T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

PSORİASİS HASTALARINDA METOTREKSAT VE BİYOLOJİK AJAN TEDAVİLERİNİN DEPRESYON VE ANKSİYETE SEMPTOMLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ece Uğurer

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

PSORİASİS HASTALARINDA METOTREKSAT VE BİYOLOJİK AJAN TEDAVİLERİNİN DEPRESYON VE ANKSİYETE SEMPTOMLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ece Uğurer

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlknur Kıvanç Altunay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

Bu çalışma Türk Dermatoloji Derneği
"Uzmanlık Öğrencileri Araştırma Projeleri Destek Bursu"
tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamda desteğini esirgemeyen hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. İlknur Kıvanç Altunay'a;

Bilgi ve tecrübelerini sınırsız paylaşmasının yanında, her zaman bir arkadaş yakınlığında olan Doç.Dr.Aslı Aksu Çerman ve uzmanlarıma;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve gurur duyduğum, beraber çalışma fırsatı bulmayı şans olarak gördüğüm sevgili asistan arkadaşlarıma;

Aynı kliniği paylaştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, her verdiğim kararda arkamda durduklarını hissettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem, babam ve ablama;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ece Uğurer

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **v**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **xi**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1. PSORİASİS 3

2.1.1 Tanım ve tarihçe 3

2.1.2 Epidemiyoloji ve patogenez 3

2.1.3 Etiyoloji 5

2.1.4 Klinik özellikler ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

2.1.5 Histopatoloji 6

2.1.6 Laboratuvar 6

2.1.7 Tanı ve ayırıcı tanı 6

2.1.8 Klinik seyir ve prognoz 5

2.1.9 Tedavi 7

2.1.9.1 Yerel tedavi 7

2.1.9.2 Foto(kemo)terapi 7

2.1.9.3 Sistemik tedavi ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

2.1.10 Komorbiditeler 8

2.2. PSORİASİS VE PSİKİYATRİK/PSİKOLOJİK KOMORBİDİTELER 9

2.2.1 Psoriasis ve depresyon 9

2.2.2 Psoriasis ve anksiyete 9

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 111

3.1. ETİK KURUL 111

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI 111

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI 111

3.3.1. Hastalık özelliklerinin ve şiddetinin belirlenmesi ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

3.4. KULLANILAN ÖLÇEKLER 11

3.4.1. Beck Anksiyete Ölçeği .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

3.4.2. Beck Depresyon Ölçeği .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

3.4.3. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

3.5. LABORATUVAR İNCELEMELERİ 11

3.5.1. Örneklerin toplanması,saklanması ve çalışılması ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

3.5.2. Proenflamatuvar belirteç düzeyi ölçüm yöntemi ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

3.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 14

3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI 14

4. BULGULAR 15

5. TARTIŞMA 28

6. SONUÇLAR 36

7. KAYNAKLAR 37

SİMGELER VE KISALTMALAR

BAÖ : Beck Anksiyete Ölçeği

BDÖ : Beck Depresyon Ölçeği

CRH : Kortikotropin salgılattırıcı hormon

CRP : C-Reaktif protein

CES-D : Center for Epidemiologic Study Depression Scale

DASS-42 : Depression, Anxiety and Stress Scales- 42

DH : Dendritik hücreler

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DYKİ : Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

ELISA : Enzyme linked immunoabsorbent assays

FDG-PET : Fluorodeoksiglikoz-Pozitron emisyon tomografi

GABA : Gama aminobütirik asit

GAD-7 : Generalized Anxiety Disorder-7

HADÖ : Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

HAM-D : Hamilton Depresyon Ölçeği

HLA : İnsan doku uygunluk antijenleri

IFN : İnterferon

IL : İnterlökin

IMID : İmmun aracılı kronik inflamatuar hastalıklar

MTX : Metotreksat

PHQ-9 : Patient Health Questionnaire-9

PUVA : Psoralen ve Ultraviyole A

PAŞİ : Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

Th : T-helper

TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü-alfa

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri 16

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri 17

Tablo 3. Biyolojik ajan tedavisinde kullanılan ilaçlar 17

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ skorları 18

Tablo 5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları 19

Tablo 6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi skorları ve enflamasyon parametreleri 22

Tablo 7. İki tedavi grubunun tedavi sonrası tüm parametrelerinin değişimlerinin karşılaştırılması 23

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri 16

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri 17

Tablo 3. Biyolojik ajan tedavisinde kullanılan ilaçlar 17

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ skorları 18

Tablo 5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları 19

Tablo 6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi skorları ve enflamasyon parametreleri 22

Tablo 7. İki tedavi grubunun tedavi sonrası tüm parametrelerinin değişimlerinin karşılaştırılması 23

ÖZET

PSORİASİS HASTALARINDA METOTREKSAT VE BİYOLOJİK AJAN TEDAVİLERİNİN DEPRESYON VE ANKSİYETE SEMPTOMLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Psoriasisi olan bireylerde yaşam kalitesinde bozulmaların yanısıra anksiyete, depresyon ve suisid riski gibi psikiyatrik komorbiditeler de eşlik edebilmektedir. Son yıllarda psikolojik/psikiyatrik komorbiditelerin psoriasis ile benzer patogenetik yolakları izlediği ve hem psoriasis hem de bu komorbiditelerin sistemik enflamasyonun bir parçası olduğu üzerinde durulmaktadır. Psoriasis sistemik tedavisinde kullanılan bir kısım ajanların sistemik enflamasyon üzerinden etki ettiği düşünülmekte, özellikle biyolojik ilaçların sistemik enflamasyonu baskılayarak etki ettiği, hatta bazı komorbiditeleri önleyebileceği savı üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada birincil amacımız konvansiyonel bir ajan olan metotreksat ve biyolojik ajanların psoriasiste sık görülen iki ana psikiyatrik komorbidite üzerindeki ve yaşam kalitesindeki etkilerinin birbirine gore üstünlük gösterip göstermediğini, ikincil olarak da bu psikiyatrik semptomlarının sistemik enflamasyon parametreleri ile ilişkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza biyolojik ajan veya metotreksat tedavisi başlanmak üzere, toplam 60 orta veya şiddetli plak psoriasis hastası dahil edildi. Hastalık şiddeti, Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ile değerlendirildi. Her iki hasta grubuna tedavinin başlangıcında ve 24. haftasında Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) doldurtuldu. Aynı zamanda tüm hastaların tedavinin başlangıcında ve 24. haftasında serum C-reaktif protein (CRP) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Tedavinin 24. haftasında her iki grupta da BAÖ ve BDÖ skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi. Fakat iki grubun BAÖ ve BDÖ

skorlarındaki düşüş birbirleriyle karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Tedavi sonrası her iki grupta da DYKİ skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, biyolojik ajan tedavisi başlanan hastaların DYKİ skorlarındaki düşüş metotreksat tedavisi başlanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,007). BDÖ skorlarındaki düşüş ile PAŞİ yanıtı (r=0,267, p=0,039) ve DYKİ skorlarındaki düşüş (r=0,385, p=0,002) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Her iki tedavi de enflamasyon parametrelerini, özellikle serum CRP düzeylerini, düşürmesine rağmen BAÖ ve BDÖ skorlarındaki düşüş ile serum TNF-α ve CRP düzeylerindeki düşüş arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada orta ve şiddetli psoriasis hastalarında hem biyolojik ajan hem metotreksat tedavileri depresyon ve anksiyete semptomlarını azaltmaktadır. Fakat tedaviler arasında anlamlı fark yoktur. Biyolojik ajan tedavilerinin yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri metotreksat tedavisine göre daha fazladır. Anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesini ölçen skorlarla hastaların sistemik enflamasyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Daha uzun süreli, kohort ve daha duyarlı sistemik enflamasyon parametreleri ile çalışmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: anksiyete, depresyon, enflamasyon, psoriasis, yaşam kalitesi

ABSTRACT

THE EFFECTS OF METHOTREXATE AND BİOLOGİC TREATMENTS ON DEPRESSION AND ANXIETY SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Aim: In patients with psoriasis, in addition to impairment of quality of life, psychiatric comorbidities such as anxiety, depression and suicide risk can accompany quite frequently. In recent years, it has been emphasized that psychological/psychiatric comorbidities follow pathogenic pathways similar to psoriasis and that psoriasis and these comorbidities are part of systemic inflammation. It is thought that some of the agents used in the systemic treatment of psoriasis have an effect on systemic inflammation, and it is emphasized that especially biologics act by suppressing systemic inflammation and even prevent some comorbidities. In our study, we aimed to compare the effects of methotrexate and biologics on psychiatric comorbidites and quality of life. Secondarily, it was aimed to compare the relationship of these psychiatric symptoms with systemic inflammation parameters.

Materials and Methods: Sixty patients with moderate to severe psoriasis scheduled to be treated with biologics or methotrexate were enrolled in our study. Disease severity was assessed with Psorias Area Severity Index (PASI). At baseline and at the 24^{th} week of treatment, all patients filled Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI) and Dermatology Life Qualtiy Index (DLQI), also inflammation was assessed with serum C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor-alpha levels.

Results: The decrease in BAI and BDI scores at 24th week of treatment were statistically significant in both groups. However, when the decrease in the BAI and BDI scores of the two groups were compared, no statistically significant difference was found between groups ($p > 0.05$). Although the decrease in DLQI scores in both groups after treatment was statistically significant, the decrease in DLQI scores of

patients who started biologic treatment was found to be statistically significant superior compared to patients who were started on methotrexate treatment ($p = 0,007$). There was a statistically significant positive correlation between the decrease in BDI scores and the PASI response ($r=0,267$, $p=0,039$), and the decrease in DLQI scores ($r=0,385$, $p=0,002$). Even though, both treatments decreased serum inflammation parameters, especially serum CRP levels, there was no significant correlation between the decrease in BDI and BAI scores and the decrease in the serum CRP and TNF-alpha levels.

Conclusion: In patients with moderate and severe psoriasis, both biologic and methotrexate treatments reduce the symptoms of depression and anxiety. However, the difference between two group is insignificant. Biologics improve quality of life in patients with moderate to severe psoriasis better than methotrexate. However, systemic inflammation parameters do not reflect the changes in these symptoms in such patients. Studies with longer duration, cohort and with more sensitive systemic inflammation parameters are required.

Key words: anxiety, depression, inflammation, psoriasis, quality of life

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis; toplumda %1-3 sıklığında görülen, farklı komorbiditelerin eşlik ettiği kronik, sistemik, enflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte bilinmeyen bir antijene yanıt olarak başladığı ve aktive T hücreler, makrofajlar, langerhans hücreleri gibi enflamatuvar hücrelerden sitokin salınımına neden olarak enflamatuvar sürecin oluştuğu düşünülmektedir. Geçmişte deriye sınırlı hastalık olarak kabul edilen psoriasis, artık sistemik bir enflamasyonun parçası olarak kabul edilmekte ve immun aracılı kronik enflamatuvar hastalıklar (IMID) grubu içinde incelenmektedir (2). Psoriasis, IMID grubu hastalıklar içinde en sık görülenlerdendir ve bu gruptaki diğer hastalıklar gibi psoriasiste de komorbiditeler ortaya çıkmaktadır (2, 3).

Medikal komorbiditelere ek olarak, psoriasisi olan bireylerde anksiyete/depresyon başta olmak üzere stres, özgüven eksikliği/kendini suçlu ve değersiz hissetme, utanma/damgalanma hissi, sosyal izolasyon, cinsel sorunlar ve intihar düşüncesi sıklığında artma ve yaşam kalitesine olumsuz etkiler görülebilmektedir (4, 5).

Günümüzde depresyon ve anksiyete etiyopatogenezinde endokrin, immun ve monoamin nörotransmitterlerin etkileşimi ve disregülasyonu üzerinde durulmaktadır. Primer olarak enflamatuvar bir hastalık oldukları henüz net belli olmasa da, son yıllarda enflamasyonun patogenezlerinde rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Çalışmalarda sağlıklı popülasyona göre depresyon hastalarında proenflamatuvar sitokinlerin %30 oranında arttığı gösterilmiştir. İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü (TNF-α) ve C-reaktif protein (CRP) gibi proenflamatuvar sitokinler kan beyin bariyerini aşarak depresyonla ilişkili tüm patofizyolojik aşamalarla etkileşime girmektedir (6-8). IMID grubu içerisinde olan psoriasisin de ilişkili enflamatuvar sitokinleriyle depresyon ve anksiyete patofizyolojisinde yer alan endokrin, immun ve monoamin nörotransmitter disregülasyonunu tetikleyebileceği düşünülmektedir. Fakat tüm bu teorilere rağmen, psoriasis hastalarında yüksek oranda görülen depresyon ve anksiyete semptomlarının sitokin disregülasyonu ile ilişkili olarak primer mi; psikosoyal faktörlerle ilişkili olarak sekonder mi ortaya çıktığı konusu ise hala tartışmalıdır. Bu nedenle psoriasis

tedavisinde kullanılan bu sitokinleri hedef alan ajanların bu komorbiditelere de etkisini anlamak, hastalara bütünsel yaklaşım açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmada primer amaç psoriasiste sık görülen depresyon ve anksiyete semptomlarına metotreksat ve biyolojik ajanların etkisinin karşılaştırılmasıdır. Sekonder olarak bu semptomların ortak patogenez olduğu ön görülen sistemik enflamasyon parametreleri ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS

2.1.1 Tanım ve tarihçe

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş, sedefî-beyaz skuamlarla karakterize, tırnakları ve eklemleri de tutabilen, kronik, enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Lezyonlar sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşmektedir. Her iki cinsiyeti eşit sıklıkta etkileyen ve her yaşta görülebilen hastalık, genellikle genç erişkin dönemde başlar, alevlenme ve remisyonlarla kronik bir seyir izler (9, 10).

