedavi ile anlamlı biçimde düzeyinin azalması, psoriasis ve depresyon arasındaki ilişkiyi desteklemesi açısından da önemli bir bulgudur. Bu konu, daha geniş çaplı araştırmalarla değerlendirilmelidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan biri, depresyon ve sürekli kaygının psikiyatrik muayene ile değil, ölçekler aracılığıyla değerlendirilmiş olmasıdır. Psikiyatrik muayenenin zaman alıcı ve erişimi görece zor olması, bizim çalışmamıza benzer biçimde, literatürde de ölçeklerin kullanımını zorunlu kılmaktadır. Bir diğer kısıtlılık, psoriatik hasta sayısının az olması ve hastalık tipi, komorbiditeler ve aldıkları tedaviler açısından heterojen bir grup olmasıdır. Bu durum, özellikle BDNF düzeyinin tedaviyle değişmemesinin bir nedeni olabilir. Son olarak tedavide kullanılan yöntemlerin BDNF üzerine etkilerinin değerlendirilmemiş olması da bir kısıtlılıktır. BDNF düzeylerinin ilaçlarla değişebildiği bilinmektedir. Ancak hastalarımızın tedavisinde kullandığımız asitretin, siklosporin, metotreksat gibi ilaçların BDNF düzeylerine etkisine ilişkin insan verisi yoktur. Bu nedenle

gelecekteki çalışmaların, tek bir ajanı kullanan, daha fazla sayıda, hastalık alt tipi ve komorbiditeleri açısından homojen bir grupta yapılması düşünülebilir.

Sonuç olarak araştırmamızda psoriasisın, depresyon, kaygı ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, bu olumsuzluğun DYKİ için hastalık şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrasında deri lezyonlarındaki iyileşmenin depresyon ve yaşam kalite indeksi değerlerinde anlamlı düzelme sağladığı gözlenmiştir. Depresyonun moleküler göstergelerinden proBDNF'nin ise, tedavi öncesinde psoriasis grubunda diğer gruplara göre fark göstermemekle birlikte, tedavi sonrasında başlangıca göre azaldığı saptanmıştır. Bu bulgular sistemik antipsoriatik tedavinin psoriasis hastalarında depresyon riskini azaltabileceği ya da mevcut depresyonda iyileşme sağlayabileceği şeklinde yorumlanabilir. Depresyonun diğer moleküler göstergesi olan BDNF düzeyinde ise tedavi sonrasında değişiklik saptanmamıştır. Bu durum, hasta sayısının yetersiz olmasıyla ilişkili olabileceğinden, psoriasisın ve sistemik antipsoriatik tedavinin inflamasyon ve depresyonun moleküler belirteçlerine olan etkisini saptamaya yönelik daha çok sayıda hastayla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmüştür.

6. SONUÇLAR

1. Psoriasis hastalığı yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve bu etkilemeye bağlı olarak depresyon ve kaygı düzeylerini de arttırmaktadır.
2. Psoriasis hastalarında depresyonun moleküler belirteçleri olarak kabul edilen proBDNF ve BDNF düzeyleri kontrollerden farklıdır.
3. Psoriasis lezyonlarına yönelik sistemik tedavi, depresyonun sübjektif belirteçlerinden biri olan BDÖ puanını ve biyokimyasal belirteçlerinden biri olan proBDNF düzeylerini azaltmaktadır. Tedavi öncesi depresyon skoru yüksek olan bir psoriasis hastasında, sistemik antipsoriatik tedavi ile depresif duygudurumun da azalacağı düşünülebilir.
4. Psoriasis lezyonlarına yönelik sistemik tedavi, depresyonun bir diğer biyokimyasal belirteci olan BDNF düzeylerini değiştirmemektedir. Psoriasis hastalığının ve antipsoriatik tedavinin BDNF üzerine etkisi, depresyonun ve anti-depresan tedavinin etkisinden farklı görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Punkett A, Marks R: A review of the epidemiology of psoriasis vulgaris in the community. *Australas J Dermatol* 1998; 39: 225–232.
2. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007; 25: 535-46.
3. Nevitt GJ, Hutchinson PE: Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients beliefs and attitude towards the disease. *Br J Dermatol* 1996; 135: 533–537
4. van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, *Dermatology*. 3rd Edition, pp.135-156, Elsevier Saunders, New York, USA, 2012.
5. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401–407.
6. Gupta MA, Gupta AK: Quality of life of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 241–242.
7. Krueger G., Koo, J., Lebwohl, M., Menter, A., Stern, R. S., & Rolstad, T.. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137(3): 280-284.
8. Ramsay B, O'Reagan M: A survey of social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 118: 195–201.
9. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998; 139(5): 846–850.
10. Fortune DG, Richards HL, Griffiths C. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005; 23: 681–694.

