

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**JENERALİZE PRURİTUS HASTALARINDA KLİNİK VE  
LABORATUVAR BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Nilgün Er

Samsun-2010



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**JENERALİZE PRURİTUS HASTALARINDA KLİNİK VE  
LABORATUVAR BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Nilgün Er

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. M. Tayyar Cantürk

Samsun-2010

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleŐtirilebilmesi için desteklerini esirgemeyen tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Tayyar Cantürk ve Ondokuz Mayıs Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı' ndaki tüm Öğretim Üyelerine, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet YaŐar Turanlı' ya, Halk Sağlığı Anabilim Dalı' ndan Sayın Doç. Dr Sevgi Canbaz'a teşekkür ederim. Tıp ve uzmanlık tahsilim süresince benden özveri, sabır ve desteğini esirgemeyen aileme ayrıca teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-IV
TABLO DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII-VIII
ABSTRACT	IX-X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tanım	2
2.1.1 Pruritoseptif Kaşıntı	2
2.1.2 Nöropatik Kaşıntı	2
2.1.3 Nörojenik Kaşıntı	2
2.1.4 Psikojenik Kaşıntı	3
2.2 Tarihçe	3
2.3 Epidemiyoloji	3
2.4 Etiyopatogenez	3
2.4.1 Kaşıntı Mediyatörleri	4
2.4.1.1 Histamin	4
2.4.1.2 Serotonin	5
2.4.1.3 Nöropeptidler	5
2.4.1.4 Opioidler	5
2.4.1.5 Nörotropinler	6
2.4.1.6 Sitokinler ve Lenfokinler	6
2.4.1.7 Prostaglandinler ve Diğer Eikozanoidler	6
2.4.1.8 Platelet Aktive Edici Faktör	7
2.4.1.9 Triptaz	7
2.4.2 Sistemik Hastalıklar	8
2.4.2.1 Renal Hastalıklara Bağlı Kaşıntı	8
2.4.2.2 Karaciğer Hastalıklarında Kaşıntı	11
2.4.2.3 Hematolojik Hastalıklarda Kaşıntı	12

2.4.2.4 Solid Tümörlerde Kaşıntı	14
2.4.2.5 Endokrinolojik Hastalıklarda Kaşıntı	14
2.4.2.6 AIDS	15
2.4.3 Gebelik	16
2.4.4 İlaçlara Bağlı Kaşıntı	16
2.4.5 Psikojenik Pruritus	17
2.4.6 Nöropatik kaşıntı	18
2.4.7 Senil Pruritus	19
2.4.8 Akuajenik Kaşıntı	19
2.5 Tanı	20
2.6 Ayırıcı Tanı	20
2.6.1 İnfestasyonlar	20
2.6.2 İnfeksiyonlar	21
2.6.3 İnflamatuvar Deri Hastalıkları	21
2.7 Histopatoloji	22
2.8 Tedavi	23
2.8.1 Genel Tedavi Yaklaşımları	23
2.8.1.1 Topikal Tedavi	23
2.8.1.2 Sistemik Tedavi	25
2.8.1.3 Fiziksel Tedavi	26
2.8.1.4 Psikolojik Yaklaşım	27
2.8.2 Üremik Pruritus Tedavisi	27
2.8.2.1 Topikal Tedavi	28
2.8.2.2 Sistemik Tedavi	28
2.8.2.3 Fiziksel Tedavi	29
2.8.2.4 Cerrahi Tedavi	29
2.8.3 Kolestatik Kaşıntı Tedavisi	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1 Hasta Seçimi	31
3.2 Çalışma Protokolü	31
3.3 İstatiksel Metod	33
4. BULGULAR	34-40

<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>41-49</b>
<b>6.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları</b>	<b>49</b>
<b>7. SONUÇLAR</b>	<b>50</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>51-60</b>

## TABLO DİZİNİ

	<u>SAYFA NO</u>
<b>Tablo 1</b> Kaşıntıyı Uyaran Faktörler	7
<b>Tablo 2</b> Jeneralize Pruritusu Neden Olan Sistemik Hastalıklar	8
<b>Tablo 3</b> Kaşıntıya Neden Olan İlaçlar ve Mekanizmaları	17
<b>Tablo 4</b> Hastaların Kaydedilen Bilgileri	32
<b>Tablo 5</b> Hastaların Mevcut Hastalıklarının Dağılımı	34
<b>Tablo 6</b> Hastaların Kullandıkları İlaçların Dağılımı	35
<b>Tablo 7</b> Hastaların Laboratuvar Değerlendirme Sonuçları	36
<b>Tablo 8</b> Psikiyatrik Hastalıkların Dağılımı	37
<b>Tablo 9</b> Hasta Bilgilerinin 65 Yaş Altı ve Üstüne Göre Karşılaştırılması	38
<b>Tablo 10</b> Cinsiyete Göre Karşılaştırılan Özellikler	38
<b>Tablo 11</b> Hasta Bilgilerinin Sistemik Hastalık Saptanan ve Saptanmayanlara Göre Karşılaştırılması	39
<b>Tablo 12</b> Hastalarda saptanan pruritus nedeni olduğu düşünülen faktörler	40



## KISALTMALAR

<b>JP</b>	Jeneralize Pruritus
<b>OKB</b>	Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>PP</b>	Psikojenik Pruritus
<b>ÜP</b>	Üremik Pruritus
<b>SP</b>	Substans P
<b>AD</b>	Atopik Dermatit
<b>SSS</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>IL-1</b>	İnterlökin 1
<b>IL-2</b>	İnterlökin 2
<b>IL-6</b>	İnterlökin 6
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
<b>PAR-2</b>	Proteinazla Aktive Edilen Reseptör-2
<b>KRY</b>	Kronik Renal Yetmezlik
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>KK</b>	Kolestatik Kaşıntı
<b>PV</b>	Polisitemi Vera
<b>PN</b>	Prurigo Nodularis
<b>AK</b>	Akuajenik Kaşıntı
<b>UV</b>	Ultraviyole
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>HH</b>	Hodgkin Hastalığı
<b>BUN</b>	Kan Üre Nitrojen
<b>AST</b>	Aspartat Transaminaz
<b>ALT</b>	Alanin Transaminaz
<b>GGT</b>	Gamaglutamil Transpeptidaz
<b>ALP</b>	Alkalen Fosfataz
<b>DBK</b>	Demir Bağlama Kapasitesi
<b>IgE</b>	İmmünglobulin E

## ÖZET

**Er N., Jeneralize pruritus hastalarında klinik ve laboratuvar bulguların değerlendirilmesi.**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Uzmanlık Tezi, Samsun, 2010**

**Amaç:** Deride gözle görülür bir bulgu olmadan yaygın kaşıntı olması, esansiyel pruritus veya jeneralize pruritus olarak tanımlanmaktadır. Kolestaz, üremi, malignite, hematolojik, endokrinolojik ,metabolik hastalıklar gibi pekçok hastalığın belirtisi olabilmekte ve psikiyatrik nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda jeneralize prurituslu hastaların klinik, laboratuvar bulgularını, altta yatan sistemik hastalık sıklığını ve kaşıntı nedenini ortaya çıkarabilecek ipuçlarının bulunup bulunmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışmada Mayıs 2004 ile Kasım 2009 tarihleri arasında jeneralize pruritus tanısı ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 57 hasta (32 kadın, 25 erkek) bilgileri (dosya taraması şeklinde) retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların anamnezleri, mevcut sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, dermatolojik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, saptanan sistemik hastalıklar, psikiyatrik değerlendirme sonuçları ve aldıkları tedaviler Hasta Takip Formu'na kaydedildi. Laboratuvar değerleri ile tedavi hariç tüm hasta bilgileri, 65 yaş üzeri ve altı olanlarda, sistemik hastalık saptanan ve saptanmayanlarda ve cinsiyete göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 57 hastanın 19'unda sistemik hastalık saptandı (%33.3). On (%17.5) hastada anemi, dört (%7) hastada kronik böbrek yetmezliği (KBY), iki (%3.5) hastada karaciğer hastalığı, iki (%3,5) hastada hepatit C enfeksiyonu, bir (%1.7) hastada hepatit B enfeksiyonu, üç (%5.3) hastada tiroid hastalığı, iki hastada (%3.5) malignite, bir (%1.7) hastada diabetes mellitus (DM) ve bir (%1.7) hastada esansiyel trombositoz saptandı. Psikiyatrik hastalık toplam 31 hastada (%67.4) saptanmış olup en sık saptanan hastalık grubunu oluşturuyordu. Psikiyatrik hastalık saptanan hastaların 22'si (%71) kadın olup istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p=0.047). Özgeçmişinde hastalık bulunan hastaların 20 (%60.6)'si 65 yaş ve üzerinde, 13 (%39.4)'ü 65 yaş

altında olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.018$ ). Psikiyatrik hastalık saptanan hastaların 20'si (%65) 65 yaş altında olup istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Dermatolojik muayenede en sık saptanan bulgular; 20 hastada (%41.6) kserozis ve 35 hastada (%72.9) eksskoriyasyondur.

**Sonuç:** Jeneralize pruritus hastalarında sistemik hastalık varlığının %33.3 gibi anlamlı oranda yüksek bulunması ve en sık saptanan hastalık grubunun psikiyatrik hastalıklar olması, dikkatli bir öykü almanın, tam bir fizik ve dermatolojik muayene yapmanın ve detaylı laboratuvar inceleme yapılmasının gerekli ve önemli olduğunu göstermektedir. Hastaların yaş, cinsiyet, kaşıntı süresi gibi bilgilerinden yola çıkarak jeneralize pruritusun altta yatan bir sistemik hastalığa bağlı olabileceğini gösteren herhangi bir karakteristik özellik saptanmamıştır. Bu açıdan daha fazla hasta sayısı ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Jeneralize pruritus, Etiyoloji, Sistemik hastalıklar

## ABSTRACT

**Er N., Evaluation of the clinical and laboratory findings of patients with generalized pruritus.**

**Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology, Samsun 2010.**

**Introduction:** Generalized pruritus or essential pruritus is defined as pruritus without an obvious sign of a specific cutaneous disorder. It can be a sign of cholestasis, uremia, malignancy, or hematological, endocrinological and metabolic diseases and develop as a result of psychiatric reasons. In our study we aimed to determine etiological factors by evaluating the clinical and laboratory findings of patients with generalized pruritus, figure out the frequency of underlying systemic diseases and to decipher whether any patient characteristics helped to predict the likelihood of a systemic etiology for pruritus in a given patient.

**Method:** In this study, the details of 57 patients (32 women, 25 men), who were hospitalized for research and treatment in the Dermatology Department of Ondokuz Mayıs University Hospital between May 2004 and November 2009, were retrospectively analyzed. The history, systemic diseases, drugs, dermatological examinations and laboratory findings, diagnosed systemic diseases, psychiatric examination findings and treatments of patients were recorded on the following form. Without laboratory findings and treatments, all patient findings were compared according to age groups of above or below 65, patients who have diagnosed systemic disease or not, and to their gender statistically.

**Results:** Systemic diseases were diagnosed in 19 of 57 patients (%33.3) with anemia in 10 patients (%17.5), chronic renal insufficiency in 4 patients (%7), hepatic disease in 2 patients (%3.5), hepatitis C infection in 2 patients (%3.5), hepatitis B infection in 1 patient (%1.7), thyroid disease in 3 patients (%5.3), malignancy in 2 patients (%3.5), diabetes mellitus in 1 patient (%1.7) and essential thrombocytosis in 1 patient (%1.7). The most common disease group were psychiatric diseases, diagnosed in 31 patients (%67.4) with 22 (%71) of them female, which was statistically significant ( $p=0.047$ ). Twenty patients (%60.6) above the age of 65 and 13 patients (%39.4) below the age 65

had systemic diseases in their medical history. The difference between them was statistically significant ( $p=0.018$ ). Twenty patients (%65) with psychiatric diseases were below 65 years of age which was also statistically significant ( $p<0.05$ ). The most common findings in dermatological examination were xerosis in 20 patients (%41.6) and excoriation in 35 patients (%72.9).

**Conclusion:** With findings of 33.3% of generalized pruritus patients having a systemic disease and psychiatric diseases being most common in these patients, we conclude that obtaining proper medical history, conducting a thorough physical and dermatological examination, and requesting relevant laboratory tests are necessary and vital. A characteristic connection could not have been established between generalized pruritus and an underlying systemic disease by analyzing just the patients' age, gender, and pruritus longevity. Further prospective studies, including a larger study group, are needed.

**Key words:** Generalized pruritus, Etiology, Systemic disease.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇLAR

Kaşıntı, dermatolojide sık rastlanılan ve yaşla birlikte artış gösteren istenmeyen bir duygu olup bazen uykuyu ve yaşam kalitesini de oldukça olumsuz etkilemektedir.

Deride gözle görülür bir bulgu olmadan yaygın kaşıntı olması, esansiyel pruritus veya jeneralize pruritus (JP) olarak tanımlanmaktadır (1).

Dermatolojik hastalıklara bağlı kaşıntılarda spesifik tanı genellikle mümkün olmaktadır. Ancak klasik tedavilere yanıt vermeyen ve olası dermatolojik nedenlerin ekarte edildiği JP'lu olgularda; deri kuruluğundan, gizli karsinomlara dek pek çok hastalığın ortaya çıkabileceği göz önüne alınmalı, klinik görünüm, öykü, sistemik ve dermatolojik muayene sonuçları değerlendirilerek altta yatan nedenlere açıklık getirmeye çalışılmalıdır (2). Bu nedenler; başlıca, ilaçlar, kserozis, sistemik hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklardır. İlaçlar, deride görünür lezyon oluşturmadan kaşıntıya yol açabilirler. Kaşıntı generalize ya da lokalize olabilir (3). Kserozis, deri kuruluğu anlamına gelmektedir. Derinin yaşlanması ile beraber ortaya çıkan bir problem olmakla birlikte, banyo alışkanlığı ile de oluşturulabilen bir durumdur. Psikojenik pruritus (PP); organik nedenlerle açıklanamayan, psikojenik faktörlerle tetiklenen ya da şiddeti artan ve süreğenlik kazanan kaşıntıdır (4).

Primer deri bulgusu olmaksızın jeneralize pruritus, kolestaz, üremi, malign, hematolojik, endokrin ve metabolik hastalıklar gibi birçok sistemik hastalığın belirtisi olabilmekte ve psikiyatrik nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda JP'lu hastaların klinik, laboratuvar bulgularını, altta yatan sistemik hastalık sıklığını ve kaşıntı nedenini ortaya çıkarabilecek ipuçlarının bulunup bulunmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Tanım**

JP yaygın kaşıntı anlamına gelmektedir. Deride gözle görülür bir bulgu olmadan kaşıntı olması, esansiyel pruritus (pruritus sine materia) veya JP olarak tanımlanmaktadır (1). Dermatolojide sık rastlanılan ve yaşla birlikte artış gösteren istenmeyen bir duygu olup bazen uykuyu ve yaşam kalitesini de oldukça olumsuz etkilemektedir. Kaşıntılı deri hastalıklarında ise deride hastalığa ait klinik bulgular eşlik eder. Kaşıntı bir hastalık değil, semptomdur. Her iki cinsiyeti ve her yaş grubunu etkilemektedir. Şiddeti hafif, orta ve şiddetli olabilmektedir. Şiddetli kaşıntı, uyku bozukluklarına, kilo kaybına, irritabiliteye, günlük aktivitelerde bozulmaya ve strese neden olabilmektedir (2). Kaşıntı vücudun belli bir bölgesinde lokalize veya tüm vücutta yaygın olabilir.

Twycross ve arkadaşları kaşıntıyı pruritoseptif, nöropatik, nörojenik ve psikojenik olarak sınıflandırmaktadır (5). Kaşıntıya neden olan mediyatörlerin esas alındığı bu sınıflama kaşıntı tedavisinde kullanılacak ajanların belirlenmesinde faydalıdır (6).

#### **2.1.1 Pruritoseptif Kaşıntı**

Deri kaynaklı kaşıntı olup, serbest sinir sonlanmalarındaki C liflerinin bir ya da daha fazla pruritojen tarafından uyarılması ile oluşur. Ürtiker, uyuz, böcek ısırığındaki kaşıntı örnek verilebilir.

#### **2.1.2 Nöropatik Kaşıntı**

Sinir sisteminin afferent yolağındaki lezyonlardan kaynaklı kaşıntıdır. Periferik nörit, beyin tümörleri, multiple skleroz ve serebrovasküler olaylardan kaynaklanan kaşıntı örnek verilebilir.

#### **2.1.3 Nörojenik Kaşıntı**

Santral sinir sistemine zarar vermeyen ancak santral etkili mediyatörlere bağlı kaşıntıdır. Kolestazda opioid peptidler SSS'de opioid reseptörleri üzerinden kaşıntıyı uyarırlar.

#### **2.1.4 Psikojenik Kaşıntı**

Psikolojik bozukluklardan kaynaklanan kaşıntıdır. Depresyon, obsesif kompulsif bozukluklardaki (OKB) kaşıntı örnek verilebilir.

#### **2.2 Tarihçe**

Hipokrat vulvar pruritusu ve senil pruritusu tanımlamıştır. Kaşıntının bir hastalıktan ziyade rahatsız edici bir duygu olduğunu belirtmiştir. 1660 yılında Alman Doktor Samuel Hafrenreffer kaşıntıyı, 'kaşıma isteği uyandıran durum' olarak tanımlamıştır.

#### **2.3 Epidemiyoloji**

Birçok nedenden dolayı pruritusun toplam insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. Bunlar, epidemiyolojik verilerin olmayışı, özellikle dermatoloji dışında yapılan birçok çalışmada kaşıntının bir semptom olarak kaydedilmemesi ve hafif kaşıntılı durumlarda kişilerin doktora başvurmamasıdır.