Psoriasis ilk defa Hippocrates (M.Ö. 460-377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) tarafından bildirilmiş; Robert Willan tarafından, 1798'de psoriasisin klasik klinik tanımlamasını yapılmıştır. Ferdinand vonHebra, 1841'de hastalığın detaylarını ortaya koyarak "psoriasis" adını kullanan ilk kişi olmuştur (11).

2.1.2 Epidemiyoloji ve patogenez

Psoriasisin görülme sıklığı ırksal, coğrafi ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir (12). Tüm dünyada genel prevalansı %1,5-2 civarında olup, farklı popülasyonlarda prevelansı erişkinlerde %0,5 ila %11,4, çocuklarda ise %0 ila 1,4 arasında değişmektedir (13). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise psoriasis insidansı %1,3 olarak bildirilmiştir (9). Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha sıktır. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya'da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha fazla etkilendiğini göstermiştir. Zenciler ve sarı ırkta ise daha nadir görülmektedir (14).

Hastalık her yaşta başlayabilmekle birlikte, iki dönemde pik yapar. Birinci pik ortalama 22,5 yaşında görülürken, ikinci pikin başlangıcı ortalama 55 yaş olarak saptanmıştır (15). Kadın ve erkeklerdeki prevalansı eşittir. Çocuklardaki başlangıç yaşı ortalaması 8,1 bulunmuştur. Çocuklarda sık görülen psoriasis tipi guttat psoriasistir ve streptokokal infeksiyonlar ile ilişkilidir. Altta yatan infeksiyonun tedavisi sırasında lezyonlar tam olarak iyileşebilir (16). Psoriasis hastalarının yaklaşık 1/3'ünde 1-50 yıl arasında değişen spontan remisyonlar gözlenebilir(17).

Uzun yıllar boyunca, psoriasisin primer olarak keratinosit kaynaklı epidermal bir hastalık olduğu düşünülmüştür. 1980'lerde bir T hücre baskılayıcı ilaç olan siklosporinin psoriasis lezyonlarını dramatik olarak iyileştirdiğinin keşfedilmesi ile birlikte patogenezden asıl sorumlu hücrelerin T hücreleri olduğu öne sürülmüştür. Günümüzde psoriasis, doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin disregülasyonu sonucu gelişen, tek bir hücre grubundan ziyade T hücreleri, dendritik hücreler (DH), keratinositler, nötrofiller, monosit-makrofajlar ile bu hücrelerden salgılanan sitokin ve kemokinlerin birlikte görev aldığı enflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (18).

Psoriasiste enflamasyonu tam olarak neyin başlattığı bilinmemekle birlikte epidermal hasar sonrası keratinositlerden açığa çıkan LL-37 ve konak DNA/RNA komplekslerinin ana tetikleyici olduğu düşünülmektedir (19). Bu kompleksler TLR-9 (toll like reseptör) üzerinden plazmositoid DH'leri aktive eder ve tip 1 interferonlar (IFN) olan IFN-α ve IFN-β salgılatır. Salgılanan bu sitokinler myeloid DH'lerin aktivasyonuna neden olur (20, 21). Keratinosit kaynaklı IL-1β, IL-6 ve TNF-α da bu sürece katkı sağlar. Aktive olan myeloid DH'lerden salgılanan IL-12 naif T hücrelerinin Th1 hücrelerine, IL-23 ise Th17 ve Th22 hücrelerine farklılaşmasını uyarır(22). IL-23, Th17 hücrelerinin proliferasyonunu ve sağ kalımını sağlayan anahtar sitokindir.

Th1 hücreleri, keratinositler ve dermal DH'ler üzerinde etkili olan enflamatuvar kaskadı güçlendiren IFN-γ ve TNF-α salgılar. Th17 hücrelerinden salgılanan IL-17A ve IL-17F ise (ek olarak TNF-α, IFN-γ, IL-22 ile) keratinosit proliferasyonunu uyarır, keratinositlerden IL-36 gibi proenflamatuvar sitokinlerin, β-defensin, S100A7/8/9 gibi anti-mikrobiyal peptidlerin ve CXCL1, CXCL-8 (C-X-C motif kemokin ligand 1,8) gibi nötrofil çağıran kemokinlerin salgılanmasına neden olur. Böylece nötrofiller, stratum korneuma geçer, birçok kemokinle birlikte IL-17A salgılar, histopatolojideki tipik Munro mikroabselerinin oluşumuna neden olur (23, 24). Th22 hücreleri de IL-22 salgılayarak keratinosit diferansiasyonunu azaltır, proliferasyonunu uyarır (25). Ayrıca enflamatuvar myeloid DH'ler IL-23, NO ve TNF-α üreterek, NK T hücreleri de TNF-α ve IFN-γ salgılayarak enflamatuvar sürece katkıda bulunur (26, 27). Keratinositlerden salgılanan VEGF, bFGF ve anjiopoietin

de neoangiogenezi uyarır (28). TNF-α/IL-23/IL-17/IL-22 yolağı olarak adlandırılan tüm bu enflamatuvar süreç psoriatik plakların oluşumu ile sonuçlanır.

2.1.3 Etiyoloji

Etyolojisi net olarak aydınlatılamamasına karşın, genetik yatkınlığı olan bireylerde endojen ve eksojen tetikleyici faktörlerin de eklenmesiyle hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir (17). Aile bireylerinde psoriasis hikayesi bulunmayan kişilerde psoriasis gelişme riski %1-2 iken, ebeveynlerinden birinde psoriasis varsa bu oran %14, ikisinde de varsa %41'in üzerine çıkabilmektedir. Monozigot ikizlerde %70, dizigot ikizlerde %30 oranında görülür (16). Psoriasis ve insan doku uygunluk antijenleri (HLA) arasındaki ilişki ilk defa 1972'de saptanmıştır. Çeşitli psoriatik toplumlarda HLA antijenleri çalışılmış ve HLA-A2, - B13, -B17, -B27, -B39, -B57, -Bw57, -Cw2, -Cw6, -Cw7, -DR4, -DR7 yüksek oranlarda belirlenmiştir (17, 29). Bunlardan en yüksek rölatif risk, %70 oranıyla HLA-Cw6 olarak bildirilmektedir (30).

Psoriasisin ortaya çıkışında veya alevlenmesinde fiziksel, kimyasal ve ruhsal travmalar, infeksiyonlar (beta hemolitik streptokok, stafilokok, kandida, insan immün yetmezlik virüsü, vb), stres, ilaçlar (beta blokerler, lityum, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, antimalaryaller, nonsteroidantienflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, vb), iklim, sigara, alkol ve diyet gibi birçok faktör tetikleyici olarak rol oynamaktadır. Son yıllarda bunlara, obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner kalp hastalığı gibi komorbiditeler de eklenmiştir (31).

2.1.4 Klinik özellikler

Psoriasis lezyonları; sıklıkla sedefî-beyaz skuamlı keskin sınırlı, eritemli papül/makülopapül/plaklar ile karakterizedir (16). Genellikle 2-3 mm çapında eritemli, skuamlı makülopapüller şeklinde başlar. Çevreye doğru genişleyerek büyüyen lezyonlar, zamanla geniş, üzeri kalın ve yapışık skuamla kaplı plaklar halini alır (16). Hastaların yaklaşık %80'inde kaşıntı, yanma gibi semptomlar eşlik etmektedir ve semptomlar şiddetli psoriasis olgularında daha belirgindir.

Psoriasis klinik olarak plak psoriasis, guttat psoriasis, invers psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasis sınıflandırılabilir. Püstüler psoriasisin birçok klinik varyantı vardır: generalize püstüler psoriasis (vonZumbusch tipi),

annüler püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis ve lokalize püstüler psoriasistir (17).

2.1.5 Histopatoloji

Psoriasis histopatolojisi klinik tipe, lokalizasyona, lezyonun erken veya tam gelişmiş olmasına göre farklı özellikler gösterir. Tipik psoriasis lezyonlarının histopatolojik bulguları parakeratoz, akantoz, granüler tabakanın incelmesi veya kaybı, dermal papillalarda uzama ve ödem, elonge reteler, kıvrımlı ve dilate kapillerler, Kogoj'un spongiform püstülleri, Munro mikroabseleri, polimorfonükleer hücrelerin fokal ekzositozu olarak özetlenebilir (17).

2.1.6 Laboratuvar

Psoriasis tanısında özel laboratuvar sonuçları olmayıp, lezyonları yaygın olan hastalarda, hızlanmış epitel proliferasyonun sonucu olarak hiperürisemi ve hafif derecede anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris, jeneralize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasiste serum albumininin azalmasına bağlı olarak negatif nitrojen dengesi gözlenebilir. Hastalığın aktivitesi ve yaygınlığına paralel olarak, artmış sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri tespit edilebilir (16).

2.1.7 Tanı ve ayırıcı tanı

Tanı klinik görünüm ve histolojik incelemeyle konur. Ayırıcı tanıda lezyonların yerleşimi önemlidir. Gövde ve ekstremite yerleşiminde; liken planus, numuler dermatit, mikozis fungoides, pitriyazis rosea, sifiliz, parapsoriasis, pitriyazis rubra pilaris ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Saçlı deri lezyonlarında; seboreik dermatit, kontakt dermatit, pemfigus foliaseus, çocuklarda tinea kapitis süperfisyalis ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tırnak tutulumu olan olgularda onikomikoz, liken planus, ekzemalar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Fleksural psoriasiste; intertrigo, seboreik dermatit,kontakt dermatit, tinea inguinalis ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (17). Palmoplantar psoriasiste; mantar enfeksiyonları, kontakt dermatit, sifiliz ikinci dönemin papülleri, keratodermalar ve Reiter hastalığı, mikozis fungoides, pitriyazis rubra pilaris ayırıcı tanıda düşünülmelidir (32).Generalize püstüler psoriasisin ayırıcı tanısında; püstüler ilaç erupsiyonu, subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaseus;

psoriatik artropatinin ayırıcı tanısında ise; romatoid artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı düşünülmelidir (17, 32).

2.1.8 Klinik seyir ve prognoz

Psoriasis, alevlenme ve remisyon dönemleri ile yıllarca seyreder. Erken başlangıç ve aile öyküsü olan olgular tedaviye daha dirençlidir. Eritrodermik, püstüler ve artropatik formlar mortalite riski taşırlar (17).

2.1.9 Tedavi

Psoriasiste hiçbir tedavi ajanı ile kür elde edilemediği için tedavide ana hedef, remisyon sağlayabilmek ve hastalığın, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırabilmektir (17). Uygulanan tedavilerde, DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal hiperproliferasyonu normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamak amaçlanır. Hastalığın immünopatogenezinin son yıllarda giderek daha iyi anlaşılmasına paralel olarak, tedaviler T hücrelerine ve T hücre kaynaklı sitokinlere odaklanmaya başlamıştır(17). Tedavi yöntemleri; yerel tedaviler, foto(kemo)terapi ve sistemik tedaviler olarak üç başlıkta incelenebilir.

2.1.9.1 Yerel Tedavi

Vücut yüzeyinin %10'undan daha azının tutulduğu hafif şiddetli psoriasis tedavisinin temelini yerel tedaviler oluşturmaktadır. Şiddetli psoriasis hastalarında ise yerel ilaçlar, sistemik tedavilerle kombine olarak kullanılabilir ve bu tedavilerin etkinliğini artırabilirler. Psoriasisin yerel tedavisinde, antiproliferatif ve keratolitik etki sağlamak amacıyla kortikosteroidler, vitamin D analogları, retinoidler, kalsinörin inhibitörleri, antralin, katran, salisilik asit ve çeşitli nemlendiriciler kullanılmaktadır (33).

2.1.9.2 Foto(kemo)terapi

Günümüzde yerel tedavilerle kontrol altına alınamayan psoriasis olgularında, sistemik tedavilerden önce, keratinosit farklılaşmasını düzenleyici etkisi nedeniyle fototerapinin kullanılması kabul görmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ultraviyole (UV) fraksiyonları arasında ultraviyole B (UVB, 290-320 nm), dar bant

UVB (311 nm) ve ultraviyole A (UVA, 320-400 nm) bulunur. Psoralen ve UVA'nın bir arada kullanıldığı Psoralen+UVA (PUVA) tedavisi de diğer bir seçenektir (33).

