



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PSORİASİS HASTALARINDA OLUMSUZ ÇOCUKLUK  
ÇAĞI DENEYİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. EMİN GÜNDÜZ  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
PROF.DR. ÜMİT TÜRSEN

MERSİN-2020



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PSORİASİS HASTALARINDA OLUMSUZ ÇOCUKLUK  
ÇAĞI DENEYİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. EMİN GÜNDÜZ  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
PROF.DR. ÜMİT TÜRSEN

MERSİN-2020

## ÖNSÖZ

Beni dünyaya getiren anneme, babama ve sonrasında hayatımın ilk yıllarına eşlik eden ve yüzümde skar bırakarak etkisini daha da pekiştiren kardeşim Ayşegül Gündüz'e, benim ben olmamda, doğa, hayvan ve yaşam sevgisini kazanmamda büyük pay sahibi olan ve aramızdan ayrılan babaanneme ve dedeme minnettarım. İlkokuldan itibaren eğitim ve öğretim süreçlerimde büyük destekleri olan ve bana ufuk kazandıran öncelikle ilkokul öğretmenim Hilmi Bani'ye, sonrasında ailemizin değerli büyüğü İbrahim Yılmaz'a ve kuzenlerim Fatma Gündüz Yıldırım'a, Cem Gündüz'e , Kubilay Gündüz'e, ve Huriye Gündüz'e teşekkürlerimi bir borç bilmekteyim.

Lise öğrenimim sürecinde bana destekleri olan ve beni motive eden Adana Ticaret Borsası Lisesi öğretmenlerime özellikle Feramis Kaymak'a, Osman Güngör'e ve Latif Özdemir'e teşekkür ederim.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesindeki 6 yıllık eğitim sürecimde bana emekleri olan ve bana ufuk sağlayan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Dermatoloji uzmanlık eğitim sürecimin ilk yıllarında beni eğiten, poliklinikte hasta bakmayı, zor vakalarda doğru ayırıcı tanıları düşünmeyi, temel histopatolojiyi öğreten ve ilk perforan dermatozlu bir hastaya doğru tanı koyduğumda beni oldukça motive eden Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesindeki değerli hocalarımdan Prof. Dr. Alpaslan Acar'a; en zor vakaların bile en basit yaklaşımla çok kolaylaşabileceğini, algoritmik yaklaşımlarla lezyonlara olabildiğince yakından bakarak tanı koyulabileceğini öğreten, ilk İmpetigo Herpetiformis vakasını milimetrik püstüllere çok yakından loop aracılığı ile bakarak tanı koymama yardım eden; yaşam, bilim, din, felsefe, sanat, müzik ve diğer birçok konularda birlikte sohbetlerimiz olan çok sevgili hocam Prof. Dr. Varol Lütfullah Aksungur'a; epikriz kavramının, doğru ve düzenli epikriz yazmanın bir hekimin en önemli ve en titiz yapması gereken işlerden biri olduğu düsturunu bana kazandıran, yine ayırıcı tanıları konusunda bana büyük emekleri olan ve tez savunma sınavı jürimde de olan sevgili hocam Prof. Dr. Yaşar Gül Denli'ye; temel dermoskopik bilgileri öğreten hocam Doç. Dr. Aydın Yücel'e, insancıl yaklaşımıyla bölüm başkanlığında saygı duyduğum

hocam Prof. Dr. Mehmet Karakaş'a ve Balcalı hastanesindeki hocalarımdan Bilge Fettahlıoğlu Karaman'a teŖekkürlerimi bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimimin son 3 yılını geçirip uzmanlık eğitimimi tamamladığım Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana bilim dalındaki hocalarımdan bana hem iyi bir dost ve hem iyi bir hoca olan, ne kadar hata yaparsam yapayım hatalarımı olgunlukla, kırmadan ve güzel bir üslupla karşılayan çok değerli hocam Prof. Dr. Ayşın Köktürk'e; bilimsel konularda ufkumu genişleten, kongre sunumlarında görev alma imkanı veren ve aynı zamanda tez danışmanım olan sayın hocam Prof.Dr. Ümit Türsen'e; olgunluğu, insancıl yaklaşımı, kedileri ve hayvanları çok sevmesi; hiç bıkmadan, usanmadan onların yardımına koşmasıyla hayran olduğum ve bilgilerinden faydalandığım sevgili hocam Prof. Dr. Güliz İkizoğlu'na; bölüm başkanımız Prof.Dr. Ayça Cordan Yazıcı'ya, bana kazandırdıkları bilimsel perspektif ve bilgilerle beni zenginleştiren hocalarım Prof.Dr. Tamer İrfan Kaya ve Prof. Dr. Kıymet Baz İnan'a minnettarlığımı belirtir ve teŖekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ÖZET</b>  | <b>5</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>  | <b>9</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>   | <b>13</b> |
| 2.1. Psoriasis   | 13        |
| 2.1.1. Giriş ve Tarihçe  | 13        |
| 2.1.2 Epidemiyoloji  | 15        |
| 2.1.3 Klinik Özellikler  | 18        |
| 2.1.3.1 Histopatoloji  | 18        |
| 2.1.3.2 Etyopatogenez  | 25        |
| 2.1.3.3 Klinik Varyantlar, Komorbiditeler ve Ayırıcı Tanılar                       | 30        |
| 2.1.3.3.1.1. Psoriasis Vulgaris  | 31        |
| 2.1.3.3.1.2. Guttat Psoriasis  | 32        |
| 2.1.3.3.1.3. Eritrodermik Psoriasis  | 33        |
| 2.1.3.3.1.4. Palmoplantar Psoriasis  | 33        |
| 2.1.3.3.1.5. Psoriatik Artrit, Eklem Tutulumu                                      | 33        |
| 2.1.3.3.2 Püstüler Psoriasis   | 35        |
| 2.1.3.3.2.1 Jeneralize Püstüler Psoriasis (Von-Zumbusch)                           | 35        |
| 2.1.3.3.2.2 İmpetigo Herpetiformis (Gebeliğin Püstüler Psoriasis)                  | 35        |
| 2.1.3.4. Komorbiditeler  | 36        |
| 2.1.3.5. Ayırıcı Tanılar <sup>132</sup>  | 37        |
| 2.1.3.6 Psoriasis Tedavi   | 38        |
| 2.1.3.6.1 Konvansiyonel (Geleneksel) Sistemik Tedaviler                            | 38        |
| <b>3. PSİKODERMATOLOJİ VE OLUMSUZ ÇOCUKLUK ÇAĞI DENEYİMLERİ (ACE)</b>              | <b>43</b> |
| <b>3.1 Psikolojik Etiyolojinin Baskın Olduğu Durumlar</b>                          | <b>47</b> |
| <b>3.2 Psikodermatolojik Hastalıklar (Koo ve Lee)</b>                              | <b>48</b> |
| <b>3.3 PSİKODERMATOLOJİK HASTALIKLAR (Harth ve ark.)</b>                           | <b>48</b> |
| 3.3.1 Primer olarak psikolojik/psikiyatrik olan dermatozlar                        | 48        |
| 3.3.2 Seyirleri Psikolojik Etkilere Açık Olan, Multifaktöryel Kaynaklı Dermatozlar | 48        |
| 3.3.3 Şekil Bozucu veya Ciddi Hastalıklara Bağlı Psikiyatrik Dermatozlar           | 49        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.4 Fiziksel İstismar   | 55        |
| 3.5 Cinsel İstismar   | 56        |
| 3.6 Duygusal/Psikolojik İstismar  | 56        |
| 3.7 İhmal   | 56        |
| 3.7.1 Fiziksel İhmal:   | 57        |
| 3.7.2 Duygusal İhmal  | 57        |
| 3.7.3 Tıbbi İhmal:  | 57        |
| 3.7.4 Eğitimsel İhmal:  | 57        |
| 3.7.5 Sosyal Desteğin İhmal Edilmesi:   | 57        |
| <b>3.8. EV İÇİ SORUNLAR</b>   | <b>57</b> |
| <b>3.9 ŞİDDETİN YAYGINLIĞI</b>  | <b>58</b> |
| 3.9.1 İstismarın Fiziksel Sonuçları   | 59        |
| 3.9.2 Cinsel sağlık ve üreme sağlığı sonuçları:   | 59        |
| 3.9.3 Psikososyal ve Davranışsal Problemler:  | 59        |
| 3.9.4 Koruyucu Önlemler   | 61        |
| <b>4. PSORİSİS, OTOİNFLAMATUAR, OTOİMMÜN HASTALIKLAR VE OLUMSUZ ÇOCUKLUK ÇAĞI DENEYİMLERİ (ACE)</b>   | <b>65</b> |
| <b>5. ACE-TR ANKETİ VALİDİTE VE RELİABİLİTE (GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİK) ÇALIŞMALARI</b>  | <b>71</b> |
| <b>6. GEREÇ VE YÖNTEM</b>   | <b>72</b> |
| 6.1 Olgü Seçimi   | 72        |
| 6.2 Araştırma Etik Kurul İzni   | 72        |
| 6.3 Psoriasis Şiddet İndeksi Tanım ve Tedavi Hedefleri  | 72        |
| <b>6.3.1 Hafif Plak Psoriasis VYA <math>\leq 10</math> / PAŞİ <math>\leq 10</math> / DGD <math>\leq 2</math> ve DYKİ <math>\leq 10</math></b> | <b>73</b> |
| <b>6.3.2 Orta-Şiddetli Plak Psoriasis VYA <math>\leq 10</math> / PAŞİ <math>\leq 10</math> / DGD <math>&gt; 2</math> ve DYKİ</b>              | <b>73</b> |
| 6.3.3: VYA $> 10$ / PAŞİ $> 10$ / DGD $> 2$ ve DYKİ $> 10$  | 74        |
| 6.3.4 Tedavi Hedeflerinin Tanımlanması  | 75        |
| 6.3.5 PAŞİ ve Diğer Şiddet İndeksi Ölçme Yöntemleri   | 76        |
| 6.3.5.1 Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ)   | 76        |
| <b>7. YAŞAM KALİTESİ KAVRAMI VE DERMATOLOJİDE YAŞAM KALİTESİ</b>  | <b>78</b> |
| 7.1. Genel Sağlığa özgü testler   | 80        |
| 7.2 Dermatoloji alanında birden çok hastalık/durum için kullanılan testler  | 80        |

|  |            |
|--|------------|
| 7.3 Bir dermatolojik hastalığa özgü testler                | 81         |
| <b>8. DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTESİ İNDEKSİ (DYKİ)</b>        | <b>82</b>  |
| <b>9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ</b>                             | <b>84</b>  |
| <b>10. BULGULAR</b>  | <b>85</b>  |
| 10.1 Hasta Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri         | 85         |
| 10.2 Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri                  | 86         |
| 10.3. Hasta Gruplarının ACE skoruna göre değerlendirilmesi | 87         |
| <b>11. TARTIŞMA</b>  | <b>89</b>  |
| <b>12. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                               | <b>107</b> |
| <b>13. KAYNAKLAR</b>                                       | <b>111</b> |
| <b>14. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>                  | <b>156</b> |
| <b>15. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ</b>                     | <b>158</b> |
| 15.1 Fotoğraflar Dizini                                    | 158        |
| <b>16. TABLOLAR DİZİNİ</b>                                 | <b>159</b> |



## ÖZET

### Psoriasis Hastalarında Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimleri

Birçok psikiyatrik bozukluğun çocuklukta psikolojik travmalar ile ilişkili olabileceği iyi bilinmektedir. Son çalışmalarda bazı kronik cilt hastalıklarının oluşmasında da çocukluk çağı travmalarına maruz kalmanın neden olabileceği düşünülmektedir. Klinik çalışmamız, kronik ve rekürren bir dermatoz olan psoriasisin olumsuz çocukluk çağı deneyimleriyle bir ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır. Psoriasis tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üstü 249 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların %44,6'sı kadın, %55,4'ü erkek olmak üzere yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, psoriasis tipi, PASI (Psoriasis Area Severity Indeks) (Psoriasis Aktivite Şiddet İndeksi) skoru, ACE (Adverse Childhood Experiences) (Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimleri) skoru ve DLQI (Dermatology Life Quality Index) (Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi)' ya göre sınıflandırmalar yapıp ve mevcut değişkenler arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. Standardizasyon gerekliliği sebebiyle PASI skoru ve DLQI dermatologun ilk anamnezi ve subjektif klinik muayenesi sonrasında hastalığın şiddetini değerlendirmede temel enstrümanlar olarak kullanıldı, sonrasında olumsuz çocukluk çağı deneyimlerini değerlendirmek için ACE skor anketi hastalara yöneltildi. Tüm katılımcılar olumsuz çocukluk çağı deneyimleri puanını (ACE puanı) ölçen ve 10 sorudan oluşan belirli bir anket doldurdu. ACE anketi şunları değerlendirmekteydi: istismar (fiziksel, duygusal, cinsel), ihmal (fiziksel, duygusal), ev halkı işlev bozukluğu (evde zihinsel rahatsızlık olan aile üyesi varlığı, boşanma, anne şiddetine maruz kalma, tıbbi bakımdan mahrum kalma, hapsedilmiş akraba ve madde kötüye kullanımı olan aile üyesi varlığı). Hastalar ACE skor değerlerine göre 3 alt gruba ayrıldı: 0,1 ve  $\geq 2$ . Çalışmadaki istatistiksel veri sonuçlarına göre ACE skoru yüksek olan hastalarda PASI skorlarının ve DYKİ değerlerinin de yüksek olduğu saptandı. ACE ve DYKİ değerleri cinsiyet açısından incelendiğinde skorların kadınlarda daha yüksek olması otoimmün ve otoinflamatuvar kökeni olan hastalıkların etyopatogenezinde cinsiyet faktörünün psikoimmünolojik yollarda etki edebileceği düşünülmüş olup, otoimmün hastalıkların etyopatogenezine ve psoriasisin immün ve inflamatuvar yollarına çalışmamızda değinilmiştir. Ayrıca depresyon ve anksiyete bozuklukları ile psoriasisin ortak immunopatolojik yollar içerdiği yönünde bulgular içeren



Çalışmaların da literatürde mevcudiyeti dikkat çekmiştir. Eğitim düzeyiyle hastalığın klinik şiddeti ve DYKİ değerleri arasındaki veriler değerlendirilmiş ve literatürdeki birçok çalışmada da değinildiği gibi eğitim düzeyinin hastalarda önemli bir bileşen olduğu sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak psoriasis kronik bir cilt hastalığı olup, sebepleri halen tam olarak netleştirilemiştir. Psoriasisin sadece fiziksel bir rahatsızlık olmadığı, aynı zamanda psikososyal yükü içinde barındıran bir hastalık olduğu ve bu sebeple de çocukluk döneminde yaşanan travmaların hastaların ileriki yaşamsal dönemlerine olan etkilerinin hafife alınmaması gerektiğine, bütünsel tıp yaklaşımının önemine vurgu yapmaktayız. Psikodermatoloji ve immünopatoloji alanlarında daha spesifik çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz. İstatiksel sonuçlarımızı psikiyatri, psikoloji, sosyoloji, immünoloji, psikoimmünoloji ve ilgili diğer bilim dallarının takdirine sunmaktayız.

**Anahtar Kelimeler:** Olumsuz ocukluk ağı deneyimleri, Psoriasis, ocuk İstismarı, İhmal, şiddet, Aile İi şiddet, Psikodermatoloji

## **ABSTRACT**

### **Adverse Childhood Experiences in Psoriasis Patients**

It is well known that several psychiatric disorders might be related to childhood psychological trauma. Recent studies have associated childhood exposure to trauma to some chronic skin diseases. Our clinical study was to investigate whether the effects of adverse childhood experiences (ACE) have an impact on patients diagnosed with psoriasis. Also, our study was to investigate whether the possible correlation of traumatic experiences with the disease severity, gender, education level, age and psoriasis type. 249 patients diagnosed with psoriasis, aged 18 and over were included in the study. %44,6 of the patients were female and %55,4 of them were male. The severity of the disease was evaluated by considering the international use of PASI (Psoriasis Area Severity Index) score and DLQI (Dermatology Life Quality Index) values other than the clinical evaluation of the dermatologist. The ACE score was evaluated for adverse childhood experiences. All participants completed a specific questionnaire measuring; Adverse Childhood Experiences Score (ACE score). The ACE assesses abuse (physical, emotional, sexual), neglect (physical, emotional), household dysfunction (mental illness, divorce, mother treated violently, opportunity to access medical care, incarcerated relative and substance abuse). Patients were divided into 3 subgroups according to ACE score values: 0,1 and  $\geq 2$ . The severity of psoriasis was estimated according to the Psoriasis Area and Severity Index (PASI), a standardized measuring instrument for psoriasis patients. Also all patients completed questionnaire Dermatology Life Quality Index (DLQI), as subjective effect measuring of disease. Data with high ACE score were found to have high PASI scores and DLQI values. ACE and DLQI values were higher in women than in men, it was suggested that gender factor might have an effect on the etiopathogenesis of psoriasis and the origin of the other autoimmune and autoinflammatory diseases with psychoimmunological pathways. Also studies that draw attention to common immunopathological pathways in patients followed up with depression, anxiety disorders and psoriasis diagnoses are mentioned. In addition to the existing findings, we think that more studies about psychodermatology and immunopathology should be done. At the same time, the data between the

educational level and the clinical severity of the disease and DLQI values were evaluated and it was realized that education level is an important component in patients, as mentioned in many studies in the literature. As a result, psoriasis is a chronic skin disease and its causes are still not fully clarified. We argue that psoriasis is not only a physical disorder, but also a disease that includes psychosocial burden, and therefore the effects of traumas experienced in childhood in the later stages of patients should not be underestimated, the need for a holistic medicine approach. We present our statistical results to the discretion of psychodermatology, pschiatry, pyschology, immunology, sociology and other related disciplines.

**Keywords:** Adverse Childhood Experiences, Child Abuse, Psoriasis, Neglect, Domestic Violent, Pyschodermatology

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri hastalıkları dikkate alındığında, hastalıkların seyrini ve tedavi sonuçlarını etkileyen bilinmeyen bir “X” faktörü daima olmuştur. Kimyasal medyatörler ve membran reseptörleri aracılığıyla birbiriyle çok yakın ilişkide olan deri immün ve sinir sistemleri hakkındaki bugünkü bilgilerimiz duyguların, anıların veya düşüncelerin fiziksel semptom ya da somatik hastalığa dönüştürülmesindeki gerçek mekanizmaları anlamamızı kısmen de olsa sağlamış, psikosomatik dermatoloji'nin ya da güncel deyişle “psikodermatoloji”nin doğup gelişmesine olanak tanımıştır<sup>1</sup>. Bu açıdan değerlendirirsek olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin psikiyatrik ve fiziksel bozuklukların etyolojisinde yer alan faktörlerden biri olduğunu söylememiz mümkündür<sup>1</sup>. Kronik enflamatuvar hastalıkların (örneğin çalışmamızın temeli olan psoriasis hastalığı) çocukluk çağındaki psikolojik stres faktörlerinden etkilendiği bildirilmiştir<sup>2</sup>. Psikodermatolojinin ve psikosomatik dermatolojinin tarihsel süreçteki varlığının Heinroth tarafından “psikosomatik ” olarak kullanılmaya başlanması 1818 yıllarında başladığı kabul edilir<sup>3</sup>. Sistemik çalışma ve yaklaşımlar ise 1930 ve 1940'lı yıllara kadar gecikmiştir. “Anekdotik dönem” olarak anılan bu dönemin en dikkate değer çalışmaları Mac Kenna tarafından yapılmış ve dört temel kişilik yapısı tanımlanarak bu kişilik özelliklerinin neden olacağı dermatozlar tanımlanmıştır. Örneğin obsesif kişilik yapısının anal kaşıntıya yol açabileceği, ya da anne figürü temelinde oluşan sadist-mazoşistik çatışmaların bazı kaşıntıları tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. Bu süreçte Meninger ve Wittkower gibi psikiyatristler ve Obermayer, Stokes gibi dermatologlar psikiyatri ve dermatolojinin birleştiği bu alanda çabalamış ve çalışmalar sunmuş olsalar da bilimsel önermeler nesnel yöntem ve kanıtlarla desteklenemediği için bilimsel çevrelerde genellikle kuşkuyla karşılanmışlardır<sup>4</sup>. Ardından “Metodolojik Dönem” denilen ve psikodermatolojinin rönesansı denilebilecek süreç Korte ve Musaph tarafından başlatılmıştır. Standart ölçek uygulamaları, geniş ölçekli hasta gruplarının değerlendirilmesi ve böylece nesnel bilimsel yöntemlerin kullanılabilmesi gündeme gelmiş ve mümkün olabilmektedir. Amsterdam doğumlu bir psikiyatr olan Herman Musaph psikodermatolojinin kurucularından sayılır.

Musaph 1953'te Amsterdam üniversitesinde psikodermatoloji bölümünün başkanı olmuştur. Musaph'ın psikanaliz konusundaki bilgi ve deneyimleri deri hastalıklarında ruhsal, emosyonel faktörlerin rolünün de artık daha ayrıntılı irdelenmesine ve anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Özellikle psoriasis, artefakt dermatiti ve kaşıntı ile ilgili çalışmaların daha fazla ortaya çıkmasına öncülük etmiştir. Bu konudaki en iyi ve kapsamlı örneklerden biri 1964'te yayınlanan "Itching and scratching, Psychodynamics in Dermatology" (Kaşıntı, kazıma, tırmalama - Dermatolojide Psikodinamik) olmuştur<sup>3</sup>. Viyana'da 1987'de ilk uluslararası psikodermatoloji kongresi yapılmıştır. Sonrasında 1993'te yine Viyana'da Avrupa Psikiyatri ve Dermatoloji Derneği kurulmuştur. Bugün uluslararası önem kazanan dernek çalışmaları giderek artmakta olan bir ivme ile devam etmektedir.

Psikodermatoloji çalışmalarındaki çözülmesi gereken ana sorunlardan birisi ruhsal ve bedensel hastalık belirtilerinin esasen tam olarak nereden kaynaklandığının bilinmesi, nedensel veya tepkisel olanların ayırt edilebilmesidir. Ana hatlarıyla bakıldığında deri hastalıklarının oluşumu ve tedavisi psikiyatri zeminine kayıyorsa "psikosomatik", deri hastalığı ön plandaysa ve ruhsal belirtiler buna bağlıysa "somatopsişik" hastalıktan söz etmek mümkün olmuştur<sup>5</sup>. Ancak çok sayıda hastalık varlığı nedeniyle birçok farklı sınıflama çabaları olmuştur, ilk sınıflama girişimleri dermatolog ve aynı zamanda psikoanalist olan Caroline Koblenzer tarafından 1982'de yapılmıştır.

Sonuç olarak psikodermatoloji alanındaki gelişmeler dikkate alındığında Caroline Koblenzer ile devam etmekte olan psikosomatik sınıflandırmalarda dermatoloji alanında çalışan hekimler olarak kronik dermatozların psikosomatik sınıflandırmalarda ön plana çıktığını fark etmekteyiz. Kronik dermatozlardan ön plana çıkan hastalıklardan biri olan ve çalışmamızın temelini oluşturan psoriasis hastalığının da etyolojisi hala tam olarak net değildir. Psoriasis hastalığı günümüzde genetik olarak geliştiği varsayılan, multifaktöryel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, çevresel ve psikolojik faktörler hastalığın başlamasını veya alevlenmesini tetikleyebilir<sup>2,6</sup>. Bu özellikleri nedeniyle, dermatoloji alanında, melanomla birlikte en çok araştırılan ve tedavisinde sürekli yeni seçeneklerin geliştirildiği bir hastalık haline gelmiştir.

Bilimsel araştırmalar, bir yandan hastalığın derinin ötesinde, farklı ve önemli komorbiditelerini anlamamıza, diğer yandan da immünopatogenezdeki

önemli ve temel molekülleri hedefleyen çok sayıda yeni tedavi ajanının geliştirilmesine olanak tanımıştır. Gerçekten de günümüzde psoriasis tedavisi, hiçbir deri hastalığında olmadığı kadar çok tedavi seçeneğini kapsamakta, dahası yeni ajanlar geliştirilmeye devam etmektedir<sup>7,8,9,10</sup>. Bütün bunların sonucunda, psoriasis hastasına yaklaşım kompleks hale gelmiştir. Bu karmaşıklık, düzenli olarak güncellenen kılavuzlar aracılığıyla kısmen aşılabilmekte ve özellikle S3 (Avrupa Psoriasis Sistemik Tedavi Prensipleri ve Rehberi) kılavuz bilgileri, hastaya yaklaşım, tedavi seçimi ve izlem konusunda son derece yardımcı olabilmektedir<sup>11</sup>. Ancak dermatologlar, yalnızca dermatolojik tedaviyle yakınma ve bulguları giderme konusunda değil, buna ek olarak, fiziksel ve ruhsal komorbiditelerin önlenmesi, geliştirse erken tanının sağlanıp, tedavisinin düzenlenmesi konularında da aktif rol oynamalıdır<sup>11</sup>. Psikodermatolojik bozuklukların yeni sınıflandırmasına göre, psoriasis hastalığı; fiziksel hastalığın psikolojik faktörlerden kaynaklandığı veya kötüleştiği bir psikofizyolojik hastalık olarak sınıflandırılmıştır<sup>12</sup>. Bir dizi çalışma, psikolojik stres faktörlerine maruz kalmanın psoriasis hastalığının seyrine neden olabileceğini, hastalığı şiddetlendirebileceğini hatta ileri derecede etkileyebileceğini göstermektedir<sup>6,13</sup>. Son çalışmalar travmatik stres faktörlerine maruz kalmanın, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ile birlikte romatoid artrit, psoriasis hastalığı ve diyabet gibi otoimmün hastalıkların başlaması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir<sup>14</sup>. Çalışmamızda çocukluk çağı olumsuz deneyimlerini değerlendirmek için kullandığımız ACE skor anketi uluslararası validite, reliabilite çalışmaları yapılmış bir ankettir<sup>17</sup>. ACE skoru anketinin kullanıldığı ilk ulusal çalışmamız ise Ulukol ve ark.<sup>15</sup> tarafından yapılmış ve bu anket 2012-2013'te<sup>15</sup> uygulanmıştır. Türkiye'nin beş farklı bölgesinden beş üniversiteden 2,257 öğrenciyi kapsamakta olan çalışmada her soru kategorisinin başında katılımcılara soruların yaşamın ilk 18 yılındaki deneyimlerle ilgili olduğu anlatılmıştır. Metodoloji ve çalışmanın tanımları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2006 yılında yayınladığı<sup>16</sup> çalışmaya göre belirlenmiştir. Çalışmada belirli bir cut-off (kesme değeri) yoktur<sup>17</sup>, bu nedenle çalışmada CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (Hastalıkları Kontrol etme ve Önleme Merkezleri) - Kaiser (CDC - Kaiser) verilerinin karşılaştırmalı analizlerinde kullanıldığı şekilde ACE skoru değerine göre hastalar 0, 1, 2, 3 ve 4 ve yukarısı olarak 5 alt gruba ayrılmıştır<sup>17</sup>. Bizim

çalışmamızda ise hastalar ACE skor değerlerine göre 0,1 ve  $\geq 2$  şeklinde 3 alt gruba ayrılmıştır. Validite ve reliabilite anket, ölçek içeren çalışmalarda önemli bir kriter olup bir çalışmada uygulanmakta olan soruların ve diğer verilerin yöneltildiği popülasyondaki geçerlilik ve güvenilirlik oranlarını yansıtmaktadır. Bu oranların uluslararası boyutta çok merkezli çalışılarak geçerlilik, güvenilirlik düzeylerinin uygun olanlarının ulusal olarak da değerlendirilmesi mümkündür.

ACE skor anketinin validite ve reliabilite ile ilgili Türkiyede yapılan çalışmalardan bahsedecek olursak Gündüz ve ark<sup>17</sup> 2018 yılında yaptıkları çalışmada geçerlilik testlerinden anlamlı veri sonuçları almışlardır. Psoriasis hastalığı da dahil olmak üzere bir dizi psikosomatik cilt hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran geniş çaplı başka bir çalışmaya göre de psikosomatik hasta grubunda stresli yaşam olaylarının aracılık ettiği öznel duygusal ihmalin etkisinin psikosomatik hastalıklara karşı savunmasızlığı artırdığını düşündüren anlamlı derecede yüksek duygusal ihmal puanları gösterilmiştir<sup>18</sup>. Bu da bize ihmal ve travmatik stres faktörlerine maruz kalmanın daha önce de belirttiğimiz gibi psoriasis hastalığının başlangıcını ve/veya seyrini etkileyebileceğini göstermektedir, bu nedenle geçmişte yaşanmış travmatik olayların rolünü ve hastalığın etyolojisi ve klinik şiddeti üzerindeki olası etkilerini ve bu etkilerin boyutunu açıklamak önemlidir. Halihazırda psoriasis hastalığının etyolojisi tam olarak net değildir ve çocukluk çağı travmalarının da etyolojide ne derece rol aldığı konusunda veriler hala azdır. Bu sebeplerle olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin psoriasis ile ilişkisini araştırmak önem arz etmektedir. Literatürde çocukluk çağı travmatik deneyimleri ile psoriasis'e spesifik ya da psoriasis de içeren kapsamlı çalışmalarda ACE skorunun psoriasisin klinik ölçütlerle (PASI skoru, DYKI, psoriasis tipi) ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi değişkenlerle direkt karşılaştırma ve değerlendirilmesi, değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon olup olmadığı yönünde araştırma yapılmamış olup, çalışmamızla bu verileri ve korelasyonları değerlendirmeyi planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Psoriasis

#### 2.1.1. Giriş ve Tarihçe

Psoriasisin kronik tarihi, lepra ve diğer enflamatuar cilt bozukluklarıyla aynı durum olarak düşünüldüğü eski zamanlarda başlar. Psoriasis hastalığının farklı bir antite olarak tanımlanması, birçok hastalığın farklı kategorilere ayrılmaya başladığı 19. yüzyıla kadar gerçekleşemedi. 1960'larda ve 1970'lerde histopatolojik açıklamalar psoriasisin patofizyolojisine biraz ışık tutsa da hastalığın birçok yönü bugüne kadar hala bilinmezliğini korumaktadır. Bechet 1936 yılında<sup>19</sup> psoriasis için "Psoriasis, dermatologların egosu için bir panzehirdir." ifadesini kullanmıştır. Patofizyolojisinin tam olarak anlaşılabilmesi göz önüne alındığında, psoriasis hastalığı tedavileri de tarihsel süreçte tesadüfen keşfedilmiştir. Erken dönem klinisyenlerinin diğer hastalıklar ve durumlar için ilaç reçete ettiği hastalarda aynı ilaçları kullanan psoriatik hastalarda da iyileşme gözlemlenmesi tedavide keşiflere ve ilerlemelere yol açmıştır. Anlayışımız arttıkça bu tesadüfi keşifler, spesifik immünolojik süreçlerin ayrıntılı hedeflenmesine dönüşmüştür. Bu yeni yönlendirilmiş tedaviler, psoriasis ve diğer immün ve enflamatuar aracılı hastalıkların patofizyolojisinin ve tedavilerinin yönlerini açıklığa kavuşturmaya başlamıştır<sup>20</sup>. Psoriasis hastalığının isminin tanımlanmasının kökleri Antik Yunan'da yatmaktadır. Tıp alanına öncülük eden Yunanlılar cilt hastalığını psora, lepra ve leichen kategorilerine ayırdılar<sup>21</sup>. Psora kaşıntıya atıfta bulunurken, lepra Yunanca lopus (epidermis) ve lepo (ölçek) kelimelerinden türetilmiştir<sup>22</sup>. Hipokrat (MÖ 460–377) cilt bozukluklarının tanımlarını yazan ilk yazarlardan biriydi. Sedef hastalığı, cüzzam ve diğer enflamatuar cilt bozukluklarının kuru, pullu, şekil değiştiren klinik formlarını tanımlamak için "lopoi" kelimesini kullanmıştır<sup>23</sup>. Hipokrat'ın eserlerine benzer şekilde, Eski Ahit ve İncil metinleri de birçok kutanöz bozukluğun tanımlarını bir araya getirdi. İncil'deki "tsaraat" veya "zaraath" terimi, lepra ve psoriasis de dahil olmak üzere bir dizi cilt durumu için tanımlanmıştır<sup>20</sup>. Tarihte lepralı ve psoriasisli hastaların sık sık ilahi olarak cezalandırıldıkları düşünüldü ve psoriasis ve cüzzamdan muzdarip olanlara çeşitli zulümler uygulandı<sup>24,25</sup>. Birçok tarihçi, Romalı düşünür Celsus'un (yaklaşık M.Ö.25- MS 45) papüloskuamöz hastalıkların ilk klinik tanımını yaptığını düşünmektedir<sup>19,21,24</sup>. Celsus impetiginleri tanımladı ve ikinci impetigo



türünün pullarla kaplı kırmızı deri ile karakterize edildiğini belirtti. Bu tanım psoriasis gibi bir tür papüloskuamöz hastalık tanımıyla birlikte önerilmiştir<sup>26</sup>. Galen ise (MS 133–200) ilk önce sedef hastalığı terimini kullandı, ancak açıklaması şu anda sedef hastalığı dediğimiz bozuklukla tutarlı değildi. Sedef hastalığını, göz kapaklarının ve skrotumun kaşıntılı, pullu bir cilt hastalığı olarak tanımladı. Psoriasis terimini kullansa bile tanımının artık büyük olasılıkla seboreik dermatiti temsil ettiğine inanılmaktadır<sup>23,24,27</sup>. Tüm enflamatuar cilt hastalıklarının gelişigüzel gruplanması, spesifik özelliklerinin ayırt edilmemesi, tarihte sedef hastalarının damgalanmasına yol açmıştır. Yüzyıllar boyunca, sedef hastalığı olan hastalar, cüzamlarla aynı zalimce muameleyi gördü. Bu hastalar diğeri nşanlara yaklaşmalarını duyurmak için bir çan veya tokmağı yanlarında taşımak zorundaydı ve özel bir elbise giyerek korunmak zorundalardı. Ayrıca, sadece cüzamlı veya sedef hastalığının var olduğu kabul edilen kişiler ancak cüzamlı veya sedefli başkalarına dokunabilir veya ancak onlarla yemek yiyebilirlerdi. Bu tarihsel bilgilerden anlaşıldığı kadarıyla belirtilen tarihsel süreçlerde psoriasis ve lepra hastaları birlikte yemek yemek ve diğeri sosyal aktivitelerini (ne kadar ve nasıl ifade edebildikleri net olmamakla birlikte) sadece birlikte ve aynı ortamlarda ifade etmek zorunda kaldılar. Kilise tarafından lepra ve psoriasis olan hastaların isimlerine mezarlıklar yaptırılıp resmi olarak ölü kabul edildikleri dönemler bile olmuştur.

Fransa kralı Phillip 1313'te, psoriasis ve lepra hastalarının kazıkta yakılmalarını emretmiştir<sup>19</sup>. Sedef hastalığının farklı bir antite olarak ayırt edilebilmesi için 1809'da Willan, şimdiki psoriasis hastalığı olarak bildiğimiz özelliklerin ayrıntılarını oluşturarak Celsus'un papuloskuamöz koşullarının tanımını temel aldı. Bununla birlikte Willan, sedef hastalığı ve cüzam karışıklığı sürerken "lepra vulgaris" terimi altında modern sedef hastalığını tanımlamıştır. Lepra vulgarisi, dizlerde en sık görülen ve tırnak çukurluğu ile ilişkili, gümüşü beyaz ölçeğe sahip genişlemiş, keskin bir şekilde sınırlanmış eritematöz plaklar olarak tanımlamıştır<sup>27,28</sup>. Willan'ın tanımından sonraki on yıllar boyunca, bazı yazarlar sedef hastalığı<sup>21,29,30</sup> terimini kullanmayı tercih ederken, diğeri lepra<sup>28,31</sup> terimini seçtiler. Doktorlar sedef hastalığı kelimesi ve sedef hastalığı ifadesini benzer kutanöz belirtilere sahip hastalıklardan ayırt etme yeteneği konusunda netlikten yoksunlardı. Sonunda Gibert ve Hebra, Willan'ın tanımını sedef hastalığı terimiyle eşleştirdi ve bu durum birçok karışıklığı beraberinde

getirdi. Sedef hastalığı nihayetinde ayrı bir hastalık olarak kabul edildi ve bu gelişme de psoriatik hastaların sosyal anlamda daha iyi algılanmasına ve daha az damgalanmalarına yardımcı oldu.

Kitaplarında Gibert (1797-1866) sedef hastalığı terimini kullandı, sekonder (ikincil) sifilizi bulaşıcı bir antite olarak tanıdı ve klinik sendrom olarak pityriasis rosea tanımını geliştirdi. Gibert'in önemli yayınları arasında papüloskuamöz hastalıklar ile ilgili ayırıcı tanımlara dair kapsamlı açıklamalar vardı<sup>24,29,32</sup>. Gibert'in çalışmalarından kısa bir süre sonra 1841'de Hebra, sedef hastalığının klinik tablosunu cüzzamdan ayırdı. Sadece 165 yıl önce gerçekleşen bu ayırt edici gelişmeler, klinik tanımlama ve sınıflandırmalar psoriatik hastaların aşırı zulümden, stigmatizasyondan özgürleşmelerine nihayet zemin hazırlamıştır<sup>33,34</sup>. Gibert ve Hebra tarafından yapılan klinik ve tanımlayıcı ayrımlar, hastaları doğru bir şekilde teşhis etmek ve kişiye özel tedaviler geliştirmek için zorunluydu<sup>20</sup>.

### 2.1.2 Epidemiyoloji

Psoriasis toplumda %2-3 oranında, sıkça rastlanılan, remisyon ve relaps dönemleriyle seyreden, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır<sup>35,36</sup>. Görülme sıklığının tepe yaptığı yaş grupları, ortalama 16-22 ve 57-60 olmakla birlikte olguların %30'unda ilk bulgular 15 yaşından önce başlamaktadır<sup>37,38,39</sup>. Bu durum, çocuk hastaların tüm eğitim dönemi ve sonraki yaşamını psoriasisle sürdürmesine ve erişkine kıyasla çok daha yoğun psikososyal sorunlara maruz kalmasına neden olmaktadır<sup>40,41</sup>.

Birinci dereceden akrabalarda psoriasis yaklaşık %40 oranında saptanmakta olup bu gerçeklik sebebiyle çocuklarında da psoriasis gelişebilme olasılığı, ebeveynlerin kaygı düzeyini arttırmaktadır<sup>37,42</sup>. Erişkin psoriasisin aksine çocukluk döneminde kız hastaların daha yüksek oranda etkilendiği görülmüştür<sup>224,388</sup>.

Çocukluk çağında başlangıç için saptanan zirve yaşı Hindistan ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda 6-10 yıl arasında belirlenirken, Avustralya ve Orta Doğu'da yapılan çalışmalarda başlangıç için zirve yaşı 4 olarak saptanmıştır<sup>389-392</sup>.

Ülkemizde Seyhan ve ark. kız/erkek hasta oranını 1,7 olarak bulmuşlardır<sup>394</sup>. Çin, Hindistan ve Avustralya serilerinde ise erkek çocuklar daha yüksek bir oranda etkilenmektedirler<sup>389,391-393</sup>.

Psoriasis hastalığı dünya çapında yaklaşık 125 milyon kişiyi etkileyen önemli bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir<sup>43</sup>. Yetişkin popülasyonlarındaki yaygınlık tahminleri ABD'de % 0.91 ile Norveç'te ise % 8. 5 arasında değişmektedir<sup>44</sup>. Şu anda, psoriasis epidemiyolojisi hakkındaki bilgilerimiz bir çok kola ayrılmıştır ve bütünlükten yoksundur. Bu parçalanma popülasyonlar arasında karşılaştırma yapmak ve sonuçta hastalığın küresel düzeyde etkisi ile ilgili sonuçlar çıkarmak isteyen araştırmacılar için zorluklar yaratmaktadır. Psoriasis hastalığı prevalansı ve insidansı ile ilgili toplanan verilerin çoğu Avrupa ülkeleri, İngiltere ve ABD'den gelmektedir, bu nedenle psoriasis hastalığı epidemiyolojisi konusunda önde gelen, birleşik, küresel bir epidemiyolojik kaynak için hala bir talep vardır. Küresel bir kar amacı gütmeyen belirlenen Uluslararası Psoriasis Konseyi (The International Psoriasis Council), psoriasisin epidemiyolojisinin sağlıklı bir şekilde saptanması için GPA (Küresel Psoriasis Atlası) oluşturarak 9 Eylül 2015 tarihinde Avrupa Dermatolojik Araştırmalar Derneği, Rotterdam, Hollanda'nın 45.'si düzenlenen toplantısında bu konuyla ilgili sempozyumu başlattı. Toplu olarak, bu sunumlar psoriasisin epidemiyolojisinin değerlendirilmesi ile ilgili zorlukları vurgulamış ve küresel ölçekte psoriasis hastalığı yükünü netleştirmek için yetkili bir kaynağa acil ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır.

Psoriasis olan hastalar, immün sistem aracılı enflamatuar hastalıkları olan diğer birçok hastalıkta olduğu gibi yüksek derecede morbidite yaşarlar ve otoimmün muadillerinin aksine "invisible inflammation" (görünür olmayan yangı) olarak tanımlanan yangısal süreçlerle psoriasis olan hastalar oldukça görünür etkilere sahiptir ve bu özelliklerinden dolayı sosyal damgalanmaya daha fazla maruz kalırlar. Dünya Sağlık Örgütü son zamanlarda psoriasis hastalığını ciddi, kronik, sık şekil ve klinik değiştirebilen, hastada kısıtlılık yaratan, hastayı sosyal açıdan devre dışı bırakabilen, bulaşıcı olmayan bir hastalık olarak ilan etti ve tanıdı<sup>45</sup>. Dünya Sağlık Örgütü de sosyal hastalıkları doğru bir şekilde tahmin etmek için psoriasis hastalığının da yaygınlığını, insidansını belgeleyen veri toplama ihtiyacını vurgulamıştır<sup>45</sup>. Etkili psoriasis bakım ve yönetim mekanizmaları gelişmesine rağmen bireysel ve ulusal anlamda hastalık yükü ile

karmaşık finansal ve sosyal maliyetler arasındaki dengesizlik hala devam edebilmektedir.

GPA (Global Psoriasis Atlası), kaynak yetersizliği olan ortamlarda ve gelişmiş ülkelerde ulaşılması zor popülasyonlarda hastalık yükünü tanımlamaya yardımcı olacak veriler sağlamak amacıyla oluşturulmuş bir konsensustur. Nihayetinde, bu kaynağın küresel olarak psoriasis hastalığı için sağlık planlamasının iyileştirilmesini ve eşitliğini sağlaması beklenmektedir<sup>46</sup>.

Türkiye’de yapılan bir çalışmaya göre<sup>47</sup> psoriatik hastalarda klinik ve sosyodemografik özellikler değerlendirilmiş olup sonuçlar Güney Amerika ve Almanya ile benzer saptanmıştır. Kadınlarda daha fazla görülmekte ve ortalama başlangıç yaşı kadınlarda daha düşük saptanmıştır. Pozitif aile öyküsünün erkeklerde daha sık saptandığı popülasyonlarda PASI skorları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Plak tip psoriasis en sık görülen tip olup psoriatik artrit Türk popülasyondaki psoriasis hastalarında oldukça nadir görülmüştür. “Nail pitting” bulgusu en sık saptanan anormallik olarak saptanmıştır<sup>47</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2016 yılında yayınladığı psoriasis raporuna göre tekrar genel olarak psoriasis insidansı ile ilgili çalışmaların güvenilirliğinin sorgulanabilir olduğu, şüpheyle yaklaşılmaya devam edilmesi gerektiği belirtilmiştir<sup>48</sup>.

Çalışmaların büyük çoğunluğu insidans üzerinde odaklanmıştır. 20 ülke için yaygınlık oranlarını tahmin eden 68 tam makale ve rapor içeren bir literatür derlemesi değerlendirilebilmiştir. Nispeten bu derlemeden de anlaşıldığı üzere içerdikleri veriler oldukça farklı olup bu değerlerin birbirleriyle karşılaştırılmaları son derece zordur. Çalışma metodolojisi ve sınırlamalardaki ana problemler, prevalans (nokta prevalansı, kümülatif prevalans, dönem prevalansı), hastalığın vaka tanımı (kendi kendine bildirilen, teşhis edilen doktor tarafından bildirilen), incelenen nüfus yaşları (sadece çocuklar, sadece yetişkinler, herhangi bir yaş grubu) ve örnekleme teknikleri (anketler, klinik muayeneler, anket, klinik muayene kombinasyonu, kayıt defteri verileri) bir çok değişkenler karşılaştırmaların sağlıklı olması önündeki engellere örneklerdir. Coğrafi enlem ile psoriasis arasında oldukça zayıf bir korelasyon gözlenmiştir.

Bu çalışmaya göre psoriasis en sık Kuzey Avrupa popülasyonlarında görülmekteydi. Norveçte %11,4<sup>49,50</sup> ve Doğu Asya popülasyonlarında da yine benzer sıklıkla görülmekteydi. Bazı çalışmalarda etnik farklılıklar incelenmiş

olup ABD’de yapılan 2001 yılındaki bir araştırmaya göre, Kafkas veya siyah olanlar ve diğerlerinin prevalansları sırasıyla %2,5, %1,3 ve %1 olarak<sup>51</sup> saptanmıştır. 2009-2010 yılları arasında başka bir ABD (Amerika Birleşik Devletleri) araştırmasında ise bu farklılıklar daha yüksekti. Kafkasyalılar, siyahlar, hispanikler ve diğerleri için sırasıyla %3,6, %1,9, %1,6 ve %1,4’lk yaygınlık vardı<sup>52</sup>.

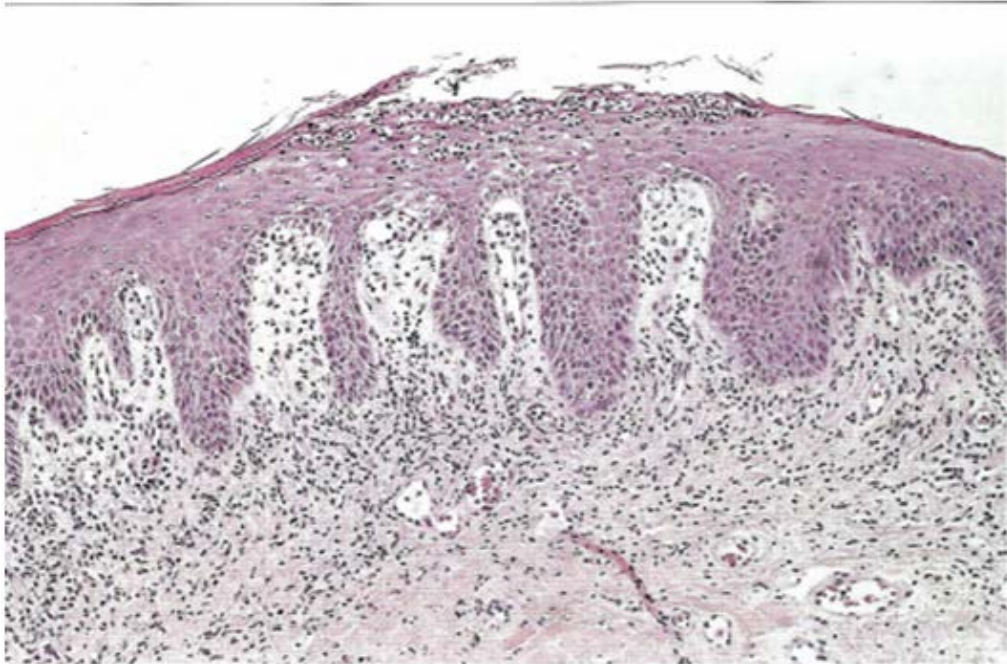
Sonuç olarak psoriasisın epidemiyolojisi konusunda ortak bir konsensus sağlanamamıştır. lkelerdeki psoriasis takip sistemlerinin daha yaygın ve güvenilir ölçeklerde geliştirilmesi ve uluslararası hastalık takip sistemleriyle koordineli olarak verilerin standardizasyonu önemlidir.