#### **2.4 Etiyopatogenez**

Kaşıntı hissi, deri ve müköz membranların yüzeysel tabakalarından doğar. İlgili reseptörler derinin epidermis kısmı ve müköz membranda yer alan serbest sinir uçlarıdır. Kaşıntıyı ileten sinirler, yavaş iletim hızına sahip, myelinsiz C fibrilleridir. Kaşıntı merkezinin medulla oblongatada olduğu hakkında deliller mevcuttur. Kaşıntı ve ağrı dermal-epidermal bileşkeye yakın bulunan özelleşmemiş serbest sinir uçları tarafından iletilir. Kaşıntı hissini ileten, miyelinsiz C fibrilleri, spinal kordun gri maddesinin arka boynuzundan girer ve sekonder nöronlarla sinaps yaparak karşı taraftaki anterolateral spinotalamik traktüse geçer ve talamustaki posterolateral talamik çekirdeğe iletilir. Talamustan sonra kaşıntı yolağı internal kapsüle ve oradan da somatosensör kortekse ulaşır. Kaşıntı duyusu aynı zamanda motor korteksi de uyatarak kaşımanın başlamasını sağlar (7,8).

Pozitron emisyon tomografisi ve fonksiyonel MR incelemelerinde histaminin intradermal enjeksiyonu ile anterior singulat korteks, motor bölge, inferiyor paryetal lob uyarılmaktadır ve sol hemisfer dominant roldedir (9,10,11). Eş zamanlı motor korteksinde uyarılması kaşıntının kaşıma dürtüsü ile ilişkili olduğunu göstermektedir.



Kaşımaya, kaşıntıyı baskılamak için vücudun uyarılara karşı oluşturduğu tepkisel bir yanıttır. Kaşıma zamanla normal derinin bariyer etkisini de bozarak kaşıntı-kaşıma döngüsüne neden olur.

Sıcak ortamda kaşıntı artar, bu da kaşıntıya spesifik C nöronlarının ısıya duyarlı olması ile açıklanmaktadır. Kaşıntının gece artması, vücut ısısının gece ortalama bir derece daha yüksek olması ve bazı kaşıntı mediyatörlerinin sirkadyen ritimleri ile ilişkili olabilir (12).

### **2.4.1 Kaşıntı Mediatörleri**

Mediatörler santral ve periferel etki ile kaşıntıda önemli rol oynarlar. Bu mediatörler kaşıntı yanında inflamasyonun diğer bulgularının da ortaya çıkmasına neden olurlar. Mediatörler, sinir liflerini kendileri etkileyebilirler veya pruritusu neden olan diğer mediatörlerin salınımını tetikleyebilirler. Bu mediatörler;

#### **2.4.1.1 Histamin**

Histaminin büyük kısmı dermal mast hücrelerinden, daha az oranda derideki kan damarları, ekrin bezler ve dolaşımdaki bazofillerden salınır. Dört tip histamin reseptörü bilinmektedir. H1 ve H2 reseptörleri deride yerleşmiştir ancak sadece H1 reseptörleri histaminle uyarılan kaşıntıda rol oynar. H3 ve H4 reseptörleri ise yeni tanımlanmıştır. H3 reseptörlerinin deri ve SSS' de histamin sentezi ve salınımında düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir. H4 reseptörleri ise intrasellüler olup, kaşıntıdan ziyade histaminin hücre proliferasyonunu düzenleyici etkilerine aracılık ederler (13,14). Bütünlüğü bozulmuş deriye topikal olarak uygulanan ya da intradermal olarak verilen histamin kaşıntıyı uyarabilir. İntradermal histamin enjeksiyonu üçlü yanıtı neden olur. Daha derine enjekte edilen histamin ise ağrıya neden olur. Aynı bölgeye sık aralıklarla histamin uygulandığında bu kaşıntı yanıtı azalmakta ve taşiflaksi gelişmektedir (13,15). Özellikle akut veya kronik ürtiker, mastositozdaki, alerjik ilaç reaksiyonlarında ve böcek ısırığı reaksiyonlarındaki kaşıntıda histamin major rol oynar. Dolayısıyla bu hastalıklarda H1 antihistaminikler etkilidir.

### 2.4.1.2 Serotonin

Histaminden daha zayıf olarak kaşıntıyı uyarır. Myelinize olmamış serbest sinir uçlarının (C-fibrilleri) potent aktivatörüdür. Serotonin mast hücrelerinde depolanmaz, dermal mast hücrelerinin mediatör salınımını uyarır. Opiat sistem ilişkisi aracılığıyla santral mekanizmalar üzerinden kaşıntıyı uyarabilir. Opiatların, santral etki ile kaşıntı eşiğini etkiler. Kolestaza bağlı kaşıntının tedavisinde serotonin reseptör antagonisti ondansetron ve serotonin geri alım inhibitörü paroksetin etkilidir. Bu ajanlar serotoninin etkinliğini ve salınımını engellerler. Üremik pruritus (ÜP), lenfoma ve polisitemiye bağlı kaşıntıda serotoninin rol oynadığı düşünülmektedir.

### 2.4.1.3 Nöropeptidler

Deride en sık rastlanılan nöropeptidler Substans P (SP) ve Kalsitonin İlişkili Peptid'dir.

SP, periferik sinir uçlarından salınan önemli bir kaşıntı mediatörüdür. Nosiseptif C fibrillerinin arka kök gangliyonlarında sentezlenir, periferik sinir uçlarına taşınır ve buradan salınır. Yüksek dozda SP mast hücre degranülasyonuna, düşük konsantrasyonda ise mast hücrelerinde sensitizasyona ve tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) salınımına neden olan, mast hücrelerindeki nörokinin 1 reseptörlerini aktive eder. Histamini mast hücrelerinden açığa çıkararak inflamatuvar reaksiyonları indükler. Direk olarak derideki küçük kan damarlarına etki ederek protein ekstrasvazasyonuna, vazodilatasyona, indirek etkiyle de mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur. Kapsaisin, SP'nin salınımını bozarak antipruritik etki gösterir.

Atopik Dermatitli (AD) hastaların serumlarında SP düzeyi artmıştır ve hastalık aktivitesi ile bağlantılıdır.

### 2.4.1.4 Opioidler

Pruritusun santral geçişi ve regülasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Üç çeşit opiat reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  'dır. İntradermal olarak enjekte edilen opiatlar, Santral sinir sisteminde (SSS)  $\mu$  reseptörü üzerinden direk etki göstererek santral kaşıntıya neden olurlar.  $\mu$  opiat reseptörünün aktivasyonu ile kaşıntı uyarılırken,  $\kappa$  opiat reseptörünün uyarılması  $\mu$  opiat reseptörünün etkilerini inhibe eder (16,17). Opiatlar, histaminin etkilerini potansiyalize ederler ve santral ve periferik sinir

sistemindeki opiat reseptörlerine bağlanarak endorfin ve enkefalinlerin fizyolojik etkilerini taklit ederler (18,19). Histaminle uyarılan kaşıntıda opiat antagonistleri santral etki gösterir (20). Opioid pentapeptidi olan enkefalinler ağrı ve kaşıntı geçişini modüle ederler. Morfin ve diğer endojen ve egzojen  $\mu$  reseptör agonistleri generalize kaşıntıya neden olur (12,16,17). Morfin histamin salınımını indükler. Opiatlar kaşıntıyı iki yolla uyarırlar:

-Kutanöz mast hücre degranülasyonu

- $\mu$  reseptör aktivasyonu (Direk santral ve periferik pruritojenik etkiyle)

#### **2.4.1.5 Nörotropinler**

Nörotropinler sinir hücrelerinin büyümesini ve fonksiyonunu regüle ederler. Nörotropik faktörlerin prototipi Sinir Büyüme Faktörü'dür. AD'de, kutanöz mast hücrelerinde, keratinositlerde ve fibroblastlarda bu mediatörün ekspresyonu artmıştır ve plazma seviyesi ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon vardır. Alerjik deri hastalıklarında, mast hücreleri ve keratinositler arasında sinyal iletiminde rol aldığı düşünülmektedir.

#### **2.4.1.6 Sitokinler ve lenfokinler**

Özellikle AD'deki, bazı otoimmün deri hastalıklarındaki, kontakt dermatitteki, mantar ve viral hastalıklardaki pruritustan çeşitli sitokinlerin ve lenfokinlerin aktivasyonu sorumludur. İnsan derisine intradermal olarak enjekte edilen interlökin-2 (IL-2), o bölgede yoğun kaşıntıya sebep olur. IL-2 ile uyarılan kaşıntı antihistaminiklerden faydalanmaz.

#### **2.4.1.7 Prostaglandinler ve diğer eikozanoidler**

Deride prostaglandinler, histamin ile uyarılmış kaşıntıyı artırır. Kendisi deriye enjekte edildiğinde pruritojenik değildir. İnflamatuar deri hastalıklarında artmış araşidonik asit metabolitlerine paralel olarak artarlar. Prostaglandinler, diğer mediyatörleri aktive etme sureti ile pruritus üzerine etkilidir. Örneğin, Prostaglandin E deriye enjekte edildiğinde kaşıntıya neden olmaz, ancak histaminle uyarılan kaşıntıyı potansiyalize eder. Siklooksijenaz inhibitörü olan aspirin oral yoldan alındığında

polisitemi vera dışında kaşıntıyı engellemez, ancak topikal salisilatlar ve topikal aspirinin kronik lokalize kaşıntıda etkili olduğu görülmüştür (21, 22).

#### **2.4.1.8 Platelet aktive edici faktör (PAF)**

Kutanöz mast hücrelerinden histamin açığa çıkararak indirek yolla etki eder.

#### **2.4.1.9 Triptaz**

Mast hücre ve C nöron terminalleri arasında etkileşime aracılık eden mediyatörlerden birisidir. Triptaz insan dermal mast hücrelerinden salınır. Triptaz, C lifi terminallerinde proteinazla aktive edilen reseptör-2 (PAR2)'yi uyarır. Aktif C lifleri bu uyarıyı SSS'ne iletir ve kaşıntıya neden olur. Triptazla uyarılan C liflerinden substans P gibi bazı nöropeptidler salınır.

Jeneralize pruritus, primer dermatolojik hastalıklara bağlı olabileceği gibi birçok sistemik hastalığa da eşlik edebilmektedir. Hatta bazen bu hastalıkların en belirgin semptomu da olabilir. Kronik kaşıntılı olgularda bazı ekzojen ve endojen faktörler kaşıntıyı uyarabilir. Bu faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Kaşıntıyı uyan faktörler

<b>Eksojen Faktörler</b>	<b>Endojen Faktörler</b>
Yün lifleri	Emosyonel stres
Sıcak hava	Depresyon
Lipid çözücüler	Obsesif kompulsif bozukluklar
Dezenfektanlar	Kserotik deri
Toz akarları	Viral enfeksiyonlar
Küfler	Stafilokok enfeksiyonları
Alkollü içecekler	
Sıcak içecekler	
Baharatlı gıdalar	

En sık kaşıntıya sebep olan dermatolojik hastalıklar; ürtiker, AD, kontakt dermatit, dermatofit enfeksiyonları, psöriazis ve skabiştir.

Kaşınan hastaların %10-50'sinde herhangi bir dermatolojik sebep bulunamamakta ve sistemik hastalık aranması gerekmektedir (2). İyi bir anamnez almak, tam bir fizik muayene yapmak ve bazı laboratuvar testleri bu hastalıkları belirlemede önemlidir. Kronik kaşıntı psikiyatrik bozukluklara neden olabileceği gibi psikiyatrik bozukluklar da kaşıntıya neden olabilir. Ayrıca ilaçlar da kaşıntının etyolojisinde düşünülmalıdır.

İnatçı jeneralize pruritus birçok sistemik hastalığın belirtisi olabilmektedir. JP'a sebep olan sistemik hastalıklar Tablo 2'de belirtilmiştir.

**Tablo 2:** JP'a neden olan sistemik hastalıklar

<b>Santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları</b>	Multiple skleroz, tümörler
<b>Karaciğer hastalıkları</b>	Kolestaz, primer bilier siroz, ekstra hepatik bilier obstrüksiyon, akut hepatit
<b>Renal hastalıklar</b>	Kronik renal yetmezlik
<b>Endokrin hastalıklar</b>	Hipotiroidi, hipertroidi, sekonder hiperparatiroidi, diabetes mellitus, karsinoid sendrom
<b>Hematolojik hastalıklar</b>	Polisitemi rubra vera, multiple miyelom, demir eksikliği anemisi
<b>Malignite</b>	Hodgkin hastalığı, malign lenfomalar, lösemiler, myeloma, solid organ maligniteleri
<b>Enfeksiyonlar</b>	İnfestasyonlar (Askariasis, trişinozis, oksiüryazis(oxyuriasis)), HIV enfeksiyonu, fungal enfeksiyonlar
<b>Gebelik</b>	
<b>İlaçlar</b>	Opioidler, SSS stimülanları, barbitüratlar, oral kontraseptifler, hepatotoksik ilaçlar
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, psikojenik pruritus

## 2.4.2 Sistemik Hastalıklar

### 2.4.2.1 Renal Hastalıklara Bağlı Kaşıntı (Üremik pruritus)

Renal kaşıntı; kronik renal yetmezlikte (KRY) gözlenen, lokalize veya generalize, epizodik ya da sürekli olabilen bir semptomdur. ÜP'la eş anlamlı olarak kullanılmakla birlikte, üre seviyelerinin arttığı akut renal yetmezlikte kaşıntı

gözlenmemektedir. Kaşıntının yaş, cinsiyet, ırk, diyaliz süresi ya da renal yetmezliğin etiyojisi ile ilişkisi yoktur. Şiddeti hemodiyaliz sırasında ve hemen ardında en fazladır (23).

Hemodiyalize girmeyen üremik hastalarda kaşıntı sıklığı %25-30 iken hemodiyalize giren son dönem KRY hastalarında bu oran %60-80'dir. Sürekli periton diyalizi yapılanlarda pruritojenlerin yapay membranlara oranla daha iyi diyaliz olmasına bağlı olarak kaşıntı hemodiyaliz hastalarına oranla daha az gözlenmektedir (24).

ÜP'lu hastaların %25-50 'sinde yaygın kaşıntı mevcut olup geri kalanında kaşıntı sırtta, yüzde ve kollardadır (24). Kaşıntı diyalizsiz geçen 2 günden sonra gece artış gösterir, diyaliz olduğu gün rölatif olarak artar ve diyalizin ertesi günü en azdır.

Üremik hastalarda normal görünen deride karakteristik histopatolojik değişiklikler mevcuttur. Atrofik sebace bezler, ektrin ter bezlerinin duktal ve sekretuar kısımlarında da atrofi mevcuttur. Üremisi bulunan hastaların çoğunluğunda bulunan kserozisinde sebebidir. Yetersiz terlemeyle birlikte laktat, üre, proteinler, aminoasitler, elektrolitler ve diğer pruritojenik maddelerin eliminasyonu azalır. Bunların dışında mikroanjyopati, bazal membranda kalınlaşma ve epidermal atrofi görülebilir.

Üremide kaşıntının patofizyolojisi net değildir. Sekonder hiperparatiroidi, metastatik kalsifikasyon, toksik metabolitlerin birikimi, endojen opioid seviyesinde artış, periferik nöropati, kutanöz mast hücre proliferasyonu, yetersiz terleme, kseroz ve Vitamin A seviyesinde artış öne sürülen sebeplerdir.

Serum magnezyum, kalsiyum ve fosfat seviyelerinde artış üremik kaşıntıda rol oynamaktadır. Magnezyum nörojenik stimülasyonla veya mast hücrelerinden histamin salınımı yoluyla, kalsiyum ve fosfat ise metastatik kalsifikasyona yol açarak veya kaşıntı reseptörlerini uyarak kaşıntıya yol açar (25,26).

KRY'de sekonder hiperparatiroidi sıkça görülür. Bu hastalarda artmış serum parathormon konsantrasyonu, hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve subperiostal kemik rezorpsiyonu ve yumuşak doku kalsifikasyonu görülebilir. Paratiroidektomiden sonra genellikle pruritusta azalma gözlenir. Pruritusta azalma serum kalsiyum konsantrasyonunda düşmeyle orantılıdır. Serum kalsiyum seviyesi arttığında parathormon (PTH) seviyesi normal olsa dahi kaşıntı tekrarlar (27). Paratiroidektomi sonrası yumuşak doku kalsifikasyonunun rezorpsiyonu 1-3 ayda tamamlanır.

Üremik hastalarda hiperfosfatemi sık görülür ve generalize kaşıntıyla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Serum fosfor seviyesi düştüğünde kaşıntıda azalma görülür. Artmış serum alüminyum konsantrasyonu da olası etyolojik faktördür.

Mast hücre birikiminin ve degranülasyonunun ÜP'da rol oynadığı düşünülmektedir (26). PTH'ın mast hücre üretimini ve çeşitli organlarda birikimini uyardığı bilinmektedir. Üremik hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla kutanöz mast hücre sayısında artış olduğu gösterilmiş olmakla birlikte mast hücrelerinin rolü tartışmalıdır (28). Bazı çalışmalarda plazma histamin seviyesinin yüksek olduğu gösterilmekle birlikte histamin seviyesi ile kaşıntının şiddeti arasında bağlantı bulunamamıştır (29). Antihistaminiklerin bu hastalarda kaşıntı üzerine etkisi yoktur. Ancak eritropoetinin üremik hastalarda plazma histamin seviyesini azaltarak kaşıntıyı azalttığı bildirilmiştir (30).

Sitokinler üremik pruritusta rol oynayan önemli ajanlardır. Hemodiyalizle tedavi edilen hastalarda kronik olarak aktive olmuş interlökin-1 (IL-1), TNF- $\alpha$ , veya interlökin-6 (IL-6) salınımı yapan dolaşan mononükleer hücreler vardır (31). Periferik sinirlerden salınan P maddesinde kaşıntıya neden olur. Üremik kaşıntıyı azaltıcı etkisi olan talidomid, TNF- $\alpha$  salınımını azaltarak etki göstermektedir.

KRY'de tanımlanmamış bazı toksik metabolitlerin birikimi mevcut olup kaşıntıya sebep olduğu düşünülmektedir.

Nörojenik hipoteze göre üremik hastalarda nöron-spesifik enolaz pozitif liflerin epidermiste dağıldığı, sağlıklı kontrollerde bunun sadece stratum bazalede sonlandığı gösterilmiştir (32). Liflerin distal filizlenmesi üremik kaşıntının histolojik temelini oluşturabilir. Nöropati nedeniyle KRY hastalarının çoğunluğunda deri inervasyonu değişmiştir (33). Hemodiyalize giren üremik hastalarda aksonal dejenerasyonun sebep olduğu motor ve duyuşal nöropati vardır. Dialize giren hastaların %65'inde periferik nöropati bulunmaktadır ki buda ÜP'un göstergesi olabileceği ihtimalini arttırmaktadır (34).