2.1.9.3 Sistemik Tedavi

Orta ya da şiddetli psoriasis vulgariste, artropatik, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda sistemik tedavi tercih edilmektedir. Psoriasiste kullanılan konvansiyonel tedavi ajanları arasında retinoidler, metotreksat, siklosporin bulunmaktadır. Metotreksat (MTX), sitotoksik ve antienflamatuar özellikleri olan dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Pürin sentezini ve hücre proliferasyonunu azaltır. Aynı zamanda interlökin (IL) IL-1, interferon-γ ve tümör nekroz faktörü-α gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını de baskılarlar (34). Psoriasis etiyopatogenezinde rol oynayan sitokinlerin ortaya çıkmasından sonra, bu sitokinleri hedef alan biyolojik ajanlar devreye girmiştir. Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği hastaların tedavisinde biyolojik ajanlar kullanılır. Biyolojik ajanlar arasında ise etanersept, infliksimab, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab yer almaktadır (33).

2.1.10 Komorbiditeler

Psoriasisteki komorbiditelerle ilgili çeşitli sınıflamalar mevcuttur. Basit olarak; klasik, kronik sistemik enflamasyonla ilişkili, yaşam tarzı ve tedavi ile ilgili olarak sınıflanabileceği gibi (35) medikal komorbiditeler, psikiyatrik/ psikolojik komorbiditeler ve komorbiditelere katkı yapan durumlar şeklinde de sınıflanabilmektedir (36).

2.2 PSORİASİS VE PSİKİYATRİK/PSİKOLOJİK

KOMORBİDİTELER

2.2.1 Psoriasis ve depresyon

Depresyon genel olarak derin üzüntülü bir duygulanım ile birlikte durgunluk, değersizlik, isteksizlik, güçsüzlük, karamsarlık duygu ve düşüncelerini içeren ve konuşma ve hareketlerde yavaşlama gibi belirtilerle yaşantılarını sürdürmelerini neredeyse imkânsız hale getiren bir duygu durum bozukluğudur (37).

Literatürde psoriasis hastalarında depresyon ve depresif semptomların görülme sıklığı farklı çalışmalarda %4-68 arasında değişen oranlarda gösterilmiştir (38, 39). Psoriasis ve depresyon arasındaki ilişki ise iki yönlüdür. Depresyon, kronik bir deri rahatsızlığına sahip olmaktan dolayı kaynaklanabilir ya da psoriasisi kötüleştirebilir veya tetikleyebilir (40). Psoriasise bağlı disfigürasyon ve stigmatizasyon, depresyona yol açabilir (4, 41). Psoriasiste tedavinin tatmin edici olmayan sonuçları da depresyona katkıda bulunabilmektedir (42). Bazı çalışmalarda şiddetli psoriasisin depresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (41). Ayrıca yüz ve genital bölgede psoriatik lezyonları olan hastalarda, depresyon semptomları daha sık görülmektedir (41).

Ayrıca depresyon ve psoriasis, ortak biyolojik mekanizmalarla aynı anda görülebilir (40). Hem psoriasis hem depresyonda IL-6 ve TNF-α gibi proenflamatuvar sitokinler kısır döngü içinde artmış düzeylerde bulunur. Proenflamatuvar sitokinler, limbik sistem ve bazal ganglionlarda serotonin, norepinefrin ve dopamin metabolizmasını modifiye ederek depresyon semptomlarına neden olurlar (42-44). Psoriasis ve depresyon arasındaki bu biyolojik mekanizma depresyon tedavisinde hedefe yönelik tedavileri gündeme getirmektedir.

2.2.2 Psoriasis ve anksiyete

Anksiyete, tehlike beklentisi ile birlikte olan emosyonel huzursuzluk halidir. Anksiyete sağlıklı bireylerde de yaşam boyu deneyimlenen ve kişilerin gelişimi sırasında koruyucu ve uyumsal işlevi olan normal bir duygudur. Psikiyatrik açıdan anksiyete, somatik belirtilerin de eşlik ettiği, normal dışı, nedensiz bir tedirginlik ve korku hali şeklinde tanımlanmaktadır (45).

Literatürde psoriasis hastalarında anksiyete ve anksiyöz semptomların görülme sıklığı farklı çalışmalarda %7-50 arasında değişen oranlarda gösterilmiştir (46). Psoriasis ve anksiyete arasındaki ilişki de iki yönlüdür. Kronik kaşıntı, disfigurasyon, stigamatizasyon anksiyeteye neden olabilir (47, 48). Kişilik özellikleri, maladaptif şemalar da psoriasis hastalarında daha sık görülür ve anksiyete riskini arttırabilir (49, 50). Çoğu açıklamalar psikososyal faktörlere dayansa da, proenflamatuvar sitokinlerin anksiyete bozukluklarını da tetikleyebileceğinin gösteren kanıtlar mevcuttur (51). Yüksek anksiyete düzeylerine sahip bireylerde IL-6 ve TNF-α serum düzeyleri artmış bulunmuştur (52). Anksiyete bozukluğuna sahip hastalarda görülen artmış stres, artmış hipotalamus-hipofiz-adrenal aks aktivasyonu sitokin üretimi artışına neden olurken, bu proenflamatuvar sitokinler psoriasise özgü enflamatuvar yanıtlara yol açmaktadır (53, 54).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından onaylanmıştır **(EK-1).**

Çalışma, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2166 karar numarası ile onay almıştır **(EK-2).**

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmamıza Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştıma Hastanesi psoriasis polikliniğine başvuran, orta veya şiddetli plak tip psoriasis tanısı alan, metotreksat veya biyolojik ajan tedavisi başlanma endikasyonu bulunan, en az 2 hafta topikal tedavi veya 1 ay sistemik herhangi bir tedavi almayan, 18 yaşından büyük olan, araştırmaya katılmayı kabul eden, okuma yazma düzeyi soruları yanıtlamaya yeterli olan, bilinen ek psikiyatrik ve organik hastalığı olmayan hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar, okuma yazma düzeyi testleri doldurmak için yetersiz olan hastalar, gebelik veya laktasyon döneminde olan hastalar, bilinen ek psikiyatrik ve organik hastalığı olan hastalar, herhangi bir malign hastalık tanısı alanlar, psikiyatrik ilaç kullananlar dahil edilmedi.

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİTABANININ HAZIRLANMASI

Çalışma 01.02.2019-01.09.2020 tarihleri arasında yapılmış tek merkezli, prospektif kohort çalışmasıdır. Araştırmada örneklemi oluşturan bireyler ile ilgili bilgi toplamak amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan ve cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim durumu, ekonomik durum gibi sosyodemografik bilgilerini içeren sorular ile birlikte hastalığın süresi, başlangıç yaşı gibi klinik bilgileri sorgulayan bir "Olgu Takip Formu" **(EK-3)** kullanıldı. Her iki hasta grubuna yüz yüze görüşülerek ve ölçekler hakkında bilgilendirme yapılarak tedavinin başlangıcında ve 24. haftasında Beck

Anksiyete Ölçeği (BAÖ) **(EK-4**), Beck Depresyon Ölçeği **(**BDÖ) **(EK-5)** ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) **(EK-6)** doldurtuldu. Aynı zamanda tüm hastaların tedavinin başlangıcında ve 24. haftasında serum C- reaktif protein (CRP) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeyleri ölçüldü.

3.3.1. Hastalık özelliklerinin ve şiddetinin belirlenmesi

Psoriasis grubunda hastalık şiddetinin belirlenmesinde Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) **(EK-6)** kullanıldı. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016'ya göre (33) hastalar; PAŞİ≤10 ve DYKİ>10 veya PAŞİ>10 ve DYKİ≤10 ise "orta-şiddetli plak psoriasis" olarak değerlendirildi ve dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alındı.

Uygun tedavi seçimi tedavi kılavuzlarına ve hasta özelliklerine göre hasta ile birlikte kararlaştırıldı. Hastalar başlanan tedaviye göre metotreksat ve biyolojik ajan olmak üzere iki gruba ayrıldı.

3.4. KULLANILAN ÖLÇEKLER

3.4.1. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin değerlendirmesi amacı ile kullanılır. Yirmi bir maddeden oluşur ve her madde 0-3 arası puanlanarak toplam puan elde edilir. Toplam puanın yüksek olması anksiyete şiddeti ile orantılıdır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (55). Hastaların verdikleri yanıtlardan elde edilen puanlar 0-7 minimal, 8-15 hafif, 16-25 orta, 26-63 şiddetli olarak sınıflandırıldı. Klinik olarak anlamlı anksiyete için önerilen sınır puan olan 16 ve üstü hastalar anksiyöz kabul edildi.(56)

3.4.2. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Bireyin depresyon riskini belirlemek ve depresyon belirtilerinin ciddiyetini ölçmek amacıyla kullanılan kendini değerlendirme ölçeğidir. Yirmi bir maddeden oluşur ve her madde 0-3 arası puanlanarak toplam puan elde edilir. Toplam puanın yüksek olması depresyon şiddeti ile orantılıdır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır (57) . Hastaların verdikleri yanıtlardan elde

edilen puanlar 0-9 minimal, 10-16 hafif, 17-29 orta, 29 ve üzeri şiddetli olarak sınıflandırıldı. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik makalesinde kesme puanı olan 17 puan ve üzeri hastalar depresif kabul edildi(58).

3.4.3. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)

Tüm dermatolojik hastalıklara uygulanabilen bu ölçek, hastanın hastalığına bakış açısını ortaya çıkarmakta faydalıdır. Belirti, hasta hissi, günlük aktivite, boş zaman değerlendirme, okul-iş hayatı, kişisel ilişkiler ve tedavi temeline dayandırılarak düzenlenmiş olup, toplam 4 muhtemel cevabın olduğu 10 soru içermektedir. Genel olarak hastalığın son 1 hafta içindeki sosyal ve fiziksel etkinlikleri etkileme yönünün anlaşılması amaçlanmıştır. Yüksek puan hastanın yaşam kalitesinin etkilendiğini göstermektedir (59). Hiç ya da hiçbiri cevabı (0) puana, çok fazla cevabı (3) puana karşılık gelmektedir. Toplam skor 0-30 arasında değişmektedir. Sıfır- beş puan arası hastalıktan etkilenmeme–az etkilenme, 5-11 puan arası orta derecede etkilenme, 11 puan üzeri ise hastalıktan çok etkilenme şeklinde değerlendirilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 2006 yılında Öztürkcan ve ark. tarafından yapılmıştır (60).

3.5. LABORATUVAR İNCELEMELERİ

3.5.1. Örneklerin toplanması, saklanması ve çalışılması

Çalışmaya katılan tüm hastalardan serum TNF -α düzeylerini belirlemek için tedavilerin başlangıcında ve 24. haftasında; 8-12 saatlik açlığı takiben 2 adet jelli biyokimya tüpüne venöz kan alındı. Kan örnekleri 4 °C 1000 g'de 15 dakika santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. Serum içeren tüpler -80°C'de örneklerin çalışılacağı güne kadar saklandı. Serum CRP düzeyleri tedavilerin rutin kan tetkiklerinde istendi. Sonuçlar hastanemiz biyokimya laboratuvarında değerlendirildi.

3.5.2. Proenflamatuvar sitokin düzeyi ölçüm yöntemi

Serum örneklerinde TNF-α düzeyleri Invitrogen marka Human TNF-alpha Platinum ELISA kiti (Carlsbad, Kaliforniya, ABD) (Katalog no: BMS223/4/BMS223/4TEN) kullanılarak, yıkamalar BIO-TEK ELx50 yıkayıcısında

(Vermont, ABD) okumalar ise BIO-TEK ELx50 okuyucusunda (Vermont, ABD) yapıldı. Kit ölçüm aralığı 7.8-500 pg/ml, sensitivitesi 2.3 pg/ml'dir.

3.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan, çeyrekler arası aralık olarak verildi. Bağımsız grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student- t test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann-Whitney U testi yapıldı. Bağımlı gruplarda ölçümlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Paired Sample-t test, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Wilcoxon test ile incelendi. Oranlar bağımsız gruplarda Ki- Kare testi ile, bağımlı gruplarda McNemar Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

4. BULGULAR

Çalışmaya Şubat 2019-Eylül 2020 tarihleri arasında SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği psoriasis polikliniğine başvurmuş, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, 30'una metotreksat, 30'una biyolojik ajan başlanan toplam 60 hasta dahil edildi.

4.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen, metotreksat başlanan hastaların 11'i (%36,7) kadın, 19'u (%63,3) erkek, ortalama yaşları 39,9±12,1; biyolojik ajan başlanan hastaların 9'u (%30) kadın, 21'i (%70) erkek, ortalama yaşları 34,6±10,1 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Metotreksat ve biyolojik ajan başlanan iki grup arasında medeni durumları, eğitim durumları, çalışma durumları, ekonomik seviyeleri, sigara/alkol kullanımları, vücut kitle indeksleri (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Her iki grubun sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Metotreksat başlanan hastaların hastalık başlangıç yaşı ortalaması 29,5±15,1, hastalık süresi 10,3±8,3 yıl iken; biyolojik ajan başlanan hastaların hastalık başlangıç yaşı ortalaması 22,4±10,4, hastalık süresi 12,3±8,8 yıl idi. Metotreksat başlanan grubun hastalık başlangıç yaşı, biyolojik ajan başlanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,036), hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,286).