### **2.1.3 Klinik zellikler**

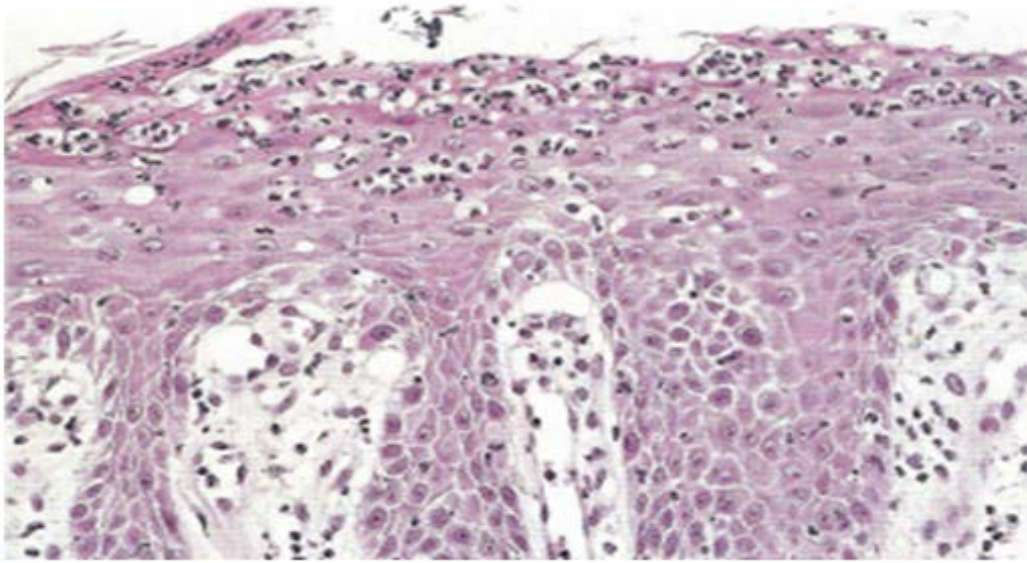
#### **2.1.3.1 Histopatoloji**

Histolojik açıdan psoriasis hastalığı, bireysel bir lezyonun evrimi sırasında değişen dinamik bir dermatozdur, şöyle ki: erken evre, ileri evre ve daha sonraki evre lezyonları şeklinde sınıflandırılabilir ve histopatolojik farklılıklar değerlendirilebilir. Lezyonlar genellikle sadece erken evrede ve ileri plak evrede plak lezyonun marjiniinden alınan biyopsilerde tanısaldır. Munroe mikroabseleri ve Kogoj mikropstlleri psoriasis hastalığı için tanısallarıdır, ancak her zaman mevcut değildirler. Diğer tüm özellikler çok sayıda ekzematöz dermatitlerin histopatolojik bulguları olabilir. Artmış proliferatif aktivite ve keratinositlerin anormal ve hızlı maturasyonu, psoriasis için karakteristik olan histopatolojik bulgulardan hiperkeratoz, parakeratoz, papillar dermis retelerinde uzama, granuler tabakada kayıp ve dermis ve epidermiste nötrofil ve lenfosit infiltrasyonuna yol açar<sup>54</sup>. Erken evrede, papiller dermisteki vasküler yapılar da elongasyon, dilatasyon, dem, perivasküler enflamatuar infiltratlar gözlenir. Bu aşamada epidermis oldukça normaldir<sup>54</sup>. Kısa bir süre sonra, epidermin kalınlaşması (hiperkeratoz) ve artmış proliferasyona bağlı olarak granuler hücre tabakasının kaybı (hipogranulozis) ve yine proliferasyon artışına bağlı olarak nükleuslarını kaybetmemiş olan keratinositlerden oluşan tabaka (parakeratoz) gözlemlenir. Normal keratinositlerde hücre içinden dışarıya salgılanan lipitler aracılığı ile kompakt bir yapı oluşur, bu sebeple epidermis bu kompaktivite sebebiyle intakttır. Psoriasis gelişme sürecinde keratinositlerin bu lipitlerin salınmasında azalma gözlemlenir, zayıf yapışan keratinositler psoriasis

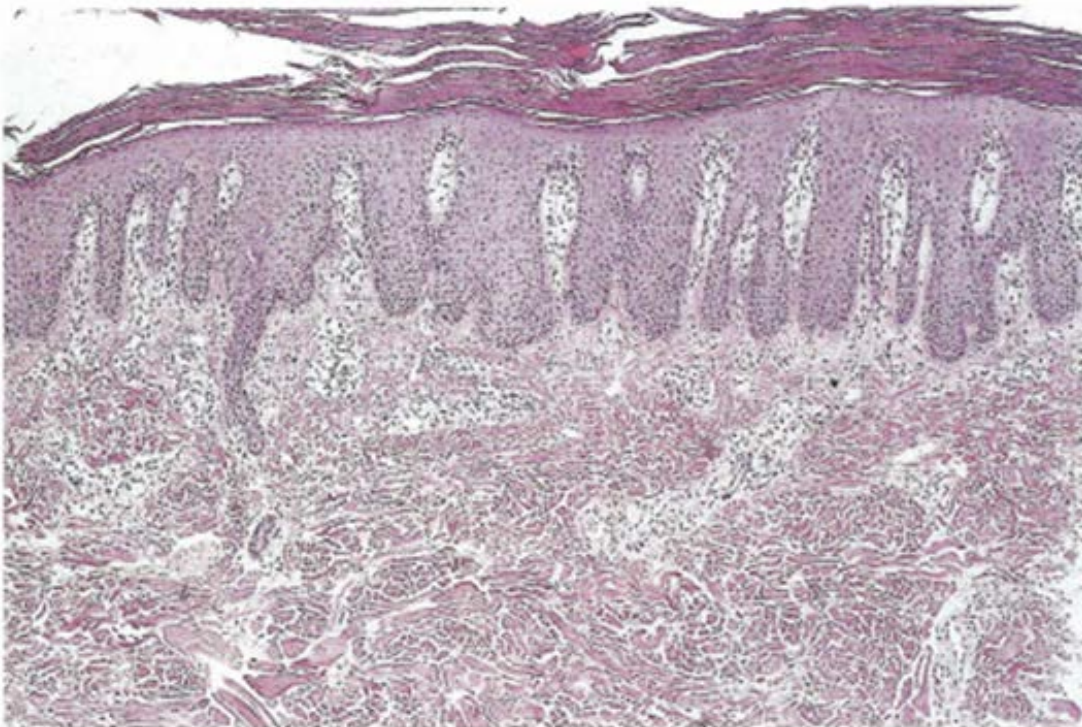
lezyonlarının tipik skuamasyonuna yol açar<sup>55</sup>. Dağınık nötrofiller gözlemlenir. Parakeratoz odaklarında yuva şeklinde bulunan lokalizasyonların kenarı Munroe mikroabselerinin en erken tezahürünü temsil ederler. İleri aşamada stratum spinosumda kalınlaşma (akantozis), stratum granulozum kaybında belirginleşme (hipogranulozis) ve rete sırtlarının elongasyonu ve suprapapiller bölgelerin incilmesi ile "psoriasiform hiperplazi" gözlemlenir. Parakeratoz, granüler tabaka kaybı ile birleşir. Stratum spinosumdaki dağınık nötrofil birikimleri "Kogoj'un süngerimsi (spongiform) püstülü" olarak tanımlanmıştır. Subkorneal apseler, püstüller belirgin olduğunda, hastalık "püstüler psoriasis hastalığı" olarak adlandırılır<sup>56</sup>. Dermal inflamatuvar infiltrasyon arttıkça bulgular daha netleşebilir ve erken lezyonlarda daha önce de değinildiği gibi ileri evrelerde de T lenfositleri, birkaç adet Langherhans hücresine eşlik eden nötrofiller şeklinde gözlemlenebilir. Ayrıca epidermal bazal membran altında, CD11c pozitif makrofajlar gözlenebilir<sup>56</sup>. Nötrofillere ek olarak, T lenfositleri de dermiste primer olarak daha baskın görülmesine rağmen, epidermiste de gözlemlenebilir. İmmunhistokimyasal analizlerle epidermal lenfositlerin daha çok CD8+ lenfositler olmak üzere, dermal lenfositlerin ise periferik kan örneğine benzer şekilde CD4+ baskın, CD4+ ve CD8+ hücrelerin birlikteliği gözlemlenmiştir<sup>55</sup>.



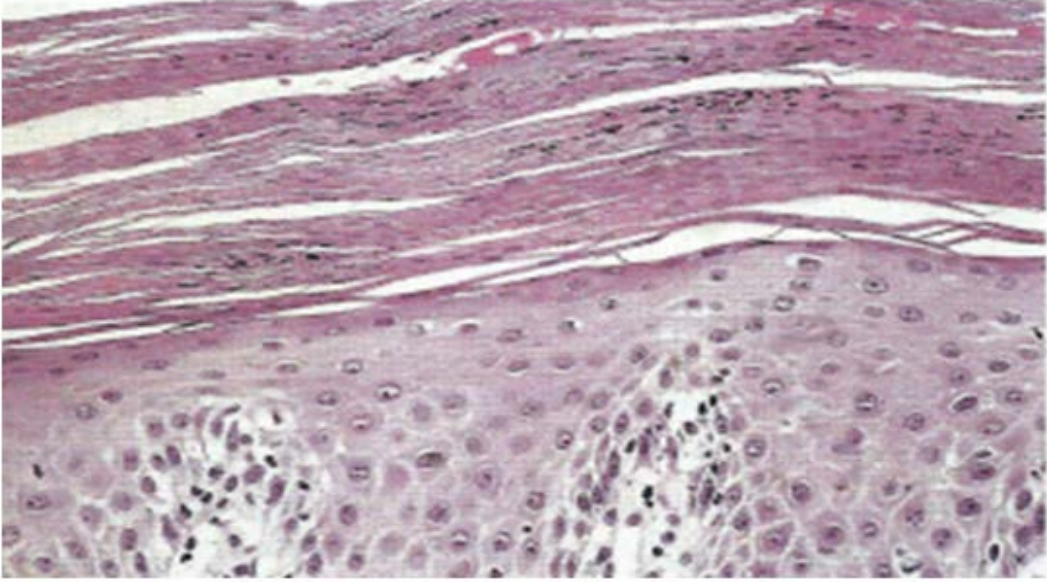
**Şekil 1.a.** Psoriasiform hiperplazi, parakeratotik odakta nötrofiller (Hematoksilen-Eozin 50X)<sup>443</sup>



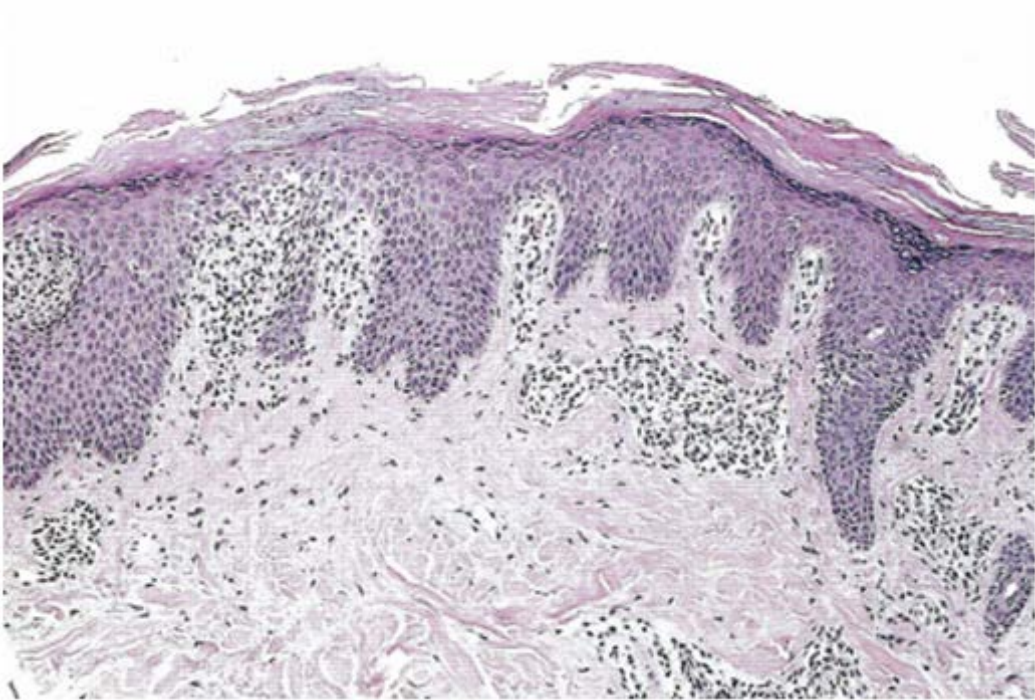
**Şekil 1.b.** Dermal papillalarda tortioz, elonge vasküler yapılar, epidermiste odaksal granüler tabaka kaybı, spinoz tabakada Kogoj'un spongioform püstülleri (Hematoksilen-Eozin 250X)<sup>443</sup>



**Şekil 2.a.** Belirgin psoriasiform epidermal hiperplazi, hipogranulozis, stratum korneumda nötrofillerle birlikte konfluen parakeratozis (Hematoksilen- Eozin 50X)<sup>443</sup>

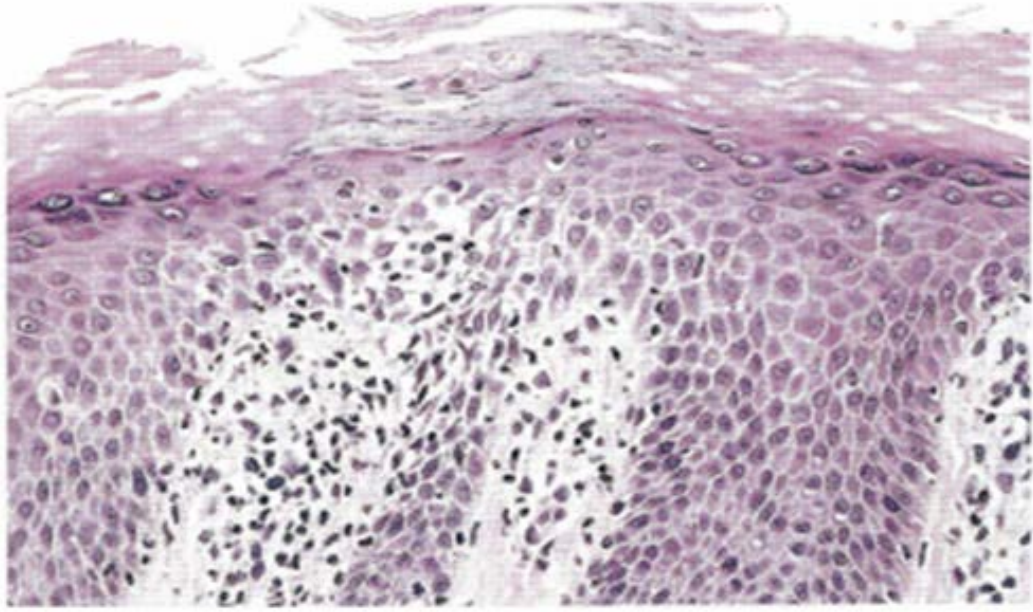


**Şekil 2.b.** Epidermisin alt tabakalarında soluk sitoplazmalı keratinositler ile birkaç lenfosit (Hematoksilen-Eozin 250X)<sup>443</sup>

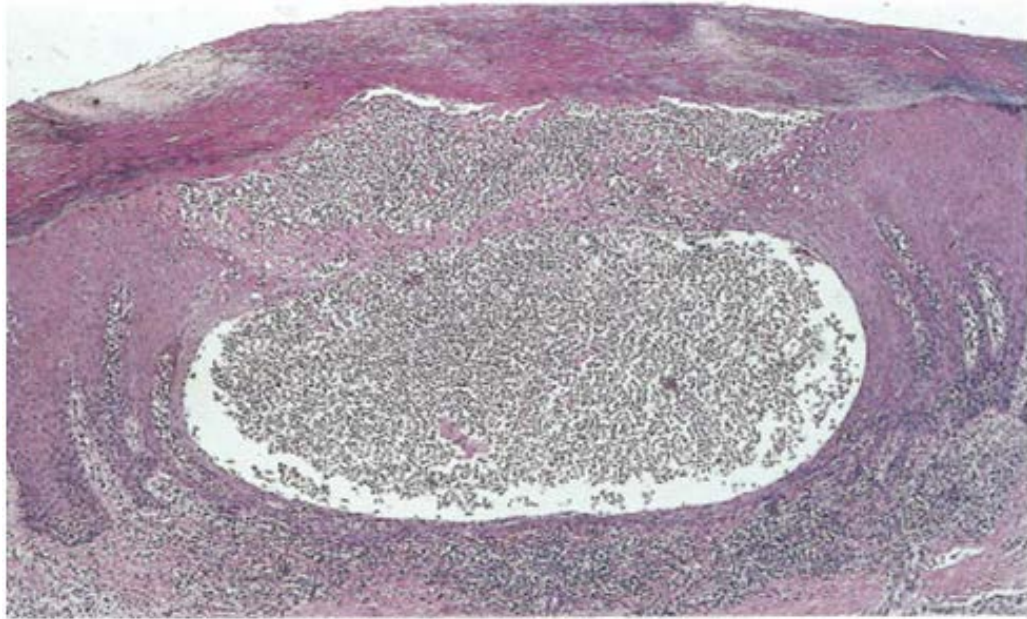


**Şekil 3.a.** Kompakt ortokeratoz ve akantozis, geç plak psoriasis lezyonu (Hematoksilen- Eozin 50X)<sup>443</sup>

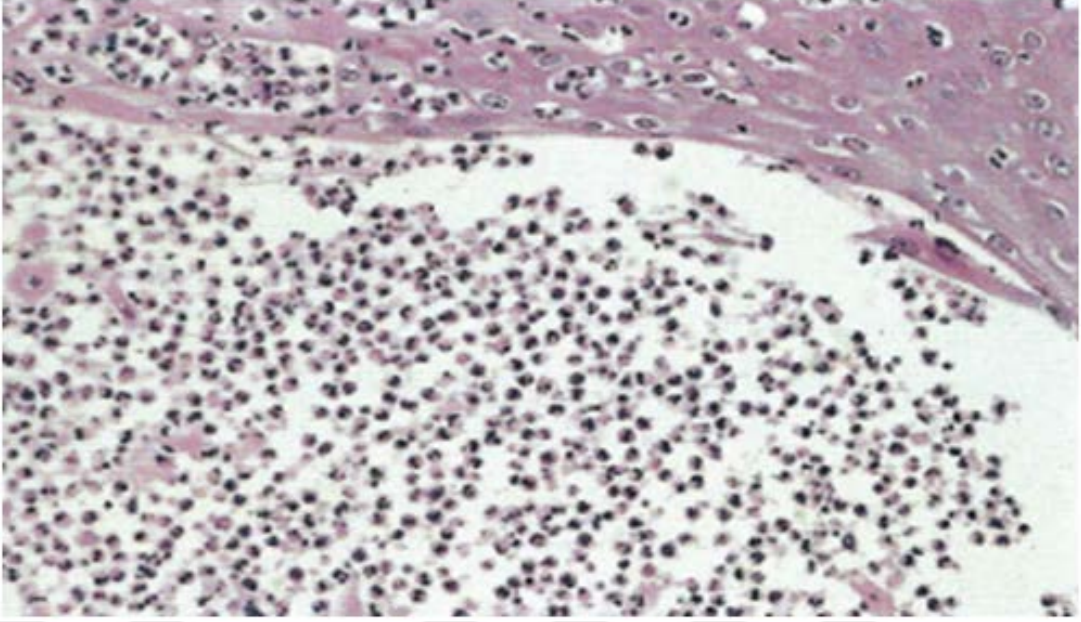




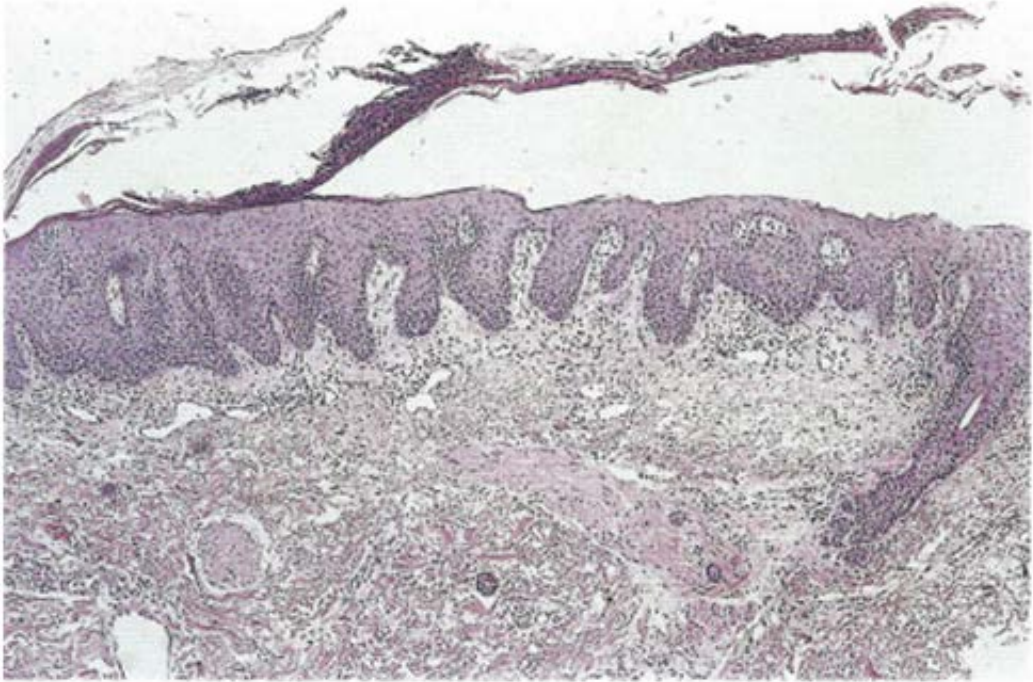
**Şekil 3.b.** Yüksek büyütmede fokal hipergranulozis ve üst dermiste daha çok lenfosit ve histiyositlerden oluşan infiltratlar (Hematoksilen- Eozin 250X)<sup>443</sup>



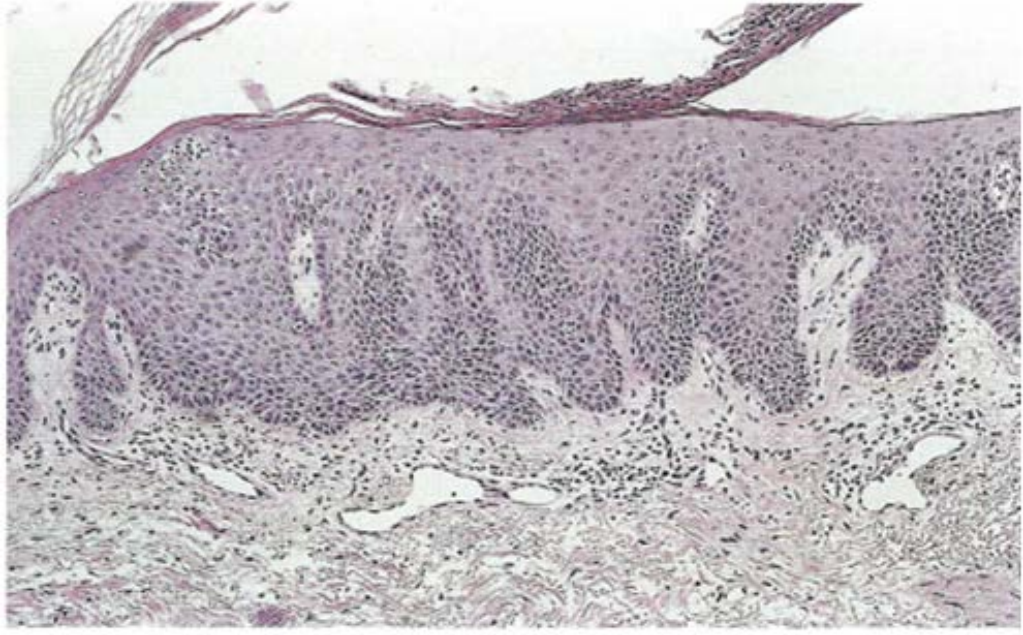
**Şekil 4.a.** Püstüler psoriasis, yüksek yoğunlukta nötrofil odakları üst epidermis yarısında (Kogojun spongioform püstülleri) ve stratum spinosumda nötrofillik lezyonlar (Munroe mikroabseleri) (Hematoksilen- Eozin 50X)<sup>443</sup>



**Şekil 4.b.** Üst epidermiste spongioform püstüler odaklar (Kogojun spongioform püstülleri)  
(Hematoksilen- Eozin 250X)<sup>443</sup>



**Şekil 5.a.**Eritrodermik psoriasis, nötrofil içeren parakeratoz ve epidermal hiperplazi, hafif düzeyde inflamatuvar hücre ekzositozu, üst epidermiste süperfisyel vasküler dilatasyon  
(Hematoksilen- Eozin 50X)<sup>443</sup>



**Şekil 5.b.** Bir miktar parakeratoz odağın epidermal yüzeye yapışmaması, Eritrodermik Psoriasis (Hematoksilen- Eozin 100x)<sup>443</sup>

Eritrodermik psoriasisin histopatolojik bulguları çok tipik olmamakla birlikte epidermal hiperplazi, parakeratoz, vasküler yapılarda belirgin dilatasyon gözlenebilmektedir. Epidermal hiperplaziye nötrofil içeren parakeratotik odakların yapışmasında güçlü gözlenebilmekle birlikte stratum korneumun total kaybı da gözlemlenebilir<sup>443</sup>. Psoriasis ile histopatolojik olarak ayırıcı tanıdaki hastalıklara değinecek olursak alerjik ekzematize kontakt dermatit gibi birçok ekzematöz dermatitte spongiosis daha ön planda bir histopatolojik bulgudur. Ayrıca psoriasisde olmayıp ekzematize dermatitlerde olan bir bulgu da eozinofilik infiltratların ön planda gözlenmesidir. Diğer ayırıcı tanıları liken simpleks kronikus ve liken planustur. Liken simpleks kronikusta belirgin hipergranulozis, belirgin akantoz, dermal fibrozis gözlenir. Liken planusta hipergranulozis, kama şeklinde düzensiz hiperkeratozis ve klinik ve dermoskopik muayenede hipergranulozise bağlı Wickham striaları gözlemlenebilir. Seboreik dermatit belirgin spongiosis, folliküler parakeratozis ve düzensiz akantoz ile neredeyse psoriasis ile ayırt edilemeyebilir. PAS ve Gram boyama yöntemleri, bakteriyel impetigo, kandidiyazis, püstüler dermatofitoz gibi olası vakaları ekarte etmek için kullanılabilir<sup>54</sup>.

### 2.1.3.2 Etyopatogenez

Son 15 yılda psoriasis üzerine yapılan çalışmalarla birlikte hastalığın patogenezi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. IL-23/Th-17 yolağının anlaşılması ve benzer yollarla birlikte hedefe yönelik oldukça etkili tedaviler gündeme gelmesi etyopatogenez konusunda ufukumuzu genişletmiştir. Psoriasisde kontrolsüz olarak başlayan inflamasyon kontrolsüz keratinosit proliferasyonu ve differansiyasyonuna yol açar. Epidermal turnover artar, epidermiste kalınlaşma (akantoz) gözlenir. Dermal bölgede T hücre, makrofaj, nötrofil ve dendritik hücrelerden oluşan infiltrat gözlemlenir.

Neovaskülarizasyon erken evrede oldukça dikkat çeken bulgudur. Plak evrede tipik olarak gözlenebilen bu bulgulara ek olarak farklı fenotiplerde farklı histopatolojik bulgular gözlemlenebilir ve farklı tedaviler gerekebilir<sup>53</sup>. Kalıtsal ve çevresel adaptif immün yanıtlardaki bozukluklar psoriatik inflamasyonun gelişmesine neden olmaktadır<sup>57,58</sup>.

İmmün sistemin endojen bir tehlikeye karşı geliştirdiği sitokin aracılıklı reaksiyonların bazı hastalarda kalıcı otoinflamatuar değişikliklere ve bazı hastalarda da T hücre aracılıklı otoimmün hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir. Bu sebeple psoriasisin otoinflamatuar bir kökenden gelişen otoimmün hastalık olduğu düşünülmektedir<sup>59</sup>.

Her iki mekanizma da birbirine sinerjistik etki yaratarak hastalığın şiddetini arttırabilmektedir. Psoriasisin ana klinik bulguları cildin epidermis tabakasında en belirgindir. Ancak sadece epidermisle sınırlı değildir. Epidermisi oluşturan keratinositler ve dermal bölgedeki hücreler ve yapılar (T lenfositler, makrofajlar, Langerhans hücreleri, nötrofiller, vasküler yapılar) arasındaki immün reaktivasyonlar (doğuştan ve/veya edinsel indükleyicilerle) epidermisteki belirgin klinik bulguların oluşmasında bu hücresel etkileşimlerin ve immün mekanizmaların yattığını düşündürmektedir. Önde gelen indükleyici faktörler ise ilk olarak travma (Koebner fenomeni) ve sonrasında enfeksiyon, ilaçlar veya stres şeklinde sıralayabiliriz<sup>57</sup>. Dendritik hücreler profesyonel antijen sunucu hücreler olup psoriasis patogenezinin başlangıç fazında majör rol oynamaktadır. Ancak yine de psoriasisdeki etkileri tam olarak açık değildir. Öne çıkan mekanizmalardan bir diğeri de AMP (antimikrobiyal peptidler) grubunun keratinositler tarafından travmaya karşı aşırı derecede sekrete edilmesi ve tanınmasıdır. AMP ilişkili psoriasis patogenezinde araştırılmış olan proteinler

LL37, B-defensinler ve S-100'dür<sup>60</sup>. LL37 ya da diğer adıyla kathelisidin önemli bir rol oynamaktadır. Hasar görmüş keratinositlerden salgılanıp hastanın kendi genetik duyarlılık zemini ile birleşmesi bu patogenezi açıklamaktadır. LL37 plazmasitoid dendritik hücrelerin (pDCs) DNA'sı üzerine bağlanıp toll-like reseptörleri (TLR-9) stimüle etmektedir<sup>61</sup>.

Plazmasitoid dendritik hücrelerin aktivasyonu psoriatik plak gelişiminde anahtar bir rol oynamakta olup, bu aktivasyon Tip 1 İnterferon (interferon- alfa ve interferon Beta) sinyal yolağını aktive etmektedir. Tip 1 interferonların uyarılması da myeloid dendritik hücrelerde fenotipik maturasyonu hızlandırıp T helper 1 (Th1) ve T helper 17 (Th17) hücrelerinin diferansiasyonu ve fonksiyonel hale gelmesini sağlamaktadır. Son tahlilde bu mekanizma sonucunda T helper 1 ve T helper 17 tarafından interferon- gama ve interleükin-17 üretimi indüklenmektedir.<sup>62,63,64</sup>

LL37 – DNA kompleksleri TLR-9 yoluyla pDC'leri uyarırken, RNA'ya bağlı LL37 ise TLR7 ile pDC'leri uyarır. Ek olarak, LL37-RNA kompleksleri TLR-8 yoluyla myeloid dendritik hücreler üzerinde etki eder<sup>60,61</sup>. Aktif mDC'ler drenajla lenf düğümlerine geçer ve sırasıyla TNF-alfa, IL-23 ve IL-12 salgılar. Bu kemokinlerden son ikisi Th17 ve Th1 olup alt kümelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını modüle etmektedir. Ayrıca psoriatik derideki önemli pro-enflamatuar hücreler olan SLAN pozitif (Sulfo- Lac- Nac) monositler yüksek miktarlarda TNF-alfa, IL-12 salgılayarak LL37 – RNA aktivasyonuna cevap verir, son kademe IL-23 salgılanır. Uyarılabilir bağışıklık tepkisinin farklı T hücresi alt kümeleri yoluyla aktivasyonu psoriatik enflamasyonun idame aşamasını oluşturur<sup>66</sup>. Th17 bir sonraki basamakta IL-17, IL-21 ve IL-22 gibi sitokinleri uyararak epidermiste keratinosit proliferasyonunu aktive eder. Enflamatuar ortam, TNF-alfa, IL-17 ve IFN-gama yoluyla keratinosit proliferasyonunu aktive eder. Yaygın olarak kullanılan psoriasis benzeri enflamasyon fare modeli TLR-7 / 8 agonistinin etkisine dayanır. İmiquimod bu nedenle TLR-7 / 8 hastalık başlatma modelini desteklemektedir. Ayrıca, imiquimod aracılığıyla IL-23/ IL17-R eksikliği olan farelerde TLR-7/8 bloke edilmiştir<sup>67</sup>. TNF-alfa-IL-23 –Th17 enflamatuar yolağı, plak tipi psoriasis karakterize eder<sup>68</sup>. IL-17 sitokin ailesi altı üyeden oluşur: IL-17 A, B, C, D, E, F şeklinde farklı hücre tipleri tarafından farklı subgruplar üretilir<sup>68</sup>. Bu üç sitokin ve şimdilik aydınlatılabilmemiş ileri patofizyolojik yollarda rol alan kemokin ve proteinlerden bahsedecek olursak:

- IL-17A,B,C,D,E,F
- ACT1 adaptör proteini,
- ERK (Hücre dışı sinyal regüle edilmiş kinaz),
- P38 MAPK (Mitojen Aktive Edici Kinaz)
- TGF-beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta)
- IKK (I-Kappa B Kinaz)
- GSK-3 beta (Glikojen Sentaz Kinaz Beta-3)
- NFkB- (Nüklear Faktör kappa B)<sup>69</sup>
- AP-1 (Antimikrobiyal Peptid-1)
- EBP (Artrıcı Bağlayıcı Protein)
- JAK-STAT sinyal yolağı (Janus Kinaz, Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyonel Faktör Aktivatörü)
- $\gamma\delta$  T hücreleri

TNF- alfa, IL-23 ve IL-17'yi hedefleyen ilaçların plak psoriasisin klinik yönetiminde JAK / STAT gibi sinyal yolları üzerinde de ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bununla birlikte henüz aydınlatılmamış alternatif enflamatuar yollar farklı psoriatik varyantlar için geçerli olabilir<sup>53</sup>. Guttat tip psoriasis patogenezinde streptokok süperantijenlerinden M protein ile human-keratin 17 proteinleri arasında bir dizi homoloji olduğu ve çapraz reaksiyon (moleküler taklit) sonucunda enflamatuar sürecin başladığı düşünülmektedir<sup>71</sup>. CD8 (+) T hücresi IFN-gama cevapları K17 ve M6 proteinleri tarafından ortaya çıkarılmıştır<sup>72,73</sup>. Püstüler psoriasis, IL-1B, IL-36a ve IL-36y'nin artan ekspresyonları ile karakterizedir<sup>77</sup>. Bununla birlikte, IL-17 sinyali püstüler psoriasis ve generalize olmuş hastalarda da rol oynamaktadır. IL-36R mutasyonu olmayan püstüler psoriasisli hastalarda anti-IL-17 tedavilerine yanıt alınmıştır<sup>78,79</sup>. Tırnak psoriasis ve psoriatik artrit (PsA), TNF-alfa, NF- $\kappa$ B, IL-6'nin artışının ifadesi ile ve tırnak psoriasisinde ayrıca IL-8 düzeyi, psoriatik ciltteki enflamatuar belirteçlerle tutarlıdır<sup>80</sup>. Psoriatik artrit patofizyolojisinde psoriasisde görülen IL-1, IFN-gama ve TNF-alfa proenflamatuar sitokinleri aracılığıyla benzer mekanizmalarla sinoviyal dokular etkilenir. Artrit proenflamatuar sitokinlerin ekspresyonuna yardım eder. Sinoviyal sıvıya sızan hücreler CD8+ T hücrelerinin klonal olarak artışını ve sonrasında IL-17A sinyal yolağı ile NFK-b ve RANKL reseptörlerini aktive eder. Sonuçta osteoklastlar

aktive olmuş ve kemik rezorpsiyonu başlamış olur<sup>74,75,76</sup>. Farklı hücrelerde kısaca enflamatuar süreçlerle ilgili literatür bulgularını incelersek melanositlerde bulunan ADAMTSL5'in bir otoreaktif CD8 +T hücresi TCR tarafından tanınan bir HLA-C \* 06: 02 sınırlı otoantijen olduğu düşünülmüştür. Bu bulgu otoimmün hedef hücreler olarak melanositleri oluşturur, ancak diğer hücresel hedefleri dışlamadığı için spesifik bir tanımlama yapmak mümkün değildir<sup>81</sup>. Diğer otoantijen adayları arasında fosfolipaz-A2 (PLA2) tarafından üretilen lipit antijenleri bulunur. Grup IVD (PLA2G4D) ve saç folikülü türevli keratin 17 arasındaki ilişki dikkat çekicidir<sup>72,73</sup>. İlginç olarak keratin 17 maruziyeti sadece HLA-Cw \* 0602 aleli olan hastalarda CD8 +T hücresi proliferasyonuna yol açmıştır<sup>82</sup>. Psoriasis hastalarının ikinci derece akrabalarında psoriasis gelişme sıklığı artar, monozygotik ikizlerin dizigotik ikizlere kıyasla iki ila üç kat artmış riski vardır<sup>83,84</sup>. Doğuştan gelen immün sistem reaksiyonlarında genetiğin kesin etkisini belirlemek psoriasis ve diğer birçok otoimmün hastalıklar için kanıtlanmış bir problemdir<sup>85,86</sup>. Psoriasisle ilgili farklı genetik varyantlarda farklı antijen sunumu, enflamasyon ve keratinosit biyolojisi gözlemlenebilir<sup>59</sup>.

Psoriasis hastalığından etkilenen ailelerin genom çapında yapılan çalışmalar da şimdiye kadar en az 60 farklı psoriatik duyarlılığa bağlı kromozomal lokus göstermiştir. Bunlardan en göze çarpan lokus PSORS1'dir ve hastalığın kalıtımının %50'sine kadar atıfta bulunmuştur<sup>84,87,89</sup>. PSORS1 geninin bulunduğu yermajör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) içindeki kromozom 6p21, HLA-B'nin sınıf I telomerik bölgesi ve yaklaşık 220 kb uzunluğunda bir segmentini kapsar ve HLA-Cw6 (C \* 06:02) bölgesine karşılık gelir. HLA-Cw6 erken ve akut başlangıçlı psoriasis hastalığına kuvvetle bağlıdır<sup>90,91</sup>. HLA-C \* 06:02 aleli ise hastaların %60'ından fazlasında bulunur ve psoriasis riskini 9-23 kat kadar artırır<sup>92</sup>. Bununla birlikte, geç başlangıçlı psoriasis veya püstüler psoriasis ile PSORS1 arasında bağlantı gözlenmemiştir. Muhtemelen farklı ve heterojen genetik arka plandan dolayı klinik fenotipler de farklıdır<sup>93</sup>.

PSORS2, CARD14 genine yakın bulunurken, PSORS4 epidermal farklılaşma kompleksinde bulunur<sup>94,95</sup>. Psoriasis hastalığında çok sayıda "genom çapında ilişki çalışmasının" (GWAS) sonuçları tutarlıdır. PSORS1 bir risk faktörü olarak ön plana çıkmakla birlikte, 50'den fazla tek nükleotid polimorfizmlerin (SNP'ler) var olduğu bilinmektedir<sup>96,97</sup>. Psoriasis adayı genlerle

ilişkili eksik kalıtım çalışmalarında epigenetik modifikasyonlar gündeme gelmiştir. Epigenetik mekanizmalar genomik diziyi değiştirmeden gen ekspresyonunu değiştirmektedir. Örnek olarak uzun kodlanmayan RNA (lncRNA), mikroRNA (miRNA) ve sitozin, guanin metilasyonu verilebilir. Lnc RNA en az 200 nükleotid uzunluğundadır ve proteine kopyalanmaz. En az 91 farklı lncRNA normal deri ve psoriatik deri arasında karşılaştırıldığında psoriatik plakları olan hastalarda farklı eksprese edildiği bulunmuştur<sup>98,99</sup>. Bunlardan psoriasis hastalığıyla ilgili bilinen ve yakın duyarlılık özelliğiyle ön plana çıkan üç farklı eksprese edilmiş lncRNA (CARD14, LCE3B/LCE3C ve IL-23R) mevcuttur<sup>100</sup>. MiRNA'lar, tamamlayıcı çiftleri baz alan küçük ve evrimsel olarak korunmuş, kodlanmayan RNA'lardır. MiRNA molekülleri içindeki sekanslar genellikle down-regülasyon ve post-transkripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunu düzenlerler. Psoriasis ile ilişkili miRNA'ların çoğunluğu plak tipi varyantı ele alır. Şimdiye kadar psoriatik deride 250'den fazla miRNA anormal şekilde eksprese edilmiştir<sup>101,102</sup>. Önemli bir rol miRNA-31'e atfedilmiştir; psoriatik deride up-regülasyon, lökosit kemotaksisi ve keratinositler tarafından üretilen endotelial hücre aktive edici sinyallerde rol alır<sup>102</sup>.

MiR-21 rolü olan bir onco-miR enflamasyon ve psoriatik deride yükseldiği bulunmuştur. Artan miR-21 sadece epidermal inflamatuvar infiltratlarda değil aynı zamanda dermal infiltratlarda da TNF-alfa ekspresyonunu düzenler<sup>103</sup>. MiR-221 ve miR-22 psoriatik deride diğer up-regüle olan mikroRNA'lardır<sup>101</sup>. Mikro-RNA'lar dışında epigenetik modifikasyonlarda TIMP3 (Matriks Metaloproteaz 3 doku inhibitörü), STAT6, DNA metilasyonu, sitozin, guanin metilasyonu ve diğer yeni bulunmuş birçok molekülün psoriatik derideki işlevleri araştırılmaya devam etmektedir<sup>104-108</sup>. Böylelikle sonuç olarak miRNA ekspresyonlarındaki değişikliklerle psoriasisin takibi mümkündür. MiRNA ekspresyon profilleri potansiyel tedaviyi yönlendirebilir ve tedaviler kişiselleştirilebilir<sup>53</sup>.

Etyopatogeneze katkısı bulunan ve son dönemde güncel olarak ilgilenilen konulardan birisi de mikrobiyomlardır. Cilt mikrobiyomu immün regülasyon ve patojen savunmasında aktif rol oynar, bu görevini antimikrobiyal peptidlerin üretimi ve biyofilm formasyonu aracılığı ile yapar<sup>53</sup>. Atopik dermatit, akne vulgaris, psoriasis gibi hastalıklarda normal deriyle kıyaslanmış mikrobiyom çalışmaları vardır<sup>109,110</sup>. Bu görüşe göre cilt mikrobiyomu tarafından



tetiklenmiş bir immün aktivasyon otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilmektedir. Örnek olarak inflamatuvar barsak hastalıklarında mikrobiyomun önemli bir rol oynadığına dair kanıtsal çalışmalar vardır<sup>118</sup>.

Mikrobiyal çeşitlilik psoriatik plaklarda da değişir<sup>111</sup> ancak Firmicutes ve Acinetobacter pyhla psoriatik plaklarda gözlenmiştir<sup>112,113</sup>. Normal deride gövdedeki psoriatik deriye kıyasla daha fazla Proteobakter bulunmaktadır<sup>110</sup>. Psoriatik deride yapılan bir çalışmaya göre Corynebacterium, Propionobacterium, Satpyhlococcus ve Streptococcus artmış bulunmuştur ancak diğer başka bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre psoriatik deride Stapyhlococcuslar belirgin olarak azalmış gözlenmiştir<sup>110,113</sup>. Bazı funguslardan Malassezia ve Candida Albicans ve virüslerden Human Papilloma Virus (HPV) psoriasis ile ilişkili bulunmuştur<sup>114</sup>. Şimdiye kadar hem sağlıklı hem de psoriatik ciltte en bol bulunan fungus Malassezia idi. Ancak kolonizasyon düzeyleri açısından psoriatik deride sağlıklı kontrollere göre daha az Malassezia kolonizasyonu görülmüştür<sup>115</sup>.

Mikrobiyomda kommensal ve patojenik mikroorganizmaların otoimmün ve diğer hastalıklar üzerindeki rolü önemlidir ve daha fazla çalışmaya gereksinim vardır<sup>116</sup>. Farber ve ark.<sup>117</sup> tarafından ortaya konulan psoriasis hastalığının nörojenik inflamasyon hipotezi substance P (SP) ve sinir büyüme faktörü (NGF) gibi nöropeptitlerin patogeneğinde bir rol oynadığını belirtir.

Derideki substance P ve diğer nöropeptitlerde miyelinsiz terminaller serbest kalır ve böylece genetik olarak prime edilmiş olanlarda lokal nörojenik inflamasyon oluşmasına neden olur<sup>117</sup>. Substance P, nosiseptör C liflerinin dorsal kök ganglionunda sentezlenir ve granüller aracılığıyla periferik olarak iletilir. Kutanöz duyu siniri uçlarında kalsitonin geni ile ilişkili peptit (CGRP) ve vazoaaktif intestinal peptidi (VIP) dahil olmak üzere diğer nöropeptitlerle oluşan ko-lokalizasyonlar histokimyasal boyama yöntemleri ile saptanır<sup>118</sup>.

### **2.1.3.3 Klinik Varyantlar, Komorbiditeler ve Ayırıcı Tanılar**

Psoriasis klinik olarak 2 alt gruba ayrılabilir:

#### **2.1.3.3.1 Non-Püstüler Psoriasis**

##### **2.1.3.3.1.1. Psoriasis Vulgaris (erken ve geç başlangıçlı)**

##### **2.1.3.3.1.2. Guttat Psoriasis**

##### **2.1.3.3.1.3. Eritrodermik Psoriasis**

#### 2.1.3.3.1.4. Palmoplantar Psoriasis

#### 2.1.3.3.1.5. Psoriatik Artrit (PsA)

#### 2.1.3.3.1.6. Fleksural (Inverse) Psoriasis

#### 2.1.3.3.2 Püstüler Psoriasis

##### 2.1.3.3.2.1 Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)

##### 2.1.3.3.2.2 İmpetigo Herpetiformis

#### 2.1.3.3.3. Lokalize Püstüler Psoriasis

##### 2.1.3.3.3.1. Palmoplantar Püstüler Psoriasis (Barber tipi)

##### 2.1.3.3.3.2. Hallopeau'un Akrodermatitis Kontuniası

#### 2.1.3.3.1.1. Psoriasis Vulgaris

Psoriasis hastalığının en sık görülen klinik formu olan psoriasis vulgaris, vakaların yaklaşık %90'ını oluşturur. Klinik olarak keskin sınırları olan eritematöz plaklar olarak görülür ve sedefi renkli skuamlarla kaplıdır. Lezyonlar simetrik dağılım gösterir ve en sık dizler, dirsekler, kafa derisi ve sakral bölgede lokalizedir. Lezyonların bu şekilde dağılımının olması önceden muhtemel travmatik olayların bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (Koebner Fenomeni)<sup>119,120</sup>.

Psoriatik plakların yüzeyi küt bir cisim ile kazınırsa, skuamlar balmumu gibi çıkarıldıktan sonra tutarlılık ve bütünlük gösteren lezyonlar beyaz lamel tabakaları olarak düşer. Bu deskuamasyon bazen "mum lekesi fenomeni" olarak adlandırılır. Histopatolojik olarak parakeratotik hiperkeratozun klinik bir belirtisidir. Psoriatik plaklar daha fazla kazınırsa, lezyona yapışmış ıslak bir tabaka ortaya çıkabilir. Bu, epidermin dermal papillalarının son tabakasıdır ve "son membran fenomeni" olarak bilinen psoriasis hastalığının patognomonik bir işaretidir. Plakların daha fazla kazınması, dermal papilla uçlarında papillomatozu belirten "Auspitz işareti" olarak bilinen küçük kırmızı noktaların ortaya çıktığı eritemli arka planı ve kanama odaklarını ortaya çıkarır. İyileşmiş psoriatik plakların ise etrafında, "Woronoff halkası" olarak adlandırılan hipopigmente bir makul halkası görülebilir<sup>119,120,121</sup>.

Bu halkanın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak iyileşen lezyonlarda azalan prostaglandin düzeyleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>122</sup>.  
(Fotoğraf 1.)



**Fotoğraf 1.** Gövdede psoriatik plak, Woronoff halkası

Eritemli, skuamli tipik psoriasis vulgaris lezyonları ve lezyon periferlerinde hipopigmente maküller, “Woronoff halkası” görünümü (Fotoğraf kliniğimizde çekilmiş ve hasta onamı alınmıştır.)

#### **2.1.3.3.1.2. Guttat Psoriasis**

Bu tip psoriasis hastalığı çocuklarda ve genç yetişkinlerde sıklıkla görülür. Lezyonlar aniden küçük damlacıklar gibi (guttat) bir görünümle başlar ve genellikle streptokok enfeksiyonlarından sonra (streptokoksik farenjit, perianal streptokoksik dermatit vs.) ortaya çıkan skuamöz psoriatik papüller olarak diğer klinik tiplere göre daha az sıklıkla görülür. Guttat tip psoriasis patogenezinde streptokok süperantijenlerinden M protein ile human-keratin 17 proteinleri arasında bir dizi homoloji olduğu ve çapraz reaksiyon (moleküler taklit) sonucunda enflamatuvar sürecin başladığı düşünülmektedir<sup>71</sup>. Bu psoriasis hastalığı formu en sık HLA-Cw6 geni ile ilişkili bulunmuştur. Genellikle antistreptolizin-O (ASO) titreleri yükselir. Lezyonlar genellikle gövde, ekstremitelerin proksimal kısmında, yüz ve kafa derisinde görülür. Genellikle 3-4

ay içinde geriler ve enfeksiyonun gerilemesiyle lezyonlar kaybolur. Bazen lezyonlar büyüyüp, psoriatik plaklar şeklini alabilmektedir<sup>123</sup>.

#### **2.1.3.3.1.3. Eritrodermik Psoriasis**

Psoriatik lezyonlar, bu genel psoriasis hastalığı formunda vücut yüzeyinin yaklaşık %80'ini etkiler. Ağırıklı olarak eritematöz lezyonlar görülür, tipik papüller ve plaklar karakteristik özelliklerini kaybeder. Deskuamasyon o kadar belirgin olmayabilir. Eritrodermik psoriasis olan hastalarda yaygın vazodilatasyona bağlı hipotermi görülebilir. Deskuamasyon ayrıca protein kaybına ve alt ekstremitelerin ödemi gibi kardiyak, hepatik ve böbrek yetmezliği gibi ilgili sistemik sorunlara neden olabilir.

Ek olarak, cildin koruyucu bariyeri bozulur ve sistemik reaksiyonların potansiyel gelişimine yol açabilir. En sık, psoriasis vulgarisin bir komplikasyonu olarak gelişir veya daha düşük oranda bağımsız eritrodermik psoriasis olarak başlayabilir. Tırnak tutulum bulguları çok dramatik olabilir. Dermatopatik lenfadenopati ve ciddi pruritus görülebilir. Eritrodermi durumunda, sağlam cilt bölgelerinin varlığı psoriatik eritrodermi veya pitriazis rubra pilaris (PRP) eritrodermisi açısından ayırıcı tanılarda değerlendirilmelidir. Özel bir laboratuvar bulgusu yoktur. En önemli komplikasyonu kardiyovasküler şok veya septik şok riskidir; bu nedenle bu bulgular yakından takip edilmelidir. Ciddi, potansiyel olarak ölümcül ve tedaviye dirençli bir klinik tablodur<sup>124</sup>.

#### **2.1.3.3.1.4. Palmoplantar Psoriasis**

Genellikle bu tür psoriasis hastalığı simetrik olarak ellerin avuçlarını ve ayak tabanlarını içerir ve tenar bölgeler hipotenar bölgelerden daha sık etkilenir. Eritem her zaman bulunmaz, ancak var olduğunda pembemsi-sarı lezyonlar olarak görünür. Skuam baskın elementer lezyondur. Kalın skuamlar keratoderma görünümünü verebilir<sup>125</sup>. Fenomenler negatiftir<sup>124</sup>.

