



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİ VE
PSİKOMETRİK DEĞİŞKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. BENGÜ ALTUNAY TUMAN

BOLU 2016

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİ VE
PSİKOMETRİK DEĞİŞKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. BENGÜ ALTUNAY TUMAN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Betül ŞEREFLİCAN

BOLU 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, sürekli okuyup öğrenmem konusunda beni teşvik eden ve bilimsel gelişimimiz için her türlü fırsatı bize sunan değerli hocalarım Dermatoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ali Haydar Parlak'a, Prof. Dr. Mualla Polat'a ve Doç. Dr. Nadir Göksügür'e;

Tez danışmanlığımı üstlenen, tez hazırlığım sırasında yardımlarını benden esirgemeyen ve yol gösteren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Betül Şereflican'a;

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım Uzm. Dr. Anıl Makara, Uzm. Dr. Hatice Kaya, Uzm. Dr. Erkan Kılıç, Dr. Gülden Konur, Dr. Aslıhan Geyik, Dr. Serap Sertkaya ve Dr. Tekden Karapınar'a;

Tezimin hazırlık aşamasında bana yardımcı olan değerli hemşiremiz Nilay Elçin'e, beraber çalıştığım poliklinik sekreterimiz Yasemin Çekmeci'ye, servis hemşirelerine ve yardımcı personellere;

Tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde katkısı olan Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Uğur Çakır'a;

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim Uzm. Dr. Taha Tuman'a;

Bugünlere gelmemi sağlayan çok değerli aileme; teşekkürü borç bilirim.

Dr. Bengü Altunay Tuman

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.3.1. Etyoloji	3
2.1.3.1.2. Tetikleyici Faktörler	4
2.1.3.1.2.1. Enfeksiyonlar	4
2.1.3.1.2.2. İlaçlar	4
2.1.3.1.2.3. Sigara	5
2.1.3.1.2.4. Alkol	5
2.1.3.1.2.5. Endokrin Faktörler	5
2.1.3.1.2.6. Travma	5
2.1.3.1.2.7. Obezite	5
2.1.3.1.2.8. Stres	6
2.1.3.2. Psoriasis İmmünopatogenezi	6
2.1.4. Psoriasis Klinik Alt Tipleri	7
2.1.4.1. Kronik Plak Psoriasis (Psoriasis Vulgaris)	7
2.1.4.2. Guttat Psoriasis	8
2.1.4.3. Püstüler Psoriasis	8

2.1.4.4. Eritrodermik Psoriasis	9
2.1.4.5. Tırnak Psoriasis	9
2.1.4.6. Psoriatik Artrit	9
2.1.5. Histopatoloji	10
2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı	10
2.1.7. Psoriasis ve Eşlik Edebilen Komorbiditeler	10
2.1.7.1. Metabolik sendrom	11
2.1.7.2. Diabetes Mellitus	11
2.1.7.3. Hipertansiyon	11
2.1.7.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	12
2.1.7.5. Dislipidemi	12
2.1.7.6. Kardiyovasküler risk	12
2.1.7.7. Psikiyatrik Bozukluklar	13
2.1.8. Psoriasisde Tedavi	13
2.1.8.1. Topikal Tedaviler	14
2.1.8.1.1. Kortikosteroidler (KS)	14
2.1.8.1.2. D vitamini Analogları	14
2.1.8.1.3. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri	15
2.1.8.1.4. Antralin	15
2.1.8.1.5. Kömür katranı	15
2.1.8.1.6. Tazaroten	15
2.1.8.1.7. Salisilik asit	16
2.1.8.1.8. Nemlendiriciler	16
2.1.8.2. Fototerapi	16
2.1.8.3. Sistemik Tedaviler	17
2.1.8.3.1. Metotreksat	17

2.1.8.3.2. Asitretin	18
2.1.8.3.3. Siklosporin	18
2.1.8.3.4. Biyolojik Ajanlar	19
2.1.8.3.5. Küçük Molekül İnhibitörleri	20
2.2. Oksitosin	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	53
8. TABLOLAR	64
9. ŞEKİLLER	65
10. SİMGELER VE KISALTMALAR	66

ÖZET

Bengü Altunay Tuman. Psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeyleri ve psikometrik değişkenlerin değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2016

Psoriasis kronik, immünite aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Keratinosit hiperproliferasyonu ile karakterize olan psoriasisin etyolojisinde genetik faktörler, enfeksiyonlar, hormonlar ve stres rol oynar. Oksitosin hipotalamusta sentezlenen bir nöropeptittir ve doğum, emzirme, sosyal davranışlar ve bağlanma üzerindeki fonksiyonları iyi bilinmektedir. Güncel çalışmalarda anti-inflamatuvar ve anti-proliferatif etkilerinin de olduğu gösterilen oksitosin psoriasis patogenezinde rol oynuyor olabilir. Psoriasis dış görünümü etkilemesi, sosyal damgalanmaya yol açması ve kronik seyirli olması nedeniyle hastalarda strese neden olmakta ve hastalık ile ilişkili stres de psoriasis alevlendirebilmektedir. Sosyal damgalanma algısı ve görünümünden utanmaları psoriasis hastalarında sosyal izolasyona, düşük benlik saygısına ve özgüven kaybına neden olmaktadır. Depresyon ve anksiyete semptomları, psoriasisin ortaya çıkışında ve alevlenmesinde rol oynadığı gibi, psoriasisin ortaya çıkışı da depresyon ve anksiyete semptomlarına neden olmaktadır. Bu çalışmada, psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeylerini ve psikometrik değişkenleri değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamız kronik plak tip psoriasis tanısı almış 40 hasta ve yaş, cinsiyet açısından benzer özelliklerde 40 sağlıklı kontrol ile yapıldı. Psoriasis grubunda serum oksitosin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.01$). Serum oksitosin düzeyleri ile psoriasis alan şiddet indeksi skorları, hastalık süresi ve hastalığın başlangıç yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda Beck depresyon ölçeği, Beck anksiyete ölçeği, Liebowitz sosyal fobi ölçeği, algılanan stres ölçeği ve anksiyete duyarlılık indeksi skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.01$). Serum oksitosin düzeyleri ile psikometrik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak psoriasis grubunda saptadığımız serum oksitosin düzeylerinin yüksekliği, oksitosinin psoriasis patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir.

Hastalarda anksiyete, depresyon, sosyal anksiyete, algılanan stres ve anksiyete duyarlılığı şiddetinin kontrol grubuna göre yüksek saptanması psikojenik faktörlerin hastalığa yatkınlaştırıcı, hastalığı tetikleyici ve sürdürücü etkilerine dikkat çekmektedir. Oksitosin ve psikometrik değişkenlerin psoriasis ile ilişkisini daha iyi anlamak için daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Oksitosin, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi, Psikometrik Değişkenler



ABSTRACT

Bengü Altunay Tuman. Evaluation of serum oxytocin levels and psychometric variables in patients with psoriasis, Medical Speciality Thesis, Bolu, 2016

Psoriasis is a chronic, immune-mediated inflammatory skin disease. Genetic factors, infections, hormones and stress play a role in the etiology of psoriasis which characterized by keratinocyte hyperproliferation. Oxytocin is a neuropeptide that is synthesized in the hypothalamus and functions as birth, breast feeding, social behavior and attachment are well known. Recent studies have also shown anti-inflammatory and anti-proliferative effects of oxytocin may play a role in the pathogenesis of psoriasis. Psoriasis affects appearance, leads to social stigmatization and as a chronic disease causes stress and disease-related stress can also exacerbate psoriasis. Perception of social stigma and ashamed of their appearance cause social isolation, loss of confidence and low self esteem in patients with psoriasis. As depression and anxiety symptoms play a role in the emergence and exacerbation of psoriasis, psoriasis also leads to the emergence of depression and anxiety symptoms. In this study, we aimed to evaluate serum oxytocin levels and psychometric variables in patients with psoriasis.

Our study was performed on 40 patients with psoriasis and 40 healthy volunteers with similar characteristics in terms of age and gender. Serum oxytocin levels were statistically significantly higher in patients with psoriasis compared to the control group ($p < 0.01$). Serum levels of oxytocin was not statistically significant correlation between psoriasis area severity index scores, duration of illness and age of onset of disease ($p > 0.05$). Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory, Liebowitz Social Phobia Scale, Perceived Stress Scale and Anxiety Sensitivity Index scores were statistically significantly higher in patients with psoriasis compared to the control group ($p < 0.01$). Serum levels of oxytocin was not statistically significant correlation between psychometric variables ($p > 0.05$).

Finally, elevation of serum levels of oxytocin in psoriasis group suggests that oxytocin may have a role in the pathogenesis of psoriasis. High levels of anxiety, depression, social anxiety, perceived stress and anxiety sensitivity in patients with

psoriasis compared to the control group is noteworthy to the predisposing, precipitating and maintaining effects of psychogenic factors in psoriasis. We suggest that further studies should be done to better understand the relationship between oxytocin, psychological variables and psoriasis.

Keywords: Psoriasis, Oxytocin, Psoriasis Area Severity Index, Psychometric Variabilities



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, eritemli skuamli plaklar ile karakterize, remisyon ve relapslarla seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Lokalize hastalıktan, tüm vücut yüzeyinin tutulumuna kadar değişen şiddette klinik tablolarla seyreder (1). Yüzyıllar önce tanımlanmış olmasına rağmen etyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır (2). Genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir (1, 2). Çevresel tetikleyici faktörler arasında travma, enfeksiyonlar, ilaçlar, hormonal disregülasyon, mevsimsel değişiklikler, alkol ve psikolojik stres yer alır (1,3). Psoriasis, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler ve ciddi psikososyal yeti yitimine neden olur. Hastalığın hastalara ve sağlık sistemine maliyeti oldukça yüksektir (1).

Bir nanopeptit olan oksitosin temel olarak uterin kontraksiyon ve laktasyonun sağlanmasında, aynı zamanda sodyum ekskresyonu, adenohipofizyal hormonların salınımı, maternal, sosyal ve seksüel davranışların regülasyonunda rol alır (4). Ayrıca oksitosinin immün-modülatuar ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu bilinmektedir (4). Deing ve ark.'ları keratinositler ve dermal fibroblastlarda oksitosin reseptörlerinin eksprese edildiğini ve doz bağımlı olarak oksitosinin dermal fibroblastlar ve keratinositlerin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (5). Ayrıca oksitosin reseptörlerinin inhibe edildiği keratinositlerde proinflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen moleküllerinin salınımının arttığını; glutatyon düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir (5). Psoriasis hiperproliferasyonla karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Dolayısıyla anti-proliferatif ve anti-inflamatuvar etkileri bulunan oksitosinin psoriasis patogenezinde de rol alabileceği düşünülebilir. Literatürde bildiğimiz kadarıyla psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması, serum oksitosin düzeyinin hastalık şiddeti ve hastalık süresi ile ilişkisi, psikiyatrik hastalığı olmayan hasta grubunda anksiyete ve depresyon şiddeti, sosyal anksiyete düzeyi, algılanan stres ve anksiyete duyarlılığının

sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeyleri ile hastalık arasında bir ilişki saptanması, psoriasisin etyopatogenezinin aydınlatılmasına ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca çalışmamız psoriasis hastalarında anksiyete duyarlılığının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Psoriasis hastalarında sağlıklı kişilere göre sosyal kaygı, anksiyete duyarlılığı, algılanan stres düzeyi, depresyon ve anksiyete belirti şiddeti arasında fark olup olmadığının araştırılması hastalığı tetikleyici, sürdürücü psikolojik faktörlerin saptanmasına ve yeti yitiminin azaltılması ve yaşam kalitesinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis: Psoriasis kronik, immün aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Toplumun yaklaşık %2-4'ünü etkilediği düşünülmektedir (1).

2.1.1.Tarihçe: Eski çağlardan bu yana psoriasisin, lepra ve diğer inflamatuvar hastalıklar ile aynı antite olduğu düşünülmüştür. Psoriasisin ayrı bir hastalık olduğunun anlaşılması 19. yüzyıla kadar sürmüştür. Hipokrat (M.Ö. 416-377) “lopoi” terimiyle psoriasis ve lepranın kuru ve skuamli lezyonlarını tanımlamıştır. Daha sonraki dönemlerde Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) papuloskuamöz hastalıkların ilk kez tanımını yapmıştır (2). 1809'da Willan psoriasisini, lepra vulgaris başlığı altında sınıflandırmıştır. Ferdinand von Hebra 1841'de psoriasisin lepradan ayrı bir hastalık olduğunu tanımlamış ve “psoriasis” ismini bu hastalığa veren ilk kişi olmuştur (2).

2.1.2.Epidemiyoloji: Psoriasisin görülme sıklığı yaş, ırk ve coğrafi konuma göre farklılıklar göstermektedir. Ekvatora uzak olan ülkelerde daha sık ortaya çıkma eğilimindedir (1). En sık beyaz ırkta görülen psoriasis, Eskimolar, Japonlar, zenciler ve Kızılderililerde daha az ortaya çıkmaktadır. Erişkinlerde psoriasis prevalansı % 0.91 ile % 8.5; çocuklarda ise % 0 ile % 2.1 arasında değişmektedir (1). Kundakçı ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada psoriasis prevalansı % 1,3 olarak saptanmıştır (3). Psoriasis herhangi bir yaşta başlayabilmekle beraber, çocukluk çağında erişkin döneme göre daha nadir görülür. Başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir; ilk pik 30-39 yaşları arasında, diğeri ise 50 ve 69 yaşları arasında görülür (1). Kavli ve ark.'ları yaptıkları çalışmada psoriasisin kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (6).

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

2.1.3.1. Etyoloji

2.1.3.1.1. Genetik Faktörler: Psoriasis etyopatogenezinde genetik yatkınlığın önemi epidemiyolojik veriler, aile ve ikiz çalışmalarının sonucunda gösterilmiştir. Monozigot ikizlerde konkordans % 70 iken, dizigotik ikizlerde bu oran % 20'dir (7). Erken başlangıçlı psoriasis genellikle pozitif aile öyküsü ve daha

şiddetli hastalık ile ilişkiliyken; geç başlangıçlı psoriasis negatif aile öyküsü ve daha hafif klinik bulgularla ortaya çıkma eğilimindedir (8). Bir veya her iki ebeveyninde psoriasis öyküsü olan çocukların değerlendirildiği bir araştırmada, çocuğun psoriasisli olma riski; ebeveynlerden biri veya ikisi etkilenmişse 0.28 ile 0.65 ve hiçbirisi etkilenmemişse 0.04 olarak bulunmuştur (9). HLA-B13, B17, B27, B39, B57, Bw57, Cw6, Cw7, DR4, DR7 gibi klas 1 ve 2 antijenlerinin psoriasis patogenezinde rol aldıkları bulunmuştur. HLA-Cw6 ve guttat psoriasis arasında güçlü bir ilişki vardır (10). Ayrıca erken başlangıçlı ve şiddetli psoriasis ile de ilişkili bulunmuştur. HLA-B27, B38 ve 39 ise psoriatik artrit ile birliktelik gösterir (10). Kromozom 6p21 üzerindeki Psoriasis susceptibility-1 (PSORS1) lokusunun psoriasis riskini belirleyen temel genetik lokus olduğu düşünülmektedir (11).

2.1.3.1.2. Tetikleyici Faktörler

2.1.3.1.2.1. Enfeksiyonlar: Çeşitli mikroorganizmaların psoriasisin ortaya çıkmasına veya hastalığın alevlenmesine neden olduğu iyi bilinmektedir. Bakteriler (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), mantarlar (*Malassezia*, *Candida albicans*) ve virüsler (*papillomavirus*, *retrovirusler*, *endojen retrovirusler*) etyolojide rol alırlar (12). Psoriasisin tetiklenmesiyle en güçlü ilişkisi olan mikroorganizma *Streptococcus pyogenes*'dir. Hem akut hem kronik hastalık formlarıyla ilişkili bulunmuştur (12).

Enfeksiyonların psoriasis süperantijenler aracılığıyla alevlendirdiği düşünülmektedir. *Streptococcus pyogenes* ve *Staphylococcus aureus*'tan salınan toksinlerin, T hücre reseptörünün beta zincirinin değişken bölgesi aracılığıyla T hücre reseptörüne bağlandığı ve skin-homing-reseptör ekspresyonunu indüklediği bilinmektedir (13). Tonsillerde lokalize streptokoklardan salınan süperantijenlerin, farinksli drene eden lenf nodlarındaki skin-seeking T hücrelerini tetiklediği ve bu hücrelerin deriye ulaştıktan sonra daha fazla aktive olarak psoriasis lezyonlarının ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir (14).

2.1.3.1.2.2. İlaçlar: İlaç kullanımı psoriasis öyküsü olan hastada psoriasisin alevlenmesine; aile hikayesi olan ya da olmayan bir kişide psoriasisin ortaya çıkmasına yol açabilir. Lityum, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri,

β -blokerler, antimalaryaller, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, benzodiazepinler psoriasis alevlendiren ilaçlardır (15). Kortikosteroidlerin kesilmesi eritrodermi ya da jeneralize püstüler psoriasis atağını tetikleyebilir. Tetrasiklin tedavisi alan hastalarda psoriasis alevlenmesinin olduğu Tsankov ve ark.'ları tarafından bildirilmiştir (16).

2.1.3.1.2.3. Sigara: Psoriasis hastalarında, sağlıklı kontrollere göre sigara içme riskinin ve sigara içen psoriasis hastalarının da hastalık şiddetinin arttığı gösterilmiştir. Sigaradan salınan serbest radikallerin mitojen aktive eden protein kinaz (MAPK), nükleer faktör kappa B (NF- κ B) gibi yolları aktive ederek psoriasis indüklediği, ayrıca nikotinin dendritik hücrelerden interlökin-12 (IL-12) salınımını, CD40 ve CD86 ekspresyonunu artırarak T hücrelerinin aktivasyonunu sağladığı düşünülmektedir (17).

2.1.3.1.2.4. Alkol: Alkol alımının psoriasis ortaya çıkmasına ve mevcut psoriasis şiddetinin artışına neden olduğu gösterilmiştir. Ağır içicilerin daha ciddi, yaygın ve daha inflame hastalık geliştirdiği bilinmektedir. Alkolün immün yanıtı baskılama, mitojen uyarılmış lenfosit proliferasyonunu ve proinflamatuar sitokinleri artırma, keratinosit proliferasyonu, diferansiyasyonu ve bariyer fonksiyonunu etkileyerek psoriasis yol açabileceği bildirilmektedir (18).