Renal yetmezlikte biriken opioidlerin ÜP'da rol oynadığı düşünülmektedir.

KRY'de deri kuruluğu sık rastlanılan bir bulgudur, ancak kaşıntının şiddeti kuruluk, derinin hidrasyonu ve ter sekresyonu ile korelasyon göstermemektedir.

Üremide vitamin A metabolizması değişmiş ve epidermal retinol düzeyi yükselmiştir.

#### 2.4.2.2 Karaciğer Hastalıklarında Kaşıntı (Kolestatik Kaşıntı)

Kolestaz, karaciğer hastalıklarında ortaya çıkabilen bir komplikasyon olup bilirubin, safra asitleri ve kolesterolün safraya salgılanması sonucu oluşur. Hepatobilier hastalıklarda kaşıntı sık bir semptomdur. Kolestatik olan hastaların %20-25 'inde kaşıntı ortaya çıkmaktadır (35). Kolestatik kaşıntı (KK) jeneralize ve gezicidir (36).

Hastalarda sırtın orta kısmını tutmayan postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve karakteristik hipopigmente alanlar (butterfly sign) görülebilmekle birlikte spesifik bir deri lezyonu yoktur (37).

Kaşıntı; ellerde, ayaklarda ve giysilerin baskı yaptığı yerlerde daha şiddetlidir. Geceleri artar. Kaşıntıya sebep olan en sık hastalıklar; primer sklerozan kolanjit, obstrüktif koledokolitiazis, safra yolu karsinomu, kolestatiz, kronik hepatit C enfeksiyonu ve diğer viral hepatitlerdir. Daha az sıklıkta rastlanılan hastalıklar ise; alkolik siroz, hemakromatozis, Wilson hastalığı, kronik hepatit B ve otoimmün kronik aktif hepatittir.

Kaşıntı, kronik kolestatizda diğer hepatobilier hastalık semptomları ortaya çıkmadan yıllar önce oluşabilir.

Kolestatik pruritusun sebebi net olarak bilinmemektedir ancak öne sürülen hipotezler vardır (12,13,38).

- Safra asitlerinin birikmesi
- Safra tuzu sentezi basamaklarında pruritojenik ara ürünlerin birikmesi
- Safra tuzunun hepatosit membranlarına toksik etkisi ile pruritojenlerin salınması
- Mast hücrelerin aktivasyonu ve histamin aracılı kaşıntı
- Hepatosit sekresyon yetmezlikleri nedeniyle biriken endojen opiatlar
- Opiatların ve serotoninin etkileri

Safra tuzlarının deride birikiminin kaşıntı patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür, zira bu hastaların derisinde ve serumunda safra tuzlarının seviyesi artmıştır (39). Ancak major safra tuzlarının doku ve plazmadaki konsantrasyonu ile kaşıntı arasında bağlantı kurulamamıştır (40). Safra asitlerinin intradermal enjeksiyonu kaşıntı oluşturmakla beraber, artmış safra asiti her zaman kaşıntıya neden olmamaktadır. Öyle ki, hepatosellüler yetmezliğin geliştiği ileri kolestatik hastalarda kaşıntının kendiliğinden kaybolduğu gözlenmektedir (41).



Diğer bir hipoteze göre santral sinir sisteminde opioidlerjik nörotransmisyon veya nöromodülasyonda artış kolestazdaki kaşıntıya sebep olabilir (41). Bu hipotez belirtilen 3 bulguyla desteklenmektedir;

1) Opioid reseptör ligandları agonistik özellikleriyle santral opioid reseptörleriyle etkileşerek kaşıntıyı ve kaşıma hissinin oluşmasını sağlar.

2) SSS'de kolestazda opioidlerjik nörotransmisyon ve nöromodülasyonda artış vardır.

3) Opiat antagonistleri (nalokson, naltrekson ve nalmefen) kolestaza bağlı kaşıntıyı azaltır.

Kolestazda opiat peptidlerin doku ve plazma seviyeleri artmıştır. Opiat peptidler insan derisi için pruritojendir. Bu hastalarda artmış opiatların kaynağı karaciğerdir. Özellikle iki endojen opiat peptid olan Met ve Löenkefalinlerin plazma seviyesi artmıştır.

Kolestaza bağlı opioidlerjik nörotransmisyondaki değişiklikler serotonin sistemi gibi diğer nörotransmitter sistemlerinde de değişikliğe yol açabilir. Bu değişiklikler kolestazdaki kaşıntıya sebep olabilir (42). Serotonin reseptör antagonisti olan ondansetronun kaşıntıyı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (43).

### **2.4.2.3 Hematolojik Hastalıklarda Kaşıntı**

#### **a. Demir eksikliği anemisi**

Demir eksikliği, anemi olmadanda kaşıntıya sebep olabilir. Kaşıntı, jeneralize veya perianal-vulvar bölgeye sınırlı olur ve oral demir replasman tedavisine cevap verir (44). Kadınlarda nedeni çok farklı olabilmekle birlikte erkeklerde genellikle alkolik siroza ya da maligniteye bağlıdır. Demir pek çok enzim aktivitesi için gereklidir. Bu enzim fonksiyonlarındaki değişiklikler metabolik bozukluklara ve kaşıntıya neden olabilir.

#### **b. Polisitemi Vera**

Polisitemi vera (PV) hastalarının %30-50'sinde, hastalığın tanınmasından yıllarca önce ortaya çıkabilen, ısı ile indüklenen kaşıntı mevcuttur (45). Deri normal görünümündedir. PV'daki kaşıntı tipik olarak sıcak banyo sonrası başlar ve 15-60 dakika sürer. Trombosit agregasyonu sonucunda serotonin ve histamin gibi pruritojenik

maddelerin salınımının muhtemel mekanizma olduğu düşünülmektedir (46). Bunları engelleyen aspirin kaşıntıyı azaltmaktadır. Polisitemili hastalarda kan ve idrar histamin seviyesi artar. Ancak H1 antihistaminikler tedavide genellikle etkisizdir. PV'da kaşıntı hastalığın tedavisi ile geriler.

Kaşıntı sıklıkla lenforetiküler sistem malignitelerine eşlik ettiğinden, genel bir pruritusu bulunan olguların lenfoma, polisitemi rubra vera ve lösemi yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir (2,13). Non-Hodgkin lenfomada %3 oranında kaşıntı vardır (47). Tedaviye cevap vermeyen, inatçı ve açıklanamayan bir kaşıntı, muhtemel bir malignansinin araştırılmasını gerektirir.

Bütün malignitelerin ortak özelliği kaşıntının, malignitenin tedavisiyle düzelmesidir. Malignitenin tedavisinden sonra kaşıntının yeniden ortaya çıkması tümör rekürrensine işaret etmektedir. Sistemik yakınmaların ya da fizik muayene bulgularının olmadığı durumlarda, benin ve sistemik nedenler ekarte edildikten sonra lenfoproliferatif hastalık varlığının araştırılması gerekmektedir. Kaşıntı maligniteden önce ortaya çıkabileceğinden, ilk araştırmalarda malignite saptanmasa bile periodik olarak hastanın yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir (48).

### **c. Hodgkin Hastalığı (HH)**

HH'da %10-30 oranında kaşıntı şikayeti mevcuttur (49). Bu hastalarda lenfomaya ait bulgular ortaya çıkmadan 5 yıl önce kaşıntı başlayabilir (50). Kaşıntı daha çok yanma hissi şeklindedir ve geceleri artar. Vücudun daha çok alt yarısında, özellikle de bacaklarda iktiyozik değişikliklerle birlikte görülür. Bacaklardan başlayıp tüm vücuda yayılır. Genel kaşıntı, HH'nın medyastinal kitle eşlik eden nodüler sklerozan tipinde daha sık görülür (47). Bölgesel kaşıntı ise tutulan lenf nodlarının drene ettiği alanda olmaktadır (13). Şiddetli, yaygın ve persistan kaşıntı kötü prognoz göstergesi olup bu semptomun tekrarlaması tümör rekürrensini gösterir (51). Kaşıntı semptomunun HH'nın B semptomları listesine eklenmesi önerilmiştir (49). Lenfoid hücrelere karşı otoimmün yanıtın lökopeptid ve bradikinin gibi pruritojenlerin salınımına neden olarak kaşıntıya sebep olduğu öne sürülmüştür (52)

#### **2.4.2.4 Solid Tümörlerde Kaşıntı**

Nadiren non-lenforetiküler malignitelere de JP eşlik edebilir. Meme, mide, akciğer, prostat, uterus, kolon, nazofarinks ve diğer organ kanserlerinde kaşıntı paraneoplastik bir semptom olarak bildirilmiştir (53). Karsinomlara bağlı kaşıntı lenfomadan farklı özellikler gösterir. Lenfomanın aksine kaşıntı malignite tanısına 1 yıldan daha az bir zaman öncelik eder. Kaşıntı orta şiddetli ya da şiddetli olup lokalize veya jeneralizedir. Genelde pretibial alanlarda, bacakların iç kısmında, göğüs üst kısmında, omuzlarda ve üst ekstremitelerin ekstansör yüzlerindedir (53). Deride görünür bir lezyon bulunmaz ve kaşıntının şiddeti zaman içerisinde değişebilir.

Eğer kaşıntı bir bölgeye lokalize ise bunun maligniteden kaynaklanıyor olması olası değildir. Ama bazı istisnalarda vardır. İnatçı vulvar kaşıntı serviks karsinomuyla, perianal kaşıntı rektum ve sigmoid kanseriyle, skrotal ve perianal bölgelerdeki kaşıntılar ise prostat kanseriyle ilişkili olabilir.

Malignitelere eşlik eden kaşıntının patofizyolojisi net bilinmemektedir. Ancak muhtemel mekanizmalar, nekrotik tümör hücrelerinin sistemik dolaşıma salgıladığı toksik ürünlerin sistemik dolaşıma geçmesi, tümörün mikroskopik kutanöz implantasyonu sonucu gelişen immünolojik yanıt, tümör tarafından pruritojenik maddelerin üretilmesi, artmış proteolitik aktivite, tümör spesifik antijene karşı gelişen alerjik reaksiyonlar ve histamin salınımı olabilir (37,52).

#### **2.4.2.5 Endokrinolojik Hastalıklarda Kaşıntı**

##### **a. Hipotiroidi**

Hipotiroidide hastaların %80-90'ında cilt kuruluğuna bağlı olarak kaşıntı gözlenebilmektedir. Tiroid hormon replasman tedavisi ile nemlendiriciler tedavide yeterlidir.

##### **b. Hipertiroidi**

Kaşıntı tirotoksikozlu, özellikle Graves'li hastaların %4-11'inde gözlenir ve uzun süreli, tedavi edilmemiş hastalarda sıktır (54). Hipertiroidide pruritus patogenezinde, vazodilatasyona ve vücut sıcaklığında artışa bağlı olarak kaşıntı eşliğinin düşmesi, artmış doku metabolizmasına bağlı olarak kininlerin artmış salınımı rol oynamaktadır (13). Hipertiroidinin tedavisiyle kaşıntı da düzelmektedir.

### **c. Diabetes mellitus (DM)**

Diabetli hastaların %3'ünde jeneralize pruritus mevcuttur. Diabetik nöropati, böbrek yetmezliğine bağlı metabolik bozukluklar ve anhidroza neden olan otonomik bozukluklar kaşıntının ortaya çıkmasında rol alan muhtemel mekanizmalardır (13). Saçlı deride tedavilere dirençli kaşıntı görülebilir. Kötü glisemik kontrolü olan diabetik kadınlarda özellikle perianal ve genital bölgede lokalize kaşıntı sıktır. Bu hastalarda kaşıntının sebebi genellikle kandida enfeksiyonu ve diğer dermatofitlerdir.

### **d. Diğer Endokrin Hastalıklar**

**I. Anoreksiya Nervoza:** Anoreksik kişilerde kaşıntı sık görülen bir bulgudur. Çinko ve diğer nutrisyonel eksiklikler, termoregülasyonda değişiklikler, SSS'de opioid ve serotonin aktivitesinde değişiklik öne sürülen potansiyel mekanizmalardır (55). Kaşıntı, hastalar kilo almaya başlayınca kendiliğinden geriler.

**II. Sipple sendromu:** Paratiroid hiperplazisi ve artmış histamin seviyelerinin olduğu Multiple endokrin neoplazi II (Sipple sendromu) de kaşıntı bildirilmiştir (35).

**III. Karsinoid sendrom:** Periferik vazodilatasyonun bu hastalarda kaşıntı eşiğini düşürebileceği öne sürülmektedir (56). Deride belirti vermeksizin sadece generalize kaşıntıyla seyredebilir.

**IV. Postmenopozal Pruritus:** Yaygın olan kaşıntı sıcak basmalarıyla ilişkili olup epizodiktir. Geceleri daha belirgindir. Hormon replasman tedavisi ile geriler.

Menstrüel düzenle bağlantılı pruritus, oral kontraseptiflerin indüklediği rekürren kolestaza bağlı pruritus gibi kaşıntılar da tanımlanmıştır (37).

### **2.4.2.6 AIDS**

Kaşıntı insan immün yetmezlik virüs enfeksiyonunda en sık rastlanılan problemlerden biridir. Bu hastalarda kaşıntı kronik ve tedavilere dirençlidir. Kaşıntı enfeksiyonun başlangıç semptomu olabilir hatta hastalığa öncelik edebilir (57).

AIDS'de çoğunlukla kaşıntıya sebep olacak spesifik bir neden bulmak zordur. Birçok kaşıntılı dermatoz artmış oranda ve daha ciddi olarak ortaya çıkmaktadır.

Eozinofilik follikülit, AD, prurigo nodularis (PN), uyuz, ilaç erüpsiyonu, seboreik dermatit bu hastalıklardan en sık görülenleridir. Kuru deri ve fotosensitivite ileri dönem hastalarda artmış sıklıkla gözlenmektedir. Bu, hastalık ilerledikçe eozinofili, hiper IgE ve T yardımcı hücre 1 (TH1) yanıtının T yardımcı hücre 2 (TH2) yönüne kaymasına bağlı olabilir. Etkili antiviral tedaviler de birçok kaşıntılı dermatozun azalmasına neden olmamıştır. Muhtemelen klinik iyileşme ve viral yükte azalma olduğu halde immün disfonksiyonun devam ediyor olması bundan sorumludur. Dirençli kaşıntısı olan hastalarda yapılan immünolojik analizlerde, hiper IgE ve hipereozinofilinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). AIDS hastalarındaki bazofiller ve mast hücreleri de artmış degranülasyon göstermektedirler. Dayanılmaz kaşıntı viral yükün artması ile paraleldir. Periferik sinirlerdeki anormallik de bu hastalarda önemli olabilmektedir.

#### **2.4.3 Gebelik**

Gebe kadınların beşte biri gibi önemli bir bölümünde çeşitli derecelerde kaşıntı ortaya çıkar. Çoğunlukla egzema, ürtiker ya da özgül gebelik döküntülerinden biri gibi bir dermatolojik bozukluk vardır. Bununla birlikte, gebe kadınların küçük bir bölümünde herhangi bir deri döküntüsü olmaksızın şiddetli kaşıntı görülür. Genellikle üçüncü trimesterde başlayan bu kaşıntı gebeliğin yineleyen kolestazının hafif bir varyantı olarak kabul edilir.

#### **2.4.4 İlaçlara Bağlı Kaşıntı**

Her ilaç kaşıntı ile birlikte olan deri reaksiyonuna neden olabilir (34). Genellikle kaşıntılı reaksiyonlar morbiliform veya ürtikeryaldir ancak herhangi bir deri lezyonu olmadan da yaygın kaşıntı görülebilir. İlaça bağlı kaşıntı lokalize veya generalize olabilir (3), ilaç kesildikten kısa bir süre sonra gerileyebilir ya da aylarca veya yıllarca devam edebilir (59,60).

Etkene göre ilaca bağlı kaşıntının patogenezi değişmektedir. Kaşıntı, ilaca bağlı gelişen deri lezyonları sonucu oluşabilir. Deride döküntü olmadan gelişen kaşıntı mekanizmaları ve neden olan ilaçlar Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3:** Kaşıntıya neden olan ilaçlar ve mekanizmaları

<b>Mekanizma</b>	<b>İlaçlar</b>
Kolestaz	Klorpromazin, eritromisin estolat, östrojenler, kaptopril, sulfonamidler
Hepatotoksisite	Asetaminofen, izoniyazid, halotan, fenitoin, amoksisilin-klavulonik asit, sulfonamidler, minosiklin
Sebestaz-kserozis	Beta blokerler, retinoidler, tamoksifen, busulfan, klofibrat
Fototoksisite	8-Metoksipsoralen
Nörolojik	Tramadol, kodein, kokain, morfin, butorfenol, fentanil
Depolanma	Hidroksietil selüloz
İdyopatik	Klorokin, klonidin, altın tuzları, lityum

#### **2.4.5 Psikojenik Pruritus (PP)**

PP, organik nedenlerle açıklanamayan, psikojenik faktörlerle tetiklenen ya da şiddeti artan ve süreğenlik kazanan kaşıntıdır (4). Özellikle depresyon, anksiyete bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) psikojenik kaşıntı ile birliktelik gösteren en yaygın psikiyatrik bozukluklardır (61). Depresyonda pruritojen olabildikleri bilinen serotonin, dopamin ve opioidlerin beyin omirilik sıvısında arttığı tespit edilmiştir (13,37).

PP'un nörotik ekskoriyasyon ve delüzyonel parazitoz olmak üzere klinik tipleri vardır. Nörotik ekskoriyasyon kaşıntıya bir yanıt olarak gelişen yineleyici deriyi kaşıma, koparma, oyma davranışıdır (62). Kadınlarda ve orta yaşta daha sık görülmekle birlikte ileri yaşta kaşıntı daha inatçı olmaya eğilimlidir (63). Kol ve bacakların dış yüzeyleri, yüz ve saçlı deri kaşıntının yoğunlaştığı alanlardır. Ellerin ulaşamadığı sırt ortası gibi bölgelerde ekskoriyasyon görülmez.