#### **2.1.3.3.1.5. Psoriatik Artrit, Eklem Tutulumu**

Genel psoriatik artrit prevalansı %0,02-0,1 arasında değişirken, psoriatik hastalarda prevalansı %5,4- %7 düzeylerine çıkabilmektedir. Ciddi cilt tutulumu ve özellikle püstüler psoriasisste prevalansı %30- %40 düzeylerine yükselir.

Non-komplike psoriasiste genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında başlarken, izole psoriatik artrit prevalansı üçüncü on yılda artar. Ortalama Erkek/Kadın oranı 1/1'dir. Hastaların %75'inde psoriasis, artritik semptomların ortaya çıkmasından önce başlarken, vakaların %15'inde ise deri lezyonları artrit ile eş zamanlı olarak görülür. Hastaların %10'unda ise artrit, cilt lezyonlarının ortaya çıkmasından önce ortaya çıkar<sup>126</sup>. Artropatik psoriasis olan hastaların %80'inde tırnak tutulumu da görülür<sup>126</sup>.

Psoriatik artrit farklı klinik formlarda görülebilir. En sık kullanılan, Moll ve Wright tarafından 5 alt grubu tanımlayan sınıflandırma ölçütleridir<sup>126</sup>

**2.1.3.3.1.5.1.1. Klasik Psoriatik Artrit:** El ve ayakların distal interfalangeal eklemlerini etkiler ve insidansı yaklaşık %10'dur. Tırnak tutulumu genellikle görülür.

**2.1.3.3.1.5.1.2. Asimetrik Oligoartiküler Artrit:** Eklem tutulumunun en karakteristik şeklidir. Diz eklemleri, distal ve proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal ve metatarsfalangeal eklemler gibi büyük eklemler asimetrik olarak etkilenir. Olguların %11'inde görülür. Bu daktilit tablosuna yol açabilir.

**2.1.3.3.1.5.1.3. Simetrik Poliartiküler form:** Romatoid artrit'e (RA) benzemektedir. Romatoid Artrit ile karşılaştırıldığında distal interfalangeal eklemler daha sık tutulur ve eklemlerde ankiloza eğilim görülür. Çeşitli çalışmalarda insidansın %15- %61 arasında değiştiği gösterilmiştir.

**2.1.3.3.1.5.1.4. Arthritis Mutilans:** Falangeal ve metakarpal kemiklerin progresif osteolizi ile karakterizedir. Sıklıkla sakroileit ile ilişkilidir. Bu tanım genellikle eller için kullanılır; ancak ayaklarda da benzer tutulum görülebilir.

**2.1.3.3.1.5.1.5. Spondilitik form:** İzole spondilit nadiren görülür (%2-%4). Genellikle periferik artrit ile ilişkilidir. Bu form ankilozan spondilite benzer ve simetrik veya asimetrik sakroiliak eklem tutulumu görülebilir. Daha az şiddetli eklem ankilozu nedeniyle, ankilozan spondilitten daha iyi bir prognoza sahiptir<sup>126,127,128</sup>.

**2.1.3.3.1.6. Fleksural (İnvers) Psoriasis:** Deri kıvrımlarında lokalize olan bu forma invers veya fleksural psoriasis denilmektedir. Skuamöz lezyonlar cilt kıvrımlarındaki sürtünme ve nem nedeniyle genellikle oluşmaz. Lezyonlar belirgin konturları olan parlak kırmızı, simetrik, infiltratif, çatlak plaklar olarak kendini gösterir<sup>57</sup>. Keskin konturlu fissürlü plaklar bu psoriasis hastalığı formu için tanısaldır. Obez bireylerde daha sık görülür ve seboreik lezyonlar geliştirme eğilimi vardır. Bu form genellikle klasik tedavilere de daha dirençlidir<sup>124</sup>. Hailey Hailey hastalığı, eritrazma, intertrigo ve kandidiyazis ile karışabilir<sup>129</sup>.

### **2.1.3.3.2 Püstüler Psoriasis**

#### **2.1.3.3.2.1 Jeneralize Püstüler Psoriasis (Von-Zumbusch)**

Püstüller ile ilerleyen nadir görülen bir psoriasis formudur. En sık genç bireylerde görülür. Bağımsız olarak veya sistemik steroid tedavisinin aniden kesilmesine bağlı (rebound), tetikleyici faktörlere, hipokalsemiye veya irrite edici tedavilere sekonder gibi psoriasis vulgarisin bir komplikasyonu olarak gelişebilir. Aniden eritematöz bir zeminde yüksek ateş ve poliartralji gibi genel semptomlarla birlikte başlar. Sedimantasyon hızı, lökositoz, lenfopeni ve negatif azot dengesinde artış görülebilir. Püstüller birkaç gün içinde kurur, ardından yeni püstüllerin oluşumu ve patlaması görülebilir. Peripüstüler eritem yayılma eğilimindedir ve bu nedenle eritrodermiye neden olabilir. Derhal tedavi edilmelidir. Yayılmış form tedavi edilmezse, akut fazda ölümcül bir seyir izleyebilir<sup>124,125,128</sup>. Bu tip psoriasis klinik olarak oral mukoza bulgularından coğrafik dil ve stomatit eşlik edebilmektedir<sup>55</sup>.

#### **2.1.3.3.2.2 İmpetigo Herpetiformis (Gebeliğin Püstüler Psoriasis)**

Gebeliğin jeneralize püstüler psoriasis olarak da bilinen nadir bir formdur. Kıvrım bölgelerinden başlayan ve yayılan püstüllerle kaplı eritematöz lezyonlarla karakterizedir. Deri kıvrımlarında vejetatif karakter kazanabilir. Kliniğinin oturma sürecinde mukoza zarlarının tutulumu, subungual püstüllere sekonder onkoliz gibi eşlik eden bulgular görülebilir. Lezyonlar kaşınır veya yanma hissine neden olur ve kötü bir kokuya sahiptir. Genel sağlığın bozulmasına ek olarak, bulantı, ateş, titreme ve kusma belirtileri de olabilir. Genellikle hipokalsemiyle birlikte görülür, bu yüzden kalsiyum düzeyi takibi önemlidir. Gebeliğin son üç ayında veya lohusalık döneminde görülebilir. Daha

sonraki gebeliklerde sıklıkla tekrar eder<sup>119,124,130</sup>. Lokalize püstüler psoriasis 2 forma ayrılmıştır<sup>124</sup>.

**2.1.3.3.1.Barber tipi Püstüler Psoriasis hastalığı:** Kadınlarda ve palmoplantar püstülozu öyküsü olan ailelerde daha sık görülen kronik, tekrarlayan bir formdur. Klinik olarak, palmoplantar bölgede, özellikle tenar ve hipotenar bölgelerde eritematöz lezyonlara lokalize 2-4 mm büyüklüğünde püstüller eşlik eder. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, altta yatan temas duyarlılığı dikkat çekicidir. Sigara içmek, tonsillit, nem ve yüksek sıcaklık hastalığı aktive edebilir<sup>131</sup>.

**2.1.3.3.2. Hallopeau'un Akrodermatitis Kontinuası (Hallopeau hastalığı):** Parmak ve ayak parmaklarında lokalize steril püstüler lezyonlar ile karakterize; şiddetli vakalarda distal falanksalarda çivi benzeri değişiklikler ve distal falanks kaybına yol açabilen proksimal, ilerleyici bir psoriasis formudur. Püstüller birleşerek küçük, polisiklik, pürülan, sıvı dolu vezikül şeklinde formasyonlara dönüşebilir. Psoriasisın bir alt tipi olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır<sup>131</sup>.

#### **2.1.3.4 Komorbiditeler**

Psoriasis kronik, metabolik, otoinflamatuvar, otoimmün bir hastalık olması sebebiyle kronik süreçte psoriasis hastalarına eşlik eden sistemik hastalıklar literatürde bildirilmektedir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- Kronik depresyon
- Morbid Obezite
- Diyabetes Mellitus
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Koroner Arter Hastalığı
- Makula Dejenerasyonu
- Psoriasis hastalığı
- Migren
- Alerji, Astım
- Romatoid Artrit

- Otoimmün hastalıklar
- İnfertilite
- Respiraturar sistem bozuklukları
- Kanser
- Fibromiyalji
- Seksüel disfonksiyonlar ve STS (seksüel yolla bulaşan hastalıklar, özellikle HIV/AIDS)
- İrritabl Barsak Sendromu<sup>53</sup>

### **2.1.3.5. Ayırıcı Tanılar<sup>132</sup>**

**2.1.3.5.1 Psoriasis Vulgaris** (Atopik Dermatit, Tinea Korporis, Kontakt Dermatit, Seboreik Dermatit)

**2.1.3.5.2 Guttat Psoriasis** (Pitriazis Likenoides Kronika, Tinea Korporis, Sekonder Sifiliz, Pitriasis Rosea)

### **2.1.3.5.3 Püstüler Psoriasis**

**2.1.3.5.3.1 Jeneralize Püstüler Psoriasis** (Subkorneal Püstüler Dermatoz, Akut Jeneralize Ekzentamatöz Püstülozis)

**2.1.3.5.3.2. Palmoplantar Psoriasis** (Dishidrotik Ekzema, Kontakt Dermatit, Palmoplantar Keratodermalar, Mikozis Fungoides)

**2.1.3.5.3.3 Eritrodermik Psoriasis** (Mikozis Fungoides, Pitriazis Rubra Pilaris, İlaç Erüpsiyonları)

**2.1.3.5.4. Saçlı Deri Psoriasis** (Diskoid Lupus Eritematozus, Seboreik Dermatit)

**2.1.3.5.5 Tırnak Psoriasis** (Liken Planus, Onikomikozis, Ekzema, Enfeksiyonlar)



**2.1.3.5.6 Fleksural Psoriasis** (Kandidiyel İntertrigo, Hailey Hailey hastalığı, fleksural Darier hastalığı, Eritrazma, Kontakt Dermatit, Tinea Kruris)

**2.1.3.5.7 Genital Psoriasis** (Plazma hücreli Balanit, Quetyrat eritroplazisi, Bowen, Ekstra- Mammarian Paget hastalığı)<sup>132</sup>

### **2.1.3.6. Psoriasisste Tedavi**

Psoriasis kronik, tekrarlayan ve uzun süreli tedavi gerektiren bir hastalıktır. Tedavi seçimini hastalığın şiddeti, komorbiteler ve sağlık hizmetlerine erişebilirlik gibi faktörler etkilemektedir. Psoriatik hastalar hafif-orta ve orta-şiddetli şeklinde klinik sınıflamaya ayrılırlar. Bu sınıflamada VYA (Vücut Yüzey Alanı) yüzdesi ve hastanın yaşam kalitesi önemli değerlendirme kriterleridir<sup>133</sup>.

Klinik hastalık şiddeti ve tedaviye yanıt genellikle PASI skoru ile takip edilir. Hafif-orta şiddetli psoriasisste primer olarak topikal kortikosteroidler, topikal vitamin -D analogları ile fototerapi bulunurken; orta-şiddetli psoriasisste genellikle sistemik tedavi gerekir. Psoriatik artrit varlığı da tedavi seçiminde son derece etkilidir. Sistemik tedavileri konvansiyonel (geleneksel) ve yeni tedaviler olarak ikiye ayırabiliriz<sup>53</sup>. Bir dizi olgu sunumu ve olgu serileri guttat psoriasis ve plak psoriasisli olan hastalarda tonsillektominin terapötik bir etkiye sahip olduğunu ileri sürmektedir<sup>64,135,135</sup>. Ancak tonsillit ile birlikte tedaviye direnç geliştiren psoriatik hastalar hariç tonsillektominin genel terapötik önerilerde bulunulması konusunda kanıtların yetersiz olduğu saptanmıştır<sup>136</sup>. Bugüne kadar, tek bir randomize kontrollü çalışmada tonsillektominin 2 yıllık takip sürecinde plak psoriasisli hastalarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir<sup>138</sup>. Yakın tarihli bir çalışma plak psoriasisli ve HLA-Cw \*0602 homozigotluğu olan hastalarda tonsillektomiye olumlu yanıtlar alındığını göstermiştir<sup>137</sup>. Farklı kohort çalışmalarda da tonsillektomi sonrası hastaların büyük kısmında stres düzeyinin azaldığı, yaşam kalitesinin yükseldiği gözlenmiştir<sup>139</sup>.

#### **2.1.3.6.1. Konvansiyonel (Geleneksel) Sistemik Tedaviler**

Metotreksat, siklosporin ve retinoidlerden oluşan tedavi grubunda metotreksat'ın hem oral hem subkutan formu olmak üzere diğer tedavilerde sadece oral tedavi seçeneği mevcuttur. Siklosporin ve retinoid grubu ilaçlarda

parenteral uygulama tercih edilmemektedir. Bu tedavilere ek olarak fumarik asit esterleri ve apremilast da tedavi seçenekleri arasındadır.

**2.1.3.6.1.1 Metotreksat**, timidin ve pürin biyosentezini bozarak DNA sentezini inhibe eden bir folik asit analogudur. Haftalık 7,5-10mg/hafta başlanıp maksimum doz 25mg/hafta şeklinde önerilmektedir<sup>140,141</sup>. Yakın tarihli retrospektif bir çalışmaya göre 3., 6. ve 12. aylarda; tanımlanmış başlangıç PASI ile PASI %50'den %75'e ve mutlak DYKİ değerine sırasıyla %33, %47 ve %64 oranlarında ulaşılmıştır<sup>142</sup>. Psoriatik artritte etkinliği üzerinde çelişkili yayınlar mevcuttur. Yakın tarihli bir çalışmada 12. haftada hastaların %22,4'ünün minimal artritlik hastalık aktivitesine ulaştığı ve %27,2'sinin ise PASI 75'e ulaştığı gösterilmiştir<sup>143</sup>. Ayrıca HLA-Cw6 metotreksat tedavisinden yararlanabilecek hastalar için potansiyel bir belirteç olarak önerilmiştir<sup>144</sup>. En yaygın yan etkiler mide bulantısı, lökopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeyi içerir. Yan etkileri ve teratoksitesite potansiyeline rağmen maliyeti, etkin olması, sık ve birinci basamakta kullanılması hala tedavide tercih edilebilir kılmaktadır. Karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı değerleri yakından takip edilmeli, kadınlarda gebelik düşüncesi sorgulanmalıdır.

**2.1.3.6.1.2 Siklosporin**, kalsinörin inhibitörleri grubundan bir T hücresi inhibe edici immünosüpresandır. Siklosporin psoriasisde remisyon indükleyicisi olarak iki yıla kadarki süreçte etkilidir<sup>145</sup>. Hipertansiyon, böbrek toksisitesi ve melanom dışı cilt kanseri geliştirme potansiyeli önemli yan etkilerdir. Nefrotoksitesite, tedavi süresi ve doz ile ilişkilidir. Siklosporin aralıklı, kısa süreli bir tedavi olarak 10-16 hafta süreyle 2,5-5,0 mg/kg doz önerilir. Nüksü önlemek için ilacın konik kullanımı da önerilmektedir<sup>145</sup>.

**2.1.3.6.1.3 Retinoidler**, doğal veya sentetik A vitamini ile ilgili moleküllerdir. Asitretin, psoriasis tedavisinde nükleer reseptörler aracılığıyla hareket ederek transkripsiyonel süreçleri etkiler ve keratinosit

proliferasyonunu ve farklılaşmasını normalleştirir<sup>146,147</sup>. Çok merkezli, randomize bir çalışma 24. haftada PASI 75 ve PASI 50'ye ulaşan hastaların sırasıyla % 22.2 ve %44.4 oranlarında olduğunu bildirmişlerdir<sup>148</sup>. Asitretin başlangıçta günde 0.3-0.5 mg / kg vücut ağırlığında uygulanır. Maksimum dozaj 1 mg / kg'dır. Keilit, tüm hastalarda doza bağlı olarak ortaya çıkan en yaygın yan etkidir. Diğer yan etkiler etkiler ön planda konjonktivit, telojen effluvium, hepatit ve teratojenisiteyi içerir.

**2.1.3.6.1.4 Fumarik asit esterleri (FAE'ler)**, immünomodülatör ve anti-enflamatuar özellikleri olan küçük moleküllerdir<sup>149,150</sup>. Kesin etki mekanizması açıklığa kavuşturulamamıştır, ancak diğer mekanizmaların yanı sıra, glutatyon ile NF-KB (Nükleer Faktör-Kappa Beta) etkileşiminin transkripsiyonel aktivitesini inhibe ettiği düşünülmektedir<sup>151,152</sup>. Fumarik asit esterler başlangıçta dimetil fumarat ve monoetil fumarat karışımı olarak mevcuttu. (DMF / MEF), birincisi formülasyondaki ana aktif bileşiktir. DMF'nin SLAN(+) (Sulfo Lac-Nac) monositlerin göç kapasitesini azaltarak ve ayrıca Th1 / Th17 indüksiyonunu inhibe ederek etki gösterdiği bildirilmiştir<sup>152</sup>. DMF / MEF, ciddi plak tedavisi için 1994 yılında Almanya'da psoriasis için endikasyon aldı ve 2008'de orta dereceli psoriasis için de endikasyonu genişletildi<sup>153</sup>. Bu lisanslama birinci basamak ilaç olarak Almanya'ya özel bir durumdu ancak yine de DMF / MEF etiket dışı olarak diğer Avrupa ülkelerinde de tedavi olarak kullanıldı<sup>154-157</sup>. Yalnızca aşağıdakileri içeren yeni bir fumarik asit ester formülasyonu: ana aktif metaboliti dimetilfumarat olan ilacı 2017 yılında piyasaya sürüldü ve psoriasis hastalığı tedavisi için Avrupa Birliği, İzlanda ve Norveç tarafından onay aldı<sup>158</sup>. DMF / MEF'i doğrudan biyolojik tedavilerle karşılaştıran hiçbir çalışma olmamasına rağmen birçok çalışma etkinliğini belgelemektedir<sup>159-164</sup>. Ayrıca psoriatik artrit ve tırnak psoriasis olan hastalarda da etkinliği gösterilmiştir. En yaygın yan etkiler genellikle şiddeti hafif olan, zamanla çözülen ve doza bağlı olan gastrointestinal yan etkiler ve flushingdir<sup>158</sup>. Ek olarak, FAE'ler

lenfosit ve lökosit sayısını azaltabilir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce DMF / MEF için ayda bir veya DMF için her üç ayda bir tam kan sayımı yapılması önerilir<sup>158</sup>.

**2.1.3.6.1.5 Apremilast**, bir fosfodiesteraz-4 inhibitörü olup, ikinci haberci olan cAMP (siklik- Adenozin Mono Fosfat) hidrolizasyonunu engeller. Bu, pro-enflamatuar sitokinlerin TNF-alfa, IFN- gama ve IL-12'nin azaltılmış ekspresyonuna ve artan IL-10 seviyelerine yol açar. Apremilast'ın keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücrelerinde geniş anti-enflamatuar etkileri olduğu gösterilmiştir<sup>159</sup>. Psoriatik artrit ek olarak palmoplantar, saçlı deri ve tınak psoriasisinde de etkinliği gösterilmiştir<sup>160-162</sup>. En yaygın yan etkiler gastrointestinal sistem (bulantı ve ishal) ve üst solunum yolunda (enfeksiyonlar ve nazofarenjit) gözlenmektedir. Bu yan etkiler kendiliğinden rezolüsyona uğrar.

Geleneksel sistemik ilaçlar, apremilast hariç, immünomodülatörlerdir. Esas olarak böbrek ve karaciğeri içeren yaygın yan etkiler nedeniyle yakın klinik izlem gerektirirler. Metotreksat ve siklosporin, psoriasis için şüanda dünyada en ön plana çıkan sistemik tedavilerdir. Eklem endikasyonlarında metotreksat daha geride bir seçenek olsa ve de siklosporin immunsupresyon gibi yan etkiler geliştirse de bu ilaçları Dünya Sağlık Örgütü temel ilaçların model listesi içerisine dahil etmiştir. Fumarik asit esterlerinin ve apremilastın potansiyel yan etkileri genellikle hayatı tehdit edici değildir<sup>53</sup>.

#### **2.1.3.6.1.6 Biyolojik Ajanlar**

Psoriasisin biyolojik ajan tedavisinin mevcut kullanımı monoklonal antikorlar ve reseptör füzyon proteinlerini içeren moleküllerle olur. Konvansiyonel sistemik terapilerden farklı olarak hedefe yönelik spesifik inflammatuar yolları hedeflerler ve farklı haftalık programlarla deri altından (s.c) veya intravenöz (iv.) olarak uygulanırlar. Biyolojik ajan tedavileri şüanda psoriasisin gelişimi ve kronikleşmesi üzerindeki çok önemli olan IL-23/Th-17 eksenini ve TNF-alfa sinyal yolağını hedeflemektedir<sup>53</sup>.

Şüanda kullanılmakta olan biyolojik ajanlar ve kullanım yolları belirtilecek olursa:

- Etanercept (anti-TNF alfa) (subkutan)
- İnfliksimab (anti-TNF alfa) (intravenöz)
- Adalimumab (anti-TNF alfa) (subkutan)
- Sertolizumab (Pegol) (subkutan)
- Ustekinumab (anti IL-12/23) (subkutan)
- Tildrakizumab (IL-23/IL23R inhibisyonu) (subkutan)
- Guselkumab (IgG1 lambda antikor, anti IL-23 reseptör) (subkutan)
- Risankizumab (IL-23 reseptörü p19 subunit inhibitörü) (subkutan)
- Sekukinumab (anti- IL-17A) (subkutan)
- İksekizumab (anti-IL-17A) (subkutan)
- Brodalumab (IL-17 reseptörü inhibisyonu) (subkutan)<sup>53</sup>

#### **2.1.3.6.1.7 Deneysel Tedaviler**

- Tofasitinib (Oral Janus Kinaz İnhibitörü)
- Upadasitinib (FazIII, diğer Janus Kinaz inhibitörü)
- Piklinedeson (Adenozin A3 reseptör inhibitörü)
- Serlopitant (Nörokinin 1 reseptör antagonisti)<sup>53</sup>

### 3. PSİKODERMATOLOJİ VE OLUMSUZ ÇOCUKLUK ÇAĞI DENEYİMLERİ (ACE)

Deri ve beyin embriyolojik olarak aynı tabaka olan ektodermden köken alır. İngram derinin zihnin bir uzantısı olduğunu ifade eder<sup>163</sup>. Deri dış dünyayla sınırlarımızı oluşturma, duygularımızı ifade etme, otonom yanıtlar verme ve yakınlık kurmada çok önemli işlevlere sahiptir. Kişinin içerisinde yaşadığı psikolojik ortam bazı deri hastalıklarına yol açabilir. Psikiyatrik ve dermatolojik hastalıklar arasındaki etkileşim dünya çapında birçok çalışmacının ilgi odağı olmuştur. Vücudun en büyük organı olan deri aynı zamanda sosyal ve psikolojik olarak işlev görmekte, birey ve çevresi arasında önemli bir ara yüz olarak rol oynamaktadır. Bu nedenle deri hastalıkları ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki şaşırtıcı değildir. Tıp tarihinde hastalıklara genel bakış beden ve ruhu esas alarak iki farklı yol izlemiştir. Biri bütüncül (holistik), birleştirici, diğeri ise onun karşıtı olan düalist (ayrıştırıcı) görüştür. İlk görüşte ruh ve beden birbirinden ayrılmaz, ruhsal hastalıklar bedeni, bedensel hastalıklar da ruhu etkileyebilir.

Diğeri görüşte ise ruh ve beden birbirinden bağımsız mekanizmalar olarak değerlendirilir<sup>1,171,173</sup>. Psikodermatoloji ya da psikokutanöz tıp, dermatoloji ve psikiyatri olmak üzere iki ana tıbbi uzmanlık dallarının birleştirilmesinin sonucudur. Psikiyatri içsel olarak ortaya çıkan zihinsel süreçleri ve patolojileri incelerken; dermatoloji ise cilt ve cilt eki hastalıklarının incelenmesi ve tedavisinden sorumludur. Pratik olarak bir dermatolog bu ikili etkileşimin farkında olmalı ve hastalıkların hem fizyolojik hem de psikolojik komponentler içerdiğini göz ardı etmemelidir. Psikodermatoloji tarihi oldukça eski ve ilginçtir. İnsanlık tarihinin başlangıcından bu yana insanlık, bedenin dışında bir kuvvetin var olup olmadığı sorunu ile hep ilgilenmiştir. Antik dönemlerde Yunan hekimlerinden Hipokrat çevresel güçlerdeki denge bozulmasının vücuttaki bazı sıvılarda denge yitimine neden olduğunu ve duyguların fiziksel değişikliklere yol açtığını ileri sürerek dört farklı klinik tipi tanımladı. Korku terlemeye, utanma çarpıntılara neden olabilirdi.

Daha bu çağlarda doktor-hasta ilişkisinin iyileşme sürecindeki olumlu etkisi biliniyor ve bu bütünsel yaklaşımlar kullanılıyordu. Bu ilkel tıp bilgileri MS (Milattan Sonra) birinci yüzyılda Galen tarafından yorumlanarak orta çağlara dek süren tıbbi bir sistem haline dönüştürüldü. Galene göre beyin; duyguların,

duyuların, mantık ve akılcı ruhun merkeziydi. Galen, beden ve ruh arasındaki etkileşimin sonucu olan dört mizaç tipini onaylıyordu<sup>1,171-173</sup>.

Hipokrat (M.Ö. 460-377) ise yazılarında duygusal strese tepki olarak saçlarını yolan insanları (trikotillomani) gözlemlediğinde stres ve ruhsal mekanizmaların cilt üzerindeki etkilerini bu örnek üzerinden bir kez daha vurgulamıştır.

Aristoteles (M.Ö. 384-322) zihnin ve bedenın iki ayrı varlık olmadığına, birbirini tamamlayıcı ve ayrılmaz olduğuna inanıyordu. İngiliz dermatolog ve cerrah olan Wilson 1857 yılında “Diseases of the Skin” “Cilt Hastalıkları” isminde bir kitap yazarak bu kitabında nörotik kaşıntılar, deluzyonel parazitolar, alopesi areata ve hipopigmente lezyonlardan ilk olarak bahseden kişi oldu<sup>164</sup>. Wilson ayrıca anksiyete, depresyon, korku gibi durumların nörolojik sistemi etkileyerek hiperhidroza sebep olduğundan bahsetmiştir<sup>166</sup>. Yine trikotillomani örneğinden bahsedecek olursak; Hipokrat'ın antik çağda trikotillomaniden bahsetmesine rağmen tıp literatüründe trikotillomani teriminin kullanımı, Fransız dermatolog Hallopeau Francois Henri'nin (1842-1919) saçlarını çeken bir hastanın durumunu tanımladığı 1889'a kadar görünmedi<sup>166</sup>.

Trikotillomaninin diğer tarihsel açıklamalarını İncil'de ve Eski Ahitte de görebilmekteyiz. Eski Ahit'te Ezra Bölüm 9: Ayet 3'teki pasajda “Bunu duyduğumda tunik ve pelerinimi yırttım, saçları kafamdan ve sakalımdan çekip dehşete kapıldım.” ifadesi yer almaktadır. Ezra'nın saçını çekme, İsrail halkının İbranice topluluğunun dışında evlenmesi konusundaki aşırı hayal kırıklığına cevabıydı. Saçın kafasından çekilmesi, kopartılması, hayal kırıklığının dışa dönük (somatik) bir sembolünü temsil ediyordu.

Ayrıca, aynı konuya bir başka Eski Ahit peygamberi olan Nehemya'nın tepkisinde görebilmekteyiz: “Onları azarladım ve onlara lanet çağırdım. Bazı adamları dövüp saçlarını çektim. Onlara Tanrı adına yemin ettim ve dedim ki: 'Kızlarınızı evliliğinde oğullarına vermiyorsunuz, kızlarını da oğullarınız için ya da kendiniz için almıyorsunuz. Nehemya 13:25. Nehemya'nın öfkesi, saç çekme işlemini bir cezalandırma biçimi olarak kullanmasına yol açmıştı. Eski Ahit Ezra Bölüm 9: Ayet 3 'deki ayetin aynısı İncilde de geçmektedir<sup>166</sup>.

Ayrıca İngiliz edebiyatının ünlü edebi eserlerinde de aynı konular yer almıştır. William Shakespeare'in ünlü trajedisi Romeo ve Juliet'te Romeo, Friar Lawrence'a yaptığı haykırışını dile getiriyordu, “Sen hissetmediğin şeyden

bahsetmiyorsun. Juliet senin aşkınsen sen benim kadar gençtin. Bir saat de olsa evlendi ama Tybalt öldürüldü. Sonra benim gibi bir çöküş yaşadı, benim gibi sürgüne gönderildi, hissedebiliyor musun? Benim gibi olduktan sonra ancak ve ancak ondan sonra konuşabilirsin, ondan sonra saçlarını yırtabilirsin! Ve şimdi yaşamakta olduğum şey gibi yapılmamış bir mezarın ölçüsünü alarak yere düş!" (Diyalog 3, Sahne 3)<sup>166,167</sup> Burada Shakespeare, Romeo'nun hissettiği derin öfkeyi vurgulamak için saçları yırtma eylemini kullandı<sup>167</sup>. Saç çekme eylemi şu anda bir psikodermatolojik bozukluğa atfedilse de, tarihsel olarak, hem bir cezalandırma hem de kişinin kendi hayal kırıklıklarının şiddetli bir ifadesi olarak tanımlanmıştır. Saç çekme, içsel dünyanın fiziksel bir uzantısıydı, bu da belki bugün trikotillomaninin altında yatan etioloji olarak anladığımız şeyle benzerdir. Günümüzde saçı çekmeye yönelik dürtüsel eylem, trikotillomani bozukluğuna adanmış olsa da çoğunlukla, tarihsel belgelerinin koşullarını yansıtan bir öfke metaforu olarak "saçımızı yolmak"tan bahsediyoruz<sup>167</sup>. Bu da bize psikodermatolojiden örnek bir hastalığın tarihini sunmaktadır. Psikodermatolojide çalışmanın bir başka önemli odak noktası olan delüzyonel parazitoz, ilk olarak 1799'da İngiliz dermatolog Robert Willan (1757-1812) ve 1801'de Dr. Johann Heinrich Jordens (1764-1813) tarafından belirtilmiştir<sup>169</sup>.

Bu bozukluk fobi durumunu içerir. Hastaların cilt parazitlerine sahip olduklarına dair yanlış inançları yoğun kaşıntı ve ekzoriyasyonlara yol açmaktadır. 1894'te İranlı dermatolog Thibierge Georges (1856-1926), hastalığın ayrıntılı bir açıklaması olan ve buna "agarofobi" adını veren bir vaka bildirdi. Entomofobi (böcek veya eklembacaklılar korkusu) ve parazitofobi (parazit korkusu) gibi diğer isimler de kullanılmasına rağmen, 1938'de İsveçli nörolog Karl Axel Ekblom, bu patolojik durumu basit böcek korkusundan ayıran ilk kişiydi. Ekblom bozukluğu "dermatozoik delüzyonu" olarak adlandırılırken, bugün "Ekblom sendromu" adı hala kullanılmaktadır. 1946'da ise dermatoloji arşivi'nde yayınlanan bir yayında, Wilson ve Miller şu anda kabul edilen "delüzyonel parazitoz" terimini ortaya attılar<sup>170</sup>.

Psikodermatoloji tarihi analiz edilirse merak ve ilgi uyandırıcı gerçekler gözlemlenebilir. Filozoflar, cerrahlar, dermatologlar ve psikiyatristler, uzun zamandır çeşitli senaryolarda psikokutanöz hastalıkların varlığını bildirdiler. Dermatolojinin bir alt uzmanlık alanı olarak iyi kurulmuş olmasına rağmen,



psikodermatoloji son zamanlarda popülerlik kazanmıştır ve son yirmi yılda dünya çapında dermatologlar tarafından giderek daha fazla çalışılmaktadır. Psikolojik rahatsızlıkların cilt hastalıklarına ve cilt hastalıklarının da psikolojik bozukluklara neden olduğu bir döngünün varlığının anlaşılması, iyi bir dermatolojik uygulamanın temelidir<sup>166</sup>.

Ancak Rönesans döneminde gerçeğe dayalı bilginin gelişmesiyle psişik faktörlerin beden üzerindeki etkileri ihmal edildi ve bütüncel yaklaşımdan uzaklaşmış oldu. Wirchow ve Pasteur'un laboratuvar odaklı hücrenel çalışmaları beden ve ruh ayrımını kesinleştirdi. 20. Yüzyıl başlarına kadar düalist görüş egemenliğini sürdürdü.

17. Yüzyıl Avrupa'sında Descartes ruh ve vücudun farklı maddeler olduğu yönündeki düalist fikirleri ile bilim çevrelerini etkilemeye başlamışken ilerleyen yıllarda da Sigmund Freud'un mental ve bedensel hastalıklarda duyguların önemini vurgulayan çalışmaları düalist görüş hakimiyetindeki bilimsel atmosferi tekrar bütüncel yaklaşıma çevirdi. Böylece somatizasyon denilen ve duyguların bedenle ifade edilmesine dayanan psikiyatrik bozuklukların tanımlanması yolunun temelleri atılmış oldu. 19. ve 20. yüz yılda Cannon (homeostaz) ve Selye'nin stres (genel uyum sendromu) üzerinde yaptıkları laboratuvar çalışmaları mental, sosyal ve çevresel etmenlerin fizyoloji üzerindeki etkileri ile ilgili ilk bilimsel verileri oluşturmaya başladı<sup>172,173</sup>.

Bir psikiyatrist ve psikoanalist olan Helen Flanders Dunbar 1940'lı yıllarda modern psikosomatik tıp ve konsültasyon-liyezon psikiyatrisinin kurulmasını sağladı. Dunbar psikolojik faktörlerin hem hastalıkların ortaya çıkmasına neden oldukları hem de seyirlerini etkileyerek fiziksel, emosyonel ve ruhsal tedavileri tek bir bakış açısıyla inceleme gayretindeydi. Psikosomatik terimi 1978'de "Ulusal Amerikan Bilim Akademisi" tarafından hastalık ve sağlıkla ilgili biyomedikal ve davranış bilimi, bilgi ve tekniklerinin birleştirilmesi ve geliştirilmesi ve bu bilgi ve tekniklerin önleme, tanı ve rehabilitasyon açısından uygulanması ile disiplinler arası bir alan olarak tanımlandı. 1980'de bu terim terk edilmişken 2005'te tekrar kabul gördü<sup>172,173</sup>.

Genel olarak bakıldığında psikodermatolojinin gelişimi genel tıbbın tarihsel gelişimine yakın seyir izlemiştir; ancak bu gelişim çok daha kısa süreli bir döneme sıkıştırılmıştır<sup>173</sup>. Psikodermatolojik hastalıklarla ilgili ilk sınıflama girişimleri dermatolog ve aynı zamanda psikoanalist olan Caroline Koblenzer

tarafından 1982'de yapılmıştır. Daha sonra yazarın kendisi bu sınıflamayı işlevsel bulmamış, 1987'de yayımlamış olduğu kitabında daha kullanışlı olduğunu düşündüğü şekliyle sunmuştur<sup>1</sup>.

### **3.1. Psikolojik Etiyolojinin Baskın Olduğu Durumlar**

#### **3.1.1 Yapay Dermatöz**

#### **3.1.2 Delüzyon ve deriyle ilişkili halüsinasyonlar**

##### 3.1.2.1 Delüzyonel Parazitoz

##### 3.1.2.2 Beden Dismorfik Bozuklukları

#### **3.1.3. Psikojenik Ağrı Sendromları**

##### 3.1.3.1 Glossodini

##### 3.1.3.2 Ayaklarda yanma

##### 3.1.3.3 Bazı Postherpetik Nevralji vakaları

#### **3.1.4 Kompulsif Alışkanlıklar ve Deri ile ilişkili obsesyonel durumlar**

##### 3.1.4.1 Nörotik ekskoriyasyonlar,

##### 3.1.4.2 Trikotillomani,

##### 3.1.4.3 Onikotillomani,

##### 3.1.4.4 Primer Liken Simpleks Kronikus,

##### 3.1.4.5 Faktisyöz keilit

##### 3.1.4.6 Enfeksiyon, bulaşma ile ilgili obsesyonlar,

##### 3.1.4.7 Bromhidroz

#### **3.1.5 Psikojenik Purpura Sendromları**

##### 3.1.5.1. Psikojen purpura (Gardner Diamond Send.)

##### 3.1.5.2. Stigmatizasyon

#### **3.1.6 Psikojenik Faktörlerin Kuvvetle Etkilediği Dermatözler**

##### 3.1.6.1. Ürtiker

##### 3.1.6.2. Pruritus

##### 3.1.6.3. Kızarıklık reaksiyonları ve Rozasea

##### 3.1.6.4. Ter bezlerinin psikojenik bozuklukları

##### 3.1.6.4.1. Hiperhidroz

#### 3.1.6.4.2. Bromhidroz

### **3.1.7. Olasılıkla Genetik ve Çevresel Olup Stresten Etkilenen Dermatozlar**

#### 3.1.7.1. Alopesi areata

#### 3.1.7.2. Psoriasis

#### 3.1.7.3. Atopik dermatit

#### 3.1.7.4. Akne Vulgaris

#### 3.1.7.5. Diğer dermatozlar <sup>1</sup>

Koblenzer hastalıkları ortaya çıkış nedenlerine göre incelemiş ve sonraki yıllarda bu sınıflandırmayı biraz daha sadeleştirmiştir. Bugün yaygın olarak kabul edilen sınıflandırmalardan birisi Koo ve Lee tarafından (Bkz: 3.2) diğeri ise Harth ve ark. (Bkz: 3.3) tarafından önerilen ve etyolojiyi temel alan sınıflamalardır.

### **3.2 Psikodermatolojik Hastalıklar (Koo ve Lee)**

- Psikofizyolojik hastalıklar
- Primer psikiyatrik hastalıklar
- Sekonder psikiyatrik hastalıkları
- Deri duyum bozuklukları
- Non-psikiyatrik hastalıkta kullanılan psikotrop ilaçların kullanımı<sup>1</sup>

### **3.3 Psikodermatolojik Hastalıklar (Harth ve Ark.)**

#### **3.3.1 Primer olarak psikolojik/psikiyatrik olan dermatozlar,**

##### 3.3.1.1 Kendine zarar verme davranışları,

##### 3.3.1.2 Delüzyonel bozukluklar ve hallüsinasyonların sonucu olan dermatozlar

##### 3.3.1.3 Somatoform Bozukluklar

##### 3.3.1.4 Kompulsif bozuklukların sonucu olan dermatozlar

#### **3.3.2 Seyirleri Psikolojik Etkilere Açık Olan, Multifaktöryel Kaynaklı Dermatozlar**

- Atopik dermatit,
- Psoriasis,
- Akne vulgaris,

- Alopesi areata,
- Dizhidroz,
- Liken Planus,
- Hiperhidroz,
- Prurigo,
- Rozasea,
- Seboreik dermatoz,
- Ürtiker,
- Vitiligo,
- Herpes labialis
- Herpes genitalis.<sup>1</sup>

### **3.3.3 Şekil Bozucu veya Ciddi Hastalıklara Bağlı Psikiyatrik Dermatozlar**

3.3.3.1. Konjenital şekil bozucu dermatozlar ve onların sekelleri (genodermatozlar)

3.3.3.2. Edinsel şekil bozucu hastalıklar ve onların sekelleri

3.3.3.3. Komorbiditeler<sup>1</sup>

Her ne kadar psikiyatrik ve psikosomatik hastalıkların sınıflandırılmasında DSM-IV (Diagnostic Statistical Manual and Mental Disorders, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı veya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) temel alınsa da psikodermatolojik hastalıkların spesifik olarak tanımlama ve sınıflandırılmasında bu sınıflandırma sistemi yeterli görülmemiştir. Harth ve ark. Sınıflandırmalarını Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen ICD-10 (International Statistical Manual and Mental Disorders, Uluslararası Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Sınıflandırılması) kodları üzerinden detaylandırarak güncellemiştir. Böylece psikodermatolojinin klinik uygulamalarında ortak bir bilimsel dilden konuşmak mümkün olabilecektir<sup>1</sup>.

Psikodermatolojik hastalıkların örnekler verilerek yukarıda belirtilen sınıflandırmalar haricinde sınıflandırılması da mümkün olabilmektedir ve daha önce kullanılmıştır<sup>1,174</sup>:

### **Dermatolojik semptomlar ile giden primer psikiyatrik hastalıklar**

- Delüzyonel parazitoz,
- Beden dismorfik bozukluğu,
- Faktisyel dermatit,
- Trikotillomani,
- Nörotik ekskoryasyonlar

### **Primer deri hastalığına sekonder psikososyal komorbidite**

- Akne vulgaris,
- Alopesi areata,
- Ürtiker,
- Seboreik dermatit,
- Liken Simpleks Kronikus

### **Psikiyatrik semptomlar ile seyreden dermatolojik hastalıklar**

- Alopesi areata,
- Psoriasis,
- Vitiligo,
- Albinizm,
- İktiyozis

### **Psikiyatrik ilaç kullanım sonrası dermatolojik bozukluk**

- Lityum kullanımı sonrası gelişen psoriasis

### **Dermatolojik ilaç kullanımı sonrası gelişen psikiyatrik bozukluk**

- İsoetretinoin kullanımı sonrası intihar düşüncesi

Psikosomatik hastalıklar belirtildiği gibi sınıflandırılması haricinde son dönemlerde olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin yetişkinlik döneminde kronik inflamatuvar hastalıklara, komorbid durumlara neden olduğu konusu sıklıkla gündeme gelmiştir. Olumsuz çocukluk çağı deneyimleri (ACE), bir kişinin 18 yaş öncesinde meydana gelen travmatik deneyimleri, 18 yaş ve sonrasında hatırlaması ve bunun olumsuz etkilerini deneyimlemesidir. CDC- KP (Kaiser Permanente) Olumsuz Çocukluk Deneyimleri (ACE) Çalışması (Centers for Diseases Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

çocukluk çağındaki yaşanan istismar ve ihmali, hane halkı içerisinde yaşanan olumsuz yaşantıları ve bunların erişkin dönemde bireyin sağlığı ve refahı üzerindeki etkisini inceleyen en büyük araştırmalardan biridir<sup>168</sup>. 1980'lerde, San Diego, Kaliforniya'daki KP obezite kliniğinde hastaların başarılı bir şekilde kilo verilmesi sağlanılmasına rağmen yine de hastaların %50'si programlara uyumsuzluk gösteriyor ve programdan ayrılıyorlardı.

Kaiser Permanente'nin San Diego'daki koruyucu tıp bölümü başkanı Vincent Felitti, programdan ayrılan kişilerle röportajlar gerçekleştirdi ve görüştüğü 286 kişinin çoğunun çocuklukta cinsel istismar yaşadığını keşfetti. Görüşme bulguları Felitti'ye kilo alımının depresyon, kaygı ve korku için başa çıkma mekanizması olabileceğini düşündürdü<sup>169</sup>.

ACE çalışması ilk olarak 1980 yıllarında KP San Diego Hastalık Önleme Merkezindeki obezite hastaları üzerinde gözlemlendi. Hastaların büyük çoğunluğunda başarılı bir kilo verilme sonrasında takipten ayrıldıklarını ve önerilere uymadıklarını gösterdi. Çalışmayı bırakan yaklaşık 200 obezite hastası ile detaylı röportajlar sağlandı. Bu röportajlarda çocukluk istismarının bir şekilde oldukça yaygın olduğu ortaya çıktı.

Hastalara göre obezite onların problemi değildi, kimseye anlatamadıkları sorunlar için geliştirdikleri korunma mekanizmasıydı. 23 yaşındaki bir kadının kendisine taciz edilmesi ve sonrasındaki yıl vücut ağırlığında 105 pound'luk belirgin bir artış dikkati çekmişti. Hastanın söylediklerine göre fazla kilolu insanlar göz ardı edilir, dikkat çekmezdi ve kendisini güvende hissetmesi için olması gereken yol buydu. Bu ifade ve KP obezite kliniğine kilo vermek arzusuyla başvurması arasındaki kontrast (zıtlık) ilgi çekiciydi.

Ayrı bir örnek de Ulusal Devlet Cezaevinde gardiyanlık görevi yapan iki kişinin "kendilerini buzdolabı kadar büyük" olunca güvende hissedeceklerini düşünerek obez olmaları ve sonrasında KP obezite kliniğinde 100 pound'dan fazla kilo kaybedince endişeli ve huzursuz hissetmeleriydi. Bu kilo programlarına başvuran insanlarda yapılan ACE araştırmaları istismara ve güvende olmak arzusuna işaret etmekteydi<sup>169</sup>.

Ayrıca bu çalışmaya göre sağlık planı çalışması üyelerinde yapılan araştırmada çalışanların %22'sinde çocukken cinsel taciz öyküsü mevcuttu. Yazar makalenin sonuna doğru okuyuculara sorular yöneltmiştir. Bunlardan örneğin, " Bu, daha sonra yaşamdaki bir kişiyi nasıl etkiler? Çocukluk çağı

seksüel istismarı ne anlama geliyor ve asla konuşulmuyor mu? ". "Bu sizi daha sonraki yaşamınızda nasıl etkiledi?" gibi soruları sormak ve rutin olarak bu deneyimi kabul etmelerini söylemek genellikle zahmetsiz ve kolay olardı<sup>169</sup>. Peki cinsel istismara uğrayan 23 yaşında ve obez olan kadının teşhisi gerçekte neydi? O sadece bir obez miydi?<sup>169</sup>. Daha sonra hipertansif, diyabetik veya daha farklı bir yaşlılık çağı hastalığı olan bir yaşlı kadın mı olacaktı?<sup>169</sup>. İşte bu çalışmayla hastaların sorunları çalışmaya göre kavramsallaştırılmıştı. Çocuklukta cinsel istismarla birlikte bu hastalarda saptanan komorbiditeler aşağıda belirtildiği gibidir:

- Kronik depresyon
- Morbid obezite
- Diyabetes Mellitus
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Koroner Arter Hastalığı
- Makula Dejenerasyonu
- Psoriasis hastalığı
- Migren
- Alerji, Astım
- Romatoid Artrit
- Otoimmün hastalıklar
- İnfertilite
- Respiratuar sistem bozuklukları
- Kanser
- Fibromiyalji
- Seksüel disfonksiyonlar ve STS (seksüel yolla bulaşan hastalıklar, özellikle HIV/AIDS)
- İrritabl Barsak Sendromu

Çalışmada yazar sadece ilaç reçetesi yazılarak hastanın gönderilmesinin kolay ve zahmetsiz olduğunu ve daha derin sebeplerin araştırılması gerektiğini, bütüncül tıbbın gerekliliğini savunmuştur. Sonuçta primer olarak bu çalışma<sup>176</sup> ve daha sonraki ACE skor çalışmaları sonucunda günümüzde çocukluk çağı

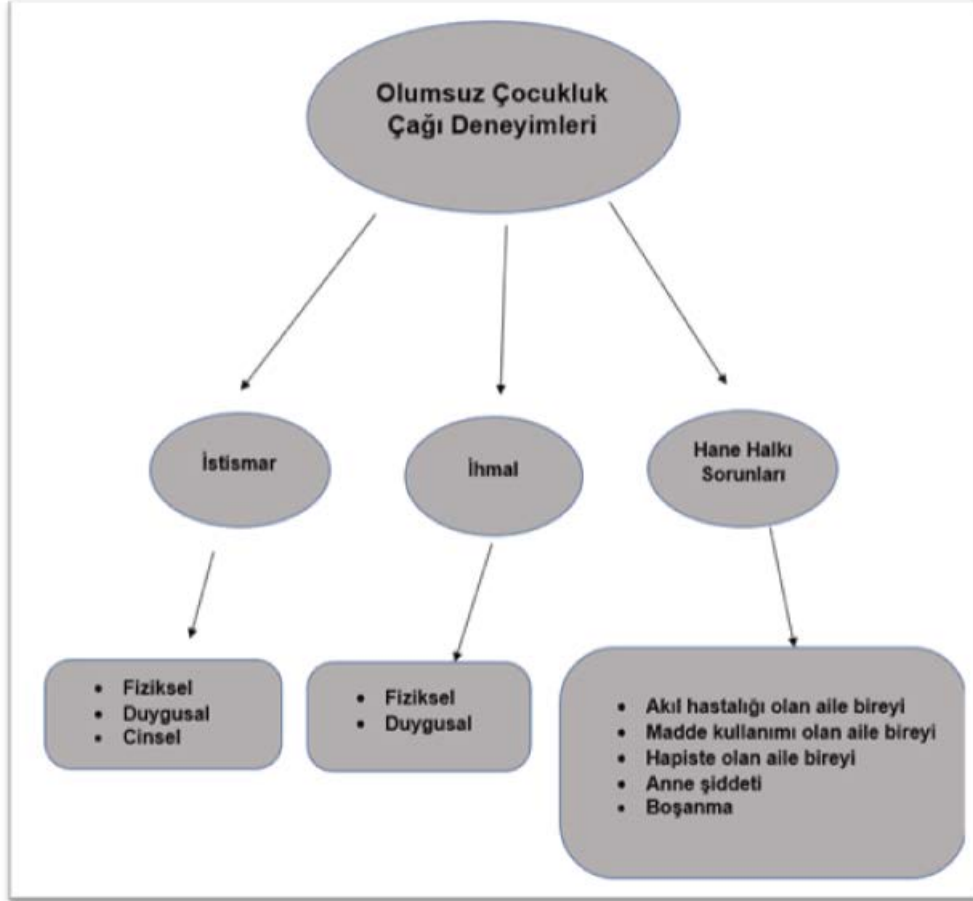
deneyimlerinin kronik hastalıklara sebep olabileceği veya olduğu konusu gündeme gelmiştir<sup>175</sup>. ACE skor testi ise aşağıda belirtilen durumların skorlanmasına dayalı 10 sorudan oluşan bir ankettir. Her soruda hastanın evet veya hayır yanıtını vermesi beklenmekte olup, evet cevabı durumunda “1” puan, hayır cevabı ise “0” olarak değerlendirilmektedir<sup>177</sup>.

