**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**SEYRANTEPE HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# PRURİGO NODULARİS HASTALARINDA KOMORBİDİTE PREVALANSI VE SİSTEMİK İNFLAMATUVAR PARAMETRELER: BİR VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

**Dr. Cemre Akpulat Tekin**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2025**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**SEYRANTEPE HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# PRURİGO NODULARİS HASTALARINDA KOMORBİDİTE PREVALANSI VE SİSTEMİK İNFLAMATUVAR PARAMETRELER: BİR VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

**Dr. Cemre Akpulat Tekin**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlknur Altunay**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2025**

# İÇİNDEKİLER

**İÇİNDEKİLER** ..... **i**

**KISALTMALAR** ..... **iv**

**TABLO LİSTESİ** ..... **vi**

**ŞEKİL LİSTESİ** ..... **viii**

**ÖZET** ..... **viii**

**ABSTRACT** ..... **x**

**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **1**

**2. GENEL BİLGİLER** ..... **2**

2.1 PRURİGO NODULARİS ..... 2

2.1.1 Tanım ..... 2

2.1.2 Tarihçe ..... 2

2.1.3 Epidemiyoloji ..... 3

2.1.4 Etiyoloji ve Eşlik Eden Hastalıklar ..... 4

2.1.4.1 Eşlik Eden Hastalıklar: ..... 5

**Dermatolojik ve alerjik komorbiditeler:** ..... 5

**Sistemik komorbiditeler:** ..... 5

**Psikiyatrik komorbiditeler:** ..... 6

2.1.5 Patofizyoloji ..... 6

2.1.5.1 Nöral disregülasyon: ..... 6

2.1.5.2 İmmün disregülasyon: ..... 8

2.1.5.3 Fibrotik yanıt: ..... 9

2.1.5.4 Hastalık endotipleri: ..... 10

2.1.6 Klinik Bulgular ve Tanı ..... 11

2.1.7 Psikososyal yük ..... 14

2.1.8 Histopatoloji ..... 15

2.1.9 Tedavi ..... 15

2.2 SİSTEMİK İNLAMATUVAR PARAMETRELER ..... 17
2.2.1 Tanım ..... 17
2.2.2 Sık Kullanılan Sistemik İnflamatuvar Parametreler ..... 18
2.2.3 Dermatolojik Hastalıklarda Sistemik İnflamatuvar İndeksler ..... 20
2.2.4 Total İmmünoglobulin E (İgE) ..... 22
2.3 DEPRESYON, ANKSİYETE ve YAŞAM KALİTESİ ..... 22
2.3.1 Tanım ..... 22
2.3.2 Dermatolojide Depresyon, Anksiyete ve Yaşam Kalitesi ..... 23
**3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 25**
3.1 ETİK KURUL ..... 25
3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ ..... 25
3.2.1 Hasta Seçimi/ Çalışma Grubunun Oluşturulması ..... 25
3.2.2. Çalışma Protokolü ..... 26
3.3 HEMOGRAM BAZLI SİSTEMİK İNFLAMATUVAR İNDEKSLER ..... 27
3.3.1 Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ..... 27
3.3.2 Platelet lenfosit oranı (PLO) ..... 28
3.3.3 Eozinofil lenfosit oranı (ELO) ..... 28
3.3.4 Monosit lenfosit oranı (MLO) ..... 28
3.3.5 Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (Sİİ) ..... 28
3.3.6 Pan-İmmün İnflamasyon Değeri (PİD) ..... 29
3.4 KULLANILAN ÖLÇEKLER ..... 29
3.4.1 Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) ..... 29
3.4.2 Beck Depresyon Envanteri (BDE) ..... 30
3.4.3 Beck Anksiyete Envanteri (BAE) ..... 30
3.4.4 Vizüel Analog Skala (VAS) ..... 31
3.6 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER ..... 31
3.6 ÇIKAR ÇATIŞMASI ..... 32
**4.BULGULAR ..... 33**
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER ..... 33

4.2. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR ..... 38
4.3. PSİKOSOSYAL ETKİLENİM ..... 43
4.4. SİSTEMİK İNFLAMATUVAR PARAMETRELER ve İgE ..... 46
4.4.1. Hasta ve kontrol gruplarının inflamatuvar değerlerinin karşılaştırılması 46
4.4.2. Prurigo nodularis hastalarında sistemik komorbidite varlığına göre inflamatuvar değerlerin karşılaştırılması ..... 48
4.4.3. Kontrol grubunda sistemik komorbidite varlığına göre inflamatuvar değerlerin karşılaştırılması ..... 49
4.4.4. Sistemik komorbiditesi olmayan hasta ve kontrol gruplarının inflamatuvar değerlerinin karşılaştırması ..... 49
4.4.5. Sistemik komorbiditesi olan hasta ve kontrol gruplarının inflamatuvar değerlerinin karşılaştırılması ..... 50
4.4.6. Prurigo nodularis hastalarında sistemik komorbidite varlığını ön görmek için regresyon analizleri ..... 51
4.4.7. Şiddetli Kaşıntıyı (VAS ≥7) Ayırt Etmede İnflamatuvar Parametrelerin ROC Analizi ..... 53
4.5. KORELASYON ANALİZLERİ ..... 54
4.6. BAZI KLİNİK ÖZELLİKLERE GÖRE İNFLAMATUVAR PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI ..... 57
**5. TARTIŞMA ..... 59**
**6. SONUÇLAR ..... 76**
**7. KAYNAKLAR ..... 78**

# KISALTMALAR

**AD:** atopik dermatit

**BAE**: Beck Anksiyete Envanteri

**BDE**: Beck Depresyon Envanteri

**CGRP**: calcitonin gene related peptide (kalsitonin gen ilişkili peptit)

**CRP**: C-reaktif protein

**DM**: diyabetes mellitus

**DSM-5:** The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (ruhsal bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı'nın beşinci baskısı)

**DYKİ**: dermatolojik yaşam kalite indeksi

**ELO**: eozinofil lenfosit oranı

**ESH**: eritrosit sedimentasyon hızı

**ET**: endotelin

**HIV**: human immunodeficiency virus (insan immün yetmezlik virüsü)

**HT**: hipertansiyon

**IFSI**: International Forum for the Study of Itch (kaşıntı araştırmaları uluslararası forumu)

**İgE:** immünoglobülin E

**İL**: interlökin

**LSK**: liken simpleks kronikus

**MetS**: metabolik sendrom

**MLO**: monosit lenfosit oranı

**NGF**: neural growth factor (nöral büyüme faktörü)

**NLO:** nötrofil lenfosit oranı

**PİD**: pan- immün inflamasyon değeri

**PLO**: platelet lenfosit oranı

**PN**: Prurigo nodularis

**Sİİ**: sistemik immün inflamasyon indeksi

**SP:** substance P

**SVO**: serebrovasküler olay

**TKS**: topikal kortikosteroid

**WBC:** white blood cell (beyaz kan küresi)

**VAS**: vizüel analog skala

**VEGF**: vascular endotelial growth factor (vasküler endotelyal büyüme faktörü)

**YK**: yaşam kalitesi

# TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Prurigo nodularis temel tanı kriterleri ..... 12

Tablo 2. Prurigo nodularis'te laboratuvar ve radyolojik değerlendirme ..... 13

Tablo 3. Prurigo nodularis'te karakteristik histolojik bulgular (41) ..... 15

Tablo 4. Prurigo nodularis tedavi seçenekleri (6) ..... 16

Tablo 5. Çeşitli deri hastalıklarında hematolojik inflamatuar belirteçler ..... 21

Tablo 6. Grupların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları ..... 33

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ..... 34

Tablo 8. Hasta grubunda Prurigo nodularis klinik özellikleri ..... 35

Tablo 9. Hasta grubunun lezyon başlama ve tanı konma zamanları ..... 35

Tablo 10. Hastaların VAS skorlarının kesme değerlerine göre sınıflandırılması ..... 36

Tablo 11. Hastalara verilen tedaviler ..... 37

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu arasında sistemik komorbiditelerin karşılaştırılması ..... 40

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda atopi, miyelopati öyküsü ve metabolik sendrom varlığı ..... 41

Tablo 14. Psikososyal ölçeklerin hasta ve kontrol grubundaki sonuçlarının karşılaştırılması ..... 46

Tablo 15. İnflamatuvar değerlerin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması ..... 47

Tablo 16. Prurigo nodularis hastalarında sistemik komorbidite varlığına göre inflamatuvar değerlerin karşılaştırılması ..... 48

Tablo 17. Sistemik komorbiditesi bulunmayan hasta ve kontrol grubunun inflamatuvar değerlerinin karşılaştırılması ..... 50

Tablo 18. Univariate regresyon analizi ..... 51

Tablo 19. Multivariate regresyon analizi ..... 52

Tablo 20. Psikososyal ölçeklerin klinik ve inflamatuvar değişkenlerle korelasyon analizi ..... 55

Tablo 21. Psikososyal ölçeklerin inflamatuvar değişkenlerle korelasyon analizi..... 55

Tablo 22. Toplam tutulan bölge sayısı ve inflamatuvar indekslerin korelasyonu ..... 56

Tablo 23. Bölgelerin tutulum varlığına göre anlamlılık gösteren inflamatuvar parametreler..... 58

# ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların %5 ve üstü sıklıkta görülen sistemik komorbiditeleri ..... 39

Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun psikiyatrik komorbiditeleri..... 42

Şekil 3. Hastaların dermatolojik komorbiditeleri..... 43

Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun DYKİ skorları ..... 44

Şekil 5. Beck Anksiyete Envanteri skorlarının hasta ve kontrol gruplarında dağılımı ..... 45