Ekskoriyasyon yanında lineer erozyonlar, nodüller, skarlar, hipopigmentasyon-hiperpigmentasyon görülebilir ya da hiç lezyon olmayabilir. Kaşıntı daha çok paroksizmal ataklar şeklindedir ve bu ataklar emosyonel durumla yakından ilgilidir. Dinlenme anlarında ataklar sık olup uyku etkilenmez.

Delüzyonel parazitozda hasta, vücudunda parazitlerin varlığından ve onların neden olduğu şiddetli kaşıntıdan yakınır (37,64).

Bu psikiyatrik durumların dışında mental stres de önemli bir kaşıntı arttırıcı etmendir. Patofizyolojik olarak stres bir yandan deri sıcaklığı, kan akışı ve terlemeyi arttırarak, diğer yandan periferik olarak histamin, vazoaaktif nöropeptitler ve SSS'de opioidler aracılığı ile kaşıntıyı arttırabilir.

#### **2.4.6 Nöropatik Kaşıntı**

Bazı nöropatiler nadir de olsa kaşıntı sebebi olabilmektedir. Multiple sklerozda patofizyolojisi hala tam açıklanamamakla birlikte, santral sinir sisteminin demyelinize alanlarındaki aksonlarla artifisyal sinapslar arasındaki aktivasyondan dolayı şiddetli paroksizmal kaşıntılar olabilmektedir.

Beyin absesi, küçük tümörler, anevrizmalar ve infarktlar gibi unilaterale serebral lezyonlar generalize kaşıntı yapabilecekleri gibi sıklıkla vücudun karşı yarısında lokalize kaşıntıya da yol açabilirler.

##### **a. Notaljiya Pareestetika**

Genellikle unilaterale yerleşimli T2-T6 dermatomlarına uyan bölgede bölgesel kaşıntı olup karakteristik olarak beraberinde ağrı, parestezi ve hiperestezi bulunabilir. Deri başlangıçta normal görünümündedir, kronik olgularda kaşıntıya sekonder deri değişiklikleri eşlik edebilir. Notaljiya Pareestetika spinal sinir köklerinin posterior dallarının basısından kaynaklanabilir. Çoğu olguda kaşıntının dermatomal dağılımına uyan radyografik spinal anormallikler gözlenebilmektedir.

##### **b. Postherpetik Kaşıntı**

Postherpetik nevrалjinin bir parçası olabildiği gibi tek başına da gözlenebilir. Ağrı ile aynı yerleşimde bölgesel kaşıntı olabilir. Çoğu yüz bölgesinde olmak üzere zona geçirmiş hastaların yaklaşık yarısında kaşıntı saptandığı bildirilmiştir. Tedavisinde topikal kapsaisin ve gabapentin kullanılabilir (5,13,14,65).

### **c. Brakioradyal Kaşıntı**

Orta yaşlı, açık tenli kişilerde üst kol, el bileği ve önkolun güneş gören kısımlarında bölgesel pruritus tablosudur. Servikalde sinir basısı ya da tümör gibi hastalıkların yatkınlık oluşturduğu ve güneşe maruziyetin tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Tedavisinde kapsaisin krem, karbamazepin, gabapentin ve lamotriginin kullanılabilir (14,66,67).

### **2.4.7 Senil Pruritus**

Kaşıntı, yaşlılarda en sık rastlanan ve rahatsızlık veren yakınmalardan biridir. Kuruluk en önemli nedenlerindedir. Ancak çeşitli inflamatuvar egzemalar, psöriazis vulgaris gibi deri hastalıkları, KRY, kolestaz, demir eksikliği, malignite gibi sistemik hastalıklar ve ilaçlarda kaşıntıya neden olabilmektedir. Kronik seyirli ve tedaviye dirençli olgularda etyolojiye yönelik incelemeler yapılmalıdır.

Yaşlanmayla birlikte deride kuruluk gelişmekte ve yaşlıların %10-60'ının bundan etkilendiği bildirilmektedir (68,69). Tedavisi yapılmayan generalize kaşıntı, başta enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli komplikasyonlara yol açabilmekte ve aynı zamanda yaşlı hastalarda yaşam kalitesini de önemli ölçüde düşürebilmektedir (70). Bu hastalarda çoğu zaman bacaklar olmak üzere eller, kollar ve gövde etkilenmektedir (71).

Bu hastalarda banyo sıklığı azaltılmalı, günlük ve banyo sonrası uygun nemlendiriciler düzenli olarak kullanılmalı, yünlü giysilerden sakınılmalı ve iritan olmayan sabunlar tercih edilmelidir. Vazodilatör etkili olabilecek alkol, baharat gibi yiyeceklerin tüketilmesi de kısıtlanmalıdır. İnatçı olgularda trisiklik antidepresanlar, siklosporin ve talidomid yararlı olabilir (70-72).

### **2.4.8 Akuajenik Kaşıntı**

Akuajenik kaşıntı (AK) suya temasla tetiklenen, kaşıntı, yanma ve batma şeklinde ortaya çıkan bir durumdur. Kaşıntı genellikle suyun ısısından bağımsız olarak gelişir ve deri normal görünümündedir. Suya temastan 1-5 dakika sonra başlar ve 10-20 dakika içinde sona erer. Kronik seyirlidir. PV'nin habercisi olabildiği gibi, serviks metastatik karsinomu, hipereosinofilik sendrom, juvenil ksantogranulom ve miyelodisplastik sendrom ile birliktelik bildirilmiştir (73-77).



AK'nın patogenezi bilinmemektedir. Bu kişilerde suyla temastan sonra mast hücre degranülasyonu oluşur, dokuda ve serumda histamin konsantrasyonu artar (78,79). Ancak AK'da antihistaminik tedavi etkili değildir, bu nedenle histaminin primer rolde olmadığı düşünülmektedir. Bu hastalarda bölgesel olarak ekrin ter bezlerinin sinir liflerinde asetil kolinesteraz aktivitesi artmaktadır. Bu nedenle mediyatörlerden birinde asetil kolin olduğu düşünülmektedir (80). PUVA tedavisi, aspirin ile birlikte kullanılan seratonin antagonistleri faydalı olabilir.

## **2.5 Tanı**

JP tanısı hastadan alınan anamnez ve fizik muayene ile konulmaktadır. Kaşıntının başlama zamanı, aralıklı veya devamlı olması, kaşıntıya eşlik eden yanma, batma gibi semptomlar, şiddeti, lokalizasyonu, aktivitelere ilişkisi, arttıran veya azaltan faktörler, ilaç ve sistemik hastalık öyküsü, ailede kaşıntı şikayetinin olup olmadığı, hastanın mesleği ve hobileri sorgulanır. Hastanın tam bir fizik muayenesi yapılarak altta yatan bir sistemik hastalığa dair bulgular olup olmadığı değerlendirilir. Dermatolojik muayene de ise deri, tırnaklar, saçlı deri, mukozalar ve anogenital bölge incelenerek primer bir deri hastalığı olup olmadığı veya kaşıntıya sekonder nonspesifik lezyonlar değerlendirilir.

## **2.6 Ayırıcı Tanı**

Dermatolojik hastalıkların bir kısmında kaşıntı en önemli semptomdur. Bu hastalıklar, infestasyonlar, inflamatuvar deri hastalıkları, infeksiyöz hastalıklar, neoplastik hastalıklar ve kalıtsal veya konjenital deri hastalıklarıdır. İnflamatuvar deri hastalıklarında kaşıntı, histamin, nöropeptidler veya eikanozoidler gibi inflamatuvar mediyatörlerden kaynaklanabilir.

### **2.6.1 İnfestasyonlar**

**a. Uyuz:** Kaşıntıya sarkoptun kendisine ya da yumurtalarına karşı geliştirilen immünolojik yanıt neden olur. Kaşıntı geceleri artar

**b. Pedikülozis:** Kılıklı bölgelerdeki kaşıntıda akla gelmelidir.

**c. Böcek ısırığı:** Kaşıntıyla birlikte ısırık izi ve kızarıklık görülür.

### 2.6.2 İnfeksiyonlar

**a. Fungal enfeksiyonlar:** İnflamatuvar tinea enfeksiyonu ve diğer yüzeysel fungal enfeksiyonlar kaşıntılı olabilir. Perineal kaşıntı ve yanmada en önemli etken *Kandida*'dır.

**b. Bakteriyel enfeksiyonlar:** Gram negatif veya pozitif bakterilerin neden olduğu follikülitler, impetigo veya bakteriyel intertrigo kaşıntılı olabilir. İkinci devir sifiliz hastalarının üçte birinde kaşıntı şikayeti vardır.

**c. Viral enfeksiyonlar:** Varisella enfeksiyonu (özellikle immünsuprese hastalarda), herpes simpleks enfeksiyonu, özellikle çocukluk çağında görülen viral egzantemler kaşıntılıdır.

### 2.6.3 İnflamatuvar deri hastalıkları

**a. Atopik Dermatit:** Ataklar halinde gelen şiddetli kaşıntı hissi AD tanısı için gerekli dört major kriterden birisidir. İnflamasyon nedeniyle salınan pek çok proinflamatuvar sitokin, proteaz ve opiatlar kaşıntının oluşumunda rol alır. Deri kuruluğu da etyolojide önemli bir etkidir. Allokinizi normal olarak kaşıntıyı uyarmayan, zararsız bir uyarandan kaynaklanan kaşıntıdır. Allokinizi atopik dermatite sahip hastalarda tanımlanmıştır. Bu nedenle terleme, çevre ısısında ani değişiklikler, giyinme ve soyunma gibi günlük aktiviteler sırasında kaşıntı kolaylıkla uyarılmaktadır.

**b. Ürtiker:** Histaminin ana medyatör olduğu kaşıntılı, 24 saat içinde kaybolan, eritemli, ödemli papüller ya da plaklarla karakterize bir hastalıktır. Tedavisinde antihistaminikler kullanılır.

**c. Psöriasis Vulgaris:** Özellikle sıcakla, deri kuruluğuyla, terlemeyle ve stresle artan kaşıntı vardır.

**d. Bullöz hastalıklar:** Bullöz pemfigoidde lezyonlar ortaya çıkmadan aylar öncesinde vücutta yaygın ve şiddetli kaşıntı oluşur (81). Dermatitis Herpetiformis'deki kaşıntı ise şiddetlidir ve yanma ve batma şeklindedir.

**e. Liken simpleks kronikus:** Daha çok erişkinlerde görülen ve şiddetli kaşıntıyla seyreden kronik bir hastalıktır. Deride kronik kaşıma ve sürtünmeye bağlı olarak hiperpigmentasyon, likenifiye plaklar oluşur. En sık kadınlarda oksipital bölge ve ensede, erkeklerde skrotum ve perinede görülür. Psikojenik stres ve OKB eşlik edebilir.

**f. Prurigo pigmentoza:** Ani başlayan şiddetli kaşıntı ve eritemli papüller ile karakterizedir. Papüller retiküler pigmentasyon bırakarak iyileşir.

**g. Prurigo nodularis:** Şiddetli kaşıntıyla seyreden papül ve nodüllerle karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Her yaşta görülebilen hastalık erişkinlerde özellikle de orta yaş kadınlarda sıktır. Atopi mevcut ise daha erken yaşta başlar. Etkilenen bölgelerde çapları birkaç milimetreden 2 cm' e kadar değişebilen çok sayıda hiperkeratotik nodül, simetrik olarak dağılır. Daha çok ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülür. Abdomen ve gluteal bölgelerde lezyon olabilir ancak sırtın üst kısmında genellikle lezyon görülmez. PN'in etiyolojisi bilinmemektedir. Yaygın kaşıntıya neden olabilecek hastalıklar için gerekli tetkikler yapılmalıdır.

**h. Neoplastik Hastalıklar:** Kutanöz T hücreli lenfoma hastalarının %70-80'inde şiddetli kaşıntı mevcuttur (34). Kaşıntı ile seyreden hastalıkta kaşıntısız seyredene göre 2 kat fazla ölüm oranı mevcuttur (82).

**ı. Kalıtsal veya konjenital deri hastalıkları:** Darier Hastalığı, Hailey Hailey Hastalığı gibi hastalıklar kaşıntıyla seyredebilir.

## 2.7 Histopatoloji

Biyopsi ve direk immünfloresan, herhangi bir nonspesifik deri lezyonunun histopatolojik incelenmesiyle spesifik bir deri hastalığını ekarte etmeyi sağlar. Üremik

hastalarda normal görünen deride sebase bezlerde, ekrin ter bezlerinde atrofi gibi karakteristik histopatolojik değişiklikler mevcuttur.

## **2.8 Tedavi**

### **2.8.1 Genel Tedavi Yaklaşımları**

Kaşıntılı bir hasta ile karşılaşıldığında her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hastanın yaşı, mevcut hastalıkları, kullandığı ilaçlar, kaşıntının şiddeti, hayat kalitesine etkisi ve kaşıntının altta yatan sebebi değerlendirilmeli ve tedavi planı bu bilgiler doğrultusunda verilmelidir. Kronik kaşıntılı olgularda medikal tedavilere ek olarak Tablo 1’de belirtilen kaşıntıyı uyaran faktörlerin tespit edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması gereklidir.

Kaşıntı tedavisi genellikle iki grupta incelenir. Nedene yönelik veya semptomatik tedavi şeklindedir. Deride kaşıntıya neden olabilecek deri değişiklikleri bulunmayan olgularda, sistemik nedenler göz önüne alınmalı, detaylı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalıdır. Kaşıntının semptomatik tedavisinde alınması gereken genel önlemler şunlardır:

-Sentetik ve yünlü giysiler yerine pamuklu veya ipek, esnek uygun giyecekler seçilmelidir.

-Sık ve uzun süreli sıcak duşlar yerine, kısa, ılık duşlar daha seyrek alınmalıdır. Kurutucu sabunlar kullanılmamalı ve duştan hemen sonra nemlendirici kullanılmalıdır.

-Derinin kuruması kaşıntıyı arttıracığından, nemlendiricileri düzenli kullanmak gerekmektedir.

-Çamaşırların yıkandıktan sonra iyice durulanması gereklidir.

-Stres ve aşırı yorgunluktan kaçınılmalıdır.

-Alkolden, baharatlı ve sıcak yiyeceklerden uzak durulmalıdır.

Kaşıntı-kaşıma döngüsünü kırmak için pratik yöntemler soğuk kompresler, kaşınan bölgeye hafif basınç uygulanması hastaya öğretilmelidir.

#### **2.8.1.1 Topikal Tedavi**

Lokalize kaşıntıda topikal tedavi önerilir. Genel kaşıntıda sistemik tedavilere ek olarak ya da sistemik tedavilerin kontraendike olduğu durumlarda topikal tedavi uygulanabilir.

**a. Nemlendiriciler:** Tüm kaşıntılı durumlarda etkilidirler. Antipruritik özellikleri yoktur. Derinin bariyer fonksiyonunun bütünlüğünü korurlar. Semptomatik tedavide önerilir.

**b. Doksepin (Doksepin %5 krem):** Doksepin trisiklik bir bileşiktir. Sistemik formu anksiyete ve depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. H1 ve H2 antihistaminik etkileri vardır. Etkinliği kanıtlanmış en iyi antipruritiktir. AD, numuler dermatit, liken simpleks kronikus, kontakt dermatit gibi hastalıklarda etkilidir. Geniş alanlara uygulandığında emilimine bağlı halsizlik, sedasyon ve alerjik kontakt dermatit gibi yan etkileri olabilir (12,83).

**c. Kapsaisin (Kapsaisin %0.025-0.03 krem):** Kırmızı biberin aktif içeriğidir. Topikal uygulamadan sonra C nöronlarından substans P gibi nöropeptidlerin salınmasına neden olur. Aynı bölgeye tekrarlayan uygulamalar sırasında nöropeptidler progresif olarak azalır, nöral desensitizasyon olur ve uygulanan bölgede kaşıntı azalır. İlk uygulamalarda yanma, batma, ağrı, eritem gibi yan etkileri olmakla birlikte uzun süreli kullanımında bu yan etkileri azalır (84). Geniş alanlara güvenle uygulanabilir (85). Kapsaisin, notaljiya parestetika, akuajenik pruritus, postherpetik nevralsi ve ÜP'da faydalıdır (86,87).

**d. İmmünmodülatörler:** Tacrolimus ve pimekrolimus T hücre aracılı inflamasyonu baskılayarak kaşıntıyı azaltırlar. AD'de hızlı antiinflamatuvar ve antipruritik etkileri vardır. Diğer dermatolojik hastalıklarda da kaşıntıyı azaltırlar. Takrolimusun antipruritik etkisi pimekrolimustan daha fazladır. Yan etkileri yanma, eritem ve uygulama bölgesinde kaşıntı şeklindedir.

**e. Topikal anestetikler:** Topikal anestetik losyonlar ağrıyı, kaşıntı, yanma ve batma hissini azaltırlar. Emla (lignokain-prilokain krem) kremin deneysel olarak indüklenmiş kaşıntıyı azalttığı gözlenmiştir ve notaljiya parestetika gibi lokalize kaşıntıda yeterli bir tedavidir (88). Lokal anestetikler duyuşal sinir liflerinde uyarıların iletimini doğrudan baskırlar. Lokal anestetiklerin etkinliğı aynı zamanda potansiyel antipruritik etkisi olan üre eklenerek de arttırılabilir. Lidokain, prilokain ve benzokain

lokal anestetik olarak kullanılmaktadır. Pramoksin özellikle yüzde ve perianal bölgede kullanıldığında kaşıntıyı azaltır.

**f. Mentol:** Kaşıntının topikal tedavisi için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Termal reseptörleri soğuğa karşı sensitize ederek subjektif bir serinleme hissine neden olarak etki gösterir.

**g. Salisilatlar:** Topikal olarak kullanılan aspirin, derideki inflamatuvar mediatörler ve sinir lifleri üzerine etki ederek kronik lokalize kaşıntıyı azaltır. Ancak polisitemi vera dışında oral salisilatlar kaşıntı üzerine etkili değildir.

Crotamiton, Strotium tuzları diğer antipruritik etkinliği olan topikallerdir.

#### **2.8.1.2 Sistemik Tedavi**

**a. Antihistaminikler:** Histamine bağlı kaşıntı H1 reseptörleri aracılığıyla oluştuğu için tedavide H1 antihistaminikler etkilidir. H1 antihistaminikler 2 kategoriye ayrılır:

-Birinci kuşak antihistaminikler; Antikolinergik ve sedatif etkileri vardır.