- Fiziksel istismar
- Duygusal istismar,
- Cinsel istismar,
- Ailede alkolizm, uyuşturucu bağımlılığı,
- Ailede depresyon veya diğer herhangi bir akıl hastalığı varlığı,
- Ailede intihar,
- Bir aile üyesinin hapsedilmesi,
- Annenin eşi tarafından istismarı,
- Babanın eşi tarafından istismarı,
- Ebeveyn ayrılığı,
- Psikolojik ihmal,
- Fiziksel ihmal, zorbalık, fiziksel kavgaya katılım,
- Toplum şiddeti ve toplu şiddet<sup>177</sup>.

Anketin orijinal (İngilizce) formu “National Council of Juvenile and Family Court Judges” ile “National Child Traumatic Stress Network “(NCTSN) arasında yapılan bir eğitim sonucu uyarlanmıştır ve çalışmamızda da resmi NCJFCJ sitesinden alınarak temin edilmiştir<sup>178</sup>. Olumsuz çocukluk çağı deneyimleri ile erişkin dönemi sağlık sorunları arasındaki ilişkiyi bildiren ilk çalışma, çocukluk çağında karşılaşılan istismar ve olumsuz deneyim maruziyeti ile ev hanesindeki yetersizliklerin erişkinlikte çoğu ölümle sonuçlanabilen çoklu risk etmenleri ile güçlü ilişkisi olduğunu bildirmiştir<sup>179</sup>. Bu çalışmayı takiben yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>180,181</sup>. Dünya Sağlık Örgütü’nün, olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin kategorilerinden biri olan çocuk ihmal ve istismarı konusunda nüfus temelli yaptığı araştırmasında, dünya çapında farklı tanımlar ve yöntemler kullanılması nedeniyle veri karşılaştırması yapılamamasını önemli bir sorun olarak bildirmiştir<sup>182,183</sup>. Bu sebeple, Birleşmiş Milletler Çocuk Fonuna



(UNICEF) bağılı olarak çalışan, Uluslararası Çocuk İhmal ve İstismarını Önleme Birliği (ISPCAN) tarafından ISPCAN Çocuk İstismarı Tarama Araçları (ICAST) geliştirilmiştir<sup>184,185</sup>. Uluslararası Çocuk İhmal ve İstismarını Önleme Birliği çocuk istismarı tarama araçları çocuk/genç erişkin (ICAST-CH), ebeveyn (ICAST-P) ve geçmişe yönelik (ICAST-R) olumsuz çocukluk çağı deneyimlerini tarama formları bulunmakta olup hepsi çok sayıda dile çevrilmiş bulunmaktadır<sup>184-186</sup>.



**Şekil- 6** ACE ve Bileşenleri (ACE)

Çocukluk çağından yetişkinliğe uzanan süreçte olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin yarattığı komorbiditeler toksik stres ve allostatik yükü açıklayabilir. Toksik stresin kronik ve yoğun strese evrilmesi sonucunda ortaya çıkan allostatik yük günlük rutin yaşamın oluşturduğu stresten daha fazla olmaktadır<sup>187</sup>.

Allostazis organizmanın akut stres durumlarında katekolamin ve glukokortikoidler aracılığıyla geliştirdiği fizyolojik adaptasyonları ifade eden bir tanımdır, örneğin, hızlı kalp atış hızı, artmış kan basıncı<sup>188</sup>. Toksik strese bağlı

yüksek allostatik yük geliştiğinde stres hormonlarının aşırı aktivasyonu kronik süreçte metabolik, kardiyovasküler, immün ve nörolojik sistemler üzerinde olumsuz etkiler oluşturur<sup>189</sup>. Özellikle çocuklar için beyin gelişimi de dahil olmak üzere sinir sistemi gelişimi bozulabilir. Planlama, problem çözme, davranışların kendi kendine düzenlenmesi ve duyguların yönetimi ile bağlantılı bölgelerde gelişimsel bozukluklar görülebilir. Bunlar bir çocuğun bilişsel, davranışsal, sosyal, zihinsel ve fiziksel sağlık sorunları yaşamasına ve sağlık açısından risk teşkil eden davranışlar geliştirmesine sebep olabilir<sup>190,191</sup>.

Çocukluk çağı olumsuz deneyimlerinin önlenmesi, erişkin morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasında hayati bir rol oynayabilir<sup>191</sup>. Çalışmalar, hiç olumsuz çocukluk çağı deneyimi bildirmemiş bireylerle olumsuz çocukluk çağı deneyimi bildirmiş bireyler karşılaştırıldığında; olumsuz çocukluk çağı deneyimi bildirmiş bireylerin aşırı alkol tüketimi, sigara kullanımı, riskli cinsel davranışlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, diyabet, inme, depresyon, erken yaşlanma, miyokard enfarktüsü, astım, psoriasis, sakatlık, şiddetli obezite, zihinsel sıkıntı gibi birçok hastalık ve davranış bozukluklarına daha çok maruz kaldıkları göstermiştir<sup>179,192,193</sup>. Olumsuz çocukluk çağı deneyimleri sınıflandırmasını oluşturan bileşenleri sırayla açıklayacak olursak:

### 3.4 Fiziksel İstismar

Bir çocuğun fiziksel istismarı, sağlık, hayatta kalma, gelişme veya haysiyet konularında çocuğa zarar veren veya yüksek zarar görme olasılığı bulunan bir çocuğa karşı fiziksel gücün veya nesne/nesnelerin kasti kullanımı olarak tanımlanır<sup>334,336</sup>. Fiziksel istismar farklı şekillerde ortaya çıkabilir:

- Direkt vurma,
- Sallama (örn. shaking baby syndrome, örselenmiş çocuk sendromu),
- Bir nesne veya silahla travma,
- İtme ve yoğun sarsma,

Fiziksel istismar genellikle çocuğu cezalandırmak ve bazen bir disiplin yöntemi olarak kullanılır. Suistimal edenler çoğunlukla ebeveynler, öğretmenler ve kurumsal personeller gibi çocuğun gelişimi sürecinde önemli rol oynayan kimselerdir.

### 3.5 Cinsel İstismar

Cinsel istismar, gelişimsel olarak hazırlanmamış veya toplumun yasalarını veya sosyal tabularını ihlal eden başka konuları tam olarak anlamamış, bilgilendirilmiş onay veremeyen bir çocuğun herhangi bir cinsel aktiviteye dahil olması şeklinde tanımlanabilir<sup>334</sup>. Maruziyet konusunda temas bir eylemi cinsel istismar olarak tanımlamak için kesinlikle gerekli değildir, ancak çocuğa cinsel eylem veya pornografi izletilmesi, cinsel kelimeler söylenmesi cinsel istismar olarak kabul edilir. Çocukların cinsel istismarcıları ağırlıklı olarak yaşlarından ve çocuklar üzerinde yetki veya sorumluluk sahibi olmalarından dolayı yetişkinlerdir. Ancak istismarcılar bazen romantik bir ilişki beklentisi içindeki arkadaşlar veya akranlar içerisinde de olabilmektedir.

### 3.6 Duygusal/Psikolojik İstismar

Duygusal, psikolojik ihmal ve istismar ebeveynler veya çocukların gelişimi ile ilgilenen bakıcıların çocukların gelişimi için uygun ve destekleyici ortamı sağlayamamaları şeklinde tanımlanabilir<sup>334,335,338,339</sup>.

Fiziksel, cinsel istismar konusunda insidanslar daha kolay belirlenebilse de duygusal ihmal ve istismar konusunda bunu belirlemek biraz daha güçtür. Fiziksel istismarlardan ayrı olarak duygusal istismarlar kognitif, emosyonel ve sosyal gelişime uzun vadede daha büyük etkilerde bulunabilmektedir, ancak bunu saptayabilmek oldukça zordur. Buna bağlı olarak riskli davranışlar, hastalık ve erken ölüm risklerinde artış gözlemlenir<sup>340-343</sup>.

### 3.7 İhmal

Çocuk ihmali, çocuğun gelişimi, refahını sağlama ve çocuğun temel ihtiyaçları olan beslenme, giyim, barınma, güvenli yaşam, eğitim, sağlık ve sevgi gibi ihtiyaçlarının bir ebeveynin veya çocuğun bakımında sorumlu herhangi bir kişinin yerine getirmemesidir<sup>334,336</sup>.

Çocuk ihmali, bir ebeveynin veya çocuğun bakımından sorumlu herhangi bir kişinin açığıdır. İhmalin etkileri evde veya kurumlarda ortaya çıktığı için erken aşamalarda tanımak zordur<sup>344,345</sup>. Uzun dönemde çocukların gelişimi ve sağlık durumu kötü yönde etkilenebilir ve hatta ölüm dahil ciddi sonuçlara yol açabilir<sup>346-350</sup>. İhmal eylemleri aşağıdaki farklı alt kategorilere ayrılabilir<sup>335,344,345</sup>.

### **3.7.1 Fiziksel İhmal:**

Çocuğa beslenme, konut, giysi ve temizlik gibi temel ihtiyaçların sağlanamaması durumudur. Bu aynı zamanda güvenliğin ihmal edilmesini de içerebilir. Fiziksel ihmal ayrıca sokak çalışması için terk ve zorlamayı (dilenme) da içerir.

### **3.7.2 Duygusal İhmal**

Çocuğu duygusal yönden en üst düzeye çıkaracak gelişim ve potansiyeli sağlayamamaktır.

### **3.7.3 Tıbbi İhmal:**

Ebeveynlerin, bakıcıların çocuğun sağlık bakım gereksinimlerini zamanında sağlayamaması, tıbbi tavsiyelere uymaması, muayene ve tedavi sağlayan doktor reçetelerini almaması veya önerilen tedavinin bırakılması şeklinde tanımlanabilir.

### **3.7.4 Eğitimsel İhmal:**

Çocuğun yaşına, ilgi alanlarına ve yeteneklerine göre uygun eğitim ve öğrenimden yoksun bırakılmasıdır.

### **3.7.5 Sosyal Desteğin İhmal Edilmesi:**

Sosyal kurum ve kuruluşların ihmalidir ve kendi sosyal ihtiyaçlarını karşılamak için çocuklara yeterli veya etkili hizmetler sunamamalarıdır.

## **3.8. Ev İçi Sorunlar**

Ev içi şiddet ya da ev içi işlev bozukluğu çocukların sağlık ve gelişimini etkilemektedir. Ev içi işlev bozukluğu ev içi şiddet, boşanma, psikiyatrik sorunları olan bir aile üyesinin varlığı, alkol veya ilaç kötüye kullanımı ya da hapiste olan bir aile üyesi varlığını kapsamaktadır. En sık görülen problemlerden biri de şiddete direkt maruz kalmak veya istismar haricinde şiddetin olduğu bir ortama sürekli tanıklık etmektir<sup>338</sup>. Özellikle küçük çocuklarda ebeveynler veya bakıcılar tarafından terk, aldatma ve ihanet çocuklarda olumsuz birçok duygunun yaşanmasına neden olur<sup>338</sup>. Bu negatif risk

faktörlerini taşıyan koşullarda yaşamak ve beslenme yetersizliği gibi durumlar sağlık açısından riskli davranışlar gelişme riskini arttırmaktadır<sup>350-359</sup>.

### 3.9 Şiddetin Yaygınlığı

Çeşitli uluslararası çalışmalar çocuklara yönelik şiddetin dünyada tüm çocuklar için %25-50 oranını gösterse de ciddi ve sık sık tekrarlanan şiddetin görüldüğü ülkeler de hala var<sup>329,332-335,360,361</sup>. Türkiye ulusal düzeyde temsili araştırmalara sahip değildir. Mevcut küçük ölçekli çalışmalar sorunun boyutlarının endişe verici olduğunu ve acil bir çalışmayla birlikte müdahale edilmesi gerektirdiğini vurgulamaktadır<sup>332</sup>. Türkiyedeki çeşitli çalışmaların literatür taramasına göre fiziksel istismar %15- %75 arasında değişmekle birlikte cinsel istismar oranları %20 seviyelerindedir. Son on yıl içinde farklı merkezlerde yapılan çalışmalar, çocukların %30-60 duygusal istismar, %10-28 ise cinsel istismar yaşadıkları gözlenmiştir. 2013 yılında yapılan bir araştırma, bir hastaneye başvuran çocuklarda dört çocuktan üçünde tıbbi ihmal ve eğitimden yoksun kalma, çocukların yarısında sosyal desteğin ihmal edildiği, dört çocuktan birinde beslenme ihmali ve duygusal ihmal ve dört çocuktan birinde de gelişimsel desteğin ihmal edildiğini göstermiştir<sup>345</sup>. Ayrıca 2001-2006 yılları arasında Türkiye’de çocuk koruma ve esirgeme kuruma birimlerinde yapılan çok merkezli incelemede ihmalin yaygınlığı %20 olarak hesaplanmıştır<sup>362</sup>. Çocuklara yönelik şiddetin sağlık sonuçları arasında ekimozlar, fraktürler, laserasyonlar, kesikler, serebral ve iç organ kanamaları, huzursuz bacak ve kol sendromları, görme ve işitme kaybı, konuşma bozuklukları gibi bozukluklar yer almaktadır<sup>331,333,335,363,364,365</sup>.

Şiddete bağlı olarak kalıcı sakatlık ve ölüm de görülebilmektedir. Çocuklara uygulanan şiddetin önemli sonuçları fiziksel ve hayati olsa da diğer taraftan ruhsal ve zihinsel gelişim üzerindeki etkiler oldukça önemlidir. Kanama ve hasarlar sonucu sinir hücreleri dolayısıyla zihin gelişimi olumsuz etkilenebilmektedir. Bebekler ve küçük çocuklar bu travmalardan daha fazla etkilenir ve ölümcül sonuçlar gözlenebilir. Yapılan çalışmada 0-4 yaş grubunda 5-14 yaş grubundakinden 2 kat daha fazla şiddete atfedilebilir ölüm olduğu saptanmıştır<sup>334</sup>. Şiddetle ilgili bir kısım etki de fiziksel olmayabilir, ilerleyen yaşam süreçlerinde ciddi somatik sağlık sorunlarına yol açabilir<sup>334,340,365,366,367,368,369</sup>.

Paras ve ark. 1980-2008 yılları arasında çocuk cinsel istismarı vakaları üzerine yaptıkları 23 merkezli bir çalışmada cinsel istismar öyküsü ile yaşam boyu fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar, non-spesifik kronik pelvik ağrılar, non-psikojenik ve epileptik olmayan nöbetler, depresyon, öfke, somatik-fiziksel kronik ağrı, fibromiyalji, diğer fonksiyonel gastrointestinal sistem bozuklukları ve baş ağrıları arasında ilişki olduğunun göstermişlerdir<sup>335,367,371</sup>.

### 3.9.1 İstismarın Fiziksel Sonuçları

- Abdominal, torasik yaralanmalar,
- Beyin travmaları,
- Ekimoz ve yara izleri,
- Yanık ve deride ayrışmalar
- Santral sinir sistemi yaralanmaları,
- Engellilik,
- Fraktürler,
- Laserasyon ve abrazyonlar,
- Duyusal Bozukluklar<sup>15</sup>

Uzun dönem etkiler, komplikasyonlar, komorbiditeler \* 2.1.3.4 kısmında belirtilmiştir.

### 3.9.2 Cinsel sağlık ve üreme sağlığı sonuçları:

Cinsel istismara uğrayan çocuklar istenmeyen gebelik riski altındadır ve fiziksel bulgular nadir olmasına rağmen cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından da risk altındadırlar<sup>331,335,367,372,373</sup>. Uzun süre mağdurlar arasında üreme sağlığı sorunları ve cinsel işlev bozukluğu yaygınlığı yüksektir<sup>373</sup>. Çocuk mağdurlar travmatik deneyimle farklı şekillerde baş etmeye çalışırlar. Bu baş etme mekanizmaları kendine zarar verme şeklinde baş gösterebilir. İstismara maruz kalan çocuklar ayrıca sorunlu cinsel davranış geliştirebilirler. Birçok insanla cinsel ilişkileri olarak cinsel yolla bulaşan hastalıkların riskini ve ayrıca farklı kişiler tarafından istismar riskini de arttırabilirler. İkinci grup öte yandan tam tersi cinsellik konusunda olumsuz bir tutum geliştirebilir. Kendi tarafından cinselliğe karşı bir ket vurma ve ilişkilerinde sorun yaşama olabilir<sup>335,373</sup>.

### 3.9.3 Psikososyal ve Davranışsal Problemler:

İstismara uğramış bir çocuğun duygudurumu ve psikososyal gelişimi küçük yaşlardan başlayarak kötüleşmeye devam eder<sup>350,374</sup>. Etkisi sonraki yıllarda daha belirgin gözlenir<sup>335,375,376</sup>. Problemler ve davranış değişiklikleri erken dönemde tıbbi yardımla kısmen düzelebilsede diğer kısım bozuklukları ileri yaşlarda gizli veya hafif kalabilir. Bu durum çocuğun gelecekteki yaşamının travmadan ne düzeyde etkilediğinin prediktif değerini yansıtmaz. Erken yaşlardaki çocuk istismarı ile ilgili psikososyal en sık görülen problemler depresyon, anksiyetede artış, aksilik, öfke nöbetleri, utanç duygusu ve bilişsel bozukluklardır. Bu problemler arkadaş, aile ve ilişkilerde yetersizlik, okulda düşük başarı şeklinde kendisini ifade edebilir. Daha sonraki dönemde ise; posttravmatik stres bozukluğu, majör depresyon, anksiyete bozuklukları, intihar düşünce ve girişimleri, risk içeren davranışlar örneğin alkol, ilaç, sigara kullanımı şeklinde kendini ifade edebilir<sup>331,335,340,342,343,351,375,377,367,378,379</sup>.

Gershoff ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde ebeyvnlere tarafından cezalandırılan çocukların daha agresif, kızgın ve daha düşük bilişsel kapasiteye sahip oldukları ve ayrıca da bu çocuklar büyüdüklerinde de kendi çocuklarına aynı şekilde yaklaştıklarını saptamışlardır<sup>380</sup>.

### Psikososyal ve Davranışsal Etkiler<sup>15</sup>

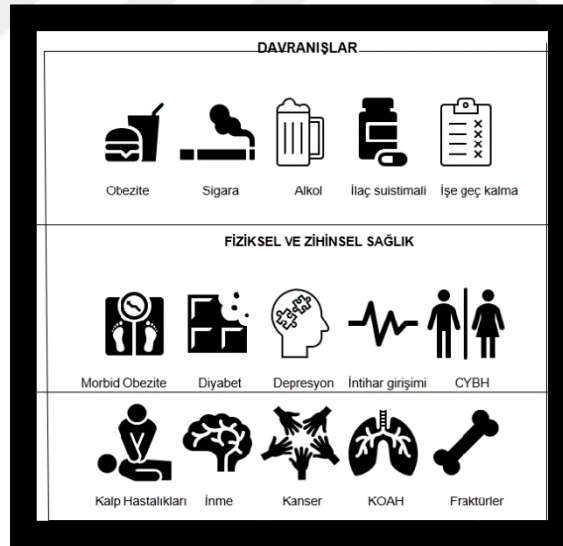
- Alkol ve ilaç kötüye kullanımı
- Sigara
- Bilişsel Yetersizlik
- Kızgın, öfkeli ve risk alan davranışlar
- Depresyon
- Anksiyete
- Gelişimde gecikme
- Yeme ve uyuma bozuklukları
- Utanç duygusu
- Beden dismorfik bozuklukları
- Hiperaktivite
- Zayıf kooperasyon, iletişim
- Zayıf okul performansı

- Zayıf öz benlik duygusu
- Post-travmatik Stres Bozuklukları
- Psikosomatik hastalıklar (Örn: Psoriasis, Ürtiker, Liken Simpleks Kronikus)
- Suicidal davranışlar ve öz kıyım
- Kriminal davranışlar<sup>15</sup>

### 3.9.4 Koruyucu Önlemler

Koruyucu faktörler istismarın çocuk üzerindeki etkisini, çocuğun kötü muameleden korumaya ve olumsuz etkilerini azaltmaya yardımcı olacak önlemleri içerir<sup>334,381,382,383,384,385</sup>. Bu önlemler şunları içerir:

- Çocuğun ebeveynlere güvenli bir şekilde bağlanması;
- Ebeveynlerin çocukla olumlu, destekleyici ve sıcak ilişkisi;
- Uygun ebeveyn bakımı ve dikkati;
- Suçlu veya uyuşturucu suistimal eden arkadaşlardan uzak tutulması;
- Çocuğun kendine güveninin sağlanması,
- Bedensel ceza için ebeveyn desteği eksikliği<sup>15</sup>



**Şekil 7.** ACE komorbiditeleri

\***CYBH:** Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar, **KOAH:** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalıkları

Literatürdeki bir çalışmaya göre kırsal ve kentsel bölgedeki hastalarda ACE üzerine yapılan çalışmada kırsal alanlarda ACE skorunun yüksek olması; ileri yaş, kadın olma, etnik bir azınlık olma, boşanma / hiç evlenmemiş,



eğitimsiz, düşük gelirlı ve işsiz / çalışmama ile ilişkili bulunmuştur. Artan ACE skoru; aktivite sınırlamaları, myokard enfarktüsü teşhisi konması, anjina veya koroner kalp hastalığı olması, astımı olması ve kentsel ve kırsal alanlar için zihinsel sağlıkta kötüleşme gibi durumların daha fazla oranda görüldüğünün bir göstergesiydi<sup>194</sup>. Ambulasyon stresinin kemik ve kas gelişimine yardımcı olması gibi bir çocuğun problem çözme, sorunlarla başa çıkma becerilerinin gelişmesi için de kısmi olarak strese ihtiyaç vardır. Uzmanlar stresi 3 şekilde sınıflandırmaktadır:

- Gelişime yardımcı olan stres,
- Tolere edilebilir stres (kalıcı bir etkisi olmayan stres)
- Uzun süreli işlevsel bozukluklara yol açan stres.<sup>195</sup>



**Şekil 8** ACE Gelişim ve Etkileme evreleri

Kronik hastalıklardan olan psoriasisin klinisyenler tarafından az tanınan zihinsel sağlık ve yaşam kalitesi üzerinde derin etkileri vardır. Sempatik adrenal medüller eksen ve hipotalamik hipofiz adrenal ekseninin psoriasis hastalığının başlangıcında yer alması muhtemeldir ve ayrıca derideki inflamatuvar yolların

kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) merkezi salınımı üzerinde de karşılıklı etkileşimi olabilmektedir. Psoriasis toplumda damgalayıcı olabilir ve ilişkiler, istihdam, sosyal yaşam ve boş zaman etkinlikleri dahil olmak üzere yaşamın tüm yönlerini etkileyebilir.

Psoriasis ve psoriasisin kendisiyle ilişkili sıkıntıların tedavisinde psikolojik müdahalelerin etkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Bununla birlikte, çalışmalar farklı sonuçlar ve yöntemler kullanmıştır ve büyük ölçüde az sayıda hastayı içermektedir. Yüksek düzeyde psikolojik sıkıntı ve önemli yaşam etkisi kanıtlarına rağmen, psoriasis için psikolojik desteğe çok sınırlı erişim vardır<sup>197</sup>. Fototerapi tedavisiyle lezyonları kontrol altına alınan hastalarda aşırı anksiyete ve stresle lezyonların tekrar arttığı gözlenmiştir<sup>198</sup>.

Retrospektif bir çalışma göstermiştir ki psoriasisli hastaların %37 ila %88'i hastalığın sebebinin veya tetikleyici nedeninin stres olduğu ortaya çıkmıştır<sup>199-201</sup>. Verhoveen ve ark.<sup>202</sup> yaptığı retrospektif bir çalışmada stresörlerin psoriasisin şiddetini ve kaşıntıyı arttırdığı gösterilmiştir, ayrıca yüksek düzeyde endişe yaşayanların stresörlere karşı daha duyarlı oldukları gösterilmiştir. Strese fizyolojik yanıt evrimsel bir mekanizmadır. Fight or flight " savaş ya da kaç " (örneğin bir sürüngenden kaçınmak). Modern yaşamdaki tetikleyiciler ise kronik inflamatuvar hastalıklardaki yolları tetikleyerek kronik strese bir yanıt olarak savaşma mekanizması şeklinde değerlendirilebilir<sup>203</sup>. Stresin indüklediği nörohormonlar baskın olarak hipotalamik –pitüiter- adrenal aks aracılığıyla gerçekleşmektedir. Yolağın ilk aşamasında CRH (kortikotropin salıverici hormon) salgılanır ve bu hormon da ACTH (Adrenokortikotropik hormon) ve glukokortikoidlerin sentezini sağlar<sup>204</sup>. Majör olarak bunlarla birlikte birçok nöropeptid salgılanılarak strese karşı yanıt geliştirilir<sup>205</sup>. Glukokortikoidler aracılığıyla IL-12 (interlökin 12), interferon- gama ve TNF-alfa sentezi T helper 1 hücreleri aracılığıyla inhibe olurken; T helper 2 hücreleri aracılığıyla da interlökin-4, interlökin-10 ve interlökin-13 düzeyleri upregüle olmaktadır. Sonuç olarak T helper1'den T helper2'e doğru gelişen değişim kortikosteroidlerin immünsupresif etkisini açıklamaktadır<sup>206</sup>. Kortikotropin salıverici hormon ayrıca direkt olarak kendisi de lokalize enflamatuvar yanıtı etkileyebilir<sup>207</sup>.

Cildin kendi homeostazisi ile birlikte santral hipotalamik– pitüiter - adrenal aks ile periferik stres yanıtı arasında (Nöropeptid Y, Substance P (P maddesi) ve sinir büyüme faktörü (NGF) koordinasyon sağlanmaktadır<sup>208</sup>. Nöropeptid Y,

P maddesi ve NGF aracılığıyla nöronal ve immünolojik hücreler arasında iletişim sağlanır ve makrofaj, monosit gibi hücrelerin vasküler endotelial aracılığıyla migrasyonunu kolaylaştırırlar<sup>209</sup>. İlginç olarak kutanöz immün sistem de santral sinir sistemini regüle etmektedir.

Mast hücrelerinden salgılanan histamin köpeklerde yapılan bir deneyde hipotalamusta kortikotropin saliverici hormonun mesajcı RNA (m-RNA) ekspresyonlarında artışına sebep olduğu gösterilmiştir<sup>210</sup>. Ayrıca interlökin-1 ve interlökin-6, psoriasisde kortikotropin saliverici hormonun salgılanmasını tetiklemektedir<sup>211</sup>. Ayrıca pro-enflamatuar sitokinler hastalıklı davranışları ve depresyonu tetiklemektedir<sup>212</sup>. Bu ilişki stresin mi psoriasis tetiklediği yoksa psoriasisin mi stresi tetiklediği ya da her ikisi de birlikte mi etkili yönünde üç soruyu da aynı anda gündeme getirmiştir. Düşük kortizol seviyeleri olan psoriasisli hastalardaki açıklama akut sosyal strese karşı kör bir HPA aks yanıtının buna sebep olduğu yönündeydi<sup>213</sup>. Bu da sonuç olarak psoriatik alevlenmelerde hipokortizolizm ve immün aşırı aktivitesi arasındaki durumu kısmi olarak açıklamaktadır. Stresörlere karşı HPA aksı yetersiz kaldığında yoğun uyaran saniyeler içinde sempatik –adrenal-medullar sistemi aktive eder. Katekolaminlerin ve CD4<sup>+</sup> lenfositler başta olmak üzere diğer lenfositlerin de toplanmasıyla psoriatik plak gelişimini açıklayabilir şekilde sonuca varılmıştır<sup>214</sup>.

#### 4. PSORİASİS, OTOİNFLAMATUAR, OTOİMMÜN HASTALIKLAR VE OLUMSUZ ÇOCUKLUK ÇAĞI DENEYİMLERİ (ACE)

HPA eksen yanıtı ile ilgili yapılan açıklamalardan farklı olarak Karanikas ve ark. yaptığı çalışmaya göre psoriasis gibi T helper 1 baskın enflamatuar hastalıklarda yüksek miktarda CD8 pozitif, CD3 pozitif ve HLA-DR pozitif lenfositler saptanmıştır; bu bulgular varken HPA eksen fonksiyonu ise normal saptanmıştır<sup>215</sup>.

Psikolojik etmenlerin (depresyon ve stigma gibi) psoriasisli hastaların yaşamını etkilemede hastalığın ciddiyetinden, tutulum yerinden ve hastalık süresinden daha fazla belirleyici olduğu ifade edilmiştir<sup>216</sup>. Psoriasis yaşamı tehdit etmemesine rağmen hastaların yaşamında önemli bir etkiye sahiptir. Psoriasisli hastalarda suicidal düşünceye diğer dermatolojik hastalıklara göre yatkınlıkta artış olabilir<sup>217,218</sup>. Hastaların uğradığı stigma (damgalanma) belirgin olarak psikolojik rahatsızlıklara yatkınlıkları artırabilir. PASI skorlarının bazı çalışmalarda hastaların yaşam kalitesini etkilemede belirgin olmadığı ileri sürülmüştür<sup>219</sup>. Psoriasisli hastalara yaklaşımda ve takipte multidisipliner bir yaklaşımın olumlu katkısı olacağı açıktır<sup>220</sup>.

Russo ve ark.<sup>221</sup> yaptığı çalışmada çocukluk çağı olumsuz deneyimlerinin psoriasis hastalığının şiddetine olan etkisi incelenmiştir. Bu çalışmaya 100 psoriasis tanılı hasta ile psikosomatik hastalığı olmayan 101 kontrol grubu dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar travmatik yaşam deneyimlerini ölçen özel anket (Travmatik Öncül Anketi, TAQ) yanıtlamıştır. TAQ erken çocukluktan yetişkinliğe kadar olan süreçte yaşanan olumlu kişisel deneyimleri (yeterlilik ve güvenlik) ve olumsuz kişisel deneyimleri (ihmal, ayrılık, sırlar, duygusal, fiziksel ve cinsel istismar, travma tanıklığı, diğer travmalar ve alkol ve ilaçlara maruz kalma) değerlendirmiştir. Bu çalışmada psoriasis hastalığının şiddeti standart bir ölçüm aracı olan PAŞİ ile değerlendirilmiştir. Olumlu deneyimlerin miktarı karşılaştırıldığında kontrol grubunda daha yüksek güvenlik skorları saptanmıştır. Öte yandan, psoriasis hastalığının tüm gelişim dönemlerinde olumsuz travmatik deneyimler daha sık ortaya çıkmıştır. Bu çalışma çocukluk ve yetişkinlik döneminde psoriasis olan hastalarda negatif deneyimlerin daha sık olduğunu açıkça göstermiştir. Sonuçta bu bulgular retrospektif olarak psoriasis ile olumsuz çocukluk çağı deneyimleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir<sup>221</sup>. Ayrıca, psoriatik hastalarda farklı stres faktörleri ile başa çıkmada yetersizliğe

yol açabilecek bir bozukluk olan aleksitimi yüksek oranda gözlenmiştir<sup>222, 223</sup>. Psoriatik hastaların neredeyse üçte birinde hastalığın 15 yaş civarında gözlenmeye başladığı iyi bilinmektedir. Emosyonel immatüriteyle birlikte geç çocukluk ve adolesan dönem boyunca yaşanmış olumsuz çocukluk çağı deneyimleri psoriasisin erken başlamasında rol oynayabilir<sup>221-223</sup>.

Ayrıca, çocukluk çağında istismar yaşayan bireylerin santral sinir sisteminde fizyolojik ve anatomik değişiklikler de çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin, Teicher ve ark.<sup>224</sup> limbik irritabiliteyi ölçmek için hastalara elektroensefalogramlar uygulamışlar ve erken çocukluk çağı travma öyküsü olan bireylerde erken çocukluk çağı travması olmayan bireylere göre klinik olarak anlamlı beyin dalgası anormalliklerinin yüzdesini daha yüksek bulmuşlardır<sup>224</sup>.

Manyetik rezonans görüntüleme şiddetli cinsel istismara uğramış kadınlar arasında hipokampal hacimlerde azalma ve kötü muameleye maruz kalan çocuklarda intrakraniyal ve serebral hacimlerde azalma olduğunu ortaya koymuştur<sup>224</sup>. Alkol ve sigara kötüye kullanımı psoriasisli hastalarda sıklıkla gözlenmiştir<sup>226,227</sup>. Kirby ve ark. alkol kötüye kullanımını %50'ye varan düzeylerde gözlemlemişlerdir<sup>227</sup>.

Mills ve ark.<sup>228</sup> psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre iki kat artmış sigara kullanımı tespit etmişlerdir. Alkol psoriasis şiddetini arttırmakta, kaşıntıları alevlendirmekte ve tedaviye yanıtta yetersizliğe yol açmaktadır<sup>229</sup>. Poikolainen ve ark.<sup>230</sup> alkol ve sigara nedeniyle artmış mortalite riskinin tüm parametrelerde psoriasis hastalarında yüksek bulmuşlardır. Naldi ve ark.<sup>231</sup> da sigara ve alkol kullanımı ile ilgili benzer risk oranları bulmuşlardır<sup>231</sup>.

TNF-alfa antagonistleri güvenli efektif tedavi yöntemlerinden biri olup hastalığın fiziksel şiddetini önemli oranda kontrol edebilmektedir<sup>232-234</sup>. Depresyon birlikteliği olan psoriasis hastalarında depresyon patogenezinde TNF-alfa düzeylerinin de etkili olabileceği düşünülmektedir<sup>235</sup>. Halsizlik, uyku hali gibi semptomların yine TNF-alfa ile ilgili olabileceği son dönemlerde tartışılmaktadır<sup>236,237</sup>.

Bu nedenle TNF-alfa antagonisti olan biyolojik ajanlarla yapılan tedavilerde depresif semptomlar, halsizlik, uyku hali gibi durumlar da tersine çevrilebilir<sup>238-240</sup>. Anksiyete ve depresyon skorlarının psoriasis hastalarında ustekinumab tedavisi (anti-IL-12/23 ajanı) ile düşmesinin demonstre edildiği bir

çalışma literatürde mevcuttur<sup>241</sup>. Anksiyete bozuklukları ve psoriasisin moleküler özellikleri ile yapılan bir çalışmada ilişkili olan protein ve moleküller incelenmiştir (Tablo 1.)

**Tablo 1:** Proteinlerin psoriasis ve anksiyete bozukluğuna alfabetik olarak bağlantıları. İşlevler NCBI'ye göre listelenmiştir

| Tanım ve Görevler   | Psoriasis ile ilişkisi   | Anksiyete ile ilişkisi                                  |
|---|--|---|
| <b>BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör):</b> beyin nöronlarının büyüme ve homeostazından sorumlu.  | Kronik stres <sup>246</sup> , depresyon ve psoriasisde <sup>244</sup> düşük düzeyde. | Düşük düzeyde <sup>246-249</sup>                        |
| <b>CCL2 (kemokin (C-C motifi) ligandı 2):</b> Monosit ve bazofillerde kemotaksisi aktive eder.  | Psoriasisli hastaların serum düzeyi belirgin yüksektir. <sup>250,251</sup>           | Yüksek düzeyde <sup>252</sup>                           |
| <b>GH1(Büyüme Hormonu):</b> Vücut ağırlığından sorumlu.   | Birçok deri hastalığında psoriasis dahil yüksektir. <sup>253</sup>                   | Anksiyete ve strese yüksek düzeyde. <sup>254</sup>      |
| <b>CRH(Kortikotropin Salıverici Hormon):</b> Strese yanıt olarak kortikotropin sentezi.   | Psoriasisde yüksektir. <sup>255</sup>  | Yüksek düzeyde. <sup>254,256,257</sup>                  |
| <b>Leptin:</b> Adipositlerden salgılanır. Yağ ve enerji metabolizmasından sorumlu. İnflamasyon ve immünolojik ve endokrinolojik süreçlerde de görevlidir. | Psoriasisde yüksektir. <sup>258-265</sup>  | Yüksek düzeyde <sup>266</sup> .                         |
| <b>TNF-a:</b> Multifonksiyonel proinflatuar sitokin. Hücrel ve fizyolojik birçok süreç üzerinde etkilidir.  | Hem serumda hem de deride yüksektir <sup>267-273</sup> .                             | Anksiyete ve Lupus hastalığında yüksek <sup>274</sup> . |

Literatürde yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada Min ve ark.<sup>273</sup> 18-59 yaş arası erişkinlerde olumsuz çocukluk çağı deneyimleri ve sağlık problemleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çin'in Macheng kentinde bulunan 1501 kişi ile kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Olumsuz çocukluk çağı deneyimlerini değerlendirmek için Uluslararası Anket (ACE-IQ) kullanılmıştır. Fiziksel, cinsel istismar, ihmal biçimlerinin yanı sıra hane halkında yaşanan sorunlar değerlendirilmiştir.

Değerlendirilen komorbidite/ yetişkinlikte riski davranışlar; yaşam boyu alkol kullanımı durumu, yaşam boyu sigara içme durumu, kronik hastalıklar, depresyon ve travma sonrası stres bozukluğunu kapsamakta idi. Çalışmada çoklu lojistik regresyon modelleri kullanılmıştır. Genel ACE skoru ile bireysel

ACE bileşen skorları arasındaki ilişkiler incelenip potansiyel çelişkileri kontrol ettikten sonra yetişkinlikte riskli davranışlar / komorbiditeler değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre birçok çocukluk çağı travmasının kronik etkileriyle ilgili başka yapılan çalışmaların sonuçlarını desteklemekte olup; çocukluktaki ACE'ler, yetişkinlikte riskli davranışlar ve kötü sağlık sonuçları ile önemli ölçüde ilişkiliydi ve farklı ACE bileşenlerinin sağlık üzerinde farklı uzun vadeli etkileri vardı<sup>273</sup>.

Genel olarak literatüre baktığımızda ACE açısından değerlendirilen ve çalışmaların dahil etme kriterlerine alınan kronik hastalıklar; koroner arter hastalıkları, obezite, hiperlipidemi, prediyabet (insülin direnci), tip 2 diyabet, serebrovasküler olaylar, multipl sklerozis, hipertansiyon, depresyon, yetersiz mental gelişim ve psikiyatrik bozukluklar, yetersiz uyku, fibromyalji, kronik obstruktif akciğer hastalıkları, astım, karaciğer hastalıkları, gastrit, ülser, inflamatuvar barsak hastalıkları, kanser ve bizim çalışmamızda da incelenen psoriasis gibi otoinflamatuvar ve otoimmün etyopatogenezi olan diğer (tip 1 diyabet, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit vs.) hastalıklardır.

Kronik hastalık oranları yaşla birlikte artmaktadır. Hiçbir kronik hastalığı olmayanlar ve birden çok kronik hastalığı olanlar karşılaştırıldıklarında ACE skor değerleri arttıkça kronik hastalıkların oranı da artmaktadır. Bu konu üzerine yapılan bir çalışmada 49 yaşına kadar 4 veya daha fazla ACE skor değeri olan bireylerin 1 veya daha fazla kronik hastalığa sahip olma oranları %24,9 iken ACE skoru 0 olan hastalarda 1 veya daha fazla kronik hastalığa sahip olma oranları %6,9 saptanmıştır<sup>274</sup>.

Çalışmamız ACE anketi, PAŞİ skoru ve DYKİ değerleri üzerinden planlanması sebebiyle otoimmün hastalıkların spesifik etyopatogenezleri üzerinde etkisi değerlendirilememiştir. Duce ve ark.<sup>275-278</sup> kümülatif çocukluk çağı stresinin yetişkinlik döneminde gelişen otoimmün hastalıklar üzerinde etkisini araştıran bir çalışma düzenlemiştir. Retrospektif kohort bir çalışmada 15,357 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup; Addison hastalığı, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopenik purpura, çölyak hastalığı, dermatomyozit, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, idiopatik mykoardit, idiopatik pulmoner fibrozis, insülin bağımlı diyabetes mellitus, irritabl barsak hastalıkları, multipl sklerozis, myastenia gravis, pernisyöz anemi, psoriasis, romatoid artrit, skleroderma, Sjogren hastalığı, sistemik lupus eritematozus, vitiligo ve Wegener granulomatoz tanılı hastalar T helper 1 ve T helper 2 baskın

otoimmün hastalıklar şeklinde subgruplara ayrıştırılarak hastalara ACE skoru anket uygulaması yapılmıştır. Konservatif yaklaşımlar göstermiştir ki; yetişkin otoimmün hastalığı olanların yaklaşık %80'i kadınlardan oluşmaktadır ve temel immün yanıt süreçleri kadın ve erkeklerde farklı gözlemlenmiştir. Örneğin, kadınlar infeksiyon, inflamasyon ve travmaya daha yüksek düzeylerde antikor üretimi göstermesi sebebiyle inflamasyon erkeklerde daha şiddetli gözlemlenmektedir.<sup>275-278</sup>

Çocukluk çağı olumsuz deneyimleri ile fiziksel hastalıkların incelendiği ilk yerli çalışmamız 2012-2013 yılları arasında Ulukol ve ark.<sup>15</sup> tarafından düzenlenmiş ve Türkiye'nin beş farklı bölgesinden beş üniversiteden 2,257 öğrenciyi kapsamakta olan çalışmada her soru kategorisinin başında katılımcılara soruların yaşamın ilk 18 yılındaki deneyimlerle ilgili olduğu anlatılmıştır. Metodoloji ve çalışmanın tanımları Dünya Sağlık Örgütü'nün 2006 yılında yayımladığı<sup>16</sup> çalışmaya göre belirlenmiştir. Belirli bir cut-off (kesme değeri) yoktur<sup>17</sup>, bu nedenle çalışmada CDC- Kaiser verilerinin karşılaştırmalı analizlerinde kullanıldığı şekilde ACE skoru değerine göre hastalar 0,1,2,3 ve 4 ve yukarısı olarak 5 alt gruba ayrılmıştır<sup>17</sup>.

Bizim çalışmamızda ise hastalar ACE skor değerlerine göre 0,1 ve  $\geq 2$  şeklinde 3 alt gruba ayrılmıştır. Bu çalışmayı takiben ACE skor anketinin Türkçe halinin gerçek validite ve reliabilite çalışmaları ise Türkiye'de Gündüz ve ark.<sup>17</sup> tarafından 2018 yılında yapılmış ve geçerlilik testlerinden anlamlı veri sonuçları alınmıştır. ACE-TR anketinde bulunan sorular belirtildiği gibidir. Evet içeren cevaplar (her evet 1 puan) toplanarak ACE skoru belirlenir. (Şekil 9.)<sup>279</sup>



## ACE-TR

## Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimleri- TR Anketi

Yaş : Cinsiyet: Kadın ( ), Erkek ( ) Yaşadığı İl:

Öğrenim Durumu : İlk okul mezunu ( ), Ortaokul Mezunu ( ), Lise ( ), Üniversite ve Yüksek Lisans ( ), Hiçbiri ( )  
Siz büyürken, hayatınızın ilk 18 yılında;

|    |  |
|----|--|
| 1  | Bir ebeveyniniz ya da ev halkından yetişkin biri sıklıkla ya da çok sıklıkla...<br>Size küfür etti mi, sizi hor gördü mü, sizi aşağıladı mı ya da sizi küçümsedi mi?<br>Ya da<br>Sizi fiziksel anlamda incitecek bir şekilde davranıp sizi korkuttu mu?<br>Bir tane dahi varsa işaretleyin Evet <input type="radio"/>  |
| 2  | Bir ebeveyniniz ya da ev halkından yetişkin biri sıklıkla ya da çok sıklıkla...<br>Sizi itip tartakladı mı, tokatladı mı ya da size bir şey fırlattı mı?<br>Ya da<br>Sizi hiç iz kalacak ya da yaralanacağınız kadar güçlü vurdu mu?<br>Bir tane dahi varsa işaretleyin Evet <input type="radio"/>   |
| 3  | Bir yetişkin ya da sizden en az 5 yaş büyük biri hiç...<br>Size hiç dokundu mu ya da sizi hiç okşadı mı ya da sizden hiç onların bedenine cinsel anlamda dokunmanızı istedi mi?<br>Ya da<br>Sizinle oral, anal ya da vajinal olarak cinsel ilişki yaşadı mı ya da teşebbüs etti mi?<br>Bir tane dahi varsa işaretleyin Evet <input type="radio"/>  |
| 4  | Siz sıklıkla ya da çok sıklıkla aşağıdaki gibi hissettiniz mi?<br>Ailenizde kimse sizi sevmiyor ya da sizin önemli ya da özel olduğunuzu düşünmüyor?<br>Ya da<br>Aileniz size göz kulak olmadı, ailenizle yakın hissetmediniz ya da birbirinizi desteklemediniz?<br>Bir tane dahi varsa işaretleyin Evet <input type="radio"/>   |
| 5  | Siz sıklıkla ya da çok sıklıkla aşağıdaki gibi hissettiniz mi?<br>Yeterince yemek yoktu, kirli giysiler giymek zorundaydınız ve sizi koruyacak kimse yoktu?<br>Ya da<br>Aileniz size bakmak için ya da ihtiyacınız olduğunda doktora götürmek için çok sarhoştı ya da kendinde değildi?<br>Bir tane dahi varsa işaretleyin Evet <input type="radio"/>  |
| 6  | Ebeveynleriniz hiç ayrıldı mı ya da boşandı mı?<br>Bir tane dahi varsa işaretleyin Evet <input type="radio"/>  |
| 7  | Anneniz ya da üvey anneniz:<br>Sıklıkla ya da çok sıklıkla sizi itip tartakladı mı, tokatladı mı ya da size bir şey fırlattı mı?<br>Ya da<br>Bazen, sıklıkla ya da çok sıklıkla tekmeledi mi, dövdü mü, yumrukla ya da daha sert bir şeyle size vurdu mu?<br>Ya da<br>Hiç en az birkaç dakika sürekli bir şekilde size vurdu mu ya da sizi silahla ya da bıçakla tehdit etti mi?<br>Bir tane dahi varsa işaretleyin Evet <input type="radio"/> |
| 8  | İçki problemi olan, alkolik ya da uyuşturucu kullanan biriyle yaşadınız mı?<br>Bir tane dahi varsa işaretleyin Evet <input type="radio"/>  |
| 9  | Ev halkından biri depresyonda ya da zihinsel hasta mıydı ya da intihara teşebbüs etti mi?<br>Bir tane dahi varsa işaretleyin Evet <input type="radio"/>  |
| 10 | Ev halkından biri hapse girdi mi?<br>Bir tane dahi varsa işaretleyin Evet <input type="radio"/>  |

Şekil 9. ACE-TR anketi <sup>279</sup>

## 5. ACE-TR ANKETİ VALİDİTE VE RELİABİLİTE (GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİK) ÇALIŞMALARI

2018'de Gündüz ve ark.<sup>17</sup> tarafından yapılan Olumsuz Çocukluk Çağı Olayları (ACE) Türkçe anket formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasına göre, ACE iç tutarlılığının belirlenmesi amacıyla hesaplanan Cronbach alfa değeri 0.742 olarak bulunmuştur<sup>17</sup>. Görüşmeciler arası güvenilirlik madde-toplam puan korelasyonu incelendiğinde ACE madde 10. dışındaki tüm maddelerin pozitif yönde anlamlı korelasyonları bulunmuştur. Elde edilen bulgular ACE içsel geçerliliğinin yüksek olduğunu göstermektedir. ACE toplam puanları ile SDÖ-45 (Semptom Değerlendirme Ölçeği-45) alt ölçekleri arasındaki ilişki incelendiğinde anksiyete, depresyon, somatizasyon ve paranoid düşünme alt ölçek puanları ile ACE toplam puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif ilişki vardır. Literatürdeki diğer çocukluk çağı travma ölçeklerinde de benzer şekilde örneklem grubunun çocukluk dönemi travma sayıları arttıkça, buna bağlı olarak anksiyete<sup>280</sup>, depresyon<sup>281</sup>, somatizasyon<sup>282</sup> ve paranoid düşünme<sup>283</sup> şiddetinde artış görülmektedir.

Çocukluk çağı travmaları ile psikiyatrik belirtiler ve bu belirtilerin şiddetleri arasında pozitif yönde bir ilişki olacağı beklenmiştir. Elde edilen sonuç bu beklentiyi doğrular niteliktedir. Genel olarak geçerliliğe yönelik bu sonuçlar ölçeğin yüksek düzeyde geçerliliğe sahip olduğunu göstermektedir<sup>17</sup>.

## **6. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **6.1 Olgu Seçimi**

Çalışmamıza 17 Eylül 2019 ve 6 Mart 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Ana Bilim Dalında takip ve tedavi edilen psoriasis tanılı hastalardan 18 yaş ve üstü olanlar cinsiyet ayırt etmeksizin dahil edildi. Psoriasis tipleri ilk aşamada olgu seçiminde etkili bir faktör olmuştur. Guttat psoriasis tanısı alan hastalar, tetikleyici etkenlerde sık olarak akut enfeksiyonlar sonrası (streptokokal enfeksiyonlar) gelişmesi sebebiyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların yaşları, yaşadıkları il, ilçe, cinsiyet, psoriasis tipi kaydedilmiştir. Mevcut verilerin kaydı sonrasında hastaların öncelikli olarak anamnezleri sonrasında genel ve dermatolojik fizik muayeneleri yapılmış ve son dönemde enfeksiyon geçirip geçirmediği ve son dönemde yeni ilaç kullanımına başlayıp başlamadıkları sorgulanmıştır. Muayeneler ve mevcut değerlendirmeler sonrasında Psoriasis Şiddet İndeksi (PAŞİ skoru) ile lezyonların eritem, skuam, endurasyon/infiltrasyon değerleri ölçülmüştür. Sonrasında hastalara uygulanacak anketlerin ve çalışmanın içeriği, anket çalışmasında kişisel verilerinin kullanılmayacağı anlatılıp ayrıntılı bilgilendirme sağlanarak onamları alınmıştır. 10 sorudan oluşan standart Adverse Childhood Experiences Score (ACE score) anketleriyle birlikte Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) anketleri etik kurul kararlarına ve hasta mahremiyetine dikkat edilerek hastalara sunulmuştur.