Şekil 6. Beck Depresyon Envanteri skorlarının hasta ve kontrol gruplarında dağılımı ..... 45

Şekil 7. ELO'nun VAS ≥7 puan ile tanımlanan şiddetli kaşıntı grubunu ayırt etme performansına ilişkin ROC eğrisi (AUC = 0,637; p = 0,045)..... 53

# ÖZET

**Amaç:** Prurigo nodularis (PN), kronik kaşıntı ve papülonodüler lezyonlarla seyreden, yaşam kalitesini (YK) belirgin biçimde etkileyen nadir bir nöroinflamatuvar dermatozdur. Son yıllarda yapılan araştırmalar, PN'nin yalnızca dermatolojik bir hastalık olmayıp çok sayıda hastalık ile eşlik edebilen, sistemik inflamasyonla ilişkili çok yönlü bir klinik tablo olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmanın ana amacı, PN hastalarında eşlik eden sistemik, psikiyatrik ve dermatolojik komorbiditelerin prevalansını belirlemek ve hemogram temelli inflamatuvar indekslerin düzeylerini değerlendirerek bu parametrelerin komorbiditelerle ilişkisini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif, kesitsel, vaka-kontrol çalışmasına 60 PN hastası ve yaş-cinsiyet uyumlu 60 sağlıklı kontrol dahil edildi. Aktif enfeksiyon veya malignitesi olan bireyler dışlandı. Tüm katılımcıların demografik ve klinik verileri kaydedilip; tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve ferritin değerleri değerlendirildi. Hemogram temelli inflamasyon indeksleri olan nötrofil lenfosit oranı (NLO), eozinofil lenfosit oranı (ELO), platelet lenfosit oranı (PLO), monosit lenfosit oranı (MLO), sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ) ve pan-immün inflamasyon değeri (PİD) hesaplandı. İki grup arasında komorbidite sıklığı ve inflamatuvar indeksler karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta grubunun ortalama yaşı 53,7 ± 13,4 olup, katılımcıların %58,3'ü kadındı. En sık dermatolojik komorbiditeler kserozis kutis (%41,7), atopik dermatit (%18,3) ve kontakt ekzema (%13,3) olarak saptandı. Psikiyatrik hastalıklar arasında depresyon (%38,3) ve anksiyete (%21,7) öne çıkarken, sistemik komorbiditeler içinde en sık hipertansiyon (HT) (%36,7), diyabetes mellitus (DM) (%35), hiperlipidemi (%31,7) ve demir eksikliği anemisi (%16,7) gözlendi. Kontrol grubuna kıyasla PN hastalarında DM ve hiperlipidemi anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). NLO, ELO, PLO, MLO, Sİİ ve PİD değerleri PN grubunda anlamlı düzeyde artmıştı ($p<0,05$). Komorbiditesi olan PN hastalarında Sİİ ve PİD düzeyleri olmayanlara göre daha yüksekti. Komorbiditesi bulunmayan PN hastalarında dahi NLO, ELO ve MLO kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış göstermekteydi.

**Sonuç:** PN hastalarında sistemik, psikiyatrik ve dermatolojik komorbiditelerin genel popülasyona göre daha yüksek oranda görüldüğü izlenmiştir. PN'nin tek başına NLO, PLO ve ELO'yu artırdığı; sistemik komorbidite varlığında ise özellikle Sİİ ve PİD'in belirgin yükseldiği saptanmıştır. Bu sonuçlar, PN'nin bağımsız inflamatuvar yük taşıdığını ve sistemik komorbiditelerle birlikte bu yükün daha da arttığını göstermektedir. Dolayısıyla, PN hastalarında inflamatuvar indekslerin değerlendirilmesinin; PN patofizyolojisinin anlaşılmasında ve komorbidite yükünün öngörülmesinde klinik açıdan yarar sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu parametrelerin hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilirliğini ortaya koymak için daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Prurigo nodularis, sistemik komorbidite, psikiyatrik komorbidite, dermatolojik komorbidite, sistemik inflamatuvar indeksler, inflamasyon, hemogram, yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete

# ABSTRACT

**Aim:** Prurigo nodularis (PN) is a rare neuroinflammatory dermatosis characterized by chronic pruritus and papulonodular lesions, significantly impairing patients' quality of life. Recent studies suggest that PN is not merely a dermatologic disorder but may represent a complex clinical entity associated with systemic inflammation and coexisting with a wide range of comorbid conditions. The primary aim of this study was to determine the prevalence of systemic, psychiatric, and dermatologic comorbidities in patients with PN and to evaluate hemogram-based inflammatory indices in relation to these comorbidities.

**Material and Methods:** This prospective, cross-sectional case-control study included 60 patients with PN and 60 age- and sex-matched healthy controls. Individuals with active inflammation or malignancy were excluded. Demographic and clinical data of all participants were recorded, and complete blood count, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and ferritin were analyzed. Hemogram-based inflammatory indices, including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), eosinophil-to-lymphocyte ratio (ELR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), systemic immune-inflammation index (SII), and pan-immune-inflammation value (PIV), were calculated. The prevalence of comorbidities and inflammatory parameters were compared between the groups.

**Results:** The mean age of PN patients was 53.7 ± 13.4 years, and 58.3% were female. The most frequent dermatologic comorbidities were xerosis cutis (41.7%), atopic dermatitis (18.3%), and contact eczema (13.3%). Among psychiatric disorders, depression (38.3%) and anxiety (21.7%) were most common. Hypertension (HT) (36.7%), diabetes mellitus (DM) (35%), hyperlipidemia (31.7%), and iron deficiency anemia (16.7%) were the most frequent systemic comorbidities. Compared with controls, PN patients had significantly higher rates of DM and hyperlipidemia ($p < 0.05$). NLR, ELR, PLR, MLR, SII, and PIV values were significantly elevated in the PN group ($p < 0.05$). PN patients with systemic comorbidities had higher SII and PIV

levels than those without. Even in patients without comorbidities, NLR, ELR, and MLR were significantly higher compared with controls.

**Conclusion:** Systemic, psychiatric, and dermatologic comorbidities were found to be more prevalent in patients with PN compared to the general population. PN itself was associated with elevated NLR, PLR, and ELR levels, while the presence of systemic comorbidities was accompanied by a more pronounced increase in SII and PIV values. These findings suggest that PN carries an independent inflammatory burden, which becomes further amplified in the presence of systemic comorbidities. Therefore, the assessment of inflammatory indices in PN patients may provide clinically useful insights into the underlying pathophysiology of the disease and the prediction of comorbidity burden. Further large-scale and multicenter studies are warranted to determine the potential utility of these parameters in monitoring disease activity and evaluating treatment response.

**Key words:** Prurigo nodularis, systemic comorbidity, psychiatric comorbidity, dermatologic comorbidity, systemic inflammatory indices, inflammation, hemogram, quality of life, depression, anxiety

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prurigo nodularis (PN), kronik, şiddetli kaşıntı ve tekrarlayıcı papülonodüler lezyonlarla seyreden, yaşam kalitesini (YK) belirgin biçimde bozan inflamatuvar bir dermatozdur. Çeşitli komorbiditelerin PN hastalarında sıklığının arttığı sıkça bildirilmiştir. Patogenezi multifaktöriyel olup epidermal bariyer bozukluğu, nöroimmün etkileşim, immün disregülasyon ve kaşıntı-kaşıma döngüsü temel bileşenlerdir (1). Son yıllarda PN'nin yalnızca lokal bir deri hastalığı değil, sistemik inflamatuvar süreçlerle ilişkili kompleks bir tablo olduğu gösterilmiştir.

İmmünolojik olarak PN'de Th2 (İnterlökin (İL)- 4, 13 ve 31) ve Th17/Th22 (İL-17, İL-22) yolaklarının aktivasyonu belirgindir. Ayrıca İL-6, endotelin-1 (ET-1) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımının artması sistemik inflamatuvar yükün artışına katkı sağlamaktadır (2). Buna paralel olarak PN hastalarında metabolik sendrom (MetS), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve dislipidemi gibi kardiyometabolik komorbiditelerin genel popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde, tam kan parametrelerinden kolayca hesaplanabilen hemogram temelli indeksler birçok kronik inflamatuvar dermatozda prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. Ancak PN'de bu indekslerin düzeyleri, hastalık özellikleri ve komorbiditelerle ilişkisine dair veriler sınırlıdır.

Prurigo nodularis'in yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda psikososyal yükü de önemlidir. Kaşıntının yarattığı sürekli rahatsızlık, görünüm kaygısı ve uyku bozuklukları YK'yi azaltmakta; depresif ve anksiyöz semptomlarda artışa yol açmaktadır (3,4).

Bu çalışma; prurigo nodularis hastalarında sistemik, psikiyatrik ve dermatolojik komorbidite prevalansını belirlemek, hemogram temelli inflamatuvar indekslerin düzeylerini değerlendirmek ve bu parametrelerin sistemik komorbiditelerle ilişkisini ortaya koymak, ayrıca YK ve psikososyal etkilenimini aydınlatmak amacıyla planlanmıştır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1 PRURİGO NODULARİS

### 2.1.1 Tanım

Prurigo nodularis, nadir görülen ve altı haftadan uzun süren kronik kaşıntı ile seyreden, nöroinflamatuvar kökenli bir dermatozdur. Hastalık, genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri ve gövde gibi bölgelerde yerleşim gösteren, simetrik dağılımlı çok sayıda hiperkeratotik nodüllerle karakterizedir (5). Kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmekte olup, 5. ve 6. dekatlarda ortaya çıkmaktadır.