-İkinci kuşak antihistaminikler; Antikolinergik ve sedatif etkileri çok azdır.

Antihistaminikler ürtiker ve böcek ısırığı gibi histaminin ana mediyatör olduğu hastalıklarda etkilidir. Kronik ürtikerde 1. kuşak antihistaminikler sedatif özellikleriyle pruritusla birlikte ilişkili anksiyeteye de etkili oldukları için tercih edilir. İkinci kuşak antihistaminikler sedasyon yapmadıkları için gün içindeki kullanıma daha uygundur.

**b. Doksepin:** Antihistaminik özelliği de olan bir trisiklik antidepresandır. Kronik, tedaviye dirençli kaşıntı ve yol açtığı depresyon ve anksiyete tedavisinde tercih edilir. Antikolinergik yan etkileri vardır.

**c. Mirtazapin:** H1 antihistaminik özellikleri olan antidepresan bir ilaçtır. Norepinefrin ve serotonin salınımını uyarırken serotonin reseptörlerini de bloke eder. Lenfoma, kolestaz, ÜP'da ve nokturnal kaşıntıda etkilidir. Ciddi yan etkileri yoktur.

**d. Paroksetin:** Serotonin geri alım inhibitörü olan ilaç özellikle malignensili hastalara eşlik eden tedaviye dirençli kaşıntıda önerilmektedir. Bunun dışında PP'da ve PV'da kullanılabilir (89,90).

**e. Ondansetron:** Serotonin reseptör antagonisti olup kolestaza, ÜP'a ve opiatlara bağlı kaşıntıda etkilidir.

**f. Opiat reseptör antagonistleri:**  $\mu$  reseptör antagonisti nalokson, naltrekson ve nalmefen, kolestaza, üremiye ve dermatolojik hastalıklara bağlı kaşıntıda etkilidir. Ancak bunların hepatotoksisite, bağımlılık gibi yan etkileri vardır. Bırakılınca yoksunluk sendromuna neden olurlar.  $\kappa$  reseptör agonistleri  $\mu$  reseptör etkilerini bloke ederler. Nalfurafin  $\kappa$  reseptör agonisti olup ÜP'da etkilidir. Butorfanol  $\kappa$  reseptör agonist ve  $\mu$  reseptör antagonist özellikleri vardır. Sistemik hastalıklara ve inflamatuvar deri hastalıklarına bağlı şiddetli kaşıntı tedavisinde intranazal butorfanol etkilidir.

**g. Talidomid:** SSS'de ve periferik sinir sisteminde doğrudan afferent yolu inhibe etmek suretiyle sinir liflerine direk etkisiyle ve TNF- $\alpha$  sentezini inhibe ederek antipruritik etki gösterir. Antiinflamatuvar etkisi vardır (12,91,92). Aktinik prurigo, prurigo nodularis, senil pruritus gibi hastalıklarda antipruritik etki gösterir. Yan etkileri periferik nöropati ve halsizliktir. İlaç teratojeniktir.

**h. Gabapentin:** Brakioradyal pruritus, multiple skleroza bağlı kaşıntı ve nöropatik kaşıntıda etkilidir. Santral kaşıntı yollarını inhibe ettiği düşünülmektedir.

### 2.8.1.3 Fiziksel Tedaviler

**a. Fototerapi:** Ultraviyole (UV) tedavi birçok inflamatuvar dermatozda ve üremi, primer bilier siroz, PV'ya bağlı kaşıntıda ve PN'de etkilidir. Dar bant, geniş bant UVB ve PUVA bu amaçla kullanılmaktadır. AIDS ile ilgili kaşıntıda UVB etkilidir. UV tedavilerinin deriden çeşitli pruritojenleri uzaklaştırarak, histamin salınımını inhibe

ederek ya da dermal mast hücre proliferasyonunu önleyerek etkili oldukları düşünülmektedir (8,12,93).

**b. Transkutanöz Sinir Stimülasyonu (TENS):** Histamin enjeksiyonu ile uyarılan kaşıntı düşük ve yüksek frekanslı elektrik stimülasyonu ile azalmaktadır. TENS' in antipruritik etkisi sistemik fayda sağlar. Ancak devam eden uygulamalarda etkinliği azaldığı için muhtemelen plasebo etkisi vardır (94).

**c. Kutanöz Alan Stimülasyonu (CFS):** Nosiseptif C fibrilleride dahil olmak üzere ince afferent fibrillerin elektriksel stimülasyonu yoluyla histamine bağlı kaşıntıyı inhibe eder.

**d. Akupunktur:** ÜP'da etkili olduğu kabul edilmektedir (99).

#### **2.8.1.4 Psikolojik Yaklaşım**

Kaşıntı, histamin ve nöropeptidler gibi birçok stresle ilişkili mediatörler tarafından arttırılabilir ya da presipite olabilir. Grup psikoterapisi, davranış tedavisi, kontrollü fiziksel egzersiz, destek grupları ve biofeedback gibi yöntemler kaşıntıyı azaltarak hastanın yaşam kalitesini arttırabilir (94).

#### **2.8.2 Üremik Pruritus Tedavisi**

Tedavinin en önemli kısmı hastaların düzenli olarak diyalize girmesidir. Artmış magnezyum, kalsiyum ve fosfat seviyeleri kaşıntının nedeni olabileceği için, diyalizat sıvısının içeriği buna göre ayarlanmalıdır. Diyalizattaki magnezyum ve diğer divalent iyonların optimize edilmesinin kaşıntıyı azalttığı öne sürülmüştür (95). Hastaların malnutrisyona sokulmadan düşük proteinli diyet ile beslenmesinin kaşıntıyı azalttığı bildirilmiştir (96).



### 2.8.2.1 Topikal Tedavi

**a. Nemlendiriciler:** KRY hastalarının %50'sinde deri kuruluğu olduğu için nemlendiriciler hem oklüziv hem de nemlendirici etkileri ile kaşıntıyı azaltır.

**b. Balneoterapi ve Sauna:** Polidocanol içeren banyo suyu ile balneoterapi yapıldığında KRY hastalarında kaşıntı azalmıştır. Terlemeye bağlı cildin nemlenmesi ve polidocanolun anestetik etkisine bağlı olarak etkili olduğu düşünölmektedir.

**c. Topikal Kapsaisin ve Nonanoic Acid Vanillyamid (NVA):** Kapsaisinin sık uygulanması ile hemodiyaliz hastalarında kaşıntıda azalma olduğu gözlenmiştir. Lokal irritasyon sık olmakla birlikte sürekli kullanımda bu etki azalmaktadır. Son zamanlarda daha az irritasyon yapan NVA-%0.005 'in renal kaşıntıda etkili olduğu gösterilmiştir.

### 2.8.2.2 Sistemik Tedavi

**a. Lidokain:** Membran stabilize edici bir antiaritmik olan lidokain etkili olmaktadır. (48)

**b. Esansiyel Yağ Asitleri:** Esansiyel yağ asitleri deri yapısı ve fizyolojisinde çok önemlidir. Balık yağı gibi çeşitli yağlar kaşıntıda bir miktar iyileşme sağlamıştır (97).

**c. Oral Aktif Kömür:** Muhtemelen nonspesifik olarak barsaktaki organik ve inorganik maddeleri absorbe ederek etki göstermektedir (97). Etkili, güvenli ve ucuz bir tedavidir.

**d. Heparin:** T lenfosit migrasyonunda önemli olan heparinaz aktivitesinin inhibisyonu yoluyla etki ettiği düşünölmektedir.

**e. Kolestiramin:** Safra asitlerinin üremik kaşıntıda da rol oynayabileceği düşünölmüş ve etkili olduğu gözlenmiştir. Ancak yan etkileri nedeniyle çok kullanılmamaktadır.

**f. Serotonin Antagonistleri:** Ondansetronun hem periton hem de hemodiyaliz yapılan KRY hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir.

**g. Nicergoline:** Dopamin reseptör agonisti ve parsiyel  $\alpha$ -adrenerjik blokördür. Vasodilatasyon yaparak etki etmektedir.

**h. Eritropoetin:** Bazı çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında etkili bulunmuştur. Plazma histamin seviyesini düşürerek etki ettiği düşünülmektedir(30).

**i. Antihistaminikler:** Hastalarda plazma histamin seviyesi artmış olmasına rağmen, antihistaminiklerin renal kaşıntıda etkileri çok sınırlı ya da yoktur.

Opiat Reseptör Antagonistleri ve Talidomid diğer tedavi seçenekleridir.

### **2.8.2.3 Fiziksel tedaviler:**

**a. Fototerapi:** Derideki mast hücrelerinde apoptoza, dolaşımdaki pruritojenik maddelerin inaktivasyonuna, kaşıntıyı azaltan fotoürünlerin oluşumuna ve derideki artmış fosfor, kalsiyum, magnezyum gibi divalan iyon içeriğinin değişmesine yol açtığı öne sürülmüştür. Aynı zamanda UV tedavisi ile derideki vitamin A seviyesi azalmaktadır (98).

**b. Akupunktur ve Elektrikli iğne ile stimülasyon:** Modifiye edilmiş bir akupunktur tekniğidir, üremik kaşıntıda kaşıntıyı azaltarak uyku kalitesini arttırdığı gözlenmiştir (99).

### **2.8.2.4 Cerrahi Tedavi**

**a. Subtotal Paratiroidektomi:** Hiperkalsemi ve hiperparatiroidizmle birlikte olan kaşıntı paratiroidektomi tedavisine yanıt vermektedir (48).

**b. Renal Transplantasyon:** KRY'de kaşıntının tamamen ortadan kaldırılması ise ancak renal transplantasyon ile mümkündür (96).

### **2.8.3 Kolestatik Kaşıntı Tedavisi**

Kolestatik kaşıntının tedavisi altta yatan hastalığa bağlıdır. Altta yatan bozukluğun düzeltilmesi gereklidir. Örneğin safra taşlarının temizlenmesi ve kolestaza neden olan ilaçların kesilmesi gereklidir.

**a. Kolestiramin:** Safra asitlerini bağlayarak emilimlerini önler.

**b. Opiat Antagonistleri:** Nalokson, nalmefen ve naltrekson karaciğer hastalıklarına bağlı kaşıntıyı azaltırlar. Ancak opiat yoksunluk sendromuna benzer yan etkileri vardır. Kompetitif inhibitör olan buprenorfin ise parsiyel agonistik özelliğinden dolayı yoksunluk sendromuna yol açmaz.

**c. Ondansetron:** Opioderjik nörotransmisyonu değiştirerek etki etmektedir.

**d. Ursodeoksikolikasit:** Safra tuzu metabolizmasını arttırarak etki etmektedir.

**e. Rifampisin ve fenobarbital:** Safra asitlerinin metabolizmasını hızlandırarak etkili olurlar.

**f. Antihistaminikler:** Sedatif etkileri dışında etkisi yoktur.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Hasta Seçimi**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Ağustos 2005-Kasım 2009 tarihleri arasında jeneralize pruritus nedeni ile yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 57 hasta çalışmaya alındı. Araştırma protokolü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 28.10.2009 tarihinde onaylandı (Sayı:74). On yedi yaş ve üstünde ve herhangi bir dermatolojik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya alındı.

#### **3.2 Çalışma Protokolü**

Hastaların bilgileri Uluslararası Hastalık Klasifikasyonu 10 versiyonu (ICD-10) tanı kodlaması sisteminden yararlanılarak retrospektif olarak tarandı. Taramada, L28.1 (Prurigo nodularis), L28.2 (Prurigo,2), L29.8 (Pruritus diğer), L29.9 (Pruritus, tanımlanmamış) tanı kodları kullanıldı. Hastaların öyküleri, mevcut sistemik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, dermatolojik muayene bulguları, laboratuvar değerleri, saptanan sistemik hastalıklar, psikiyatrik değerlendirme sonuçları ve aldıkları tedaviler Hasta Takip Formu'na kaydedildi. Hastaların tam kan sayımı, AST,ALT,GGT,ALP, total bilirubin, direk bilirubin, indirek bilirubin, BUN,kreatinin testlerini içeren kan biyokimya değerleri, demir paneli, vit B12, folik asit, ferritin, hepatit paneli, tiroid fonksiyon testleri, serum IgE, gaytada parazit tetkikleri ve akciğer grafisi değerlendirme sonuçları kaydedildi. Laboratuvar incelemede; hemoglobin için bayanlarda 12-16gr/dl, erkeklerde 14-18 gr/dl arası değerler normal kabul edildi. Sedimentasyon ise yaşla birlikte artan bir değer olduğu için erkeklerde yaşın yarısına kadar olan değerler, kadınlarda ise yaşa 10 eklenerek bulunan rakamın yarısına kadar olan değerler normal kabul edildi (100). Ruhsal yakınması olan hastaların psikiyatrik değerlendirilmesi yapıldı. Laboratuvar değerleri ile tedavi hariç tüm hasta bilgileri, 65 yaş üzeri ve altı olanlarda, sistemik hastalık saptanan ve saptanmayanlarda ve cinsiyete göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tablo 4'de kaydedilen bilgilerin detayları gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Hastaların kaydedilen bilgileri

Anamnez	Yaş Cinsiyet Kaşıntı süresi
Mevcut Sistemik Hastalıklar	Tip 2 Diyabet Hipertansiyon Karaciğer Hastalığı Kronik Böbrek Yetmezliği Malignite Anemi Psikiyatrik Hastalık Tiroid Hastalığı Nörolojik hastalık
İlaç	Antihipertansif Antidiyabetik Psikiyatrik ilaçlar Antiepileptik
Dermatolojik Muayene	Kserozis Ekskoriasyon Hiperpigmentasyon, Hipopigmentasyon Nodüler lezyonlar
Laboratuvar Değerleri	Tam Kan Sayımı AST, ALT, GGT, ALP, Bilirubin BUN, Kreatinin Demir Paneli VitB12, Folik asit, Ferritin Hepatit Paneli Tiroid Fonksiyon Testi Serum IgE Gaytada Parazit Akciğer Grafisi
Saptanan Hastalıklar	Endokrin ve Metabolik Hastalıklar İnfeksiyöz Hastalıklar Hematolojik ve Lenfoproliferatif Hastalıklar Viseral Maligniteler
Psikiyatrik Değerlendirme	Depresyon Anksiyete Bozukluğu Obsesif Kompulsif Bozukluk

**Tablo 4 (devam):**

Tedavi	Nemlendirici Antihistaminik Topikal Steroid Sistemik Steroid Fototerapi
--------	---

### **3.3 İstatiksel Metod**

Veriler normal dağılıma uygunluk yönünden araştırıldı. Verilerin normal dağılıma uymadığı bulundu. Log10 tabanında dönüşüm sonrası tekrar normal dağılıma uymadığı saptandı. Veriler ortanca (minimum-maksimum) ve sayı (%) olarak verildi. Verilerin değerlendirilmesinde nonparametrik testler olan Ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve Mann Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 25'i erkek (%43,9), 32'si kadın (%56,1) toplam 57 hasta alındı. Hastaların yaşları 17-84 arasında değişmekte olup yaş ortancası 64 idi. Hastaların kaşıntı süreleri 1 ay ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortancası 12 ay olarak saptandı.

Hastaların 33 (%57,9)'ünde sistemik hastalık hikayesi mevcuttu. Hastaların 17 (%51)'sinde hipertansiyon, 9 (%27)'unda DM ve 6 (%18)'sında psikiyatrik hastalık hikayesi olmakla birlikte malignite, nörolojik hastalıklar ve hiperlipidemi daha az sıklıkta görüldü. Mevcut hastalıkların dağılımı Tablo 5'de belirtilmiştir.

**Tablo 5:** Hastaların mevcut hastalıklarının dağılımı

Mevcut Hastalık	Sayı: 33*	%
Hipertansiyon	17	51
DM	9	27
Psikiyatrik hastalık	6	18
Malignite	4	12
Nörolojik hastalık	4	12
Hiperlipidemi	3	9
Anemi	1	3
Hepatit C	1	3
Koroner Arter Hastalığı	1	3
Tiroid Hastalığı	1	3

\*Bir kişide birden fazla hastalık mevcuttu.

Hastaların 28'i (%49,1)'i hastalıkları nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. En sık kullanılan ilaç grubu antihipertansiflerdi. Hastaların 17 (%60)'sinde antihipertansif, 9 (%32)'unda antidiyabetik olmak üzere daha az sıklıkta antidepresan, antihiperlipoproteinemik, antiepileptik, demir preparatı, tiroid ilacı ve digoksin kullanımını mevcuttu. İlaçların dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı

İlaç	Sayı: 28*	%
Antihipertansif	17	60
Antidiyabetik	9	32
Antidepresan	4	14
Antihiperlipoproteinemik	3	10
Antiepileptik	3	10
Demir preparatı	1	3
Tiroid ilacı	1	3
Digoksin	1	3

\*Bir kişi birden fazla ilaç kullanıyordu.

Hastaların yapılan dermatolojik muayenesinde 48 (%84.2) hastada dermatolojik bulgu saptandığı gözlemlendi. Bunlar, 35 hastada (%72.9) ekskoriyasyon, 20 hastada (%41.6) kserozis, 9 hastada (%18.7) hiperpigmentasyon, 7 hastada (%14.5) nodüler lezyon, 2 hastada (%4) hipopigmentasyondur.

Hastaların tümünde hemoglobin, beyaz küre, eozinofil ve trombosit sayısı, glukoz, BUN (Kan üre nitrojen), kreatinin, AST, ALT, GGT, alkalen fosfataz (ALP), total bilirubin, direk bilirubin, indirek bilirubin, sedimentasyon, demir, demir bağlama kapasitesi (DBK), ferritin, vitamin B12, folik asit, HBsAg, AntiHCV, tiroid fonksiyon testleri, gaytada parazit tetkikleri yapıldığı ve akciğer grafisi çekildiği, IgE'nin 29 (%50.8) hastadan istendiği saptandı. Bu değerler incelendiğinde AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin, indirek bilirubin, folik asit, serbest T3 değerlerinde bozukluk veya gaytada parazit incelemesinde parazit yumurtası olan hasta saptanmadı. İki hastada (%3.5) akciğer grafisinde anormallik saptandı. Bu 2 hastanın akciğer grafisindeki değişiklikler nonspesifik bronkovasküler görünümde artış olarak değerlendirildi. Eozinofil sayısı 13 hastada (%22.8) yüksek bulundu. Eozinofil sayısı yüksek bulunan hastaların 10 (%76.9)'u ilaç kullanıyordu. Hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 7'de belirtilmiştir.