### **6.2 Araştırma Etik Kurul İzni**

Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07/08/2019 tarihinde 2019/350 no'lu karar ile araştırma etik kurul izni alınmıştır. (Bkz. EK-1)

### **6.3. Psoriasis Şiddet İndeksi Tanımı ve Tedavi Hedefleri**

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi çok yönlüdür ve maalesef hastalığın şiddetini her yönüyle aynı anda değerlendirebilen tek bir araç yoktur<sup>284</sup>. Bu amaçla kılavuz yazarları; literatür bilgileri, benzer rehberler ve kendi deneyimlerini temel alarak konsensus halinde yapılandırılmış önerilerini güncelleyerek paylaşmaktadırlar. Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, skuam ve endürasyon/infiltrasyon

gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi'dir (PAŞİ). PAŞİ yetişkin plak tipi psoriasisinde güvenilir ve tekrar edilebilir bir skorlama yöntemidir<sup>284,285</sup>.

Hastalık şiddetini değerlendirmede sık kullanılan diğer bir ölçek hastalık şiddetini doktorun global değerlendirmesidir (DGD). Temizden çok şiddetliye 5, 6, 7 basamakta derecelendirilen DGD iyileşmeyi ölçmek için kullanılabileceği gibi (dinamik DGD), belirli bir zaman dilimindeki şiddetini belirlemede kullanılabilir (statik DGD). Klinik araştırmalarda PAŞİ ile korelasyon gösteren DGD daha kolay ve pratik bir ölçek olması nedeniyle günlük pratikte tercih edilebilir<sup>286,287</sup>.

Tutulmuş gösteren alanların % dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA) ise PAŞİ uygulanmadığı durumlarda kullanılabilecek diğer bir basit ölçektir. Psoriasis sosyal damgalamadan fiziksel yetersizliğe ve psikojenik bozukluklara kadar birçok alanda olumsuz etkileri olabilen kronik bir hastalıktır. Dolayısıyla günümüzde psoriasis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini de hasta tarafından değerlendirilen ölçeklere ihtiyaç duyulmaktadır ki bunların arasında, her ne kadar ülkelerarası farklılıklar göz ardı edilse dahi, halihazırda en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ)<sup>284,285</sup>.

Bu indekse göre hasta gözünden bakıldığında hastalık kontrol altında tutulamaz veya tedavilere yanıtız hale geldiğinde şiddetli olarak kabul edilmektedir. Ancak salt ölçeklerle değil çok yönlü ve ayrıntılı bir değerlendirme ile bireysel hastalık şiddeti ve tedavi hedefleri belirlenebilir. Psoriasis şiddeti aşağıdaki gibi tanımlanabilir<sup>133</sup>:

### **6.3.1. Hafif Plak Psoriasis VYA ≤10 / PAŞİ ≤10 / DGD ≤2 ve DYKİ ≤10**

Hafif plak tip psoriasisde tedavi seçenekleri topikal tedavi veya dirençli durumlarda fototerapidir.

### **6.3.2. Orta-Şiddetli Plak Psoriasis VYA ≤10 / PAŞİ ≤10 / DGD >2 ve DYKİ >10:**

VYA ve PAŞİ skoru 10'un altında olmasına rağmen DYKİ'nin 10'un üzerinde olması hastalığın hasta üzerindeki negatif etkisinin şiddetini yansıtır ve bu durum genellikle aşağıdaki belirtilerin varlığında ortaya çıkmaktadır.

Dolayısıyla bu belirtilerin varlığında hastalık orta şiddetli olarak tanımlanır. Bu özellikler:

- Görünür alanların tutulumu,
- Saçlı deride şiddetli tutulum,
- Genital tutulum,
- Avuç içi/ayak tabanı tutulumu,
- En az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi,
- Kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin varlığı,
- Rekalsitran plakların varlığı,
- Artrit varlığı.<sup>289</sup>

Orta şiddetli psoriasis tedavisi seçenekleri fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler veya kombinasyon tedavileridir.

### **6.3.3: VYA >10 / PAŞİ >10 / DGD >2 ve DYKİ >10**

Orta-şiddetli plak psoriasisinde tedavi seçenekleri sistemik konvansiyonel tedaviler, kombinasyon tedavileri veya biyolojik tedavilerdir<sup>289</sup>.

Günümüzde birçok kronik hastalıkta olduğu gibi psoriasis tedavisi de iki fazlı olarak kabul edilmektedir. İlk fazında lezyonlarda tam veya tama yakın iyileşme/silinme, ikinci fazında ise sağlanan iyileşmenin/silinmenin devamlılığı, korunması hedeflenmektedir<sup>289</sup>. İndüksiyon fazı optimum klinik cevabın ortaya çıkması için gerekli ortalama süredir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ajanların etki hızına bağlı olarak klinik etkinin ortaya çıkış süresi farklılıklar gösterir. Örneğin; siklosporin, infliksimab ve adalimumab gibi tedavi ajanları ile etkinlik ilk 10 hafta içinde görülebilirken metotreksat tedavisinde bu süre biraz daha uzamaktadır. İndüksiyon fazı 10-16 hafta arasında değişmektedir, bazı durumlarda 24 haftaya kadar uzatılabilir<sup>289</sup>.

İdame fazı ise indüksiyon fazı sonunda elde edilen klinik etkinliğin devamlılığını sağlamak için geçen süredir. Bu süre içinde hasta belirli aralıklarla ilaçların etkinliği ve güvenliği açısından takip edilir. Bu takipler sırasında PAŞİ ve DYKİ ile değerlendirmeler yapılır. Bu aralıklar konvansiyonel sistemik ajanlar için ortalama iki ayda bir; biyolojik ilaçlar için üç ayda bir olarak belirlenir. Bu fazda klinik seyre göre ilaçların dozu azaltılabilir, artırılabilir, kombinasyonlar uygulanabilir. İdame fazının ne kadar sürdürülmesi gerektiği tam olarak belli değildir. Psoriasis tedavisi kesildiğinde hastaların birçoğunda nüks hatta bazen

rebound görülebilmektedir. Bu fazın süresi hastalığın seyri, kişisel faktörler, komorbiditelerin varlığı, ilaç ve hasta güvenliği gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir<sup>289</sup>.

#### 6.3.4 Tedavi Hedeflerinin Tanımlanması

Psoriasis tedavisinde hedeflerin tanımlanması hastalığın etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi için uygun tedavilerin seçilmesini gerekli kılar. Ayrıca tedavi hedefine beklenen sürede ulaşılmadığı takdirde hangi uygulamaların yapılması gerektiğini de belirler. Psoriasis tedavisinde minimum hedef PAŞİ skorunda %50 değişim olması yani PAŞİ 50'ye ulaşılmasıdır. PAŞİ 50'ye ulaşılmadığı takdirde DYKİ ne olursa olsun tedavi modifiye edilmelidir. DYKİ'nde minimum anlamlı iyileşme için kabul edilen ise tedavi ile en az 5 puan azalma olmasıdır. Bu ölçekler dışında kaşıntı, ağrı gibi semptomlarda düzelme, fonksiyonellik, günlük hayata dönüş ve tedavi yükünün azalması gibi parametrelerin de çok yönlü değerlendirilmesi önerilir<sup>290,291</sup>.

İndüksiyon fazı sonunda tedavi başarısının tanımı indüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %75 ve üzeri gerileme olması diğer bir deyişle en az PAŞİ 75'e ulaşılması halinde (veya DGD  $\leq 2$ , PAŞİ  $\leq 5$ ) tedaviye devam edilir. İndüksiyon fazı sonunda kısmi yanıtın tanımı ise indüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %50 ile %75 arasında bir gerileme olması durumunda (veya PAŞİ  $\leq 10$ ) DYKİ'ye bakılır ve DYKİ  $\leq 5$  ise veya en az 5 puan gerileme varsa tedaviye devam edilir, DYKİ  $> 5$  ise tedavinin modifiye edilmesi önerilir<sup>289</sup>. İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %50 ve üzeri iyileşme sağlanamadığı yani PAŞİ 50'ye ulaşamadığı takdirde (veya DGD  $> 2$ , PAŞİ  $> 10$ ) DYKİ'ye bakılmaksızın yanıtızsızlık kabul edilerek tedavi modifikasyonu önerilir. Bu durum primer tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır ve ilaç dozu ve uygulama sıklığı, ilacın kendisi değiştirebilir veya adjuvan eklenebilir<sup>289,292</sup>.

İdame fazında tedavi başarısının tanımı, indüksiyon fazında elde edilen tedavi başarısının devamlılığının sağlanması, diğer bir deyişle PAŞİ 75'in (veya DGD  $\leq 2$ , PAŞİ  $\leq 5$ ) korunması durumunda minimum etkili dozda tedaviye devam edilir. İdame fazında kısmi yanıtın tanımı, idame tedavisi sırasında PAŞİ değişiminin %50 ile 75 arasında seyretmesi durumunda (veya PAŞİ  $\leq 10$ ) DYKİ'ye bakılır. DYKİ  $< 5$  ise tedaviye devam edilir, DYKİ  $\geq 5$  ise tedavi modifiye

edilir<sup>289</sup>. İdame fazında başarısızlığın tanımı, idame tedavisi sırasında başlangıç (indüksiyon öncesi) PAŞİ'ye göre iyileşme oranının %50 veya altına inmesi durumunda diğer bir deyişle PAŞİ 50'ye düşülmesi halinde (veya DGD >2, PAŞİ >10) sekonder tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir ve tedavi modifiye edilir<sup>292</sup>.

Tedavi bitiminden sonraki üç ay içinde başlangıç PAŞİ skorunda %125 artış veya psoriasis morfolojisinde değişim (eritrodermik veya jeneralize püstüler) rebound olarak kabul edilir<sup>292</sup>.

### 6.3.5 PAŞİ ve Diğer Şiddet İndeksi Ölçme Yöntemleri

Psoriasis hastalarında hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılan genel ve psoriasis özel geliştirilmiş olan çok fazla sayıda skorlama sistemi mevcuttur, bunları kısaca sıralayacak olursak:

- Vücut yüzey alanı (VYA),
- PGA (Physician's Global Assessment of psoriasis, Hekimin Global Değerlendirmesi),
- LS-PGA: Lattice System Çapraz (Kafes PGA)
- RT: Response to Treatment Score (Tedaviye Yanıt Skoru),
- Hastalık Şiddeti Dermatoloji İndeksi, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ),
- Basitleştirilmiş PAŞİ (SPASI) (Simplified Psoriasis Area Severity Index),
- Self-administered (Kendi kendine yapılan) Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (SAPASI),
- Ulusal Psoriasis Kuruluşu Psoriasis Puan Sistemi (National Psoriasis Foundation Score),
- Psoriasis Log-based Alan Şiddet İndeksi,
- SPI: Salford Psoriasis İndeksi,
- Copenhagen Psoriasis Şiddet İndeksi,
- Beer-Sheva Psoriasis Şiddet Ölçeği gibi birçok şiddet ölçeği bulunmakla birlikte, PAŞİ günümüzde hala altın standart olarak kabul edilmektedir<sup>293-296</sup>.

#### 6.3.5.1 Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ)

Hastalığın şiddeti ile yaygınlığının birlikte değerlendirildiği ve baş (h, head), üst ekstremiteler (u, upper extremity), gövde (t, trunk), alt ekstremiteler (l, lower extremity) olmak üzere dört bölgede lezyonların kapladığı vücut yüzey alanının A=alan skoru;

- 1=%10'dan az,
- 2=%10-29;
- 3=%30-49,
- 4=%50-69,
- 5=%70- 89,
- 6=%90'dan çok

(E, eryhtema) eritem, endürasyon (I, Induration) ve deskuamasyon (D, desquamation) şiddetinin 0-4 arasında skorlandığı bir sistemdir<sup>295,297,298</sup>. PAŞİ=0,1 (Eh+Ih+Dh) Ah+0,2 (Eu+Iu+Du) Au+0,3 (Et+It+Dt) At+0,4 (El+Il+Dl) Al formülüne göre alan skoru (A), onu temsil eden vücut katsayısı (baş=0,1, üst ekstremité=0,2, gövde=0,3, alt ekstremité=0,4) ve ilgili alandaki eritem, indürasyon ve deskuamasyon skorlarının toplamı ile çarpılır. Her vücut bölgesi için ayrı şiddet değerlerinin toplamı PAŞİ skorunu verir. PAŞİ'nin maksimum skoru 72'dir<sup>297</sup>.

SPASI sisteminde ise (SPASI, Basitleştirilmiş PASI), ortalama kızarıklık+ortalama indürasyon+ortalama desküamasyon) x toplam vücut yüzey alanı formülüne göre daha basit şekilde hesaplanabilen SPASI skorunun, hastaların PAŞİ skorları ile korele olması nedeniyle PAŞİ yerine kullanılabileceği ileri sürülmüştür<sup>299</sup>. Hastaların PAŞİ skorlamasını kendi kendine uygulayabilmesi için geliştirilen SAPASI sisteminin skorlarının PAŞİ skorları ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir<sup>296,300</sup>.

Ulusal Psoriasis Kuruluşu Psoriasis Skor Sistemi ise iki farklı hedef lezyonda endürasyon, vücut yüzey alanı, doktor global değerlendirme, hasta global değerlendirme ve hasta kaşıntı değerlendirmesi olmak üzere altı farklı alanda 0-5 arasında skorlanarak hastalık şiddet değerlendirmesinin yapıldığı bir sistemdir. Bu skarlama sistemi ile elde edilen skorların PAŞİ ve PGA (Doktor Global Değerlendirme) skorları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır<sup>293,295</sup>.



## 7. YAŞAM KALİTESİ KAVRAMI VE DERMATOLOJİDE YAŞAM KALİTESİ

“Yaşam Kalitesi” kavramının tarihsel gelişimi gerek sosyolojik ve gerek tıbbi alanda çok eski zamanlara kadar dayanmaktadır. İlk filozoflardan Aristo yazılarında mutluluğun doğasına ve “iyi bir yaşam” için insanlara yol gösterici olan konulara değinmiştir<sup>301</sup>. Bunlar arasında "Sorgulanmamış hayat yaşanmaya değmez." diyen Sokrates başta olmak üzere Konfüçyüs, Buda, Aristoteles, Epikuros, Seneca, Yunus Emre, Mevlâna, Hacı Bektaş Veli, Fuzuli, Montaigne, Kant, Goethe, Nietzsche, Hans Jonas gibi birçok düşünür huzurlu ve sağlıklı yaşamın gerekliliklerini düşünmüş ve buna dair tanımlar yapmışlardır. Çünkü yalnız “ne ile yaşıyorum sorunu ” değil, aynı zamanda “nasıl yaşıyorum” sorunu; yalnız özgürlüğü gerçekleştirmem değil, aynı zamanda bunu özgürce gerçekleştirmem sorunu da insan olmanın bir sonucudur. Aristo ve ardından gelen çoğu filozofa göre de yaşamın temel amacı yaşam kalitesi açısından en yüksek düzeye ve yaşamın izin verdiği en iyi duruma sahip olmaktır<sup>310</sup>.

Böylece bu hedefe ulaşan kişi en yüksek yaşam kalitesine sahip olur. Yaşam kalitesi kavramı tarihsel süreçte ayrıca İranlı şair, filozof, astronom ve matematikçi olarak bilinen Ömer Hayyamın da ünlü Rubailer eserinde bir dörtlüğünde karşımıza çıkabilmektedir:

“Dünya yıldırımazsın beni ne yapsan  
Ölümden de korkmam, er geç ölür insan  
Ölmek elimizde değil ki bizim  
İyi yaşamamak, beni tek korkutan. “  
Ömer Hayyam<sup>311</sup>

Tıp alanında Hipokrat zamanında bile hekimlere, hastaların iyileştirilmesi ve yakınmalarının giderilmesi sırasında olabildiğince iyilik halinin en yükseğe çıkarılması konusunda sorumluluk almaları öğretilmekteydi<sup>302</sup>. Ancak terim olarak yaşam kalitesi ilk Priestley’in 1943’ deki “Cumartesi Işıkları” (Daylight on Saturday) adlı oyununda kullanılmıştır<sup>303</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü 1946 yılında sağlığı “Yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali” olarak olumlu bir şekilde tanımlamasından sonra “Yaşam Kalitesi” kavramına karşı ilgi son yıllarda oldukça artmıştır<sup>304</sup>. Buna rağmen tıp literatüründe yaşam kalitesi terimi

ilk olarak Long'un 1960 yılında yayınladığı "On the Quantity and Quality of Life" isimli makalesinde geçmektedir<sup>305</sup>.

MEDLINE veri tabanına göre ('quality of life' anahtar kelimesi ile yapılan inceleme) 1970 yılına kadar sadece 10 makalede bu terime değinilirken; 1991-2000 yılları arasında bu rakam 30.813'e ulaşmaktadır. Ancak tüm bu çalışmalarda %30-50 oranında yaşam kalitesinden söz edilmekte iken, yaşam kalitesine ilişkin bir ölçek kullanma oranı ise sadece %2-7'dir<sup>306</sup>. Dahası araştırmacılar bu konuda olumlu görüş bildirirken, günlük uygulamalarında çok fazla yer vermedikleri de bilinmektedir<sup>307</sup>. "Yaşam Kalitesi"ne ilginin son yıllarda artmasının bir diğer nedeni de teknolojik gelişmeye paralel olarak sağlık alanında da önemli ilerlemeler kaydedilmesidir. Günümüzde artık çoğu hastalık tedavi edilebilmektedir. Buna bağlı olarak yaşam süresi uzamış ve kronik hastalıklarla daha uzun süre birlikte yaşama zorunluluğu doğmuştur.

Ayrıca hastalıklar için etkili ilaçlar piyasaya sürüldükçe, bu ilaçlar arasındaki farkı belirleyen hastanın tedavi sırasındaki konforu olmuştur. Böylece hastaların yaşam kalitesi giderek daha önemli hale gelmektedir. İletişimin artması ve internetin yaygın kullanılmasıyla birlikte artık hastalar doktora başvurmadan önce hastalıkları ile ilgili pek çok bilgiye ulaşabilmektedir. Bu da doktorun sağlıkta tek karar verici olma özelliğini azaltmakta ve hastaların görüş ve isteklerini de göz önüne almasını gerektirmektedir. Ayrıca "yaşamın kutsallığı" (sanctity of life) ideolojisinin gelişmesi, tıp içinde de etkisini göstermektedir<sup>308</sup>.

Bunun sonucu, doktorların sadece hastayı yaşatması değil, yaşamaya devam eden bireylerin yaşam kalitesine de önem vermesi gerektiği fikri ortaya çıkmaktadır. 1970'li yıllara kadar sağlık çalışanları etkinliklerini morbidite, mortalite ve fizyolojik ölçümlere dayandırarak yapıyorlardı. Ancak 1992 yılında sağlığın kazanılmasındaki en önemli göstergeler arasında "Yaşam Kalitesi"ne de yer verilmiştir<sup>309</sup>.

Sonuçta artık günümüzde tıbbi tedavinin değerlendirilmesinde fiziksel ve fizyolojik parametrelerin ölçümü ile saptanabilen; yakınmaların azaltılması veya yaşam süresinin uzatılması gibi göstergeler yetersiz kalmaktadır. Hastanın bakış açısını da içeren yeni kriterlerin bu değerlendirmeye dahil edilmesi gerekmektedir. Günümüzde artık tıbbi bakım ve tedavinin birincil amacı belki de sadece yaşam süresini uzatmak ve kür sağlamak değil, "Yaşam Kalitesi" nin de

birlikte sağlanması olmalıdır<sup>303</sup>. Deri hastalıklarında yeni tedavilerin etkinliğini değerlendirmek, dermatoloji klinik hizmetlerinin etkinliğini denetlemede kullanmak, rutin klinik izlemede hastalık gidişatını belirlemek, farklı cilt hastalıklarının önemi ile tedavinin etkinliği arasında karşılaştırmalar sağlamak gibi çeşitli nedenlerle birtakım ölçütlere ihtiyaç duyulur<sup>313</sup>. Bu ölçütlerden yaşam kalitesine yönelik olanlar genellikle spesifik anket formları şeklinde geliştirilmiştir. Yaşam kalite ölçütleri, hasta perspektifinden hastalığın günlük yaşam üzerindeki etkisi hakkında bilgi toplar. Bu anketler genellikle hastalığa ait ve onun yarattığı durumla ilgili soruları içerirler. Dermatolojide YK (Yaşam Kalite) ölçümleri üç grupta incelenebilir<sup>312</sup>.

### **7.1. Genel Sağlığa özgü testler**

Hastalıklar arasında karşılaştırma yapılmasına izin veren testlerdir, dermatoloji dışındaki hastalıklarda da uygulanır ve genel sağlık politikalarının belirlenmesine yardımcı olabilir.

- Hastalık Etki Profili (SIP= Sickness Impact Profile),
- Kısa Form (SF-36) (Short Form-36),
- Nottingham Sağlık Profili,
- World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) (Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi)

### **7.2 Dermatoloji alanında birden çok hastalık/durum için kullanılan testler**

Tüm dermatolojik hastalıklarda uygulanabilir ve dermatolojik hastalıklar arasında karşılaştırma yapılmasına izin verir.

- Dermatolojik Yaşam Kalitesi İndeksi (DYKİ),
- Skindex,
- Türkçe Dermatoloji Yaşam Kalite Ölçeği (TDYKÖ),
- Scalpdex,
- Saç İndeksi (Hairdex),
- Dermatoloji Spesifik Yaşam Kalitesi (DSYK) (DSQL=Dermatology Specific Quality Of Life),
- Deri Hastalıkları Etki Skalası (Impact of Skin Disease Scale, IMPACT),
- İngiltere Hastalık Etki Profili (UK Sickness Impact Profile, UKSIP),

### 7.3 Bir dermatolojik hastalığa özgü testler

Kullanımı belirli bir dermatolojik hastalık ile sınırlıdır ve sadece aynı hastalığa sahip hasta grupları arasında karşılaştırmalar mümkündür.

- Akneye özgü testler<sup>315</sup>,
- Psoriasis'e özgü testler<sup>316</sup>,
- Ekzemaya özgü testler<sup>317</sup>,
- Ürtikerde, Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, CU-QoL)<sup>318</sup>,
- Androjenetik alopeside Kadınlarda Androjenetik Alopeside Yaşam Kalitesi Anketi (Women's Androgenetic Alopecia Quality of Life Questionnaire, WAA-QOL)<sup>319</sup>,
- Melazmada, Melazma Yaşam Kalite Skalası (Melasma Quality of Life Scale, MELASQOL)<sup>320</sup>,
- Onikomikozda Onikomikoz Yaşam Kalitesi Anketi (Quality of Life Instrument for Onychomycosis, NailQoL)<sup>321</sup> kullanılmaktadır.

\*\* 7.2 ve 7.3 grup testleri dermatolojide en sık kullanılan testlerdir<sup>315</sup>.

Psoriasis'te yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan genel testler: Kısa Form-36 (SF-36), Hastalık Etki Profili, Nottingham Sağlık profili, dermatolojiye özgü testler DYKİ ve Skindex-29'u içerir. Genel ve dermatolojiye özgü testlerin kullanımı, psoriasis'te psikolojik, sosyal ve fiziksel durumun bir dereceye kadar değerlendirilmesini sağlar. Bu sebeple Psoriasis İşlev Kaybı İndeksi (PDI= Psoriasis Disability Index), Psoriasis Yaşam Stres Envanteri PLSI= Psoriasis Life Stress Inventory) ve Salford Psoriasis Endeksi (SPI) gibi psoriasis hastalığına özel testler geliştirilmiştir<sup>327</sup>. PDI, 1985 yılında Finlay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir ve psoriasis'e özgü ilk spesifik ölçek olarak tanımlanmıştır<sup>316</sup>. Ankette hastanın son 1 ayı ile ilgili günlük aktiviteler, iş ya da okul, kişisel ilişkiler, boş vakit ve tedaviyle ilişkili 15 soru sorulmaktadır<sup>327</sup>. PLSI, 15 soruluk bir ankettir; kozmetik bozukluk ile ilişkili stresle ilgili 11 soru ve hastalığın semptomları ve tedaviden rahatsızlık ile ilişkili stresle ilgili 4 sorudan oluşur. Hastaların yaşamlarında her gün başa çıkmak zorunda oldukları olaylarla ilişkili günlük psikososyal streslerini değerlendirmek için kullanılır<sup>316</sup>.

## 8. DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTESİ İNDEKSİ (DYKİ)

DYKİ dermatoloji kliniklerinde yatan hastalara, tedavi sonrası değişiklikleri tespit etmek amacıyla ilk olarak bazal hücreli karsinom cerrahisi sonrasında ve oral retinoid tedavisi gören akne hastalarında kullanılıyordu<sup>326</sup>. DYKİ dermatolojik hastalıklar için ilk geliştirilen ve en çok kullanılan ölçektir. Finlay ve ark. tarafından 1994 yılında geliştirilmiştir<sup>322</sup>. Kullanımı basit ve pratiktir. İngiltere'deki bir üniversite kliniğine başvuran hastalar üzerinde ilk olarak geliştirilmiştir<sup>323</sup>.

Hastaların günlük aktivitelerindeki fonksiyonlarına odaklanıp duyguları ve mental sağlığı tam olarak değerlendiremez. Bu, DYKİ' nin küçük dermatolojik rahatsızlığı olan hastalarda veya vitiligo ve alopesi gibi mental sağlığı etkileyen hastalıklarda geçerliliğinin düşük olduğunu gösterir. On soruluk bir ankettir ve her sorunun 5 muhtemel cevabı vardır. Sorular kişinin son 1 haftadaki günlük aktiviteleri, boş zamanlarını değerlendirme şekilleri, kişisel ilişkileri, hissettikleri ile ilgilidir<sup>324</sup>. Birinci ve ikinci sorular semptom ve duygular, üçüncü ve dördüncü sorular günlük aktiviteler, beşinci ve altıncı sorular boş zaman aktiviteleri, yedinci soru iş ve okul, sekizinci ve dokuzuncu sorular kişiler arası ilişkiler ve onuncu soru tedavi ile ilgilidir. Puanlama “oldukça fazla=3 puan”, “çok=2 puan”, “hafif=1 puan”, “hiç yok=0 puan” ve “ilgisi yok=0 puan” şeklinde olup her sorunun puanının toplanmasıyla ölçeğin 0 ile 30 arasında değişebilen total skoru elde edilir. DYKİ' de saptanan yüksek skorlar, yaşam kalitesindeki azalmaya dikkat çekmektedir<sup>322</sup>. Bu test dermatolojik herhangi bir hastalığa özgü değildir, tüm hastalıklar için uygulanabilir. Tamamlanması 5 dakikadan az sürer. Resimli bir aile ve çocuk versiyonu da dahil olmak üzere farklı formları mevcuttur. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2006 yılında Öztürkcan ve ark. tarafından yapılmıştır<sup>325</sup>. (Tablo 2.)

**Tablo 2:** Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, DYKi<sup>326</sup>

(\*Çalışmamızda tanı, yaş, cinsiyet dışında kişisel veriler talep edilmemiş ve kullanılmamıştır. Bkz: Etik Kurul İzni, EK 1.)

|  |
|--|
| Adı:   |
| Soyadı:  |
| Yaş:   |
| Cinsiyet:  |
| Tanı:  |
| Giriş Tarihi:  |
| Çıkış Tarihi:  |
| Kontrol Tarihi:  |
| Son 1 haftadır, cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?<br>Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok   |
| Son bir haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı?<br>Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok                       |
| Son bir haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu?<br>Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok                  |
| Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi?<br>Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok  |
| Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi?<br>Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok |
| Geçtiğimiz hafta içerisinde, cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi?<br>Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok                          |
| Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi?<br>Evet Hayır   |
| Eğer hayır ise, cildiniz iş hayatınızı veya çalışmanızda ne kadar problem olur?<br>Çok Biraz Hiç olmaz   |
| Geçtiğimiz hafta içerisinde, cildiniz; partneriniz, yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem olur?<br>Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok    |
| Son bir haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu?<br>Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok  |
| Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? ( zaman kaybı olması, evde kanışıklık yaratması gibi)<br>Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok                   |

## 9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk durumunda parametrik istatistik yöntemler, uygunluk olmadığında ise parametrik olmayan istatistik yöntemler kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik türdeki değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sürekli türdeki değişkenler için min (minimum), max (maksimum) ve mean  $\pm$  sd (ortalama  $\pm$  standart sapma) olarak verilmiştir. Cinsiyete göre PASI skor, ACE skor ve DYKI ortalamaları bakımından fark olup olmadığının tespiti için bağımsız iki grup karşılaştırması olan student- t testi kullanılmıştır. Eğitim durumu ve psoriasis tipine göre PASI skor, ACE skor ve DYKI ortalamaları bakımından fark olup olmadığının tespiti içinse tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanılmıştır. ACE değişkeni 0,1 ve  $\geq$  2olarak 3 ayrı grupta kategorilendirilmiş olup eğitim durumu ve psoriasis tipi arasındaki ilişki tespiti için de Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan fark ve ilişkiler için farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için post hoc istatistiksel yöntemler kullanılmıştır, tüm sonuçlar  $p < 0.05$  olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kullanılan tüm istatistik yöntemler Statistica Versiyon 13.5.0.17 programıyla gerçekleştirilmiştir.

## 10. BULGULAR

### 10.1 Hasta Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmamıza 17 Eylül 2019 ve 6 Mart 2020 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Ana Bilim Dalında takip ve tedavi ettiğimiz psoriasis tanılı 18 yaş ve üstü olan hastaları çalışmamıza dahil ettik. 138 erkek (%55,4) hasta ve 111 kadın (%44,6) hasta olmak üzere toplam 249 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunun ortalama yaş değeri  $45,69 \pm 14,15$  olarak hesaplandı. Eğitim durumuna göre hastalar sınıflandırıldığında ilkokul mezunu olanlar 82 hasta (%32,9), ortaokul mezunu olanlar 34 hasta (%13,7), lise mezunu 39 hasta (%15,7), üniversite ve yüksek lisans mezunu 79 hasta (%31,7) ve hiçbir eğitim sürecinden geçmemiş olan 15 hasta (%6) mevcuttu. (Tablo 3.)

**Tablo 3:** Hasta Gruplarının Sosyo-Demografik Özellikleri

|            | N   | %    |
|------------|-----|------|
| Kadın      | 111 | 44,6 |
| Erkek      | 138 | 55,4 |
| İlkokul    | 82  | 32,9 |
| Ortaokul   | 34  | 13,7 |
| Lise       | 39  | 15,7 |
| Üniversite | 79  | 31,7 |
| Hiçbiri    | 15  | 6,0  |

**Tablo 4:** Hasta Gruplarının Sosyo-Demografik Özellikleri

|        |            | ACE skor       |            |                     | Total       | p      |
|--------|------------|----------------|------------|---------------------|-------------|--------|
|        |            | 0<br>N (%)     | 1<br>N (%) | 2 ve üzeri<br>N (%) |             |        |
| Eğitim | İlkokul    | 32 (28,1)      | 10 (25,0)  | 40 (42,1)           | 82 (32,9)   | 0.005* |
|        | Ortaokul   | 13 (11,4)      | 6 (15,0)   | 15 (15,8)           | 34 (13,7)   |        |
|        | Lise       | 19 (16,7)      | 7 (17,5)   | 13 (13,7)           | 39 (15,7)   |        |
|        | Üniversite | 40 (35,1)      | 14 (35,0)  | 25 (26,3)           | 79 (31,7)   |        |
|        | Hiçbiri    | 10 (8,8)       | 3 (7,5)    | 2 (2,1)             | 15 (6,0)    |        |
|        | Total      | 114<br>(100,0) | 40 (100,0) | 95 (100,0)          | 249 (100,0) |        |

\*ACE skor ile eğitim durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır  
p=0.005 Bu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde eğitim durumu ilkokul olanlarda ACE 0 ile ACE 2 ve üzeri olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır p=0.033



## 10.2 Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri

Hastalar yaşlarına göre ortalama değerleri oluşturulduktan sonra, PASI skorları, DYKI ve ACE skorları da hesaplanarak minimum, maksimum değerler ve ortalama değerler gruplandırıldı. PASI skoru minimum 0, maksimum 32,4 değerinde olup ortalama değeri  $3,73 \pm 4,06$ , DYKI minimum değeri 0, maksimum değeri ise 29 olup ortalama değeri  $7,72 \pm 7,54$  olarak saptandı. ACE skoru ise minimum değeri 0, maksimum değeri 10 olup ortalama değeri  $1,65 \pm 2,09$  olarak saptanmıştır. (Tablo 5.)

**Tablo 5:** Psoriasis tiplerine göre PASI, DYKI ve ACE ortalama dağılımı

|                             | PASI skoru<br>Mean±sd [min-<br>max] | DYKI<br>Mean±sd [min-max] | ACE<br>Mean±sd [min-<br>max] |
|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Plak Psoriasis (N=231)      | 3,54±3,54 [0-16.20]                 | 7,33±7,23 [0-29.00]       | 1,68±2,13 [0-10.00]          |
| Palmoplantar P.(N=12)       | 3,22±2,84 [0-10.60]                 | 9,50±6,80 [2.00-24.00]    | 1,17±0,94 [0-3.00]           |
| Eritrodermik P. (N=3)       | 17,4±13,08 [8.40-32.40]             | 16,67±13,65 [1.00-26.00]  | 1,67±2,08 [0-4.00]           |
| Tırnak P. (N=1)             | 0,00±- [0-0]                        | 29,00±- [29.00-29.00]     | 0,00±- [0-0]                 |
| Tırnak P. +Psoriatik A(N=1) | 17,00±- [17.00-17.00]               | 9,00±- [9.00-9.00]        | 4,00±- [4.00-4.00]           |
| Psoriatik A. (n=1)          | 3,00±- [3.00-3.00]                  | 28,00±- [28.00-28.00]     | 1,00±- [1.00-1.00]           |
| p değeri                    | <b>&lt;0.001*</b>                   | <b>0.001*</b>             | 0.752                        |

\*Psoriasis tipine göre PASI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır p<0.001 (farklılığın hangi psoriasis tipinden kaynaklandığı sayı az olduğu için hesaplanamıyor)

**Tablo 6:** Psoriasis tiplerine göre hasta yüzdeleri

|  | N   | %    |
|--|-----|------|
| <b>Plak</b>                              | 231 | 92,8 |
| <b>Palmoplantar Psoriasis</b>            | 12  | 4,8  |
| <b>Eritrodermik Psoriasis</b>            | 3   | 1,2  |
| <b>Tırnak Psoriasis</b>                  | 1   | 0,4  |
| <b>Psoriatik artrit + Plak Psoriasis</b> | 1   | 0,4  |
| <b>Psoriatik Artrit</b>                  | 1   | 0,4  |

Psoriasis tiplerine göre hastalar kategorize edildiğinde plak tip psoriasis 231 hastada (%92,8), palmoplantar psoriasis 12 hastada (%4,8), eritrodermik psoriasis 3 hastada (%1,2), izole tırnak psoriasis 1 hastada (%0,4), plak psoriasis+ psoriatik artrit 1 hastada (%0,4) ve izole psoriatik artrit 1 hastada (%0,4) olarak saptanmıştır (Tablo 6).

**Tablo 7:** Kadın ve erkeklerde PASI, DYKI, ACE karşılaştırması

|           | Kadın (N=111) | Erkek (N=138) | p             |
|-----------|---------------|---------------|---------------|
| PASI Skor | 3,51±4,43     | 3,904±3,73    | 0.448         |
| DYKI      | 9,16±7,87     | 6,57±7,08     | <b>0.007*</b> |
| ACE Skor  | 1,98±2,16     | 1,39±1,99     | <b>0.026*</b> |

\*Kadın ve erkeklerde DYKI ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır p=0.007

\*Kadın ve erkeklerde ACE Skor ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır p=0.026

**Tablo 8:** PASI, ACE, DYKI karşılaştırılması

|            |   | Yaş    | PASI skoru | DYKİ    | ACEskor |
|------------|---|--------|------------|---------|---------|
| Yaş        | r | 1,000  | -0,080     | -0,114  | -0,004  |
|            | p | .      | 0,206      | 0,073   | 0,956   |
| PASI skoru | r | -0,080 | 1,000      | 0,367** | 0,128*  |
|            | p | 0,206  | .          | <0.001  | 0,043   |
| DYKİ       | r | -0,114 | 0,367**    | 1,000   | 0,290** |
|            | p | 0,073  | <0.001     | .       | <0.001  |
|            | N | 249    | 249        | 249     | 249     |
| ACE skor   | r | -0,004 | 0,128*     | 0,290** | 1,000   |
|            | p | 0,956  | 0,043      | <0.001  | .       |

PASI Skoru ile DYKI arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde ( $r=0,367$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır  $p<0.001$

PASI Skoru ile ACE Skoru arasında pozitif yönlü, çok zayıf düzeyde ( $r=0,128$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır  $p=0.043$

DYKI ile ACE Skoru arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde ( $r=0,290$ ) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır  $p<0.001$

### 10.3. Hasta Gruplarının ACE skoruna göre değerlendirilmesi

**Tablo 9:** ACE skor dağılımına göre hasta grupları

|          |            | N   | %     |
|----------|------------|-----|-------|
| ACE skor | 0          | 114 | 45,8  |
|          | 1          | 40  | 16,1  |
|          | 2 ve üzeri | 95  | 38,2  |
|          | Total      | 249 | 100,0 |

Hasta grupları cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirildiğinde ACE skoru 0 olanlar 114 kişi (%45,8), ACE skoru 1 olanlar 40 kişi (%16,1) ve ACE skoru 2 ve üzerinde olanlar 95 kişi (%38,2) olarak saptanmıştır.

**Tablo 10:** ACE skoru değerine göre kadın/erkek oranı

|         |            | Cinsiyet      |               | Total       | p             |
|---------|------------|---------------|---------------|-------------|---------------|
|         |            | Kadın<br>n(%) | Erkek<br>n(%) |             |               |
| ACEskor | 0          | 43 (38,7)     | 71 (51,4)     | 114 (45,8)  | <b>0.022*</b> |
|         | 1          | 17 (15,3)     | 23(16,7)      | 40 (16,1)   |               |
|         | 2 ve üzeri | 51 (45,9)     | 44 (31,9)     | 95 (38,2)   |               |
|         | Total      | 111 (100,0)   | 138 (100,0)   | 249 (100,0) |               |

Kadın ve erkeklerde ACE skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır  $p=0.022$  Kadın ve erkeklerde ACE skoru 0, ACE skor 2 ve üzeri olanlar bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır p değerleri sırasıyla  $p=0.045$  ve  $p=0.023$

**Tablo 11:** ACE skorunun PASI ve DYKI ile karşılaştırılması

| ACE skoru                | PASI skoru<br>mean±sd [min-max] | DYKI<br>mean±sd [min-max] |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| <b>0 (n=114)</b>         | 3,30±4,18 [0-32.40]             | 5,94±6,92 [0-29.00]       |
| <b>1 (n=40)</b>          | 3,62±3,09 [0-12.00]             | 7,45±7,36 [0-28.00]       |
| <b>2 ve üzeri (n=95)</b> | 4,29±4,23 [0-17.00]             | 9,98±7,8 [0-29.00]        |
| <b>P değeri</b>          | 0.213                           | <b>&lt;0.001*</b>         |

ACE skor gruplarında DYKI ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır  $p<0.001$  Bu farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde, ACE skoru 0 ile 2 ve üzeri olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır  $p<0.001$ .

## 11. TARTIŞMA

Bugün şiddet her yerde mevcuttur ve tüm yaş gruplarını etkileyen sosyal bir sorun haline gelmiştir. Her yıl şiddet nedeniyle milyonlarca insan öldürülmekte, sakatlanmakta ve yaralanmaktadır<sup>328</sup>. Çocuklara yönelik şiddet, aşağıdakiler dahil olmak üzere farklı şekillerde eşit olmayan bir güç ilişkisini gösterir:

- Ekonomik durum,
- Fiziksel ve zihinsel durum,
- Cinsiyet rolleri,
- Kültürel, dini gelenekler<sup>329</sup>.

Şiddet; toplumda, çocukluk döneminde, ev içinde şiddete maruz kalmak ya da şiddete tanıklık etmekle başlayıp ailenin dışına çıkarak toplum içerisinde bireye karşı direkt olarak şiddet maruziyetiyle de kendisini gösterebilir. Çocukların hassas, korunmaya muhtaç olduğu gerçeğinden yola çıkarak çocukları şiddetten ve olumsuz dış faktörlerden korumak, primer bakımlarını sağlamak ve onları olumlu anlamda desteklemek yetişkinlerin sorumluluğundadır. Şiddetten korunmak dünya üzerindeki her çocuğun en temel hakkıdır. Bu nedenle huzurlu ve sağlıklı bir çocukluk dönemi geçirilmesi, olumlu bir çevrede yetişmek çocukların ileriki yaşamlarındaki fiziksel, sosyal, psikososyal büyüme evrelerini, bilişsel yeteneklerini ve sağlık durumlarını etkilemektedir. Çocuklara karşı kötü muamelenin gerçek büyüklüğünü tahmin etmek imkansızdır. Suistimal edilen çocuklar çoğu zaman deneyimlerini dile getiremezler, bu da nadiren yetkililere bildirilir.

Resmi rakamlar, farklı çalışmalardan elde edilen bilgiler bu sebeple buzdağının sadece görünen kısmı olarak kabul edilir. Sonuç olarak çalışmalar çocuk istismarı yaygınlığının önemli olduğunu ve kesin yaygınlığının tespiti için daha ileri çalışmaların gerekliliğini vurgulamaktadır<sup>329-334</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü şiddeti, kendine veya başka bir kişiye yaralama, ölüm, psikolojik zarar, kötü gelişim veya yoksunluk ile sonuçlanma olasılığı yol açma potansiyelinde olan eylemde bulunma veya bir gruba veya topluluğa karşı tehdit veya fiili fiziksel gücün kasıtlı kullanımı olarak nitelemektedir<sup>329</sup>.

Çocukluk çağı istismarları geniş olarak fiziksel, duygusal, cinsel istismar, hastalık tedavisine ulaşımında güçlükler yaşamak, ihmalkarlık, ihmalkar davranışlara maruz kalmak ve farklı şekillerde sömürü olarak

tanımlanır<sup>329,332,334-337</sup>. DSÖ ise kavramsal çocuk tanımını, ihmal veya bir ilişki bağlamında çocuğun sağlığına, hayatta kalmasına, gelişimine veya haysiyetine zarar verme potansiyeli olan “her türlü fiziksel ve/ veya duygusal kötü muamele, cinsel istismar, gerçek veya potansiyel sorumluluk, güven ya da güç kaybı ile sonuçlanan ihmalkar muamele veya ticari veya diğer sömürüler” şeklinde yapmıştır<sup>334,335</sup>.

Çocukluk çağı yaşantıları hastalarda kronik süreçte buz dağının görünen kısmını kronik hastalıklar ve sağlık açısından riskli davranışlar edinimi aracılığıyla yaratmaktadır. Hastalar dermatoloji, psikiyatri gibi bölümleri ilgilendiren hastalıklarla ve diğer komorbiditelerle ilişkili hastalıklar açısından sağlık kurumlarına sıklıkla başvuruda bulunabilmektedirler. Tedaviler ve tedavilerdeki amaçlar semptomlara yönelik olup, semptomları kontrol altına alarak hastanın yaşam kalitesini yükseltmek üzerine kuruludur.

Çalışmamızda buzdağının görünen kısımlarından olan kronik komorbiditelerden psoriasis hastalığının olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinden ne derece etkilendiğini ve hastalık şiddetini ne derece etkilediğini araştırdık. Tedavi ve etyoloji araştırmaları devam etmekte olan psoriasis etyolojisi henüz tam olarak netleştirilememiş bir hastalıktır. Bu sebeple psikik etkenlerin ne düzeyde belirleyici etken olduğu da henüz tam olarak belirlenebilmiş değildir. Bu sebeple hastalarda psikososyal etkilerin, tetikleyicilerin saptanması ve tedavi edilmesi önemlidir.

Yetişkin psoriasis hastalarında hastalığın başlangıcı ya da alevlenmesinde psikososyal etmenlerin etkisi %40-80 oranındayken çocuk psoriasis hastalarında bu oran %90 civarlarındadır. Psoriasis başlangıcı ve alevlenmesi ile stres etkenleri arasında bir bağ kurulamamıştır. Bunun nedeni kişilerin stresle başa çıkma mekanizmalarının ve yaşanan olaydan çok, kişide yarattığı etkinin farklı olması sayılabilir<sup>386</sup>.

Buna karşın hastalığın başlangıcı ya da alevlenmesinde stresin oluşturduğu etkinin ürtiker, akne, alopesi ve atopik olmayan ekzemaya göre daha fazla olduğu belirtilmiştir<sup>200</sup>.

Psikolojik stres psoriasis hastalarının tedaviye yanıt vermelerini önemli ölçüde etkilemektedir. Depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluklar ve alkol bağımlılığı gibi çeşitli ruhsal hastalıkların psoriasis hastalarında sık gözlemlendiğine daha önceki bölümlerde de değinilmiştir. Psoriasisın duygulanım

bozuklukları ve tedavileri ile ilişkisi çok yönlüdür. Depresyon şiddeti arttıkça kaşıntı şiddeti de artmakta, intihar riski yükselmekte ve antidepresan tedavi ile kaşıntı ve uykusuzluk yakınmaları ortadan kalkmaktadır, sonuç olarak psikiyatrik açıdan hastaların tedavi ihtiyacı gündeme gelmektedir. Ancak bazen antidepresan grubu ve diğer psikotrop ilaçların da kaşıntı ve lezyonları arttırıcı etkisi göz ardı edilmemelidir.

Psoriasisde alkol kullanımı tedaviye yanıtı azaltmakta, kaşıntı ve uyku bozukluğu ortaya çıkmakta ya da mevcut şikayetleri arttırmaktadır<sup>442</sup>. Valproik asit, karbamazepin gibi antiepileptikler ve fenotiyazin grubu antipsikotikler ile bazı antidepresanların ışık duyarlılığına yol açarak, hastalığın tedavisinde kullanılan PUVA ve UVB ile etkileşebildiği unutulmamalıdır. Yine lityumun psoriasisde ortaya çıkarıcı ya da şiddetlendirici etkisi vardır ve psoriasisin kontrol altına alınmadığı olgularda lityum tedavisi kesilmelidir (Deandrea ve ark. 1982, Selmanowitz 1986)<sup>384</sup>.

Psoriasis ve etyopatogeneze yönelik yapılan araştırmalarda ve bizim de çalışmamızda işaret ettiğimiz HPA aks ve strese yanıt olarak salgılanan hormonlar (glukokortikoidler, enflamatuar sitokinler, kemokinler) sıklıkla ön planda olsa da etyopatogeneze konusunda immünolojik çalışmalar ve psikiyatrik tedaviler geliştikçe iki alanın birbiriyle olan ilişkisi ve ortak yolların mekanizmaları daha iyi ayrıntılandırılmakta ve spesifik hale gelmektedir. Kortikosteroidler glukokortikosteroid ve mineralokortikoid reseptörleri şeklinde ikiye ayrılmıştır ve bu reseptörlerin kendi aralarındaki geri besleme mekanizmalarının ACTH, CRH ile ilişkisi daha önce anlatılmıştır. Bu reseptörlerin potansiyel rolü, depresif hastaların deksametazonun anti-enflamatuar etkilerine karşı daha dirençli olduğunu gösteren klinik verilerle desteklenmektedir. Depresif hastalarda güçlü bir glukokortikoid reseptör agonisti verilmesi ve bu tedavinin uygulanmasına rağmen pro-enflamatuar sitokinleri eksprese etmeye devam ettiği gözlenmiştir<sup>395</sup>.

HPA ekseninin hiperaktivitesi, hastaların daha yüksek başlangıç kortizol seviyelerine sahip olmasına rağmen anti-enflamatuar etkilerine karşı duyarsızlaşmasına neden olur. Psoriasis gibi kendiliğinden strese yanıt veren hastalığı olan hastalar, strese tepki olarak azalmış kortizol üretimi de duyarsızlaşmanın bir sonucu olabildiğini düşündürmüştür<sup>396</sup>. Buna ek olarak, bu duyarsızlaştırma artmış CRH'ye yol açan başarısız bir negatif geri besleme

döngüsüne neden olabilir, daha önce tartışıldığı gibi cilt üzerinde önemli lokal enflamatuvar etkileri olabilir. Bu bulgular, psoriasis hastalarında artmış kortizol doz seviyeleri ve yatmadan önceki kortizol düzeylerini PASI skoru ile pozitif olarak ilişkilendiren klinik çalışmaları desteklemektedir<sup>397,398</sup>. Ancak küçük örneklem büyüklüğü ve kontrol gruplarının eksikliği nedeniyle bu çalışmalar kısıtlılıklara sahiptir<sup>394</sup>.

Çalışmamızdaki bulgulara göre eğitim durumu ile ACE skoru arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu anlamlılık ACE skoru 0 olan grup ve 2 ve  $\geq 2$  olan grupta anlamlı bulunmuştur. Bu bulgumuz literatürdeki çalışmalarla benzerdir. Aynı zamanda eğitim düzeyi ile sosyoekonomik düzey ve bilgiye ulaşılabilirlik değerlendirildiğinde psoriasis hastalarının bilgilendirilme, tedavi eğitimlerine ulaşma açısından farklı sonuçlar aldığı görülmüştür.

Hastalık hakkında yanlış fikirlere sahip mikroçevrede yetişmek ve yaşamaya devam etmek stigmatizasyon sürecini pekiştirip stresin hastalık üzerindeki etkisini de devam ettirecektir. Şu anda bile hem ülkemizde hem de dünyada birçok kişi ve hatta hastaların kendileri bile psoriasisin bulaşıcı bir hastalık olduğunu düşünmektedir. Bu da sosyal izolasyona ve psikosomatik, psikiyatrik süreçlerin hasta üzerindeki etkilerinin artarak devamına yol açmaktadır.