2.1.3.1.2.5. Endokrin Faktörler: Psoriasis hastalarında serum vitamin D3 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve sistemik vitamin D3 tedavisinin klinikte düzelmeye sağladığı bildirilmiştir (19). İmpetigo herpetiformis gebelikte ortaya çıkan püstüler psoriasis tipidir. Hipokalsemi ve hipoparatiroidi ile ilişkilendirilmiştir (20).

2.1.3.1.2.6. Travma: Heinrich Koebner 1877'de, psoriatik hastaların travma sonrasında sağlam derilerinde psoriasis plaklarının ortaya çıkışını tanımlamıştır. Ekskoriyasyonlar, yanıklar, donmalar, böcek ısırığı ve dövme gibi travmaya maruz kalan alanda yeni lezyonların çıkışı Köbner fenomeni olarak bilinir. Travma ile lezyonların çıkışı arasındaki süre genellikle 10 ile 20 gün arasındadır (21).

2.1.3.1.2.7. Obezite: Obezite ve psoriasis arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Obezitenin psoriasis gelişme riskini arttırdığı ayrıca psoriasis olan hastaların da obezite riskinin artmış olduğu bildirilmiştir. Genetik, metabolik ve çevresel faktörler

obezite ve psoriasis arasındaki ilişkiye katkı sağlar. Obez olan psoriasisli hastaların tedaviye yanıtları daha zayıftır ve ilaç yan etkileri bu hastalarda daha sık görülür (22).

2.1.3.1.2.8. Stres: Psikolojik stresin psoriasis üzerinde negatif etkisinin olduğu iyi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada psoriasisli hastaların sağlıklı kontrollere göre, strese maruziyet sonrasında kortizol seviyelerinin daha hızlı yükseldiği gösterilmiştir. Stres ile hastalığın alevlenmesi hipotalamo-pitüiter-adrenal aks (HPAA)'taki kortizolün disregülasyonu ile ilgili olabilir (23).

2.1.3.2. Psoriasis İmmünopatogenezi

Psoriasisin, önceleri sadece keratinositlerin hiperproliferasyonu ve buna sekonder olarak immün hücrelerin infiltrasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmekteydi (24). Siklosporin, denileukin diftotox ve alefasept gibi immünespresif ajanların tedavide kullanımı ve başarılı sonuçlar alınmasıyla psoriasis patogenezinde immün sistemin kritik rolü keşfedildi. Psoriatik lezyonlarda T hücrelerinin, özellikle de T helper (Th)-1 ve Th17 polarizasyonunun varlığı gösterilmiştir. Tümör nekroz faktör (TNF)- α ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) üreten inflamatuvar dendritik hücreler (TIPDC)' in psoriatik deriyi yoğun olarak infiltre ettiği ve TIPDC' in T hücrelerini polarize etme yeteneğinin olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca psoriatik deri; makrofajlar, doğal bağışıklık hücreleri, endotelial hücreler gibi diğer immün hücreler ile de infiltredir ve tüm bu hücre tipleri psoriasis patogenezinde rol oynamaktadır (25).

Psoriasisin temelde Th1 hücre aracılı bir hastalık olarak düşünülmesine rağmen, IL-17 ekspresyon eden ve Th1'den farklı olan bir T lenfosit alt grubunun (Th17 hücreleri) psoriasis patogenezinde majör rol aldığı artık açıktır. Myeloid hücrelerden salınan IL-23, Th17 için temel büyüme faktörüdür. Th17 hücreleri keratinosit proliferasyonuna neden olan IL-17A, IL-17F, ve IL-22 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin kaynağıdır (26).

Keratinositler psoriasis immünoopatogenezinin hayati elemanıdır ve LL-37, β -defensin ve S100 kalsiyum-bağlayan protein A7 (S100A7) gibi antimikrobiallerden zengindir. LL-37, plasmasitoid dendritik hücreleri stimüle ederek interferon- α (IFN- α) salınımını sağlar ve sonuçta myeloid dendritik hücreleri uyarır (27).

Dendritik hücreler, kazanılmış immün yanıtta rol alan anahtar hücrelerdir. Psoriasis plaklarında sayıları artmıştır ve T hücrelerinin otoproliferasyonunu tetiklerler (28). Antijen sunan hücrelerden olan dendritik hücreler, IL-12 ve IL-23 sitokinlerini sekrete eder ve T hücrelerinin Th1 ve Th17'ye diferansiyasyonunu sağlar.

Keratinositler Th17 yolağından salınan IL-17A, IL-17F, IL-22 ile Th1 yolağından salınan TNF- α ve IFN- γ aracılığıyla aktive olurlar. Bu yollar keratinositlerin proliferasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α), kemokinlerin ve antimikrobiyal peptidlerin salınımına neden olur. Bu inflamatuvar kaskad anjiogenez mediatörlerini aktive eder ve endotel adezyon moleküllerini stimüle ederek, immün hücrelerin psoriatik lezyonlara daha fazla göçünü stimüle eder (29). Sitokinler intraselüler sinyalizasyon ve transkripsiyon yollarını aktive ederek etkilerini gösterirler. IFN- γ , IL-12, IL-22 ve IL-23, Janus kinaz (JAK) ve Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) yolağını aktive eder. JAK sitokin reseptörlerine bağlanarak STAT yolağını aktive eder ve STAT aktivasyonu; fosforilasyon, dimerizasyon ve proinflamatuvar gen transkripsiyonunun modülasyonu ile sonuçlanır (30).

TNF- α , önemli bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B aracılığıyla hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozunda rol alır. Fosforilize NF- κ B seviyesi psoriasisde artmıştır. Anti-TNF tedavilerine ek olarak, fumarik asit esterleri bu yolağı inhibe ederek etki ediyor olabilir (30).

2.1.4. Psoriasis Klinik Alt Tipleri

2.1.4.1. Kronik Plak Psoriasis (Psoriasis Vulgaris): Kronik plak tip psoriasis, hastalığın en sık görülen tipidir ve vakaların yaklaşık %90'ını oluşturur. Tipik lezyonlar keskin sınırlı, sedefi skuamaları olan eritemli plaklardır. Klinik spektrum az sayıda plaktan, tüm vücut alanını kaplayan eritrodermi kliniğine kadar

değişir. Herhangi bir vücut alanını tutabilmekle beraber psoriasis sıklıkla ön kol ve bacağın ekstansör yüzleri, saçlı deri, periumbilikal, perianal ve retroaurikuler bölgeye yerleşme eğilimindedir. Hastaların yaklaşık %75-90'ında saçlı deri tutulumu vardır (31).

İnvers psoriasis tipi, sık görülen lokalizasyonların aksine intertriginöz alanları tutma ve skuamsız olma eğilimindedir. Saçlı deri ve yüz gibi seboreik bölgelere yerleştiğinde seboreik dermatitten ayrımı zor olabilir ve sebopsoriasis olarak isimlendirilir. Plaklar, genellikle merkezden gerilemeye başlar ve zamanla polisiklik ya da anuler bir görünüm alabilir (32).

2.1.4.2. Guttat Psoriasis: Sıklıkla gövde ve ekstremitelerde ani başlangıçlı yuvarlak, eritemli, hafif skuamlı papüllerle karakterizedir. Özellikle çocuklar ve genç erişkinlerde streptokokal enfeksiyon ya da stresli bir olay sonrasında ortaya çıkar. İlk guttat psoriasis atağından sonra daha kronik psoriasis formunun gelişme riski ortalama % 40'tır (32).

2.1.4.3. Püstüler Psoriasis: Jeneralize ve lokalize olmak üzere iki formu vardır. Plak psoriasis olan hastalarda jeneralize püstüler psoriasis (JPP) atağı görülebilir. Steroidlerin ani kesilmesi ve iritan topikal tedaviler püstüler atağı tetikleyebilir. Akut JPP (von Zumbusch) atağında deri hassas ve eritemlidir. Ateş, bulantı, anoreksi gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Eritemli zemin üzerinde küçük püstüller ortaya çıkar. Püstüller birleşerek püycükleri oluşturabilir. Zamanla püstüller kurur, deri soyulur ve yerinde eritemli bir yüzey bırakır, bu zemin üzerinde yeni püstüller ortaya çıkabilir. Subungual yerleşimli püstüller ve akut coğrafik dil izlenebilir (32).

Lokalize püstüler psoriasis (LPP)'in iki ana klinik formu vardır: akrodermatitis continua Hallopeau (AKH) ve palmaplantar püstülosis (PPP). AKH, el ve ayak parmaklarının nadir görülen kronik püstüler erüpsiyonudur. Püstüller birleşerek püycükleri oluşturur, el, ön kol ve ayak dorsumuna doğru yayılım gösterebilir. Tırnak yatağı ve matriksinde püstül oluşumu onikodistrofiye neden olabilir (32).

PPP, el ve ayakların fleksör yüzlerinde hiperkeratoz ve püstül kümeleriyle karakterizedir. Hastaların çoğu kadındır ve hastalık sigara kullanımıyla yakından ilişkilidir. JPP' e dönüş bildirilmemiştir (32).

2.1.4.4. Eritrodermik Psoriasis: Eritrodermik psoriasis vücut yüzey alanının (VYA) %90'ından fazlasının yaygın eritemi ile karakterize, ciddi bir psoriasis formudur. Eritem ve deskuamasyona psoriatik tırnak değişiklikleri, kaşıntı, palmaplantar keratoderma, alt ekstremitelerde ödem, mukozal tutulum, saç dökülmesi, artrit ve ateş, lenfadenopati, halsizlik gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Eritrodermik psoriasisin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır ancak sistemik hastalıklar, emosyonel stres, ultraviyole (UV) yanığı, topikal katran, alkolizm, psoriasis tedavisinde kullanılan bazı ilaçların ani kesilmesi muhtemel tetikleyicilerdir. Komplikasyonları arasında, sepsis, sıvı kaybına bağlı şok ve akut böbrek yetmezliği, akut respiratuar distress sendromu, elektrolit anomalileri, hipotermi, ciddi protein kaybı ve konjestif kalp yetmezliği yer alır (33).

2.1.4.5. Tırnak Psoriasis: Tırnak tutulumu, plak psoriasisli hastaların yaklaşık %80'ini etkiler, psoriatik artritli olan hastalarda ise daha sık görülür. Tırnak yatağı tutulumunda yağ damlası lekesi, tırnak yatağında hiperkeratoz, splinter hemoraji ve onikoliz; matriks tutulumunda ise pitting, lökonişi ve lunulada kırmızı maküller izlenebilir (34).

2.1.4.6. Psoriatik Artrit: Psoriatik artrit (PsA) inflamatuvar karakterde bir artrit tipidir. Fiziksel inaktiviteyle kötüleşen eklem ağrısı, 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu, hareket ile eklem ağrısı ve eklem katılığında azalma görülmesi tipiktir. En sık tutulan eklemler el, ayak, diz, bilek ve omuzlardır (35).

Hastaların çoğu beş ya da daha fazla eklem tutulumuna neden olan asimetrik poliartiküler tip PsA ile prezente olur. Oligoartiküler PsA hastaların %37'inde görülür. Daha erken başlangıçlıdır ve remisyona girme eğilimindedir (36). Distal interfalangeal artropati hastaların % 5-10'unda görülür ve tırnak tutulumuyla beraber olabilir.

Artritis mutilans vakaların %5'inde görülür, hızlı seyirli destrüktif artrit tipidir. Radyolojik olarak osteoliz ve tüm falanksta rezorbsiyon görülebilir. Artritis

mutilans diğer artrit tiplerine göre daha erken başlangıçlı ve daha kötü prognozludur. HLA-B27 pozitifliği artritis mutilans gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (35).

İzole aksial hastalık vakaların % 2-4'nde görülür. Sakroiliak eklem, servikal, torasik ve lomber omurga alanlarında sabah ve hareketsizlikle artan ağrı görülebilir. Muayenede Schober testi ile eklem hareket kısıtlılığı tespit edilebilir (37). HLA-B27 pozitifliği aksial hastalık varlığında pozitif olabilir ve daha kötü prognoz göstergesidir (35).

2.1.5. Histopatoloji

Psoriasisin temel histolojik görünümü epidermal akantoz, hiperkeratoz ve parakeratozdur. Epidermal retelerde belirgin uzama, dermal papillaların uçlarına kadar uzanan dilate damarlar, epidermis ve dermiste içinde T lenfositlerin de olduğu iltihabi hücre infiltrasyonu ve artmış sayıda makrofaj, mast hücre ve nötrofiller görülür (31). Kogoj'un spongioform pstl spongiotik püstül içerisinde nötrofil birikimi; Munro mikroabseleri ise stratum korneumdaki parakeratotik alanlarda görülen nötrofil kümeleridir (38).

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı genellikle klinik olarak konulur, nadiren biyopsiye başvurulur. Psoriasis Alan şiddet İndeksi (PAşİ), hastalığın şiddetini ölçmek için kullanılır. Eritem, infiltrasyon, skuam ve lezyonların yaygınlığına bakılarak hesaplanır. Saçlı deri, yüz ve göğüs tutulumunda ayırıcı tanıda tinea kapitis, tinea korporis, seboreik dermatit ve çeşitli egzemalar (atopik, allerjik ya da iritan) yer alır. Daha nadir görülen hastalıklardan ayırıcı tanı listesinde yer alanlar ise liken planus, pityriasis rosea, pityriasis rubra pilaris ve sekonder sifilizdir (31).

2.1.7. Psoriasis ve Eşlik Edebilen Komorbiditeler

Psoriasis, predominant olarak deriyi etkileyen, immün aracılı inflamatuvar hastalıklar grubunda yer alan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son on yılda artan kanıtlar psoriasisin metabolik sendrom (MS), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, inflamatuvar bağırsak hastalığı

(İBH) ve psikiyatrik bozukluklar gibi sistemik hastalıklarla yakın ilişkili olduğunu göstermiştir (39,40).

2.1.7.1. Metabolik sendrom: Aşağıdaki beş kriterden üç ya da daha fazlasının olması MS tanısı koydurur (40).

1) Açlık kan glukozunun 100 mg/dl veya üzerinde olması

2) Kan basıncının 130/85 ya da üzerinde olması

3) Trigliserit (TG) düzeyinin 150 mg/dl veya üzerinde olması

4) Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl ya da daha düşük olması

5) Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm ya da daha fazla olması.

Yapılan çalışmalarda, psoriasis hastalarında MS riskinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve psoriasis şiddeti arttıkça MS görülme oranının da arttığı bildirilmiştir (41).

2.1.7.2. Diabetes Mellitus: İnsülin rezistansı (İR), insülinin normal seviyesine karaciğer, yağ ve kas dokusunun yeterli cevap vermemesi olarak tanımlanır. Tip 2 DM öncesi ortaya çıkan bir durumdur. İR obez olmayan psoriasis hastalarında da tespit edilmiştir ve PAŞİ ile koreledir. Çok sayıda çalışma psoriatik hastalarda DM riskinin arttığını göstermiştir. TNF- α , IL-6, leptin, adiponektin gibi psoriasis patogenezinde yer alan inflamatuvar mediatörlerin İR'nın oluşumunda da rol oynadığı düşünülmektedir (40).

2.1.7.3. Hipertansiyon: Psoriasis hastalarının renin anjiotensin aldosteron sisteminde (RAAS) değişiklik, plazma renin ve ACE aktivitelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda psoriasis hastalarında hipertansiyon prevalansında artış olduğu raporlanmıştır (40).

2.1.7.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları: İBH tanılı 8072 hasta ve 40000'den fazla sağlıklı kontrolün dahil olduğu bir çalışmada psoriasis ve İBH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak psoriasis ve İBH ortak yatkınlık lokusuna (kromozom 4, 16 ve 17) sahiptir (42).

2.1.7.5. Dislipidemi: Plazma lipid düzeylerindeki değişimler veya lipid kompozisyonundaki anormallikler dislipidemi olarak tanımlanır (43). Psoriasis hastalarının genel popülasyona göre dislipidemi insidanslarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (44). Psoriasis patogeneğinde rol alan sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α ; hepatosit ve arteriyal düz kas fonksiyonunu etkileyerek lipoprotein kompozisyonunu değiştirmekte, hücre adezyon moleküllerinin salınımının artmasına, arter duvarında lipid depolanmasına ve sonuç olarak arteriyal plak gelişimine neden olmaktadır (43).

2.1.7.6. Kardiyovasküler risk: Orta-ciddi psoriasisli hastaların KVH' lar nedeniyle beklenen yaşam süresi beş yıl daha kısadır. Psoriasis hastalarında hipertansiyon, sigara, dislipidemi, DM ve obezite gibi genel kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı artmıştır. Gelfand ve ark.'ları kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alındığı psoriasis hastalarında, miyokard infarktüsü riskinin arttığını göstermişlerdir. Bu çalışma psoriasisin KVH'lar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve özellikle genç yaş-şiddetli psoriasisli olan hastalarda riskin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. (45).

Diğer çalışmalarda psoriasis hastalarında KVH, periferik vasküler hastalık, inme, mortalite riskinde artış olduğu ve psoriasis şiddetiyle kardiyovasküler morbidite riskinin korele olduğu gösterilmiştir (46).

Psoriasis ve kardiyovasküler inflamasyonun patofizyolojisinde kronik proinflamatuvar, proanjiogenik ve protrombotik durumlar gibi ortak inflamatuvar yollar yer alır. Psoriatik lezyonların proinflamatuvar sitokin profili aterosklerotik lezyonlar ile benzerdir, T hücreleri, makrofajlar ve monositler her iki durumda da görülür. Hem psoriatik plaklar hem de anstabil aterosklerotik plaklarda Th1 ve Th17 paterninde sitokin salınan aktive T hücresi sıklığı artmıştır. Anstabil koroner arter

hastalığı olan hastaların kanlarında, Th17 hücreleri ve IL-17, IL-6 ve IL-8 mediatörleri artmıştır (46).