Metotreksat başlanan hastaların 13'ünde (%43,3), biyolojik ajan başlanan hastaların ise 21'inde (%70) tırnak tutulumu mevcuttu. Tırnak tutulumu biyolojik ajan başlanan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,037). Her iki hasta grubunun da 4'ünde (%13,3) psoriatik artrit tanısı mevcuttu. Saçlı deri, yüz, el gibi görünür alanlar ve genital bölge açısından incelendiğinde yüz tutulumu biyolojik ajan başlanan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,010).

Metotreksat başlanan hastaların 9'unda (%30) psoriasis aile öyküsü, 3'ünde (%10) psikiyatrik hastalık aile öyküsü mevcuttu. Biyolojik ajan başlanan hastaların

14’ünde (%46,7) psoriasis aile öyküsü, 1’inde (%3,3) psikiyatrik hastalık aile öyküsü mevcuttu. Gruplar arasında aile öyküsü ve psikiyatrik hastalık aile öyküsü açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). Hastaların klinik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

		Metotreksat Grubu (n = 30)		**Biyolojik Ajan Grubu (n = 30)**		
		n	%	n	%	p
Cinsiyet	Kadın	11	36,7	9	30,0	0,584
	Erkek	19	63,3	21	70,0	
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		39,9±12,1 (18-58)		34,6±10,1 (18-54)		0,073
Medeni durum	Bekar	9	30,0	12	40,0	0,509
	Evli	18	60,0	17	56,7	
	Dul veya boşanmış	3	10,0	1	3,3	
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	2	6,7	1	3,3	0,877
	İlköğretim	7	23,3	8	26,7	
	Lise	11	36,7	13	43,3	
	Üniversite	10	33,3	8	26,7	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	10	33,3	4	13,3	0,067
	Çalışıyor	20	66,7	26	86,7	
Ekonomik seviye	Düşük	4	13,3	6	20,0	0,218
	Orta	19	63,3	21	70,0	
	İyi	7	23,3	2	6,7	
	Çok İyi	0	0,0	1	3,3	
Sigara kullanımı		20	66,7	16	53,3	0,292
Alkol kullanımı		9	30,0	8	26,7	0,774
VKİ (kg/m²) Ort.±SD (Min-Maks)		28,1±5,4 (19,9-42,8)		26,5±4,0 (20,5-37,2)		0,202

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

	Metotreksat Grubu (n = 30)		Biyolojik Ajan Grubu (n = 30)		
	N	%	n	%	P
Hastalık Başlangıç Yaşı Ort.±SD (Min-Maks)	29,5±15,1 (6-54)		22,4±10,4 (7-50)		0,036
Hastalık Süresi (yıl) Ort.±SD (Min-Maks)	10,3±8,3 (2-40)		12,3±8,8 (2-39)		0,286
Tırnak tutulumu	13	43,3	21	70,0	0,037
Psoriatik artrit	4	13,3	4	13,3	1,000
Saçlı deri tutulumu	18	60,0	21	70,0	0,417
Yüz tutulumu	4	13,3	13	43,3	0,010
Genital bölge tutulumu	5	16,7	3	10,0	0,706
El/ayak tutulumu	8	26,7	7	23,3	0,766
Psoriasis aile öyküsü	9	30,0	14	46,7	0,184
Psikiyatrik hastalık aile öyküsü	3	10,0	1	3,3	0,612

Biyolojik ajan başlanan grubun 6'sı (%20) adalimumab, 4'ü (%13,3) etanercept, 2'si (%6,7) sertrolizumab, 6'sı (%20) ustekinumab, 10'u (%33,3) sekukinumab, 2'si (%6,7) iksekizumab kullanmaktaydı. Biyolojik ajan başlanan grupta kullanılan ilaçlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Biyolojik ajan tedavisinde kullanılan ilaçlar

		N	%
Tedavi	Metotreksat	30	50,0%
	Adalimumab	6	20,0%
	Etanercept	4	13,3%
	Sertrolizumab	2	6,7%
	Ustekinumab	6	20,0%
	Sekukinumab	10	33,3%
	İksekizumab	2	6,7%

Metotreksat başlanan hastaların başlangıç PAŞİ medyan skorları 8,8 (7-17) iken 24 haftalık tedavi sonrası 2,6 (1,3-7,1) saptandı. Biyolojik ajan başlanan hastaların başlangıç PAŞİ medyan skorları 15,1 (10,8-20,5) iken 24 haftalık tedavi sonrası 1,1(0-3,1) saptandı. Biyolojik ajan tedavisi alan grubun tedavi öncesi PAŞİ medyan skorları metotreksat alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, tedavi sonrası ise istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (sırasıyla p=0,001; p=0,012). Metotreksat tedavisi alan grubun PAŞİ yanıtı %70,5 ve 13'ü (%43,3) PAŞİ75 yanıtına ulaşmış iken biyolojik ajan başlanan grubun PAŞİ yanıtı %95,5 ve 25'i (%83,3) PAŞİ75 yanıtına ulaşmıştı. Biyolojik ajan tedavisi alan grubun tedavi ile PAŞİ yanıtı % değişimi ve PAŞİ75 yanıtına ulaşma oranı metotreksat tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (her ikisi için p=0,001). (Tablo 4)

Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ skorları

		Metotreksat Grubu (n = 30)	**Biyolojik Ajan Grubu (n = 30)**	P
PAŞİ Medyan (ÇAA)	Tedavi öncesi	8,8 (7-17)	15,1 (10,8-20,5)	0,001
	Tedavi sonrası	2,6 (1,3-7,1)	1,1 (0-3,1)	0,012
PAŞİ yanıtı (%)		70,5 (37,3-93,3)	95,5 (82,75-100)	0,001
PAŞİ75 yanıtına ulaşma n (%)		13 (43,3%)	25 (83,3%)	0,001

ÇAA, çeyrekler arası aralık

Metotreksat başlanan grupta hastaların 15'inin (%50) anksiyete şiddeti minimal, 5'inin (%16,7) hafif, 7'sinin (%23,3) orta, 3'ünün (%10) şiddetliydi. Hastaların 10'u (%33,3) anksiyözdü. Biyolojik ajan başlanan grupta hastaların 14'ünün (%46,7) anksiyete şiddeti minimal, 5'inin (%16,7) hafif, 7'sinin (%23,3) orta, 4'ünün (%13,3) şiddetliydi. Hastaların 11'i (%36,6) anksiyözdü. İki grubun anksiyöz hasta sayıları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,747). Metotreksat başlanan grubun BAÖ medyan skorları tedavi öncesi 7,5 (3,75-18) iken tedavi sonrası 5 (2-9,5) olarak saptandı. Biyolojik ajan başlanan grubun BAÖ medyan skorları tedavi öncesi 9 (3-19,75) iken tedavi sonrası 5,5 (1-11,5) olarak saptandı. Tedavi sonrası her iki grupta

da BAÖ skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (metotreksat grubu için p=0,004; biyolojik ajan grubu için p<0,001). (Tablo 5)

Metotreksat başlanan grupta hastaların 12'sinin (%40) depresyon şiddeti minimal, 12'sinin (%40) hafif, 4'ünün (%13,3) orta, 2'sinin (%6,7) şiddetliydi. Hastaların 6'sı (%20) depresifti. Biyolojik tedavi başlanan grupta hastaların 11'inin (%36,7) depresyon şiddeti minimal, 6'sının (%20) hafif, 10'unun (%33,3) orta, 3'ünün (%10) şiddetliydi. Hastaların 13'ü (%43,3) depresifti. İki grubun depresif hasta sayıları karşılaştırıldığında biyolojik ajan başlanan gruptaki depresif hasta sayısı istatistiksel anlamlılığa yakın olarak daha yüksekti (p=0,052). Metotreksat başlanan grubun BDÖ medyan skorları tedavi öncesi 10 (7,75-14,5) iken tedavi sonrası 7 (3-10,75) olarak saptandı. Biyolojik ajan başlanan grubun BDÖ medyan skorları tedavi öncesi 15,5 (6,25-20,25) iken tedavi sonrası 8 (2-10) olarak saptandı. Tedavi sonrası her iki grupta da BDÖ skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (metotreksat grubu için p=0,001; biyolojik ajan grubu için p<0,001). (Tablo 5)

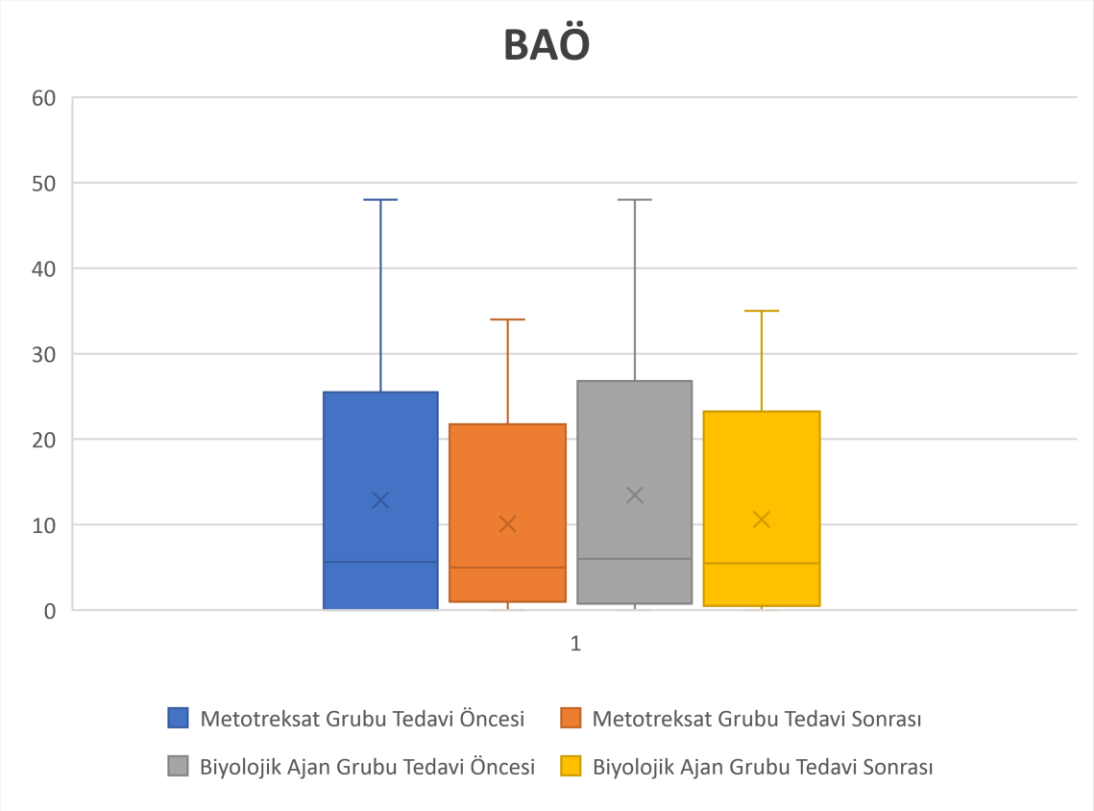
Tablo 5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Beck Anksiyete Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği skorları

		Metoreksat Grubu (n = 30)	**Biyolojik Ajan Grubu (n = 30)**	P
BAÖ skoru Medyan (ÇAA)	Tedavi öncesi	7,5 (3,75-18)	9 (3-19,75)	0,965
	Tedavi sonrası	5 (2-9,5)	5,5 (1-11,5)	0,772
	P	0,004	<0,001	
Anksiyete şiddeti n (%)	Minimal	15 (50,0%)	14 (46,7%)	1,000
	Hafif	5 (16,7%)	5 (16,7%)	
	Orta	7 (23,3%)	7 (23,3%)	
	Şiddetli	3 (10,0%)	4 (13,3%)	
Anksiyöz n (%)		10 (33,3%)	11 (36,6%)	0,787
BDÖ skoru Medyan (ÇAA)	Tedavi öncesi	10 (7,75-14,5)	15,5 (6,25-20,25)	0,407
	Tedavi sonrası	7 (3-10,75)	8 (2-10)	0,853
	P	0,001	<0,001	