Psoriasisite henüz kanıta dayalı olmayan tedavilerle ilgili bir çalışmada hastalık sürecinde gevşeme egzersizleri ve hastalık hakkında eğitsel bilgilerin psoriasis hastalarının bilgi düzeyinin ve yaşam kalitesinin belirgin olarak artmasına yardımcı olduğu gözlenmiş ve vurgulanmıştır<sup>399</sup>. Hastaların psoriasis konusunda bilgi düzeyleri arttıkça hastalığın psikik yükünün de azaldığı yönünde oldukça fazla yayın mevcuttur. Örneğin, Köbner fenomeni hakkında bilinçlendirilen hastaların travmaya yol açacak eylemlerden kaçınması hastalığın iyileşmesinde, doğru davranışlar geliştirilmesinde olumlu etkilere sahiptir<sup>400,401</sup>. Bu nedenle çalışmalar, hastaların davranışlarını da doğru yönlendirmenin tedavinin önemli bir parçası olduğunu göstermektedir<sup>400,401</sup>.

Ayrıca topikal tedavilerden başlayarak biyolojik ajanlar sınıfına kadar bu tedavilerin ne sıklıkla ve ne kadar uygulanacağı konusunda hastaların bilgi düzeylerinin artırılması, algılarının doğru yönlendirilmesi hastanın tedaviye güvenini ve tedaviye yanıtını arttıracaktır. Eğitim düzeyi düşük olan hastalardan okuma, yazma bilmeyenlerin tedavi ve hastalık hakkında bilgiye ulaşımında en

önemli araçlardan olan okuma, yazma yetilerinden mahrum kalmaları sebebiyle tedavi ve iletişim süreçlerinde sıkıntılar yaşanabilmektedir.

Gevşeme egzersizleri ve genel bilgilendirmenin hastalarda etkili olduğunu vurgulayan yine aynı çalışmada<sup>399</sup> yapılan ankette hastaların bilgi düzeylerini ölçmeye yönelik bazı sorular yöneltmiştir. Bu sorular benzer anketleri içeren başka çalışmalarda da benzer içerikte sorular sorarak hastaların ve aynı zamanda hasta olmayan grupta olan insanların da toplumsal olarak hastalık hakkında bilgi ve farkındalığını ölçmektedir.

Sorular evet, hayır ya da bilmiyorum şeklinde seçenekler içermektedir. Bu sorular şöyledir:

- Psoriasis bulaşıcıdır.
- Psoriasis her yaşta başlayabilir.
- Psoriasis tüm cildi etkileyebilir.
- Psoriasis kadın ve erkekleri eşit etkiler.
- Psoriasisin nedeni bilinmemektedir.
- Psoriasis tedavi edilebilir bir hastalıktır.
- Psoriasis eklem hastalıklarına yol açabilir.
- Psoriasis bazı özel gıdaların tüketilmesi ya da diyetle kür olabilir.
- Psoriasisde deri hücreleri çok yavaş farklılaşır.
- Psoriasis kışın artar.
- Stres önemli bir rol oynar.
- Psoriasis sağlıklı kişilerde olmaz.
- Enfeksiyonlar halihazırda psoriasis olan hastaların hastalığını şiddetlendirebilir.
- El ve ayaklarda hiç gözlenmez.
- Temas edilen gıdalarla bulaşır.
- Psoriasis beyne zarar verir.
- Travma gören yerlerde psoriasis lezyonlarının çıkması zaten halihazırda o bölgelerde psoriatik lezyonların fark edilemeyecek derecede de olsa mevcudiyeti sebebindendir.
- Seksüel partnerler aracılığıyla bulaşır.
- Yakın akrabalarda psoriasis gözlenmesi mutlak olarak diğer aile bireylerinde de olup olmayacağı yönünde ön görüşler sağlar.



- Işık tedavisi/fototerapi psoriasisde oldukça etkilidir.
- Oral tedaviler kullanışlı ve etkilidir.
- Tedavide kullanılan birçok ilaç yan etkiye sahiptir.
- Psoriasis tüm dünyada görülür.
- Psoriasis tedavisi nemiendiricileri de içermektedir.

Bilgilendirilme terapileri öncesinde ve sonrasında yapılan karşılaştırmalarla hastalarda iyileşme üzerinde etkinlik gösterilmiştir<sup>399</sup>. Çalışmamızda hastaların bilgi düzeylerini bu çeşit anketlerle kanıta dayalı metodlarla ölçemesek de hastaların iletişimi, kooperasyonu, tedaviye uyumu ve eğitim düzeyleri çalışmamızın verilerine dolaylı yoldan katkı sağlamıştır. Eğitim düzeyi ve direkt ACE skoru ile korelasyon değerlendirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulabilir ancak literatür bilgileri değerlendirildiğinde eğitim düzeyinden bağımsız olarak tek başına bilgilendirme, eğitim ve terapiler bile hastalığın iyilik haline katkı sağlayabildiğini göstermektedir<sup>399</sup>.

Çalışmamızın bu yönden kısıtlılığı eğitim düzeyi "hiçbiri" olan grubun örneklem sayısının diğer eğitim düzeyindeki hastalara göre az olması yönünde değerlendirilebilir. Ayrıca ACE skoru yüksekliği ve eğitim düzeyi arasında istismar, ihmal ve ev içi problemlerin değerlendirilmesi açısından bakıldığında verilerin anlamlı bir sonuç vermesi eğitim düzeyinin, eğitim düzeyini sağlayan bireysel, ailesel ve toplumsal altyapı ve süreçlerin önemini vurgulayabilir. Bu da bize eğitim düzeyinin bireysel, ailesel ve toplumsal süreçlerinin araştırıldığı diğer dermatolojik hastalıklar açısından da ACE çalışmalarının değerlendirilmesi gerektiğini düşündürebilir. Sonuç olarak eğitim düzeyi ve hastalıkla ilişkili anlamlı bir korelasyonun sağlanıp sağlanmadığının tam olarak değerlendirilmesi açısından elimizde spesifik bir anket bulunmamaktadır. Toplumsal algıya göre eğitim düzeyi yüksek olan (üniversite, yüksek lisans bitirmiş) bireylerde beklenen hastalığa ve tedavisine daha dikkatli yaklaşım, kooperasyon çalışmamızda kendisini ACE skoru düşüklüğü şeklinde göstermiş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınmıştır. (Bkz. Tablo4.)

Psoriasis tipleri ve ACE skoru arasında anlamlı bir korelasyon olup olmadığı değerlendirildiğinde anlamlı veriler elde edilmiştir ancak hasta popülasyonunun %92,8'i plak psoriasis, %0,4 psoriatik artrit, %0,4 tırnak psoriasis ve %0,4 hem psoriatik artrit hem de plak psoriasis şeklindedir.

Anlamsal farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde hasta sayısının az olması sebebiyle saptanamamıştır. (Bkz. Tablo 5. ve Tablo 6.)

Literatürde psoriasis tipine göre spesifik ACE skoru çalışmaları bulunmamaktadır ancak psoriatik artrit gibi deformite, ağrı, tutukluk, uyku bozuklukları, depresyon gibi durumlara yol açabilen klinik formlarla, tırnak psoriasis gibi kozmetik açıdan belirgin, acil tedavi arayışına iten ve sosyal izolasyona yol açabilen bu klinik alt grupların daha spesifik çalışılmasını gerekli kılabilir. Sık eritrodermik ve püstüler psoriasis atakları yaşayan hastalarda ataklarda organik tetikleyicilerin ekartasyonu sonrası spesifik olarak ACE çalışmaları gündeme gelebilir.

Bu spesifik klinik alt grupların hasta popülasyonumuzda az sayıda, hasta toplama sürecinin ve gözlemsel süremizin de sınırlı sürede olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturan bileşenlerdendir. Çalışmamızda PASI skoru açısından kadın ve erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Dermatoloji yaşam kalite indeksi açısından ise anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu sonuca göre kadınlarda DYKİ değerleri erkeklere göre daha yüksek saptanmıştır. ACE skoru ve cinsiyet açısından da anlamlı sonuçlar gözlenmiş olup bu skor da kadınlarda daha yüksek gözlenmiştir. Dermatoloji yaşam kalite indeksinin yüksek olması kadınların hastalıktan psikik olarak daha fazla etkilendiğini ve hastalığın yaşam konforunu kadınlarda daha çok düşürdüğünü göstermektedir. ACE skor yüksekliği ise çocukluk çağı olumsuz deneyimleri açısından kadınların daha fazla çocukluk çağı olumsuz deneyimleri yaşadıklarını göstermektedir. Bu iki sonuç ve otoimmün hastalıkların daha çok kadınlarda %80<sup>275-278</sup> gözlendiği çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde bize cinsiyetin, cinsiyete göre çocukluk çağı deneyimlerinin stres ve otoimmün, otoinflamatuvar hastalıklarla bir etkisi olup olmadığını düşünmeye itmiştir. Literatürde cinsiyete yönelik bazı çalışmalar mevcuttur.

Suudi Arabistanda ulusal bir çalışmada yetişkin ve sağlıklı bireylerde cinsiyetin ACE skor ile ilişkisi araştırılmış olup sonuçlara göre erkeklerde çocukluk çağı deneyimleri oranları kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur<sup>402</sup>. ACE skor 4 ve üzeri erkekler grubun %33'ünü oluştururken kadınlar %25'ini oluşturmaktadır. Duygusal istismar düzeyi erkeklerde %21, kadınlarda %17 bulunmuştur. Kadınlarda ACE skor yüksekliği ile psikolojik ve mental hastalıklar arasında, erkeklerde ise alkol ve ilaç kötüye kullanımı arasında korelasyon

saptanmıştır<sup>402</sup>. Başka bir çalışmaya göre ise kanser olan yetişkinlerde kadın, erkek açısından ACE skor çalışması yapılmış olup bu çalışma sonuçlarına göre kadınlarda ACE skor değerleri erkeklere göre daha yüksek gözlenmiştir. Bu yükseklik ise daha çok çocukluk çağı cinsel istismarlarının kız çocuklarına karşı gerçekleştirilmesi ve kansere sebep olan viral jinekolojik etkenlere (HPV maruziyeti, Serviks Karsinomu vs.) de daha sık kız çocuklarının ve kadınların maruz kalmaları şeklinde yorumlanmıştır<sup>403</sup>.

Cinsiyet ve ACE arasında ayrıca gay, lezbiyen, transseksüel, biseksüel ve panseksüel bireylerin de çalışmaya dahil edilerek incelendiği bir çalışma literatürde bildirilmiştir<sup>404</sup>. Bu çalışma transseksüel, homoseksüel, lezbiyen, gay, biseksüel ve transseksüel bireylerde ACE skor puanlarının heteroseksüel bireylere göre daha yüksek gözlendiğini ancak yapılan çalışmalarda lezbiyen, gay ve biseksüel bireylerde puanların anlamlı derecede yüksek olmadığını göstermiştir. Ancak yine de bu bireylerde heteroseksüel bireylere göre düşük mental gelişim düzeyi ve ACE skor yüksekliği başka çalışmalarda da gösterilmiştir<sup>404</sup>.

Cinsiyet ve ACE skor arasında psoriasis yönelik yapılan spesifik bir çalışmada<sup>2</sup> toplam ACE skor puanı açısından psoriasis tanılı kadın hastalarda skor düzeyi erkek hastalardan daha yüksek gözlemlenmiş olup kadınlarda duygusal istismar, erkeklerde ise fiziksel istismar daha ön planda gözlenmiştir<sup>2</sup>.

Cinsel istismar ve duygusal ihmal belirgin olarak kadınlarda daha yüksek, fiziksel ihmal ise erkeklerde daha yüksek görülmüştür<sup>2</sup>. Psoriasisın şiddetinin yaş, eğitim düzeyi gibi değişkenlerden bağımsız olarak DYKİ, ACE skoru ve PASI skoru değerlerinin birbirleri arasında korelasyonu olup olmadığı açısından değerlendirdiğimizde ise 3 değişken arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Hastalık şiddeti hem klinik hem sübjektif olarak hastanın gözünden değerlendirilmiş olup sosyal bir varlık olan insanın içinde yaşadığı toplum, yoksulluk, cinsiyet ayrılıkları, etnik, dini farklılıklar, hastalıklara bakış açısı, bilgi, farkındalık ve eğitim düzeyi gibi birçok parametre bu şiddeti belirlemekte olan etkenlerdir. Amerika Birleşik Devletlerindeki etnik farklılıklar ile ACE skor değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda hispanik ve siyahi bireylerin toplumdaki Asya kökenli ve beyaz bireylere göre daha yüksek ACE skorlarının  $\geq 2$  olduğu gösterilmiştir<sup>405</sup>. Bu değerlerin ise en yüksek olduğu kesimler

Arizona, Arkansas ve Yeni Meksika olup bu kesimlerde aynı zamanda çocuk yoksulluğu da yüksek oranlarda görülmekteydi<sup>405</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri haricinde ACE çalışmaları ile ilgili Dünya Sağlık Örgütü ile birlikte 2012-2018 yılları arasında ülkemiz de dahil (Ulukol ve ark.) birçok ülkede epidemiyoloji çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan da anlaşıldığı gibi olumsuz çocukluk çağı deneyimleri bileşenleri ekonomik, etnik, dini, kültürel, sosyal farklılıklarla bunların yarattığı gelişimsel, ekonomik, sosyolojik, psikolojik sorunlar ve bunların birbirleriyle olan etkileşimlerinden oluşmaktadır. Bu deneyimlerin etkileri literatürde yine bahsettiğimiz gibi kronik dönemde allostatik yük kavramıyla bahsedilen kronik stresin kronik enflamatuar kaskadları etkilemesine ve HPA aksı üzerinden birçok immün yolakla etkileşip psoriasis ve psoriasise eşlik eden komorbiditeler, riskli davranışlar kazanma gibi birçok durumun gelişmesine sebep olmaktadır. Bir diğer istatistiksel verimizde ACE skorları ile DYKİ korelasyonu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Bkz. Tablo11.)

ACE skorunun 0, 2 ve  $\geq 2$  olan iki grupta da anlamlı bir ilişki saptanması bize ACE skorunun hastalık şiddetinin subjektif olarak değerlendirilmesinde çalışmamızda PASI skorundan daha anlamlı sonuçlar verdiğini söylemek mümkündür.

PASI skoru fizik muayene enstrümanı olarak kullanılmakta olup, lezyonların eritem, endurasyon ve infiltrasyonu ve yaygınlığını hastanın subjektif dünyasına inmeden ölçer. Bu sebeple ACE skoru ve PASI skorunun ayrı ayrı DYKİ ile karşılaştırılmasında böyle bir veri alınması anlam ifade etmektedir.

Çalışma bulgularımız ve literatür bütün olarak değerlendirildiğinde psikososyal etkilerin, olumsuz deneyimlerin psoriasis üzerinde belirgin etkisi olduğu çok iyi bilinmektedir ve bu bize psoriasisin psikosomatik bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Daha önce Simonic ve ark.<sup>221</sup> yaptığı çalışmada depresif ve non depresif hastalarda çocukluk çağı olumsuz deneyimlerinin psoriasis şiddetine etkisi değerlendirilmiş olup bu değerlendirilmeye göre majör depresyonu olan hastalarda çocukluk çağı istismarlarının tüm alt tipleri (fiziksel, duygusal, cinsel istismar, fiziksel ihmal, duygusal ihmal) gözlenmiş ve psoriasis şiddeti ile ilişkilendirilmiştir<sup>221</sup>.

Büyük kapsamlı başka bir çalışma da depresyonla çocukluk çağı travmaları arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir<sup>406</sup>. Yine başka bir çalışma psoriasisın psikolojik etkilere açık bir hastalık olduğunun iyi bilinmekte olduğunu vurgulamaktadır<sup>407</sup>. Daha önce cinsiyet farklılıklarına değinilse de ek çalışmalarda psoriasis hastalarında istismar alt tiplerinden fiziksel istismar daha çok erkeklerde, cinsel istismar ise daha çok kadın hastalarda gözlenmiş olup bu çalışmaları destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur<sup>2,408,409</sup>.

Afifi ve ark.<sup>412</sup> epidemiyolojik bir çalışmada fiziksel istismarı daha çok erkeklerde saptanmışlardır. Powers ve ark.<sup>410</sup> yaptığı çalışmada duygusal ihmale maruz kalma öyküsü bulunan şiddetli psoriatik hastalarda depresyon oranlarını da belirgin olarak yüksek gözlemişlerdir. Bunlar haricinde diğer birçok literatür çalışmalarında da fiziksel ve duygusal ihmal puanları yüksek olan psoriasis hastalarının daha sık depresyon atakları yaşadıkları gözlenmiştir.

Bu bulgulardan yola çıkarak olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin hastalığın etyopatogenezinde mi yoksa tetikleyici nedenleri arasında mı ya da her ikisinde de etken olup olmadığı yönünde soruları gündeme getirmektedir<sup>2</sup>. Mohammadi ve ark. İran popülasyonunda yaptıkları araştırmada depresyon yaşayan psoriasis hastalarında fiziksel istismarı incelemişler ve fiziksel istismar düzeyi Avrupa ülkelerine göre daha düşük gözlenmiştir<sup>411</sup>.

Bu çalışma bize kültür farklılıklarının da bir etken olduğunu göstermektedir<sup>2</sup>. Şimdiye kadar bahsettiğimiz cinsiyet farklılıklarının ACE skor ve depresyon şiddeti gibi parametrelerle karşılaştırılması haricinde ACE ile otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların da (özellikle psoriasis) cinsiyet üzerinden nasıl etkilendiğini belirten çalışmalar daha az olup bu çalışmalardan en önde gelen çalışma olarak Duce ve ark.<sup>275-278</sup> tarafından kümülatif çocukluk çağı stresinin yetişkinlik döneminde gelişen otoimmün hastalıklar üzerinde etkisinin araştırıldığı çalışma önem arz etmektedir.

Retrospektif kohort çalışmada 15,357 hastanın katıldığı ve tanıları Addison hastalığı, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopenik purpura, çölyak hastalığı, dermatomyozit, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, idiopatik mykoardit, idiopatik pulmoner fibrozis, insülin bağımlı diyabetes mellitus, irritabl barsak hastalıkları, multipl sklerozis, myastenia gravis, pernisyöz anemi, psoriasis, romatoid artrit, skleroderma, Sjogren hastalığı, sistemik lupus eritematozus, vitiligo ve Wegener granulomatoz olan hastalarda

T helper 1 ve T helper 2 baskın otoimmün hastalıklar şeklinde subgruplara ayrıştırılarak ACE skoru anket uygulaması yapılmıştır. Konservatif yaklaşımlar göstermiştir ki; yetişkin otoimmün hastalığı olanların yaklaşık %80'i kadınlardan oluşmaktadır ve temel immün yanıt süreçleri kadın ve erkeklerde farklı gözlemlenmiştir. Örneğin, kadınlar infeksiyon, inflamasyon ve travmaya daha yüksek düzeylerde antikor üretimi göstermesi sebebiyle inflamasyon erkeklerde daha şiddetli gözlemlenmektedir<sup>275-278</sup>.

ACE açısından değerlendirilen ve çalışmaların dahil etme kriterlerine alınan kronik hastalıklar; koroner arter hastalıkları, obezite, hiperlipidemi, prediyabet (insülin direnci), Tip 2 diyabet, serebrovasküler olaylar, multipl sklerozis, hipertansiyon, depresyon, yetersiz mental gelişim ve psikiyatrik bozukluklar, yetersiz uyku, fibromyalji, kronik obstruktif akciğer hastalıkları, astım, karaciğer hastalıkları, gastrit, ülser, inflamatuvar barsak hastalıkları, kanser ve bizim çalışmamızda da incelenen psoriasis gibi otoinflamatuvar ve otoimmün etyopatogenezi olan hastalıklar ve diğer (tip 1 diyabet, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit vs.) hastalıklardır.

Kronik hastalık oranları yaşla birlikte artmaktadır. Hiçbir kronik hastalığı olmayanlar ve birden çok kronik hastalığı olanlar karşılaştırıldıklarında ACE skor değerleri arttıkça kronik hastalıkların oranı da artmaktadır. Bu konu üzerine yapılan bir çalışmada 49 yaşına kadar 4 veya daha fazla ACE skor değeri olan bireylerin 1 veya daha fazla kronik hastalığa sahip olma oranları %24,9 iken ACE skoru 0 olan hastalarda 1 veya daha fazla kronik hastalığa sahip olma oranları %6,9 saptanmıştır<sup>274</sup>.

Çalışmamız ACE anketi, PASİ skoru ve DYKİ değerleri üzerinden planlanması sebebiyle otoimmün hastalıkların spesifik etyopatogenezleri üzerinde etkisi değerlendirilememiştir. Psikolojik etmenlerin (depresyon ve stigma gibi) psoriasisli hastaların yaşamını etkilemede hastalığın ciddiyetinden, tutulum yerinden ve hastalık süresinden daha fazla belirleyici bile olduğu ifade edilmiştir<sup>216</sup>.

Psoriasis yaşamı tehdit etmemesine rağmen hastaların yaşamında önemli bir etkiye sahiptir. Psoriasisli hastalarda suicidal düşünceye diğer dermatolojik hastalıklara göre yatkınlıkta artış gözlenmektedir<sup>217</sup>.

Depresyon ve psoriasisin birlikte otoimmün ve kemokinler açısından değerlendirilmesine gelecek olursak; psoriasisde TNF-alfa antagonistleri güvenli

ve efektif tedavi yöntemlerinden biri olup hastalığın fiziksel şiddetini önemli oranda kontrol edebilmekte ve bu tedaviyle birlikte depresif olan hastaların depresyon ölçeklerinde de olumlu sonuçlar alınması depresyon birliktreliğini de inceleme şansı vermiştir.<sup>232-234</sup>.

Sonuç olarak bu tedaviyle depresyon ölçeklerinde iyileşme olan psoriasis hastalarında depresyon patogenezinde TNF-alfa düzeylerinin de etkili olabileceği düşünülmektedir<sup>235</sup>. Halsizlik, uyku hali gibi semptomların yine TNF-alfa ile ilgili olabileceği son dönemlerde tartışılmaktadır<sup>236,237</sup>. Bu nedenle TNF-alfa antagonisti olan biyolojik ajanlarla yapılan tedavilerde depresif semptomlar, halsizlik, uyku hali gibi durumlar da tersine çevrilebilir<sup>238-240</sup>. Anksiyete ve depresyon skorlarının psoriasis hastalarında ustekinumab tedavisi (anti-IL-12/23 ajanı) ile düşmesinin demonstre edildiği bir çalışma literatürde mevcuttur<sup>241</sup>. Anksiyete bozuklukları, lupus ve psoriasisin moleküler özellikleri ile yapılan bir çalışmada ilişkili olan protein ve moleküller incelenmiş ve daha önce bahsedilmiştir. (Bkz. Tablo 1.)

Otoimmün ve otoinflamatuvar mekanizmaların olumsuz çocukluk çağı deneyimleri ile ilgili daha önce belirtilen çalışmada<sup>275</sup> yetişkinlik çağında otoimmün hastalıklarla yatırılan hastaların takibinde olumsuz çocukluk çağı deneyimleri açısından ACE skoru değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek gözlenmiştir<sup>275</sup>. Bu çalışma haricinde literatür bilgisi veya kanıt değeri olmasa da Eaton Lambert hastalığı olan bir hasta kendi blog adresinde<sup>413</sup> paylaştığı bilgileri farkındalık yaratmak için kullanıma açtığını belirtmiş ve kendisinin beyanı temel alınarak yaşam süreci ve bu süreçte karşılaştığı otoimmün hastalıklarla ACE skorunun birbiriyle ilişkisini kendi subjektif ifadelerinden değerlendirmesi dikkatimizi çekmiştir. Kanıta dayalı olmayan bu veride hastanın öncelikle çocukken Lambert- Eaton Myastenik Sendrom tanısı aldığını sonraki süreçlerde ayrıca psoriatik artrit, Hashimoto tiroiditi ve ankilozan spondiliti tanıları aldığı görülmüştür. Multipl otoimmün hastalıklar açısından takip edilen hastanın HLA-B27 testi de takiplerinde pozitif saptanmıştır. Daha sonra hasta "Adverse Childhood Experiences score " Ace skoru ölçümünü internet üzerinden fark edip kendi ACE skorunu ölçüp ACE skorunu 4'ün üzerinde hesaplamıştır. Sonraki kısımlarda küçükken ailesini kaybettiğini ve çocukluğunun yetimhanede geçtiğini ve bu ve benzeri birçok geçmiş çocukluk çağı yaşantılarını ve duygularını da birleştirerek belirten hasta kendisine benzer

süreçleri yaşayan hastalarda farkındalık yaratmayı amaçlayarak bu yazıyı blogunda paylaştığını ifade etmiştir<sup>413</sup>.

Bu veri<sup>413</sup> daha önce de dediğimiz gibi bilimsel ve kanıta dayalı bir veri olmasa da olumsuz çocukluk çağı deneyimleri açısından değerlendirilmeye alınacak boyutta bir veri olarak ele alınabilir, dijital ortamda hastalarda ACE skor çalışmaları konusunda daha fazla farkındalık yaratarak daha standardize hale getirilebilir. Hastanın bir bütün olarak ele alınmasında, holistik yaklaşımla Hipokrat hekimliğinin çok önemli ilkelerinden biri olan "Hastalık yoktur, hasta vardır" prensibini bizlere bir kez daha hatırlatmaktadır. Cinsiyet ve olumsuz çocukluk çağı deneyimleri arasındaki ilişki açısından ACE skor ve DYKİ değerlerinin kadınlarda daha yüksek gözlenmesine yönelik bulgularımızı dikkate alarak otoimmün hastalıklarla olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin spesifik kıyaslandığı çalışmaya<sup>275</sup> tekrar değinirsek, otoimmün hastalıklardan dolayı hastaneye yatanlarda ACE skor değerlendirilmesinde otoimmün hastalık tanısı alan yetişkin hastalar Th1, Th2 ve Th2-Romatoid şeklinde subgruplara ayrıştırılarak çalışma planlanmıştır. 21 tane otoimmün hastalık bu subgruplara ayrılıp ACE değerlendirilmeleri yapılmıştır<sup>275</sup>. Psoriasisin güncel tedavilerinin ve son zamanlarda etyopatogenezinin araştırılmasında immün mekanizmalara daha sık yönelim söz konusu olması sebebiyle bu çalışma<sup>275</sup> kendi çalışmamız açısından da değerli bir literatür olarak değerlendirilmiştir.

Psoriasis bu çalışmada Th1+Th2 mixed (karışık) subgrupta değerlendirilmiştir<sup>275</sup>. Bu çalışma ve bulgularına dair kadın hastalarda CRH ve glukokortikosteroid düzeylerinin daha fazla gözlenmesi östrojen sebebiyle transkripsiyonel faktörlere bağlanmıştır. Genellikle akut stresörlere karşı verilen fizyolojik yanıtta glukokortikosteroid düzeyleri artmakta, kronik süreçte azalmaktadır ancak çocukluk çağı olumsuz deneyimleri açısından yapılan çalışmalarda kronik süreçte de hastalarda glukokortikosteroid yolağı aktif ve kortizol düzeyleri yüksek saptanmıştır. Kadınlarda östrojen IL-4 seviyelerini arttırarak Th2 immün sistem yanıtını arttırmaktadır. Kadınlarda buna ek olarak artan glukokortikosteroid yanıtları ise IL-4 seviyelerini de daha da arttırmaktadır. Aksine testosteron ise infeksiyon ve travmalara karşı glukortikoid ve IL-4 seviyelerini erkeklerde azaltıp IFN-gama ve Th1 immün yanıtı aktive etmektedir. Epidemiyolojik olarak ilk immünopatolojik olduğu iddia edilen çalışmada daha önce kemirgenlerde de aynı farklılıklar gözlenmiştir<sup>276,414,415,416</sup>.



Çalışmada Th1 ilişkili otoimmün hastalıklardan hastaneye yatış erkeklerde daha fazla iken Th2 ilişkili ve romatoid hastalıklar kadınlarda daha sık gözlenmiştir. Psoriasis bu çalışmada Th1/ Th2 mixed (karışık) hastalıklar alt grubunda değerlendirilmiştir. Bu grupta ACE skor (person-years) olarak çalışmaya has bir standardizasyonla değerlendirildiğinde psoriasis olan kadınlarda ortalama daha yüksek gözlenmiştir. Bu çalışmada da kadınlarda cinsel istismar daha yüksek oranlarda iken erkeklerde fiziksel istismar daha yüksek oranda gözlenmiştir<sup>418,419</sup>.

Çalışmanın kısıtlılıklarından en önemlisi hastalarda hastalıklarının başlangıç tarihinin, tanı konma sürecinin kesin ve net olarak bilinmemesi ve hastaneye başvuran hastalar dışındaki hastaların verisine ulaşamaması şeklinde belirtilmiştir. İmmünopatolojik, immünofizyolojik açıdan olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin otoimmün hastalıklar bazında değerlendirildiği çalışma psoriasis açısından da bize yol göstermektedir. Sonuç olarak genetik temelleri olan, kronik, otoinflamatuar, otoimmün, çevresel faktörlerden etkilenen, iyileşme ve atak dönemleriyle seyreden bir hastalık olan psoriasisin etyopatogenezi tam ve net olarak henüz anlaşılabilmiş değildir.

Son tedavi basamaklarında bulunan biyolojik ajan tedavileri immünolojik yollara vurgu yapmakta olup aynı zamanda anksiyete ve depresyon hastalarında da bazı immünolojik yolların (IL-12/23, TNF-alfa)<sup>236-240</sup> ortak olarak etkileşebildiği daha önce belirtilmiştir. Buna benzer olarak psoriasis etyopatogenezinde önemli bir rol oynayan IL-17A ile olumsuz çocukluk çağı deneyimleri, depresyon, anksiyete arasında da ilişkili çalışmalar da halihazırda literatürde mevcuttur<sup>419,420</sup>.

Tüm bu gelişmeler yeni tedavilerle hastaların yaşam konforunu arttırmış, hastalık şiddetini azaltmış ve hastalısız geçen yaşam süresini uzatmıştır ancak bazı hastalarda tüm tedavilere rağmen yanıt alınamadığı olmuş ve yanıt alınanlarda da bir süre sonra tedaviye yanıtızsızlık ve reaktivasyon görülmüştür. Bu aşamada psoriasisin tarihçesinde Hipokrat'ın öğrencilerine öğrettiği ve Aristoteles'in de vurguladığı bütünsel yaklaşıma göre hastaların yaşam kalitesinin ön planda tutulmasının önemini kavramaktayız.

Fiziksel, kimyasal, biyokimyasal süreçleri ruhsal mekanizmalardan soyutlamak birçok psikosomatik hastalığın tanısını ve tedavisini atlamamıza sebebiyet verebilir. Dualist yani beden ve ruhu ayrı gören yaklaşımlara geçmişte

de Şimdi de rastlayabilmekteyiz. Ancak son gelişmeler artık ruh ve beden bir bütün olduğu gerçeğine ve "psikosomatik " tanımına, holistik yaklaşımlara bizi götürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü de sağlığı sadece sakatlığın ve hastalığın olmayışı değil aynı zamanda ruhsal, bedensel ve sosyal tam bir iyilik hali olarak tanımlamıŐ ve kabul etmiştir. Bu yüzden psoriasis hastalarının tedavilerinde psikiyatri, psikoloji, immünoloji ve hatta tıbbi farmakoloji dallarıyla birlikte hareket etmek önemlidir.

Psoriasis hastalarının yaşam konforunu yükseltmek için kanıta dayalı tıbbın bize sunduğu Őuanki tedaviler haricinde psikiyatri, immünoloji ve tıbbi farmakoloji ile multidisipliner olarak yeni psikoimmnolojik yolakların tespiti ve yeni tedavilerin geliŐtirilebileceĐini, hastalığın etyopatogenezinin de daha fazla ve daha bütünsel olarak aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz. Daha önceki bahsettiğimiz literatür çalışmasında<sup>275</sup> cinsiyetin otoimmün hastalıkların oluşumunda farklı T hücre klonlar aracılığıyla farklı otoimmün subgrup hastalıklar oluŐturabildiĐini, psoriasisin de bu grup içinde değerlendirildiğini gördük. Bu sebeple psoriasis tanılı hastalardaki olumsuz çocukluk ağı travma skorlarının kadınlarda daha yüksek olmasının nedenlerinin tespiti açısından bütünsel bir yaklaşımla bir insanın sırasıyla gebelik dönemleri, infant dönemleri, erken çocukluk, geç çocukluk, adolesan, yetişkinlik ve yaşlılık dönemlerinde toplumda her bir bireyin tüm gelişim aŐamaları dikkate alınarak toplumsal ve global düzeneklerin birey üzerindeki etkilerinin araştırılması, olumsuz çocukluk ağı deneyimlerine yol açan etmenlerin tespitinin iyi yapılması, toplumsal ve uluslararası boyutta önlemler alınması elzemdir.

Sosyoekonomik düzey ve sosyolojik etmenlerin hastalıklar üzerindeki etkilerin daha spesifik incelenmesi, olumsuz etmenlerin ekartasyonuna yönelik devlet politikalarının geliştirilmesi, uluslararası sağlık dernekleri DSÖ ve UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund) (Birleşmiş Milletler Uluslararası ocuklara Acil Yardım Fonu) ile iletişim halinde olarak uluslararası düzeyde çalışmaların ve destekleyici yaklaŐımların arttırılmasının gerekliliğini düşünmekteyiz.

Çocukluk ağı olumsuz deneyimlerinin etkilerine yönelik çalışmalar dünya çapında son zamanlarda artmakta olup ölkemizde henüz tam istenilen seviyede değildir. Olumsuz ocukluk ağı deneyimleri nedeniyle davranış

bozuklukları, psoriasis gibi kronik hastalıklar yaşayan bireylerde destekleyici ve rehabilitasyon tedavileri etkili olabilmektedir<sup>399</sup>.

Psoriasis hastalarında sıkça bahsettiğimiz psikişik bileşen aynı zamanda psikişik bileşenin de kanıta dayalı tedavi metodlarıyla tedavisini gerekli kılmaktadır. Öncelikli olarak psoriasis hastaları depresyona konuyla ilgili literatür çalışmaları değerlendirildiğinde %40-%80 daha fazla meyilli oldukları saptanmıştır.

Sosyal izolasyon, stigmatizasyon, alkol, sigara kullanımı, finansal, ekonomik sorunlar, hastalık şiddetinin artışı ve dermatologlar tarafından psikişik bileşenin yok sayılması bu bileşenler arasında sert bir kısır döngü yaratabilmekte ve tedavi başarısını düşürmektedir. Daha önce değindiğimiz bir çalışmada belirtildiği gibi ustekinumab tedavisi ile anksiyete ve depresyon skorlarında belirgin düşüş ve anti-TNF alfa tedavisi alanlarda depresif semptomların ve halsizlik şikayetlerin gerilediğinin gözlenmesi bir umut olmuştur<sup>236-240</sup>. Psoriasisde psikotropik tedavilerle ilgili yapılan çalışmalar da direkt psoriasis kliniğine yönelik yapılan tedaviler kadar önemli olup birçok hastanın suicidal girişimlerini önleyebilmektedir. Toplam 60 hastanın bulunduğu Moklobemid (Monoamin Oksidaz İnhibitörü) tedavisi ile birlikte topikal steroid alan ve sadece topikal steroid alan iki hasta grubu kıyaslandığında moklobemid alan hasta grubunda 6 hafta içinde PASI, anksiyete ve depresyon skorlarında belirgin iyileşme gözlenmiştir<sup>421</sup>.

Yine başka bir psikotrop ilaçla ilgili 38 hastanın katıldığı retrospektif bir çalışmada yakın zamanda anti-TNF alfa, essitalopram (selektif serotonin geri alım inhibitörü), psikoterapotik destek tedavisi alanlarla anti-TNF alfa tedavisi ile sadece psikoterapotik destek alan orta/şiddetli psoriasis ve depresif ve/veya anksiyete bozuklukları olan hastalar karşılaştırılmıştır. Depresyon, anksiyete skorlarında gerileme, kaşıntıda azalma ve PASI skorlarında iyileşme daha çok essitalopram kullanan grupta gözlenmiştir. Psikoterapotik destek konusunda hasta tercihi nedeniyle detay verilememiştir<sup>422</sup>.

Psikotrop ilaçlarla psoriasis tedavisinin kanıt düzeyi arasındaki ilişki karışık gibi görünmekte olup fluoksetin ile indüklenen veya alevlenen birçok psoriasis vaka bildirimi de mevcuttur<sup>423-425</sup>.

Atipik antidepresan grubundan bupropion alevlenme ile ilişkili bulunmuştur<sup>426</sup>. Ek olarak lityumun presipite veya agreve ettiği vaka bildirimleri

de oldukça sıktır<sup>427</sup>. Bu tedaviler haricinde psikolojik müdahaleler de hastalık yönetiminde etkili görünmektedir.

Bilişsel davranışçı terapiler ve stres azaltıcı (arousal reduction) yöntemlerin etkinliğine yönelik çalışmalarda Kabat-Zinn ve ark.<sup>428</sup> yaptığı prospektif, randomize, tek-kör çalışmaya göre sadece fototerapi alan hasta grubu ile stres azaltmaya yönelik dikkatlilik meditasyonu ile birlikte fototerapi alan hastalar kıyaslanmış ve dikkatlilik meditasyonu yapan hastalarda stres düzeylerinin düştüğü gözlenmiş ancak bu iyilik halinin ne kadar süre olduğu takip edilmemiştir.

Gaston ve ark.<sup>429</sup> psoriasis hastalarında tek-kör randomize çalışmalarında meditasyon, bekleme seansları uygulamış olup stres düzeyinin bu meditasyon yönteminde de etkin olduğu gösterilmiştir. Vedhara ve ark.<sup>430</sup> ise duygusal açılma programı ismini verdiği bir yöntemi kontrol grubuyla denemiş olup hasta grubuna her seansta 20 dakika verip bu sürede hastaların 4 gün içerisinde yaşadıkları duyguları, üzüntülü anıları bir kağıta yazmaları istenmiş, kontrol grubuna ise duygusal olmayan konularla ilgili yazmaları beklenmiştir.

Her iki hasta grubu 12 hafta sonunda karşılaştırılmış olup kontrol grubuna göre duygularını yazarak aktaran grupta hastalık şiddetinde azalma gözlenmiştir. Paradisi ve ark.<sup>431</sup> ise duygusal açılma tekniğini fototerapi alan hastalarla kıyaslamıştır. Bu teknikte ard arda 3 günlük süre değerlendirilmiş olup bu çalışmanın da kısıtlılığının sürenin kısa olduğu yönünde fikir belirtilmiştir. Sonuç olarak duygusal açılma tekniği hastalarda yardımcı bir tedavi seçeneği olarak etkili gibi görünse de kanıta dayalı daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bir diğer psikoterapötik tedavi ise hipnoz tedavisi olup psoriasis hastalarında hipnoza yönelik demonstratif iki çalışma literatürde mevcuttur. Tausk ve Whitemore<sup>432-434</sup> randomize çalışmalarında hipnozun etkinliği olduğu konusunda sağlam kanıtlar elde edememişler ancak yüksek derecede hipnotize edilebilir olan hasta grubunda orta derecede hipnotize edilen gruba göre PASI skorlarında düşme olduğunu gözlemlemişlerdir (p:0.01). Hasta sayılarının az olması ve kontrol grubuna müdahale edilmemesi kısıtlılık olarak bildirilmiştir. Price ve ark.<sup>434</sup> eşleştirilmiş kontrollü bir denemede sekiz haftalık seanslar boyunca gevşeme ve destek grubu tartışmaları ile kendi kendine hipnoz uygulamaları ile anksiyete ve nevrotizmde belirgin azalma ve 6. ayda

sürdürülen benlik saygısında bir artış gösterilmiştir. Psoriasis hastalığının şiddetinde ise belirgin düzelme gözlenmemiştir<sup>434</sup>. Hipnozla ilgili her iki çalışma da sınırlı sayıdadır ve Price ve ark.<sup>434</sup> kendi kendine hipnoz eğitiminin hastalarda tek başına bir faydası olmadığını belirtmiştir. Bununla birlikte, hipnoz da daha fazla çalışma yapılmasını, kanıta dayalı veriler sunulmasını gerektiren terapötik bir yöntem olabilir. Psikolojik müdahale ve terapilerden son olarak bahsedeceğimiz bir diğeri de bilişsel davranışçı terapidir. Bireysel başa çıkma stratejileri, hastalık algıları, hastalığın kontrolü ve iyileştirilebilirliğine ilişkin inançlar ve bireysel kişilik özellikleri, psoriasis hastalığındaki sağlık sonuçları ve psikolojik sıkıntı ile yakından ilişkilidir<sup>435,436-438</sup>. Bununla birlikte, sadece iki çalışma bilişsel davranışçı terapiyi psoriasis hastalığına yardımcı bir tedavi olarak araştırmıştır.

Fortune ve ark.<sup>439</sup>, adjuvan olarak bilişsel davranışçı terapi alan 40 psoriasis hastasını içeren çalışmada 6 hafta ve 6 aylık takipte PASI skorlarında hastaların %64'ünde 6 aylık takipte belirgin bir azalma göstermiştir. Bilişsel davranışçı terapi grubu ayrıca 6 haftalık ve 6 aylık takiplerde anksiyete ve depresyon skorlarında azalma ve sakatlık ve yaşam stresi skorlarında da neredeyse iki kat azalma göstermiştir.

Zacharie ve ark.<sup>440</sup> yaptığı randomize kontrollü bir çalışmaya göre 7 kişisel psikoterapi seansı uygulanan psoriasis hastalarında, seanslar sonunda hastalarda belirgin iyileşme gözlenmemiş olmakla birlikte referans lezyonlara göre iyileşme gözlenmiştir. Ancak bu iyileşmenin standardizasyonun hangi yöntemle yapıldığı net değerlendirilememiştir. Daha önce de belirttiğimiz gibi bu tedavilerle ilgili daha çok araştırmaya, kanıta dayalı tıp verileri ile daha çok incelemeye gereksinim vardır.

## 12. SONUÇ VE ÖNERİLER

Psoriasis ve psoriasisise ait genel bilgilerle birlikte psikodermatoloji, ACE, DYKİ, PASI skoru gibi çalışma verilerini sağlayan her bir bileşenin tarihsel gelişimi, özellikleri, çalışmada kullanım şekilleri çalışmamızda anlatılmış ve çalışma grupları oluşturularak bu gruplar arasındaki korelasyonlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Psoriasis için olumsuz çocukluk çağı yaşantılarını incelediğimiz bu çalışmada kadınlarda ACE skor değerleri, DYKİ değerleri yüksek gözlenmiş olup, eğitim düzeyi ile psoriasis arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulmuştur. Bu sonuçlara göre psoriasisın temel fizyopatolojik, immünopatolojik yollarının oluşma evrelerinde psikojenik faktörlerin de temelden etkili olabileceği düşüncesindeyiz.

Psikiyatrik çalışmalar ve ölçeklerin psoriasisli hastalarda kanıta dayalı tıp açısından tam olarak standardize edilmesi gerekliliği karşılaşılan en büyük sorunlardan olmakla birlikte son dönemde geliştirilen ölçekler ve bu ölçeklerle ilgili yapılan standardizasyon yöntemleri (validite, reliabilite çalışmaları, global psoriasis atlası vs.) bizleri psikodermatoloji alanında bir adım daha kanıta dayalı tıbbı yakınlaştırmıştır. Tarih öncesi dönem tıbbi geleneklerinden, kanıta dayalı araştırmalara kadar geçen süreç ve kanıta dayalı tıp araştırmalarıyla birlikte çalışmamız göstermektedir ki; psoriasis hem ruhsal hem bedensel komponentleri içeren bütüncül bir hastalıktır.

Toplumlarda cinsiyet, din, dil, ırk, sosyoekonomik durum, eğitime ulaşım gibi farklılıkların insanların yaşadıkları deneyimlerin kendi bireysel, ruhsal mekanizmalarında oluşturduğu etkilerin farklı olmasına ve psikosomatik hastalıkların da farklı şiddette seyretmesine sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Bu nedenle psoriasis hastalarına yaklaşımda bütüncül tıp yaklaşımının önemine vurgu yapmaktayız. Fiziksel ve psikolojik sağlık arasındaki ilişkilerin anlaşılma düzeyinin artması "No Health Without Mental Health" "Akıl Sağlığı Olmadan Sağlık Olmaması" gibi hükümet girişimleri ve benzeri anlayışların hizmet olarak geliştirmeye dönüştürülmesine yardımcı olabilir ve gereklidir<sup>441</sup>.

Psoriasis ile ilgili kanıta dayalı olarak bilimsel literatürde bildiklerimizin bilmediklerimizin yanında hangi oranda olup olmadığını bilmemekteyiz. "Tek bildiğim bir şey var, o da şudur ki hiçbir şey bilmediğimdir." diyen ve zamanında hatta sonraki tüm çağlarda kendinden bahsettiren ve bilge olarak nitelendirilen

Sokrates'in düşündüğü gibi düşünerek bilim dünyasından bizlere sunulan bilgileri, kanıtları, sınıflandırmaları "bilmek" eylemine dökmeyi sadece geçmişte yapılan keşifleri, çalışmaları, hazır sunulanları derlemek olarak algılamayıp mevcut tanımları, epidemiyoloji, etyopatogenez, tedaviye yanıt, hasta yaşam kalitesi ve psoriasisin diğer birçok özellikleri gibi bir çok bileşeni "bilmiyorum" eleğinden geçirmek, mevcut verilerden şüphe duymak hem kanıta dayalı tedavilerin gelişmesine hem de hastaların daha spesifik ve bütüncül incelenmesine yardımcı olacaktır.

Çoğunluğun kabul ettiği doğruların her zaman gerçek doğru olmadığı birçok kez tarihsel yaşanmışlıklarla gösterilmiştir. Galileo Galilei 385 yıl önce Dünyanın Güneş'in etrafında döndüğünü söylemiş ve o döneme kadar yaşayan insanlar ve kilise mensuplarının çoğunluğu bunun tersini kabul ederek yaşamışlardır. Charles Darwin 24 Kasım 1859 tarihinde canlıların ortak bir atadan türediğine yönelik yaptığı çalışmalar ve açıklamalarla insanın diğer canlılardan üstün olduğu gerçeğinin sorgulanması gerekliliğini vurgulamıştır.

Sigmund Freud keşfettiği psikanalitik yöntemler ve tanımlarla ilişkisi olsun veya olmasın günümüz toplumlarında kolaylıkla kullanılan id, ego, süperego tanımlarını kendi çağdaşlarına kabul ettirememiş ve yoğun eleştirilere maruz kalmıştı. Oidipus kompleksi ve insan cinselliğinin kökenleriyle ilgili yeni kuramları ortaya atarken bulunduğu çağda bu düşünceler düşünölmeye dahi cesaret edilememiştir.

Sigmund Freud çoğunluğa göre fikirleri kabul edilebilecek biri değildi, sapkın biriydi.

Bu örnekleri verdikten sonra sonuç olarak şuan ki modern ve kanıta dayalı tıbbın bize sunduğu tedavilerin, açıklamaların da yine kanıta dayalı metodlarla sorgulanması, sınanması gereklidir. Hastalıkların ve insanın doğasındaki psişik etkenin ayrıca aydınlatılması ve daha spesifik yaklaşımlar geliştirilmesi önemlidir. İnsanoğlunun ilkel kabile dönemlerinden günümüze tüm tarihsel süreçlerinde bir çeşit ayin, tapınma, inanma isteğinin olduğunu arkeolojik bulgular, araştırmalar yıllardır göstermektedir.

İnanmak bireyin kendine has ve ruhsal bir yaşantı şeklidir. İnanç gibi ruhsal, soyut bir kavramın varlığının insanların, toplumların hayatlarında, geleceklerinde ve insanlık tarihinin oluşumunda önemli roller oynaması insan

psikolojisinde “inanmak” eyleminin önemini yani psişik etkinin önemini göstermektedir.

Doğrular, gerçekler, kavramlar tarihsel olaylarda bahsettiğimiz örneklerde olduğu gibi değişebilir özelliktedir, durağan değildir. İnsanı ve insan bedenini, bilincini, hislerini içine alan, etkileyen hastalıklara, çalışmalara, gelişimsel süreçlere ve açıklamalara salt biyokimyasal açıdan (dualist) baktığımızda hastaları da durağan, cansız bir nesne olarak değerlendirmek, yanlış tanı ve tedaviler koymak mümkündür. İnsan sosyal, bedensel ve ruhsal bir bütünlükle yaşayan, hisseden, inanan, dışlanabilen, dışlandığında incinebilen, incindiğini taşıyabilen, taşıdığını büyütebilen, büyüttüğünü dışarı vurabilen, dışarıya vurduğunda kızarabilen, kaşınabilen, soluklaşabilen ve hatta nöbet(konversiyon bozukluğu) geçirebilen yani tüm duygu, düşünce ve beden dünyasıyla bütün olarak yaşayan bir organizmadır.

Kronik hastalıklara sahip ve sağlık açısından riskli davranışlar edinmiş insanların hastalıkları, davranışları ve tedavileri ile biyokimyasal olarak primer ilgilenmek önemlidir ancak denizin derinliklerinden kumsala gelen kirliliği ne kadar temizlersek temizleyelim bu temizlik geçici olacaktır, asıl tedavi bu kirliliğin denizdeki ve derindeki asıl sebebinin de ortaya konulması ve bertaraf edilmesi olacaktır.

Bu derinlikli araştırmaların daha sağlıklı ve uluslararası çapta değerlendirilmesi için kanıta dayalı tıp açısından uygunluğunun ve işlerliğinin sağlanmasında standardize edilmiş araçlara ihtiyaç vardır.