2.1.7.7. Psikiyatrik Bozukluklar: Psoriasis günlük aktiviteleri etkileyen, sosyal damgalanmaya neden olan kısıtlayıcı bir hastalıktır ve stresin psoriasis tetiklediği iyi bilinmektedir (47). Depresyon ve anksiyete sıklığının sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir ve yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında depresyon oranı % 0 ile % 58 arasında bulunmuştur ve kadın psoriasisli hastaların erkek hastalara göre depresyon geliştirmeye daha yatkın olduğu bildirilmiştir (48). Psoriasis hastalarında anksiyete prevalansı depresyona göre daha yüksek saptanmıştır ve kanser gibi kronik hastalıklara göre anksiyete düzeyi daha yüksektir (48). Psikolojik stres hastalığın alevlenmesine ve tedaviye direnç neden olabilir (48). Uzun süreli ve pahalı tedavilere ihtiyaç duyulan ve stres ile alevlenebilen bir hastalık olması nedeniyle psikososyal problemlerin tanı ve tedavisi, sağlık giderlerini azaltır ve tedavi süresini kısaltmaya yardımcı olur (49).

2.1.8. Psoriasis Tedavi

Psoriasis geniş yelpazede klinik tablolara yol açabildiğinden, tedavi yaklaşımları hastalığın yaygınlığı, anatomik lokalizasyonu, psoriatik artrit varlığı, komorbiditeler, hastanın hayat kalitesini etkileme durumu, gebelik istemi, enfeksiyonlar, stres ve ilaçlar gibi tetikleyici faktörlerin varlığı ve hastanın tedaviye uyumu gibi faktörlere göre kişiselleştirilmelidir. Üç tedavi modalitesi tek ya da kombine olarak kullanılabilir; topikal ajanlar, fototerapi ve sistemik tedaviler. Hafif psoriasis VYA'nın % 5'inden azında, orta şiddette psoriasis VYA % 5-10'unda, şiddetli psoriasis VYA'nın % 10'undan fazlasında lezyonların olması olarak tanımlanır. Hastalığın yaygınlığına ek olarak psoriasisin, hastanın yaşam kalitesine etkisini de değerlendirmek önemlidir. Hafif şiddette olan ancak palmaplantar bölgeyi tutan psoriasis başka alanlardaki lezyonlara göre daha yoğun tedavi gerektirir. Tedavi seçiminde hastanın psikososyal durumu ve önceki tedavilere yanıtı da göz önünde bulundurulmalıdır (50).

2.1.8.1. Topikal Tedaviler: Sınırlı hastalıkta topikal monoterapi psoriasis tedavisinin dayanak noktasını oluşturur. Uygulamanın zaman alıcı olması ve hasta uyumunu sağlamanın zor olması temel problemlerdir.

2.1.8.1.1. Kortikosteroidler (KS): Anti-inflamatuar, anti-proliferatif, immünosupresif ve vazokonstriksif mekanizmalarla etkilerini gösterirler. İntraselüler KS reseptörlerine bağlanır ve çok sayıda genin transkripsiyonunu düzenlerler. Topikal KS'ler vazokonstriksiyon yapma derecelerine göre yedi sınıfa ayrılırlar. Seçilecek KS'in potensi ve taşıyıcısı, hastalığın ciddiyetine, tedavi edilecek olan bölgeye ve hastanın yaşına göre belirlenir. Düşük potensli KS'ler yüz, kıvrım bölgeleri ve infantil dönem için uygundur. Diğer bölgeler ve erişkinlerde orta-yüksek potensli KS'ler başlangıç tedavisi için tavsiye edilir. Kalın kronik plaklı hastalar en yüksek potensli KS tedavisine ihtiyaç duyarlar. Sınıf I KS'lerin 2-4 hafta kadar kullanımı onaylanmış olup, daha uzun süre devam edilmesi halinde kutanöz yan etkiler ve sistemik absorpsiyon riski artmaktadır. Psoriasis tedavisinde klinik yanıt alındıktan sonra topikal KS'lerin kullanım sıklığı kademeli olarak azaltılmalıdır. Kullanılan taşıyıcı, uygulama bölgesi, oklüzyon varlığı/yokluğu, hastanın yaşı gibi faktörler topikal KS'in yanıtını etkileyen faktörlerdir (51). Deride atrofi, telenjektazi, stria, purpura gibi lokal yan etkilerin yanında; geniş alanlarda kullanıldığında iyatrojenik Cushing sendromu ve HPAA supresyonu gibi yan etkiler görülebilir. Komplikasyonları en aza indirmek için KS'lerin sadece haftasonu kullanımı, non-steroid ajanlarla kombinasyonu ve klinik yanıt oluştuktan sonra daha zayıf güçte bir ajanla devamı önerilmektedir (50).

2.1.8.1.2. D vitamini Analogları: Hafif-orta şiddetteki plak psoriasisin temel tedavilerindedir. Hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve inflamasyonuyla ilgili genler üzerindeki nükleer vitamin D3 reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Sentetik vitamin D3 analogları kalsipotriol, maksakalsitol, takalsitol ve kalsitrioldür. Sistemik emilimlerinin minimal olması nedeniyle sistemik yan etkileri çok az görülür. Lokal iritasyon en sık görülen yan etki olup, topikal KS kombinasyonu bu durum kontrol edilebilir (52).

2.1.9.1.3. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri: Fasyal ve intertriginöz psoriasis tedavisinde topikal takrolimus ile pimekrolimus genel olarak iyi tolere edilen ajanlardır ve psoriasis tedavisindeki etkinlikleri gösterilmiştir. İki ayrı çalışmada takrolimus % 0,1 pomad ve pimekrolimus %1 krem günde iki defa psoriatik lezyonlara uygulanmış ve her ikisi de plaseboya göre daha etkin bulunmuştur (53,54).

2.1.8.1.4. Antralin: Uzun yıllar psoriasis tedavisinde kullanılan topikal ilaçlardan biridir ancak kozmetik olarak daha kabul edilebilir alternatiflerinin ortaya çıkması nedeniyle son yıllarda kullanım sıklığı azalmıştır. Tam etki mekanizması anlaşılammış olmasına rağmen, son araştırmalar ile antralinin T lenfosit aktivasyonunu önlediği ve keratinosit diferansiyasyonunu düzenlediği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada antralin % 2 ile günde bir defa sekiz hafta süreyle hastaların plakları tedavi edilmiş ve plaseboyla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda antralin tedavisi alan hastaların lezyonlarında plaseboya göre belirgin iyileşme olduğu görülmüştür. Antralinin en sık görülen yan etkileri ise deride irritasyon ile lezyonu ve sağlam deriyi boyamasıdır (55).

2.1.8.1.5. Kömür katranı: Bir asırdan fazladır psoriasis tedavisinde tek başına ya da ultraviyole-B (UVB) gibi (Goeckerman yöntemi) diğer tedavilerle kombine olarak kullanılmaktadır. Plak psoriasisde kalsipotriol ile % 1 katranın etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu iki ajanın eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (56). Etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen kötü kokusu, deri ve kıyafetleri boyaması nedeniyle günümüzde kullanımı sınırlıdır.

2.1.8.1.6. Tazaroten: β ve γ retinoik asit reseptörlerine bağlanan tazaroten, epidermal proliferasyonda azalma ve psoriasis ilişkili diferansiyasyonda (transglutaminaz ve keratin 16 ekspresyonu) inhibisyona neden olarak etki gösterir. Tazaroten jel % 0.05 ile plasebonun (günde iki defa altı hafta süreyle kullanılarak) etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, tazaroten kullananların % 45'inde, plasebo grubundakilerin ise % 13'ünde en az % 50 iyileşme olduğu gösterilmiştir. İrritan olması nedeniyle ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve topikal KS ile kombine edilerek yan etkisi azaltılmaya çalışılır (57).

2.1.8.1.7. Salisilik asit: Topikal keratolitik bir ajan olan salisilik asitin, keratinositler arası bağlantıyı azaltarak ve stratum korneumun pH'sını düşürerek skuamaları azalttığı düşünülmektedir. Genellikle KS ya da immünmodülatörler gibi diğer topikal ajanlarla kombine edilerek kullanılır böylece; salisilik asitin keratolitik etkisiyle diğer ajanın da penetrasyonu artırılmış olur (51).

2.1.8.1.8. Nemlendiriciler: Deri yüzeyinde bir film tabakası oluşturarak stratum korneumun nemli kalmasına, böylece hassasiyet ve kaşıntı hissinin giderilmesine yardımcı olurlar. Psoriasis tedavisine mutlaka eklenmelidir ve günde bir-üç defa kullanılmalıdır. Emolyent kullanımının bilinen bir kontrendikasyonu yoktur; gebelik, laktasyon ve pediatrik dönemde güvenli kabul edilmektedir (51).

2.1.8.2. Fototerapi: Psoriasis tedavisinde UV'nin tek başına ya da fotosensitizan ajan ile kombine kullanılması etkili ve ucuz bir yöntemdir. Goeckerman yöntemi tanımlandıktan kısa süre sonra geniş band UVB (280–320 nm) kullanılmaya başlanılmıştır. 1980' lerde dar band (db) UVB' nin (311-313 nm) keşfiyle beraber db-UVB, büyük ölçüde geniş band-UVB' nin yerini almıştır. UV, langerhans hücrelerinin T hücrelerine antijen sunmasını engelleyerek, indirekt olarak psoriatik plaklarda aşırı eksprese edilen sitokin ve adezyon moleküllerini etkiler. Th17 hücrelerini ve sitokin ekspresyonunu azalttığı, sitokin profilini Th2' den Th1' e çevirerek etki gösterdiği, ayrıca nükleik asit ve protein sentezini etkileyerek epidermal hiperproliferasyonu ve anjiogenezi inhibe ettiği düşünülmektedir (58).

db-UVB orta-şiddetli jeneralize psoriasis ve topikal tedavilere yanıtız guttat psoriasisde kullanılabilir. Gebe ve emziren kadınlarda, böbrek ve karaciğer yetersizliği olanlarda ve HIV pozitif hastalarda kullanımı güvenlidir. db-UVB dozu Fitzpatrick deri tipi ya da minimal eritem dozuna göre hesaplanır. Tedaviden önce gözlük takmaları, genital bölgeyi örtmeleri konusunda hastalar bilgilendirilmeli ve 20-30 seans tedaviden sonra yanıt alabilecekleri söylenmelidir. Lezyonlarda temizlenme olduktan sonra tedavi sıklığı kademeli olarak azaltılmalıdır.

8-methoxypsoralen ve UVA (PUVA), fotokemoterapinin bir formu olarak 1974'te kullanılmaya başlanılmıştır. Psoralen, UVA varlığında DNA zincirleri arasında çapraz bağlanmaya ve sonuç olarak apoptozise neden olur. Günümüzde db-

UVB, karsinogenez gibi uzun dönem yan etkileri olması nedeniyle PUVA'ya tercih edilir. PAŞİ değerleri yüksek olan ve db-UVB ile kontrol edilemeyen vakalarda PUVA tedavisi düşünülebilir (58).

Hedefe yönelik UVB fototerapi, monokromatik ksenon klorid 308 nm lazer sistemi kullanılarak diz, dirsek, alt bacak gibi tedaviye dirençli ve lokalize hastalıkta etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (58).

2.1.8.3. Sistemik Tedaviler: Topikal tedaviler ve fototerapiye yanıt alınamayan ya da hayat kalitesi önemli ölçüde etkilenmiş olan hastalarda, orta ve şiddetli psoriasisde, palmaplantar bölge ve psoriatik artrit gibi fiziksel kısıtlanmaya neden olan hastalıkta sistemik tedavi endikedir.

2.1.8.3.1. Metotreksat: Orta-şiddetli psoriasisde tedavisinde 40 yıldan fazla süredir kullanılan en eski sistemik ajandır (59). Folik asit antagonisti olan metotreksat pürin sentezi ve DNA sentezini dolayısıyla hücre çoğalmasını inhibe ederek, ayrıca T hücre supresyonu yaparak etki gösterir (50).

Hepatotoksisite, böbrek yetmezliği, ilaç etkileşimi gibi potansiyel yan etki riski bulunmayan hastalarda metotreksat genellikle 10-20 mg/hafta dozunda başlanılır. Risk faktörü mevcut olan hastalarda ise 5-7.5 mg/hafta dozunda kullanımı uygundur. Çoğu hastada terapötik dozun 15 mg/hafta olduğu düşünülür, maksimum doz ise 20-25 mg/haftadır. İlaç kullanımına uyum gösteremeyecek hastalar ile gastrointestinal intoleransı olan hastalarda parenteral yol, oral alıma tercih edilmelidir. Oral folik asit; bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar, stomatit, makrositer anemi ve hepatotoksisiteyi önlemesi amacıyla metotreksat tedavisine eklenir. Metotreksat alımından 24-48 saat sonra, 5-15 mg/hafta dozunda kullanımı tavsiye edilir. Optimal klinik yanıt için 12-16 hafta beklenmelidir. Metotreksatın ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle hastalar dikkatle takip edilmelidir. Teratojenite riski nedeniyle gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir. Tedavi kesildikten üç-altı ay sonrasına kadar da gebelik ertelenmelidir (59).

Çoğu Avrupa ülkesi hepatotoksisitenin uzun dönem takibini non-invaziv bir teknik olan tip III kollajen aminoterminal propeptid (PIIINP) ölçümüyle yapmaktadır (60). Amerikan Akademi Derneği'nin kılavuzlarına göre ise 3.5-4 gr kümülatif doza

ulaşılan her hastadan karaciğer biyopsisi alınması önerilmektedir (60). Metotreksatın diğer sistemik ajanlar ve fototerapi ile kombinasyonu, daha düşük doz ilaç kullanımını, toksisitenin azalmasını ve etkinliğin artmasını sağlar. Uygun hastalarda dikkatli karaciğer enzim takibi yapılarak; siklosporin, asitretin, TNF- α inhibitörleri ve ustekinumab ile kombine edilebilir. Kombinasyon tedavileri etkinliğin ve etki süresinin artmasını sağlar (59).

2.1.8.3.2. Asitretin: Sistemik retinoidlerin psoriasis tedavisinde kullanımı etretinat ile 1970'lerde başlamıştır. Etretinatın aktif metaboliti olan asitretin, nükleer retinoik asit reseptörlerine ve/veya retinoid X reseptörlerine bağlanarak anti-proliferatif, immünmodülatör, anti-anjiogenik etkinlik gösterir. Asitretin genellikle 10-25 mg/gün gibi düşük dozda başlanılır, hasta tolere ettiği sürece doz artırılır. JPP'te ise yüksek dozla başlanılarak, etkin olan en düşük doz ile tedaviye devam edilir.

Asitretinin yan etkileri doz bağımlıdır ve bu yan etkiler hasta uyumunu azaltabilmektedir. Hastaların çoğunda mukokutanöz kserozis gelişir, ancak tedaviye devam etmeleri halinde tolerans gelişir. Doz bağımlı hiperlipidemi vakaların % 25-40'ında ortaya çıkar ve lipid düşürücü bir ajan eklenmesine ihtiyaç duyulabilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir ancak metotreksatta olduğu kadar sık değildir. Asitretinin gebelik kategorisi X'tir, kadın hastaların ilacı bıraktıktan sonra üç yıl kontrasepsiyon uygulamaları gerekir. Gece görüşünde azalma, hiperostozis, psödötümör serebri gibi yan etkiler de bildirilmiştir. Asitretin UV fototerapi ile kombine edildiğinde etkinliği artar. Biyolojik ajanlarla da kombinasyonu güvenli ve etkindir (59).

2.1.8.3.3. Siklosporin: Bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporin, siklofilin ile kompleks yaparak, nükleer transkripsiyon faktörünün aktivitesini ve aktive T hücrelerinin nükleer faktörünü azaltır. Böylece IL-2, IFN- γ ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını, sonuç olarak da T hücre aktivitesini inhibe eder. şiddetli psoriasis tedavisinde 2.5-5.5 mg/kg/gün dozunda oldukça hızlı ve yüksek etkinlik gösterir (59).

Siklosporin toksisitesi tedavi dozu ve süresiyle ilişkilidir. Haftalık kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi ve aylık serum kreatinin, lipid, magnezyum ve potasyum düzeylerini de içeren geniş tetkiklerin yapılması önerilir. Tedaviye yanıtız dirençli hipertansiyon, bazal keratinin düzeylerinde % 30'dan fazla yükselme olması dozun azaltılması ya da tedavinin kesilmesini gerektirir. Hipertansiyon, baş ağrısı, hipertrikoz, gingival hiperplazi, enfeksiyonlara yatkınlık, hipomagnezemi, hiperkalemi ve hiperlipidemi potansiyel yan etkileridir.

Hipertansiyon, böbrek yetmezliği, aktif ya da kronik enfeksiyon, aşırı UV maruziyeti, PUVA, non-melanom deri kanseri, lenfoproliferatif hastalık öyküsü olan hastalarda siklosporin kullanımı relatif olarak kontrendikedir. Geniş yan etki profiline rağmen siklosporinin gebelerde kullanımı güvenli bulunmuştur (59).

2.1.8.3.4. Biyolojik Ajanlar: Asitretin, metotreksat, siklosporin gibi geleneksel sistemik tedavilere ya da fototerapi/fotokemoterapiye yanıtız ya da bu tedavileri tolere edemeyen (yan etki ya da toksisite nedeniyle) ya da geleneksel tedavilerin kullanımının kontrendike olduğu orta-şiddetli erişkin psoriasis vulgaris olgularında endikedir (61). TNF- α blokerlerinden; etanersept, adalimumab, infliksimabın psoriasis ve PsA tedavisinde, golimumabın PsA'de kullanımı onaylanmıştır. IL-12 ve 23'ü bloke ederek etki gösteren ustekinumab ise hem psoriasis hem PsA tedavisinde onaylanmıştır. İlaç etkileşimi ya da kümülatif toksisiteyle ilgili kanıt olmaması nedeniyle biyolojik ajanlar uzun dönem kullanım için uygundur (31).

Etanersept, insan rekombinan TNF reseptör p75 füzyon proteindir ve TNF- α ve β 'ya bağlanarak etki gösterir. Yapılan bir çalışmada etanersept haftada iki defa 25 mg dozunda 12 hafta süreyle subkutan olarak uygulandığında hastaların % 34'ünde PAŞİ 75 skoruna ulaşılmıştır (50).

Adalimumab TNF- α 'ya yüksek afinite gösteren insan monoklonal antikorudur. İki haftada bir 40 mg dozunda subkutan uygulanır. Adalimumab ile yapılan 24 haftalık bir çalışmada hastaların psoriatik lezyonlarının ve eklem şikayetlerinin gerilediği ve vakaların % 54'ünün PAŞİ 75 skoruna ulaştığı görülmüştür (50).