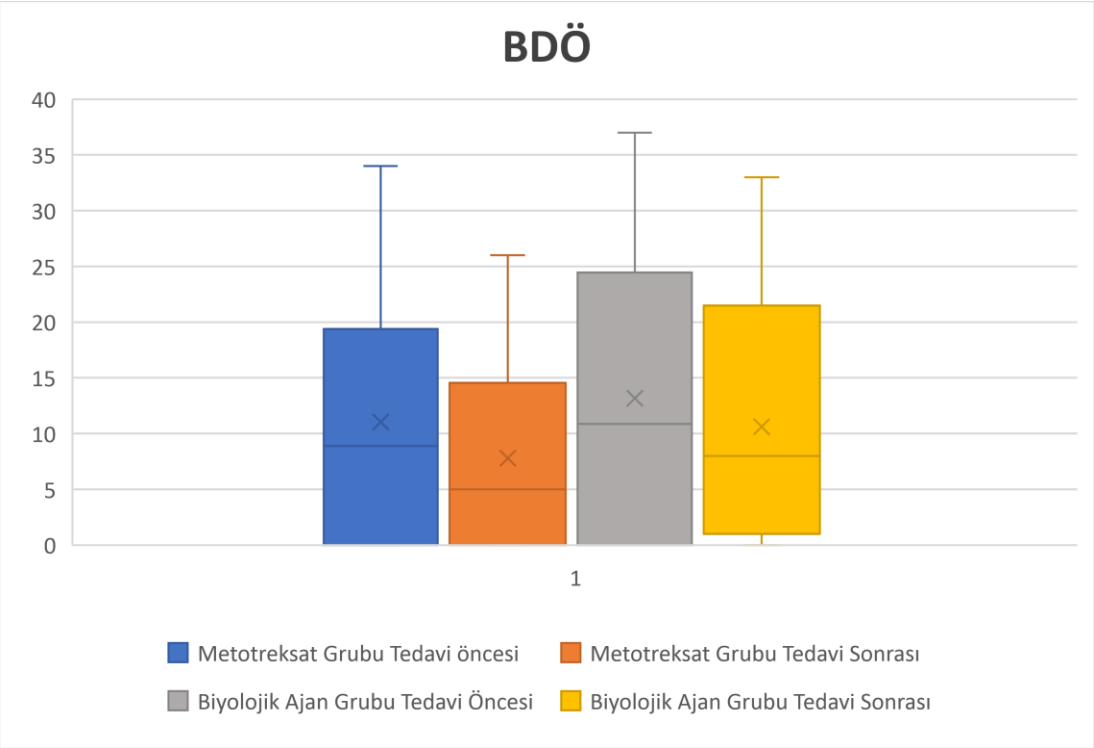
Depresyon şiddeti n (%)	Minimal	12 (40%)	11 (36,7%)	0,185
	Hafif	12 (40%)	6 (20,0%)	
	Orta	4 (13,3%)	10 (33,3%)	
	Şiddetli	2 (6,7%)	3 (10,0%)	
Depresif n (%)		6 (20%)	13 (43,3%)	0,052

ÇAA, çeyrekler arası aralık

Şekil 1. İki tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası BAÖ skor dağılımları



Şekil 2. İki tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası BDÖ skor dağılımları



Metotreksat başlanan hastaların başlangıç DYKİ medyan skorları 9 (5,8-15,3) iken 24 haftalık tedavi sonrası 3,5 (1-8,5) saptandı. Biyolojik ajan başlanan hastaların başlangıç DYKİ medyan skorları 11,5 (5,8-16) iken 24 haftalık tedavi sonrası 0,5 (0-3) saptandı. Tedavi sonrası her iki grupta da DYKİ skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (her ikisi için $p<0,001$). Tedavi sonrası DYKİ medyan skorları biyolojik ajan tedavisi alan grupta metotreksat tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,001$). (Tablo 6)

Metotreksat başlanan hastaların başlangıç serum TNF-α medyan düzeyleri 5,67 pg/ml (3,50-9,30) iken 24 haftalık tedavi sonrası 5,57 pg/ml (3,82-7,05) saptandı. Biyolojik ajan başlanan hastaların başlangıç serum TNF-α medyan düzeyleri 6,76 pg/ml (4,37-8,74) iken 24 haftalık tedavi sonrası 5,63 pg/ml (3,64-12,4) saptandı. Tedavi sonrası biyolojik ajan tedavisi alan grupta TNF-α serum düzeylerinde düşüş daha fazla olmakla birlikte ne metotreksat grubunda ne de biyolojik ajan grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,168$, $p=0,888$). (Tablo 6)

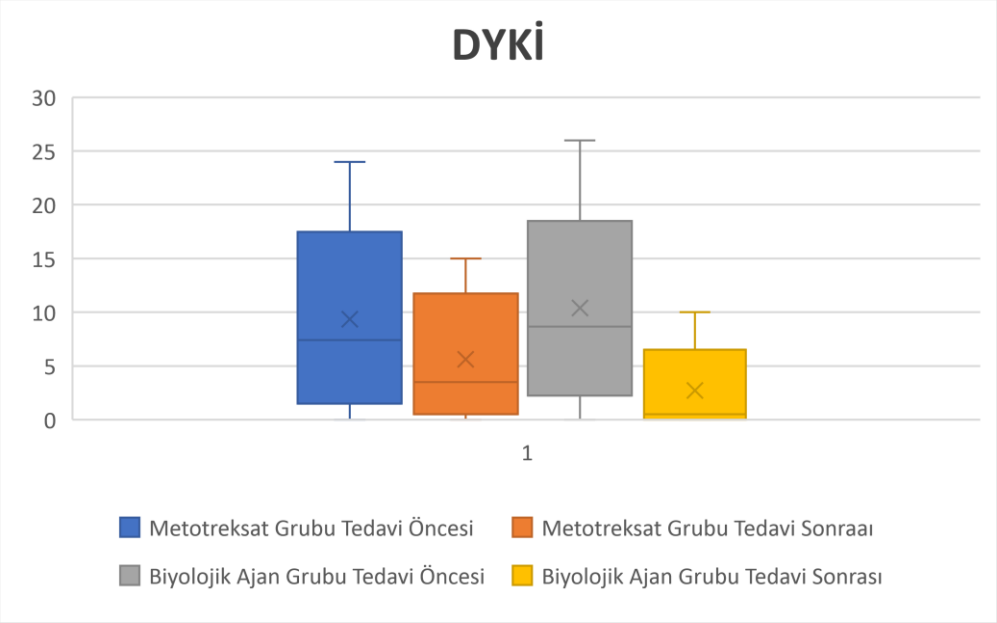
Metotreksat başlanan hastaların başlangıç serum CRP medyan düzeyleri 2,65 mg/L (1,70-6,10) iken 24 haftalık tedavi sonrası 1,7 mg/L (1,38-4,70) saptandı. Biyolojik ajan başlanan hastaların başlangıç serum CRP medyan düzeyleri 2,4 mg/L (0,98-4,90) iken 24 haftalık tedavi sonrası 1,75 mg/L (0,70-2,85) saptandı. Her iki grubun serum CRP düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (her ikisi için p=0,001). (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi skorları ve enflamasyon parametreleri

		Metotreksat Grubu (n = 30)	**Biyolojik Grubu (n = 30)**	P
DYKİ Medyan (ÇAA)	Tedavi öncesi	9 (5,8-15,3)	11,5 (5,8-16)	0,689
	Tedavi sonrası	3,5 (1-8,5)	0,5 (0-3)	0,001
	p	<0,001	<0,001	
TNF-α (pg/ml) Medyan (ÇAA)	Tedavi öncesi	5,67 (3,50-9,30)	6,76 (4,37-8,74)	0,379
	Tedavi sonrası	5,57 (3,82-7,05)	5,63 (3,64-12,4)	0,304
	p	0,168	0,888	
CRP (mg/L) Medyan (ÇAA)	Tedavi öncesi	2,65 (1,70-6,10)	2,40 (0,98-4,90)	0,657
	Tedavi sonrası	1,70 (1,38-4,70)	1,75 (0,70-2,85)	0,198
	p	0,001	0,001	

ÇAA, çeyrekler arası aralık

Şekil 3. İki tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası DYKİ skor dağılımları



Biyolojik ajan ve metotreksat tedavisi alan hastaların tedavi sonrası BAÖ ve BDÖ skorlarındaki düşüş karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 7)

Biyolojik ajan ve metotreksat tedavisi alan hastaların tedavi sonrası DYKİ skorlarındaki düşüş karşılaştırıldığında, biyolojik ajan tedavisi alan gruptaki düşüş metotreksat tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,007). (Tablo 7)

Biyolojik ajan ve metotreksat tedavisi alan hastaların tedavi sonrası serum TNF-α ve CRP düzeylerindeki düşüş karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 7)

Tablo 7. İki tedavi grubunun tedavi sonrası tüm parametrelerinin değişimlerinin karşılaştırılması

	Metoreksat Grubu (n = 30)		**Biyolojik Ajan Grubu (n = 30)**		
Değişim	Medyan	ÇAA	Medyan	ÇAA	P
BAÖ	4	1,75-6,25	3	1-5,25	0,603
BDÖ	4,5	0,75-8,5	6	2-10	0,207

PAŞİ yanıtı (%)	70,5	37,25-93,25	95,5	82,75-100	0,001
DYKİ	5	3-8,25	8,5	4-15	0,007
TNF-α (pg/ml)	0,565	-0,78-1,55	0,63	-2,15-2,21	0,641
CRP (mg/L)	0,35	-0,025	0,6	-0,15-2,98	0,478

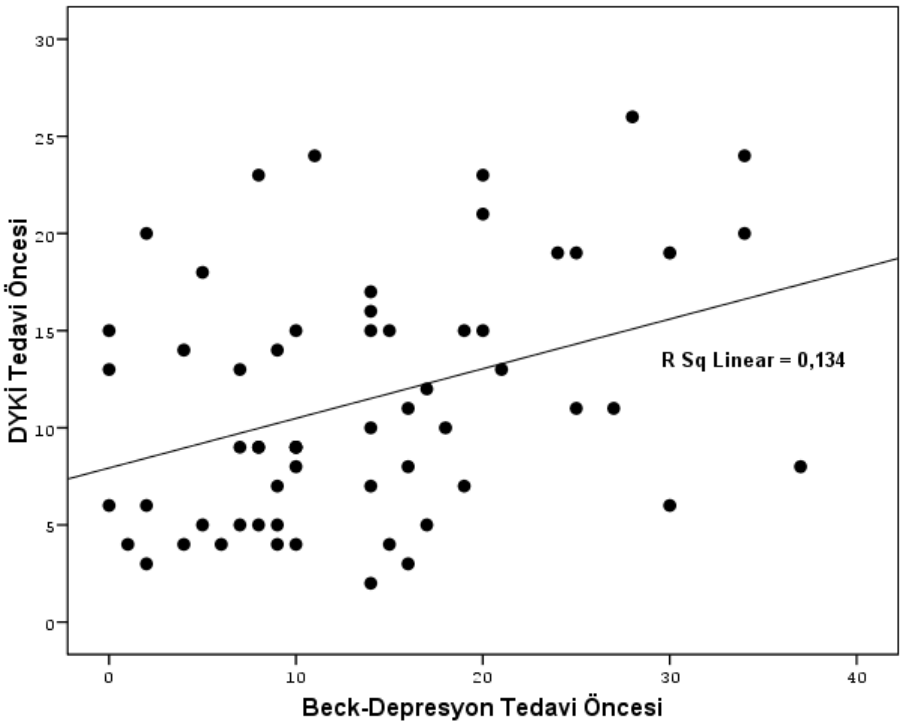
ÇAA, çeyrekler arası aralık

Tüm gruplardaki hastaların tedavi öncesi BDÖ ve BAÖ medyan skorları korelasyonları değerlendirildiğinde, sadece BDÖ medyan skorları ile DYKİ medyan skorları (r=0,351, p=0,006) ve serum TNF-α medyan düzeyleri (r=0,301, p=0,019) arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. PAŞİ skorları ve serum CRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0,05). (Tablo 8)

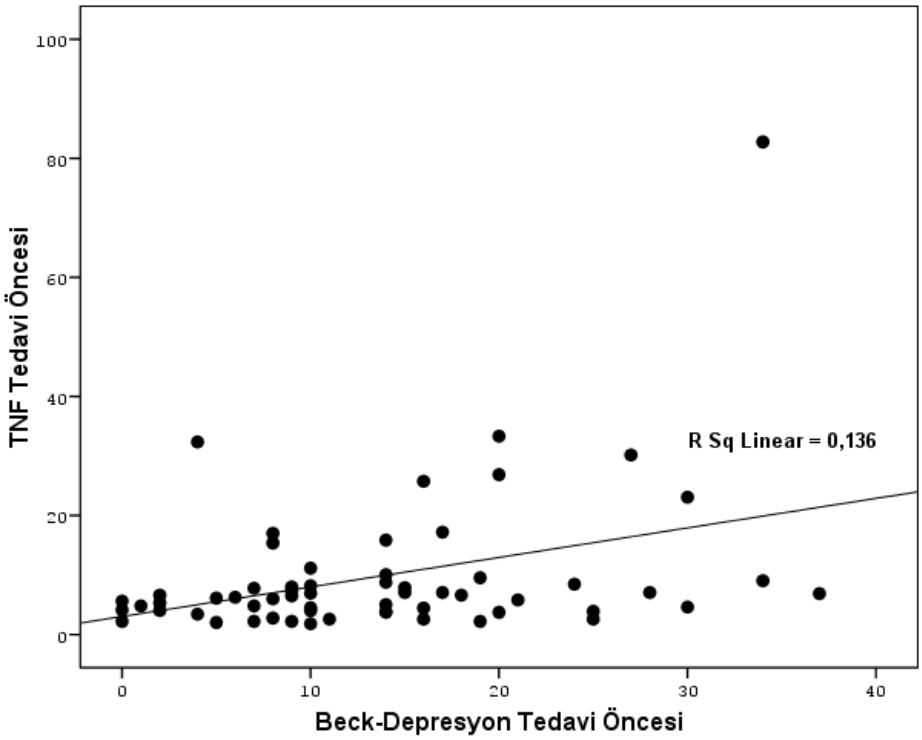
Tablo 8. Tedavi öncesi BAÖ ve BDÖ skorlarının diğer parametrelerle korelasyonları