11. Esposito M., Saraceno R., Giunta A., Maccarone M., & Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology* 2006; 212: 123–127.
12. Dowlatshahi E. A., Wakkee M., Arends L. R., & Nijsten T. The Prevalence and Odds of Depressive Symptoms and Clinical Depression in Psoriasis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2014; 134.6: 1542-1551.
13. Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE, Main CJ. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. *J Psychosom Res* 2001; 50 (1): 11–15.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-V. 5th ed. Ankara: HYB Publishing; 2014.
15. Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintun M.A., and Gado M.H.. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J. Neurosci.* 1999; 19: 5034–5043.
16. Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., and Charney D.S.. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 115–118.
17. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 88–109.
18. Castrén E., Vöikar, V., & Rantamäki, T. 2007. Role of neurotrophic factors in depression. *Current Opinion in Pharmacology* 2007; 7(1): 18-21.
19. Thoenen H. Neurotrophins and Neuronal Plasticity. *Science* 1995; 270 (5236): 593–598.
20. Bartrup J.T.M., Jennifer M., Newberry Nigel R. BDNF enhances neuronal growth and synaptic activity in hippocampal cell cultures. *Neuroreport* 1997; 8 (17): 3791–3794.

21. 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. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(8): 1169-80.
22. Marije aan het Rot, Sanjay J. Mathew, Dennis S. Charney. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009; 180(3): 305-312.
23. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum BDNF, depression, and antidepressant medications: metaanalysis and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 15;64(6): 527-32.
24. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, Ueda N, Nakamura J. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1034–1037.
25. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261–265.
26. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, Goka E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1256–1260.
27. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 381–386.
28. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Del Debbio A, Bianchi C, Mannari C, Martini C, Da Pozzo E, Schiavi E, Mariotti A, Roncaglia I, Palla A, Consoli G, Giovannini L, Massimetti G, Dell'Osso L. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2008; 105: 279–283.
29. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. Alterations of serum levels

of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70–75.

30. Molendijk M. L., Spinhoven P., Polak M., Bus B. A. A., Penninx B. W. J. H., & Elzinga B. M. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations. *Mol Psychiatry* 2014; 19(7): 791-800.

31. Zhou L, Xiong J, Lim Y. Upregulation of blood proBDNF and its receptors in major depression. *J Affect Disord* 2013; 150(3): 776-84

32. Xu Z. Q., Sun Y., Li H. Y., Lim Y., Zhong J. H., & Zhou X. F. Endogenous proBDNF is a negative regulator of migration of cerebellar granule cells in neonatal mice. *Eur J Neurosci* 2011; 33(8): 1376-1384.

33. Sun Y., Lim Y., Li F., Liu S., Lu J. J., Haberberger R., Zhong JH., & Zhou X. F. ProBDNF collapses neurite outgrowth of primary neurons by activating RhoA. *PLoS One* 2012; 7(4): e35883.

34. Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Chiaruttini C, Pang PT, Milner TA, Hempstead BL, Lu B. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci* 2005; 8(8): 1069–1077.

35. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 317–327.

36. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998; 62: 583–606.

37. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokines* 1997; 9: 853– 858.

38. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E. K., & Lanctôt K. L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry* 2010; 67(5): 446-457.
39. Postal M., & Appenzeller S. The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmunity Reviews*. 2015; 14(1): 30-5.
40. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 397-403.
41. Adler UC, Marques AH, Calil HM. Inflammatory aspects of depression. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008; 7: 19-23.
42. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34(1): 4-20.
43. Miller A. H., Maletic V., & Raison C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65(9): 732-741.
44. Wu CW, Chen YC, Yu L, Chen HI, Jen CJ, Huang AM, Tsai HJ, Chang YT, Kuo YM. Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. *J Neurochem* 2007; 103: 2471–2481.
45. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T, Yirmiya R. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 717–728.
46. Boyman O, Heft HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med*. 2004; 199: 731–6.

47. Bentley S. M., Pagalilauan G. L., & Simpson S. A. Major Depression. *Med Clin North Am* 2014; 98(5): 981-1005.
48. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29–35.
49. Bassukas ID, Hyphantis T, Gamvroulia C, Gaitanis G, Mavreas V. Infliximab for patients with plaque psoriasis and severe psychiatric comorbidity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 257–8.
50. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani P. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 812–8.
51. Bayramgürler D., Karson A., Özer C., & Utkan T. Effects of long-term etanercept treatment on anxiety-and depression-like neurobehaviors in rats. *Physiology & Behavior* 2013; 119: 145-148.
52. Krishnan R., Cella D., Leonardi C., Papp K., Gottlieb A. B., Dunn M., Chiou CF, Patel V., & Jahreis A. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *Br J Dermatol* 2007; 157(6): 1275-1277.
53. Lee Y. W., Park E. J., Kwon I. H., Kim K. H., & Kim K. J.. Impact of psoriasis on quality of life: relationship between clinical response to therapy and change in health-related quality of life. *Ann Dermatol* 2010; 22(4): 389-396.
54. Raychaudhuri S. K., Mavarakis E., & Raychaudhuri S. P. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13(4): 490-495.
55. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25.6: 529-534.
56. Torres T., & Bettencourt N. Psoriasis: The visible killer. *Rev Port Cardiol (English Edition)* 2014; 33(2): 95-99.

57. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, Stern RS, Feldman SR, Rolstad T. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*; 2005 53(4): 573.
58. Onumah N, Kircik LH. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11(5): 5–10
59. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(s2): 1-70.
60. Menter A., Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 58(5): 826-850.
61. Nast A., Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(s2): S1-s95.
62. Menter A., Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. American Academy of Dermatology guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(4): 643-659.

63. Menter A., Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(3): 451-485.
64. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(1): 114-35.
65. Ahlehoff O., Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, Lasthein S, Gniadecki R, Dam TN, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med* 2013, 273(2): 197-204.
66. Hirschfeld R.M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 6: 4-6.
67. Hindmarch I. Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. *Eur Psychiatry* 2002; 17 (Suppl 3): 294–299.
68. Duman R.S., Monteggia L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1116-1127.
69. Neto F. L., Borges G., Torres-Sanchez S., Mico J. A., & Berrocoso E. Neurotrophins role in depression neurobiology: a review of basic and clinical evidence. *Current Neuropharmacology* 2011; 9(4): 530.
70. Yu H., & Chen Z. Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacologica Sinica* 2010; 32(1): 3-11.
71. Groves J. O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression?. *Mol Psychiatry* 2007; 12(12): 1079-1088.