İnflksimab, TNF- α 'ya bağlanan monoklonal kimerik antikordur. 5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon şeklinde 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyondan sonra, 8 haftada bir infüzyon yapılarak tedaviye devam edilir (50). 33 psoriasis vulgarisli hastayla yapılan bir çalışmada inflksimab ile plasebonun etkinlikleri karşılaştırılmıştır. İnflksimab alan gruptaki hastalarda plaseboya göre belirgin ve hızlı klinik düzelme izlenmiştir (62).

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün p40 subünitine bağlanarak etki gösteren insan monoklonal immünglobulin G1 (IgG1) antikordur. Sistemik tedavi ya da fototerapiye aday olan orta-şiddetli psoriasis ile psoriatik artrit tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. 100 kg'ın altındaki hastalarda 45 mg, 100 kg'ın üstündeki hastalarda ise 90 mg subkutan yolla uygulanır. 0. ve 4. haftalarda yapılan indüksiyondan sonra 12 haftada bir enjeksiyona devam edilir (63).

Yeni biyolojik ajanlardan Tildrakizumab ve Guselkumab IL-23 monoklonal antikoru, Secukinumab ve İksekizumab IL-17A monoklonal antikoru, Brodalumab ise IL-17RA monoklonal antikordur. Bu sitokinleri hedefleyerek etki gösteren biyolojik ajanların klinik çalışmalarında güvenli ve etkili oldukları gösterilmiştir. Bu ajanların önceki biyolojik ajanlara göre daha etkin olduğu, PAŞİ 90 ve 100 skoruna ulaşabildiği geniş hasta popülasyonu üzerinde gösterilmiştir (63).

2.1.8.3.5. Küçük Molekül İnhibitörleri: Sitokin ve hücre reseptörlerini hedefleyen biyolojiklerin aksine, küçük molekül inhibitörleri sinyalizasyon yolağındaki enzimleri inhibe ederek etki gösterir. Biyolojiklere göre daha ucuzdurlar ve oral yolla kullanılırlar (64).

Fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü olan Apremilast ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, apremilast grubunda hastaların % 29'u 16. haftada PAŞİ skorlarında % 75 gelişme göstermiştir (65). Tofacitinib JAK3 yolağını bloke eden bir sinyal iletim molekülüdür. Oral tofacitinib ile plasebonun etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 12. haftada tofacitinib grubunun PAŞİ 75 skorlarının plaseboya göre önemli derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (66).

2.2. Oksitosin

Sosyal davranışlar, bağlanma ve anksiyete gibi davranım regülasyonundaki rolüyle bilinen oksitosin aynı zamanda laktasyonda süt ejeksiyonu, doğumda uterus kontraksiyonu gibi fizyolojik fonksiyonları da olan nanopeptid yapıda bir hormondur (67,68). Oksitosin, temel olarak hipotalamusun supraoptik ile paraventriküler çekirdeklerinde sentezlenir ve doğrudan projeksiyonlarla nörotransmitter olarak görev aldığı beynin diğer bölgelerine ve arka hipofize taşınır. Arka hipofizden kan dolaşımına salınarak periferdeki hedeflerine ulaşır. (69, 70). Oksitosinin ayrıca uterus, overler, testis ve myokardial dokuda da sentezlendiği gösterilmiştir (68). İnsan derisi lokal ve sistemik nöroendokrin ağda yer almaktadır (71). Deri hücrelerinin HPAA'ta rol alan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), α -melanosit stimüle edici hormon (α -MSH), β -endorfin ve kortizol gibi nöropeptidlerin yanı sıra oksitosin sentezlediği ve dermal fibroblastlar ile keratinositlerin oksitosin reseptörü eksprese ettikleri gösterilmiştir (5,71). Düşünceli ve ark.'ları hepatik iskemi/reperfüzyon hasarı oluşturulan farelerin yükselmiş olan transaminaz, TNF- α , hepatik miyeloperoksidaz (MPO) ve kollajen düzeylerinin ve hepatik hasar skorlarının oksitosin tedavisi sonrasında düştüğünü bildirmişlerdir. Bu bulgular oksitosinin nötrofil infiltrasyonunun inhibisyonu yoluyla hepatik hasarı engellediğini düşündürmektedir (72). Bir başka fare modelinde oksitosin tedavisiyle sağlanan anti-inflamatuar ve anti-nosiseptif aktivite, oksitosinin deri inflamasyonunda rol oynadığını göstermiştir (73). Yapılan in-vitro bir çalışmada oksitosinin vasküler hücrelerde sadece IL-6 sekresyonunu değil, aynı zamanda nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)-bağımlı superoksit üretimini azalttığı, böylece vasküler oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (74).

Oksitosini araştırmak için yapılan hayvan çalışmaları, bu hormonun doğum, emzirme, agresyondan koruma, sosyal davranışlar ve anne ile bebeği arasında bağlanma üzerine olan önemli etkisini vurgular (75). İnsan çalışmalarında ise bağlanma hissini arttırdığı, sosyal etkileşimi kolaylaştırdığı, prososyal nöropeptid olarak adlandırılabilceği, sosyal fonksiyon bozuklukları görülen psikiyatrik hastalıklarda terapötik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (76, 77). Oksitosin, stres ile tetiklenen kortizol salınımını ve artmış amigdala aktivitesini baskılar (78,

79). Oksitosin stresle başetmeyi kolaylaştırmakta ve anksiyete giderici etkiye bulunmaktadır. Ayrıca; öfke yanıtının düzenlenmesinde ve agresyonun azaltılmasında da rolü olduğu bildirilmiştir (80-83). Oksitosin, stresin indüklediği HPA eksen yanıtını baskılar (84). Hayvan çalışmalarında stres maruziyeti sonrası beyin-omirilik sıvısı (BOS) ve kan dolaşımına oksitosin salındığı bulunmuştur (85). Oksitosinin doğal bir anksiyolitik gibi kendini sakinleştirme mekanizmaları üzerinde etkili olduğu, bu mekanizmalar bozulduğunda kişinin sosyal, bilişsel ve duygusal açıdan güçlükler yaşayabileceği belirtilmiştir (86). Oksitosinin, ACTH ve bazal kortizol seviyelerini düşürerek stres yanıtının düzenlenmesi, depresyon ve anksiyete bozukluklarında rolü olabileceğini düşündürmektedir (86,87). Bazı çalışmalarda majör depresyon hastalarında düşük plazma oksitosin seviyeleri bildirilmiştir (88). Depresyonu olan fibromyalji hastalarında günlük ağrı, anksiyete ve depresyon skorları ile oksitosin seviyeleri arasında negatif korelasyon, mutluluk skorları ile pozitif korelasyon saptanmıştır (89). Birçok çalışmada ise major depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında BOS ve kan oksitosin seviyeleri açısından farklılık olmadığı gözlenmiştir (90, 91). Yaygın tip sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) hastalarında ise, sağlıklı kontrollere göre plazma oksitosin düzeylerinde fark saptanmamıştır. Ancak yüksek oksitosin düzeyleri, yüksek sosyal anksiyete semptom şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (92). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile korkulu yüzler gösterilerek amigdala aktivitesi ölçülen SAB hastalarında tek doz intranasal oksitosin sonrası amigdala aktivitesinin azaldığı, ancak hastalarda subjektif duygudurum ve anksiyete değişikliği olmadığı bildirilmiştir (93). Bazı çalışmalarda zıt sonuçlar elde edilse de oksitosin ile duygudurum ve anksiyete bozuklukları arasında psikopatolojiyi etkileyen çok sayıda faktörle birlikte karmaşık bir ilişki olduğu söylenebilir. Hayvan çalışmalarında oksitosin ile sosyal agresif davranış arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (94). İnsanlarda da sosyal agresif davranışların oksitosin düzeyi ile ilişkili olduğunu öne sürülürken, kişilik bozukluğu tanısı konan hastalarda yaşam boyu agresyon skorlarının BOS oksitosin seviyeleri ile ters korelasyon gösterdiği, düşük BOS oksitosin seviyelerinin tanıdan bağımsız olarak intihar girişimi öyküsünün bağımsız prediktörü olduğu bildirilmiştir (95).

Oksitosin, özetle anti-inflamatuar, anti-nosiseptif etki göstermekte ve vasküler oksidatif stresi azaltmakta, stresle başa çıkmada rol oynamakta, anksiyolitik

etki göstermekte, amigdalanın sosyal stimuluslara yanıtını düzenlemekte, öfkeyi azaltmakta, stresle indüklenen HPA eksen yanıtını azaltmaktadır (73,74,80, 81, 83, 95-100).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2016-Mart 2016 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, 18-65 yaşları arasında kronik plak tip psoriasis tanısı konan 40 hasta ve yaş, cinsiyet açısından benzer özelliklerde 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 80 katılımcı alınmıştır. Araştırma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 30.12.2015 tarih ve 2015/114 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onamları alınmıştır.

Hastalar için dışlama kriterleri:

- <18 yaş ve >65 yaşında olmak,
- Kronik plak tip psoriasis harici psoriasis tipleri
- Psoriatik artrit tanısı olanlar
- Başka bir dermatolojik hastalığı olanlar
- Son üç ay içinde psoriasis nedeniyle herhangi bir sistemik tedavi ya da fototerapi almış olmak,
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg), DM, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar,
- Malignite, serebrovasküler hastalık, endokrin hastalık, otoimmün hastalık, sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Kadın hastalar için menstrüel düzensizliği, gebelik ya da gebelik şüphesi olanlar, emzirenler, oral kontraseptif veya hormonal tedavi alanlar,
- Son 6 ay içinde elektrokonvulzif tedavi uygulanmış hastalar,
- Mental retardasyonu ve otizmi olan hastalar,
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı olanlar,
- Kafa travması hikayesi bulunanlar,
- Epilepsi gibi organik beyin bozukluğuna neden olabilecek nörolojik hastalıkları olanlar
- Son bir ay içinde psikotrop ilaç kullanımı olanlar.

Kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan, hasta grubu ile benzer yaş aralığında, 19 erkek, 21 kadın toplam 40 sağlıklı kişi değerlendirilmeye alınmıştır.

Kontroller için dışlama kriterleri:

- Kadın kontroller için menstrüel düzensizliği, gebelik ya da gebelik şüphesi olanlar, emzirenler, oral kontraseptif veya hormonal tedavi alanlar,
- Bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olanlar,
- Psikiyatrik hastalık öyküsünün varlığı,
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı,
- Kafa travması hikayesi bulunanlar
- Epilepsi gibi organik beyin bozukluğuna neden olabilecek nörolojik hastalıklar

3.1. YÖNTEMLER

Her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, ailede psoriasisin olup olmadığı, daha önce aldığı tedaviler, mevcut tedavisi, psikiyatrik hastalık ve psikotrop ilaç kullanım öyküsü sorgulanarak kaydedildi. Tüm hastaların sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapılarak, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) skorları hesaplandı, 12 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı ve psikiyatrik değerlendirmeleri yapıldı.

Yapılan işlemler, hasta grupları ve kontrol grubu için aynı şekilde uygulandı.

3.1.1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)

Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, kepek ve endurasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)'dir. Vücut; baş, üst ekstremité, gövde ve alt ekstremité olmak üzere dört anatomik bölgeye ayrılarak değerlendirilmektedir. PAŞİ değerleri 0 ile 72 arasında değişmektedir ve hastalığın şiddeti PAŞİ skoru ile orantılıdır. Çalışmamızda PAŞİ değeri >10 olan hastalar şiddetli; PAŞİ değeri ≤ 10 olanlar hafif-orta şiddette psoriasis olarak kabul edilmiştir. PAŞİ skorunun hesaplanması Tablo 3.1'de şematize edilmiştir.

Tablo 3.1. PAŞİ skorlaması

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
İnfiltrasyon	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
Deskuamasyon	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
Alan (%)	0	1-9	10-29	30-49	50-69	70-89	90-100

PAŞİ değeri hesaplanması:
PAŞİ = 0.1 x (Eb + İb + Db) Ab + 0.2 x (Eüe + İüe +Düe) Aüe + 0.3 x (Eg + İg + Dg) Ag
+ 0.4 x (Eae + İae + Dae) Aae
E: Eritem İ: İnfiltrasyon D: Deskuamasyon A: Alan
b: Baş üe: Üst ekstremitte g: Gövde ae: Alt ekstremitte

3.1.2. Kan örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi

Hastalardan ve kontrollerden sabah 08:00-09:00 saatleri arasında oksitosin serum seviyelerinin ölçümü için 1 kez toplam 10 cc. kan örneği alındı. Kan örnekleri standart vakumlu tüpe konularak 30 dakika içerisinde biyokimya laboratuvarında 1600 rpm.' de 15 dk. santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar -70°C' de saklandı.

Serum örnekleri Enzyme-linked-immunosorbent assay (ELISA) (Sunrise Basic Tecan, Tecan Austria GmbH) cihazı ile değerlendirildi. Serum oksitosin düzeyi ELISA (Phoenix Human Oxytocin ELISA Kit) kiti ile ölçülmüştür. (Ölçüm aralığı: 0- 100 ng/ml, Sensitivite: 0.09 ng/ml). Elde edilen optik dansite değerleri QC data levhasında gösterilen ters sigmoidal şekil çizen absorbans/konsantrasyon eğrisi vasıtası ile serum konsantrasyon değerlerine çevrilmiştir. Analiz için oksitosin kitinin prospektusunda önerilen QC data levhası kullanıldı.

3.1.3. Psikiyatrik değerlendirme

Sosyodemografik veri formu doldurulduktan sonra, depresyonun değerlendirilmesi için Beck Depresyon leği (BDÖ) uygulandı. Anksiyetenin değerlendirilmesi için Beck Anksiyete Değerlendirme leği (BAÖ) uygulandı. SAB Şiddetinin değerlendirilmesi için Liebowitz Sosyal Fobi leği (LSF) uygulandı. Anksiyete duyarlılığını değerlendirmek için Anksiyete Duyarlılığı İndeksi-3 (ADİ-3) ve algılanan stres düzeyini ölçmek için Algılanan Stres leği (AS-14) tüm gruplara uygulandı.

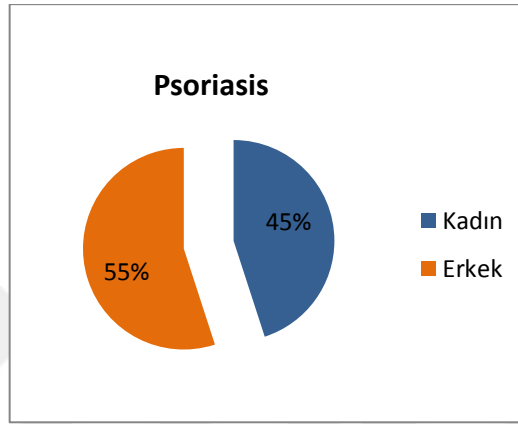
3.1.4. İstatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik veriler frekans ve yüzde cinsinden, sürekli veriler ise verilerin dağılım Őekline bağlı olarak ortalama \pm standart sapma ve ortanca değer (yüzdelikler) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karŐılaŐtırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. Grupların karŐılaŐtırılmasında normal dağılıma uyan veriler için parametrik bir test olan independent sample t test kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin karŐılaŐtırılmasında non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler arasında korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlılık olarak kabul edildi.

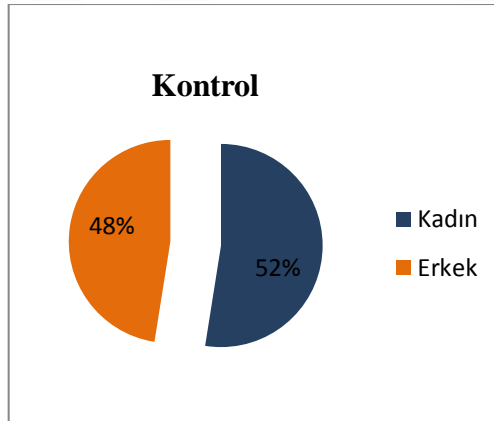
4. BULGULAR

Çalışmamızda 40 psoriasis hastasından oluşan hasta grubu, 40 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldı.

Hasta grubunun 18'i (% 45) kadın, 22'si (%55) erkek; kontrol grubunun 21'i (%52.5) kadın, 19'u (%47.5) erkek idi. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.1. Psoriasis grubunda cinsiyet dağılımı



Şekil 4.2. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Hasta grubunun 31'i (%77.5) evli, 9'u (%22.5) bekar; kontrol grubunun 16'sı (%40) evli, 24'ü (%60) bekar idi. İki grup arasında medeni hal açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.01$).

Hasta grubunun 20'si (%50) ilköğretim mezunu, 11'i (%27.5) lise mezunu, 9'u (%22.5) üniversite mezunu; kontrol grubunun 11'i (%27.5) ilköğretim mezunu, 12'si (%30) lise mezunu, 17'si (%42.5) üniversite mezunu idi. İki grup arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunun 15'inde (%37.5) sigara kullanımı vardı, 25'inde (%62.5) sigara kullanımı yoktu. Kontrol grubunun 10'unda (%25) sigara kullanımı vardı, 30'unda (%75) sigara kullanımı yoktu. İki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunun 3'ünde (%7.5) alkol kullanımı vardı, 37'sinde (%92.5) alkol kullanımı yoktu. Kontrol grubunun 40'ında (%100) alkol kullanımı yoktu. İki grup arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik veriler açısından karşılaştırılması

		Psoriasis	Kontrol	P
Yaş	Erkek	38.13±9.70	33.94±7.32	p>0.05
	Kadın	33.05±11.65	32.14±6.06	
Cinsiyet	Erkek	22 (%55)	19 (%47.5)	p>0.05
	Kadın	18 (%45)	21 (%52.5)	
Medeni hal	Evli	31(%77.5)	16(%40)	p<0.01
	Bekar	9(22.5)	24(%60)	
Eğitim durumu	İlköğretim	20(%50)	11(%27.5)	p>0.05
	Lise	11(%27.5)	12(%30)	
	Üniversite	9(%22.5)	17(%42.5)	
Sigara kullanımı	Yok	25(%62.5)	30(%75)	p>0.05
	Var	15(%37.5)	10(%25)	
Alkol kullanımı	Yok	37(%92.5)	40(%100)	p>0.05
	Var	3(%7.5)	0(%0)	

Hasta grubunun 10'unda (%25) geçmişte psikiyatrik hastalık öyküsü, 9'unda (%22.5) geçmişte psikiyatrik tedavi kullanım öyküsü, 3'ünde (%7.5) ailede psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu.