Prurigo nodularis'in kesin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, immünolojik ve nöral disregülasyonun hastalığın oluşumunda merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, PN'nin yalnızca dermatolojik bir hastalık olmanın ötesinde, psikiyatrik, renal, kardiyovasküler, endokrin ve enfeksiyöz sistem hastalıkları gibi çeşitli komorbiditelerle birlikte seyredebileceğini ortaya koymuştur (1).

### 2.1.2 Tarihçe

Prurigo nodularis, ilk kez William Augustus Hardaway tarafından 1879 yılında, ″kaşıntının eşlik ettiği cildin çok sayıda tümörleri″ olarak tanımlanmıştır. Ardından, James N. Hyde, 1883 yılında benzer klinik özellikleri kendi hastalarında da gözlemlemiş ve bu durumu literatüre 1909 yılında ″Prurigo nodularis″ terimiyle kazandırmıştır. Bu nedenle tarihsel süreçte çoğunlukla hastalık ″Hyde'ın Prurigo nodularis'i″ olarak anılmıştır (6).

″Prurigo″ terimi ise tarihte ilk kez M.Ö. 50 – M.S. 50 yılları arasında yaşamış olan Aulus Cornelius Celsus'un yazılarında yer almış ve kaşıntılı durumları tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Daha sonra, Robert Willan 1798'de bu terimi ″bu nedenle bu durumu tanımlamak için prurigo (deri kaşıntısı) terimini kullanmak istiyorum; bu, tıp yazarları tarafından aynı anlamda halihazırda kullanılan, uydurulmuş

bir kelimedir″ ifadesiyle benimsemiş fakat bu tanımlama net bir klinik ayrım veya kesin bir hastalık sınıflaması sunmamıştır (6).

Bu tarihten günümüze kadar prurigo terimi birçok farklı primer ve sekonder dermatozu tanımlamak için kullanılmıştır (6). Zaman içerisinde çok sayıda prurigo alt türü ortaya atılmış olsa da formlar arasında kesin sınırlar çizilememiş olup terminolojik belirsizliğini korumuştur. Bu nedenle dermatoloji pratiğinde, prurigo ile ilişkili terimlerin tanımı ve sınıflandırılması konusunda bir standartlaştırma gereksinimi doğmuştur (6,7).

Bu amaçla, 2018 yılında EADV (Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi) önderliğinde Avrupa Prurigo Projesi (European Prurigo Project) başlatılıp, ″kronik prurigo″ teriminin şemsiye kavram olarak kullanılması önerilmiştir ve bu kavram altında prurigo'nun papüler, nodüler (aynı zamanda PN Hyde olarak da bilinir), plak, umbilikal tipi ve diğer prurigo formları yer almaktadır (7). Bu nedenle yakın zamanda PN, "kronik nodüler prurigo" olarak da adlandırılmakta ve bu kullanım yaygınlık kazanmaktadır.

Son düzenlenen psikodermatolojik hastalık sınıflamasında ise PN; ruh sağlığı ile bağlantılı primer cilt hastalıkları grubunun, fonksiyonel cilt bozuklukları alt sınıfında, görünür cilt lezyonlarıyla seyreden bir psikodermatolojik hastalık olarak yer almıştır (8).

### 2.1.3 Epidemiyoloji

Prurigo nodularis'in prevalansına ilişkin veriler sınırlı ve çeşitlidir. ABD'de, 18–64 yaş arası sağlık sigortası bulunan bireylerde yapılan bir çalışmada PN'nin 100.000 kişide 72 oranında görüldüğü bildirilmiştir (9). Farklı araştırmalarda ise PN'nin ABD'de 100.000 kişide 36,7 ile 70 arasında değişen oranlarda görüldüğü belirtilmiştir (10,11). Avrupa ülkeleri incelendiğinde, PN epidemiyolojisini değerlendiren bir derlemede, 100.000 kişide Almanya'da 40–111, Polonya'da 5,82–9,26, Fransa'da 8,4, İtalya'da 32,7 ve İngiltere'de 32,7 vaka bildirildiği raporlanmıştır (12). Kore'de yapılan bir çalışmada ise 2014–2020 yılları arasında PN prevalansının 1000'de 5,53 olduğu saptanmıştır (13). Bu veriler, PN'nin görece nadir bir hastalık

olduğunu göstermekle birlikte, farkındalığın düşük olabileceği ve birçok hastanın tedaviye ulaşamadığı anlamına geliyor da olabilir.

Hastalık en sık beşinci ve altıncı dekatlarda görülmektedir. Yedi bin doksan beş PN hastasının incelendiği bir çalışmada ortalama yaş 50,9, medyan yaş ise 54 olarak bulunmuştur (9). ABD'de gerçekleştirilen tek merkezli bir çalışmada 909 PN hastasının çoğunluğunun 51–65 yaş aralığında olduğu belirlenmiştir (14). Kore'deki gerçek yaşam verilerinde ortalama yaş 58,1; Avrupa ülkelerinden Polonya'da 61,5 ve Finlandiya'da 68,6 olarak bildirilmiştir (13,15). İngiltere'de yapılan bir araştırmada ise en yüksek prevalansın 65–74 yaş aralığında olduğu rapor edilmiştir (16). Her ne kadar hastalık sıklıkla orta–ileri yaş grubunda görülse de pediatrik ve ileri yaş gruplarında da ortaya çıkabilmektedir (1).

Prurigo nodularis her iki cinsiyette de görülmekle birlikte, kadınlarda erkeklere göre hafifçe daha sık izlenmektedir. Yedi bin doksan beş PN'li yetişkinin %53,1'ini kadınların, %46,9'unu erkeklerin oluşturduğu saptanmıştır (9). Avrupa'da yakın dönemde yapılan çalışmalarda da PN'nin kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (15,16). Ancak, cinsiyet dağılımı Asya popülasyonlarında farklılık göstermektedir. Güney Kore ve Çin'den bildirilen çalışmalarda PN prevalansının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (13,17).

Epidemiyolojik veriler, PN'nin etnik farklılıklar da gösterdiğini ortaya koymuştur. Afrikan Amerikan (siyahi) popülasyonda, beyaz ırka kıyasla PN'nin 3,4 kat daha sık görüldüğü raporlanmıştır (14). Whang ve ark. (18), hastaneye yatışı olan PN hastalarının etnik dağılımını karşılaştırdıklarında, beyaz ırka göre siyahi hastalarda PN görülme oranının 4,43 kat, Asyalılarda 3,44 kat ve Hispaniklerde 1,77 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada, siyahi hastalarda PN gelişim riskinin 2,63 kat daha yüksek olduğu, bu hastalarda daha belirgin hiperkeratotik nodüller ve inflamatuvar profillerin izlendiği saptanmıştır (19).

### 2.1.4 Etiyoloji ve Eşlik Eden Hastalıklar

Prurigo nodularis'in etiyolojisi günümüzde hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Kronik prurigo tanısı konulabilmesi için temel kriter, en az altı

hafta süren kronik pruritus varlığıdır. Kaşıntının kronikleşmesiyle birlikte gelişen tekrarlayıcı kaşıma davranışı, zamanla kaşıntı–kaşıma döngüsünü başlatmakta ve bu süreçte nöronal duyarlılığın artışı tetiklenmektedir. Bu mekanizmalar PN'nin patofizyolojik sürecine katkıda bulunmakta olup, altta yatan kaşıntı nedenlerinin araştırılması PN etiyolojisinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır (6).

Uluslararası Kaşıntı Araştırma Forumu (IFSI) tarafından yapılan etiyolojik sınıflamaya göre kronik pruritus; dermatolojik, sistemik, nörolojik, psikiyatrik/psikosomatik, multifaktöriyel veya bilinmeyen kökenli olabilmektedir (20).

#### 2.1.4.1 Eşlik Eden Hastalıklar:

PN hastalarında dermatolojik, alerjik, sistemik ve psikiyatrik eşlik eden hastalıklar (komorbiditeler) sıklıkla görülmektedir.

**Dermatolojik ve alerjik komorbiditeler:** Bazı inflamatuvar dermatozların PN ile birliktelik gösterebildiği bildirilmiş olup, bu dermatozlar genellikle kaşıntı ile seyretmektedir. Bu hastalıklar arasında en sık ilişkilendirilen dermatoz atopik dermatittir (AD) ve bazı kaynaklarda "pruriginöz atopik egzama" olarak da tanımlanabilmektedir. Bunun yanı sıra, çoğu hastada aktif bir dermatoz bulgusu olmaksızın atopik zemine sahip PN olguları da görülebilmektedir (1,21). ABD'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, PN hastalarında kontrol grubuna kıyasla astım ve ürtiker gibi alerjik hastalıkların görülme olasılığının arttığı belirlenmiştir. Ayrıca psöriasis, nörotik ekskoryasyon, numuler ekzema, kontakt ekzema, kserozis kutis, lineer IgA dermatozu ve büllöz pemfigoid gibi dermatozların PN hastalarında daha yüksek oranda izlendiği bildirilmiştir (1,22).

**Sistemik komorbiditeler:** Literatürde böbrek fonksiyon bozukluğu, özellikle de son dönem böbrek yetmezliği, PN ile anlamlı şekilde en sık ilişkilendirilen hastalıklardan biridir. Anemi, PN hastalarında olgu sunumları ve küçük vaka serilerinde bildirilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, PN hastalarının kalp yetmezliği, serebrovasküler olaylar (SVO) ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar açısından yaklaşık iki kat daha fazla risk taşıdığı raporlanmıştır (9).

Endokrin ve metabolik bozukluklar da PN hastalarında sık görülmektedir. PN ile DM arasındaki ilişki özellikle belirgindir. Ayrıca HT, hiperlipidemi ve obezite gibi durumların da genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (9,14).