**Tablo 7:** Hastaların laboratuvar değerlendirme sonuçları

<b>Değişken</b>	<b>n</b>	<b>Normalin altı değer</b>	
		<b>n(%)</b>	<b>Normalin üstü değer</b> <b>n(%)</b>
<b>Hemoglobin</b>	57	10(17,5)	-
<b>Beyaz küre</b>	57	-	5(8.8)
<b>Eozinofil</b>	57	-	13(22.8)
<b>Trombosit</b>	57	-	6(10.5)
<b>Glukoz</b>	57	-	8(14)
<b>BUN</b>	57	-	11(19.3)
<b>Kreatinin</b>	57	-	4(7.0)
<b>GGT</b>	57	-	5(8.8)
<b>ALP</b>	57	-	2(3.3)
<b>Sedimentasyon</b>	57	-	9(15.8)
<b>Demir</b>	57	5(8.8)	-
<b>DBK</b>	57	-	5(8.8)
<b>Ferritin</b>	57	1(1.8)	2(3.5)
<b>Vitamin B12</b>	57	2(3.5)	-
<b>IgE</b>	29	-	10(34.5)
<b>Serbest T4</b>	57	2(3.5)	1(1.8)
<b>TSH</b>	57	1(1.8)	2(3.5)
<b>HBsAg pozitifliği</b>	57	-	1(1.8)
<b>AntiHCV pozitifliği</b>	57	-	2(3.5)

Hastaların laboratuvar tetkikleri sonucunda 19 (%33.3)'unda sistemik hastalık saptandı. On hastada (%17.5) anemi (Beş hastada (% 8.75) kronik hastalık anemisi, üç hastada (%5.25) demir eksikliği anemisi, bir hastada (%1.5) megaloblastik anemi ve bir hastada (%1.5) hem demir eksikliği anemisi hemde megaloblastik anemi), dört hastada (%7) kronik böbrek yetmezliği, iki hastada (%3.5) karaciğer hastalığı, iki hastada (%3.5) hipotiroidi, bir hastada( %1.7) hipertiroidi, iki hastada ( %3.5) malignite, iki hastada ( %3.5) Hepatit C enfeksiyonu, bir hastada (%1.7) Hepatit B enfeksiyonu, bir hastada (%1.7) DM ve bir hastada ( %1.7) esansiyel trombositoz saptandı.

Psikiyatrik değerlendirilmenin şikayeti bulunan 46 hastaya (% 80.7) yapıldığı ve bu hastaların 31'inde psikiyatrik hastalık saptandığı görüldü. En sık saptanan psikiyatrik hastalıklar depresyon (%51,6) ve anksiyete bozukluğu (%42). Psikiyatrik hastalıkların dağılımı Tablo 8'de belirtilmiştir.

**Tablo 8:** Psikiyatrik hastalıkların dağılımı

Psikiyatrik hastalık	Sayı: 31	%
Depresyon	16	51,6
Anksiyete bozukluğu	13	42
OKB	1	3.2
Taurette Sendromu	1	3.2

Hastaların aldığı tedaviler, nemlendirici (55 hasta, %96.5), antihistaminik (55 hasta, %96.5), topikal steroid (18 hasta, %31.6), sistemik steroid (9 hasta, %15.8) ve fototerapi (9 hasta, %15.8) idi.

Yirmi yedi hastanın (%47,4) yaşı 65 ve üzerindedir. Altmışbeş yaş ve üzerindeki ile 65 yaş altındaki hastaların kaşıntı süresi ortancaları 12 ay olup anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Özgeçmişinde hastalık bulunan hastaların 20 (%60.6)'si 65 yaş ve üzerinde, 13 (%39.4)'ü 65 yaş altında olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,018$ ). Psikiyatrik hastalık saptananlar daha çok 65 yaş altında olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Laboratuvar değerleri ile tedavi hariç hasta bilgilerinin 65 yaş altı ve üstüne göre karşılaştırılması Tablo 9'de belirtilmiştir.

**Tablo 9:** Hasta bilgilerinin 65 yaş altı ve üstüne göre karşılaştırılması

Hasta bilgileri		Yaş		p
		<65	≥65	
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	11(44.0)	14(56.0)	p>0.05
	Kadın	19(59.4)	13(40.6)	
Mevcut Hastalık		13(39.4)	20(60.6)	p=0.018
İlaç Kullanımı		12(42.8)	16(57.2)	p>0.05
Dermatolojik Bulgu		26(54.2)	22(45.8)	p>0.05
Kserozis		8(40.0)	12(60.0)	p>0.05
Saptanan Sistemik Hastalık		8(42.1)	11(57.9)	p>0.05
Psikiyatrik Hastalık		20(65.0)	11(57.9)	P<0.05

Erkeklerin yaş ortancası 65 (20-84), kadınların yaş ortancası 62 (17-84) olup anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Erkeklerin ve kadınların kaşıntı süresi ortancaları 12 ay olup anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Psikiyatrik hastalık saptanan hastaların 22'si (%71) kadın olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.047). Hastaların cinsiyete göre karşılaştırılan özellikler Tablo 10'da belirtilmiştir.

**Tablo 10:** Cinsiyete göre karşılaştırılan özellikler

Hasta bilgileri	Cinsiyet		p
	Erkek	Kadın	
	n(%)	n(%)	
Mevcut Hastalık	15(%45,5)	18(%54,5)	p>0,05
İlaç Kullanımı	13(%46,4)	15(%53,6)	p>0,05
Dermatolojik Bulgu	20(%41,7)	28(%58,3)	p>0,05
Kserozis	10(%50)	10(%50)	p>0,05
Saptanan Sistemik Hastalık	9(%47,4)	10(%52,6)	p>0,05
Psikiyatrik Hastalık	9(%29)	22(%71)	p=0,047

Sistemik hastalık saptanan hastaların yaş ortancası 67 (17-81), herhangi bir hastalık saptanmayan hastaların yaş ortancası 61.5 (20-84) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sistemik hastalık saptanan ve saptanmayan hastaların kaşıntı süresi ortancaları 12 ay olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Sistemik hastalık saptanan ve saptanmayan hastalarda kıyaslanan özellikler Tablo 11'de belirtilmiştir.

**Tablo 11:** Hasta bilgilerinin sistemik hastalık saptanan ve saptanmayanlara göre karşılaştırılması

Hasta bilgileri		Sistemik Hastalık		p
		Saptanan	Saptanmayan	
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	9(%15,8)	16(%28)	$p>0,05$
	Kadın	10(%17,5)	22(%38,7)	
Mevcut Hastalık		12(%36,4)	21(%63,6)	$p>0,05$
İlaç Kullanımı		11(%39,3)	17(%60,7)	$p>0,05$
Dermatolojik Bulgu		16(%33,3)	32(%66,7)	$p>0,05$
Kserozis		9(%45,0)	11(%55,0)	$p>0,05$
Psikiyatrik Hastalık		9(%29)	22(%71)	$p>0,05$

Hastalarda saptanan ve pruritus nedeni olduğu düşünülen faktörler Tablo 12'de belirtilmiştir.

**Tablo 12:** Hastalarda saptanan pruritus nedeni olduğu düşünölen faktörler

			Hasta Sayısı	%
Saptanan Sistemik Hastalıklar	Hematolojik Hastalıklar	Anemi	10	17.5
		Esansiyel Trombositoz	1	1.7
	Endokrin ve Metabolik Hastalıklar	KRY	4	7
		Hipotiroidi	2	3.5
		Hipertiroidi	1	1.7
		DM	1	1.7
	İnfeksiyöz Hastalıklar	Hepatit C enfeksiyonu	2	3.5
		Hepatit B enfeksiyonu	1	1.7
	Karaciğer Hastalığı		2	3.5
Malignite		2	3.5	
Psikiyatrik Hastalıklar	Depresyon	16	51.6	
	Anksiyete Bozukluğu	13	42	
	OKB	1	3.2	
	Taurette Sendromu	1	3.2	
Kserozis		20	41.6	

## 5. TARTIŞMA

Kaşıntı, dermatolojide sık rastlanılan ve yaşla birlikte artış gösteren istenmeyen bir duygu olup bazen uykuyu ve yaşam kalitesini de oldukça olumsuz etkilemektedir. Sadece birincil deri hastalıkları değil aynı zamanda hematolojik, metabolik, neoplazik, nöropsikiyatrik hastalıklara ve ilaç kullanımına bağlı klinik tablolar bazen yalnızca kaşıntı şeklinde ortaya çıkabilir. Dermatolojik hastalıklara bağlı kaşıntılarda spesifik tanı genellikle mümkün olmaktadır. Ancak klasik tedavilere yanıt vermeyen ve olası dermatolojik nedenlerin ekarte edildiği yaygın kaşıntılı olgularda; deri kuruluşundan, gizli karsinomlara dek pek çok hastalığın ortaya çıkabileceği göz önüne alınmalı, klinik görünüm, öykü, sistemik ve dermatolojik muayene sonuçları değerlendirilerek altta yatan nedenlere açıklık getirmeye çalışılmalıdır (2). Bu nedenler; başlıca, ilaçlar, kserozis, sistemik hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklardır.

İlaçlar, deride görünür lezyon oluşturmadan kaşıntıya yol açabilirler. Kaşıntı jeneralize ya da lokalize olabilir (3). İlaçların kaşıntı oluşturma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; kolestazi indükleyerek, opiatlar aracılığıyla, ilacın ve metabolitlerinin deride birikmesiyle, histamin salınımına ya da deri kuruluşuna neden olarak kaşıntıya yol açtıkları düşünülmektedir. İlacın kesilmesiyle gerileyebildiği gibi, aylar veya yıllarca da sürebilir.

Kserozis, deri kuruluşu anlamına gelmektedir. Derinin yaşlanması ile beraber ortaya çıkan bir problem olmakla birlikte, banyo alışkanlığı ile de oluşturulabilen bir durumdur. Bunun dışında giysiler, banyo sonrası kullanılan kolonya ve benzeri iritan maddeler ve özellikle kış aylarında ısınma yöntemleri kserozise zemin yaratmaktadır. Yaşla birlikte derinin lipid içeriği değişir, vasküler desteği azalır ve nem dengesi bozulur. Bunun sonucunda eritem veya döküntü eşlik etmeksizin pullanma, kuruluk oluşur. Sıcak suyla alınan sık banyo alışkanlığının azaltılması ve uygun nemlendiricilerin önerilmesiyle kserozise bağlı kaşıntı giderilebilir (101).

Sistemik hastalıklar, inatçı yaygın kaşıntı nedeni olabilmektedir ve kaşıntılı hastalarda % 10-50 sıklığında tespit edilmektedir (102,103). Renal yetmezlik, hepatik kolestaz, PV, Hodgkin Lenfoması, AIDS, hipotiroidi, hipertiroidi, DM ve solid tümörler araştırılması gereken başlıca hastalıklardır. Bu sistemik hastalığın tedavisi kaşıntıyı azaltırken, çoğunlukla hastalık ilerledikçe kaşıntının da tedavisi zorlaşmaktadır.

PP; organik nedenlerle açıklanamayan, psikojenik faktörlerle tetiklenen ya da şiddeti artan ve sürengelik kazanan kaşıntıdır. Kaşıntı eşiği kişiden kişiye değişiklik gösterir. Gergin ve huzursuz kişiler duygusal yönden stabil olan kişilere nazaran daha fazla kaşıntıdan şikayet ederler (4). Özellikle depresyon, anksiyete bozukluğu ve OKB, PP ile birliktelik gösteren en sık görülen psikiyatrik bozukluklardır (61). PP temelde nörotik ekskoriyasyon ve delüzyonel parazitoz tablolarını kapsar. Bu psikiyatrik durumların dışında mental stres de önemli bir kaşıntı arttırıcı etmendir.

İyi bir anamnez almak, tam bir fizik muayene yapmak, dermatolojik muayene ve laboratuvar testleri kaşıntının nedenini belirlemede önemli ipuçları verebilir. Bu değerlendirmelerin sonucunda herhangi bir dermatolojik hastalık saptanamayan hastalar olası bir sistemik hastalık yönünden araştırılmalıdır. Tam kan sayımı, akciğer grafisi, tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit B ve C serolojisi tetkiklerinden sonra bir bulgu yoksa ileri radyolojik ve endoskopik tetkiklerin yapılması ve bu hastaların mümkün olduğunca uzun süre altta yatabilecek nedenler açısından izlenmesi önerilmektedir (104-106).

Çalışmamızda, hastaların 32'si kadın, 25'i erkek olup yaşları 17 ile 84 arasında değişmekteydi. Kadın, erkek oranı 1.28 idi. Sistemik hastalık saptanan hastalarda cinsiyet farkı saptanmadı. Sommer ve arkadaşlarının yaptığı, şiddetli kronik prurituslu hastalarda altta yatan sistemik hastalıklar ve kofaktörlerin araştırıldığı çalışmada sistemik hastalık saptanan hastalarda cinsiyet farkı saptanmamış olup çalışmamızın sonuçları bu çalışmanın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir (107). Aynı çalışmada hastaların %47.9'u geriatrik yaş grubunda, bizim çalışmamızda hastaların %47.4'ü geriatrik yaş grubunda olup benzer oranda hasta sayısı bu yaş grubunda idi. Her iki çalışmada da hastaların yaklaşık yarısı yaşlı hastalardan oluşuyordu.

Hastalarımızda pruritus yakınma süreleri 1ay ile 20 yıl arasında değişmekteydi. Kılınç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların pruritus yakınma süreleri 15 gün ile 30 yıl arasında değişmekte olup hastaların pruritus yakınma süreleri ile eşlik eden hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmamıştır (63). Bizim çalışmamızda da sistemik hastalık saptanan ve saptanmayan hastaların pruritus yakınma süreleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Kaşıntı yakınma süresi altta yatan sistemik bir hastalıkla ilişkilendirilebilirse, hekimlere JP'lu hastaya yaklaşım açısından ipucu olabileceğini düşünerek bulguları değerlendirdik. Ancak Kılınç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın

ve bizim çalışmamızın da desteklediği sonuçlar kaşıntı süresinin, generalize pruritusun sistemik bir etyolojiye yönelik karakteristik bir bulgusu olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda 33 hastada sistemik hastalık öyküsü mevcut olup, bunların yarısından fazlasını hipertansiyon oluşturmaktaydı. Literatürde hipertansiyonun, JP'a neden olabilecek bir hastalık olduğuna dair bulguya rastlanmadığından bu sonuç hipertansiyonun toplumda sık görülmesine bağlandı. Geriatrik yaş grubundaki hastalarda mevcut hastalık sıklığı anlamlı olarak fazla bulundu ancak yine bu yaş grubunda da mevcut hastalıkların yaklaşık yarısını hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı gibi pruritusa neden olmayan hastalıklar oluşturuyordu. Yirmiiki hastanın pruritus nedeni olabilecek hastalık öyküsü mevcuttu. Bunlardan dokuz hastada DM, altı hastada psikiyatrik hastalık, dört hastada malignite, bir hastada tiroid hastalığı, bir hastada anemi ve bir hastada Hepatit C enfeksiyonu mevcuttu. Sadece diyabeti olan iki hastanın kan şekeri regüle değildi. Bunun dışında diğer hastalar mevcut hastalıkları için tedavi görmüş veya görüyorlardı, hastalıkları aktif değildi. Anemisi olan hastanın hemoglobin değeri, tiroid hastalığı olan hastanın tiroid fonksiyon testleri, hepatit C enfeksiyonu olan hastanın karaciğer fonksiyon testleri normaldi ve malignitesi olan hastalar tedavi görmüş ve remisyundaydı. Altı hastada ise depresyon hikayesi mevcut olup tedavi görüyordu ve yapılan psikiyatrik değerlendirmeleri normaldi. Retrospektif dosya taraması şeklinde olan çalışmamızda bu hastalıkların pruritus öncesi veya sonrası ne zaman teşhis edildiği, kaşıntı ile hastalık aktivasyonunun korele olup olmadığı değerlendirilememiş olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

Hastaların 28'i mevcut hastalıkları nedeniyle ilaç kullanıyordu. Ancak ilaca başlama zamanı ve kaşıntının başlama zamanı arasında hasta dosyalarından edindiğimiz bilgilere göre korelasyon yoktu ve hastaların hastaneye yatışından sonrada bu ilaçlara devam edildiği saptandı. Bu hastalarda kullanılan ilaçlara, pruritus etyolojisi olarak değerlendirilmediği için devam edildiği düşünüldü.

Hastaların %22.8'inde yapılan laboratuvar tetkiklerinde eozinofili saptandı. Eozinofilisi mevcut olan hastaların çoğunluğu sistemik hastalıkları nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. Bu hastalarda eozinofili nedeni olabilecek parazitolojik enfeksiyon veya sistemik hastalık gibi başka bir nedene rastlanmadı. Hastaların %34.5'inde IgE yüksekliği mevcut olup bu hastalarda herhangi bir alerjik hastalık öyküsünün mevcut olup olmadığı dosya bilgilerinden öğrenilememiştir. Bunun yanında bu hastalarda IgE



yüksekliğine neden olabilecek paraziter enfeksiyonlar veya kutanöz hastalıklar saptanmadı.

Hastaların yapılan dermatolojik muayenesinde, 35 hastada pruritus sekonder oluşan ekskoriasyon, 11 hastada hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon ve 7 hastada nodüler lezyon saptandı. Sistemik hastalık saptanan hastalarda dermatolojik bulgu saptanma oranı saptanmayan hastalarinkinden anlamlı olarak farklı değildi. Sommer ve arkadaşları yaptıkları çalışma da altta yatan hastalıkla dermatolojik bulgu arasında bir ilişki bulamamışlardır (107).