Hastaların, PAŞİ skorları 2 ile 27.60 arasında değişmekteydi. Hasta grubunda PAŞİ skorlarının ortalaması 8.83 ± 6.43 olarak tespit edildi.

Hasta grubunun toplam hastalık süresi 0.5 ile 37 yıl arasında değişmekteydi. Hasta grubunda toplam hastalık süresinin ortalaması 12 ± 9.25 yıl olarak tespit edildi.

Hasta grubunda hastalığın başlangıç yaşı 4 ile 52 yaş arasında değişmekteydi. Hasta grubunda, hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 23.85 ± 12.74 olarak tespit edildi.

Hasta grubunun oksitosin düzeylerinin ortalaması 26.47 ± 8.22 ng/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubunun oksitosin düzeylerinin ortalaması 18.59 ± 7.96 ng/ml olarak tespit edildi. Hasta grubunun oksitosin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.01$) (Tablo 4.2).

Hasta grubunun ADİ skorlarının ortalaması 33.07 ± 12.32 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun ADİ skorlarının ortalaması 17.15 ± 8.10 olarak tespit edildi. Hasta grubunun ADİ skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.01$).

Hasta grubunun ASÖ skorlarının ortalaması 21.35 ± 10.70 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun ASÖ skorlarının ortalaması 14.40 ± 7.60 olarak tespit edildi. Hasta grubunun ASÖ skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.01$).

Hasta grubunun BAÖ skorlarının ortalaması 7.60 ± 8.31 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun BAÖ skorlarının ortalaması 2.20 ± 2.20 olarak tespit edildi. Hasta grubunun BAÖ skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.01$).

Hasta grubunun BDÖ skorlarının ortalaması 11.42 ± 8.57 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun BDÖ skorlarının ortalaması 1.67 ± 1.96 olarak tespit edildi. Hasta grubunun BDÖ skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.01$).

Hasta grubunun LSFÖ kaygı alt ölçek skorlarının ortalaması 41.62 ± 13.64 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun LSFÖ kaygı alt ölçek skorlarının ortalaması 33.60 ± 8.39 olarak tespit edildi. Hasta grubunun LSFÖ kaygı alt ölçek skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.01$).

Hasta grubunun LSFÖ kaçınma alt ölçek skorlarının ortalaması 40.37 ± 14.12 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun LSFÖ kaçınma alt ölçek skorlarının ortalaması 33.17 ± 7.38 olarak tespit edildi. Hasta grubunun LSFÖ kaçınma alt ölçek skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.01$).

Hasta grubunun LSFÖ total ölçek skorlarının ortalaması 82 ± 26.55 olarak tespit edildi. Kontrol grubunun LSFÖ total ölçek skorlarının ortalaması 66.77 ± 15.40 olarak tespit edildi. Hasta grubunun LSFÖ total ölçek skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.01$)

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun oksitosin ve psikometrik değişkenler açısından karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	P
Oksitosin (ng/ml)	Psoriasis	40	26,47	8,22	p<0.01
	Kontrol	40	18,59	7,96	
Anksiyete Duyarlılığı İndeksi	Psoriasis	40	33,07	12,32	p<0.01
	Kontrol	40	17,15	8,10	
Algılanan Stres Ölçeği	Psoriasis	40	21,35	10,70	p<0.01
	Kontrol	40	14,40	7,60	
Beck Anksiyete Ölçeği	Psoriasis	40	7,60	8,31	p<0.01
	Kontrol	40	2,20	2,20	
Beck Depresyon Ölçeği	Psoriasis	40	11,42	8,57	p<0.01
	Kontrol	40	1,67	1,96	
LSFO-Kaygı	Psoriasis	40	41,62	13,64	p<0.01
	Kontrol	40	33,60	8,39	
LSFO-Kaçınma	Psoriasis	40	40,37	14,12	p<0.01
	Kontrol	40	33,17	7,38	
LSFO-total	Psoriasis	40	82,00	26,55	p<0.01
	Kontrol	40	66,77	15,43	

Hasta grubu cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında oksitosin düzeyi, BDÖ skorları, BAÖ skorları, ASÖ skorları, LSFÖ kaygı, kaçınma ve toplam skorları, ADİ skorları, toplam hastalık süresi ve psoriasis başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubu cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında PAŞİ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.3)



Tablo 4.3. Hasta grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması

	Cinsiyet	N	Ortalama	Standart sapma	P
Oksitosin (ng/ml)	Kadın	18	29,1056	8,65009	p=0.066
	Erkek	22	24,3182	7,36999	
Anksiyete Duyarlılığı İndeksi	Kadın	18	35,9444	10,62446	p=0.186
	Erkek	22	30,7273	13,34231	
Algılanan Stres Ölçeği	Kadın	18	21,8333	11,51597	p=0.800
	Erkek	22	20,9545	10,26078	
Beck Anksiyete Ölçeği	Kadın	18	9,4444	9,18581	p=0.209
	Erkek	22	6,0909	7,41240	
Beck Depresyon Ölçeği	Kadın	18	12,6111	9,60477	p=0.436
	Erkek	22	10,4545	7,71966	
LSFO-Kaygı	Kadın	18	46,1667	15,35176	p=0.056
	Erkek	22	37,9091	11,07511	
LSFO-Kaçınma	Kadın	18	42,8889	17,18032	p=0.337
	Erkek	22	38,3182	11,03409	
LSFO-total	Kadın	18	89,0556	31,45580	p=0.130
	Erkek	22	76,2273	20,75924	
PAŞİ	Kadın	18	6,4889	6,22725	p<0.05
	Erkek	22	10,7545	6,08392	
Hastalık süresi (yıl)	Kadın	18	12,9722	9,04965	p=0.555
	Erkek	22	11,2045	9,54770	
Psoriasis başlangıç yaşı (yıl)	Kadın	18	20,1111	11,65125	p=0.094
	Erkek	22	26,9091	13,03442	

Hasta grubunun oksitosin düzeyleri, PAŞİ skorları, toplam hastalık süresi ve hastalığın başlangıç yaşı ve psikometrik veriler arasındaki doğrusal ilişki pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Hasta grubunun oksitosin düzeyleri ile PAŞİ skorları, toplam hastalık süresi ve hastalığın başlangıç yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Hasta grubunun oksitosin düzeyleri ile ADİ skorları, ASÖ skorları, BDÖ skorları, BAÖ skorları, LSFÖ kaygı, kaçınma alt ölçek ve toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Hasta grubunda PAŞİ skorları ile oksitosin düzeyleri, toplam hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda PAŞİ skorları ile ADİ skorları, ASÖ skorları, BDÖ skorları, BAÖ skorları, LSFÖ kaygı, kaçınma alt ölçek ve toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Hasta grubunda toplam hastalık süresi ile oksitosin düzeyleri, PAŞİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda toplam hastalık süresi ile ADİ skorları, ASÖ skorları, BDÖ skorları, BAÖ skorları, LSFÖ kaygı, kaçınma alt ölçek ve toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Hasta grubunda hastalığın başlangıç yaşı ile oksitosin düzeyleri, PAŞİ skorları, ADİ skorları, ASÖ skorları, BDÖ skorları, BAÖ skorları, LSFÖ kaygı, kaçınma alt ölçek ve toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeyleri, PAŞİ ve hastalık süresi korelasyonu

	PAŞİ	Hastalık süresi
Oksitosin (ng/ml)	r (p) -0.305 (0.056)	r (p) -0.068 (0.675)

PAŞİ: psoriasis alan şiddet indeksi

Tablo 4.5. Psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeyleri ile psikometrik değişkenlerin korelasyonu

	BDÖ	BAÖ	LSFÖ	ADİ	ASÖ
Oksitosin (ng/ml)	r (p) -0.074 (0.652)	r (p) -0.083(0.611)	r (p) 0.027(0.868)	r (p) -0.036(0.824)	r (p) -0.133(0.415)

BDÖ: beck depresyon ölçeği, BAÖ: beck anksiyete ölçeği, LSFÖ: liebowitz sosyal fobi ölçeği,
ADİ: anksiyete duyarlılığı indeksi, ASÖ: algılanan stres ölçeği

Tablo 4.6. Psoriasis hastalarında PAŞİ ile psikometrik değişkenlerin korelasyonu

PAŞİ	BDÖ r (p)	BAÖ r (p)	LSFÖ r (p)	ADİ r (p)	ASÖ r (p)
	0.041(0.803)	-0.038(0.815)	-0.268 (0.094)	-0.067 (0.683)	0.086 (0.596)

PAŞİ: psoriasis alan şiddet indeksi, BDÖ: beck depresyon ölçeği, BAÖ: beck anksiyete ölçeği,
LSFÖ: liebowitz sosyal fobi ölçeği, ADİ: anksiyete duyarlılığı indeksi, ASÖ: algılanan stres ölçeği

Tablo 4.7. Psoriasis hastalarında hastalık süresi ile psikometrik değişkenlerin korelasyonu

Hastalık süresi (yıl)	BDÖ r (p)	BAÖ r (p)	LSFÖ r (p)	ADİ r (p)	ASÖ r (p)
	0.035(0.830)	-0.018(0.911)	-0.070(0.666)	-0.070 (0.667)	0.031 (0.852)

BDÖ: beck depresyon ölçeği, BAÖ: beck anksiyete ölçeği, LSFÖ: liebowitz sosyal fobi ölçeği,
ADİ: anksiyete duyarlılığı indeksi, ASÖ: algılanan stres ölçeği

5. TARTIŞMA

Psoriasis toplumun yaklaşık %2-4'ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Eritemli, skuamlı, keskin sınırlı, genellikle saçlı deri, kol ve bacağın ekstansör yüzlerine yerleşen plaklar ile karakterizedir (31). Genetik predispozisyona ek olarak enfeksiyonlar, ilaçlar, travma, endokrin faktörler ve stres etyolojide rol alır (11,12,15,20,21,23). Önceleri Th1 hücre aracılı bir hastalık olduğu düşünülen psoriasis patogenezinde, artık IL-17 eksprese eden Th17 hücrelerinin majör rol oynadığı açıktır. Th17 hücreleri keratinosit proliferasyonuna yol açan çok sayıda proinflamatuvar sitokininin salınmasına neden olur (26). Psoriasis, primer olarak deriyi etkilese de bu hastalarda MS, KVH, DM, hipertansiyon, dislipidemi, İBH gibi sistemik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (39,40).

Oksitosin, düz kas kasılması, davranış, hafıza ve sosyal bağlanmada rol aldığı bilinen bir hormondur (67,68). Otizm ve Asperger sendromlu olgularda sistemik oksitosin infüzyonunun repetatif davranışları azalttığı gösterilmiştir (101). Taktil stimülasyon, plazma oksitosin düzeylerini artırır ve emosyonel durumu etkiler (102,103). Yapılan son çalışmalarda oksitosinin deride önemli fonksiyonlarının olduğu öne sürülmüştür. Lateksin indüklediği inflamatuvar hiperaljeziyi inhibe ettiği ve sıcak suya bağlı deri hasarını iyileştirdiği bildirilmiştir (104, 105). Ekstremitesinde ödem oluşturulmuş bir fare modelinde oksitosin tedavisinin anti-inflamatuvar ve anti-nosiseptif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (73). Denda ve ark.'ları insan derisi ve epidermal keratinositlerde oksitosinin varlığını immünohistokimya ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile araştırmışlar ve kültüre insan keratinositlerinden oksitosin salınımını ölçmüşler (106). Tüm epidermis boyunca oksitosin antikörlerine karşı immünreaktivite olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca oksitosin, taşıyıcı proteini olan nörofizin I ile beraber sentezlendiğinden ve nöronal sitoplazmanın sekretuar veziküllerinde kompleks olarak bulunduğundan, epidermiste nörofizin I varlığını tespit etmeye çalışmışlar. Çalışmalarının sonucunda tüm epidermiste, ayrıca proliferasyon ve diferansiyasyon olan keratinositlerde hem oksitosine hem nörofizin I antikörlerine karşı immünreaktivite saptamışlardır (106). İnsan epidermis ve keratinositlerinde oksitosin varlığını doğrulamak için dokulardan elde ettikleri protein ekstraktlarını ELISA ile

ölçmüşler ve insan epidermisinin oksitosin miktarını koyun testisine benzer bulmuşlardır (106,107). Bu bilgiler ışığında epidermis ve kültüre keratinositlerin oksitosin sentezlediği doğrulanmıştır (106).

Ekstraselüler Adenozin trifosfat (ATP) keratinositlerin proliferasyonunu, diferansiyasyonun ve sitokin salınımını indükler (108). Keratinositlerin çok sayıda P2X reseptörü eksprese ettiği bilinmektedir (109). Hücre içi Ca artışı ve P2X reseptör aktivasyonu keratinositlerden oksitosin salınımını tetikleyebilir (106).

Denda ve ark.'ları ATP'nin keratinositlerden oksitosin salınımını stimüle ettiğini öne sürmüşler ve bunu test etmek için ATP ve Adenozin 5' (γ -thio)trifosfat tetralityum salt (ATP γ S) 'nin oksitosin salınımı üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlar. ATP γ S'in ATP'den daha etkin olduğu ve doz bağımlı olarak keratinositlerden oksitosin salınımına neden olduğunu göstermişler. Ayrıca ortamdaki Ca'un uzaklaştırılması ve P2X reseptör antagonisti uygulanmasıyla ATP γ S'in indüklediği oksitosin salınımının bloke olduğunu göstermişlerdir (106). Fare hipotalamusunda, ryanodin reseptörleri aracılığıyla elektrik sinyalizasyonu ve Ca akışı sonrasında intraselüler Ca konsantrasyonunun artışı oksitosin sekresyonunu indükler. Epidermal keratinositlerin de ryanodin reseptörü eksprese ettiğinden dolayı keratinositlerden oksitosin sekresyon mekanizmasının hipotalamustakine benzediği düşünülmektedir (110). Epidermal bariyer bozukluğunda keratinositlerden ATP salınımı olduğu bildirilmiştir (111). ATP'nin stabil analoguna maruz kalan keratinositlerin oksitosin sekrete ettiğinden yola çıkılarak, epidermal bariyer bozukluğunun keratinositlerden oksitosin salınımını tetikleyebileceği düşünülmektedir (106). Epidermal bariyer bütünlüğünün ve fonksiyonelliğinin epidermal DNA sentezinin regülasyonunda önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Bariyer bütünlüğü ya da fonksiyonunda bozukluğun epidermal hiperplazi ve psoriasis gibi hiperproliferatif deri hastalıklarına yol açabileceği düşünülmektedir. Epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu, lipid, kolesterol ya da seramid sentezinde dengesizliğe, bu durumun da DNA sentezinde artış ve epidermal hiperplaziye yol açması psoriasis indüklenmesine neden olabilir (112). Bizim çalışmamızda da psoriasis hastalarında saptadığımız artmış serum oksitosin düzeyleri, etyolojisinde

epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu olduğu düşünölen psoriatik derideki keratinositlerden salınımı artan oksitosin sekresyonuna bağlı olabilir.

Oksitosin, G-protein-kenetli reseptör familyasına ait reseptörü üzerinden etki gösterir (113). Oksitosin reseptörünün ekspresyonu çeşitli dokularda farklılık gösterir ve sitokinlerle regüle edilir (114). Beyin ve çevre dokulardaki farklı farmakolojik profilleri, oksitosin reseptör subtiplerinin varlığına bağlıdır (115). Oksitosin farklı hücre tiplerinde proliferasyonu aktive edebilir, inhibe edebilir ya da etkisiz kalabilir (116). Tümör hücrelerinde oksitosin, spesifik G-kenetli transmembran reseptör aktivasyonu ile büyümeyi düzenler. Epitelyal, sinir ve kemik orijinli neoplastik hücrelerin hepsi oksitosin reseptörü eksprese eder ve oksitosin in-vitro olarak neoplastik hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder. Ancak trofoblast ve endotel gibi oksitosinin hedef dokularından elde edilen neoplastik hücrelerde oksitosinin hücre proliferasyonunu arttırdığı izlenmiştir. Oksitosinin büyümeyi indükleyici ya da inhibe edici etkisi oksitosin reseptörünün plazma membranı üzerindeki lokalizasyonuna bağlıdır. İnhibitör etkisi siklik adenosin monofosfat (cAMP)-protein kinaz A yolağının aktivasyonu ile; mitojenik etkisi intraselüler Ca artışı ve tirozin fosforilasyonu ile olur (116). Rimoldi ve ark.'ları oksitosinin, reseptörleri kaveolin-1'den zengin mikrodomanların dışında yerleşirse hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini, tersine, reseptörler kaveolar mikrodomanlarını hedeflerse mitojenik etki gösterdiğini bildirmişlerdir (117).