72. Yang J, Harte-Hargrove LC, Siao CJ, Marinic T, Clarke R, Ma Q, Jing D, Lafrancois JJ, Bath KG, Mark W, Ballon D, Lee FS, Scharfman HE, Hempstead BL. proBDNF negatively regulates neuronal remodeling, synaptic transmission, and synaptic plasticity in hippocampus. *Cell Reports* 2014; 7(3): 796-806.
73. Langlely R. G., Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, Ortonne JP, Gordon KB, Kimball AB. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(3): 457-465.
74. Raap U, Werfel T, Goltz C, Deneka N, Langer K, Bruder M, Kapp A, Schmidt-Ott G, Wedi B. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy* 2006; 61: 1416–8.
75. Raap U, Goltz C, Deneka N, Bruder M, Renz H, Kapp A, Wedi B. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1268–1275.
76. Namura K, Hasegawa G, Egawa M, Matsumoto T, Kobayashi R, Yano T, Katoh N, Kishimoto S, Ohta M, Obayashi H, Ose H, Fukui M, Nakamura N, Yoshikawa T. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor level with other markers of disease severity in patients with atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2007; 122: 181–186.
77. Ma L., Gao XH, Zhao LP, Di ZH, Mchepange UO, Zhang L, Chen HD, Wei HC. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and serum levels in Chinese atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(11): 1277-1281.
78. Rössing K., Novak N, Mommert S, Pfab F, Gehring M, Wedi B, Kapp A, Raap U. Brain-derived neurotrophic factor is increased in serum and skin levels of patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(10): 1392-1399.

79. Yanik M. E., Erfan, G., Albayrak, Y., Aydin, M., Kulac, M., & Kuloglu, M. Reduced serum brain-derived neurotrophic factor in patients with first onset vitiligo. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014; 10: 2361.
80. Yoshida T., Ishikawa, M., Iyo, M., & Hashimoto, K. Serum levels of mature Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and its precursor proBDNF in healthy subjects. *The Open Clinical Chemistry Journal* 2012; 5: 7-12.
81. Mc Dowell I. *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires*. 3rd ed. New York: Oxford University; 2006.
82. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh JK. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4: 561-71.
83. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *BDI-II: Beck Depression Inventory Manual*. 2nd ed. San Antonio: Psychological Corporation; 1996.
84. Sorias O. Psikiyatrik derecelendirme ölçekleri. Güleç C, Koroğlu E (editörler). *Psikiyatri Temel Kitabı*. 1. Cilt. Ankara. 1998: 81-93.
85. Teğin B. Depresyonda bilişsel süreçler, Beck modeline göre bir inceleme. *Psikoloji Dergisi* 1987; 6: 116-21.
86. Hisli N. Beck depresyon envanterinin geçerliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi*, 1988; 6: 118-126.
87. Spielberger Charles, *Theory and Research in Anxiety*, In C.D. Spielberger (Ed.), *Anxiety and Behavior*, Academic Press, New York, 1966.
88. Öner N., Le Compte A. *Süreksiz Durumluk / Sürekli Kaygı Envanteri el Kitabı*, Boğaziçi Üni. Yayınları, İstanbul, 1998.
89. Finlay AY, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use*. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19: 210-6.
90. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol*. 2006; 11: 1300-7.

91. Neimann A. L., Shin D. B., Wang X., Margolis D. J., Troxel A. B., & Gelfand J. M. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(5): 829-835.
92. Devrimci-Ozguven H., Kundakci N., Kumbasar H., & Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14(4): 267-271.
93. Golpour M., Hosseini S. H., Khademloo M., Ghasemi M., Ebadi A., Koohkan F., & Shahmohammadi S. Depression and anxiety disorders among patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *Dermatol Res and Pract* 2012; 2012:381905.
94. Akay A., Pekcanlar A., Bozdogan KE., Altintas L., Karaman A. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 14(4): 347–352.
95. Zeljko-Penavić, J., Situm M., Babić D., & Simić D. Analysis of psychopathological traits in psoriatic patients. *Psychiatr Danub* 2013; 25(Suppl 1): 56-59.
96. Badia X., Mascaró J. M., & Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. *Br J Dermatol* 1999; 141: 698-702.
97. Tang M. M., Chang C. C., Chan L. C., & Heng, A. Quality of life and cost of illness in patients with psoriasis in Malaysia: a multicenter study. *Int J Dermatol* 2013; 52(3): 314-322.
98. Choi J., & Koo J. Y. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 57-61.
99. Herédi E, Rencz F, Balogh O, Gulácsi L, Herszényi K, Holló P, Jókai H, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, Szegedi A, Brodszky V. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ* 2014; 15(1): 111-119.