	Tedavi Öncesi			
	BAÖ		**BDÖ**	
	R	P	r	p
PAŞİ	0,035	0,789	0,153	0,243
DYKİ	0,195	0,136	0,351	0,006
TNF-α (pg/ml)	0,245	0,059	0,301	0,019
CRP (mg/L)	-0,162	0,217	-0,001	0,993

Şekil 4. Tedavi öncesi BDÖ ve DYKİ skorları arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 5. Tedavi öncesi BDÖ skorları ve serum TNF-α düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği

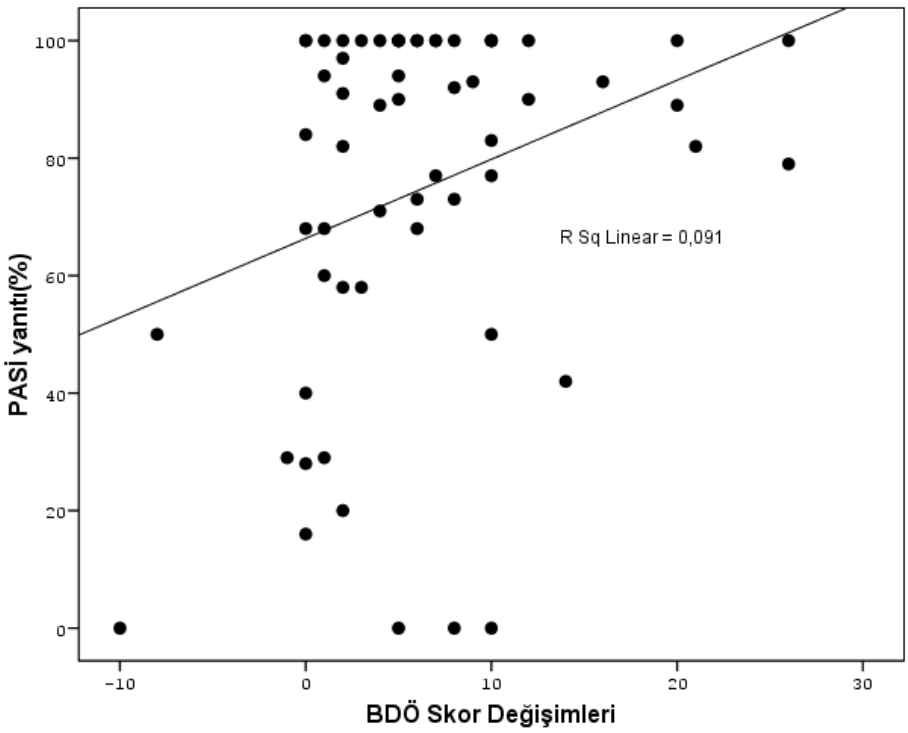


Tüm gruplardaki hastaların tedavi sonrası BAÖ ve BDÖ skor değişimlerinin, diğer parametrelerle Spearman korelasyonu incelendiğinde, sadece BDÖ skorundaki düşüşün, PAŞİ yanıtı (r=0,267, p=0,039) ve DYKİ skorundaki düşüşle (r=0,385, p=0,002) korelasyonu pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Serum TNF-α düzeyleri ve CRP düzeyleri değişimiyle istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0,05). (Tablo 9)

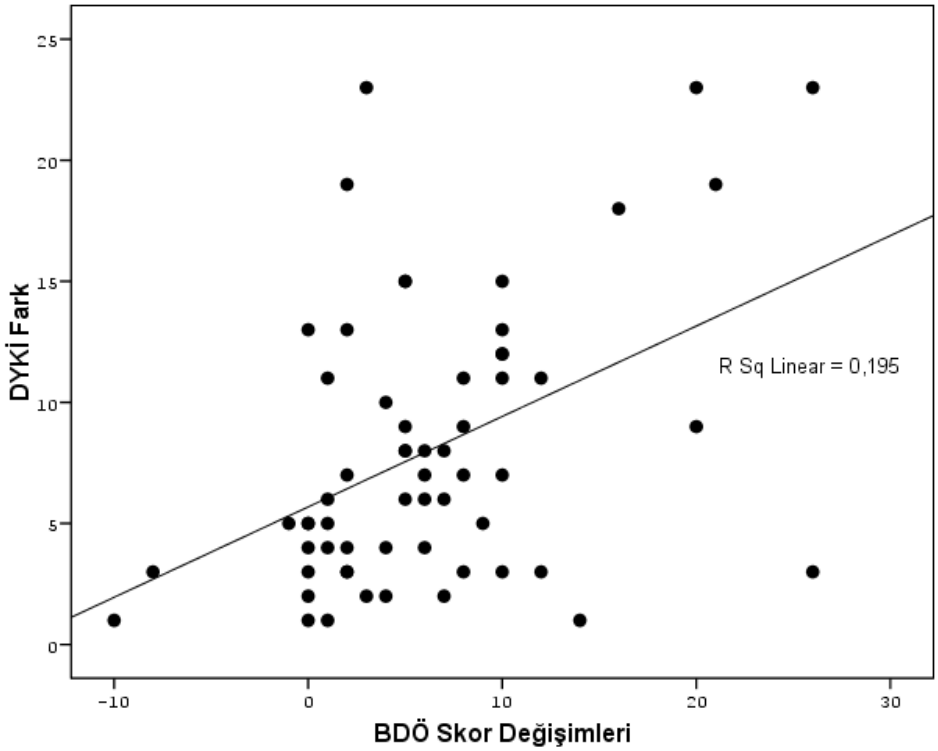
Tablo 9. Tedavi sonrası BAÖ ve BDÖ skorları değişiminin diğer parametrelerin değişimi ile korelasyonları

	BAÖ skor değişimleri		**BDÖ skor değişimleri**	
Değişim	R	P	R	p
PAŞİ yanıtı (%)	0,092	0,483	0,267	0,039
DYKİ	0,179	0,172	0,385	0,002
TNF-α (pg/ml)	-0,055	0,677	-0,003	0,984
CRP (mg/L)	0,014	0,916	0,138	0,294

Şekil 6. Tedavi sonrası BDÖ skorları değişiminin PAŞİ yanıtı ile korelasyon grafiği



Şekil 7. Tedavi sonrası BDÖ ve DYKİ skorları değişiminin korelasyon grafiği



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada biyolojik ajan ve metotreksat tedavilerinin anksiyete ve depresyon semptomları üzerine benzer etkileri olduğunu gösterilmiş, biyolojik ajanlarla tedavinin hastaların yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerinin metotreksat tedavisine oranla daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Her iki gruptaki tedavilerin hastalığın etiyopatogenezinde rol oynanan enflamatuvar parametreleri azalttığı gösterilse de bu parametrelerdeki değişimlerle depresyon ve anksiyete semptomlarındaki değişim arasında korelasyon bulunamamıştır.

Deri ve zihin arasındaki bağlantı oldukça karmaşıktır. Psoriasis ve depresyon arasındaki bağlantı biliniyor olsa da, tüm bağlantı yolakları henüz netlik kazanmamıştır. Psoriasis semptomları, hastanın sadece derisini değil genel iyilik halini, kişinin psikososyal durumunu da etkilemektedir. Dış görünüş ile ilişkili endişe, utanç, emosyonel stres, düşük özgüven, stigmatizasyon, sosyal dışlanma, işle ilişkili problemler gibi birçok psikolojik bulgu ve semptom gerçekte depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir (61, 62). Psikososyal faktörler dışında, immun ve enflamatuvar disregülasyon da psoriasiste izlenen komorbiditelerin etiyolojisinde rol oynamaktadır. Depresyon patogenezinde suçlanan ana mekanizma monoaminler (serotonin, norepinefrin, dopamin), gamma-aminobütrik asit (GABA) ve glutamat gibi nörotransmitterlerin disfonksiyonudur. Ek olarak kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve hiperkortizolemi de patogenezde rol oynamaktadır (63). Öte yandan, son yıllarda psoriasis ve depresyonunun ortak sitokinler üzerinden benzer enflamatuvar mekanizmaları paylaştığı ortaya çıkmıştır. Kan beyin bariyerini aşan bu enflamatuvar sitokinler, depresyon patogenezinde rol oynayan tüm yolakları etkilemektedir. Nörotransmitter metabolizması, nöroendokrin fonksiyon , hatta nöroplastisisite enflamatuvar sitokinlerden etkilenmektedir (64). Zihin ve enflamasyon arasındaki bu ilişki, sitokinleri hedef alan ajanların depresyon tedavisinde etkili olup olamayacağı sorusunu akla getirmiştir. Kronik enflamatuvar hastalıklarda anti-sitokin tedavilerin antidepresan etkisinin araştırıldığı, 20 çalışmayı içeren bir derleme ve meta-analizde, anti-sitokin tedaviler depresif semptomlarda anlamlı düzelme göstermişlerdir. En çok çalışılan grup anti-TNF ilaçlardır. Cinsiyet,yaş ve çalışma süresi ile anti-sitokinlerin antidepresan etkileri arasında da ilişki saptanamamıştır (65). Psoriasis patogenezinde

rol alan proenflammatuvar sitokinleri hedef alan biyolojik ajanlar da metotreksat gibi konvansiyonel sistemik ilaçlar da psoriasis tedavisinde önemli rol oynamaktadır.

Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların depresyon ve anksiyete semptomları üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma literatürde mevcuttur. Etanerseptin plasebo ile karşılaştırıldığı 618 hasta içeren 12 haftalık çalışmada, etanersept grubunun büyük çoğunluğunda Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) skorlarında en az %50 düzelme görülmüştür (66). Bir diğer etanersept çalışmasında 133 hastanın 24 haftalık sürede Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ-A, HADÖ-D) skorlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir (67). Adalimumabın plasebo ile karşılaştırıldığı 96 hasta içeren 12 haftalık çalışmada, adalimumab grubunda Zung Depresyon Ölçeği skorlarında ek 6 puanlık düşüş görülmüştür (68). Ustekinumabın plasebo ile karşılaştırıldığı 1230 hasta içeren 24 haftalık çalışmada, ustekinumab grubunda HADÖ-A ve HADÖ-D skorlarında anlamlı düşüş görülmüştür (69). Bir diğer ustekinumab çalışmasında PAŞİ75 yanıtına ulaşan 15 hastanın BDÖ ve HAM-D skorlarında anlamlı düşüş gözlenmiştir (70). İksekizumabın plasebo ile karşılaştırıldığı Hızlı Depresif Belirti Envanteri Özbildirim Formuna göre orta-ciddi komorbid depresyon semptomu gösteren 320 hastanın 12 hafta boyunca değerlendirildiği çalışmada, iksekizumab grubu skorlarında anlamlı düşüş olmuş, depresif semptomlarında yüksek oranda remisyon gözlenmiştir (71). Yaklaşık 12.000 hasta içeren PSOLAR çalışmasında, HADÖ-D kullanılarak tedavi sırasında depresyon ve depresif semptomlar insidansı takip edilmiştir. Tüm konvansiyonel sistemik ilaçlar tek grupta incelenmiştir. Bu çalışmada biyolojiklerin depresif semptom geliştirme riski, konvansiyel sistemik ilaçlara göre daha az bulunmuştur (HR, 0.76; p=0.0367). Biyolojik ajanlar içerisinde ise sadece adalimumabın depresif semptom geliştirme riski konvansiyonel sistemik ilaçlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (HR, 0.63; p=0.0034) (72).

Metotreksat ve biyolojik ajanların depresyon ve anksiyete semptomlarını birebir karşılaştıran çalışmalar literatürde romatoid artritli hastalar üzerinde bulunmaktadır. Miwa ve ark. romatoid artritli hastalarda metotreksat ve infliksimab tedavilerinin depresif semptomlar üzerine etkisini karşılaştırdıkları çalışmada, hastalar 6 ay boyunca takip edilmiş, başlangıçta ve tedavinin 6. ayında HAM-D doldurulmuştur

(73). Toplam 60 hasta infliksimab grubuna, 53 hasta ise metotreksat grubuna dahil edilmiştir. Her iki grupta da HAM-D skorlarında anlamlı düşme gözlenmiş, fakat tedaviler arasında anlamlı fark bulunamamıştır (73). Yine romatoid artritli hastalarda yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, etanersept ve metotreksat kombinasyonunun etkileri, sadece metotreksat kullanan hastalarla karşılaştırılmış, her iki grupta da HADÖ-A, HADÖ-D skorlarında anlamlı düşme saptanmasına rağmen, iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (74). Bizim çalışmamızda da her iki grup 24 hafta boyunca izlenmiş, her iki tedavi de depresyon ve anksiyete semptomlarını anlamlı derecede azaltmıştır, fakat tedaviler arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Biyolojik ajanlarla karşılaştırıldığında metotreksat tedavisi de depresyon ve anksiyete semptomlarını düşürmede biyolojik ajanlar kadar etkili görünmektedir.

Psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik ajanların yaşam kalitesine etkilerini karşılaştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. İsviçre'de yapılan bir çalışmada ulusal kayıt sistemine kayıtlı 334 hasta incelenmiştir. Bu hastaların 145'i biyolojik ajan, 151'i ise konvansiyonel sistemik ilaç kullanmıştır. 12 aylık süreçte biyolojik ajanlar konvansiyonel sistemik ilaçlara göre DYKİ skorlarını daha anlamlı düşürmüştür. Bu durum biyolojik ajanların daha uzun aralıklarla takibi, daha az enjeksiyon sayısı ve daha tolere edilebilir olmalarıyla açıklanmıştır (75). Danimarka, Finlandiya ve İsveç'in psoriasis kayıt sistemlerindeki verilere dayanarak yapılan bir çalışmada, en düşük DYKİ skoruna topikal ajan ve sistemik ve/veya 12 aydan kısa süreli biyolojik ajan kullananlara kıyasla, 12 aydır biyolojik ajan kullanan hastalar sahiptir (76). Metotreksatın infliksimab, adalimumab ve briakinumabla ayrı ayrı karşılaştırdığı çalışmalarda biyolojik ajanların her biri DYKİ skorlarını metotreksattan daha anlamlı düşürmüşlerdir (77-79). Biyolojiklerle tedavi edilen psoriasis hastalarında yaşam kalitesini inceleyen, 34 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir sistematik derlemede, biyolojik ajanlar konvansiyonel sistemik ilaçlara göre DYKİ skorlarını daha anlamlı düşürmüştür (80). Bizim çalışmamızda her iki tedavinin de yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olmakla birlikte, biyolojik ajanların yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri daha belirgin yüksektir. Bu bulgu hekimlerin biyolojik ajan tercihleri açısından da değerli bir bulgudur. Sağlık sigortaları bu ilaçlar reçete edilirken DYKİ skorlarından çok PAŞİ skorlarını ön plana almaktadır. Fakat düşük PAŞİ skoruna

sahip hastaların bile yaşam kalitesinin ciddi ölçüde olumsuz etkilenebileceği ve bu hastaların da biyolojik ajanlardan fayda sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Psoriasisin patogenezinde proenflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı gösterildiğinde, enflamatuvar belirteçlerin özellikle akut faz reaktanlarının hastalık şiddeti ve takibinde kullanımı gündeme gelmiştir. CRP'nin psoriasisteki yerini 32 çalışmayla inceleyen bir derlemede, çoğu çalışmada metodolojik eksiklikler bulunmakla birlikte psoriasis hastalarında CRP yüksekliğini destekleyen çalışmalar daha fazladır. Tedavi sonrası CRP düzeylerini inceleyen çalışmalarda da tedavi seçeneği ne olursa olsun, anlamlı düşüşler görülmüştür (81). Çalışmamızda her iki tedavi grubu da serum CRP düzeylerini anlamlı derecede düşürmüştür. Bu bulgu literatürle uyumludur. İki tedavi grubu birbiriyle karşılaştırıldığında ise, ikisi arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Sistemik tedavilerin enflamatuvar belirteçler üzerine etkilerinin araştırıldığı 43 hastalık bir çalışmada, biyolojik tedavi alan hastalarda konvansiyonel sistemik tedavi alan hastalara göre daha anlamlı CRP düşüşü gözlenmiştir (82). Tedavi seçeneklerinin enflamatuvar yük üzerine etkilerini birbirleriyle karşılaştıran çok fazla yayın bulunmamakla birlikte, var olan çalışmaların heterojen ve küçük örneklem grubuna sahip olması nedeniyle bu alanda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda başlangıç PAŞİ skorları yani hastalık şiddeti ile BAÖ ve BDÖ skorları arasında korelasyon saptanamamıştır. Menter ve ark. adalimumabın depresif semptomlar üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada depresyon ölçek skorları ve hastalık şiddeti arasında korelasyon saptananamıştır (68). Yine Kim ve ark. ustekinumabın depresif semptomlar üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada da hastalık şiddeti ile depresyon ölçek skorları arasında ilişki bulunamamıştır (70). Bu bulgular görünür alan, genital bölge, palmoplantar lokalizayon gibi özel durumların PAŞİ skorlama sisteminde yer almaması ile açıklanabilir. Bazı çalışmalarda ise hastalık şiddeti ile depresyon ölçek skorları arasında korelasyon anlamlı bulunmuştur (67, 69). Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar hasta popülasyonlarının farklı olmasından veya kullanılan ölçeklerin farklı olmasından kaynaklanabilir. Fakat psoriasis hastalarında depresif semptomlar ve klinik depresyonun prevalans ve

olasılığını araştıran, 98 çalışmanın incelendiği bir sistematik derleme ve meta-analizde de psoriasis hastalarında ölçeklere göre depresif semptomların oranı, PAŞİ'den bağımsız olarak bulunmuştur (38). Erişkin psoriasis hastalarında yaşam kalitesinin belirleyicileri ve psikolojik durumun araştırıldığı, 102 hastayla yürütülen bir başka çalışmada; depresyon, anksiyete ve stres semptomlarının varlığı ve şiddetini ölçen DASS-42 skorlarıyla hastalık şiddeti arasında ilişki saptananmamıştır (83). Stigmatizayonun psoriasis hastalarında psikososyal parametrelere etkisinin araştırıldığı, 115 hastayla yürütülen bir diğer çalışmada da , depresyon ve anskiyete semptomlarını ölçen HADÖ-A ve HADÖ-D skorları ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır (84). Bu durum PAŞİ skorlarının hastanın psikolojik iyilik halini öngörmede tek başına yeterli olmadığının göstergesi olabilir.

Çalışmamızda başlangıç BDÖ skorları ile serum TNF-α düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Fakat BAÖ skorları ile serum TNF -α düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu farklılık son yıllarda depresyonun TNF ilişkili bir süreç olduğunun kanıtlarının bulunmasıyla açıklanabilir. Major depresyon için DSM tanı kriterlerini karşılayan hastaların sitokin düzeylerinin incelendiği , 58 çalışma içeren bir meta-analizde depresyon tanılı hastalarda TNF-α ve IL-6 düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur (6). Bu bulgu çalışmamızdaki sonuçları destekler niteliktedir. Anksiyete enflamasyon ilişkisi ise az çalışılmıştır. Enflamatuvar sitokinlerin generalize anksiyete hastalığı ile ilişkisini araştıran ,14 çalışmanın incelendiği bir derleme ve meta-analizde sadece CRP çalışmaları metanalize yeterli veri sunabilmiş, serum CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (85). Fakat bu veri de küçük örneklem boyutuna sahip az kaliteli çalışmalardan elde edilen bulgulara dayanmaktadır (85). Büyük örneklem boyutuna sahip iki çalışmadan birinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (85). Diğer enflamatuvar sitokinler kesitsel olarak küçük örneklemlerle az sayıda çalışmada incelenmiş olup, bulgular karışıktır. Bazı çalışmalar anksiyöz hastalarda TNF-α seviyelerini daha yüksek saptamış olup en geniş çalışmada fark bulunamamıştır (86). Bizim çalışmamızda da başlangıç BAÖ skorları ile enflamatuvar parametreler arasında da, bu parametrelerin tedavilerle değişiminde de anlamlı ilişki saptanamamıştır. Anksiyete enflamasyon ilişkisini inceleyen daha geniş ölçekli, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda başlangıç BDÖ skorları ile DYKİ skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu literatürdeki birçok çalışma ile uyumludur. Mahmutovic ve ark. tarafından 56 psoriasis hastasının dahil edildiği çalışmada, BDÖ kullanılarak saptanan depresyon skorlarının yaşam kalitesinin 4 farklı alanıyla da korele olduğu saptanmıştır (87). Hindistan'da 80 psoriasis hastasının dahil edildiği, depresyon ve anksiyete semptomlarını ölçmek için PHQ-9,GAD-7 ölçeklerinin kullanıldığı bir çalışmada, komorbid depresif ve anksiyöz hastaların yaşam kaliteleri anlamlı derecede olumsuz etkilenmiştir (88). 83 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada, BDÖ kullanılarak bildirilen depresyon varlığı, Skindex-29 ölçeği ile değerlendirilen yaşam kalitesinde belirleyici faktör olarak saptanmıştır (89). Psoriasis hastalarının yaşam kalitesinde depresyonun rolünü inceleyen , 265 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama DYKİ skoru 10,8±7,1 olarak saptanmış ve depresif semptomları ölçmek için kullanılan CES-D skorlarıyla istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (90). Erişkin psoriasis hastalarında yaşam kalitesinin belirleyicileri ve psikolojik durumun araştırıldığı, 102 hastayla yürütülen bir başka çalışmada; depresyon, anksiyete ve stres semptomlarının varlığı ve şiddetini ölçen DASS-42 skorlarıyla DYKİ skorları istatistiksel olarak pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (83). Çalışmamızda her iki skorun tedavi sonrası değişimleri karşılaştırıldığında da BDÖ skor değişimleri ile DYKİ skor değişimleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda ne başlangıç BAÖ skorları ve DYKİ skorları ne de değişimleri arasında ilişki saptanamamıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda ise anksiyete skorları ne kadar yüksekse hastanın yaşam kalitesi o kadar olumsuz etkilenmektedir (83, 84, 91).

Çalışmamızda hastaların depresif semptomlarındaki düşüş ile fiziksel semptomların iyileşmesi (PAŞİ skorları) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç bazı çalışmalarda benzer şekilde saptanırken (68, 69, 71, 92), bazı çalışmalarda PAŞİ yanıtı ile depresif semptomlardaki düşüş arasında korelasyon gösterilememiştir (66, 70). Çalışmalar arası bu farklılıklar hasta popülasyonlarının ve kullanılan ölçeklerin farklılığından kaynaklanabilir. Kronik enflamatuvar hastalıklarda anti-sitokin tedavilerin antidepresan etkisinin araştırıldığı, 20 çalışmayı içeren bir derleme ve meta-analizde, depresif semptomlardaki düzelme ile fiziksel düzelme arasında ilişki bulunamamıştır (65). Bizim çalışmamızda gösterilen depresif

semptomlardaki düzelme ile PAŞİ yanıtları arasındaki ilişkinin anlamlı olması bu tedavilerin depresif semptomları indirekt olarak etkilediğini gösterebilir. Tam tersini saptayan çalışmalarda ise tedavilerin direkt depresif semptomları etkilediği söylenebilir.

Çalışmamızda depresyon ve anksiyete skorlarındaki değişim ile hastaların serum TNF-α ve CRP düzeylerindeki değişim arasında korelasyon gösterilememiştir. Literatürde psoriasis hastalarında enflamasyon parametreleri ile depresyon ve anksiyete semptomlarının değişimini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Griffiths ve ark.'nın yaptığı, psoriasis hastalarında iksekizumabın depresyon ve sistemik enflamasyon üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, serum CRP düzeylerindeki ortalama azalma ile depresyon skorlarındaki ortalama düzelme arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (71). Kim ve ark'nın yaptığı, ustekinumabın depresif semptomlar üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, tedavinin başlangıcında ve PAŞİ75 yanıtına ulaşıldığında hastaların FDG-PET görüntülemeleri yapılmıştır. Çalışmada psoriasisli hastaların başlangıç FDG-PET 'lerinde herhangi spesifik pattern bulunmamış olup, tedavi sonrası da değişiklik göstermemiştir (70). Psoriasis hastalarında serum TNF-α düzeyleri değişimi ile anksiyete ve depresyon skorlarındaki değişimini karşılaştıran çalışma ise bulunmamaktadır. Çalışmamızda depresyon ve anksiyete semptomlarının değişimlerinin serum TNF-α ve CRP düzeyleri ile ilişkili bulunamaması psoriasis hastalarında depresyon ve anksiyete patogenezinde ortak rol oynayan farklı enflamasyon belirteçlerinin işe karışmasından kaynaklanabilir.

Psoriasis tedavilerinin hastaların psikiyatrik komorbiditelerine etkileri incelendiğinde, karşımıza oldukça kompleks bir yapı ortaya çıkmaktadır. Psoriasis hastası, biyolojik ve psikososyal bileşenlerden oluşmaktadır. Bu komorbiditelerin psoriasis ile birlikteliği de multifaktöriyeldir. Genetik predispozisyon, sitokin disregülasyonü ve psikososyal faktörler iç içedir. Tedaviler hastaların fiziksel semptomlarını iyileştirmekle kalmayıp hastaların psikolojik semptomları üzerine de etkilidir. Bu nedenle, psikiyatrik komorbiditelerin yönetimi de tedavi amaçlarımızdan biri olmalıdır. Fakat bu kompleks yapıya tedavilerin hangi yönden etki edebildiğini ön görebilmek için daha geniş ölçekli, daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Görece olarak kısa tedavi süresi bunlardan biridir. Uzun süreli çalışmalar orta-şiddetli psoriasis hastalarında tedavilerin depresyon ve anksiyete üzerine etkilerini gözlemlemek, birbirleriyle karşılaştırmak için gereklidir. Başlangıç ve 24. haftada tüm parametrelerin değerlendirilmesi de depresyon ve anksiyete semptomlarının mı psoriasis semptomlarının mı daha önce düzeldiğini göstermemektedir, zaman akışı analizlerini engellemektedir. Özellikle biyolojik ajan başlanan grubun tedavilerinin heterojen olması, toplam hasta sayısının az olması nedeniyle daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. CRP ve TNF-α dışı sitokinlerin rolünün değerlendirilmemesi de çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Çalışmamız psoriasis hastalarındaki konvansiyonel tedavilerin depresyon ve anskiyete semptomları üzerine etkilerinin biyolojik ajanlarla karşılaştırılması açısından oldukça değerlidir. Depresyon ve anksiyete patogenezinde rol aldığı düşünülen enflamatuvar parametrelerin bu psoriasis hastalarındaki psikiyatrik semptomlarla ilişkisinin değerlendirilmesi bu çalışmanın güçlü yanıdır. Aynı zamanda bildiğimiz kadarıyla bu çalışma psoriasiste metotreksat tedavisinin depresyon ve anksiyete semptomlarına etkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

6. SONUÇLAR

- Psoriasis hastalarında konvansiyonel bir tedavi olan metotreksat ve biyolojik ajanlar depresyon ve anksiyete semptomlarına olumlu etki etmiş olup, iki grubun etkisi birbirleriyle karşılaştırıldığında, iki tedavi arasında anlamlı fark yoktur.
- Psoriasis hastalarında biyolojik ajanların yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri metotreksat tedavisine göre daha fazladır.
- Psoriasis, depresyon ve anksiyetede ortak patogenez olduğu ön görülen enflamasyonun iki önemli belirteci olan serum CRP ve TNF-α düzeyleri, depresyon ve anksiyete semptomlarının değişimi ile ilişkili bulunamamıştır.
- Sonuçların doğrulanabilmesi için örneklem sayısı geniş olan ve takip süresi uzun olan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. Clin Dermatol. 2014;32(3):343-50.

2. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital- based case–control study. Br J Dermatol. 2007;157(1):68-73.

3. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25(6):529-34.

4. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. Australas J Dermatol. 2004;45(3):155-61.

5. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. J Am Acad Dermatol. 2002;47(4):512-8.

6. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry. 2010;67(5):446-57.

7. Jokela M, Virtanen M, Batty GD, Kivimäki M. Inflammation and specific symptoms of depression. JAMA psychiatry. 2016;73(1):87-8.

8. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Affect Disord. 2013;150(3):736-44.

9. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. The Lancet. 2007;370(9583):263-71.

10. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol. 2002;41(4):220-4.

11. Bieber T. Other types of dermatitis. Dermatology 3rd ed Italy: Springer-Werlag. 2009;30:427-31.

12. Je G. elder Jt Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol. 2007.

13. Christophers E. Psoriasis− epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26(4):314-20.

14. SP R. Farber EM: The prevalence of psoriasis in the world. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(1):16-7.

15. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2001;26(4):321-5.

16. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 2 volumes. Transplantation. 2008;85(654).

17. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji 3rd ed İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:758-9.

18. Ergun T. Psoriasisin Etyopatogenezi. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm. 2008;42.

19. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. Annu Rev Immunol. 2014;32:227-55.

20. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-α production. The Journal of experimental medicine. 2005;202(1):135-43.

21. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang Y-H, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. Nature. 2007;449(7162):564-9.

22. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. J Invest Dermatol. 2009;129(1):79-88.

23. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. The Journal of dermatology. 2018;45(3):264-72.

24. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil–keratinocyte crosstalk is an early target of IL- 17A inhibition in psoriasis. Exp Dermatol. 2015;24(7):529-35.

25. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL- 22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. Eur J Immunol. 2006;36(5):1309-23.

26. Martini E, Wikén M, Cheuk S, Sérézal IG, Baharom F, Ståhle M, et al. Dynamic changes in resident and infiltrating epidermal dendritic cells in active and resolved psoriasis. J Invest Dermatol. 2017;137(4):865-73.

27. Bos J, De Rie M, Teunissen M, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br J Dermatol. 2005;152(6):1098-107.

28. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo K-T, Kocher O, Jackman RW, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. The Journal of experimental medicine. 1994;180(3):1141-6.

29. de Jong EM. The course of psoriasis. Clin Dermatol. 1997;15(5):687-92.

30. Gudjonsson J, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol. 2004;135(1):1-8.

31. Moreno-Giménez J, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M. Comorbilidades en psoriasis. Actas Dermosifiliogr. 2010;101:55-61.

32. AKKAYA VB, CEYHAN AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2005;1(13):62-7.

33. Akyol M, Alper S, Atakan N, Baskan EB, Gürer MA, Koç E, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu-2016. Turkderm. 2016;50:2.

34. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. Arthritis Res Ther. 2002;4(4):1-8.

35. Oliveira MdFSPd, Rocha BdO, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol. 2015;90(1):9-20.

36. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58(5):826-50.

37. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA. 2003;289(23):3095-105.

38. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol. 2014;134(6):1542-51.

39. Roque Ferreira B, Pio-Abreu JL, Reis JP, Figueiredo A. Analysis of the prevalence of mental disorders in psoriasis: the relevance of psychiatric assessment in dermatology. Psychiatria Danubina. 2017;29(4):401-6.

40. Ferreira BIRC, Abreu JLPDC, Dos Reis JPG, Figueiredo AMDC. Psoriasis and associated psychiatric disorders: a systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2016;9(6):36.

41. Akay A, Pekcanlar A, Bozdag K, 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.

42. Rieder E, Tausk F. Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments. Int J Dermatol. 2012;51(1):12-26.

43. Kannan S, Heller MM, Lee ES, Koo JY. The role of tumor necrosis factor-alpha and other cytokines in depression: what dermatologists should know. Journal of dermatological treatment. 2013;24(2):148-52.

44. Bougueon K, Misery L. [Depression and psoriasis]. Ann Dermatol Venereol. 2008;135 Suppl 4:S254-8.

45. Regier DA, Narrow WE, Rae DS. The epidemiology of anxiety disorders: The epidemiologic catchment area (ECA) experience. J Psychiatr Res. 1990;24:3-14.

46. Fleming P, Bai J, Pratt M, Sibbald C, Lynde C, Gulliver W. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: a systematic review of observational studies and clinical trials. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(5):798-807.

47. Reich A, Hrehorow E, SzEPIETOWSkI JC. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. Acta Derm Venereol. 2010;90(3):257-63.

48. Heller MM, Lee ES, Koo J. Stress as an influencing factor in psoriasis. Skin Therapy Lett. 2011;16(5):1-4.

49. Devrimci- Ozguven H, Kundakci N, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000;14(4):267-71.

50. Mizara A, Papadopoulos L, McBride S. Core beliefs and psychological distress in patients with psoriasis and atopic eczema attending secondary care: the role of schemas in chronic skin disease. Br J Dermatol. 2012;166(5):986-93.

51. Connor CJ, Liu V, Fiedorowicz JG. Exploring the physiological link between psoriasis and mood disorders. Dermatology research and practice. 2015;2015.

52. Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and Th1-like response in stress-induced anxiety. Cytokine. 1998;10(4):313-8.

53. O'Donovan A, Hughes BM, Slavich GM, Lynch L, Cronin M-T, O'Farrelly C, et al. Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: Evidence for specificity in emotion–biology relationships. Brain Behav Immun. 2010;24(7):1074-7.

54. Hall JM, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological stress and the cutaneous immune response: roles of the HPA axis and the sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis. Dermatology research and practice. 2012;2012.

55. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. The Beck anxiety inventory: psychometric properties. J Cogn Psychother. 1998;12(2):163-72.

56. Beck AT, Steer RA. Beck Anxiety Inventory: BAI: Psychological Corporation; 1993.

57. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin gecerliligi uzerine bit calisma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). Psikoloji Dergisi. 1988;6:118-22.

58. Hisli N. Beck depresyon envanterinin universite ogrencileri icin gecerliligi, guvenilirligi.(A reliability and validity study of Beck Depression Inventory in a university student sample). J Psychol. 1989;7:3-13.

59. Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide yaşam kalitesi. TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. 2003;37(1):16-23.

60. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Turhan Şahin M. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. Int J Dermatol. 2006;45(11):1300-7.

61. McDonough E, Ayearst R, Eder L, Chandran V, Rosen CF, Thavaneswaran A, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. The Journal of rheumatology. 2014;41(5):887-96.

62. Mrowietz U, Chouela E, Mallbris L, Stefanidis D, Marino V, Pedersen R, et al. Pruritus and quality of life in moderate- to- severe plaque psoriasis: post hoc explorative analysis from the PRISTINE study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(6):1114-20.

63. Schatzberg AF, Lindley S. Glucocorticoid antagonists in neuropsychotic disorders. Eur J Pharmacol. 2008;583(2-3):358-64.

64. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol. 2006;27(1):24-31.

65. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones P, Khandaker G. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. Mol Psychiatry. 2018;23(2):335-43.

66. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. The Lancet. 2006;367(9504):29-35.

67. Yang A, Xin X, Yang W, Li M, Li L, Liu X, editors. Etanercept reduces anxiety and depression in psoriasis patients, and sustained depression correlates with reduced therapeutic response to etanercept. Annales de dermatologie et de venereologie; 2019: Elsevier.

68. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Andrew PY, Wu EQ, Gupta SR, et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2010;62(5):812-8.

69. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu M-C, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2010;63(3):457-65.

70. Kim S-J, Park M-Y, Pak K, Han J, Kim G-W, Kim H-S, et al. Improvement of depressive symptoms in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with ustekinumab: an open label trial validated using beck depression inventory, Hamilton depression rating scale measures and 18fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET). Journal of Dermatological Treatment. 2018;29(8):761-8.

71. Griffiths CE, Fava M, Miller AH, Russell J, Ball SG, Xu W, et al. Impact of ixekizumab treatment on depressive symptoms and systemic inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: an integrated analysis of three phase 3 clinical studies. Psychother Psychosom. 2017;86(5):260-7.

72. Strober B, Gooderham M, de Jong EM, Kimball AB, Langley RG, Lakdawala N, et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Am Acad Dermatol. 2018;78(1):70-80.

73. Miwa Y, Isojima S, Saito M, Ikari Y, Kobuna M, Hayashi T, et al. Comparative study of infliximab therapy and methotrexate monotherapy to improve the clinical effect in rheumatoid arthritis patients. Intern Med. 2016;55(18):2581-5.

74. Kekow J, Moots R, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. Ann Rheum Dis. 2010;69(01):222-5.

75. Jungo P, Maul J-T, Djamei V, von Felten S, Kolios AG, Czernielewsk J, et al. Superiority in quality of life improvement of biologics over conventional systemic drugs in a Swiss real-life psoriasis registry. Dermatology. 2016;232(6):655-63.

76. Tennvall GR, HjORTSBERG C, BjARNASON A, GNIADECkI R, HEIkkILä H, Jemec GB, et al. Treatment patterns, treatment satisfaction, severity of disease problems, and quality of life in patients with psoriasis in three Nordic countries. Acta Derm Venereol. 2013;93(4):442-5.

77. Revicki D, Willian M, Saurat JH, Papp K, Ortonne JP, Sexton C, et al. Impact of adalimumab treatment on health- related quality of life and other patient- reported outcomes: results from a 16- week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2008;158(3):549-57.

78. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, Van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate- to- severe plaque psoriasis: results of an open- label, active- controlled, randomized trial (RESTORE1). Br J Dermatol. 2011;165(5):1109-17.

79. Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne J-P, Unnebrink K, Kaul M, et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. N Engl J Med. 2011;365(17):1586-96.

80. Prado G, Nichols A, Florez-White M, Kerdel F. Quality of life in plaque psoriasis patients treated with biologics: A systematic review: 5948. J Am Acad Dermatol. 2018;79(3).

81. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C- reactive protein in psoriasis: a review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(6):700-11.

82. Montaudié H, Albert- Sabonnadière C, Acquacalda E, Fontas E, Danré A, Roux C, et al. Impact of systemic treatment of psoriasis on inflammatory parameters and markers of comorbidities and cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(9):1186-91.

83. Kwan Z, Bong YB, Tan LL, Lim SX, Yong ASW, Ch'ng CC, et al. Determinants of quality of life and psychological status in adults with psoriasis. Archives of dermatological research. 2018;310(5):443-51.

84. 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):11-5.

85. Costello H, Gould RL, Abrol E, Howard R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. BMJ open. 2019;9(7):e027925.

86. Vogelzangs N, Beekman A, De Jonge P, Penninx B. Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort. Translational psychiatry. 2013;3(4):e249-e.

87. Mahmutovic J, Zukic M, Pasalic A, Brankovic S, Jaganjac A, Katana B. Correlation between quality of life and depression among persons suffering from psoriasis. Medical Archives. 2017;71(5):341.

88. Lakshmy S, Balasundaram S, Sarkar S, Audhya M, Subramaniam E. A cross-sectional study of prevalence and implications of depression and anxiety in psoriasis. Indian J Psychol Med. 2015;37(4):434.

89. Lee YW, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KJ. Impact of psoriasis on quality of life: relationship between clinical response to therapy and change in health-related quality of life. Annals of dermatology. 2010;22(4):389-96.

90. Schmitt JM, Ford DE. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. Dermatology. 2007;215(1):17-27.

91. Tee S, Lim Z, Theng C, Chan K, Giam Y. A prospective cross- sectional study of anxiety and depression in patients with psoriasis in Singapore. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(7):1159-64.

92. Elgendi A, Nada H, Maatouk M, Abulghany M, Gulliver W. Depression over psoriasis: assessment of associated relief by addition of adalimumab for the treatment of psoriasis: observational study (DORADO-Ps). Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery. 2015;19(1):15-20.