Prurigo nodularis, birçok enfeksiyöz etkenle ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında en sık bildirilen etken insan immün yetmezlik virüsü (HIV)'dür. HIV dışında hepatit C gibi diğer viral enfeksiyonlarla da PN birlikteliği olgu serilerinde tanımlanmıştır(1).

Otoimmün hastalık prevalansının arttığı da bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Çölyak hastalığı ve tiroid hastalıklarının (örneğin Hashimoto tiroiditi) görülme sıklığının arttığı, ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve tip 1 DM gibi otoimmün durumlarla da ilişki bulunduğu raporlanmıştır (1).

Prurigo nodularis'in non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma, primer kutanöz lenfoma, mikozis fungoides ve multipl miyelom gibi hematolojik maligniteler başta olmak üzere bazı kanser türleriyle de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (1).

**Psikiyatrik komorbiditeler:** Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, PN hastalarında depresyonun 2,53 kat, anksiyetenin 3,31 kat ve kendine zarar verme/intihar eğiliminin 2,44 kat arttığı gösterilmiştir (3). Huang ve ark. (9) ise kontrol gruplarına kıyasla PN hastalarında yeme bozuklukları, kendine zarar verme davranışı, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve şizofreni görülme olasılığının anlamlı düzeyde arttığını bildirmiştir.

### 2.1.5 Patofizyoloji

Prurigo nodularis patogenezinin, uzun süreli kaşıntının tetiklediği ve tekrarlayıcı kaşıma davranışıyla sürdürülen kısır döngüler sonucu gelişen bir deri yanıt paternine dayandığı düşünülmektedir (23). Bu süreçte, kaşımanın neden olduğu cilt hasarıyla birlikte nöroimmün disregülasyon gelişir.

**2.1.5.1 Nöral disregülasyon:** PN lezyonlarında belirgin nöroanatomik değişiklikler gözlenmiştir. Lezyonlu ve lezyonlar arası bölgelerden alınan biyopsilerde

intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (24). Epidermal duyu sinirlerindeki bu hipoplazinin, küçük lifli duyusal nöropatinin sonucu olabileceği düşünülmüş olmakla birlikte, bazı çalışmalar iyileşen nodüllerde intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun normalleştiğinin görülmesi ve fonksiyonel olarak küçük lif nöropatisi saptanmaması nedeniyle bu durumun kaşımanın yarattığı travmanın bir sonucu olduğunu varsaymıştır (21). Bunun yanı sıra, PN lezyonlarında, mekanik kaşıma ve/veya artmış sinir büyüme faktörüne (nerve growth factor (NGF)) sekonder olarak dermis içinde kalınlaşmış ve hiperplastik sinir lifleri gösterilmiştir. Ayrıca, transkriptomik analizlerde, PN lezyonlarında akson rejenerasyonunun, AD ve psoriasis lezyonlarına kıyasla belirgin şekilde arttığı saptanmış, dermal hiperinervasyon olasılığı da bildirilmiştir (25).

Prurigo nodularis hastalarında ana semptom kaşıntıdır. Kaşıntı duyusu, dermo–epidermal bileşkede başlayan ve "pruriseptör" olarak da adlandırılan periferik duyu nöronları, histamine duyarsız miyelinsiz C-lifleri ve ince miyelinli A delta lifleri aracılığıyla dorsal kök ganglionuna, oradan da merkezi sinir sistemine iletilir (26,27). Kaşımanın yarattığı deri stresi veya hasarı, pruritojen ve tip 2 inflamasyon tetikleyicisi özellikli epitelyal kökenli sitokin ve alarminlerin salınmasına neden olur. Tekrarlayan kaşıma, deri bütünlüğünü bozarak epitel, sinir ve immün hücreler arasındaki karşılıklı etkileşimi artırır; bu da kaşıntı-kaşıma döngüsünü sürdüren bir mekanizma oluşturur (26).

Kaşıma ile uyarılan duyu nöronları, substance P (SP), NGF ve kalsitonin gen ilişkili peptit (calcitonin gene-related peptide (CGRP)) gibi nöropeptitlerin salınımına yol açar. Bu nöropeptitler hem doğal hem de adaptif bağışıklık hücrelerini (lenfositler, granülositler vb.) aktive ederek nörojenik inflamasyonu tetikler (28). SP, mast hücreleri, eozinofiller ve T lenfositler üzerinde etkili proinflamatuvar bir nöropeptittir. SP salınımı kısa süreli vazodilatasyona, mast hücre degranülasyonuna, keratinositlerde NGF ekspresyonunun artmasına ve nörojenik inflamasyona neden olur. Ayrıca NK1R reseptörünü aktive ederek kaşıntı sinyallerinin merkezi sinir sistemine iletimini sağlar. CGRP ise, mast hücre degranülasyonunu başlatabilir, vazodilatasyon ve ödem oluşturarak nörojenik inflamasyonu artırabilir. Kortistatin, mast hücrelerini düzenleyerek yine PN patogenezine katkıda bulunan bir diğer nöropeptitdir (29). Bunun dışında, patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da endojen opioidler

tarafından μ reseptörlerinin uyarılması kaşıntıyı artırırken, κ reseptörlerinin aktivasyonu kaşıntıyı baskılar (27).

Prurigo nodularis'te sinir hücreleri ile mast hücreleri ve eozinofiller arasındaki yakın anatomik ilişki, nöropeptitlerin patogenezdeki önemini desteklemektedir (26). Ayrıca nöropeptitler histamin salınımını uyararak akut kaşıntıya neden olur; fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini artırarak dermal fibroz gelişimine katkıda bulunur (30).

**2.1.5.2 İmmün disregülasyon:** PN lezyonlarında dermiste lenfosit, makrofaj, eozinofil, bazofil, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan karma bir inflamatuvar infiltrasyon izlenir (3). T hücreleri, mast hücreleri ve eozinofillerin yoğun infiltrasyonu; IL-4, IL-13, IL-31, histamin, prostaglandinler, eozinofil katyonik protein ve nöropeptitler gibi mediatörlerin salınımını uyararak şiddetli inflamatuvar yanıtı başlatır ve kaşıntının devamına katkı sağlar (26).

Epitelyal sitokinler de inflamasyon ve kaşıntının devamında önemli rol oynarlar. Kronik kaşıma, deri bütünlüğünü bozarak keratinositlerden IL-33 ve timik stromal lenfopoietin salınımına yol açan epitel kaynaklı stres yanıtını tetikler (31). PN lezyonlarında, özellikle keratinositlerde NGF, IL-31, timik stromal lenfopoietin ve ET-1 gibi pruritogen mediatörlerin anormal düzeyde eksprese olduğu saptanmıştır. Bu mediatörler, T hücreleri, mast hücreleri, tip 2 doğal lenfoid hücreler ve bazofiller üzerinden tip 2 inflamasyonu güçlendirirler. Ayrıca keratinositler, IL-22 uyarısıyla S100A7, S100A8 ve S100A9 gibi S100 protein ailesinden proinflamatuvar moleküller üretir. Özellikle S100A7, nötrofiller ve T hücreleri üzerinde kemotaktik etki gösterir. Çalışmalar, PN lezyonlarında bu moleküllerin belirgin şekilde arttığını göstermektedir (32).

Prurigo nodularis hem sistemik hem de kutanöz immün disregülasyon ile karakterizedir. Bu disregülasyonda Th1, Th2, Th17 ve Th22 hücreleri ve salgıladıkları sitokinlerin rolü bulunmaktadır (33). Sağlıklı kontrollere kıyasla; periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-22'nin, deri dokusunda ise IL-31, IL-4, IL-17, IL-22 ve STAT6 düzeylerinin belirgin olarak arttığı kanıtlanmıştır (26).

Patogenezde Th2 ile Th22/IL-22 profiline kayma daha ön plandadır. Dikkat çekici şekilde, Th22/IL-22 yanıtının deri üzerindeki artış düzeyi kaşıntı şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Artmış IL-22 sekresyonunun başlıca kaynakları $CD4^+$ ve

$CD8^+$ T hücreleri olup, PN lezyonlarında IL22RA1 ve IL22RA2 reseptör ekspresyonu anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (32). IL-22 ayrıca keratinositlerde hiperplazi, akantozis ve STAT3 aktivasyonunu uyarmaktadır (26).

Mevcut bulgular, Th2 aracılı tip 2 inflamasyonun PN'de pruritus, deri lezyonları ve fibrozis gelişiminde temel rol oynadığını göstermektedir. PN'li hastalarda hem deri biyopsilerinde hem de periferik örneklerinde, tip 2 immün yanıt hücreleri ve bunlara ait efektörler (T hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller) ile sitokinlerin (IL-4, IL-31, IL-22) düzeylerinin arttığı görülmektedir. Tip 2 inflamasyonun başlıca sitokinleri olan interlökin IL-4 ve IL-13, ciltte kaşıntıya neden olan duyusal nöronları doğrudan aktive edebilmektedir ve hücre içi sinyalde STAT6 aracılığıyla pro-inflamatuar sitokinlerin, İgE ve fibroblastların üretimini arttırmaktadır (34). Epidermal keratinositlerin nükleusunda lokalize aktif STAT6 ve STAT3 düzeyleri yüksek bulunmuş olup, STAT6 özellikle IL-4 ve IL-13 aracılı Th2 yanıtının PN patogenezindeki merkezi rolünü desteklemektedir (35).