Dünya Sağlık Örgütü ve Ulusal Psoriasis Vakfı da bu ihtiyaca vurgu yapmıştır. Psikosomatik hastalıklarda psişik etkinin ne derece etkili olduğunun ve etyolojide yer alıp almadığının değerlendirilmesinde validite ve reliabilite açısından iyi analiz edilmiş standardize araçlar (anketler, ölçekler, diğer çalışmalar) önemli ve gereklidir.

Ulusal ve uluslararası tam bir standardizasyon sağlanana kadar hastaları bütüncül yaklaşımla değerlendirmeye devam etmek hastanın ve hekimin tedavi başarısını, hastanın tedaviye güvenini ve psoriasis hastalarının bedensel, ruhsal ve sosyal tam bir iyilik halini sağlamalarına yardımcı olacaktır.

Toplumda sık görülen ve sosyal açıdan stigmatizasyon yaratma potansiyeli olan psoriasis, vitiligo, alopesi areata ve geçmişte lepra gibi



hastalıklar hususunda toplumun bilgilendirilmesi, toplum anksiyetesinin ve hasta damgalanmasının önüne geçilmesi açısından gereklidir.

Olumsuz çocukluk çağı deneyimleri konusunda toplumsal ve aile içi eğitim programları geliştirilmesi, bireyin gelişim süreçlerinde ailelerin bu programlara ulaşılması kolay ve düzenli olarak dahil edilmesi, bilgilendirilmesi önemlidir ve önerilmektedir. Bu program ve eğitimlerin sağlanması için gerekli istihdam, proje ve çalışmalar açısından alt yapı sağlanması, hastalara tıbbi medikasyonlar dışında psikoterapötik tedaviler, psikolojik destek ve sosyal işlevsellik hususunda doğru bilgilendirme yapılması; hastaların huzuru, sağlığı ve nihayetinde tüm toplumun gelecek ve refahı için gereklidir.



### 13. KAYNAKLAR

1. Turkderm 2010; 44 Özel Sayı 1: 4-6, İlknur Kıvanç Altunay Tarihçe ve Genel Bakış. Psikodermatoloji Tarihçesi ve Genel Bakış, History of Psychodermatology and a Global View
2. Mercede Erfanian, Psychiatry and clinical psychopharmacology, 2018, VOL.28, NO.4, 378–385 Childhood trauma: a risk for major depression in patients with psoriasis
3. Harth W, Gieler U, Kusnir D, Tausk FA: Clinical management in psychodermatology. Berlin, Springer-Verlag, 2009;3-5.
4. Koblenzer PJ: A brief history of psychosomatic dermatology. Dermatol Clin 1996;14:395-7
5. De Korte, J De Hoop D, Hulsebosch HJ, van Sandwijk HJ, van Vloten WA: The Herman Musaph Award for Psychodermatology. Dermatol Psychosom 2003;4:48-9.
6. Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin dis-eases: disentangling evidence from myth. Psychother Psychosom 2001; 70: 118–136
7. Kim J, Krueger JG. The Immunopathogenesis of psoriasis. Dermatol Clin 2015;13-23.
8. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U, et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. J Dtsch Dermatol Ges 2012;10 Suppl 2: 1-95
9. Gaspari AA, Tying S. New and emerging biologic therapies for moderateto-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. Dermatol Ther 2015;28:179-93.
10. DePeralta DK, Boland GM. Melanoma: Advances in targeted therapy and molecular markers. Ann Surg Oncol 2015.
11. Psoriasisli Hastaya Yaklaşım, Management of Psoriasis Turk J Dermatol 2015; 3: 132-7 • DOI: 10.4274/tdd.2830
12. Fortune DG, Richards HL, Kirby B et al. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. Arch Dermatol 2003; 139: 752–756.

13. O'Leary CJ, Creamer D, Higgins E, Weinman J. Perceived stress, stress attributions and psychological distress in psoriasis. *J Psychosom Res* 2004; 57: 465–471.
14. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1032: 141–153.
15. Adverse childhood experiences survey among university students in Turkey Ulukol, Betül, Kahiloğulları, Akfer K . & Sethi, Dinesh. (2014); Adverse childhood experiences survey among university students in Turkey. WHO Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/146919>
16. Adverse Childhood Experiences Survey Among University Students in Turkey Study Report-2013, Ulukol et al.
17. Adverse Childhood Events Turkish Form: Validity and Reliability Study, *Anatolian Journal of Psychiatry* 2018;19 (Special Issue.1):68-75
18. Besiroglu L, Akdeniz N, Agargun MY et al. Childhood traumatic experiences, dissociation and thought suppression in patients with psychosomatic skin diseases. *Stres and Health* 2008; 25: 121–125
19. BECHET, P. E. (1936). *PSORIASIS*. *Archives of Dermatology and Syphilology*, 33(2), 327.
20. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy, Alissa Cowden and Abby S. Van Voorhees, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA.
21. Hebra F (1868) On disease of the skin. New Sydenham Society, London.
22. Fox H (1915) Dermatology of the ancients. *JAMA* 65: 469
23. Sutton RL (1986) Sixteenth century physician and his methods mercurialis on diseases of the skin. The Lowell Press, Kansas City, MO
24. Pusey WA (1933) The history of dermatology. Charles C Thomas, Springfield, IL
25. Glickman FS (1986) Lepra, psora, psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 14(5 Pt 1): 863–866
26. Celsus AC (1837) *De re medica*. East Portwine, London

27. Willan, R (1809) On Cutaneous Diseases. Kimber and Conrad, Philadelphia
28. Rayer P (1835) Treatises on diseases of the skin. 2nd ed. J.B. Bailliere, London
29. Gibert CM (1840) Traite pratique des maladies speciales de la peau. 2nd ed. Germer-Bailliere, Paris
30. Fox T (1871) Skin diseases: Their description, pathology, diagnosis, and treatment. William Wood and Co, New York
31. Milton JL (1872) Diseases of the skin. Robert Hardwicke, London
32. Crissey JT, Parish LC, Shelley WB (1981) The dermatology and syphilology of the nineteenth century. Praiger Publishers, New York
33. Hebra on F, Kaposi M (1876) Lehrbuch der Hautkrankheiten. Ferdinand Euke, Stuttgart
34. Fry L (1988) Psoriasis. Br J Dermatol 119(4): 445–461
35. Alper S, Atakan N, Gürer MA, Onsun N, Özarmağan G: Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu. Turkderm 2010;44:105-12.
36. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:117-8.
37. Van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, Editors. Dermatology. 3rd Ed. Elsevier Saunders: New York, USA; 2012. p.135-56.
38. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. Rook's textbook of dermatology. 7th ed. In: Burns T, Cox N, Griffiths CEM. 2005.
39. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. Clin Dermatol 2007;25:555-62.
40. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Cumulative life course impairment: evidence for psoriasis. Curr Probl Dermatol 2013;44:82-90.
41. Kimball AB, Wu EQ, Guérin A, et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2012;67:651-7.
42. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009;361:496-509.

43. International Federation of Psoriasis Associations. World Psoriasis Day 2015. Available at: <https://ifpa-pso.com/our-actions/world-psoriasis-day> (last accessed 19 April 2017).
44. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CEM *et al*/Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133:377–85. [PubMed] [Google Scholar]
45. World Health Organization. Global Report on Psoriasis. Geneva: World Health Organization, 201
46. Epidemiology of psoriasis, C.E.M. Griffiths *et al*, The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report, *British Journal of Dermatology* (2017) 177, ppe4–e7.
47. Kundakci, N., Tursen, U., Babiker, M. O. A., & Gurgey, E. (2002). *The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. International Journal of Dermatology, 41(4), 220–224.* doi:10.1046/j.1365-4362.2002.01462.x
48. Global Report on Psoriasis, WHO 2016
49. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30–year follow-up of a population–based cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168:1303–10.
50. Bø K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatol Basel Switz.* 2008;216(1):40–5.
51. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):136–9.
52. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):512–6.
53. Adriana Rendon and Knut Schäke<sup>1</sup>,Psoriasis Pathogenesis and Treatment \**Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1475

54. De Rosa, G., & Mignogna, C. (2011). THE HISTOPATHOLOGY OF PSORIASIS. *Reumatismo*, 59(1s). doi:10.4081/reumatismo.2007.1s.46
55. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl) 30-36.
56. Weedon D, Strutton J. The psoriasiform reaction pattern. In: David Weedon *Skin Pathology* 2th ed Churchill Livingstone London 2002; 75-83.
57. Di Meglio, P.; Villanova, F.; Nestle, F.O. Psoriasis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014, 4, 6. [CrossRef]
58. Harden, J.L.; Krueger, J.G.; Bowcock, A.M. The immunogenetics of psoriasis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015, 64, 66–73. [CrossRef]
59. Liang, Y.; Sarkar, M.K.; Tsoi, L.C.; Gudjonsson, J.E. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2017, 49, 1–8. [CrossRef]
60. Morizane, S.; Gallo, R.L. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J. Dermatol.* 2012, 39, 225–230. [CrossRef]
61. Morizane, S.; Yamasaki, K.; Muhleisen, B.; Kotol, P.F.; Murakami, M.; Aoyama, Y.; Iwatsuki, K.; Hata, T.; Gallo, R.L. Cathelicidin antimicrobial peptide Il-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J. Investig. Dermatol.* 2012, 132, 135–143. [CrossRef]
62. Nestle, F.O.; Conrad, C.; Tun-Kyi, A.; Homey, B.; Gombert, M.; Boyman, O.; Burg, G.; Liu, Y.J.; Gilliet, M. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J. Exp. Med.* 2005, 202, 135–143. [CrossRef]
63. Gregorio, J.; Meller, S.; Conrad, C.; Di Nardo, A.; Homey, B.; Lauerma, A.; Arai, N.; Gallo, R.L.; Digiovanni, J.; Gilliet, M. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type i interferons. *J. Exp. Med.* 2010, 207, 2921–2930. [CrossRef]
64. Santini, S.M.; Lapenta, C.; Donati, S.; Spadaro, F.; Belardelli, F.; Ferrantini, M. Interferon- $\alpha$ -conditioned human monocytes combine a TH1-

orienting attitude with the induction of autologous TH17 responses: Role of IL-23 and IL-12. *PLoS ONE* 2011, 6, e17364. [CrossRef]

65. Hansel, A.; Gunther, C.; Ingwersen, J.; Starke, J.; Schmitz, M.; Bachmann, M.; Meurer, M.; Rieber, E.P.; Schakel, K. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, 127, 787–794. [CrossRef]
66. Nestle, F.O.; Turka, L.A.; Nickoloff, B.J. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of TH1 type cytokines. *J. Clin. Investig.* 1994, 94, 202–209. [CrossRef] [PubMed]
67. Van der Fits, L.; Mourits, S.; Voerman, J.S.; Kant, M.; Boon, L.; Laman, J.D.; Cornelissen, F.; Mus, A.M.; Florencia, E.; Prens, E.P.; et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J. Immunol.* 2009, 182, 5836–5845. [CrossRef]
68. Matsuzaki, G.; Umemura, M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: Role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol. Immunol.* 2018, 62, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
69. Gaffen, S.L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat. Rev. Immunol.* 2009, 9, 556–567. [CrossRef] [PubMed]
70. Lee, J.S.; Tato, C.M.; Joyce-Shaikh, B.; Gulen, M.F.; Cayatte, C.; Chen, Y.; Blumenschein, W.M.; Judo, M.; Ayanoglu, G.; McClanahan, T.K.; et al. Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity* 2015, 43, 727–738. [CrossRef]
71. Leung, D.Y.; Travers, J.B.; Giorno, R.; Norris, D.A.; Skinner, R.; Aelion, J.; Kazemi, L.V.; Kim, M.H.; Trumble, A.E.; Kotb, M.; et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J. Clin. Investig.* 1995, 96, 2106–2112. [CrossRef] [PubMed]
72. Johnston, A.; Gudjonsson, J.E.; Sigmundsdottir, H.; Love, T.J.; Valdimarsson, H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that

- share sequences with streptococcal m proteins are largely restricted to skin-homing CD8<sup>+</sup> T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2004, 138, 83–93. [CrossRef] [PubMed]
73. Diluvio, L.; Vollmer, S.; Besgen, P.; Ellwart, J.W.; Chimenti, S.; Prinz, J.C. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J. Immunol.* 2006, 176, 7104–7111. [CrossRef]
  74. Boutet, M.A.; Nerviani, A.; Gallo Afflitto, G.; Pitzalis, C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 530. [CrossRef] [PubMed]
  75. Sakkas, L.I.; Bogdanos, D.P. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun. Rev.* 2017, 16, 10–15. [CrossRef] [PubMed]
  76. Mensah, K.A.; Schwarz, E.M.; Ritchlin, C.T. Altered bone remodeling in psoriatic arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2008, 10, 311–317. [CrossRef] [PubMed]
  77. Johnston, A.; Xing, X.; Wolterink, L.; Barnes, D.H.; Yin, Z.; Reingold, L.; Kahlenberg, J.M.; Harms, P.W.; Gudjonsson, J.E. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017, 140, 109–120. [CrossRef]
  78. Bissonnette, R.; Fuentes-Duculan, J.; Mashiko, S.; Li, X.; Bonifacio, K.M.; Cueto, I.; Suarez-Farinas, M.; Maari, C.; Bolduc, C.; Nigen, S.; et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. *J. Dermatol. Sci.* 2017, 85, 20–26. [CrossRef] [PubMed]
  79. Wilsman-Theis, D.; Schnell, L.M.; Ralser-Isselstein, V.; Bieber, T.; Schon, M.P.; Huffmeier, U.; Mossner, R. Successful treatment with interleukin-17a antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. *J. Dermatol.* 2018, 45, 850–854. [CrossRef] [PubMed]



80. Goldminz, A.M.; Au, S.C.; Kim, N.; Gottlieb, A.B.; Lizzul, P.F. Nf-kappab: An essential transcription factor in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 2013, 69, 89–94. [CrossRef] [PubMed]
81. Arakawa, A.; Siewert, K.; Stohr, J.; Besgen, P.; Kim, S.M.; Ruhl, G.; Nickel, J.; Vollmer, S.; Thomas, P.; Krebs, S.; et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J. Exp. Med.* 2015, 212, 2203–2212. [CrossRef]
82. Yunusbaeva, M.; Valiev, R.; Bilalov, F.; Sultanova, Z.; Sharipova, L.; Yunusbayev, B. Psoriasis patients demonstrate HLA-Cw\*06:02 allele dosage-dependent T cell proliferation when treated with hair follicle-derived keratin 17 protein. *Sci. Rep.* 2018, 8, 6098. [CrossRef]
83. Farber, E.M.; Nall, M.L.; Watson, W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch. Dermatol.* 1974, 109, 207–211. [CrossRef]
84. Farber, E.M.; Nall, M.L. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974, 148, 1–18. [CrossRef]
85. Davidson, A.; Diamond, B. Autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 340–350. [CrossRef] [PubMed]
86. Hayter, S.M.; Cook, M.C. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2012, 11, 754–765. [CrossRef] [PubMed]
87. Sagoo, G.S.; Cork, M.J.; Patel, R.; Tazi-Ahnini, R. Genome-wide studies of psoriasis susceptibility loci: A review. *J. Dermatol. Sci.* 2004, 35, 171–179. [CrossRef]
88. Elder, J.T. Expanded genome-wide association study meta-analysis of psoriasis expands the catalog of common psoriasis-associated variants. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2018, 19, S77–S78. [CrossRef]
89. Trembath, R.C.; Clough, R.L.; Rosbotham, J.L.; Jones, A.B.; Camp, R.D.; Frodsham, A.; Browne, J.; Barber, R.; Terwilliger, J.; Lathrop, G.M.; et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum. Mol. Genet.* 1997, 6, 813–820. [CrossRef]

90. Nair, R.P.; Stuart, P.E.; Nistor, I.; Hiremagalore, R.; Chia, N.V.; Jenisch, S.; Weichenthal, M.; Abecasis, G.R.; Lim, H.W.; Christophers, E.; et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2006, 78, 827–851. [CrossRef] [PubMed]
91. Mallon, E.; Bunce, M.; Savoie, H.; Rowe, A.; Newson, R.; Gotch, F.; Bunker, C.B. HLA-C and guttate psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2000, 143, 1177–1182. [CrossRef] [PubMed]
92. Gudjonsson, J.E.; Karason, A.; Antonsdottir, A.; Runarsdottir, E.H.; Hauksson, V.B.; Upmanyu, R.; Gulcher, J.; Stefansson, K.; Valdimarsson, H. Psoriasis patients who are homozygous for the Hla-Cw\*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br. J. Dermatol.* 2003, 148, 233–235. [CrossRef] [PubMed]
93. Allen, M.H.; Ameen, H.; Veal, C.; Evans, J.; Ramrakha-Jones, V.S.; Marsland, A.M.; Burden, A.D.; Griffiths, C.E.; Trembath, R.C.; Barker, J.N. The major psoriasis susceptibility locus psors1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J. Investig. Dermatol.* 2005, 124, 103–106. [CrossRef] [PubMed]
94. Berki, D.M.; Liu, L.; Choon, S.E.; David Burden, A.; Griffiths, C.E.M.; Navarini, A.A.; Tan, E.S.; Irvine, A.D.; Ranki, A.; Ogo, T.; et al. Activating card14 mutations are associated with generalized pustular psoriasis but rarely account for familial recurrence in psoriasis vulgaris. *J. Investig. Dermatol.* 2015, 135, 2964–2970. [CrossRef] [PubMed]
95. Riveira-Munoz, E.; He, S.M.; Escaramis, G.; Stuart, P.E.; Huffmeier, U.; Lee, C.; Kirby, B.; Oka, A.; Giardina, E.; Liao, W.; et al. Meta-analysis confirms the LCE3C\_LCE3B deletion as a risk factor for psoriasis in several ethnic groups and finds interaction with HLA-Cw6. *J. Investig. Dermatol.* 2011, 131, 1105–1109. [CrossRef] [PubMed]
96. Elder, J.T. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun.* 2009, 10, 201–209. [CrossRef] [PubMed]

97. Yin, X.; Low, H.Q.; Wang, L.; Li, Y.; Ellinghaus, E.; Han, J.; Estivill, X.; Sun, L.; Zuo, X.; Shen, C.; et al. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel associations and ethnic heterogeneity of psoriasis susceptibility. *Nat. Commun.* 2015, 6, 6916. [CrossRef]
98. Gomez, J.A.; Wapinski, O.L.; Yang, Y.W.; Bureau, J.F.; Gopinath, S.; Monack, D.M.; Chang, H.Y.; Brahic, M.; Kirkegaard, K. The nest long NCRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon- $\gamma$  locus. *Cell* 2013, 152, 743–754. [CrossRef]
99. Wan, D.C.; Wang, K.C. Long noncoding RNA: Significance and potential in skin biology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014, 4, a015404. [CrossRef]
100. Gupta, R.; Ahn, R.; Lai, K.; Mullins, E.; Debbaneh, M.; Dimon, M.; Arron, S.; Liao, W. Landscape of long noncoding RNAs in psoriatic and healthy skin. *J. Investig. Dermatol.* 2016, 136, 603–609. [CrossRef]
101. Hawkes, J.E.; Nguyen, G.H.; Fujita, M.; Florell, S.R.; Callis Duffin, K.; Krueger, G.G.; O'Connell, R.M. Micrnas in psoriasis. *J. Investig. Dermatol.* 2016, 136, 365–371. [CrossRef]
102. Xu, N.; Meisgen, F.; Butler, L.M.; Han, G.; Wang, X.J.; Soderberg-Naucler, C.; Stahle, M.; Pivarcsi, A.; Sonkoly, E. MicroRNA-31 is overexpressed in psoriasis and modulates inflammatory cytokine and chemokine production in keratinocytes via targeting serine/threonine kinase 40. *J. Immunol.* 2013, 190, 678–688. [CrossRef] [PubMed]
103. Guinea-Viniegra, J.; Jiménez, M.; Schonhaler, H.B.; Navarro, R.; Delgado, Y.; José Concha-Garzón, M.; Tschachler, E.; Obad, S.; Daudén, E.; Wagner, E.F. Targeting MIR-21 to treat psoriasis. *Sci. Transl. Med.* 2014, 6, 225re221. [CrossRef]
104. Joyce, C.E.; Zhou, X.; Xia, J.; Ryan, C.; Thrash, B.; Menter, A.; Zhang, W.; Bowcock, A.M. Deep sequencing of small RNAs from human skin reveals major alterations in the psoriasis miRNAome. *Hum. Mol. Genet.* 2011, 20, 4025–4040. [CrossRef]

105. Zibert, J.R.; Lovendorf, M.B.; Litman, T.; Olsen, J.; Kaczkowski, B.; Skov, L. Micrnas and potential target interactions in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 2010, 58, 177–185. [CrossRef] [PubMed]
106. Wu, R.; Zeng, J.; Yuan, J.; Deng, X.; Huang, Y.; Chen, L.; Zhang, P.; Feng, H.; Liu, Z.; Wang, Z.; et al. MicroRNA-210 overexpression promotes psoriasis-like inflammation by inducing TH1 and TH17 cell differentiation. *J. Clin. Investig.* 2018, 128, 2551–2568. [CrossRef]
107. Lovendorf, M.B.; Mitsui, H.; Zibert, J.R.; Ropke, M.A.; Hafner, M.; Dyring-Andersen, B.; Bonefeld, C.M.; Krueger, J.G.; Skov, L. Laser capture microdissection followed by next-generation sequencing identifies disease-related micrnas in psoriatic skin that reflect systemic microRNA changes in psoriasis. *Exp. Dermatol.* 2015, 24, 187–193. [CrossRef]
108. Garcia-Rodriguez, S.; Arias-Santiago, S.; Orgaz-Molina, J.; Magro-Checa, C.; Valenzuela, I.; Navarro, P.; Naranjo-Sintes, R.; Sancho, J.; Zubiaur, M. Abnormal levels of expression of plasma microRNA-33 in patients with psoriasis. *Actas. Dermosifiliogr.* 2014, 105, 497–503. [CrossRef]
109. Byrd, A.L.; Belkaid, Y.; Segre, J.A. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018, 16, 143–155. [CrossRef]
110. Fahlen, A.; Engstrand, L.; Baker, B.S.; Powles, A.; Fry, L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch. Dermatol. Res.* 2012, 304, 15–22. [CrossRef]
111. Miyoshi, J.; Chang, E.B. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl. Res.* 2017, 179, 38–48. [CrossRef]
112. Gao, Z.; Tseng, C.H.; Strober, B.E.; Pei, Z.; Blaser, M.J. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS ONE* 2008, 3, e2719. [CrossRef]
113. Alekseyenko, A.V.; Perez-Perez, G.I.; De Souza, A.; Strober, B.; Gao, Z.; Bihan, M.; Li, K.; Methe, B.A.; Blaser, M.J. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome* 2013, 1, 31. [CrossRef]
114. Fry, L.; Baker, B.S. Triggering psoriasis: The role of infections and medications. *Clin. Dermatol.* 2007, 25, 606–615. [CrossRef]

115. Takemoto, A.; Cho, O.; Morohoshi, Y.; Sugita, T.; Muto, M. Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. *J. Dermatol.* 2015, 42, 166–170. [CrossRef]
116. Statnikov, A.; Alekseyenko, A.V.; Li, Z.; Henaff, M.; Perez-Perez, G.I.; Blaser, M.J.; Aliferis, C.F. Microbiomic signatures of psoriasis: Feasibility and methodology comparison. *Sci. Rep.* 2013, 3, 2620. [CrossRef]
117. Dimsdale JE, Irwin MR, Keefe PT, Stein MB. Stress and psychiatry. In: Saddock B, Saddock V, Ruiz P, editors. *Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia, USA: 2009. pp. 2407–8
118. Greaves MW. Peripheral mediators of itching in skin diseases. Pruritis. In: Burns, Brethnach, Cox, Griffiths, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Singapore: Wiley Blackwell Publications; 2010. pp. 1–21
119. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill; 2008. pp. 169–94.
120. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000. pp. 585–607.
121. Van de Kerkhof PC. The Woronoff zone surrounding the psoriatic plaque. *Br J Dermatol.* 1998;139:167.
122. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314–20
123. Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous and Eczematous dermatoses: Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Edinburg: Mosby; 2003. pp. 125–49
124. Gülekon A. Psöriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA, editors. *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp; 2008. pp. 745–60.
125. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2 Suppl):1–6

126. Yazıcı CA. Treatment of Nail Psoriasis. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2008;1:31–7.
127. Erdem H. Psöriatkartritinklinik özellikleri. *Romatizma*. 2000;15:31-8
128. Habif T. *Clinical Dermatology*. 4rd ed. Mosby; 2004. pp. 209–40.
129. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8.ed; McGraw-Hill,2012;197-231.
130. North Clin Istanb. 2016; 3(1): 79–82. Published online 2016 Jun14. doi: [10.14744/nci.2016.16023](https://doi.org/10.14744/nci.2016.16023), PMID: [28058392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058392/), A brief summary of clinical types of psoriasis , Gulbahar Sarac,<sup>1</sup> Tuba Tulay Koca,<sup>2</sup> and Tolga Baglan<sup>3</sup>
131. Sarıfakioğlu E. Pustular diseases of the hand. *Yeni Tıp Dergisi*. 2010;27:138–41.
132. BALATO, N., DI COSTANZO, L., & BALATO, A. (2009). Differential Diagnosis of Psoriasis. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 83(0), 24–25. doi:10.3899/jrheum.090216
133. Mrowietz, U.; Kragballe, K.; Reich, K.; Spuls, P.; Griffiths, C.E.; Nast, A.; Franke, J.; Antoniou, C.; Arenberger, P.; Balieva, F.; et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. *Arch. Dermatol. Res*. 2011, 303, 1–10. [CrossRef] [PubMed]
134. Hone, S.W.; Donnelly, M.J.; Powell, F.; Blayney, A.W. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci*. 1996, 21, 546–547. [CrossRef] [PubMed]
135. McMillin, B.D.; Maddern, B.R.; Graham, W.R. A role for tonsillectomy in the treatment of psoriasis? *Ear Nose Throat. J*. 1999, 78, 155–158. [CrossRef]
136. Rachakonda, T.D.; Dhillon, J.S.; Florek, A.G.; Armstrong, A.W. Effect of tonsillectomy on psoriasis: A systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2015, 72, 261–275. [CrossRef]
137. Thorleifsdottir, R.H.; Sigurdardottir, S.L.; Sigurgeirsson, B.; Olafsson, J.H.; Petersen, H.; Sigurdsson, M.I.; Gudjonsson, J.E.; Johnston, A.; Valdimarsson, H. HLA-Cw6 homozygosity in plaque psoriasis is associated with streptococcal throat infections and pronounced

- improvement after tonsillectomy: A prospective case series. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016, 75, 889–896. [CrossRef] [PubMed]
- 138.** Thorleifsdottir, R.H.; Sigurdardottir, S.L.; Sigurgeirsson, B.; Olafsson, J.H.; Sigurdsson, M.I.; Petersen, H.; Arnadottir, S.; Gudjonsson, J.E.; Johnston, A.; Valdimarsson, H. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J. Immunol.* 2012, 188, 5160–5165. [CrossRef]
- 139.** Thorleifsdottir, R.H.; Sigurdardottir, S.L.; Sigurgeirsson, B.; Olafsson, J.H.; Sigurdsson, M.I.; Petersen, H.; Gudjonsson, J.E.; Johnston, A.; Valdimarsson, H. Patient-reported outcomes and clinical response in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with tonsillectomy: A randomized controlled trial. *Acta Derm. Venereol.* 2017, 97, 340–345. [CrossRef]
- 140.** Revicki, D.; Willian, M.K.; Saurat, J.H.; Papp, K.A.; Ortonne, J.P.; Sexton, C.; Comez, A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: Results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008, 158, 549–557. [CrossRef]
- 141.** Saurat, J.H.; Stingl, G.; Dubertret, L.; Papp, K.; Langley, R.G.; Ortonne, J.P.; Unnebrink, K.; Kaul, M.; Comez, A.; Investigators, C.S. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. Methotrexate vs. Placebo in patients with psoriasis (champion). *Br. J. Dermatol.* 2008, 158, 558–566. [CrossRef] [PubMed]
- 142.** Lindqvist, T.; Salah, L.A.; Gillstedt, M.; Wennberg, A.M.; Osmancevic, A. Methotrexate management in psoriasis: Are we following the guidelines? *Acta Derm. Venereol.* 2018, 98, 449–451. [CrossRef] [PubMed]
- 143.** Coates, L.C.; Helliwell, P.S. Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis study. *J. Rheumatol.* 2016, 43, 356–361. [CrossRef]
- 144.** West, J.; Ogston, S.; Berg, J.; Palmer, C.; Fleming, C.; Kumar, V.; Foerster, J. Hla-cw6-positive patients with psoriasis show improved response to methotrexate treatment. *Clin. Exp. Dermatol.* 2017, 42, 651–655. [CrossRef] [PubMed]

- 145.** Ho, V.C.; Griffiths, C.E.; Berth-Jones, J.; Papp, K.A.; Vanaclocha, F.; Dauden, E.; Beard, A.; Puvanarajan, L.; Paul, C. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, 44, 643–651. [CrossRef]
- 146.** Brand, N.; Petkovich, M.; Krust, A.; Chambon, P.; de The, H.; Marchio, A.; Tiollais, P.; Dejean, A. Identification of a second human retinoic acid receptor. *Nature* 1988, 332, 850–853. [CrossRef]
- 147.** Harper, R.A. Specificity in the synergism between retinoic acid and EGF on the growth of adult human skin fibroblasts. *Exp. Cell Res.* 1988, 178, 254–263. [CrossRef]
- 148.** Lee, J.H.; Youn, J.I.; Kim, T.Y.; Choi, J.H.; Park, C.J.; Choe, Y.B.; Song, H.J.; Kim, N.I.; Kim, K.J.; Lee, J.H.; et al. A multicenter, randomized, open-label pilot trial assessing the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly followed by etanercept 25 mg twice weekly, the combination of etanercept 25 mg twice weekly and acitretin, and acitretin alone in patients with moderate to severe psoriasis. *BMC Dermatol.* 2016, 16, 11.
- 149.** Gesser, B.; Johansen, C.; Rasmussen, M.K.; Funding, A.T.; Otkjaer, K.; Kjellerup, R.B.; Kragballe, K.; Iversen, L. Dimethylfumarate specifically inhibits the mitogen and stress-activated kinases 1 and 2 (MSK1/2): Possible role for its anti-psoriatic effect. *J. Investig. Dermatol.* 2007, 127, 2129–2137. [CrossRef] [PubMed]
- 150.** Lehmann, J.C.; Listopad, J.J.; Rentzsch, C.U.; Igney, F.H.; von Bonin, A.; Hennekes, H.H.; Asadullah, K.; Docke, W.D. Dimethylfumarate induces immunosuppression via glutathione depletion and subsequent induction of heme oxygenase 1. *J. Investig. Dermatol.* 2007, 127, 835–845. [CrossRef]
- 151.** Gillard, G.O.; Collette, B.; Anderson, J.; Chao, J.; Scannevin, R.H.; Huss, D.J.; Fontenot, J.D. Dmf, but not other fumarates, inhibits NF- $\kappa$ B activity in vitro in an NRF2-independent manner. *J. Neuroimmunol.* 2015, 283, 74–85. [CrossRef] [PubMed]
- 152.** Oehrl, S.; Olaru, F.; Kunze, A.; Maas, M.; Pezer, S.; Schmitz, M.; Schakel, K. Controlling the pro-inflammatory function of 6-sulfo LacNAc (slan) dendritic cells with dimethylfumarate. *J. Dermatol. Sci.* 2017, 87, 278–284. [CrossRef] [PubMed]



153. Reich, K.; Thaci, D.; Mrowietz, U.; Kamps, A.; Neureither, M.; Luger, T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis—A retrospective study (future). *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2009, 7, 603–611. [CrossRef]
154. Anstey, A.V. Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2010, 162, 237–238. [CrossRef]
155. Carboni, I.; De Felice, C.; De Simoni, I.; Soda, R.; Chimenti, S. Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: An italian experience. *J. Dermatol. Treat.* 2004, 15, 23–26. [CrossRef]
156. Heelan, K.; Markham, T. Fumaric acid esters as a suitable first-line treatment for severe psoriasis: An irish experience. *Clin. Exp. Dermatol.* 2012, 37, 793–795. [CrossRef] [PubMed]
157. Kokelj, F.; Plozzer, C.; Avian, A.; Trevisan, G. Fumaric acid and its derivatives in the treatment of psoriasis vulgaris: Our experience in forty-one patients. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2009, 17, 170–175.
158. Agency, E.M. Assessment Report: Skilarence; European Medicines Agency: London, UK, 2017
159. Schafer, P.H.; Parton, A.; Gandhi, A.K.; Capone, L.; Adams, M.; Wu, L.; Bartlett, J.B.; Loveland, M.A.; Gilhar, A.; Cheung, Y.F.; et al. Apremilast, a camp phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br. J. Pharmacol.* 2010, 159, 842–855. [CrossRef] [PubMed]
160. Papp, K.; Reich, K.; Leonardi, C.L.; Kircik, L.; Chimenti, S.; Langley, R.G.; Hu, C.; Stevens, R.M.; Day, R.M.; Gordon, K.B.; et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (efficacy and safety trial evaluating the effects of apremilast in psoriasis [esteem] 1). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015, 73, 37–49. [CrossRef] [PubMed]
161. Bissonnette, R.; Haydey, R.; Rosoph, L.A.; Lynde, C.W.; Bukhalo, M.; Fowler, J.F.; Delorme, I.; Gagne-Henley, A.; Gooderham, M.; Poulin, Y.; et al. Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: Results from a double-blind, placebo-controlled, randomized

- study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018, 32, 403–410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 162.** Rich, P.; Gooderham, M.; Bachelez, H.; Goncalves, J.; Day, R.M.; Chen, R.; Crowley, J. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase iii randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016, 74, 134–142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 163.** Mercan S, Altunay Kıvaç İ. Psikiyatri ve dermatolojinin ortak çalışma alanı: psikodermatoloji. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006;17(4) 305-313
- 164.** Koo JY, Pham CT. Psychodermatology. Practical guidelines on pharmacotherapy. *Arch Dermatol.* 1992;128:381–388. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 165.** Wilson E. *On diseases of the skin.* 2nd ed. London: Ed John Churchill; 1847. [[Google Scholar](#)]
- 166.** França K, Chacon A, Ledon J, Savas J, Nouri K. Psychodermatology: A trip through history. *An Bras Dermatol.* 2013;88:842–3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 167.** Kim WB. On trichotillomania and its hairy history. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1179. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 168.** *Int J Trichology.* 2018 Nov-Dec; 10(6): 289–290. doi: 10.4103/ijt.ijt\_69\_18 PMID: PMC636964 Plucking, Picking, and Pulling: The Hair-Raising History of Trichotillomania Rachel LV Waas and Paul Devakar Yesudian<sup>1</sup>
- 169.** Freudenmann RW, Lepping P. Delusional infestation. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:690–732. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 170.** Wilson JW, Miller HE. Delusion of parasitosis. *Arch Dermatol.* 1946;54:39–56. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 171.** Ghupta M.A. Somatization disorders of dermatology. *International review of psychiatry* 2006 18(1) 41-47
- 172.** Sivik T, Schoenfeld R: Psychosomatology as a theoretical paradigm of modern psychosomatic medicine. *International Congress Series* 2006;1287:23-8.
- 173.** Silvan M: Psyche and soma. *Psychocutaneous Medicine* 2006;71:267.

- 174.** Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: Basics Concepts. *Acta Derm Venereol.* 2016 Aug 23;96(217):35-7.
- 175.** About the CDC-Kaiser ACE Study official website.
- 176.** The Relation Between Adverse Childhood Experiences and Adult Health: Turning Gold into Lead *The Permanente Journal/ Winter 2002/ Volume 6 No. 1*
- 177.** Adverse Childhood Experiences (ACE) Study Research on Adverse Childhood Experiences in Serbia, Publisher: UNICEF in Serbia. Authors in alphabetical order: Milutin Kostić, Ljiljana Lazarević, Vanja Mandić Maravić, Marija Mitković Vončina, Jelena Radosavljev Kirčanski, Ana Stojković, Marina Videnović. Belgrade: UNICEF, 2019
- 178.** NCJFCJ official website. National Council of Juvenile and Family Court Judges
- 179.** J.Felitti,R.F.Anda,D.Nordenbergetal.,“Relationshipofchildhood abuse and household dysfunction to many of theleading causes of death in adults: the adverse childhood expe-riences (ACE) study,”*American Journal of Preventive Medicine*,vol. 14, no. 4, pp. 245–258, 1998.
- 180.** Nichols HB, Harlow BL. Childhood abuse and risk of smoking onset. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 402-6. [CrossRef ]
- 181.** Dong M, Giles WH, Felitti VJ, et al. Insights into causal pathways for ischemic heart disease: Adverse Childhood Experiences Study. *Circulation* 2004; 110: 1761-6. [CrossRef ]
- 182.** Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. WHO. Available Online Date: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594365\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594365_eng.pdf).
- 183.** The World Health Organization. Report of the consultation on child abuse prevention, WHO, Geneva. 1999; 29-31 (document WHO/ HSC/PVI/99.1).
- 184.** Runyan, DK, Dunne MP, Zolotor AJ. Introduction to the development of the ISPCAN child abuse screening tools. *Child Abuse Negl* 2009; 33: 842-5. [CrossRef ]

- 185.** Runyan, DK, Dunne MP, Zolotor AJ, et al. The development of the ISPCAN child abuse screening tools: The ICAST-P (Parent Version). *Child Abuse Negl* 2009; 33: 826-32. [CrossRef ]
- 186.** Zolotor AJ, Runyan DK, Dunne MP, et al. ISPCAN child abuse screening tool children version (ICAST-C) instrument development Sofuoğlu ve ark. Türkiye'nin üç ilinde olumsuz çocukluk çağı deneyimleri epidemiyolojik çalışması *Türk Ped Arş.* 2014; 49: 47-56 54 and multinational pilot testing. *Child Abuse Negl* 2009; 33: 833-41. [CrossRef ]
- 187.** JAMA\_2009Jun3;301(21):2252-9.molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention.doi:10.1001/jama.2009.754.Neuroscience
- 188.** Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology *Handbook of life stress cognition and health*, Sterling, Peter; Eyer, Joseph. Fisher, Shirley (Ed); Reason, James (Ed), (1988).
- 189.** Center on the Developing Child at Harvard University. The science of neglect: the persistent absence of responsive care disrupts the developing brain: Working paper 12. 2012.
- 190.** Child Maltreatment and Allostatic Load: Consequences for Physical and Mental Health in Children from Low-Income Families, *Dev Psychopathol.* 2011 Nov; 23(4): 1107–1124
- 191.** Childhood Adversity and Adult Chronic Disease An Update from Ten States and the District of Columbia, 2010. Gilbert et al / *Am J Prev Med* 2015;48(3):345–349
- 192.** J.A.Campbell,R.J.WalkerandL.E.Egede“Associationsbetween adverse childhood experiences, high-risk behaviorsand morbidity in adulthood,”*American Journal of PreventiveMedicine*vol.50no.3,pp.344–352,2016
- 193.** L. K. Gilbert, M. J. Breiding, M. T. Merrick et al., “Childhoodadversity and adult chronic disease: An update from ten statesand the District of Columbia, 2010,” *American Journal of Preventive Medicine*,vol.48,no.3,pp.345–349,2015

194. Adverse Childhood Experiences, Health Related Quality of Life, and Chronic Disease Risks in Rural Areas of the United States, July 2018, *Journal of Environmental and Public Health* 2018(8):1-15
195. Center on the Developing Child at Harvard University. Key concepts: toxic stress. [http://developingchild.harvard.edu/topics/science\\_of\\_early\\_childhood/toxic\\_stress\\_response](http://developingchild.harvard.edu/topics/science_of_early_childhood/toxic_stress_response). Accessed May 29, 2014
196. Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults, ACE study, *Am J Prev Med* 1998;14(4)
197. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2013) 3:117–130, Psoriasis and Psycho-Dermatology Hee-Sun Moon • Alexandra Mizara • Sandy R. McBride
198. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, et al. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 2003;139:752–6.
199. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Schork NJ. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors: a study of 127 patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 1989;11:166–73.
200. Al'Abadie MS, Kent GG, Gawkrödger DJ. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol.* 1994;130:199–203.
201. Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CEM. What patients with psoriasis believe about their condition. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:196–201.
202. Verhoeven EW, Kraaimaat FW, de Jong EM, et al. Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2009;161:295–9.
203. Qiu BS, Vallance BA, Blennerhassett PA, et al. The role of CD4<sup>+</sup> lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med.* 1999;5:1178–82.
204. Cacioppo JT, Berntson GG, Malarkey WB, et al. Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840:664–73.

- 205.** Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:243–51. Elenkov IJ, Webster EL, Torpy DJ, Chrousos GP. Stress, corticotropin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: acute and chronic effects. *Ann NY Acad Sci.* 1999;876:1–11.
- 206.** McEvoy AN, Bresnihan B, FitzGerald O, Murphy EP. Corticotropin-releasing hormone signalling in synovial tissue from patients with early inflammatory arthritis is mediated by the type 1a corticotrophin-releasing hormone receptor. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1761–7.
- 207.** Ito N, Ito T, Kromminha A, et al. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and synthesize cortisol. *FASEB J.* 2005;19:1332–4.
- 208.** Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, et al. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci.* 1996;19:514–20.
- 209.** Matsumoto I, Inoue Y, Shimada T, et al. Brain mast cells act as an immune gate to the hypothalamic– pituitary–adrenal axis in dogs. *J Exp Med.* 2001;194:71–8.
- 210.** Bethin KE, Vogt SK, Muglia LJ. Interleukin-6 is an essential, corticotrophin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:9317–22.
- 211.** Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol.* 2004;500:399–411.
- 212.** Richards HI, Ray DW, Kirby B, et al. Response of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005;153:1114–20.
- 213.** Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience exploring the brain.* 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
- 214.** Dhabhar FS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity. The role of stress hormones and leukocyte trafficking. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:876–93.

- 215.** Karanikas E, Harsoulis F, Giouzevas I, Griveas I, Chrisomallis F. Neuroendocrine stimulatory tests of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in psoriasis and correlative implications with psychopathological and immune parameters. *J Dermatol* 2009; 36: 35– 44.
- 216.** Richards H.L., Fortune D.G., Griffiths C.E.M., Main J.C. The conturbation of perception of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. *Journal of psychosomatic research* 50 (2001) 11-15
- 217.** Barankin B, De Koven J. Psychosocial effect of common skin disease. *Can Fam Psychian* 2002;48:712-716
- 218.** Griffith C.E.M, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007 370 263-71
- 219.** Russo PAJ, Ilchef R, Cooper AJ, Psychiatric morbidity of psoriasis: a review. *Australasian Journal Of Dermatology* 2004 45 155-161
- 220.** Psoriasis ve Psikiyatrik Bozukluklar, *Dermatoz* 2010 ; 1(1) : 39 – 45
- 221.** Edita SIMONIC<sup>1</sup>, 1 Marija KAS<sup>2</sup>TELAN,1 Sandra PETERNEL,1 Mirjana PERNAR,2 Ines BRAJAC,1 Ika RONC<sup>3</sup> EVIC<sup>3</sup> -GRZ<sup>3</sup> ETA,2 Igor KARDUM<sup>3</sup>. Childhood and adulthood traumatic experiences in patients with psoriasis. *The Journal of Dermatology*, 37(9), 793–800.
- 222.** Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 174–178.
- 223.** Seyhan M, Coskun BK, Saglam H et al. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int* 2006; 48: 525–530
- 224.** Teicher MH, Ito Y, Glod CA, Andersen SL, Dumont N, Ackerman E. Preliminary evidence for abnormal cortical development in physically and sexually abused children using EEG coherence and MRI. *Ann NY Acad Sci.* 1997; 821:160–175. [PubMed: 9238202
- 225.** Higgins EM, Peters TJ, du Vivier AW. Smoking, drinking and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1993;129: 749–50.
- 226.** McAleer MA, Mason DL, Cunningham S, et al. Alcohol misuse in patients with psoriasis: identification and relationship to disease severity and psychological distress. *Br J Dermatol.* 2011;164:1256–61.

- 227.** Kirby B, Richards HL, Mason DL, et al. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158:138–40.
- 228.** Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM. Smoking habits in psoriasis: a case controlled study. *Br J Dermatol.* 1992;127:18–21.
- 229.** Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28:730–2.
- 230.** Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135:1490–3.
- 231.** Naldi L, Parazzini P, Brevi A, et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992;127:212–7
- 232.** Gordon KB, Langley RG, Lenardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:598–606.
- 233.** Shikhar R, Heffernan M, Langley RG, et al. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatol Treat.* 2007;18:25–31.
- 234.** Revicki DA, Menter A, Feldman S, et al. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:75.
- 235.** Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, et al. Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *Eur Psychiatry.* 2008;23:421–9.
- 236.** Patarca R, Klimas NG, Lugtendorf S, Antoni M, Fletcher MA. Dysregulated expression of tumor necrosis factor in chronic fatigue syndrome: interrelations with cellular sources and patterns of soluble immune mediator expression. *Clin Infect Dis.* 1994;18(Suppl 1):S147–53.



- 237.** Illman J, Corringham R, Robinson D Jr, et al. Are inflammatory cytokines the common link between cancer-associated cachexia and depression? *J Support Oncol.* 2005;3:37–50.
- 238.** Kimball AB, Yu AP, Signorovitch J, et al. The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:e67–76.
- 239.** Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, et al. Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *Eur Psychiatry.* 2008;23:421–9.
- 240.** Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet.* 2006;367:29–35.
- 241.** Langley RG, Feldman SR, Han C, et al. 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;63:457–65.
- 242.** Tohid H, Aleem D, Jackson C. Major depression and psoriasis: a psychodermatological phenomenon. *Skin Pharmacol Physiol.* 2016;29:220–30.
- 243.** Colgecen E, Celikbilek A, Keskin DT. Cognitive impairment in patients with psoriasis: a cross-sectional study using the Montreal Cognitive Assessment. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17:413–9.
- 244.** Pedraz M, Martin-Velasco AI, Garcia-Marchena N, Araos P, Serrano A, RomeroSanchiz P, et al. Plasma concentrations of BDNF and IGF-1 in abstinent cocaine users with high prevalence of substance use disorders: relationship to psychiatric comorbidity. *PloS One.* 2015;10:e0118610.
- 245.** Suliman S, Hemmings SM, Seedat S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Front Integr Neurosci.* 2013;7:55.
- 246.** Ahmadalipour A, Sadeghzadeh J, Vafaei AA, Bandegi AR, Mohammadkhani R, Rashidy-Pour A. Effects of environmental enrichment on behavioral deficits and alterations in hippocampal BDNF induced by

- prenatal exposure to morphine in juvenile rats. *Neuroscience*. 2015;305:372–83.
- 247.** Park MH, Chang KD, Hallmayer J, Howe ME, Kim E, Hong SC, et al. Preliminary study of anxiety symptoms, family dysfunction, and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met genotype in offspring of parents with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2015;61:81–8.
- 248.** Lembo S, Capasso R, Balato A, Cirillo T, Flora F, Zappia V, et al. MCP-1 in psoriatic patients: effect of biological therapy. *J Dermatolog Treat*. 2014;25:83–6.
- 249.** Harden JL, Lewis SM, Pierson KC, Suarez-Farinas M, Lentini T, Ortenzio FS, et al. CARD14 expression in dermal endothelial cells in psoriasis. *PloS One*. 2014;9: e111255.
- 250.** Oglodek EA, Szota AM, Just MJ, Mos DM, Araszkiwicz A. The MCP-1, CCL-5 and SDF-1 chemokines as pro-inflammatory markers in generalized anxiety disorder and personality disorders. *Pharmacol Rep*. 2015;67:85–9.
- 251.** Perez-Ibave DC, Rodriguez-Sanchez IP, Garza-Rodriguez Mde L, Barrera-Saldana HA. Extrapituitary growth hormone synthesis in humans. *Growth Horm IGF Res*. 2014;24:47–53.
- 252.** Song Y, Zhou D, Wang X. Increased serum cortisol and growth hormone levels in earthquake survivors with PTSD or subclinical PTSD. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:1155–9.
- 253.** Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, Delivanis DA, Sismanopoulos N, Zhang B, et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822: 21–33.
- 254.** Zorrilla EP, Koob GF. The therapeutic potential of CRF1 antagonists for anxiety. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:799–828.
- 255.** Lalmansingh AS, Uht RM. Estradiol regulates corticotropin-releasing hormone gene (*crh*) expression in a rapid and phasic manner that parallels estrogen receptor-alpha and -beta recruitment to a 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate regulatory region of the proximal *crh* promoter. *Endocrinology*. 2008;149: 346–57

- 256.** Baran A, Flisiak I, Jaroszewicz J, Swiderska M. Serum adiponectin and leptin levels in psoriatic patients according to topical treatment. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:134–8.
- 257.** Baran A, Flisiak I, Jaroszewicz J, Swiderska M. Effect of psoriasis activity on serum adiponectin and leptin levels. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32:101–6.
- 258.** Nakajima H, Nakajima K, Nagano Y, Yamamoto M, Tarutani M, Takahashi M, et al. Circulating level of chemerin is upregulated in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2010;60:45–7.
- 259.** Voloshyna I, Mounessa J, Carsons SE, Reiss AB. Effect of inhibition of interleukin-12/23 by ustekinumab on the expression of leptin and leptin receptor in human THP-1 macrophages. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41:308–11.
- 260.** Aly DG, Abdallah IY, Hanafy NS, Elsaie ML, Hafiz NA. Elevated serum leptin levels in nonobese patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:e25–9.
- 261.** Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol.* 2008;144:1571–5.
- 262.** Lakdawala N, Babalola O 3rd, Fedeles F, McCusker M, Ricketts J, Whitaker-Worth D, et al. The role of nutrition in dermatologic diseases: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:677–700.
- 263.** Cheung L, Fisher RM, Kuzmina N, Li D, Li X, Werngren O, et al. Psoriasis skin inflammation-induced microRNA-26b targets NCEH1 in underlying subcutaneous adipose tissue. *J Invest Dermatol.* 2016;136:640–8.
- 264.** Hafner S, Zierer A, Emeny RT, Thorand B, Herder C, Koenig W, et al. Social isolation and depressed mood are associated with elevated serum leptin levels in men but not in women. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36:200–9.
- 265.** Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Research.* 2011;303:691–705.
- 266.** Chiu YG, Shao T, Feng C, Mensah KA, Thullen M, Schwarz EM, et al. CD16 (FcR $\gamma$ III) as a potential marker of osteoclast precursors in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R14.