Keratinositlerde oksitosin ekspresyonu daha önceki bir çalışmada raporlanmıştır ancak, oksitosin reseptör ekspresyonu ve rolü üzerinde yeterli çalışma yoktur (106). İmmünfloresan analizler, oksitosin ve reseptörlerinin hem keratinositlerde hem de fibroblastlarda eksprese edildiğini ortaya çıkarmıştır. Oksitosin tüm epidermis boyunca lokalize olmasına rağmen, reseptörleri asıl olarak epiderminin bazal tabakasında yer almaktadır. Fibroblastların oksitosin ve reseptörünün mesajcı-RNA (mRNA) ekspresyonunun, keratinositler ve epidermis dokusuna göre çok daha yüksek olduğu görölmüştür. Keratinositlerde oksitosin ekspresyonunun epidermise göre sekiz kat fazla olduğu saptanmıştır (5). Bu durum in-vitro kültürde predominant olarak bulunan proliferatif keratinositlerde oksitosin reseptörlerinin, in-vivo/ex-vivo epidermiste predominant olarak bulunan farklılaşmış

keratinositlere göre daha fazla eksprese edilmesiyle ilişkili olabilir (106). Psoriasisin keratinositlerin hiperproliferasyonuyla karakterize olması nedeniyle çalışmamızda kontrol grubuna göre daha yüksek saptadığımız oksitosin düzeylerinin sebebinin; oksitosinin proliferatif keratinositlerde artmış ekspresyonuna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Oksitosinin, keratinositler ve dermal fibroblastların proliferasyonunu inhibe ettiği ve büyüme üzerindeki inhibitör etkisinin oksitosin dozuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (5). Oksitosin reseptör antagonisti de tedaviye eklendiğinde, oksitosinin antiproliferatif etkisinin antagonize edildiği görülmüştür (5). Psoriatik deride artmış keratinosit proliferasyonu, oksitosininin keratinosit proliferasyonunu inhibe edici etkisi ile dengeleniyor olabilir. Dolayısıyla PAŞİ' si yüksek olan hastaların oksitosin düzeylerinin daha yüksek olması beklenebilir. Ancak çalışmamızda hastaların serum oksitosin seviyesinin PAŞİ ile korelasyon göstermediğini gördük. Bu durum sürekli yüksek miktarda oksitosine maruz kalan reseptörlerde desensitizasyon gelişmesine ve negatif feedback mekanizmalarıyla serum oksitosin düzeyinin düşürülmesine bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda oksitosinin nöroendokrin strese yanıt ve inflamatuvar süreç modülasyonunda fonksiyonu gösterilmiştir (5). Subkutan verilen oksitosinin, farelerin kolonik ve uterin dokularında sepsisin indüklediği glutatyon düşüşünü önlediği bildirilmiştir (105). İyi organize bir inflamatuvar faz gerektiren yara iyileşmesi, oksitosin uygulamasıyla kolaylaşmaktadır (105) Asad ve ark.'ları gastrik ve duodenal ülser modelinde, farelerde oksitosinin önemli derecede anti-ülser ve anti-sekretuar etkileri olduğunu ayrıca oksitosinin gastrik ülseri iyileştirdiğini bildirmişlerdir (118). İşeri ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada farelerde sepsisi indükledikten sonra, bir gruba oksitosin, kontrol grubuna ise salin enjeksiyonu yaparak oksitosinin çoklu organ hasarı ve reaktif oksijen moleküllerinin salınımı üzerindeki etkisini değerlendirmişler. Çalışmanın sonucunda oksitosinin anti-oksidan etki gösterdiği, nötrofil infiltrasyonunu engelleyerek organ hasarının önüne geçtiği ve sepsisin indüklediği multipl organ hasarını sınırlamada tedavi edici etkisinin olabileceği bildirilmiştir (119). İşeri ve ark.'larının yaptıkları başka bir çalışmada yanığa bağlı doku hasarı oluşturulan farelerde oksitosin tedavisinin epitelyal

rejenerasyonu artırdığı, doku hasarını azalttığını ve serum TNF- α cevabını ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir (120). Oksitosinin nitrik oksit salınımıyla nötrofil adezyonu ve agregasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterdiği düşünülmektedir (121). Ek olarak oksitosin proinflamatuvar mediatörlerin aktivasyonunu ve bazı IL'lerin salınımını inhibe edebilir (122). Oksitosin reseptör genlerinin akut faz reaktanları ve IL'lere yanıt olarak aktive olması, timusta oksitosin ve oksitosin reseptörlerinin varlığı oksitosinin immün ve inflamatuvar süreçte düzenleyici rol aldığını göstermektedir (123, 124). Oksitosinin anti-inflamatuar etkisi kısmen kortizol seviyelerine bağlıdır çünkü farelerde yüksek dozlarda oksitosin tedavisi kortikosteron seviyelerini yükseltebilir (125). Oksitosin HPAA aktivitesini hem aktive hem inhibe edebilir. Hipokampusteki glukokortikoid reseptör mRNA seviyelerinin oksitosin tedavisine yanıt olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (126).

Deing ve ark.'ları yaptıkları çalışmada oksitosinin deri hücrelerinde proliferasyonu, sitokin salınımını ve oksidatif stres durumunu düzenlediğini göstermişlerdir. Atopik dermatitte bu parametrelerin bozulmuş olduğu düşüncesinden yola çıkarak atopik dermatitli hastaların lezyonlu derilerinden aldıkları biyopsilerde keratinositler ve fibroblastlardaki oksitosin ve reseptörünün mRNA ekspresyonunu analiz etmişler. Hem atopik lezyonel fibroblastların ve perilezyonel keratinositlerin hem de atopik perilezyonel fibroblastlar ve lezyonel keratinositlerin oksitosin ekspresyonunun sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu gösterilmiştir. Atopik keratinositlerin aynı zamanda oksitosin reseptör ekspresyonu da azalmıştır. Atopik ve sağlıklı derideki oksitosin seviyelerini değerlendirmek için emme büllerinden aldıkları sıvıdan oksitosin konsantrasyonlarını ölçmüşler ve perilezyonel atopik derinin oksitosin konsantrasyonunu sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptamışlar. Bu bilgiler atopik deride oksitosin sinyalizasyonun bozuk olduğunu desteklemiştir (5).

Psoriasis, patogeneğinde IL-12, IL-23, IL-17 ve çok sayıda proinflamatuvar sitokinin rol aldığı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bizim çalışmamızda psoriasis grubunda oksitosin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak Deing ve ark.'ları etyolojisinde epidermal bariyer bozukluğunun rol aldığı

diğer bir kronik inflamatuvar deri hastalığı olan atopik dermatitte lezyonel ve perilezyonel oksitosin ekspresyonunda azalma olduğunu ve perilezyonel atopik derinin oksitosin konsantrasyonunun düşük olduğunu bildirmişlerdir (5). Psoriasis, atopik dermatitte olduğu gibi epidermal bariyer bozukluğunun görüldüğü bir hastalık olmasına rağmen psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeylerinin yüksek saptanması Deing ve ark.'larının çalışmalarının sonucuyla çelişmektedir. Farklı sonuçlar, oksitosin ölçümünün bizim çalışmamızda serumdan, diğer çalışmada ise emme bülünden elde edilen sıvıdan yapılmış olmasına bağlı olabilir. Ayrıca oksitosinin anti-inflamatuvar, anti-proliferatif etkilerinden yola çıkılarak, serum oksitosin düzey yüksekliğinin, kronik inflamatuvar ve hiperproliferatif bir hastalık olan psoriasis karşısı reaktif ve kompensatuvar bir yükselmeye bağlı olabileceğini de akla getirmektedir.

Sonuç olarak psoriasis grubunda saptadığımız oksitosin yüksekliğinin sadece bozulmuş epidermal bariyere ikincil oksitosin salınımına bağlı olmadığını, etyolojide hiperprolifere keratinositlerin artmış oksitosin ekspresyonu, kronik inflamasyon ve hiperproliferasiyona cevap olarak anti-inflamatuvar ve anti-proliferatif özellikleri olan oksitosinin reaktif yükselmesi gibi birden fazla faktörün rol oynadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bir diğer amacı psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeyleriyle psikometrik değişkenler arasındaki ilişkinin ve psoriasis hastaları ile sağlıklı kontroller arasında ruhsal belirtilerin farklılık gösterip göstermediğinin araştırılması idi. Ruhsal belirtiler, psoriasis başlangıcında ve alevlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (127-130). Bir çalışmada, psoriasis hastalarının %60'ının stresin hastalıkları için nedensel bir faktör olduğuna inandıkları bildirilmiştir (131). Psoriasis kronik seyirli olması, kozmetik şekil bozukluğuna neden olması ve sosyal damgalanmaya yol açması nedeniyle hastalık ile ilişkili strese neden olmakta, hastalık ile ilişkili stres de psoriasis şiddetlendirmektedir (132). Psoriasis hastalarında ruhsal hastalıkların nokta prevalansı diğer dermatolojik hastalıklara göre dört kat yüksek bulunmuştur (133). Psikolojik stres, psoriasis tedavisinde direncin bir sebebi olabileceği gibi, hastalığın olduğundan daha kötü görünmesine neden olur. Psoriasis, maliyetli ve uzun dönem tedavi gerektiren

inflamatuvar bir hastalıktır, bu nedenle psoriasis tetikleyen psikososyal problemlerin tanınması ve tedavisi, hastalık ile ilişkili harcamaları azaltacağı ve tedavi süresini kısaltacağı için önemlidir (134).

Literatürde bildirilen kontrollü çalışmalara göre psoriasis hastalarında depresyon prevalansı % 10 ile % 62 arasında değişmektedir (131, 135-136). Psoriasis tanılı 103 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada psoriasis hastalarında depresyon sıklığı %29 olarak saptanmıştır (137). Başka bir çalışmada 265 psoriasis hastası değerlendirilmiş ve hastaların %32'sinde depresyon saptanmıştır (138). Psoriasis hastalarında depresyon prevalansının diğer dermatolojik hastalıklara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (139). Lepra, vitiligo ve liken planus hastaları ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında daha yüksek depresyon oranları bildirilmiştir (140-143). Ayrıca, kadın psoriasis hastalarının erkek hastalara göre depresyona daha yatkın oldukları bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar psoriasis hastalarında anksiyete bozukluğu prevalansının % 43'ün üzerinde olduğu, anksiyete şiddetinin ise kanser gibi diğer kronik hastalıklardan bile belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (131). Özellikle patolojik endişe ve sosyal anksiyete psoriasis hastalarındaki anksiyetenin güçlü komponentleridir (144).

Çalışmamızda, psoriasis hastalarında BDÖ ve BAÖ ile değerlendirilen depresyon ve anksiyete şiddeti, sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Akay ve ark.'ları yaptıkları çalışmada da psoriasis hastaları ve sağlıklı kontroller BDÖ ile değerlendirilmiş ve psoriasis hastalarında depresyon şiddeti kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (143). Bu çalışmada psoriasis hastalarının %58'inde depresyon saptanmıştır (143). Psoriasis hastalarının depresyon ve anksiyete şiddetinin Hastane Anksiyete Depresyon ölçeği ile değerlendirildiği bir çalışmada ise bizim çalışmamız ile uyumlu olarak psoriasis hastalarında yüksek depresyon ve anksiyete skorları saptanmıştır (145). Psoriasis tanılı 105 hastanın BDÖ ve BAÖ ile değerlendirilerek sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı diğer çalışmada ise psoriasis hastalarında depresyon şiddeti sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanırken, anksiyete şiddeti açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (146). Kouris ve ark.'larının 84 psoriasis hastasını 84 sağlıklı kontrolle karşılaştırdığı bir çalışmada ise psoriasis hastalarında anksiyete şiddeti sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunurken, depresyon şiddeti açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (147).

Psoriasisli 100 hastanın 100 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada, depresyon ve anksiyete şiddeti psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (134). Literatürdeki bulgular, psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış depresyon ve anksiyete şiddeti saptadığımız çalışmamız ile benzerdi.

Literatüre bakıldığında psoriasisin objektif şiddeti ile depresif semptomlar arasında pozitif ilişki olduğu bildirilse de, genel kabul PAŞİ'nin depresyon riskini tahmin etmede kullanışlı bir araç olmadığı yönündedir (148). Psoriasisli 265 hasta ile yapılan kesitsel bir çalışmada psoriasis hastalarının %32'sinde depresyon saptanmış ve PAŞİ skoru düşük olan, eklem tutulumu olmayan ve yüz, genital gibi bölgelerde lezyonları olmayan hastalarda da depresyon sık saptanmış ve psoriasisin objektif klinik şiddeti düşük bile olsa, depresyon taraması yapılması önerilmiştir (149). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak psoriasis hastalarında PAŞİ ile değerlendirilen hastalığın şiddeti ve hastalığın süresi ile depresyon ve anksiyete belirtilerinin şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır. Bir başka çalışmada ise PAŞİ skorları, depresyon şiddeti ile korele iken, bizim çalışmamızda olduğu gibi anksiyete şiddeti ile korelasyon saptanmamıştır (145). Hastalarda saptanan anksiyete ve depresyon şiddetinin PAŞİ ile korelasyon göstermemesi, PAŞİ'nin hastanın genel psikiyatrik durumunu tahmin etmek için yeterince sağlıklı bir araç olmadığını düşündürmektedir (145). Hastalığın şiddeti ile ilgili objektif ölçüm araçlarından ziyade hastanın hastalığın şiddeti ile ilgili sübjektif algısı, yaşam kalitesi ve işlevselliği, hastanın psikiyatrik iyilik halini tahmin etmede faydalı olabilir (145, 150). Psoriasis hastalarında lezyonun yüz, eller gibi vücudun görünen kısımlarında olması da PAŞİ'den bağımsız olarak depresyon ve anksiyete şiddetine etki edebilir (151). Psoriasis hastalarında atak dönemleri dışında remisyon dönemlerinde de yüksek oranda anksiyete ve depresyon saptanmış ve psoriasis tanısı almanın bile anksiyete ve depresyon gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (152). Ayrıca hastaların psoriatik lezyonlarının tedavisi tek başına psikososyal yükü hafifletmemektedir. Psöriasis özü sıkıntı kısmen hafiflese de, genel ruhsal iyilik hali halen etkilenmeye devam edebilir (153). Öte yandan, artmış anksiyete ve depresyon düzeyleri de psoriasis gelişme riskini arttırmaktadır (154). Anksiyete ve depresyonun psoriasisin ortaya çıkışında ve alevlenmesinde önemli rol oynayabileceği de unutulmamalıdır (155). Hastaların öz bildirim ölçekleri ile

değerlendirilmesi, örneklem sayısının sınırlı olması da sonuçları etkilemiş olabilir. Bilinen psikiyatrik hastalığı olanların çalışmamızda dışlanmış olmasına rağmen psoriasis hastalarında görülen yüksek depresyon ve anksiyete şiddeti, hastalığın kronik seyirli olması, ataklar halinde seyretmesi, uzun süreli tedavi gerektirmesi, hastalığın tam şifa bulmaması, görünüm bozukluğu ve sosyal damgalanmaya yol açması, artmış anksiyete duyarlılığı ve artmış algılanan stres ve hastalıkla yaşamak zorunda kalmanın neden olduğu kronik günlük stres ile ilişkili olabilir (156). Yüksek depresyon ve anksiyete şiddeti, hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyeceği ve hastanın yaşam kalitesini etkileyeceği için önemlidir. Hastalığın alevlenmesi de depresyon ve anksiyete şiddetini artırarak tedavi uyumunu ve hastanın işlevselliğini bozabilir ve hastalığın prognozunu kötüleştirir. Dermatologların çok azı, psoriasis hastalarında eşlik eden anksiyete ve depresyonu saptadıklarında hastayı psikiyatriye yönlendirmektedir (157). Bu hastaların yarısından azı psikiyatrik tedavi almaktadır (138). Bu nedenle, psikolojik faktörlerin psoriasis hastalarındaki yeti yitiminin hastalığın şiddeti, süresi ve yerleşiminden ziyade psikolojik faktörler ile ilişkili olduğu, psikiyatrik hastalığı olmayan ve klinik şiddeti düşük saptanan psoriasis hastalarında bile depresyon ve anksiyete şiddetinin yüksek olabileceği gözardı edilmemeli ve hastaların hastalıklarının şiddetini nasıl algıladıkları, işlevsellikleri ve yaşam kaliteleri her vizitte değerlendirilmelidir (135, 145).

Stres, psoriasis yatıklaştırıcı, psoriasis tetikleyici ve sürdürücü etmen olarak dikkat çekmektedir. Organizmada homeostazisi tehdit eden bir kuvvet stres olarak tanımlanmaktadır (158). Plak tip psoriasisli 101 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların % 49'u stresli yaşam olayını yaşadığı dönemde hastalığının başladığını bildirmiştir (159). Bir çalışmada da yüksek stres düzeyine sahip insanlarda, düşük stres düzeyine sahip insanlara göre psoriasis sıklığının arttığı bildirilmiştir (154). Stres, vücutta CRH, arjinin vazopressin, epinefrin, norepinefrin ve glukokortikoid salgımasına neden olur (160). Glukokortikoid ve katekolaminler, antijen sunumu, lökosit proliferasyonu ve salgınımı, sitokin ve antikor salgınımı, Th1 ve Th2 yanıtları arasında değişim gibi immün fonksiyonları etkilediklerinden, stres psoriasis gibi kronik inflamatuvar deri hastalıkları ile yakından ilişkilidir (160). Stres, çevresel durumları ve yaşam olaylarını objektif olarak değerlendirerek veya kişinin algıladığı stresi sübjektif olarak değerlendirerek ölçülebilir (161). Burada önemli

olan yaşam olayının objektif ciddiyetinden ziyade, hastanın algıladığı subjektif stres düzeyidir (162). Çalışmamızda stresi, ASÖ ile değerlendirdik ve psoriasis hastalarında algılanan stres düzeyinin, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğunu saptadık. Sonuçlarımız, psoriasis hastalarının psikososyal ve çevresel sorunlar nedeniyle algıladıkları stresin daha yüksek olduğu hipotezi ile uyumlu idi (163). Psoriasis hastalarının yaşam olayları nedeniyle stresi subjektif olarak daha yüksek algıladıkları düşünülmektedir. Buna bağlı olarak da HPAA aktivitesinde artış ile inflamatuvar sürecin işlemeye başlaması muhtemeldir (164, 165).

Literatürde sonuçlarımız ile uyumlu olmayan veriler de mevcuttur. Bir çalışmada 51 psoriasis hastası ile 51 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış; hasta grubu ile kontrol grubu arasında algılanan stres düzeyleri açısından fark saptanmamış, ancak algılanan stres düzeyinin depresyonun bağımsız prediktörü olduğu bildirilmiştir (166).