IL-31 bir diğer PN patogenezinde rol alan tip 2 inflamasyon sitokinidir ve reseptörü TRPV1 eksprese eden nöronlarda bulunur. Bu durum Th2 sitokinleri ile duyu sinirleri arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktadır. PN lezyonlarının histopatolojik örneklerinde kontrol gruplarına göre IL-31 mRNA'sı artmış bulunmuştur. IL-31 heterodimerik IL-31 reseptörü ve onkostatin M reseptörü β aracılığıyla kaşıntıyı algılayan duysal nöronları doğrudan aktive etme, nöronal büyümeyi teşvik etme ve enflamatuar hücreleri de aktive etmede rol oynamaktadır (36).

Son yıllarda PN'li hastaların dermis ve plazmasında periostin isimli tip 2 inflamasyonda görev alan bir matrix proteinin artmış olduğu bulunmuştur. Periostin, fibroblastlar ve keratinositlerden salınır, IL-4/IL-13 ile indüklenerek ve kronik alerjik inflamasyon ile deri fibrozisinde rol oynar. αVβ3 integrini aracılığıyla sinir uçlarını doğrudan uyararak pruritusa neden olabilen periostinin PN'li hastaların dermisinde artışı, artan kaşıntı yoğunluğu ile anlamlı korelasyon göstermiştir (37).

**2.1.5.3 Fibrotik yanıt:** PN'de, yukarıda bahsedildiği gibi tip 2 ve tip 22 inflamatuar yanıt önemli patojenik özellikler olarak kabul edilmektedir. PN hastalarında AD'de olduğuna benzer şekilde, deride ve periferik kanda IL-13 ve periostin gibi tip 2 ile ilişkili mediatörlerin seviyelerinde artış gözlenmesi ve PN

hastalarının %50'ye kadarının atopik yatkınlık veya aktif AD özelliği sergilemesi PN'nin bağımsız bir hastalık değil de AD'nin varyantı olabileceğini akıllara getirmektedir (38,39). Ancak, son veriler PN'nin çeşitli hücresel kompartmanlarındaki benzersiz fonksiyonel özellikleri vurgulamakta ve AD'den net bir şekilde ayrılmasını sağlamaktadır. PN'nin stromal kompartmanda güçlü bir fibrotik yanıt, keratinositlerin anormal aktivasyonu ve AD'ye kıyasla daha zayıf bir tip 2 inflamatuar yanıt ile farklılık gösterdiği bildirilmiştir (40). Stromal alanda anjiyogenez, fibrozis ve ekstraselüler matriks üretimi özellikleri artmış aktive fibroblastlar ve endotel hücreleri görülmektedir. PN'de, AD'den farklı olarak görülen bu belirgin mezenkimal düzensizlik PN'nin iyi bilinen histolojik özelliği olan dermal fibroz ile uyumludur (41). Sutaria ve ark. (42) deri transkriptomik analizlerinde, fibroproliferatif düzensizliğin AD ve psoriasis ile karşılaştırıldığında PN'ye özgü olduğunu göstermişlerdir.

Epidermal düzeyde, PN'deki keratinositler belirgin bir inflamatuar fenotip ve farklı diferansiyasyon sergilerler. Yapılan analizler, bu değişikliklerin Th2/Th22 hücreli inflamasyon yanıtından kaynaklandığını ve hiperkeratoz, akantoz gibi histolojik değişiklikleri açıklayabileceğini göstermektedir (41). PN keratinositlerinde, tekrarlayan kaşınmanın neden olduğu hücresel stresi yansıtan, hafif bir tip 1 bağışıklık yanıtı da gözlenmiştir.

Prurigo nodularis lezyonlarındaki papiller fibroblastlarda CXCL14-IL24+ salgısı ve yüksek nöromedin B düzeyleri sergileyen belirgin bir alt grup keşfedilmiştir (40). Son zamanlarda yapılan başka bir tek hücre analizi, PN lezyonlarındaki fibroblastların, özellikle proinflamatuar sinyallerle aktive olan ve WNT5A+ kanserle ilişkili fibroblast benzeri fenotipe doğru bir kayma gösterdiğini bildirmiştir (43). Bahsedilen fenotipteki WNT5A, fibroblast proliferasyonunu ve apoptoza direnci teşvik edmekte ve periferik sinir nöritogenezini uyarmaktadır (44). Fibroblastlar ayrıca periostin salgılayarak fibrozise ve tip 2 inflamasyona katkıda bulunmaktadır (37).

**2.1.5.4 Hastalık endotipleri:** Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, PN'li hastalarda inflamatuvar plazma biyobelirteçleri yüksek olan ya da miyelopati ve omurga disk hastalık oranları yüksek olan şeklinde 2 farklı küme tanımlanmıştır. İnflamatuvar kümede, tip 2 inflamasyona eğilim hem lezyonel hem periferik kan incelemelerinde tip 2 inflamasyon ile ilgili belirteçlerin yüksekliği gözlenmiş ve bu hastaların atopik öyküye sahip olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Öte yandan

miyelopatik kümede ise bu inflamatuvar belirteçler ve atopi öyküsü daha düşük olup, özellikle miyelopati, spinal disk hastalıkları öyküsü anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu şekilde 2 küme belirlenmesinin tedavi seçiminde ve yanıtlarında etkili olabileceği düşünülmüştür (45,46).

### 2.1.6 Klinik Bulgular ve Tanı

Prurigo nodularis, hiperkeratotik nodüllerle karakterize, kronik kaşıntılı bir dermatozdur. PN nodülleri morfolojik olarak genellikle ortası beyazımsı veya pembe, kenar kısımları hiperpigmente ve kubbe şeklindedir. Sayıları birkaç taneden yüzlerceye kadar değişebilir ve çoğunlukla kaşıntıya bağlı olarak krut veya ekskoriyasyon ile birlikte izlenir. Hastalık başlangıçta bir veya birkaç gruplaşmış lezyonla ortaya çıkar, zamanla yaygınlaşarak çok sayıda kaşıntılı lezyona dönüşebilir. Ancak bazı hastalarda lezyonlar lokalize kalabilir ve generalize olmaz (47).

Lezyonların boyutları birkaç milimetreden 2–3 cm'ye kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Genellikle ekstremitelerin ve gövdenin ekstansör yüzeylerinde gruplaşmış ve simetrik bir dağılım sergilerler. Yüz, avuç içleri ve ayak tabanları nadiren etkilenir. Ayrıca, "kelebek işareti" (butterfly sign) olarak bilinen, üst sırt bölgesinde kaşımanın zorluğu nedeniyle korunan lezyonsuz alan sık görülür (21,47,48). Nodüller arasındaki deri genellikle normal görünümde olmakla birlikte, kserozis, kalınlaşma ve postinflamatuvar hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon eşlik edebilir (49).

Prurigo nodularis'in en belirgin ve hastaların YK'sini en fazla etkileyen semptomu, şiddetli ve inatçı kaşıntıdır (5). Kaşıntı şiddetini değerlendiren bir çalışmada, 0–10 arası puanlanan ölçekte ortalama skor 8 olarak bildirilmiştir. Ayrıca, hastaların büyük bir kısmı PN'nin etiyolojisinden bağımsız olarak kaşıntıya eşlik eden yanma, batma, karıncalanma, sıcaklık veya soğukluk gibi farklı duyusal hislerden de bahsetmiştir (50).

2018 yılında Avrupa Uzmanlar Konseyi tarafından kronik prurigo terimi bir "şemsiye tanım" olarak kabul edilmiş ve ortak tanı kriterleriyle birlikte beş alt fenotip tanımlanmıştır. Bunlar sırasıyla; papüler tip (çapı 1 cm'den küçük kaşıntılı papüller),

nodüler tip (prurigo nodularis, çapı 1 cm'den büyük kaşıntılı kubbe şeklinde nodüller), plak tipi (çapı 1 cm'den büyük kaşıntılı düz plaklar, genellikle alt bacakta), umbilike tip (kaşıntılı kenarlı ülserler) ve lineer tip prurigo (doğrusal olarak düzenlenmiş kaşıntılı lezyonlar) şeklindedir ve hepsi için Tablo 1'deki tanı kriterleri geçerlidir (6,7).

*Tablo 1. Prurigo nodularis temel tanı kriterleri*

| |
|---|
| 6 haftadan uzun süren yoğun ve kronik kaşıntı (pruritus) |
| Tekrarlayan kaşıma, yolma veya sürtünme öyküsü ve/veya belirtileri |
| Birden fazla lokalize veya jeneralize pruriginöz cilt lezyonunun varlığı |

Prurigo nodularis tanısı, üç temel kriterin varlığı ve fizik muayenede lezyonların morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesiyle klinik olarak konur. Hastalık öyküsünün alınması, ayrıntılı klinik muayene, laboratuvar ve radyolojik incelemeler; tanının doğrulanması, PN'nin şiddetinin belirlenmesi, altta yatan hastalıkların saptanması ve bireye özgü bir tedavi planının oluşturulmasına katkı sağlar (6).

Hastalığın şiddetini belirlemek için lezyon sayısı ve dağılımına özellikle dikkat edilmelidir. Lezyonların lokalize ya da generalize, simetrik ya da asimetrik yerleşimi ve tutulum bölgeleri ayrıntılı şekilde kaydedilmelidir. Lezyon sayısı tahmini olarak belirlenebilse de şiddetin değerlendirilmesinde "Prurigo Aktivite ve Şiddet Skoru" ile "Araştırmacı Global Prurigo Değerlendirmesi (Investigator Global Assessment–Prurigo)" gibi geçerliliği kanıtlanmış, objektif ve standartize ölçeklerin kullanılması önerilmektedir (6). Yapılan çalışmalarda, PN hastalarının en rahatsız edici semptomunun %49,3 oranla kaşıntı olduğu bildirilildiğinden, kaşıntının ayrıntılı değerlendirilmesi büyük önem taşır (51). Kaşıntı şiddetinin ölçülmesinde en sık kullanılan iki yöntem, Vizüel Analog Skala (VAS) ve Sayısal Derecelendirme Skalası (NRS)'dir (52).