100. Mattei P. L., Corey, K. C., & Kimball, A. B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(3): 333-337.

101. Kabat-Zinn J., Wheeler E, Light T, Skillings A, Scharf MJ, Cropley TG, Hosmer D, Bernhard JD. Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA). *Psychosom Med* 1998; 60(5): 625-632.

EKLER

Ek 1



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	02/04/0171	70737436-050.06.04-1400148634			
	PROJE ADI	Psoriasis'te sistemik anti-psoriatik tedavinin depresyonun subjektif ve biyokimyasal göstergelerine etkisi				
	SORUŞLU ARAŞTIRICI ÜNVAN ADI	Prof. Dr. Tülin ERGÜN				
KARAR BİLGİLERİ	Tarih	04.07.2014				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuza onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (a) ilaçlar, b) başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.					
ÜYELER	Unvanı / Adı / Soyadı	Öznelik Dere	Kurum / Etik Kurulu	Öngörülen Proje Değişikliği	Toplantıya Katılım	İmza
	Prof. Dr. Haner DİRENKENELİ	Röntgenoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi Radyasyon	Var Yok	Evet Hayır	
	Prof. Dr. Tülin ERGÜN	Dermatoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi Dermatoloji	Var Yok	Evet Hayır	
	Prof. Dr. Handan KAYI	Pedagoji	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Prof. Dr. M. Bahadır GÜLMEÇLİ	Genel Cerrahi	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Prof. Dr. Atilla KARAAĞI	Endokrinoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Prof. Dr. Semra SARDAS	Psikiyatri	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Prof. Dr. Başak DOĞAN	Doğum Hastalıkları	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Doç. Dr. Faysal DANE	Enfeksiyon Hastalıkları	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Doç. Dr. Beste Melek PAŞAOĞLU	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Doç. Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimliği	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Doç. Dr. Tolga ÇEVEN	Toprak Hastalıkları	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Doç. Dr. Gürkan SERT	Histopatoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Yrd. Doç. Dr. Ege DEMİR	Böbrek Hastalıkları	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Yrd. Doç. Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü. Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
	Av. Ümit ERDEM	Siyahı ve Beyazı Enfeksiyon Hastalıkları	Siyahı ve Beyazı Enfeksiyon Hastalıkları	Var Yok	Evet Hayır	

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU:

Araştırmanın Adı:

Psoriasisde sistemik antipsoriyatik tedavinin depresyonun subjektif ve biyokimyasal göstergelerine etkisi

Araştırmanın İçeriği ve Amacı:

Psoriasis (Sedef Hastalığı) nedeniyle hastanemizde izlenmektedir. Sedef hastalığı nedeni bilinmeyen, toplumda %1-2 sıklıkta görülen bir hastalıktır. Derideki belirtilerin yanısıra yaklaşık %10 hastada eklem romatizmasına neden olmaktadır. Bunların dışında sedef hastalığı çeşitli dahili hastalıklara ve depresyona yol açabilmektedir. Sedef hastalarında depresyon toplumdakinden 2-3 kat daha sık görülmekte ve depresyonun varlığı hastalık şiddetini arttırmaktadır. Sedefe yönelik tıbbi tedavilerle deri ve eklemlerle ilgili rahatsızlıklar büyük oranda kontrol altına alınmakta ancak depresyona ait bulguların ne oranda düzeldiği bilinmemektedir. Bu araştırmanın amacı sedef hastalarında sıkça görülebilen depresyonun tedaviyle ne oranda yok edilebildiğini anlayabilmektir.