Psoriasis hastalarında özellikle görünen ve şekil bozukluğu oluşturan lezyonlar sosyal anksiyete, sosyal kaçınma ve kişinin yaşam kalitesinde bozulmaya yol açar (167). Psoriasis, görünen deri lezyonları ve toplumda hastalığın bulaşıcı olduğunun düşünülmesi nedeniyle sosyal damgalanma ile ilişkilidir (144). Psoriasis tanısı ile yatan hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların % 26.3' ünün son bir ayda bulaşıcı hastalığa sahip oldukları gerekçesiyle insanların kendilerine dokunmaktan kaçındıklarının deneyimledikleri bildirilmiştir (168). Psoriasis hastalarındaki bu sosyal damgalanma algısı ve sosyal destek sistemlerinin yetersizliği, depresyon ve başta sosyal kaygı ve kaçınma olmak üzere anksiyete bozukluklarının gelişmesine katkı sağlamaktadır (168-170). Psoriasis hastalarında sosyal izolasyon, düşük benlik saygısı, fiziksel yeti yitimi ve psikososyal stres ile ilişkilidir (171). Psoriasis hastaları, damgalanma hissi, düşük benlik saygısı, dış görünüşleri ile ilişkili problemler, görünüşlerinden utanma duyguları nedeniyle sosyal ve psikolojik zorluklar yaşarlar (172). Hastalar yakın ilişkilerinde ya da denize girerken vücutlarını teşhir etmekten utanç duyarlar ve psoriasis hastalarında özgüven kaybı sıktır (173). Özellikle sosyal ve mesleki üretkenliğin yüksek olduğu dönemlerde hastalık ortaya çıktığında, psoriasis psikososyal hayatı ciddi olarak etkilemektedir (162). Psoriasis hastalarında akne, vitiligo ve atopik dermatit hastalarına göre daha fazla sosyal anksiyete ve sosyal kaçınma görüldüğü bildirilmiştir (174). Psoriasis hastaları diğer

insanlar tarafından nasıl algılandıkları hakkında endişelenmeye eğilimlidirler (144). Bu nedenle çalışmamızda LSFÖ ile psoriasis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde sosyal anksiyete, sosyal kaygı ve sosyal kaçınma düzeylerini karşılaştırdık. Çalışmamızda psoriasis hastalarında sosyal anksiyete, sosyal kaygı ve sosyal kaçınma skorları sağlıklı kontrollere göre yüksek saptandı. Sosyal anksiyete, psoriasis hastasının yaşam kalitesini etkilediği için dermatologlar hastalığın bu yönünü ihmal etmemelidir.

Çalışmamızda ayrıca psoriasis hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anksiyete duyarlılığı açısından fark olup olmadığını ADİ ile değerlendirdik. Psoriasis hastalarında anksiyete duyarlılığının sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu saptadık. Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız psoriasis hastalarında anksiyete duyarlılığının araştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Anksiyete duyarlılığı, anksiyetenin birey tarafından zararlı algılanan sosyal, bilişsel ve fiziksel sonuçları nedeniyle anksiyete yaşamaktan korkmak anlamına gelmektedir (175). Anksiyete duyarlılığı, kronik hastalıkların gelişimine, alevlenmesine ve sürmesine katkıda bulunan bir yatkınlık faktörüdür (176, 177). Psikolojik stresin dermatolojik hastalıkların ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde rolü olduğu gibi, yüksek anksiyete duyarlılığı da anksiyete yanıtını arttırarak, dermatolojik hastalıkları şiddetlendirebilir (164). Psoriasis, akne, rozasea, egzema, atopik dermatit, alopesi areata, hidradenitis suppurativa, prurigoyu içeren psikodermatolojik hastalığı olan 63 hastanın, deri kanseri, güneş yanığı, güneş hasarı, verru, mantar enfeksiyonu, keloid, folikülit gibi psikodermatolojik hastalığı olmayan 52 hasta ile karşılaştırıldığı güncel bir çalışmada, psikodermatolojik hastalığı olanlarda psikodermatolojik hastalığı olmayanlara göre artmış anksiyete duyarlılığı saptanmıştır (175). Anksiyete duyarlılığı, psikodermatolojik hastalarda stres yanıtını arttırarak dermatolojik semptomların ortaya çıkmasına ve alevlenmesine yol açabilir. Bu nedenle anksiyete duyarlılığının değerlendirilmesi, psikodermatolojik hastalıklarda tedavinin bir parçası olmalıdır.

Sonuç olarak psoriasis hastalarında anksiyete ve depresyon skorlarının yüksek tespit edilmesi psoriasis etiyolojisinde duygusal faktörlerin rolü olabileceği hipotezini destekleyen bulgulardır. Üstelik, hastaların yaşadığı bu olumsuz olaylar ve ortaya çıkan psikolojik stres, hastanın mevcut tedaviye uyumunu bozarak, hastalığın

standart tedavisinin etkinliđini de dūřurebilmekte ve hastanın yařam kalitesini olumsuz yōnde etkileyebilmektedir (163). Bir çalıřmada psoriasis hastalarının % 40'ının mevcut önerilen tedavi rejimlerine uymadıkları gōsterilmiřtir. Çalıřmada tedavi rejimine uymayan hastaların genellikle erken bařlangıçlı psoriasis olan hastalar olduđu ve gūnlük yařantılarının hastalıktan bŸyŸk oranda etkilendiđini dūřūnen hastalar olduđu ifade edilmiřtir (178).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, ek sistemik, psikiyatrik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 40 psoriasis hastası ve 40 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yapıldı.

- I. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
- II. Hasta ve kontrol grubu arasında medeni hal açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi.
- III. Hasta grubunun oksitosin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.
- IV. Hasta grubunun ADİ skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.
- V. Hasta grubunun ASÖ skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.
- VI. Hasta grubunun BAÖ skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.
- VII. Hasta grubunun BDÖ skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.
- VIII. Hasta grubunun LSFÖ kaygı alt ölçek skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.
- IX. Hasta grubunun LSFÖ kaçınma alt ölçek skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.
- X. Hasta grubunun LSFÖ total ölçek skorlarının ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.
- XI. Hasta grubunda cinsiyetler arasında serum oksitosin düzeyi, BDÖ skorları, BAÖ skorları, ASÖ skorları, LSFÖ kaygı, kaçınma ve toplam skorları, ADİ skorları, toplam hastalık süresi ve psoriasis başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- XII. Hasta grubu cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında erkek hastalarda PAŞİ skorlarının ortalaması kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

- XIII. Hasta grubunda oksitosin düzeyleri ile PAŞİ skorları, toplam hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı, ADİ skorları, ASÖ skorları, BDÖ skorları, BAÖ skorları, LSFÖ kaygı, kaçınma alt ölçek ve toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- XIV. Hasta grubunda PAŞİ skorları ile oksitosin düzeyleri, toplam hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı, ADİ skorları, ASÖ skorları, BDÖ skorları, BAÖ skorları, LSFÖ kaygı, kaçınma alt ölçek ve toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- XV. Hasta grubunda toplam hastalık süresi ile oksitosin düzeyleri, PAŞİ skorları, ADİ skorları, ASÖ skorları, BDÖ skorları, BAÖ skorları, LSFÖ kaygı, kaçınma alt ölçek ve toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- XVI. Hasta grubunda hastalığın başlangıç yaşı ile oksitosin düzeyleri, PAŞİ skorları, ADİ skorları, ASÖ skorları, BDÖ skorları, BAÖ skorları, LSFÖ kaygı, kaçınma alt ölçek ve toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamız, oksitosin düzeyini etkileyebilecek altta yatan herhangi bir tetikleyicinin olmadığı seçilmiş populasyonda yapılmış olup, psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre serum oksitosin düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunması, psoriasisin patogenezinde rol alan faktörlerden birinin de oksitosin olabileceğini göstermektedir.

Önceleri sadece doğum, emzirme gibi fizyolojik fonksiyonlar ile bağlanma ve anksiyete gibi davranım regülasyonunda rol aldığı düşünülen oksitosinin son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda anti-inflamatuar, anti-oksidan etkilerinin olduğu, immün modülasyonda rol aldığı ve epitelyal rejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar ile oksitosinin psoriasis gibi deri hastalıklarının ortaya çıkışında ve bu hastalıkların seyrinde önemli bir faktör olabileceği sonucuna varılabilir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Oksitosin ve psoriasis ilişkisini incelemek için daha fazla sayıda ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda özellikle psoriasis hastalarında belirgin anksiyete ve depresyon şiddeti saptanmış olup, bireylerdeki anksiyete ve depresyon kronik seyirli bir hastalık olan psoriasis ikincil olarak gelişebileceği gibi, hastalığın başlamasına ya da yeniden alevlenmesine yol açmış da olabilir.

Araştırmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Çalışmamızda şiddetli psoriasis hastalarının sayıca az olması nedeniyle şiddetli ve hafif psoriasis hastalarının karşılaştırılması sınırlanmış olup, psoriasis şiddetinin artması ile psikiyatrik durumlar arasındaki neden-sonuç ilişkisini ortaya koymayı kısıtlamıştır. Bu ilişkiyi daha net ayırt edebilmek için daha geniş prospektif takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Deri hastalıklarının psikososyal etkilerine günümüze kadar gereken önem yeterince verilmemiştir. Bu hastalardaki yüksek psikiyatrik eşanı ve depresyon-anksiyete düzeyi göz önüne alındığında bu eş tanıların erkenden belirlenip, biyopsikososyal bir yaklaşımla tedavi edilmesi hastaların yaşamına olumlu bir katkı sağlayabilir. Dolayısıyla, dermatoloji kliniklerinde psoriasis tanısı konulan hastaların tedavi sürecinde psikiyatri polikliniklerinin daha etkin bir rol oynaması bu hastalara eşlik eden psikiyatrik hastalıklarının erken tanınmasını ve bu bireylerin algıladıkları stresi, depresyon-kaygı düzeylerini düşürebilecek psikofarmakolojik ve psikoterapötik girişimlerin yapılmasını sağlayabilir. Son olarak, ileride cilt hastalıkları ve psikiyatrik hastalık komorbiditesinin biyolojik yönünün aydınlatılmasını sağlayacak çalışmaların yapılması “biyopsikososyal” modelin biyolojik yönünün bütünlenmesi açısından faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*, 2013;133(2):377-85.
2. Farber EM. History of the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1992;27(4):640-5.
3. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol*, 2002; 41: 220-224.
4. Petersson M, Wiberg U, Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. *Peptides*, 2001;22(9):1479-84.
5. Deing V, Roggenkamp D, Kühnl J, Gruschka A, Stäb F, Wenck H, Bürkle A, Neufang G. Oxytocin modulates proliferation and stress responses of human skin cells: implications for atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2013;22(6):399-405.
6. Kavli G, Førde OH, Arnesen E, Stenvold SE. Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 198;291(6501):999-1000.
7. Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu. Rev. genomics Hum. Genet*, 2005;6:93-122
8. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1985;13(3):450-6
9. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2005;64:37-39.
10. Türsen Ü. Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatoz*, 2010;1(2):91-108.
11. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, Browne J, Barber R, Terwilliger J, Lathrop GM, Barker JN. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*, 1997;6(5):813-20
12. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*, 2007;25(6):606-15.
13. Leung DY, Gately M, Trumble A, Ferguson-Darnell B, Schlievert PM, Picker LJ. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production. *J Exp Med*, 1995;181(2):747-53.
14. Leung DY, Travers JB, Giorno R, Norris DA, Skinner R, Aelion J, Kazemi LV, Kim MH, Trumble AE, Kotb M, et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J Clin Invest*, 1995;96(5):2106-12.
15. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol*, 2010;49(12):1351-61.
16. Tsankov N, Botev-Zlatkov N, Lazarova AZ, Kostova M, Popova L, Tonev S. Psoriasis and drugs: influence of tetracyclines on the course of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1988;19:629-32.

17. Richer V, Roubille C, Fleming P, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope JE, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Gulliver WP, Haraoui B, Bissonnette R. Psoriasis and Smoking: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis With Qualitative Analysis of Effect of Smoking on Psoriasis Severity. *J Cutan Med Surg*, 2016; 20(3):221-7
18. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol*, 2011;50(11):1323-31.
19. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67(5):931-8.
20. Kondo RN, Araújo FM, Pereira AM, Lopes VC, Martins LM. Pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis) case report. *An Bras Dermatol*, 2013;88:186-9.
21. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon:review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002; 16: 241-248.
22. Bremner S, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, Blauvelt A. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63(6):1058-69.
23. Schwartz J, Evers AW, Bundy C, Kimball AB. Getting under the Skin: Report from the International Psoriasis Council Workshop on the Role of Stress in Psoriasis. *Front Psychol*, 2016;7:87.
24. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2009;129(6):1339-50.
25. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun*, 2015;64:66-73.
26. Boehncke WH. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015;41(4):665-75.
27. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, Burg G, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*, 2005;202(1):135-43.
28. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest*, 1994;94(1):202-9.
29. Schön MP, Zollner TM, Boehncke WH. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. *J Invest Dermatol*, 2003;121(5):951-62.
30. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*, 2015;33:2-6.
31. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*, 2015;386(9997):983-94.
32. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*, 2007;25(6):510-8.
33. Stinco G, Errichetti E. Erythrodermic psoriasis: current and future role of biologicals. *BioDrugs*, 2015;29(2):91-101.

34. Manhart R, Rich P. Nail psoriasis. *Clin Exp Rheumatol*, 2015;33:7-13.
35. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015;41(4):569-79.
36. Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2001;28(5):1045-8.
37. Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, van der Heijde D, Landewé RB, Braun J, Davis JC, Mease P, Brandt J, Vargas RB, Chandran V, Helliwell P, Kavanaugh A, O'Shea FD, Khan MA, Pipitone N, Rahman P, Reveille JD, Stone MA, Taylor W, Veale DJ, Maksymowych WP. International spondyloarthritis inter-observer reliability exercise-the INSPIRE study: I. Assessment of spinal measures. *J Rheumatol*, 2007;34(8):1733-9.
38. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Editors. *Dermatology*. Cilt 1. London. Mosby, 2003: 125-149.
39. Egeberg A. Psoriasis and comorbidities. *Epidemiological studies*. *Dan Med J*, 2016;63(2).
40. Voiculescu VM, Lupu M, Papageorghe L, Giurcaneanu C, Micu E. Psoriasis and Metabolic Syndrome-scientific evidence and therapeutic implications. *J Med Life*, 2014;7(4):468-71.
41. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68(4):654-62.
42. Binus AM, Han J, Qamar AA, Mody EA, Holt EW, Qureshi AA. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26(5):644-50.
43. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidemia: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2013;168(3):486-95.
44. Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(6):561-5.
45. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*, 2006;296(14):1735-41.
46. Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin*, 2015;33(1):41-55.
47. Schwartz J, Evers AW, Bundy C, Kimball AB. Getting under the Skin: Report from the International Psoriasis Council Workshop on the Role of Stress in Psoriasis. *Front Psychol*, 2016;7:87.
48. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, McElhone K, Markham T, Rogers S, Main CJ, Griffiths CE. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Arch Dermatol*, 2003;139(6):752-6
49. Golpour M, Hosseini SH, Khademloo M, Ghasemi M, Ebadi A, Koohkan F, Shahmohammadi S. Depression and Anxiety Disorders among Patients with Psoriasis: A Hospital-Based Case-Control Study. *Dermatol Res Pract*, 2012;38:1905.
50. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet*, 2007;370(9583):272-84.
51. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the

- management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60(4):643-59.
52. O'Neill JL, Feldman SR. Vitamine D analogue-based therapies for psoriasis. *Drugs Today (Barc)*, 2010;46(5):351-60.
53. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2004;51(5):723-30.
54. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, Zaias N, Chen DM, Parneix-Spake A, Hultsch T, Menter A. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol*, 2004;51(5):731-8.
55. Jekler J, Swanbeck G. One-minute dithranol therapy in psoriasis: a placebo-controlled paired comparative study. *Acta Derm Venereol*, 1992;72(6):449-50.
56. Tzaneva S, Hönigsmann H, Tanew A. Observer-blind, randomized, inpatient comparison of a novel 1% coal tar preparation (Exorex) and calcipotriol cream in the treatment of plaque type psoriasis. *Br J Dermatol*, 2003;149(2):350-3.
57. van de Kerkhof PC. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin*, 2015;33(1):73-7.
58. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines. *Am J Clin Dermatol*, 2016; 17(2):125-33.
59. Kelly JB 3rd, Foley P, Strober BE. Current and future oral systemic therapies for psoriasis. *Dermatol Clin*, 2015;33(1):91-109.
60. Strober BE. Practice gaps. Methotrexate-induced liver toxicity: replacing the liver biopsy. *JAMA Dermatol*, 2014;150(8):862-3.
61. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, Sánchez-Regaña M, García-Bustínduy M, Ribera M, Alsina M, Ferrándiz C, Fonseca E, García-Patos V, Herrera E, López-Esteban JL, Marrón SE, Moreno JC, Notario J, Rivera R, Rodríguez-Cerdeira C, Romero A, Ruiz-Villaverde R, Taberner R, Vidal D. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*, 2013;104(8):694-709.
62. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*, 2001;357:1842-7.
63. Campa M, Mansouri B, Warren R, Menter A. A Review of Biologic Therapies Targeting IL-23 and IL-17 for Use in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2016;6(1):1-12.
64. Mansouri Y, Goldenberg G. New systemic therapies for psoriasis. *Cutis*, 2015;95(3):155-60.
65. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, Crowley J, Hu C, Stevens RM, Shah K, Day RM, Girolomoni G, Gottlieb AB. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*, 2015;173(6):1387-99.

66. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, Gupta P, Krishnaswami S, Tan H, Harness JA. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol*, 2012;167(3):668-77.
67. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*, 2005;25(49):11489-93.
68. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, 2001;81(2):629-83.
69. Swaab DF, Pool CW, Nijveldt F. Immunofluorescence of vasopressin and oxytocin in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system. *J Neural Transm*, 1975; 36(3-4): 195-215.
70. Pittman QJ, Blume HW, Renaud LP. Connections of the hypothalamic paraventricular nucleus with the neurohypophysis, median eminence, amygdala, lateral septum and midbrain periaqueductal gray: An electrophysiological study in the rat. *Brain Res*, 1981; 215(1-2): 15-28.
71. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev*, 2000;21(5):457-87.
72. Düşünceli F, Işeri SO, Ercan F, Gedik N, Yeğen C, Yeğen BC. Oxytocin alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Peptides*, 2008;29(7):1216-22.
73. Padhy BM, Kumar VL. Inhibition of Calotropis procera latex-induced inflammatory hyperalgesia by oxytocin and melatonin. *Mediators Inflamm*, 2005;2005(6):360-5.
74. Szeto A, Nation DA, Mendez AJ, Dominguez-Bendala J, Brooks LG, Schneiderman N, McCabe PM. Oxytocin attenuates NADPH-dependent superoxide activity and IL-6 secretion in macrophages and vascular cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008;295(6):1495-501.
75. Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci*, 2001; 2(2): 129-136.
76. Macdonald K, Macdonald TM. The peptide that binds: A systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv Rev Psychiatry*, 2010; 18(1):1-21.
77. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, Anagnostou E, Wasserman S. Oxytocin increases retention in social cognition in autism. *Biol Psychiatry*, 2007; 61(4): 498-503.
78. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*, 2003; 54(12): 1389-1398.
79. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*, 2005; 25(49): 11489-11493.
80. Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2011; 37: 1077-1087.