Hastanın eşlik eden hastalıkları, atopi öyküsü ve kullandığı ilaçlar da detaylı biçimde sorgulanmalıdır. Tanı çoğu zaman klinik olarak konulabilmekle birlikte, özellikle büllöz lezyonların varlığında (örneğin büllöz pemfigoidin dışlanması

amacıyla) ya da kaşıntının iltihaplı bir deri alanında başladığının öyküde belirtilmesi gibi durumlarda deri biyopsisi yapılması gerekir. PN tanısı için laboratuvar incelemeleri zorunlu değildir; ancak kaşıntı etyolojisinde rol oynayabilecek veya eşlik edebilecek hastalıkların saptanmasına yardımcı olabilecek bazı tetkikler Tablo 2'de özetlenmiştir (6,47).

*Tablo 2. Prurigo nodularis'te laboratuvar ve radyolojik değerlendirme*

| **Değerlendirme alanı** | **Testler** |
|---|---|
| Başlangıç Laboratuvar Testleri | Tam kan sayımı ve alt parametreleri, açlık glukozu ve HbA1c, GFR, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (ALP, AST, ALT, GGT, bilirubin), tiroid fonksiyon testleri, HIV taraması, hepatit seroloji paneli, ESH, ferritin, LDH |
| Şüphelenilen durumlar varlığında | İgE (atopi), HIV, DİF (büllöz pemfigoid), ELİSA BP-180/230 (büllöz pemfigoid) |
| İleri Aşama Testleri | Akciğer grafisi (lenfoma/neoplazi şüphesi), abdominal USG (karaciğer/böbrek hastalığı şüphesi), servikal MRG (lokalize PN), BT/MRG (sistemik/nörolojik hastalık veya lenfoma şüphesi), bölgesel USG (sistemik hastalık, polisitemia vera, lenfoma şüphesi) |

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALP: Alkalen fosfataz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, LDH: Laktat dehidrojenaz, İgE: İmmünoglobülin E, DİF: Direk immün floresan, USG: Ultrasonografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, PN: Prurigo nodularis, BT: Bilgisayarlı tomografi

Prurigo nodularis ile ayırıcı tanıya giren çeşitli hastalıklar bulunmaktadır. Bunlar arasında Kyrle hastalığı gibi perforan hastalıklar, hipertrofik liken planus, liken simpleks kronikus (LSK) ile seyreden atopik dermatit, büllöz pemfigoid (özellikle

pemfigoid nodularis alt tipi) ve dermatitis herpetiformis gibi otoimmün büllöz hastalıklar yer alır. Ayrıca nörotik ekskoriasyonlar, deri yolma sendromları (vücuda yönelik tekrarlayıcı davranışlar), liken amiloidozis, multipl keratoakantomlar, arthropod ısırıkları ve skabiyez gibi hastalıklar da ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (47,53). PN ile yukarıda belirtilen hastalıkların ayırt edilmesi için, daha önce de belirtildiği gibi, deri biyopsisi yapılabilir. Alınan kesitler hematoksilen-eozin ya da özel boyalarla incelenerek şüpheli kollajen perforasyonu, immün hücre infiltrasyonu veya enfeksiyon bulguları değerlendirilebilmektedir. Otoimmün hastalıkların dışlanması gereken durumlarda ise direk immünofloresan yöntemi uygulanabilmektedir (41). Ayrıca, skabiyez veya altta yatan fungal enfeksiyon şüphesi mevcutsa, deri kazıntısı ve dermatoskopik inceleme de tanıya yardımcı yöntemler olarak kullanılabilmektedir (53).

### 2.1.7 Psikososyal yük

Prurigo nodularis'in hastalık yükü yalnızca fiziksel semptomlarla sınırlı kalmayıp, psikolojik, sosyal ve ekonomik boyutları da içermektedir. PN, hastaların YK üzerinde belirgin derecede olumsuz bir etkiye sahiptir (54). YK'yi en fazla bozan hastalık yönünün şiddetli kaşıntı olduğu bildirilmiştir (4). PN hastalarının büyük çoğunluğu, özellikle kaşıntı nedeniyle uyku bozuklukları yaşamaktadır. Literatürdeki veriler, bu hastalarda kaşıntıya bağlı olarak gecelik ortalama iki saatlik uyku kaybı yaşandığını göstermektedir (1). Bu bulgular, kronik pruritusun hastaların genel iyilik hali üzerinde çok yönlü ve derin olumsuz etkiler yarattığını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, görünür deri lezyonları veya kaşıma izleri bulunmayan kronik pruritus hastalarıyla karşılaştırıldığında, PN'de hastalık yükünün yalnızca kaşıntının şiddetinden değil, aynı zamanda pruriginöz lezyonların varlığından da kaynaklandığı gösterilmiştir (55).

Ayrıca, yapılan bir meta-analizde PN hastalarında depresyon, anksiyete ve intihar eğilimi görülme sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (54).

### 2.1.8 Histopatoloji

Prurigo nodularisin karakteristik histopatolojik bulguları Tablo 3'de verilmiştir.

*Tablo 3. Prurigo nodularis'te karakteristik histolojik bulgular (41)*

| | |
|---|---|
| **Epidermal bulgular** | Kalın kompakt ortohiperkeratoz ("hairy palm" bulgusu) |
| | Düzensiz veya psödoepiteliomatoz hiperplazi |
| | Fokal parakeratoz |
| | Hipergranüloz |
| | Nekrotik keratinositler (tek veya grup hâlinde) |
| | Nadir: multinükleer keratinositler |
| | Yüzeysel erozyon (biyopsi alanına bağlı) |
| **Dermal bulgular** | Papiller dermiste fibrozis:<br>- Dikey olarak dizilmiş kollajen lifleri<br>- Artmış fibroblast sayısı<br>- Artmış kılcal damar sayısı |
| | Retiküler dermiste fibrozis |
| | Enflamatuvar infiltratrasyon:<br>- Yüzeysel, perivasküler ve/veya interstisyel<br>- Başlıca lenfositler ve makrofajlardan oluşur<br>- Örneklerin yarısında: eozinofiller, nötrofiller |
| | Bazen subepidermal fibrin birikimi |
| | Bazen damar dışı eritrositler |

### 2.1.9 Tedavi

Prurigo nodularis, günümüzde hâlâ yönetimi güç bir hastalıktır; çünkü tedavi seçeneklerine ilişkin randomize kontrollü çalışma verileri sınırlıdır. Bu nedenle, her hasta için bireysel bir tedavi planı oluşturulması gereklidir. Tedavi planı hazırlanırken hastanın yaşı, altta yatan hastalıkları, eşlik eden komorbiditeleri, PN'nin şiddeti, YK üzerindeki etkisi ve beklenen yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır (21).

Güncel olarak, Haziran 2023 itibarıyla erişkin hastalarda FDA ve EMA tarafından onaylanmış tek sistemik tedavi seçeneği Dupilumab'tır. Dupilumab,

interlökin (IL)-4 reseptör α'yı hedefleyen, tamamen insan kaynaklı bir monoklonal antikordur (56). Bunun dışında, IFSI rehberinde kronik prurigo (PN dahil) için önerilen diğer farmakolojik tedaviler off-label kullanılmaktadır (6). Ayrıca, genel bir önlem olarak emoliyan (nemlendirici) kullanımı da tedavinin temel bir bileşeni olarak önerilmektedir. PN için mevcut tedavi seçenekleri Tablo 4'de gruplandırılmıştır:

*Tablo 4. Prurigo nodularis tedavi seçenekleri (6)*

| **Tedavi Türü** | **Alt Gruplar ve Örnekler** |
|---|---|
| **Topikal Tedaviler** | **Anti-inflamatuvarlar:** Topikal kortikosteroidler, intralezyonel kortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, pimekrolimus) |
| | **Analjezikler:** Anestezikler, kriyoterapi, TRPV1 agonisti (kapsaisin) |
| | **Antiproliferatif ajanlar:** Katran, D vitamini türevleri (kalsipotriol) |
| **Fototerapi** | - Dar bant ultraviyole B (NBUVB)<br>- Psoralen + UVA (PUVA)<br>- Lazer tedavileri (ör. eksimer lazer) |
| **Sistemik Tedaviler** | **Antihistaminikler** |
| | **Konvansiyonel immünsüpresanlar:** Oral kortikosteroidler, siklosporin, metotreksat, azatiyoprin, talidomid/lenalidomid |
| | **Nöromodülatörler:** Opioid modülatörleri (nalokson, naltrekson, nalbufin), NK1 reseptör antagonistleri (aprepitant, serlopitant), antidepresanlar (paroksetin, fluvoksamin, duloksetin), gabapentinoidler |
| | **İmmünomodülatörler:** Biyolojik ajanlar (dupilumab, nemolizumab (IL-31 reseptör A antagonisti)), oral Janus kinaz inhibitörleri (JAKi) |

Mevcut IFSI kılavuzunda kronik prurigo tedavisinde basamaklı bir yaklaşım önerilmektedir (6):

1. Adım: Topikal kortikosteroidler (TKS), topikal kalsinörin inhibitörleri ve H1 antihistaminikler

2. Adım: Topikal kapsaisin, intralezyonel kortikosteroidler ve ultraviyole (UV) tedavisi

3. Adım: Klinik tabloda baskın nöropatik özellikler varsa gabapentin, pregabalin veya antidepresanlar; baskın inflamasyon varlığında siklosporin veya metotreksat

4. Adım: NK1 reseptör antagonistleri, μ-opioid reseptör antagonistleri, dupilumab, nemolizumab, talidomid

Prurigo nodularis için yeni tedavi seçeneklerinin onaylanması hem hastalar hem de sağlık profesyonelleri açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüzde araştırma aşamasında olan çeşitli ajanlar bulunmaktadır. Bunlardan biri, santral kaşıntı sinyal yolaklarını hedefleyen monoklonal antikorlardır. Bu ajanlar subkutan veya intravenöz yolla uygulanmakta olup, IL-31 reseptör A ve onkostatin M reseptör β'nın inhibisyonu yoluyla etki göstermektedir (örneğin, nemolizumab ve vixarelimab). Ayrıca, daha geniş etki mekanizmasına sahip küçük moleküller olan JAK inhibitörleri (JAKi), topikal veya oral yolla kullanılmakta ve PN'de rol oynayan önemli proinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu düzenleyerek etki etmektedir (5). Bunlara ek olarak, PN patogenezinde rol oynayan eozinofil ve mast hücrelerine yönelik tedavi seçenekleri de araştırılmaktadır. Örneğin, eozinofil biyolojisinde etkili olan IL-5 reseptör α antagonisti benralizumab ve mast hücre tirozin kinaz KIT reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal antikor barzolizumab için faz çalışmaları halen devam etmektedir (40,45).