- 267.** Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2009;54:61–3.
- 268.** Chimenti MS, Triggianese P, Botti E, Narcisi A, Conigliaro P, Giunta A, et al. S100A8/A9 in psoriatic plaques from patients with psoriatic arthritis. *J Int Medical Res.* 2016;44:33–7.
- 269.** Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest.* 2003;111:821–31.
- 270.** Bilgic O, Sivrikaya A, Toker A, Unlu A, Altinyazar C. Serum levels of TWEAK in patients with psoriasis vulgaris. *Cytokine.* 2016;77:10–3.
- 271.** Kiatsurayanon C, Niyonsaba F, Smithrithee R, Akiyama T, Ushio H, Hara M, et al. Host defense (Antimicrobial) peptide, human  $\beta$ -defensin-3, improves the function of the epithelial tight-junction barrier in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2163–73.
- 272.** Postal M, Lapa AT, Sinicato NA, de Oliveira Pelicari K, Peres FA, Costallat LT, et al. Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. *J Neuroinflammation.* 2016;13:5
- 273.** PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211850> February 7, 2019
- 274.** Welsh Adverse Childhood Experiences (ACE) Study, Adverse Childhood Experiences and their association with chronic disease and health service use in the Welsh adult population, Adverse Childhood Experiences and their association with chronic disease and health service use in the Welsh adult population, <http://www.wales.nhs.uk/sitesplus/888/news/37242> (accessed 04 September 2016).
- 275.** Cumulative Childhood Stress and Autoimmun Diseases in Adults. Published in final edited form as: *Psychosom Med.* 2009 February; 71(2): 243–250. doi:10.1097/PSY.0b013e3181907888.

- 276.** Frisancho-Kiss S, Davis SE, Nyland JF, Frisancho JA, Cihakova D, Rose NR, Fairweather D. Cutting Edge: Cross-regulation by TLR4 and T cell Ig mucin-3 determines sex differences in inflammatory heart disease. *J Immunol.* 2007; 178:6710–6714. [PubMed: 17513715]
- 277.** Fairweather D, Frishancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune diseases from a pathological perspective. *Americal Journal of Pathology.* 2008; 173:600–609.
- 278.** Cutolo M, Capellina S, Sulli A, Seriola B, Secchi ME, Villaggio B, Straub RH. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1089:538–547. [PubMed: 17261796]
- 279.** ACE TRAVMA ÖLÇEĞİ- Emdr Terapi Merkezi ( [www.emdrbakirkoy.com](http://www.emdrbakirkoy.com) – ace-travma-olcegi)
- 280.** Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001; 49:1023-1039.
- 281.** Hill J. Childhood trauma and depression. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16:3-6.
- 282.** Waldinger RJ, Schulz MS, Barsky AJ, Ahern DK. Mapping the road from childhood trauma to adult somatization: the role of attachment. *Psychosom Med* 2006; 68:129-135.
- 283.** Herman JL, Perry C, Van der Kolk BA. Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146:490-495.
- 284.** Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, et al: Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010;24(Suppl 2):2-9.
- 285.** Langley RG, Ellis CN: Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician’s Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.
- 286.** Nast A, Schmitt J: Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of

- randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:1040-1.
- 287.** Radtke MA, Reich K, Spehr C, Augustin M: Treatment goals in psoriasis routine care. *Arch Dermatol Res* 2015;307:445-9.
- 288.** Turkderm- Arch Turk Dermatol Venerology 2016;50(Suppl 1):4-6
- 289.** Emel Bülbül Başkan Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.
- 290.** Warren RB, Kleyn CE, Gulliver WP: Cumulative life course impairment in psoriasis: patient perception of disease-related impairment throughout the life course. *Br J Dermatol* 2011;164(Suppl 1):1-14.
- 291.** Reich K, Mrowietz U: Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:566-74.
- 292.** Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, et al: Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(Suppl 2):1-18
- 293.** Turkderm- Arch Turk Dermatol Venerology 2016;50:42-53 Bilaç ve ark. Hastalık şiddeti skorumu
- 294.** Puzenat E, Bronsard V, Prey S, et al: What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(Suppl 2):10-6.
- 295.** Gottlieb AB, Chaudhari U, Baker DG, Perate M, Dooley LT: The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician's Global Assessment (PGA): a comparison. *J Drugs Dermatol* 2003;2:260-6.
- 296.** Feldman SR, Clark AR, Venkat AP, et al: The Self-Administered Psoriasis Area and Severity Index provides an objective measure of psoriasis severity. *Br J Dermatol* 2005;152:382-3.

- 297.** Bonifati C, Berardesca E: Clinical outcome measures of psoriasis. *Reumatismo* 2007;59(Suppl 1):64-7
- 298.** Louden BA, Pearce DJ, Lang W, Feldman SR: A Simplified Psoriasis Area Severity Index (SPASI) for rating psoriasis severity in clinic patients. *Dermatol Online J* 2004;10:7
- 299.** Sampogna F, Sera F, Mazzotti E, et al: Performance of the selfadministered psoriasis area and severity index in evaluating clinical and sociodemographic subgroups of patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:353-8
- 300.** Osterfeld E. Aristotle on the good life and quality of life. In: Nordenfelt L (ed.), *Concepts and Measurement of Quality of Life in Health Care*, Amsterdam, Kluwer, 1994; 19-34.
- 301.** Levine RJ. Quality of life assessments in clinical trials: an ethical perspective. In: Spilker B (editor). *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. 2nd edition. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996; 51:489-95.
- 302.** Gerharz EW and Emberton M. Quality of life research in urology. *World J Urol* 1999; 17: 191- 2.
- 303.** World Health Organization. The constitution of the WHO. *WHO Chronicle*, 1947; 1: 29.
- 304.** Long PH. On the Quantity and Quality of Life. *Med Times*, 88:613-9, 1960.
- 305.** Bowling A. *Measuring Health. A Review of Quality of Life Measurement Scales*. Second edition. Buckingham, Open University Press, 1998.
- 306.** Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care I: Applications and issues in assessment. *BMJ* 1992; 305(6861): 1074-7.
- 307.** Browne JP. Health-related quality-of-life studies in urology: conceptual and methodological considerations. *World J Urol* 1999; 17: 193-8.

- 308.** O'Boyle C. Quality of life assessment: an important indicator of health gain. In: Leahy A, Wiley M (eds). The Irish health system in the 21st century. Dublin, Oak Tree, 1998; 133-155
- 309.** Ganz P, Reuben D. Assessment of health status and outcomes: Quality of life and geriatric assessment. In: Hunter C, Johnson K, Muss H (eds), Cancer in the Elderly. New York, Marcel Dekker Inc., 2000.
- 310.** Kaliteli Yaşamın Felsefesi, Prof.Dr. Nejat Bozkurt, İstanbul Ticaret Üniversitesi Dergisi.
- 311.** Hasan Ali Yücel Klasikler Dizisi, Çeviren: Sabahattin Eyüboğlu, Ömer Hayyam Dörtlükler (Rubailer)-Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları
- 312.** Atay S. Dermatolojide Yaşam Kalitesi. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. Dermatoloji ve Halk Sağlığı Özel Sayısı;2019:27-34.
- 313.** Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210-216.
- 314.** Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T: Critical review of generic and dermatology- specific health-related quality of life instruments. J Invest Dermatol 2007; 127: 2726– 2739.
- 315.** Demircay Z, Senol A, Seckin D, Demir F. (Reliability of Turkish version of acne quality of life scale in patients with acne vulgaris). Turkderm 2006;40(2):94-97
- 316.** Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. J Am Acad Dermatol 2006; 54(4): 685-704.
- 317.** Whalley D, McKenna SP, Dewar AL, Erdman RA, Kohlmann T, Niero M, Cook SA, Crickx B, Herdman MJ, Frech F, Van Assche D. A new instrument for assessing quality of life in atopic dermatitis: international development of the Quality of Life Index, for Atopic Dermatitis (QoLIAD). Br J Dermatol 2004; 150(2): 274-283.
- 318.** Baiardini I, Pasquali M, Braidò F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, Braga M, Lombardi C, Fassio O, Canonica GW. A new tool to evaluate the



- impact of chronic urticaria quality of life questionnaire (CUQoL). *Allergy* 2005; 60(8): 1073-1078.
- 319.** Dolte KS, Girman CJ, Hartmaier S, Roberts J, Bergfeld W, Waldstreicher J. Development of a health-related quality of life questionnaire for women with androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25(8): 637-642.
- 320.** Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, Feldman SR, Chren MM. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol* 2003; 149(3): 572-577.
- 321.** Warshaw EM, Foster JK, Cham PM, Grill JP, Chen SC. NailQoL: a quality-of-life instrument for onychomycosis. *Int J Dermatol* 2007; 46(12): 1279-1286.
- 322.** . Finlay AY. Quality of Life Indices. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 143- 148.
- 323.** Montgomery K, Norman P, Messenger AG, Thompson AR. The importance of mindfulness in psychosocial distress and quality of life in dermatology. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):930-936.
- 324.** . Morgan M, McCreedy R, Simpson J: Dermatology quality of life scales- a measure of impact of skin diseases. *Br J Dermatol* 1997;136:202-206.
- 325.** Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1300-1307.
- 326.** Esen Acıöz, Gonca Gökdemir, Adem Köşlü Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, *Turkderm*, 2003; 37: (1) Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide yaşam kalitesi. *TÜRKDERM* 2003; 37: 16-23
- 327.** Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis--an index of disability. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12(1): 8-11.
- 328.** Dahlberg LL, Krug EG. Violence; a global health problem. In: Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R., editors. *World report on violence and health*. Geneva: World Health Organization; 2002.

- 329.** B. Ulukol, A. Köseli. Çocuğa Karşı Şiddetin Göstergelerle İzlenmesi Eğitimi Katılımcı El Kitabı. [Training on Monitoring Violence Against Children With Indicators – Participant’s manual] Ankara: United Nations Child and Education Fund (UNICEF) Türkiye Temsilciliği [Representation in Turkey];2013.
- 330.** D. Sethi, M. Bellis, K. Hughes, R. Gilbert, F. Mitis, G. Galea, editors. European report on preventing child maltreatment. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013.
- 331.** Preventing child maltreatment in Europe: a public health approach Policy Briefing. Rome: World Health Organization European Centre for Environment and Health; 2007. (EUR/07/50631214; [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0012/98778/E90618.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/98778/E90618.pdf), accessed 16 January 2014).
- 332.** Türkiye Büyük Millet Meclisi[Turkish Grand National Assembly]. Kayıp Çocuklar Başta Olmak Üzere Çocukların Mağdur Olduğu Sorunların Araştırılarak Alınması Gereken Önlemlerin Belirlenmesi Amacıyla Kurulan Meclis Araştırma Komisyonu Raporu [Commission researchreport on the inquiry of problems victimizing children, particularly missing children, and identification of measures to be taken]; 2010.
- 333.** World Health Organization and International Society for Prevention of Child Abuse and Neglect. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. Geneva: World Health Organization; 2006.
- 334.** Runyan D, Wattam C, Ikeda R, Hassan F, Ramiro L. Child abuse and neglect by parents and other caregivers. In: Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R, editors. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization; 2002.
- 335.** Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Child Maltreatment 1: Burden and consequences of child maltreatment in highincome countries. Lancet; 2009; 373: 68–81. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61706-7.

- 336.** Gilbert R, Kemp A, Thoburn J, Sidebotham P, Radford L, Glaser D, MacMillan HL. Child Maltreatment 2: Recognising and responding to child maltreatment. *Lancet*; 2009; 373: 167– 180. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61707-9.
- 337.** Grych JH, Jouriles EN, Swank PR, McDonald R, Norwood WD. Patterns of adjustment among children of battered woman. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 2000; 68 (1): 84–94. doi: 10.1037//0022-006x.68.1.84.
- 338.** Edleson JL. Children's Witnessing of Adult Domestic Violence. *Journal of Interpersonal Violence*; 1999; 14: 839–870. doi: 10.1177/088626099014008004.
- 339.** Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults the adverse childhood experiences (ACE) study. *American Journal of Preventive Medicine*; 1998;14:245–258. doi:10.1016/S0145-2134(03)00105-4.
- 340.** Brown DW, Anda RF, Tiemeier H, Felitti VJ, Edwards VJ, Croft JB, et al. Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. *American Journal of Preventive Medicine*; 2009; 37(5): 389–396. doi: 10.1016/j.amepre.2009.06.021.
- 341.** Ramiro LS, Madrid BJ, Brown DW. Adverse childhood experiences (ACE) and health-risk behaviors among adults in a developing country setting. *Child Abuse & Neglect*; 2010; 34: 842–855. doi: 10.1016/j.chiabu.2010.02.012.
- 342.** Ford ES, Anda RF, Edwards VJ, Perry GS, Zhao G, Li C et al. Adverse childhood experiences and smoking status in five states. *Preventive Medicine*; 2011; 53: 188–193. doi: 10.1016/j.ypped.2011.06.015.
- 343.** Ulukol B, Oral R. Child Poverty and Neglect in Turkey. In: Dubowitz H. *World perspectives on child abuse*. 10th edition. Istanbul: International Society for Prevention of Child Abuse and Neglect; 2012: 36–39.

- 344.** Kuş G, Çocuk ihmaline yol açabilecek risk faktörlerinin ve hekimlerin çocuk ihmaline ilişkin farkındalığının belirlenmesi [Identifying risk factors on child neglect and determining the level of awareness among physicians on child neglect], [thesis]Ankara: Ankara Üniversitesi; 2013.
- 345.** Dubowitz H, Newton RR, Litrownik AJ, Lewis T, Briggs EC, Thompson R,et.al. Examination of a conceptual model of child neglect. *Child Maltreatment*; 2005; 10 (2): 173–189. doi: 10.1177/1077559505275014.
- 346.** Neigh GN, Gillespie CF, Nemeroff CB. The neurobiological toll of child abuse and neglect. *Trauma, Violence, & Abuse*; 2009; 10 (4): 389–410. doi: 10.1177/1524838009339758.
- 347.** Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental Psychobiology*; 2010; 52: 671–690. doi: 10.1002/dev.20494.
- 348.** Goodwin RD, Stein MB. Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychological Medicine*; 2004; 34: 509–520. doi: 10.1017/S003329170300134X. 68
- 349.** Manly JT, Oshri A, Lynch M, Herzog M, Wortel S. Child neglect and the development of externalizing behavior problems: associations with maternal drug dependence and neighborhood crime. *Child Maltreatment*; 2012; 18(1): 17-29. doi: 10.1177/1077559512464119.
- 350.** Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Croft JB, Edwards VJ, Giles WH. Growing up with parental alcohol abuse: exposure to childhood abuse, neglect, and household dysfunction. *Child Abuse & Neglect*; 2001; 25: 1627–1640. doi: 10.1016/S0145-2134(01)00293-9.
- 351.** Niederkrotenthaler T, Floderus B, Alexanderson K, Rasmussen F, Mittendorfer-Rutz E. Exposure to parental mortality and markers of morbidity, and the risks of attempted and completed suicide in offspring: an analysis of sensitive life periods. *Journal of Epidemiology and Community Health*; 2012;66: 233–239. doi: 10.1136/jech.2010.109595.
- 352.** Goodman SH, Rouse MH, Connell AM, Broth MR, Hall CM, Heyward D. Maternal depression and child psychopathology: a meta-analytic review.

- ClinicalChild and Family Psychology Review; 2011; 14:1–27. doi: 10.1007/s10567-010-0080-1.
- 353.** Junger M, Greene J, Schipper R, Hesper F, Estourgie V. Parental Criminality, Family Violence and Intergenerational Transmission of Crime Within a Birth Cohort. *European Journal on Criminal Policy and Research*; 2013; 19:117–133. doi:10.1007/s10610-012-9193-z.
- 354.** Appleyard K, Berlin LJ, Rosanbalm KD, Dodge KA. Preventing early child maltreatment: implications from a longitudinal study of maternal abuse history, substance use problems, and offspring victimization. *Prevention Science*; 2011; 12:139–149. doi: 10.1007/s11121-010-0193-2.
- 355.** Schleider JL, Chorpita BF, Weisz JR. Relation between parent psychiatric symptoms and youth problems: moderation through family structure and youth gender. *Journal of Abnormal Child Psychology*; 2014; 42:195–204. doi: 10.1007/s10802-013-9780-6.
- 356.** Derzon JH. The correspondence of family features with problem, aggressive, criminal, and violent behavior: a meta-analysis. *Journal of Experimental Criminology*; 2010; 6:263–292. doi: 10.1007/s11292-010-9098-0.
- 357.** Fantuzzo JW, Fusco RA. Children’s direct exposure to types of domestic violence crime: a population-based investigation. *Journal of Family Violence*; 2007; 22:543–552. doi: 10.1007/s10896-007-9105-z.
- 358.** Holt S, Buckley H, Whelan S. The impact of exposure to domestic violence on children and young people: A review of the literature. *Child Abuse & Neglect*; 2008; 32: 797–810. doi: 10.1016/j.chiabu.2008.02.004. 69
- 359.** Bynum L, Griffin T, Ridings L, Wynkoop KS, Anda RF, Edwards V et al. Adverse childhood experiences reported by adults — five states, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; 2010; 59:
- 360.** Akmatov MK. Child abuse in 28 developing and transitional countries—results from the multiple indicator cluster surveys. *International Journal of Epidemiology*; 2011; 40(1):219–227. doi: 10.1093/ije/dyq168.

- 361.** Ağirtan CA, Akar T, Akbaş S, Akdur R, Aydın C, Aytar G et al. Contributing Multidisciplinary Teams. Establishment of interdisciplinary child protection teams in Turkey 2002–2006: Identifying the strongest link can make a difference. *Child Abuse & Neglect*; 2009; 33: 247– 255.
- 362.** Ulukol B. Sarsılmış Bebek Sendromu[Shaken Baby Syndrome]. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Surgery, Çocuklarda Travma Özel Sayısı*; 2008; 1 (1): 28–36.
- 363.** Flaherty EG, Perez-Rossello JM, Levine MA, Hennrikus WL, The American Academy of Pediatrics Committee on child abuse and neglect, section on radiology, section on endocrinology, and section on orthopaedics and the society for paediatric radiology. Evaluating children with fractures for child physical abuse. *Pediatrics*; 2014;133:e477–e489.
- 364.** Springer KW. Childhood physical abuse and midlife physical health: Testing a multipathway life course model. *Social Science & Medicine* 2009; 69: 138–146.
- 365.** Springer KW, Sheridan J, Kuo D, Carnes M. Long-term physical and mental health consequences of childhood physical abuse: Results from a large population-based sample of men and women. *Child Abuse & Neglect*; 2007; 31: 517–530.
- 366.** Bellis MA, Lowey H, Leckenby N, Hughes K, Harrison D. Adverse childhood experiences: retrospective study to determine their impact on adult health behaviours and health outcomes in a UK population. *Journal of Public Health*; 2014;36(1):1– 11.doi:10.1093/pubmed/fdt038.
- 367.** Goodwin RD, Hoven CW, Murison R, Hotopf M. Association between childhood physical abuse and gastrointestinal disorders and migraine in adulthood. *American Journal of Public Health*; 2003; 93(7): 1065–1067. doi: 10.2105/AJPH.93.7.1065.
- 368.** Dube S, Fairweather Di Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosomatic Medicine*; 2009;71:243–250

- 369.** Sachs-Ericsson N, Kendall-Tackett K, Hernandez A. Childhood abuse, chronic pain, and depression in the National Comorbidity Survey. *Child Abuse & Neglect*; 2007; 31: 531–547.
- 370.** Teicher MH, Samson JA, Polcari A, McGreenery CE. Sticks, Stones, and Hurtful Words: Relative Effects of Various Forms of Childhood Maltreatment. *American Journal of Psychiatry*; 2006; 163: 993–1000.
- 371.** Norman RE, Byambaa M, Vos T, De R, Butchart A, Scott J. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *Public Library of Science Medicine*; 2012; 9(11)doi: 10.1371/journal.pmed.1001349.
- 372.** Merrill LL, Guimond JM, Thomsen Cj, Miller JS. Child sexual abuse and number of sexual partners in young women: The role of abuse severity, coping style, and sexual functioning. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 2003; 71 (6): 987–996.
- 373.** Cicchetti D, Rogosch FA, Gunnar MR, Toth SL. The differential impacts of early physical and sexual abuse and internalizing problems on daytime cortisol rhythm in school-aged children. *Child Development*; 2010; 81(1):252–269.
- 374.** Chapman DP, Whitfield CL, Felitti VJ, Dube SR, Edwards VJ, Anda RF. Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *Journal of Affective Disorders*; 2004; 82: 217–225.
- 375.** Silverman AB, Reinherz HZ, Giaconia RM. The long-term sequelae of child and adolescent abuse: A longitudinal community study. *Child Abuse & Neglect*; 1996; 20 (8): 709–723
- 376.** Kendler KS, Bulik CM, Silberg J, Hettema JM, Myers J, Prescott CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance abuse disorders in women: an epidemiological and cotwin control analysis. *Archives of General Psychiatry*; 2000; 57:953–959.
- 377.** Dube SR, Felitti VJ, Dong M, Chapman DP, Giles WH, Anda RF. Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit

- drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics*;2003; 111:564–572.
- 378.** Strine TW, Dube SR, Edwards VJ, Prehn AW, Rasmussen S, Wagenfeld M et al. Associations between adverse childhood experiences, psychological distress and adult alcohol problems. *American Journal of Health Behavior*; 2012;36(3):408–423.
- 379.** Gershoff ET. Corporal punishment by parents and associated child behaviors and experiences: a meta-analytic and theoretical review. *Psychological Bulletin*; 2002;128 (4): 539–579.
- 380.** Sousa C, Herrenkohl TI, Moylan CA, Tajima EA, Klika JB, Herrenkohl RC et al. Longitudinal study on the effects of child abuse and children’s exposure to domestic violence, parentchild attachments, and antisocial behavior in adolescence. *Journal of Interpersonal Violence*; 2011; 26(1): 111–136.
- 381.** Benda BB. Corwyn RF. The effect of abuse in childhood and in adolescence on violence among adolescents. *Youth Society*; 2002;33 (3): 339–365doi: 10.1177/0044118X02033003001.
- 382.** Salzinger S, Rosario M, Feldman RS. Physical child abuse and adolescent violent delinquency: the mediating and moderating roles of personal relationships. *Child Maltreatment*; 2007: 12 (3): 208–219.
- 383.** Guterman NB. Enrollment strategies in early home visitation to prevent physical child abuse and neglect and the “universal versus targeted” debate: a meta-analysis of population-based and screening-based programs. *Child Abuse & Neglect*; 1999; 23(9): 863– 890.
- 384.** MacLeod J, Nelson G. Programs for the promotion of family wellness and the prevention of child maltreatment: a meta-analytic review. *Child Abuse & Neglect*; 2000; 24(9): 1127– 1149.
- 385.** Uzm., Psikiyatri Bl., 2 Doç., Dermatoloji Bl., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. Dr. Sibel Mercan, e-posta: [rmercan@superonline.com](mailto:rmercan@superonline.com), *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17(4):305-313



- 386.** Fan X, Xiao FL, Yang S, et al: Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:762-5.
- 387.** Kumar B, Jain R, Sandhu K, et al: Epidemiology of childhood psoriasis: A study of 419 patients from northern India. *Int J Dermatol* 2004;43:654-8.
- 388.** Nyfors A, Lemholt K: Psoriasis in children. A short review and survey of 245 cases. *Br J Dermatol* 1975;92:437-42.
- 389.** Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K: Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 2001;18:188-98.
- 390.** Al-Fouzan AS, Nanda A: A survey of childhood psoriasis in Kuwait. *Pediatr Dermatol* 1994;11:116-9.
- 391.** Nanda A, Al-Fouzan AS, El-Kashlan M, et al: Salient features and HLA markers of childhood psoriasis in Kuwait. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:147-51.
- 392.** Müge Güler Özden Çocukluk Çağında Psoriasis, *Türk derm* 2011; 45 Özel Sayı 2: 127-32
- 393.** Uzun ve ark. Psikodermatoloji. *Turk J Dermatol* 2014; 1: 1-6
- 394.** Beneath the Skin: The Relationship Between Psychological Distress and the Immune System in Patients with Psoriasis, *EMJ Dermatol.* 2018;6[1]:108-117.
- 395.** Arborelius L et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999;160(1):1-12.
- 396.** Richards HL et al. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005;153(6):1114-20.
- 397.** Arnetz BB et al. Stress and psoriasis: Psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. *Psychosom Med.* 1985;47(6):528-41.
- 398.** Brunoni AR et al. Psoriasis severity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: Results from the CALIPSO study. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(12):1102-6.

- 399.** Effect of an Educational and Psychological Intervention on Knowledge and Quality of Life among patients with Psoriasis, *Indian Dermatol Online J.* 2018 Jan-Feb; 9(1): 27–32. , Padmavathi Nagarajan and Devinder Mohan Thappa<sup>1</sup>
- 400.** Jankowiak B, Krajewska-Kulak E, Van Damme-Ostapowicz K, Wronska I, Lukaszuk C, Niczyporuk W, et al. The need for health education among patients with psoriasis. *Dermatol Nurs.* 2004;16:439–44. [PubMed] [Google Scholar]
- 401.** Lanigan SW, Layton A. Level of knowledge and information sources used by patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 1991;125:340–2. [PubMed] [Google Scholar]
- 402.** Almuneef et al. *International Journal for Equity in Health* (2017) 16:90 , Gender-based disparities in the impact of adverse childhood experiences on adult health: findings from a national study in the Kingdom of Saudi Arabia
- 403.** H.E. Alcala et al. / *Women's Health Issues* 27-6 (2017) 625 –631, Gender Differences in the Association between Adverse Childhood Experiences and Cancer
- 404.** P.W. Schnarrs, et al. *Journal of Psychiatric Research* 119 (2019) 1–6, Differences in adverse childhood experiences (ACEs) and quality of physical and mental health between transgender and cisgender sexual minorities
- 405.** Vanessa Sacks, MPP, and David Murphey, PhD, The prevalence of adverse childhood experiences, nationally, by state, and by race/ethnicity, *Research Brief* , February 2018 Publication #2018-03
- 406.** Danese A, Baldwin JR. Hidden wounds? inflammatory links between childhood trauma and psychopathology. *Annu Rev Psychol.* 2017;68:517–544
- 407.** Snast I, Reiter O, Atzmony L, et al. Psychological stress and psoriasis. A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;9.

- 408.** Lampe A. The prevalence of childhood sexual abuse, physical abuse and emotional neglect in Europe/ prävalenz von sexuellem mißbrauch, physischer mißhandlung und emotionaler vernachlässigung in Europa. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*. 2002;48(4):370–380.
- 409.** Infurna MR, Reichl C, Parzer P, et al. Associations between depression and specific childhood experiences of abuse and neglect: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;190:47–55.
- 410.** Powers A, Ressler KJ, Bradley RG. The protective role of friendship on the effects of childhood abuse and depression. *Depress Anxiety*. 2009;26(1):46–53.
- 411.** Mohammadi MR, Zarafshan H, Khaleghi A. Child abuse in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Psychiatr*. 2014;9(3):118–110.
- 412.** Afifi TO, Sareen J, Fortier J, et al. Child maltreatment and eating disorders among men and women in adulthood: results from a nationally representative United States sample. *Int J Eat Disord*. 2017;50(11):1281–1296.
- 413.** My ACE Scores Are High. How About Yours? BY DAWN DEBIOS IN COLUMNS, LEMME TEL YA, A COLUMN BY DAWN DEBIOS. JULY 17, 2019(<https://lamberteatonnews.com/2019/07/17/ace-scores-high-childhood-trauma-hla-b27-genetic/> )
- 414.** Fairweather D, Rose NR. Women and autoimmune diseases. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:2005–2011. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 415.** Frisancho-Kiss S, Nyland JF, Davis SE, Frisancho JA, Barrett MA, Rose NR, Fairweather D. Sex differences in coxsackievirus B3-induced myocarditis: IL-12R $\beta$ 1 signaling and IFN- $\gamma$  increase inflammation in males independent from STAT4. *Brain Res*. 2006;1126:139–147. [PubMed] [Google Scholar]
- 416.** Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Yusung SA, Barrett MA, Gatewood SJL, Davis SE, Njoku DB, Rose NR. IFN- $\gamma$  protects against chronic viral

myocarditis by reducing mast cell degranulation, fibrosis, and the profibrotic cytokines TGF- $\beta_1$ , IL-1 $\beta$ , and IL-4 in the heart. *Am J Pathol.* 2004;165:1883–1894. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

417. Finkelhor D, Hotaling G, Lewis IA, Smith C. Sexual abuse in a national survey of adult men and women: prevalence, characteristics, and risk factors. *Child Abuse Negl.* 1990;14:19–28. [PubMed] [Google Scholar]
418. MacMillan HL, Fleming JE, Trocme N, Boyle MH, et al. Prevalence of child physical and sexual abuse in the community: results from the Ontario Health Supplement. *JAMA.* 1997;278:131–5. [PubMed] [Google Scholar]
419. Brembilla et al, IL-17s Family Members in Psoriasis, *Frontiers in Immunology*, August 2018, volume 9, article 1682
420. A. Nadeem et al. Cytokine 97 (2017) 14–24, IL-17A causes depression-like symptoms via NF $\kappa$ B and p38MAPK signaling pathways in mice: Implications for psoriasis associated depression
421. Alpsyoy E, Ozcan E, Cetin L, et al. Is the efficacy of topical corticosteroid therapy for psoriasis vulgaris enhanced by concurrent moclobemide therapy? A double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:197–200.
422. D’Erme AM, Zanieri F, Campolmi E et al. Therapeutic implications of adding the psychotropic drug escitalopram in the treatment of patients suffering from moderate–severe psoriasis and psychiatric comorbidity: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 (Epub ahead of print).
423. Hemlock C, Rosenthal JS, Winston A. Fluoxetine-induced psoriasis. *Ann Pharmacother.* 1992;26: 211–2.
424. Tan Pei Lin L, Kwek SK. Onset of psoriasis during therapy with fluoxetine. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32:446.e9–10.
425. Tamer E, Gur G, Polat M, Alli N. Flare-up of pustular psoriasis with fluoxetine: possibility of a serotonergic influence? *J Dermatol Treat.* 2009; 20:137–40.

- 426.** Cox NH, Gordon PM, Dodd H. Generalized pustular and erythrodermic psoriasis associated with bupropion treatment. *Br J Dermatol.* 2002;146:1061–3.
- 427.** Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2005;50:10–15.
- 428.** Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T, et al. 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;60:625–32.
- 429.** Gaston L, Crombez JC, Joly J, et al. Efficacy of imagery and meditation techniques in treating psoriasis. *Imagin Cogn Pers.* 1988;8:25–38.
- 430.** Vedhara K, Morris RM, Booth R, et al. Changes in mood predict disease activity and quality of life in patients with psoriasis following emotional disclosure. *J Psychosom Res.* 2007;62:611–9.
- 431.** Paradisi A, Abeni D, Finore E, et al. Effect of written emotional disclosure interventions in persons with psoriasis undergoing narrow band ultraviolet B phototherapy. *Eur J Dermatol.* 2010;20:599–605.
- 432.** Papadopoulos L. Psychological therapies for dermatological problems. In: Walker C, Papadopoulos L, editors. *Psychodermatology: the psychological impact of skin disorders.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 29–43.
- 433.** Tausk F, Whitmore S. A pilot study of hypnosis in the treatment of patients with psoriasis. *Psychother Psychosom.* 1999;68:221–5.
- 434.** Price ML, Mottahedin I, Mayo PR. Can psychotherapy help patients with psoriasis? *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:114–7.
- 435.** Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. Psychological stress, distress and disability in patients with psoriasis: consensus and variation in the contribution of illness perceptions, coping and alexithymia. *Br J Clin Psychol.* 2002;41:157–74.

- 436.** Rapp SR, Cottrell CA, Leary MR. Social coping strategies associated with quality of life decrements among psoriasis patients. *Br J Dermatol.* 2001;145:610–6.
- 437.** Wahl A, Hanestad BR, Wiklund I, Moum T. Coping and quality of life in patients with psoriasis. *Qual Life Res.* 1999;8:427–33.
- 438.** Scharloo M, Kaptein AA, Weinman J, et al. Patients' illness perceptions and coping as predictors of functional status in psoriasis: a 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2000;142:899–907.
- 439.** Fortune DG, Richards HL, Kirby B, et al. A cognitivebehavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol.* 2002;146:458–65.
- 440.** Zacharie R, Oster H, Bjerring P, Kragballe K. Effects of psychologic intervention on psoriasis: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:1008–15.
- 441.** .Department of Health (2011). No Health Without Mental Health: A cross-government mental health outcomes strategy for people of all ages. <http://www.dh.gov.uk/health/2011/07/mentalhealth-strategy>. (Accessed June 21, 2013).
- 442.** Gupta et al. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: A prospective study *J AM ACADDERMATOL* 1993;28:730-2.)
- 443.** S. Kaddu, S. Hödl and H.P. Soyer, Review, Histopathology of Psoriasis, *Acta dermatovenerologica A.P.A* vol 8, 99, no 3

#### 14. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>PAŞİP</b>    | :Psoriasis Aktivite ve Şiddet İndeksi                 |
| <b>PASİP</b>    | :Psoriasis Area and Severity Index                    |
| <b>ACE:</b>     | :Adverse Childhood Experiences                        |
| <b>ACE</b>      | :Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimleri                    |
| <b>DLQI</b>     | :Dermatology Life Quality Index                       |
| <b>DYKİ</b>     | :Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi                     |
| <b>TAQ</b>      | :Travmatik Öncül Anketi                               |
| <b>CDC</b>      | :Centers for Diseases Control and Prevention          |
| <b>CDC</b>      | :Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri                |
| <b>KP</b>       | :Kaiser Permanente                                    |
| <b>UNICEF</b>   | :Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu                       |
| <b>HPA</b>      | :Hipotalamik-Pituiter- Adrenal                        |
| <b>CRP</b>      | :C-Reaktif Protein                                    |
| <b>ABD</b>      | :Amerika Birleşik Devletleri                          |
| <b>IL</b>       | :İnterlökin   |
| <b>HLA</b>      | :Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijen)      |
| <b>Th</b>       | :T helper   |
| <b>TNF</b>      | :Tümör Nekrozis Faktör                                |
| <b>WHO</b>      | :Dünya Sağlık Örgütü                                  |
| <b>DGD</b>      | :Doktorun Global Değerlendirmesi                      |
| <b>VYA</b>      | :Vücut Yüzey Alanı                                    |
| <b>PGA</b>      | :Pyhisican's Global Assessment                        |
| <b>PGA</b>      | :Hekimin Global Değerlendirmesi                       |
| <b>LS-PGA</b>   | :Lattice System – PGA / Kafes Sistemi- PGA            |
| <b>SPASI</b>    | :Birleştirilmiş Psoriasis Aktivite ve Şiddet İndeksi  |
| <b>SPI</b>      | :Salford Psoriasis İndeksi                            |
| <b>ISPCAN</b>   | :Uluslararası Çocuk İhmal ve İstismarı Önleme Birliği |
| <b>ICAST</b>    | :Çocuk İstismarı Tarama Araçları                      |
| <b>ICAST-CH</b> | :Çocuk İstismarı Tarama Araçları / Çocuk/Genç erişkin |
| <b>ICAST-P</b>  | :Çocuk İstismarı Tarama Araçları/ ebeveyn             |
| <b>ICAST-R</b>  | :Geçmiş Yönelik Çocuk İstismarı Tarama Araçları       |
| <b>CUT-OFF</b>  | :Kesme Değeri   |
| <b>SF-36</b>    | :Kısa Form-36   |

|               |   |
|---------------|---|
| <b>PLSI</b>   | :Psoriasis Life Stress Inventory/ Psoriasis Yaşam Stres Envanteri |
| <b>PDI</b>    | :Psoriasis Disability Index                                       |
| <b>TSSB</b>   | :Travma Sonrası Stres Bozukluğu                                   |
| <b>STAI</b>   | :Spielberger State- Sürekli Kaygı Envanteri                       |
| <b>BD</b>     | :Beck Depresyon Ölçeği  |
| <b>CGRP</b>   | :Kalsitonin Gen ilişkili Protein                                  |
| <b>VIP</b>    | :Vazoaktif İntestinal Peptid                                      |
| <b>S-P</b>    | :Substance P, P maddesi   |
| <b>NGF</b>    | :Nöron Büyüme Faktörü   |
| <b>PsA</b>    | :Psoriatik Artrit   |
| <b>CRH</b>    | :Kortikotropin Saliverici Hormon                                  |
| <b>ACTH</b>   | : Adrenokortikotropik Hormon                                      |
| <b>SDÖ-45</b> | : Semptom Değerlendirme Ölçeği-45                                 |
| <b>LnRNA</b>  | :Uzun kodlanmayan RNA   |
| <b>SnP</b>    | :Tek nükleotid polimorfizmi                                       |
| <b>FAE</b>    | : Fumarik asit esterleri  |
| <b>DMF</b>    | :Dimetil Fumarat  |
| <b>MEF</b>    | :Monoetil Fumarat   |
| <b>MiR</b>    | :Mi RNA   |
| <b>TIMP</b>   | :Matriks Metaloproteaz 3 İnhibitörü                               |



## 15. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

### Şekiller Dizini

|   |    |
|---|----|
| <b>Şekil 1.a.</b> Psoriasiform hiperplazi, parakeratotik odakta nötrofiller (Hematoksilen-Eozin 50X)  | 21 |
| <b>Şekil 1.b.</b> Dermal papillalarda tortioz, elonge vasküler yapılar, epidermiste odaksal granuler tabaka kaybı, spinoz tabakadaKogoj'un spongioform püstülleri (Hematoksilen-Eozin 250X)                                     | 22 |
| <b>Şekil 2.a.</b> Belirgin psoriasiform epidermal hiperplazi, hipogranulozis, stratum korneumda nötrofillerle birlikte konfluen parakeratozis (Hematoksilen- Eozin 50X)   | 22 |
| <b>Şekil 2.b.</b> Epidermisin alt tabakalarında soluk sitoplazmalı keratinositler ile birkaç lenfosit (Hematoksilen-Eozin 250X)   | 23 |
| <b>Şekil 3.a.</b> Kompakt ortokeratoz ve akantozis, geç plak psoriasis lezyonu(Hematoksilen- Eozin 50X)   | 23 |
| <b>Şekil 3.b.</b> Yüksek büyütmede fokal hipergranulozis ve üst dermiste daha çok lenfosit ve histiyositlerden oluşan infiltratlar (Hematoksilen- Eozin 250X)   | 24 |
| <b>Şekil 4.a.</b> Püstüler psoriasis, yüksek yoğunlukta nötrofil odakları üst epidermis yarısında (Kogojun spongioform püstülleri) ve stratum spinozumda nötrofillik lezyonlar (Munroe mikroabseleri) (Hematoksilen- Eozin 50X) | 24 |
| <b>Şekil 4.b.</b> Üst epidermiste spongioform püstüler odaklar (Kogojun spongioform püstülleri (Hematoksilen- Eozin 250X)   | 25 |
| <b>Şekil 5.a.</b> Eritrodermik psoriasis, nötrofil içeren parakeratoz ve epidermal hiperplazi, hafif düzeyde inflamatuvar hücre ekzositozu, üst epidermiste süperfisyel vasküler dilatasyon (Hematoksilen- Eozin 50X)           | 25 |
| <b>Şekil 5.b.</b> Bir miktar parakeratoz odağın epidermal yüzeye yapışmaması, Eritrodermik Psoriasis (Hematoksilen- Eozin 100x)   | 26 |
| <b>Şekil 6</b> ACE ve Bileşenleri (ACE)   | 56 |
| <b>Şekil 7.</b> ACE komorbiditeleri   | 63 |
| <b>Şekil 8</b> ACE Gelişim ve Etkileme evreleri   | 64 |
| <b>Şekil 9.</b> ACE-TR anketi   | 72 |

### 15.1 Fotoğraflar Dizini

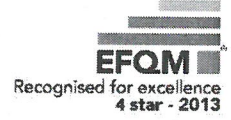
|  |    |
|--|----|
| <b>Fotoğraf 1</b> Gövdede psoriatik plak, Woronoff halkası | 34 |
|--|----|

## 16. TABLOLAR DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1:</b> Proteinlerin psoriasis ve anksiyete bozukluğuna alfabetik olarak bağlantıları. İşlevler NCBI'ye göre listelenmiştir | 69 |
| <b>Tablo 2:</b> Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, DYKI  | 85 |
| <b>Tablo 3:</b> Hasta Gruplarının Sosyo-Demografik Özellikleri  | 87 |
| <b>Tablo 4:</b> Hasta Gruplarının Sosyo-Demografik Özellikleri  | 87 |
| <b>Tablo 5:</b> Psoriasis tiplerine göre PASI, DYKI ve ACE ortalama dağılımı  | 88 |
| <b>Tablo 6:</b> Psoriasis tiplerine göre hasta yüzdeleri  | 88 |
| <b>Tablo 7:</b> Kadın ve erkeklerde PASI, DYKI, ACE karşılaştırması   | 89 |
| <b>Tablo 8:</b> PASI, ACE, DYKI karşılaştırılması   | 89 |
| <b>Tablo 9:</b> ACE skor dağılımına göre hasta grupları   | 89 |
| <b>Tablo 10:</b> ACE skoru değerine göre kadın/erkek oranı  | 90 |
| <b>Tablo 11:</b> ACE skorunun PASI ve DYKI ile karşılaştırılması  | 90 |



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU




Sayı : 78017789/050.01.04/ 1135459  
Konu : Etik Kurul

08/08/2019

**Sayın Prof. Dr. Ümit TÜRSEN**  
**Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü**  
**Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi**

Sorumluluğunuzda yapılması tasarlanan "Psoriasis Hastalarında Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimlerinin Araştırılması" adlı araştırmaya ilişkin 07/08/2019 tarihli ve 2019/350 sayılı Kurul Kararı ile Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz/rica ederim.

  
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  
Kurul Başkanı

**EKLER:**

- 1- Kurulun 07/08/2019 tarihli ve 2019/350 sayılı kararı (1 sayfa)
- 2- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 sayfa)

**T.C.**  
**MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

| Karar Tarihi | Toplantı Sayısı | Karar Sayısı |
|--------------|-----------------|--------------|
| 07/08/2019   | 15              | 350          |

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ümit TÜRSEN'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Psoriasis Hastalarında Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimlerinin Araştırılması" adlı araştırma için hazırlanmış olan ve 29/07/2019 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

İmza  
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  
Başkan

İmza  
Prof. Dr. Selma ÜNAL  
Başkan Yardımcısı

İmza  
Prof. Dr. F. Özlem KANDEMİR  
Üye

İmza  
Prof. Dr. Olgu HALLIOĞLU KILINÇ  
Üye

İmza  
Prof. Dr. Murat BOZLU  
Üye

İmza  
Prof. Dr. M. Sami SERİN  
Üye

(Katılmadı)  
Prof. Dr. Bahar TAŞDELEN  
Üye

İmza  
Doç. Dr. Nimet KARAGÜLLE  
Üye

İmza  
Prof. Dr. İsmail ÜN  
Üye

İmza  
Dr. Öğr. Üyesi M. Türkan IŞIK  
Üye

İmza  
Dr. Öğr. Üyesi Nalan TİFTİK  
Üye

İmza  
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AZİZOĞLU  
Üye

(Katılmadı)  
Dr. Öğr. Üyesi Özge KURMUŞ  
Üye

(Katılmadı)  
H. Betül LEVENT ERDAL  
Üye

(Katılmadı)  
Lale DAĞLI  
Üye

  
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  
Başkanı  
ASLI GİBİDİR

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Psoriasis Hastalarında Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimlerinin Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | ---   |

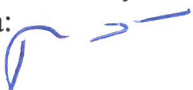
|                             |                  |  |
|-----------------------------|------------------|--|
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b> | ETİK KURULUN ADI | Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  |
|                             | AÇIK ADRESİ:     | Mersin Üniversitesi Çiftlikköy Kampüsü Prof. Dr. Uğur ORAL Kültür Merkezi, 33343, Yenişehir/Mersin |
|                             | TELEFON          | 0 324 361 00 01 / 4417   |
|                             | FAKS             | ---  |
|                             | E-POSTA          | meukaek@gmail.com  |

|                               |  |  |                                 |                                       |  |
|-------------------------------|--|--|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>      | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof. Dr. Ümit TÜRSEN  |                                 |                                       |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı                                     |                                 |                                       |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü                  |                                 |                                       |  |
|                               | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI  | ---  |                                 |                                       |  |
|                               | DESTEKLEYİCİ   | ---  |                                 |                                       |  |
|                               | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |  |                                 |                                       |  |
|                               | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ   | ---  |                                 |                                       |  |
|                               | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ  | FAZ 1  | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |  | FAZ 2  | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |  | FAZ 3  | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |  | FAZ 4  | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |  | Gözlemsel ilaç çalışması   | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |  | Tıbbi cihaz klinik araştırması   | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |  | İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               |  | İlaç dışı klinik araştırma   | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                               | Diğer ise belirtiniz- Anket kullanılarak yapılan çalışma                               |  |                                 |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>   | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>  | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN

Etik Kurul Başkanı

İmza:



*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Psoriasis Hastalarında Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimlerinin Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | ---   |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı  | Tarihi   | Versiyon Numarası | Dili  |
|--------------------------------|--|--|-------------------|---|
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ  |  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU  |  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPOR FORMU   |  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ  |  |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı  | Açıklama   |                   |   |
|                                | SİGORTA  | <input type="checkbox"/>   |                   |   |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ  | <input checked="" type="checkbox"/>  |                   |   |
|                                | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU  | <input type="checkbox"/>   |                   |   |
|                                | İLAN   | <input type="checkbox"/>   |                   |   |
|                                | YILLIK BİLDİRİM  | <input type="checkbox"/>   |                   |   |
|                                | SONUÇ RAPORU   | <input type="checkbox"/>   |                   |   |
|                                | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ  | <input type="checkbox"/>   |                   |   |
|                                | DİĞER: GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN BAŞVURU FORMU   | <input checked="" type="checkbox"/>  |                   |   |
|                                | ARAŞTIRMACILARIN ÖZ GEÇMİŞİ  | <input checked="" type="checkbox"/>  |                   |   |
| 3 ADET LİTERATÜR               | <input checked="" type="checkbox"/>  |  |                   |   |
| DİĞER                          | <input checked="" type="checkbox"/>  | -Çalışmanın Tez Olduğuna İlişkin Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığının yazısı,<br>-Yaşam Kalite İnteksi<br>-Anket Formu ve Onamı |                   |   |
| KARAR BİLGİLERİ                | Karar No: 2019/350   | Tarih: 07.08.2019  |                   |   |
|                                | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmancının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmancının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.<br>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |  |                   |   |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |  |
|---------------------------------|--|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  |

| Unvanı/Adı/Soyadı       | Uzmanlık Alanı                | Kurumu  | Cinsiyet                   |                                       | Araştırma ile ilişki       |                                       | Katılım *                  |                            | İmza |
|-------------------------|-------------------------------|---|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------|
| Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN | Farmakoloji                   | MEÜ Eczacılık Fakültesi Meslek Bilimleri Bölümü Farmakoloji ABD                 | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Selma ÜNAL    | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | MEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN

Etik Kurul Başkanı

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Psoriasis Hastalarında Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimlerinin Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | ---   |

| Prof. Dr. F. Özlem KANDEMİR                 | Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları     | MEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Enfeksiyon Hastalıkları ABD        | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/>            |  |
|---|---|--|--|--|-------------------------------|--|--|--|--|
| Prof. Dr. Olgü HALLIOĞLU KILINÇ             | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları                       | Serbest  | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/>            |  |
| Prof. Dr. Murat BOZLU                       | Üroloji   | MEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Üroloji ABD                       | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | K<br><input type="checkbox"/>            | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/>            |  |
| Prof. Dr. M. Sami SERİN                     | Mikrobiyoloji                                       | MEÜ Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji ABD                             | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | K<br><input type="checkbox"/>            | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/>            |  |
| Prof. Dr. Bahar TAŞDELEN                    | Biyoistatistik                                      | MEÜ Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/>            | H<br><input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Prof. Dr. İsmail ÜN                         | Tıbbi Farmakoloji                                   | MEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji ABD              | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | K<br><input type="checkbox"/>            | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/>            |  |
| Doç. Dr. Nimet KARAGÜLLE                    | Biyomühendislik                                     | MEÜ Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü                              | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/>            |  |
| Dr. Öğr. Üyesi M. Türkan IŞIK               | Tıp Tarihi ve Etik                                  | MEÜ Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Bölümü Hemşirelik Esasları ABD               | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/>            |  |
| Dr. Öğr. Üyesi Nalan TİFTİK                 | Tıbbi Farmakoloji                                   | MEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji ABD              | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/>            |  |
| Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AZİZOĞLU             | Anesteziyoloji ve Reanimasyon                       | MEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | K<br><input type="checkbox"/>            | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input checked="" type="checkbox"/> | H<br><input type="checkbox"/>            |  |
| Dr. Öğr. Üyesi Özge KURMUŞ                  | Kardiyoloji   | Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Kardiyoloji ABD      | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/>            | H<br><input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Yüksek Şehir Plancısı H. Betül LEVENT ERDAL | Şehir ve Bölge Planlama/Uluslararası Proje Yönetimi | Mersin Mezitli Belediyesi  | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/>            | H<br><input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Avukat Lale DAĞLI                           | Hukuk   | Serbest  | E<br><input type="checkbox"/>            | K<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/> | H<br><input checked="" type="checkbox"/> | E<br><input type="checkbox"/>            | H<br><input checked="" type="checkbox"/> |  |

\*:Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  
Etik Kurul Başkanı  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.