Bu araştırma nedeniyle size hiçbir fazladan ilaç vb.. yöntem uygulanmayacaktır. Normalde sedef hastalığınızın tedavisi için kullanılması gereken ilaçları, kilonuza uygun dozlarda kullanacağız. Araştırma amaçlı sizden yalnızca 5 ml kan vermeniz istenecektir. Alınan kanda depresyonun kandaki belirtilerinden biri olan BDNF (**brain derived neurostimulatory factor**) düzeylerine bakılacaktır.

Katılımcının Hakları ve Gizlilik:

Bu araştırma bir ilaç çalışması değildir. Bu araştırmadan bağımsız olarak, sizin için en uygun tedavi hekiminiz tarafından size verilecektir.

Bu araştırmaya katılma konusu tümüyle gnlllge dayalıdır ve yalnızca gönüllüler dahil edilir. Araştırmaya gönüllü olarak katılma ve reddederek katılmama hakkına sahipsiniz. Her iki durumda da size verilecek tedavi ve izleminiz konusunda hiçbir değişiklik olmayacaktır.

Katılımlınız halinde kimlik bilgileriniz tümüyle gizli tutulacak ve elde edilen veriler sadece bilimsel yayınlarda kullanılacaktır. Sizden alınan kan örnekleri bu çalışma dışında herhangi bir amaçla kullanılmayacaktır.

Katılımcının Karşılaşabileceği Sorun ve Rahatsızlıklar:

Kan alınırken iğne acısı ve bazen kan alınan bölgede morarma olabilmektedir.

Araştırmanın Bütçesi:

Araştırma iim sizden para alınmaz veya size para ödenmez. Araştırmanın bütçesi niversitenin araştırma amaçlı fonundan karşılanır.

Sorumlu Araştırıcı:

Dr. Hasan Aksoy Marmara Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Tel: 0 505 300 54 60

ONAM:

“Psoriasisste sistemik antipsoriatik tedavinin depresyonun subjektif ve biyokimyasal göstergelerine etkisi” adlı araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgilendirme formunu okudum. Araştırma ile ilgili bilgiler ve sorularım hekimim tarafından bana açıklandı, aydınlatıldım. Çalışmaya hiç bir baskı olmaksızın kendi isteğimle katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının Adı –Soyadı	:	Tank Adı-Soyadı:
Telefon	:	Telefon:
Tarih	:	Tarih:
İmza	:	İmza:

Hekimin Adı Soyadı	:
Telefon	:
Tarih	:
İmza	:

**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

PSORİASİS HASTA KAYIT FORMU

Hasta adı:.....

Tarih:.....

Kimlik Bilgileri

Cinsiyet Kadın Erkek

Doğum Tarihi

Doğum Yeri

Meslek

Tlf No.....

Medeni durum Evli Bekar

Eğitim durumu

Okur-Yazar Değil

Okur-Yazar

İlk Öğrenim

Orta Öğrenim

Yüksek Öğrenim

Sosyal Güvence

SSK

Emekli Sandığı

Bağ-Kur

Özel Sigorta

Yeşil Kart

Yok

Kişisel Öykü

Hastalığın Başlangıç yaşı :.....

Hastalığın Başlangıç Formu

Lokalize

Generalize Plak

Palmo-plantar

Eritrodermi

Guttat

Püstüller

O Lokalize O Generalize

Inverse

Artropatik

Eşlik eden bulgular

Atopi

Deri Kanseri

O Melanom O Non-melanom

Sistemik hastalık

Enfeksiyon (yılda 5'ten

Kullandığı diğer ilaçlar

Lityum

B-bloker

NSAİİ

Diğer.....