## 2.2 SİSTEMİK İNLAMATUVAR PARAMETRELER

### 2.2.1 Tanım

Kronik sistemik inflamasyon, immün sistemle ilişkili hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinler ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin sürekli aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu süreç hem dış faktörlerden hem de içsel faktörlerden kaynaklanabilir. Kronik inflamasyon; kardiyovasküler hastalıklar, kanser, DM, kronik

böbrek hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün ve nörodejeneratif bozukluklar ile koroner kalp hastalığı gibi birçok patolojinin gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (57,58).

Sistemik inflamatuar parametreler, indeksler ve belirteçler, vücuttaki genel veya yaygın inflamasyonu gösteren ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynayan biyolojik moleküller veya klinik ölçütlerdir. PN gibi kronik inflamatuar cilt hastalıkları da sistemik inflamasyonla ilişkilidir ve bu belirteçlerin incelenmesi, hastalığın altta yatan mekanizmalarının anlaşılması ve tedavi stratejilerinin yönlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (45).

### 2.2.2 Sık Kullanılan Sistemik İnflamatuvar Parametreler

Sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde en sık kullanılan biyobelirteçlerden biri CRP'dir. CRP, hepatositlerden sentezlenir ve akut faz yanıtının en önemli proteinlerinden biridir. İnflamatuvar uyaranlara hızlı yanıt vermesi nedeniyle klinikte sık kullanılan bir göstergedir (59). Diğer bir temel belirteç olan ESH ise özellikle kronik inflamasyonun değerlendirilmesinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve tümör gibi inflamatuvar süreçlerde ESH düzeylerinde artış gözlenir (60).

Ferritin, yalnızca demir metabolizmasının bir göstergesi değildir; aynı zamanda akut faz yanıtı sırasında belirgin şekilde artan bir biyobelirteçtir. Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar sendromlarda ferritin düzeylerinin yükseldiği, bu artışın genellikle hastalık şiddeti ve prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda inflamasyonu artırıcı bir etkiye de sahiptir (61,62).

Hemogram bazlı sistemik inflamasyon indeksleri, rutin tam kan sayımı parametrelerinden türetilen, inflamatuar yanıtı yansıtan bileşik göstergelerdir. Nötrofiller (Ne), eozinofil (Eo) ve monositler (Mo) doğuştan gelen immün yanıtın, lenfositler (Ly) ise adaptif bağışıklığın ana hücresel bileşenleridir (63). Trombositler (platelet (Plt)) hemostaz, tromboz ve inflamasyonda düzenleyici rol alan hücrelerdir. Hasarlı endotel üzerinde trombositlerin aktivasyonu ve adezyonu, trombositlerin

lökositlerle etkileşimi ile birlikte, tromboinflamasyonda rol oynayan önemli patofizyolojik süreçlerdir (64). Bu hücrelerin oranlarına dayalı olarak hesaplanan Ne/ Ly oranı (NLO), Plt/ Ly oranı (PLO), Mo/ Ly oranı (MLO), Eo/ Ly oranı (ELO), sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ) ve pan-immün inflamasyon değeri (PİD) gibi parametreler, sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu indeksler, çeşitli dermatolojik ve internal durumlarda, sistemik inflamasyon ve hastalık risk değerlendirmesinin, şiddetin ve prognozun erişilebilir, maliyet etkin belirteçleri olarak giderek daha fazla kabul görmektedir.

İlk kez Zahorec tarafından tanımlanan NLO'nun, basit kan sayımı verilerinden elde edilerek sistemik inflamasyonun güvenilir bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir (65). NLO, doğuştan gelen (Ne) ve edinsel (Ly) immün yanıtlar arasındaki dinamik dengeyi yansıtır. NLO aynı zamanda otonom sinir sistemi, nöroendokrin ve bağışıklık sistemleri arasındaki karmaşık ilişki ve fizyolojik iş birliğini gösterir. Yaş, ırk, ilaç kullanımı (örneğin kortikosteroidler) ve kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite, depresyon gibi birçok kronik durumdan etkilenebilmektedir. Bir çalışmada NLR'nin normal aralığının 1-2 arasında olduğu, yetişkinlerde 3,0'ın üzerinde ve 0,7'nin altında olan değerlerin patolojik olduğu bildirilmiştir (66).

Benzer şekilde, PLO da inflamatuvar aktivite ve oksidatif stresle ilişkilendirilmiş olup, çeşitli inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesini değerlendirmede ve malignitelerde prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır (67).

Eozinofil lenfosit oranı, eozinofil kaynaklı inflamasyon ile lenfosit aracılı immün regülasyon arasındaki dengeyi yansıtır ve bu nedenle çeşitli inflamatuar ve alerjik hastalıklarda yararlı bir gösterge olarak kullanılabilir (68). Bazı kanserlerde düşük ELO'nun kötü prognozla ilişkili olduğu ve KOAH hastalarında hastalığın stabil döneminde yükselirken akut alevlenmede azaldığı, ayrıca CRP ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (69–72).

Monosit lenfosit oranı, yukarıdaki diğer oranlar gibi doğuştan gelen ve edinsel immün yanıtlar arasındaki dengeyi yansıtan bir diğer parametredir. Özellikle kanser ve inflamatuvar hastalıklarda artmış MLO'nun daha kötü prognoz, artmış tümör yükü ve immünosupresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek MLO, lenfoma, sarkom

ve solid tümörler dahil olmak üzere birçok kanser türünde daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (73).

Sistemik immun inflamasyon indeksi, Ne ve Plt tarafından tetiklenen inflamasyon ile Ly aracılı immün düzenleme arasındaki dengeyi yansıtarak vücudun inflamatuar ve bağışıklık durumuna ilişkin kapsamlı bir tablo sunar. Yüksek Sİİ, birçok kanser türünde daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ve nüks riskinin artmasıyla tutarlı bir şekilde ilişkili çıkmıştır. Sİİ'nin, prognozu tahmin etmede NLO ve PLO gibi diğer belirteçlerden genellikle daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir (71,72). Yüksek Sİİ ayrıca, kardiyovasküler olaylar, inme ve mortalite riskinin artmasıyla ve DM ilişkili böbrek hastalığı prognozuyla da bağlantılıdır (74,75).

Son olarak PİD; Ne, Plt, Mo ve Ly'yi bir arada değerlendiren yeni bir biyobelirteçtir. PİD hem proinflamatuvar hem de immün baskılayıcı süreçleri yansıtarak sistemik inflamasyonun kapsamlı bir göstergesini sunar (76). Daha yüksek PİD oranları, inflamasyonun arttığı ve bağışıklık savunmasının azaldığı bir durumu gösterir; bu durum genellikle hastalığın ilerlemesi ve kötü sonuçlarla bağlantılıdır (77).

### 2.2.3 Dermatolojik Hastalıklarda Sistemik İnflamatuvar İndeksler

Hemogram bazlı sistemik inflamasyon indeksleri kardiyovasküler, metabolik, renal hastalıklar ve maligniteler gibi durumlar dışında bazı dermatolojik hastalıklarda da incelenmiş, şiddet ve prognozla anlamlı ilişkili bulunmuştur (78). (Tablo 5)

*Tablo 5. Çeşitli deri hastalıklarında hematolojik inflamatuar belirteçler*

| **Dermatolojik Hastalık** | **Kullanılan İndeksler** | **Bulgular** |
|---|---|---|
| Psoriasis | PİD, Sİİ, NLO, PLO, MLO | NLO, PLO, MLO, Sİİ ve PİD yüksek, hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıt ile ilişkili (79,80) |
| Atopik Dermatit (AD) | NLO, PLO, ELO | NLO, PLO ve ELO, AD'de yüksek ve hastalık şiddetiyle pozitif ilişkili (81,82) |
| Hidradenitis Suppurativa (HS) | NLO, PLO, MLO, Sİİ, PİD | NLO, Sİİ, PİD, HS hastalarında tutarlı bir şekilde daha yüksektve hastalık şiddeti ile ilişkili; MLO ve PLO HS hastalarında artmış fakat hastalık şiddetiyle korele değil (83) |
| Seboreik Dermatit | NLO, PLO, Sİİ | NLO, PLO, Sİİ anlamlı yüksek saptanmamış (84) |
| Vitiligo | NLO, PLO, MLO | NLO düşük, MLO yüksek ve MLO hastalık şiddeti ile ilişkili (85,86) |
| Ürtiker | NLO, PLO, Sİİ | NLO, PLO ve Sİİ, ürtikerin şiddetini ve kronikleşme riskini değerlendirmede yararlı (87) |
| Alopesi Areata (AA) | NLO, PLO, ELO, MLO, Sİİ | NLO, PLO, Sİİ, ELO ve MLO, AA'da yüksek ve hastalık şiddeti ile ilişkili; özellikle Sİİ ve PLO, şiddetli AA'nın güçlü belirleyicileri (88,89) |
| Pemfigus vulgaris | NLO, PLO | Pemfigus vulgariste NLO ve PLO hastalık şiddetiyle ve erken nüks ile ilişkili (90) |
| Liken Planus | NLO, PLO, Sİİ | NLO, PLO ve Sİİ, liken planusta tutarlı bir şekilde yüksek bulunmamış ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili saptanmamış (91) |
| Vaskülitler | NLO, PLO | - Henoch-Schonlein purpurasında NLO ile hastalık şiddeti arasında korele; sistemik tutulum için risk faktörü (92)<br>-Kawasaki hastalığında NLO ve PLO intravenöz İmmunglobulin direnci için öngörücü faktörler (93) |