81. Mc Carthy MM, McDonald CH, Brooks PJ, Goldman D. An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. *Physiol Behav*, 1996; 60: 1209-1215.
82. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry*, 2007; 62: 1187-1190.
83. Marazziti D, Dell'Osso MC. The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Curr Med Chem*, 2008; 15: 698-704.
84. Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF, Lyons DM. Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology*, 2005; 30: 924-929.
85. Neumann ID, Krömer SA, Toschi N, Ebner K. Brain oxytocin inhibits the (re) activity of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions. *Regul Pept*, 2000; 96: 31-38.
86. Netherton E, Schatte D. Potential for oxytocin use in children and adolescents with mental illness. *Hum Psychopharmacol*, 2011; 26: 271-281.
87. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS 3rd. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol*, 2009; 88: 127-151.
88. Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, Pitchot W, Maréchal P, Pequeux C, Ansseau M, Legros JJ. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2007; 32: 407-410.
89. Anderberg UM, Uvnäs-Moberg K. Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol*, 2000; 59(6): 373–379.
90. Pitts AF, Samuelson SD, Meller WH, Bissette G, Nemeroff CB, Kathol RG. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and oxytocin concentrations in treated patients with major depression and controls. *Biol Psychiatry*, 1995; 38(5): 330–335.
91. van Londen L, Goekoop JG, van Kempen GM, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM, van der Velde EA, De Wied D. Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology*, 1997; 17(4): 284–292.
92. Hoge EA, Pollack MH, Kaufman RE, Zak PJ, Simon NM. Oxytocin levels in social anxiety disorder. *CNS Neurosci Ther*, 2008; 14(3): 165 –170.
93. Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, Stout JC, Nathan PJ. Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011;1–14.
94. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, Levin H. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry*, 1998; 43: 270-277.
95. Lee R, Ferris C, Van de Kar LD, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2009; 34(10): 1567–1573
96. Leckman JF, Goodman WK, North WG, Chappell PB, Price LH, Pauls DL, Anderson GM, Riddle MA, McSwiggan-Hardin M, McDougle CJ. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in

obsessive-compulsive disorder. comparison with tourette's syndrome and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*, 1994; 51(10): 782–792.

97. Altemus M, Jacobson KR, Debellis M, Kling M, Pigott T, Murphy DL, Gold PW. Normal CSF oxytocin and NPY levels in OCD. *Biol Psychiatry*, 1999; 45(7): 931–933.

98. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, Anagnostou E, Wasserman S. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry*, 2007; 61: 498-503.

99. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960; 23: 56-62.

100. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldstein RD, Barber JP. Hamilton Anxiety Rating Scale Interview guide: joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Res*, 1994; 53: 191-202.

101. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosovich S. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2003;28(1):193-8.

102. Matthiesen AS, Ransjö-Arvidson AB, Nissen E, Uvnäs-Moberg K. Postpartum maternal oxytocin release by newborns: effects of infant hand massage and sucking. *Birth*, 2001;28(1):13-9.

103. Wikström S, Gunnarsson T, Nordin C. Tactile stimulus and neurohormonal response: a pilot study. *Int J Neurosci*, 2003;113(6):787-93.

104. Padhy BM, Kumar VL. Inhibition of Calotropis procera latex-induced inflammatory hyperalgesia by oxytocin and melatonin. *Mediators Inflamm*, 2005;2005(6):360-5.

105. Işeri SO, Gedik IE, Erzik C, Uslu B, Arbak S, Gedik N, Yeğen BC. Oxytocin ameliorates skin damage and oxidant gastric injury in rats with thermal trauma. *Burns*, 2008;34(3):361-9.

106. Denda S, Takei K, Kumamoto J, Goto M, Tsutsumi M, Denda M. Oxytocin is expressed in epidermal keratinocytes and released upon stimulation with adenosine 5'-[γ-thio]triphosphate in vitro. *Exp Dermatol*, 2012;21(7):535-7.

107. Assinder SJ, Carey M, Parkinson T, Nicholson HD. Oxytocin and vasopressin expression in the ovine testis and epididymis: changes with the onset of spermatogenesis. *Biol Reprod*, 2000;63(2):448-56

108. Inoue K, Hosoi J, Denda M. Extracellular ATP has stimulatory effects on the expression and release of IL-6 via purinergic receptors in normal human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2007;127(2):362-71.

109. Tran JN, Pupovac A, Taylor RM, Wiley JS, Byrne SN, Sluyter R. Murine epidermal Langerhans cells and keratinocytes express functional P2X7 receptors. *Exp Dermatol*, 2010;19(8):151-7

110. Denda S, Kumamoto J, Takei K, Tsutsumi M, Aoki H, Denda M. Ryanodine receptors are expressed in epidermal keratinocytes and associated with keratinocyte differentiation and epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol*, 2012;132(1):69-75.

111. Denda M, Inoue K, Fuziwara S, Denda S. P2X purinergic receptor antagonist accelerates skin barrier repair and prevents epidermal hyperplasia induced by skin barrier disruption. *J Invest Dermatol*, 2002;119(5):1034-40.

112. Wolf R, Orion E, Ruocco E, Ruocco V. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of psoriasis. *Clin Dermatol*, 2012;30(3):323-8.
113. Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Deligeoroglou E, Iliodromiti Z. The oxytocin-oxytocin receptor system and its antagonists as tocolytic agents. *Int J Endocrinol*, 2011;2011:350546.
114. Schmid B, Wong S, Mitchell BF. Transcriptional regulation of oxytocin receptor by interleukin-1beta and interleukin-6. *Endocrinology*, 2001;142(4):1380-5.
115. Verbalis JG. The brain oxytocin receptor(s)? *Front Neuroendocrinol*, 1999;20(2):146-56.
116. Cassoni P, Sapino A, Marrocco T, Chini B, Bussolati G. Oxytocin and oxytocin receptors in cancer cells and proliferation. *J Neuroendocrinol*, 2004;16(4):362-4.
117. Rimoldi V, Reversi A, Taverna E, Rosa P, Francolini M, Cassoni P, Parenti M, Chini B. Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains. *Oncogene*, 2003;22(38):6054-60.
118. Asad M, Shewade DG, Koumaravelou K, Abraham BK, Vasu S, Ramaswamy S. Gastric antisecretory and antiulcer activity of oxytocin in rats and guinea pigs. *Life Sci*, 2001;70(1):17-24.
119. Işeri SO, Sener G, Saglam B, Gedik N, Ercan F, Yegen BC. Oxytocin protects against sepsis-induced multiple organ damage: role of neutrophils. *J Surg Res*, 2005;126(1):73-81.
120. Işeri SO, Düşünceli F, Erzik C, Uslu B, Arbak S, Yeğen BC. Oxytocin or social housing alleviates local burn injury in rats. *J Surg Res*, 2010;162(1):122-31.
121. Barberis C, Mouillac B, Durroux T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. *J Endocrinol*, 1998;156(2):223-9.
122. Spangelo BL, deHoll PD, Kalabay L, Bond BR, Arnaud P. Neurointermediate pituitary lobe cells synthesize and release interleukin-6 in vitro: effects of lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. *Endocrinology*, 1994;135(2):556-63.
123. Kimura T. Investigation of the oxytocin receptor at the molecular level. *Adv Exp Med Biol*, 1995;395:259-68.
124. Elands J, Resink A, De Kloet ER. Neurohypophyseal hormone receptors in the rat thymus, spleen, and lymphocytes. *Endocrinology*, 1990;126(5):2703-10.
125. Gibbs DM, Vale W, Rivier J, Yen SS. Oxytocin potentiates the ACTH-releasing activity of CRF(41) but not vasopressin. *Life Sci*, 1984;34(23):2245-9.
126. Petersson M, Uvnäs-Moberg K. Systemic oxytocin treatment modulates glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA in the rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 2003;343(2):97-100
127. Baughman R, Sobel R. Psoriasis, stress, and strain. *Arch Dermatol*, 1971;103(6):599-605.
128. Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: Disentangling evidence from myth. *Psychother Psychosom*, 2001;70(3):118-136.
129. Gaston L, Lassonde M, Bernier-Buzzanga J, Hodgins S, Crombez JC. Psoriasis and stress: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 1987;17(1):82-6.
130. T. P. Habif, *Text Book of Dermatology*, Elsevier Health Sciences, 4th edition, 2004.
131. Lanigan SW. What patients with psoriasis believe about their condition. *J Am Acad Dermatol*, 1999;41:283-4.

132. C. E. M. Griffiths and R. D. R. Barker, "Psoriasis. In: Rook- W.Wilkinson Ebling," Text book of dermatology, Last ed. Blackwell Science, 2004.
133. Parafianowicz K, Sicińska J, Moran A, Szumański J, Staniszewski K, Rudnicka L, Kokoszka A. [Psychiatric comorbidities of psoriasis: pilot study]. *Psychiatr Pol*,2010;44(1):119-26.
134. Golpour M, Hosseini SH, Khademloo M, Ghasemi M, Ebadi A, Kookhan F, Shahmohammadi S. Depression and Anxiety Disorders among Patients with Psoriasis: A Hospital-Based Case-Control Study. *Dermatol Res Pract*, 2012;2012:381905.
135. Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE, Main CJ. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. *J Psychosom Res*, 2001;50 (1): 11–15.
136. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology*, 2006; 212 (2): 123–127.
137. Mattoo SK, Handa S, Kaur I, Gupta N, Malhotra R. Psychiatric morbidity in vitiligo and psoriasis: a comparative study from India. *J Dermatol*, 2001;28 (8): 424-432.
138. Schmitt JM, Ford DE: Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology*, 2007; 215: 17-27.
139. Baysal Akaya V, Ceyhan AM. Psoriasisite tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Özel Sayısı*, 2005; 1: 62-67.
140. Bharath S, Shamasundar C, Raghuram R, Subbakrishna DK. Psychiatric morbidity in leprosy and psoriasis-a comparative study. *Indian J Lepr*, 1997;69: 341–346.
141. Mattoo SK, Handa S, Kaur I, Gupta N, Malhotra R. Psychiatric morbidity in vitiligo and psoriasis: a comparative study from India. *J Dermatol*, 2001;28(8):424-32.
142. Sharma N, Koranne RV, Singh RK. Psychiatric morbidity in psoriasis and vitiligo: a comparative study. *J Dermatol*, 2001;28: 419–423.
143. Akay A, Pekcanlar A, Bozdogan KE, Altintas L, Karaman A. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002;16(4):347-52.
144. Hayes J, Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatol Ther*,2010;23(2):174-80.
145. Tee SI, Lim ZV, Theng CT, Chan KL, Giam YC. A prospective cross-sectional study of anxiety and depression in patients with psoriasis in Singapore. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016.
146. Güleç MY, Kılıç A, Gül Ü, Güleç H. Psoriasis Hastalarında Aleksitimi ve Öfke. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2009; 46: 169-74.
147. Kouris A, Christodoulou C, Stefanaki C, Livaditis M, Tsatovidou R, Kouskoukis C, Petridis A, Kontochristopoulos G. Quality of life and psychosocial aspects in Greek patients with psoriasis: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*, 2015;90(6):841-5.
148. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol*, 1993;32(3):188-90.
149. Schmitt J, Ford DE. Understanding the relationship between objective disease severity, psoriatic symptoms, illness-related stress, health-related quality of life and depressive symptoms in patients

- with psoriasis – a structural equations modeling approach. *Gen Hosp Psychiatry*, 2007;29 (2): 134–140.
150. Heydendael VM, de Borgie CA, Spuls PI, Bossuyt PM, Bos JD, de Rie MA. The burden of psoriasis is not determined by disease severity only. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2004;9:131–135.
151. de Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2004; 9: 140–147.
152. Shannon J. The subconscious motivation for the appearance of psychosomatic skin disorders in concentration camp survivors and their rehabilitation. *Psychosomatics*, 1970; 11(3):178-82.
153. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, McElhone K, Main CJ, Griffiths CE. Successful treatment of psoriasis improves psoriasis-specific but not more general aspects of patients' well-being. *Br J Dermatol*, 2004;151(6):1219-26.
154. Devrimci-Özgüven H, Kundakçı TN, Kumbasar H, Bovyat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000;14(4):267-71.
155. Gupta MA: Psychiatric comorbidity in dermatological disorders (eds). Walker C, Papadopoulos L. In *Psychodermatology*, Oxford University Press, New York, 2005; 30-4.
156. Singh M, Singh G, Kanwar AJ, Belhaj MS. Clinical pattern of vitiligo in Libya. *Int J Dermatol*, 1985;24(4): 233-235.
157. Richards HL, Fortune DG, Weidmann A, Sweeney SK, Griffiths CE. Detection of psychological distress in patients with psoriasis: low consensus between dermatologist and patient. *Br J Dermatol*, 2004; 151: 1227–1233.
158. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001;30:695-728.
159. Remröd C, Sjöström K, Svensson A. Subjective stress reactivity in psoriasis- a cross sectional study of associated psychological traits. *BMC Dermatol*, 2015;15:6.
160. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress system-organisation, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*, 2006;13:257-267.
161. Fliege H, Rose M, Arck P, Walter OB, Kocalevent RD, Weber C, Klapp BF. The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. *Psychosom Med*, 2005;67(1):78-88.
162. Gupta MA, Gupta AK. Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life. *Int J Dermatol*, 1995;34(10): 700-703.
163. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriyazis patogeneğinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Psoriasis Özel Sayısı*, 2005; 1: 50-55.
164. Orion E, Wolf R. Psychological factors in skin diseases: stress and skin: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013;31(6):707-711.

165. Arnetz BB, Fjellner B, Eneroth P, Kallner A. Stress and psoriasis: psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. *Psychosom Med*, 1985; 47(6): 528-541.
166. Eskin M, Şavk E, Uslu M, Küçükaydoğan N. Social problem solving, perceived stress, negative life events, depression and life satisfaction in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28(11):1553-9.
167. Schneider G, Heuft G, Hockmann J. Determinants of social anxiety and social avoidance in psoriasis outpatients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27(3):383-6.
168. Gupta MA, Gupta AK, Wateel GN. Perceived deprivation of social touch in psoriasis is associated with greater psychologic morbidity: an index of the stigma experience in dermatologic disorders. *Cutis*, 1998; 61:339–342.
169. Hawro T, Miniszewska J, Chodkiewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Zalewska A. Anxiety, depression and social support in patient with psoriasis. *Przegl Lek*, 2007; 64 (9): 568–571.
170. Picardi A, Mazzotti E, Gaetano P, et al. Stress, social support, emotional regulation, and exacerbation of diffuse plaque psoriasis. *Psychosomatics* 2005; 46: 556-564.
171. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms and interventions. *Dermatol Clin*, 2005;23:681-694.
172. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes*, 2006;4:35.
173. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effects of psoriasis on health related quality of life. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:512-518.
174. Magin PJ, Pond CD, Smith WT, Watson AB, Goode SM. A cross-sectional study of psychological morbidity in patients with acne, psoriasis and atopic dermatitis in specialist dermatology and general practices. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008;22 (12): 1435–1444.
175. Dixon LJ, Lee AA, Viana AG, McCowan NK, Brodell RT, Tull MT. Anxiety Sensitivity in Dermatological Patients. *Psychosomatics*, 2016
176. Avallone KM, Mc Leish AC, Luberto CM, Bernstein JA. Anxiety sensitivity, asthma control and quality of life in adults with asthma. *J Asthma*, 2012;49(1):57–62.
177. Bravo IM, Silverman WK. Anxiety sensitivity, anxiety and depression in older patients and their relation to hypochondriacal concerns and medical illnesses. *Aging Ment Health*, 2001; 5(4):349–357
178. Root S, Kent G, Al-Abadie MS. The relationship between disease severity, disability and psychological distress in patients undergoing PUVA treatment for psoriasis. *Dermatology*, 1994;189(3):234-237.

TABLolar

Tablo 3.1. PAŞİ skorlaması

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik veriler açısından karşılaştırılması

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun oksitosin ve psikometrik değişkenler açısından karşılaştırılması

Tablo 4.3. Hasta grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması

Tablo 4.4. Psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeyleri, PAŞİ ve hastalık süresi korelasyonu

Tablo 4.5. Psoriasis hastalarında serum oksitosin düzeyleri ile psikometrik değişkenlerin korelasyonu

Tablo 4.6. Psoriasis hastalarında PAŞİ ile psikometrik değişkenlerin korelasyonu

Tablo 4.7. Psoriasis hastalarında hastalık süresi ile psikometrik değişkenlerin korelasyonu

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Psoriasis grubunda cinsiyet dağılımı

Şekil 4.2. Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ADİ: Anksiyete Duyarlılığı İndeksi

AKH: Akrodermatitis continua Hallopeau

ASÖ: Algılanan Stres Ölçeği

ATP: Adenozin trifosfat

ATP γ S: Adenozin 5' (γ -thio) trifosfat tetralityum salt

BAÖ: Beck Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

BOS: Beyin-omirilik sıvısı

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CRH: Kortikotropin serbestleştirici hormon

db-UVB: Dar band-Ultraviyole B

DM: Diabetes mellitus

ELISA: Enzyme-linked-immunosorbent assay

fMRI: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HLA: İnsan lökosit antijeni

HPAA: Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

iNOS: indüklenbilir nitrik oksit sentaz

İR: İnsülin rezistansı

JAK: Janus kinaz

JPP: Jeneralize püstüler psoriasis

KS: Kortikosteroid

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LPP: Lokalize püstüler psoriasis

LSFÖ: Liebowitz Sosyal Fobi Ölçeği

MAPK : Mitojen aktive eden protein kinaz

MPO: Miyeloperoksidaz

mRNA: Mesajcı-RNA

MS: Metabolik sendrom

MSH: Melanosit stimüle edici hormon

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

PDE: Fosfodiesteraz

PIIINP: Tip III kollajen aminoterminal propeptid

PPP: Palmaplantar püstülosis

PsA: Psoriatik artrit

PSORS1: Psoriasis susceptibility-1

PUVA: Psoralen-Ultraviyole A

RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

RT-PCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

S100A7: S100 kalsiyum-bağlayan protein A7

SAB: Sosyal anksiyete bozukluğu

STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription

TG: Trigliserit

Th: T helper

TIPDC: TNF- α ve iNOS üreten inflamatuvar dendritik hücreler

TNF: Tümör nekroz faktör

UV: Ultraviyole

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

VYA: Vücut yüzey alanı