Aışkanlıklar

Sigara

O Hiç içmemiş

O İçip bırakmış

O İçiyor

Alkol

O İçiyor

O İçip bırakmış

Sistemik hastalık öyküsü

Diabet Stroke

Angina By pass

MI Stent, balon

Geçmiş Tedavi

Topikal

Kortikosteroid

Kalsipotriol

Antralin

Katran

Retinoik asit

Diğer

Yatırılarak Tedavi

O Evetkere

O Hayır

Sistemik

Methotreksat Kümülatif dozmg

Siklosporin Süreay

Retinoid

Diğer

Biyolojik

Etenartcept

Efaluzimab

İnflksimab

Diğer.....

Fototerapi

PUVA

Lokal PUVA

Re-PUVA

Re-UVB

O Geniş bant

O Dar bant

UVB

O Geniş bant

O Dar bant

O Lokal

Aile Öyküsü

Aile ve/veya akrabalar da

Sedef hastalığı

O Evet

O Hayır

Beslenme

Egzersiz Aışkanlığı

OVar

OYok

Anne-Baba akrababığı

O Evet

O Hayır

Ailede Sistemik hastalık

Diyabet

Ateroskleroz

Otoimmün

Kalp hastalığı

Kanser

By pass

MI

Ani ölüm

(E= 65y , K=55y)

Fizik Muayene Bulguları

Yaygınlık	Hastalığın Formu	Tırnak Tutulumu
BSA %..... PASI	<input type="checkbox"/> Lokalize <input type="checkbox"/> Genaralize plak	OVar
Genel psöriazis Değerlendirmesi (0-10).....	<input type="checkbox"/> Palmo-plantar <input type="checkbox"/> Eritrodermi	O Yok
Genel hedef lezyon şiddeti	<input type="checkbox"/> Guttat	Saçlı deri tutuluşu O Yok O Var
O Hafif O Orta O Şiddetli O Çok Şiddetli	<input type="checkbox"/> Püstüller O Lokalize O Generalize <input type="checkbox"/> Inverse	Eşlik eden başka deri hastalığı O Yok O Var Romatolojik muayenede saptanmış Eklem Tutuluşu O Yok O Var Tam konmuş bağırsak hastalığı O Yok O Var
Boy=	Kilo=	Karın çevresi=

Laboratuar Bulguları

Rutin biyokimya

T. kolesterol	mg/dl	İnsülin	mg/dl
Trigliserid	mg/dl	AKŞ	mg/dl
HDL	mg/dl	Tokluk KŞ	mg/dl
LDL	mg/dl	Homosistein	mg/dl
CRP	mg/dl		

Kardiolojik Değerlendirme

- o T.A =
- o Carotis Doppler (İntima/media kalınlığı)
- o Ankle-brachial index
- o ECHO =
- o Endotel vazodilatasyon yanıtı=
-Nitrat
-Akım aracı.....

Tedavi

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- | | |
|--|---|
| <p>1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.</p> <p>2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsanım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor.</p> <p>3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.</p> <p>4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.</p> <p>5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.</p> <p>6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.</p> <p>7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyoruşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.</p> <p>8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.</p> <p>9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.</p> <p>10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.</p> <p>11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.</p> | <p>12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.</p> <p>13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.</p> <p>14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.</p> <p>15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.</p> <p>16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.</p> <p>17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.</p> <p>18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.</p> <p>19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.</p> <p>20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilğim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.</p> <p>21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıpını sanmıyorum.
(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.</p> |
|--|---|

Toplam BECK-D skoru:.....

Sürekli Kaygı Ölçeği

İsim:..... Cinsiyet:.....

Yaş:..... Meslek:..... Tarih:...../...../.....