Yaşlı hastalarda pruritus sık görülen bir yakınmadır ve bu yaş grubundaki çoğu olguda pruritusun, kserozise bağlı olduğu düşünülmektedir (104, 108). Ancak kserozis bir ekartasyon tanısı olduğu için öncelikle diğer sistemik nedenlere yönelik tetkiklerin yapılması önerilmektedir (70). Kılınç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 hastadan 10'unda, Polat'ın yaptığı çalışmada 55 hastadan 43'ünde kserozis saptanmış olup yaş ve kserozis arasında ilişki saptanmamıştır (63,109). Bizim çalışmamızda hastalarımızın 20'sinde kserozis saptanmış olup 12'si geriatrik yaş grubundaydı ve geriatrik yaş grubundaki hastalarda kserozis saptanma oranı ile bu yaş grubunda olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Kserozis esasen ileri yaşta görülen bir problem olmasına rağmen genel olarak yapılan çalışmalarda geriatrik yaş grubunda kserozis görülme oranı diğer yaş grubundakilerden farklı bulunmamış olup bizim çalışmamızın sonucu da bunu destekliyordu. Kserozisin her yaş grubunda sık görülmesinin nedenini, insanların sık ve sıcak suyla banyo yapma alışkanlığını yaygın biçimde uyguluyor olmasına bağladık.

Çalışmamızda JP'lu hastaların %33,3'ünde sistemik hastalık saptandı. JP'lu hastalarda yapılan çalışmalarda sistemik hastalık saptanma oranı 14-50% arasında değişmekteydi. Bizim çalışmamızda saptadığımız oranda bu değerler arasında olup diğer çalışmalarla uyumluydu. Rajka hastaların %50'sinde, Lyell %24'inde, Beare %16'sında, Zirwas ve Seraly %14'ünde, Polat %21.8'inde, Weisshaar %36'sında sistemik hastalık saptamıştır (2,109-113). Genel olarak yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde jeneralize pruritus şikayeti olan ve buna sebep olabilecek bir dermatolojik hastalığı bulunmayan beş hastadan birinde altta yatan bir sistemik hastalık saptanmasının olası olduğu düşünülmektedir (2).

Çalışmamızda bir diğer saptamaya çalıştığımız konu yaygın kaşıntılı geriatrik hastalarda sistemik hastalık saptanma oranının yüksek olup olmadığını

belirlenmesiydi. Çalışmamızda, geriatric yaş grubunda olan hastaların %57.9'unda sistemik hastalık saptandı. 65 yaş üzeri ve altındaki hastalarda sistemik hastalık saptanma oranı arasında anlamlı fark bulunamadı. Literatürde ileri yaşın sistemik hastalık saptanma açısından bir risk faktörü olup olmadığı konusunda değişik görüşler vardır. Rajka sistemik hastalık saptanan hastaların yaş ortalamasını 81, saptanmayanların yaş ortalamasını ise 56.8 olarak bulmuştur (110). Diğer bir çalışmada yaş ve sistemik hastalık saptanma oranı arasında anlamlı fark bulunamamıştır (109).

Yaygın, kronik kaşıntı birçok sistemik hastalığın belirtisi olabilmektedir. SSS hastalıkları, karaciğer hastalıkları, renal hastalıklar, endokrin sistemi hastalıkları, hematolojik hastalıklar, maligniteler ve enfeksiyonlar başlıca araştırılması gereken sistemik hastalıklardır. Çalışmamızda 10 hastada anemi, 4 hastada KRY, 2 hastada karaciğer hastalığı, 2 hastada hipotiroidi, 1 hastada hipertiroidi, 1 hastada Hepatit B enfeksiyonu, 2 hastada hepatit C enfeksiyonu, 2 hastada malignite, 1 hastada DM ve 1 hastada esansiyel trombositoz saptandı.

Demir eksikliğinin pruritus patogenezindeki rolü tartışmalıdır. Demir eksikliğinin jeneralize pruritus nedenlerinden biri olduğunu ileri süren bildiriler vardır (114). Ancak son zamanlardaki bir çalışmada iyatrojenik demir eksikliği olan geniş bir hasta grubu değerlendirilmiş ve pruritus saptanmamıştır (104). Öte yandan, demir eksikliği nedeniyle takip edilen bir grup hastada malign bir hastalık saptanma riskinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (1). Bizim hastalarımızdan 10'unda anemi saptandı. Bunların 5'inde kronik hastalık anemisi, 3 'ünde demir eksikliği anemisi, 1'inde megaloblastik anemi ve 1 hastada hem demir eksikliği anemisi hemde megaloblastik anemi saptandı. Demir eksikliği saptanan hastaların 2'si erkek olup bu hastalarda özellikle gastrointestinal sistem malignitesi açısından yapılan tetkiklerde patoloji saptanmadı.

KRY pruritusun en sık görülen sistemik nedenidir. Polat ve arkadaşları yaptığı çalışmada 50 hastadan 2'sinde (%4), Kılınç 50 hastadan 4'ünde (%8) KRY teşhis etmiş olup, bizim çalışmamızda ise 57 hastadan 4'ünde (%7) pruritus nedeni ile hospitalize edildiklerinde KRY teşhis edildi (63,109). Bu 4 hastada da böbrek yetmezliği hafif düzeydeydi ve diyaliz gerektirmiyordu.

Karaciğer genelde kaşıntıda suçlanan en önemli organlardan birisidir. İntrahepatik kolestaz, kronik ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonlar, viral hepatitler,

otoimmün hepatit, alkolik siroz yaygın kaşıntıya neden olan durumlardır. Çalışmamızda 2 hastada karaciğer hastalığı saptanmış olup, ilaca bağlı karaciğer enzimlerinde yükseklik olduğu düşünüldü ve kolestaz lehine bulgu saptanmadı. İki hastada Hepatit C ve bir hastada Hepatit B enfeksiyonu saptandı, ancak bu hastaların karaciğer enzimleri normaldi, siroz lehine bulgu saptanmadı.

Hipotiroidi deride aşırı kuruluğa bağlı, hipertiroidi de ise deri kan akımında artışa bağlı olarak deri ısısındaki artış pruritus eşliğini düşürerek yaygın kaşıntıya neden olmaktadır (104). Hastalarımızın 1'inde hipertiroidi, 2'sinde hipotiroidi saptandı.

JP malignite ile ilişkili olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda lenfoma veya solid kanserlerin (Prostat, akciğer, meme, mide kanseri ve renal kanser) kaşıntının altta yatan nedenlerinden olduğu belirtilmiştir (2,110-113). Bazı çalışmalarda ise JP'lu hastalarda genel popülasyona oranla malignensi sıklığının daha fazla olup olmadığı araştırılmış ve anlamlı bir sıklık olmadığı ileri sürülmüştür (105,115). Yapılan bir çalışmada, jeneralize prurituslu 125 hasta 6 yıl boyunca izlenmiş ve 8 hastada (%6.4) kanser ortaya çıktığını saptamış ancak bu kanserlerin insidansı ve tipi normal popülasyonla kıyaslandığında farklı bulunmamıştır (115). Bizim çalışmamızda 57 hastadan 2'sinde (%3,5) malignite saptandı. Bunlar prostat kanseri ve kronik myelositik lösemi idi. Rajka jeneralize prurituslu 34 hastanın 9'unda (%26), Lyell 74 hastanın 2'sinde (%3), Kantor ve Bernhard 44 hastanın 5'inde (%11) malignansi saptamıştır (110,111,116). Altta yatan malignite olup olmadığının araştırılmasının uğraştırıcı ve pahalı olması nedeni ile malignite ile ilişkili herhangi bir belirti yoksa bu hastalarda kanser taramasının yapılması önerilmemektedir (104,115). Ancak lenfoma insidansı normal benzer yaş grubu ve cinsiyetteki insanlarla karşılaştırıldığına popülasyondan fazla bulunmuştur (115). HH ve PV pruritusun malignite ile ilişkili olduğu istisna durumlardır (104). Pruritus HH'nın erken bulgusu olabilmektedir. Hodgkin lenfomalı hastaların en az %10-30'unda pruritus yakınması eşlik etmektedir (49,105,115,117). Bu nedenle erken tanının önemli olduğu bu hastalık açısından JP'lu hastalar tetkik edilmelidir. Bizim hastalarımızda HH saptanmadı.

DM özellikle vulvovajinal kandidiyazise bağlı, bu bölgede lokalize pruritusa neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte yaygın kaşıntıya neden olup olmadığı tartışmalıdır (118). Ancak birçok yayında diyabetin bu yönden potansiyel bir sistemik hastalık olduğu belirtilmiştir (116). Bizim çalışmamızda 9 hastada diyabet

hastalığı mevcut olup 2 hastanın kan şekeri regüle değildi. Bir hastaya JP nedeni ile yapılan tetkikler sonucunda DM tanısı konuldu ve insülin başlandı. Ancak bu hastada prostat kanseri de tespit edildi. Bu nedenle bu hastada kaşıntı oluşumunda her iki hastalığın da rol alabileceği göz önüne alınması gerektiği düşünüldü. Diyabetik bir hastada deri lezyonu olmaksızın pruritus görülüyorsa, diğer pruritus nedenlerinde araştırılması gerektiği belirtilmektedir (106). Bizim çalışmamızda saptadığımız sonuçta bu görüşü desteklemektedir.

JP'un en önemli nedenlerinden biri psikolojik kökenli pruritustur. PP, stres, depresyon, OKB, anksiyete ve şizofreninin somatik bir semptomu olabilir. Hastalarda primer bir deri lezyonu olmamakla birlikte, ekskoriyasyon ve likenifikasyon gibi sekonder lezyonlar bulunabilir. Huzursuzluk, anksiyete, uykusuzluk, depresyon, nörotik kişilik yapısı PP'a yol açabilir. Ancak hastalarda öncelikle ilaç öyküsü sorgulanmalı, kserozis açısından değerlendirilmeli ve altta yatabilecek sistemik hastalıklar açısından araştırılmalıdır. Depresyonu ve anksiyete bozukluğu bulunan hastalarda, normal kontrol gruplarına göre kaşıntı sıklığının anlamlı biçimde yüksek çıktığı bildirilmiştir (119). Dinçer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik prurituslu bir grup hastanın %32'sinde depresyon ve anksiyete bozukluğu saptamışlardır (120). Bizim hastalarımızdan ruhsal yakınması olan veya depresyon tanısı olan 46 hastamız psikiyatri tarafından değerlendirildi, 31 hastada (%67.4) psikiyatrik patoloji saptandı. 16 hastaya depresyon, 13 hastaya anksiyete bozukluğu, 1 hastaya OKB ve 1 hastaya Taurette sendromu teşhisi kondu ve tedavileri başlandı. Psikiyatrik hastalıklar en sık saptanan hastalık grubunu oluşturmaktaydı. Aras ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da aynı sonuç bulunmuştur (101). Psikiyatrik hastalık teşhisi konulan hastaların anlamlı olarak büyük çoğunluğunu kadınlar ve 65 yaş altındaki hastalar oluşturuyordu. Bu sonuçların depresyon, anksiyete bozukluğu ve OKB gibi toplumda sık rastlanılan psikiyatrik hastalıkların 65 yaş altında ve kadınlarda daha fazla görülmesiyle uyumlu olarak saptandığı, hastalardan alınan anamneze dayanarak gerekli görülen hastalara psikiyatrik değerlendirme yapılması gerektiği düşünüldü (121).

Kaşıntı tedavisinde başarı oranı, sebebin bulunması ve ortadan kaldırılması ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle neden belirlenememişse kaşıntıyı tamamen gidermek mümkün olmayabilir. Hastanın yaşı, mevcut hastalıkları, kullandığı ilaçlar, kaşıntının şiddeti, hayat kalitesine etkisi ve kaşıntının altta yatan sebebi değerlendirilmeli ve

tedavi planı bu bilgiler doğrultusunda yapılmalıdır. JP tedavisinde önemli olan altta yatan hastalık saptanmışsa bu hastalığın tedavisidir. Kaşıntı tedavisi genellikle iki grupta incelenir. Nedene yönelik veya semptomatik tedavi şeklindedir. Çalışmamızda hastalara semptomatik amaçlı önerilen tedaviler, nemlendiriciler, antihistaminikler, topikal ve sistemik kortikosteroidler ve dbUVB fototerapisiydi. Çalışmamız retrospektif dosya taraması olduğundan tedaviye alınan yanıt değerlendirilememiştir.

Yaygın kaşıntısı olan ve herhangi bir spesifik deri lezyonu bulunmayan hastalarda, kaşıntının nedeninin deri kuruluğundan gizli karsinomlara kadar her şeyin olabileceği unutulmamalıdır. Bunun yanında kaşıntıyla ilişkisi kanıtlanmış birkaç hastalıktan başka, bir hastada saptanan herhangi bir sistemik hastalığın kesin olarak o hastadaki yaygın kaşıntı nedeni olduğunu söylemek zordur. Ancak bu ilişkinin doğrulanması hastalığın başlangıcıyla pruritusun başlangıcının eş zamanlı olması ve altta yatan sistemik hastalığın tedavisiyle kaşıntının da gerilemesi ile yapılabilir. Çalışmamızda hastaların üçte birinde sistemik hastalık tespit edilmesine rağmen, bu hastalıkların tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilememesi, retrospektif inceleme sonucunda sistemik hastalık seyri ve tedavisi ile kaşıntı arasındaki ilişkinin yeterince öğrenilememesi nedeniyle tespit ettiğimiz sistemik hastalıkların kaşıntının sebebi olup olmadığına kesin karar verilememektedir. Anamnezde ve dermatolojik muayenede altta yatan bir sistemik hastalığın bulunduğu dair ipucu olabilecek bir bulgu literatürde ve bizim çalışmamızda da saptanamamıştır. Bu nedenle bizim sonuçlarımıza göre yaygın kaşıntı şikayeti ile polikliniğe başvuran üç hastadan birinde sistemik hastalık saptanma olasılığı olduğu bilinmeli ve buna yönelik gerekli tetkikler yapılmalıdır.

Yaptığımız çalışmada en sık saptadığımız hastalık grubu psikiyatrik hastalıklardı. Bu açıdan hastalardan iyi bir anamnez alınmalı ve uygun görülen hastalara psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır. Psikiyatrik hastalık teşhisi konulan hastalarında altta yatan bir hastalık açısından araştırılması gerektiği unutulmamalıdır. Çalışmamızda psikiyatrik hastalık saptanan hastaların %29'unda sistemik hastalık saptandı.

Kaşıntı, dermatoloji kliniklerinde en sık karşılaşılan semptom olup hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda yaygın kaşıntılı bir hastada cinsiyet, yaş ve kaşıntı süresi gibi özelliklerden yararlanılarak, hangi karakteristik özelliklerin kaşıntının nedeninin altta yatan bir sistemik hastalığın işareti olup olmadığının belirlenmesinin klinisyenlere yol gösterici olacağını düşünerek

bulguları değerlendirdik. Ancak kaşıntı nedeninin sistemik bir hastalığa bağlı olduğunu gösterecek bir ipucu olmadığını tespit ettik. Literatürdeki diğer çalışmalarda ve bizim çalışmamızda sistemik hastalığın mevcudiyetini gösteren karakteristik özellikler bulunamamış olmakla birlikte daha fazla hasta sayısıyla, hastaların konstitüsyonel semptomlarını, Őikayetlerini, laboratuvar özelliklerini değerlendiren ve bu bilgilerden yararlanılarak karakteristik özellikleri bulma Őansının yüksek olacağını düşündüğümüz prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Retrospektif dosya taraması Şeklinde olan çalışmamızda, ayrıntılı öykü alınamamış, önerilen tedavilere verilen cevap değerlendirilememiştir.

## 6. SONUÇLAR

Jeneralize pruritus hastalarında klinik ve laboratuvar bulguların değerlendirildiği bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. Ondokuz hastada (%33.3) sistemik hastalık saptanmıştır. Bu hastalıklar; anemi, KRY, karaciğer hastalığı (ilaca bağlı), hipotiroidi, hipertiroidi, malignite (prostat kanseri, kronik myelositik lösemi), hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu, DM ve esansiyel trombositozdu. En sık saptanan sistemik hastalıklar sırasıyla anemi (%17.5) ve KRY (%7) idi. JP'lu hastalarda sistemik hastalık saptanma oranının anlamlı oranda yüksek bulunması, dikkatli bir öykü almanın, tam bir fizik ve dermatolojik muayene yapmanın ve detaylı laboratuvar testlerinin istenmesinin gerekli ve önemli olduğunu göstermektedir.
2. Özgeçmişinde sistemik bir hastalık bulunan hastaların 20 (%60.6)'si 65 yaş ve üzerinde olup hastaların yaşları istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Ancak bu yaş grubunda saptanan hastalıkların yaklaşık yarısını hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı gibi pruritusa neden olmayan hastalıklar oluşturuyordu. Geriatrik yaş grubunda sistemik hastalıkların daha sık görülmesinin bu sonucu etkilediği düşünüldü.
3. JP'a en sık eşlik eden hastalık grubu psikiyatrik hastalıklardı (%67.4). Depresyon (%51.6) ve anksiyete bozukluğu (%42) çoğunluğu oluşturuyordu. Psikiyatrik hastalık varlığı kadınlarda ve 65 yaş altında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Depresyon ve anksiyete bozukluğu kadınlarda ve benzer yaş grubunda normal nüfusda da sık görülen psikiyatrik hastalıklardır. Bizim hasta popülasyonumuzda da benzer şekilde bulgular saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Denman ST. A review of pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 1986 Mar;14(3):375-92.
- 2) Zirwas MJ, Seraly MP. Pruritus of unknown origin: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Dec;45(6):892-6.
- 3) Shirin H, Schapiro JM, Arber N, Pinkhas J, Sidi Y, Salomon F. Erythromycin base-induced rash and liver function disturbances. *Ann Pharmacother.* 1992 Dec;26(12):1522-3.
- 4) Harth W, Hermes B, Niemeier V, Gieler U. Clinical pictures and classification of somatoform disorders in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2006 Nov-Dec;16(6):607-14. Review.
- 5) Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, Zyllich Z. Itch: scratching more than the surface. *QJM.* 2003 Jan;96(1):7-26.
- 6) Greaves MW. Itch in systemic disease: therapeutic options. *Dermatol Ther.* 2005 Jul-Aug;18(4):323-7.
- 7) Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Apr 1;17(7):857-70.
- 8) Lidstone V, Thorns A. Pruritus in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2001 Oct;27(5):305-12.
- 9) Hsieh JC, Hägermark O, Ståhle-Bäckdahl M, Ericson K, Eriksson L, Stone-Elander S, Ingvar M. Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol.* 1994 Dec;72(6):3004-8.
- 10) Drzezga A, Darsow U, Treede RD, Siebner H, Frisch M, Munz F, Weilke F, Ring J, Schwaiger M, Bartenstein P. Central activation by histamine-induced itch: analogies to pain processing: a correlational analysis of O-15 H<sub>2</sub>O positron emission tomography studies. *Pain.* 2001 May;92(1-2):295-305.
- 11) Darsow U, Drzezga A, Frisch M, Munz F, Weilke F, Bartenstein P, Schwaiger M, Ring J. Processing of histamine-induced itch in the human cerebral cortex: a correlation analysis with dermal reactions. *J Invest Dermatol.* 2000 Dec;115(6):1029-33.
- 12) Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet.* 2003 Feb 22;361(9358):690-4.