YÖNERGE:Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
1.	Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Genellikle çabuk yorulurum	(1)	(2)	(3)	(4)
3.	Genellikle kolay ağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
4.	Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım	(1)	(2)	(3)	(4)
6.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
7.	Genellikle sakin, kendine hakim ve soğukkanlıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
9.	Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Herşeyi ciddiye alır ve endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
12.	Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
13.	Genellikle kendimi emniyette hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
14.	Sıkıntılı ve güç durumlara karşılaştıktan kaçınırım	(1)	(2)	(3)	(4)
15.	Genellikle kendimi hüzünlü hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
16.	Genellikle hayatımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17.	Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)
18.	Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam	(1)	(2)	(3)	(4)
19.	Aklı başında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
20.	Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor	(1)	(2)	(3)	(4)

DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTESİ ENDEKSİ

Hastane No:

Tarih:

Adı:

Skor:

DLQI

Adresi:

Tanı:

Bu soru formunun amacı, GEÇEN HAFTA BOYUNCA deri probleminizin yaşamınızı ne kadar etkilediğini ölçmektir. Lütfen, her soru için bir kutucuğa ✓ işareti koyunuz.

- | | | | | |
|-----|--|-----------|--------------------------|---------------------------------------|
| 1. | Geçen hafta boyunca derinizde ne kadar kaşıntı, acıma, ağrı veya batma oluştu? | Çok fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Az | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hiç | <input type="checkbox"/> | |
| 2. | Geçen hafta boyunca, deriniz nedeniyle ne kadar sıkıldınız veya mahcup oldunuz? | Çok fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Az | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hiç | <input type="checkbox"/> | |
| 3. | Geçen hafta boyunca, deriniz alışveriş yapmanıza veya eviniz ya da bahçenizle ilgilenmenize ne kadar engel oldu? | Çok fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Az | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hiç | <input type="checkbox"/> | İlgili değil <input type="checkbox"/> |
| 4. | Geçen hafta boyunca, deriniz elbise giyiminize (seçiminize) ne kadar etkili oldu? | Çok fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Az | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hiç | <input type="checkbox"/> | İlgili değil <input type="checkbox"/> |
| 5. | Geçen hafta boyunca, deriniz sosyal veya boş vakit etkinliklerini ne kadar etkiledi? | Çok fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Az | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hiç | <input type="checkbox"/> | İlgili değil <input type="checkbox"/> |
| 6. | Geçen hafta boyunca, deriniz herhangi bir spor yapmanızda size ne kadar güçlük oluşturdu? | Çok fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Az | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hiç | <input type="checkbox"/> | İlgili değil <input type="checkbox"/> |
| 7. | Geçen hafta boyunca, deriniz iş yapmanızı veya ders çalışmanızı engelledi mi? | Evet | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hayır | <input type="checkbox"/> | İlgili değil <input type="checkbox"/> |
| | Eğer yanıtınız "Hayır" ise, geçen hafta boyunca deriniz, iş yapmanız ya da ders çalışmanızda ne kadar sorun yarattı? | Fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Az | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hiç | <input type="checkbox"/> | |
| 8. | Geçen hafta boyunca, deriniz eşiniz veya yakın arkadaşlarınız ya da akrabalarınızla ne kadar sorun yarattı? | Çok fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Az | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hiç | <input type="checkbox"/> | İlgili değil <input type="checkbox"/> |
| 9. | Geçen hafta boyunca, deriniz cinsel zorluklara ne kadar neden oldu? | Çok fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Az | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hiç | <input type="checkbox"/> | İlgili değil <input type="checkbox"/> |
| 10. | Geçen hafta boyunca, derinizin tedavisi yüzünden ne kadar problem oluştu? (Örn. evinizin kirlenmesi veya zaman kaybı gibi) | Çok fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Fazla | <input type="checkbox"/> | |
| | | Az | <input type="checkbox"/> | |
| | | Hiç | <input type="checkbox"/> | İlgili değil <input type="checkbox"/> |

Lütfen, TÜM soruları cevaplayıp cevaplamadığınızı kontrol ediniz. Teşekkürler.