- 13) Krajnik M, Zylicz Z. Understanding pruritus in systemic disease. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Feb;21(2):151-68.
- 14) Wallengren J. Neuroanatomy and neurophysiology of itch. *Dermatol Ther*. 2005 Jul-Aug;18(4):292-303.
- 15) Rees J, Murray CS. Itching for progress. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Sep;30(5):471-3.
- 16) Umeuchi H, Togashi Y, Honda T, Nakao K, Okano K, Tanaka T, Nagase H. Involvement of central mu-opioid system in the scratching behavior in mice, and the suppression of it by the activation of kappa-opioid system. *Eur J Pharmacol*. 2003 Sep 5;477(1):29-35.
- 17) Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, Ando N, Yoshizawa Y, Honda T, Kawamura K, Endoh T, Utsumi J, Kamei J, Tanaka T, Nagase H. Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol*. 2002 Jan 25;435(2-3):259-64.
- 18) Guarneri C, Terranova M, Terranova G, Guarneri F. The future: critical knowledge about anti-itch therapy. *Dermatol Ther*. 2005 Jul-Aug;18(4):363-5.
- 19) Krishnan A, Koo J. Psyche, opioids, and itch: therapeutic consequences. *Dermatol Ther*. 2005 Jul-Aug;18(4):314-22.
- 20) Heyer G, Dotzer M, Diepgen TL, Handwerker HO. Opiate and H1 antagonist effects on histamine induced pruritus and alloknesis. *Pain*. 1997 Nov;73(2):239-43.
- 21) Daly BM, Shuster S. Effect of aspirin on pruritus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Oct 11;293(6552):907.
- 22) Yosipovitch G, Sugeng MW, Chan YH, Goon A, Ngim S, Goh CL. The effect of topically applied aspirin on localized circumscribed neurodermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Dec;45(6):910-3.
- 23) Akar A, Gür AR. Üremik kaşıntı. *Türkderm* 2000;34(4):211-5.
- 24) Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM. Uraemic pruritus--new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Sep;17(9):1558-63. Review.
- 25) Graf H, Kovarik J, Stummvoll HK, Wolf A. Disappearance of uraemic pruritus after lowering dialysate magnesium concentration. *Br Med J*. 1979 Dec 8;2(6203):1478-9.

- 26) Szepletowski J. Selected elements of the pathogenesis of pruritus in hemodialysis patients: my own study. *Med Sci Monit* 1996; 2: 343-347.
- 27) Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med*. 1968 Sep 26;279(13):697-700.
- 28) Matsumoto M, Ichimaru K, Horie A. Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clin Nephrol*. 1985 Jun;23(6):285-8.
- 29) De Filippi C, Regazzini R, Piazza V, Galli F, Pisati P, Sacchi S, Salvadeo A. Uraemic pruritus is not related to plasma histamine concentrations. *Clin Exp Dermatol*. 1995 Jul;20(4):294-6.
- 30) De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, Sepiacchi G, Santini G, Bartoli E. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med*. 1992 Apr 9;326(15):969-74.
- 31) Dinarello CA. Cytokines: agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int*. 1992 Mar;41(3):683-94. Review.
- 32) Johansson O, Hilliges M, Han SW, Ståhle-Bäckdahl M, Hägermark O. Immunohistochemical screening for neurochemical markers in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Skin Pharmacol*. 1988;1(4):265-8.
- 33) Fantini F, Baraldi A, Sevignani C, Spattini A, Pincelli C, Giannetti A. Cutaneous innervation in chronic renal failure patients. An immunohistochemical study. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(2):102-5.
- 34) Bernhard JD. *Itch: Mechanisms and management of pruritus*. McGraw Hill, New York. 1994.
- 35) Botero F. Pruritus as a manifestation of systemic disorders. *Cutis*. 1978 Jun;21(6):873-80.
- 36) Jones EA, Bergasa NV. Evolving concepts of the pathogenesis and treatment of the pruritus of cholestasis. *Can J Gastroenterol*. 2000 Jan;14(1):33-40.
- 37) Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB Jr. Pruritus: A review. *Acta Derm Venereol* 2003;213(Suppl 1):5-32.

- 38) Yosipovitch G, Fleischer A. Itch associated with skin disease: advances in pathophysiology and emerging therapies. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(9):617-22.
- 39) Schoenfield LJ, Sjoval J, Perman E: Bile acids on the skin of patients with pruritic hepatobiliary disease. *Nature* 213:93-94, 1967.
- 40) Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and topiruritus. *Gastroenterology.* 1977 Nov;73(5): 1125-30.
- 41) Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Aug;14(4):643-55. Review. Erratum in: *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000 Dec;14(6):1075.
- 42) Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol.* 2005 Dec;43(6):1078-88. Epub 2005 Oct 6.
- 43) Müller C, Pongratz S, Pidlich J, Penner E, Kaider A, Schemper M, Raderer M, Scheithauer W, Ferenci P. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Oct;10(10):865-70.
- 44) Lewiecki EM, Rahman F. Pruritus. A manifestation of iron deficiency. *JAMA.* 1976 Nov 15;236(20):2319-20.
- 45) Easton P, Galbraith PR. Cimetidine treatment of pruritus in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 1978 Nov 16;299(20):1134.
- 46) Fjellner B, Hägermark O. Pruritus in polycythemia vera: treatment with aspirin and possibility of platelet involvement. *Acta Derm Venereol.* 1979;59(6):505-12.
- 47) Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL: *Dermatoloji Cilt 1, Pruritus*; 161-182,2008.
- 48) Şentürk N. Sistemik hastalıklarda kaşıntı. *Galenos tıp dergisi.* 2006; 118(8):33-39.
- 49) Gobbi PG, Attardo-Parrinello G, Lattanzio G, Rizzo SC, Ascari E. Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. *Cancer.* 1983 May 15;51(10):1934-6.
- 50) Lober CW. Should the patient with generalized pruritus be evaluated for malignancy? *J Am Acad Dermatol.* 1988 Aug;19(2 Pt 1):350-2.

- 51) Feiner AS, Mahmood T, Wallner SF. Prognostic importance of pruritus in Hodgkin's disease. *JAMA*. 1978 Dec 15;240(25):2738-40.
- 52) Krajnik M, Zylicz Z. Pruritus in advanced internal diseases. Pathogenesis and treatment. *Neth J Med*. 2001 Jan;58(1):27-40.
- 53) Cormia FE. Pruritus, an uncommon but important symptom of systemic carcinoma. *Arch Dermatol*. 1965 Jul;92(1):36-9.
- 54) Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983 Aug;119(8):636-40.
- 55) Morgan JF, Lacey JH. Scratching and fasting: a study of pruritus and anorexia nervosa. *Br J Dermatol*. 1999 Mar;140(3):453-6.
- 56) Gilchrest BA. Pruritus: pathogenesis, therapy, and significance in systemic disease states. *Arch Intern Med*. 1982 Jan;142(1):101-5.
- 57) Shapiro RS, Samorodin C, Hood AF. Pruritus as a presenting sign of acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1987 May;16(5 Pt 2):1115-7.
- 58) Milazzo F, Piconi S, Trabattoni D, Magni C, Coen M, Capetti A, Fusi ML, Parravicini C, Clerici M. Intractable pruritus in HIV infection: immunologic characterization. *Allergy*. 1999 Mar;54(3):266-72.
- 59) Odeh M, Oliven A. Verapamil-associated liver injury .*Harefuah*. 1998 Jan 1;134(1):36-7.
- 60) Metze D, Reimann S, Szepfalusi Z, Bohle B, Kraft D, Luger TA. Persistent pruritus after hydroxyethyl starch infusion therapy: a result of long-term storage in cutaneous nerves. *Br J Dermatol*. 1997 Apr;136(4):553-9.
- 61) Hatch ML, Paradis C, Friedman S, Popkin M, Shalita AR. Obsessive-compulsive disorder in patients with chronic pruritic conditions: case studies and discussion.*J Am Acad Dermatol*. 1992 Apr;26(4):549-51.
- 62) Walling HW, Swick BL. Psychocutaneous syndromes: a call for revised nomenclature. *Clin Exp Dermatol*. 2007 May;32(3):317-9.
- 63) Kılınç I, Ceylan C, Ünal İ, Özdemir F, Alper S. Jeneralize pruritus ve sistemik hastalıklar: Bir retrospektif çalışma. *Ege Tıp Dergisi* 41 (1): 29-31,2002.

- 64) Le L, Gonski PN. Delusional parasitosis mimicking cutaneous infestation in elderly patients. *Med J Aust.* 2003 Aug 18;179(4):209-10.
- 65) Sugeng MW, Yosipovitch G, Leok GC. Post herpetic neuralgia and the dermatologist. *Int J Dermatol.* 2001 Jan;40(1):6-11.
- 66) Crevits L. Brachioradial pruritus--a peculiar neuropathic disorder. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Dec;108(8):803-5. Epub 2006 Jan 19.
- 67) Kavak A, Dosoglu M. Can a spinal cord tumor cause brachioradial pruritus? *J Am Acad Dermatol.* 2002 Mar;46(3):437-40.
- 68) Beauregard S, Gilchrest BA. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol.* 1987 Dec;123(12):1638-43.
- 69) Şaşmaz S, Çelik M, Ekerbiçer HÇ, Çetinkaya A. Yaşlılarda deri hastalıkları. *Geriatrici* 2003;6(2):51-4.
- 70) Norman RA. Causes and management of xerosis and pruritus in the elderly. *Ann Long-Term Care* 2001;9:35-40.
- 71) Thaipisuttikul Y. Pruritic skin diseases in the elderly. *J Dermatol.* 1998 Mar;25(3):153-7.
- 72) Lonsdale-Eccles A, Carmichael AJ. Treatment of pruritus associated with systemic disorders in the elderly: a review of the role of new therapies. *Drugs Aging.* 2003;20(3):197-208.
- 73) Archer CB, Camp RD, Greaves MW. Polycythaemia vera can present with aquagenic pruritus. *Lancet.* 1988 Jun 25;1(8600):1451.
- 74) Ferguson JE, August PJ, Guy AJ. Aquagenic pruritus associated with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):257-8.
- 75) Newton JA, Singh AK, Greaves MW, Spry CJ. Aquagenic pruritus associated with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol.* 1990 Jan;122(1):103-6.
- 76) Handfield-Jones SE, Hills RJ, Ive FA, Greaves MW. Aquagenic pruritus associated with juvenile xanthogranuloma. *Clin Exp Dermatol.* 1993 May;18(3):253-5.
- 77) McGrath JA, Greaves MW, Warin AP. Aquagenic pruritus and myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol.* 1991 May;37(1):63.

- 78) Gilbert HS, Warner RR, Wasserman LR. A study of histamine in myeloproliferative disease. *Blood*. 1966 Dec;28(6):795-806.
- 79) Greaves MW, Black AK, Eady RA, Coutts A. Aquagenic pruritus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Jun 20;282(6281):2008-10
- 80) Bircher AJ, Meier-Ruge W. Aquagenic pruritus. Water-induced activation of acetylcholinesterase. *Arch Dermatol*. 1988 Jan;124(1):84-9.
- 81) Bingham EA, Burrows D, Sandford JC. Prolonged pruritus and bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 1984 Nov;9(6):564-70.
- 82) Lamberg SI, Green SB, Byar DP, Block JB, Clendenning WE, Epstein EH Jr, Fuks ZY, Golitz LE, Lorincz AL, Michel B, Roenigk HH Jr, Van Scott EJ, Vonderheid EC, Thomas RJ. Status report of 376 mycosis fungoides patients at 4 years: Mycosis Fungoides Cooperative Group. *Cancer Treat Rep*. 1979 Apr;63(4):701-7.
- 83) Bosonnet L. Pruritus: scratching the surface. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2003 Jun;12(2):162-5.
- 84) Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain*. 1999 May;81(1-2):135-45.
- 85) Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Jan;26(1):91-4.
- 86) Yosipovitch G. Pruritus, *Curr Probl Dermatol* 2003; 15: 143-164.
- 87) Hercogová J. Topical anti-itch therapy. *Dermatol Ther*. 2005 Jul-Aug;18(4):341-3.
- 88) Weisshaar E, Heyer G, Forster C, Hornstein OP, Handwerker HO. Antipruritic effect of antihistaminic and local anesthetic topical agents after iontophoretic histamine stimulation] *Hautarzt*. 1996 May;47(5):355-60.
- 89) Biondi M, Arcangeli T, Petrucci RM. Paroxetine in a case of psychogenic pruritus and neurotic excoriations. *Psychother Psychosom*. 2000 May-Jun;69(3):165-6.
- 90) Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2627.
- 91) Woodall TG, Kantor GR. Pruritus. *Curr Probl Dermatol* 2000; 6: 13-16.

- 92) Summey BT Jr, Yosipovitch G. Pharmacologic advances in the systemic treatment of itch. *Dermatol Ther.* 2005 Jul-Aug;18(4):328-32.
- 93) Rivard J, Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther.* 2005 Jul-Aug;18(4):344-54.
- 94) Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain.* 1999 May;81(1-2):135-45.
- 95) Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis.* 1995 Mar;25(3):413-9.
- 96) Boulton-Jones JM, Sissons JG, Harrison ER. Letter: Itching in renal failure. *Lancet.* 1974 Mar 2;1(7853):355.
- 97) Giovannetti S, Barsotti G, Cupisti A, Dani L, Bandini S, Angelini D, Antonelli A, Salvadori M, Urti DA. Oral activated charcoal in patients with uremic pruritus. *Nephron.* 1995;70(2):193-6.
- 98) Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA. Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *N Engl J Med.* 1977 Jul 21;297(3):136-8.
- 99) Shapiro RS, Stockard HE, Schank RN. Uremic pruritus successfully controlled with acupuncture. *Dial Transplant* 1988;17: 180-9.
- 100) Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Romatolojik Hastalıkların Tanısında Laboratuvar Testleri. *Klinik Romatoloji El Kitabı*, 2003,118.
- 101) Aras N, Taskapan O, Kose O, Gur AR, Generalize Pruritus'da Etyoloji. *T Klin Dermatoloji* 1992,2:15-18.
- 102) Hägermark O, Wahlgren CF. Some methods for evaluating clinical itch and their application for studying pathophysiological mechanisms. *J Dermatol Sci.* 1992 Sep;4(2):55-62.
- 103) Gilchrest BA, Stern RS, Steinman TI, Brown RS, Arndt KA, Anderson WW. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol.* 1982 Mar;118(3):154-6.
- 104) Greaves MW, Wall PD. Pathophysiology and clinical aspects of pruritus. Freedberg İM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI,

- Fitzpatrick TB, ed. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 5<sup>th</sup> ed, New York, McGraw-Hill,1999, voi 1: 487-94.
- 105) Lober CW. Should the patient with generalized pruritus be evaluated for malignancy? *J Am Acad Dermatol.* 1988 Aug;19(2 Pt 1):350-2.
  - 106) Odom RB, James WD, Berger TG, ed. Pruritus. *Andrew's Diseases of The Skin:clinical dermatology.* 9<sup>th</sup> ed, 2000:49-52.
  - 107) Sommer F, Hensen P. Underlying diseases and co-factors in patients with severe chronic pruritus: A 3-year retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 510-516.
  - 108) Fleischer AB. Pruritus in the elderly: management by senior dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 603-9.
  - 109) Polat M., Oztas P, İlhan MN, Yalçın B, Alli N. Generalized Pruritus,a prospective study concerning etiology. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9 (1): 39-44.
  - 110) Rajka G. Investigation of patients suffering from generalized pruritus, with special references to systemic diseases. *Acta Derm Venereol.* 1966;46(2):190-4.
  - 111) Lyell A. The itching patient. A review of the causes of pruritus. *Scott Med J.* 1972 Oct;17(10):334-7. Review.
  - 112) Beare MJ. Generalized pruritus: a study of 43 cases. *Clin Exp Dermatol* 1976; 1:343-52
  - 113) Weisshaar E, Apfelbacher C, Jäger G, Zimmermann E, Bruckner T, Diepgen TL, Gollnick H. Pruritus as a leading symptom: clinical characteristics and quality of life in German and Ugandan patients. *Br J Dermatol.* 2006 Nov;155(5):957-64.
  - 114) Valsecchi R, Cainelli T. Generalized pruritus: a manifestation of iron deficiency. *Arch Dermatol.* 1983 Aug;119(8):630.
  - 115) Paul R, Paul R, Jansen CT. Itch and malignancy prognosis in generalized pruritus: a 6-year follow-up of 125 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Jun;16(6):1179-82.
  - 116) Kantor GR, Lookingbill DP. Generalized pruritus and systemic disease. *J Am Acad Dermatol.* 1983 Sep;9(3):375-82.
  - 117) O'Donnell BF, Alton B, Carney D, O'Loughlin S. Generalized pruritus: when to investigate further. *J Am Acad Dermatol.* 1993 Jan;28(1):117.



- 118) Neilly JB, Martin A, Simpson N, et al. Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care* 1986; 9:273-5.
- 119) Sheehan D. et al. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br. J Dermatol.* 1990;123:769-774.
- 120) Dinçer T, Özmen E, Torun A. Psikojenik prurituslu hastalarda psikiyatrik morbidite. *İzmir Devlet Hastanesi Tıp Dergisi*1995;33(1):111-7.
- 121) Köroğlu E., Güleç C. Depresyon, Anksiyete kavramı ve anksiyete bozukluklarına genel bir bakış, obsesif kompulsif bozukluk. *Psikiyatri temel kitabı*,2. baskı, 2007.240, 300-301, 344.