Sİİ: Sistemik immun inflamasyon indeksi, PİD: Pan-immun inflamasyon değeri, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, ELO: Eozinofil lenfosit oranı, MLO: Monosit lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı

### 2.2.4 Total İmmünoglobulin E (İgE)

İmmünoglobulin E (İgE), vücutta en az bulunan antikor izotipidir. Alerjik reaksiyonlarda ve belirli parazitlere karşı savunmada oynadığı merkezi rol ile bilinir. İgE spesifik antijeni ile karşılaştığında, mast hücreleri ve bazofiller gibi bağışıklık hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli reseptörlere (FcεRI) bağlanarak enflamatuar mediatörlerin salınımını tetikler ve hızlı bağışıklık yanıtlarına yol açar (94). Bu mekanizma, anafilaksi dahil olmak üzere alerjik reaksiyonlardan da sorumludur. Ayrıca, İgE seviyelerinin PN hastalarında sıklıkla yüksek olduğu ve PN patogenezinde yer alan tip 2 inflamasyon ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (95).

## 2.3 DEPRESYON, ANKSİYETE ve YAŞAM KALİTESİ

### 2.3.1 Tanım

Depresif bozukluk (depresyon), Dünya Sağlık Örgütü'ne göre uzun süreli depresif ruh hali, ilgi kaybı ya da daha önce zevk alınan aktivitelerden tat alamama ile karakterize, yaygın görülen ve önemli bir ruhsal bozukluktur (96). Depresyon, günlük yaşamda gözlenen geçici duygu durum değişikliklerinden farklı olup; aile, arkadaşlık ve toplumsal ilişkilerde bozulmalara yol açabilir, ayrıca akademik ve mesleki işlevselliği azaltarak bireyin yaşamının tüm yönlerini olumsuz etkileyebilir. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın beşinci baskısında (DSM-5), depresif bozukluklar başlığı altında; yıkıcı duygudurum düzensizliği, major depresif bozukluk, persistan depresif bozukluk, premenstrüel disforik bozukluk, madde/ilaç ilişkili depresif bozukluk, tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk ve ayırt edilemeyen depresif bozukluk olmak üzere çeşitli alt tipler tanımlanmıştır. DSM-5'e göre major depresyon tanı kriterleri arasında; ilgi ve istek azalması, depresif duygudurum, uyku ve iştah değişiklikleri (azalma veya artma), psikomotor yavaşlama, suçluluk duygusu, konsantrasyon güçlüğü, enerji azalması ve intihar eğilimi yer almaktadır (97). Epidemiyolojik çalışmalarda, genel nüfusun yaklaşık %3,8'inin yaşamlarının bir döneminde depresyon yaşadığı; yetişkinlerin %5'ini (erkeklerde %4, kadınlarda %6) ve 60 yaş üzeri bireylerin %5,7'sini etkilediği bildirilmiştir (98). Depresyon, fiziksel

sağlıkla da yakından ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, solunum hastalıkları ve deri hastalıkları gibi kronik hastalıklara sahip bireyler, hastalıklarını yönetmedeki zorluklar nedeniyle tıbbi duruma bağlı depresyon geliştirebilirler.

Anksiyete, günlük yaşamında karşılaşılan bir durumu veya nesneyi olduğundan daha çok tehlikeli görme ve onun için gereğinden fazla endişelenme durumudur. DSM 5'de anksiyete bozuklukları içerisinde; yaygın aksiyete bozukluğu, seçici mutizm, özgül fobi, toplumsal kaygı bozukluğu, panik bozukluğu, agarofobi, ayrılma kaygısı bozukluğu, maddenin/ilacın yol açtığ kaygı bozukluğu, başka bir sağlık durumuna bağlı kaygı bozukluğu, tanımlanmış diğer bir kaygı bozukluğu bulunmaktadır (97). Anksiyete bozukluklarına da depresyon gibi toplumda sık rastlanmaktadır. Küresel nüfusun yaklaşık %4'ünde anksiyete bozukluğu mevcuttur (99). Ansiyete sürecinde vücutta çarpıntı, ağız kuruluğu, sinirlilik, kas gerilmesi, ağrı, terlemek, nefes almada güçlük çekmek, terlemek gibi bir takım fizyolojik ve psikolojik reaksiyonlar gelişebilir.

Yaşam kalitesi, kişinin genel refahını ifade eden geniş ve çok boyutlu bir kavramdır. YK genel olarak, bir bireyin hayatındaki önemli olanaklardan ne derece keyif aldığı, hem objektif göstergeler (fiziksel sağlık, maddi kaynaklar ve sosyal koşullar gibi) hem de öznel algılar (kişisel memnuniyet, mutluluk ve tatmin gibi) ile bütünleşen bir kavram olarak tanımlanır (100). Sağlık alanında YK'nin ölçülmesi, yalnızca hastalığın klinik seyri değil, aynı zamanda bireyin genel iyilik hali ve toplumsal işlevselliği açısından da önemli bilgiler sağlaması açısından önemlidir.

### 2.3.2 Dermatolojide Depresyon, Anksiyete ve Yaşam Kalitesi

Dermatolojik hastalıklar, yalnızca fiziksel belirtilerle sınırlı kalmayıp bireylerin psikososyal yaşamlarını da derinden etkileyebilmektedir. Görünür cilt lezyonları, kaşıntı, ağrı ve kozmetik kaygılar, sosyal izolasyona, özgüven kaybına ve YK'de belirgin azalmaya yol açmaktadır. Bu durum, özellikle psoriasis, AD, PN, vitiligo ve akne vulgaris gibi kronik ve görünür seyirli hastalıklarda depresyon ve anksiyete prevalansının genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir (101). Ayrıca cilt hastalığı ile ruh sağlığı arasındaki ilişki iki yönlüdür: cilt hastalıkları depresif ve anksiyöz semptomları tetikleyebilirken, ruhsal stres de cilt

bulgularını kötüleştirebilir ve tedavi sürecini zorlaştırabilir (102). Bu nedenle dermatoloji hastalarında ruhsal durumun değerlendirilmesi ve gerektiğinde multidisipliner yaklaşımla psikiyatrik destek sağlanması önem taşımaktadır.

Dermatoloji pratiğinde, hastalarda depresyon ve anksiyete semptomlarının var olup olmadığını taramaya yönelik birtakım ölçekler kullanılmaktadır. Bunlar içinde en yaygın kullanılanları; Hastane Anksiyete Depresyon Skalası, Beck Depresyon Envanteri (BDE), Beck Anksiyete Envanteri (BAE), Hamilton Anksiyete Ölçeği, Depresyon Anksiyete Stres Ölçeği, Hasta Sağlık Anketi (PHQ-9), Yaygın Anksiyete Bozukluğu (GAD-7) ölçekleridir. Bununla birlikte cilt hastalığının kişinin YK'ye etkilerini ölçmek için de Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ), Skindex-16 ve 29 kullanılmaktadır.

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1 ETİK KURUL

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

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.11.2024 tarihli 2755 nolu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Ek-2).

## 3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

### 3.2.1 Hasta Seçimi/ Çalışma Grubunun Oluşturulması

1 Kasım 2024 ve 1 Kasım 2025 tarihleri arasında, Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne ve yataklı servisine başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden, öykü ve dermatolojik muayene sonucu veya histopatolojik inceleme ile PN tanısı almış, 18 yaş ve üzeri, zekâ düzeyi soruları yanıtlamaya yeterli olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ise aynı tarihlerde hasta grubu ile yaş ve cinsiyet gibi özellikler açısından benzerlik gösteren, dermatolojik hastalığı, aktif enfeksiyonu ve malignitesi olmayan gönüllüler ile oluşturuldu. Yapılan G*power güç analizi dikkate alınarak toplamda 60 kişilik kadın veya erkek PN hastası ve 60 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplamda 120 kişi çalışmaya alındı (Vaka kontrol grubu arası kıyaslamada birincil amaç komorbidite karşılaştırılması olarak belirlendi. Yapılan hesaplamada %5 Hata Payı, %80 Güç ile Standart Etki Büyüklüğü 0,51 olarak hesaplandı.).

PN'li hastalar için çalışmaya alınmama kriterleri şu şekilde belirlendi:

1. PN tanısı konulabilmesi için gerekli nodüler lezyonları olmayıp, pruritusa sekonder nodül dışı lezyonları olmak

2. Hematolojik parametreleri, CRP ve ESH'yi akut değiştirebilecek aktif akut enfeksiyon olması
3. Hematolojik, deri ve solid organ malignitesi varlığı

### 3.2.2. Çalışma Protokolü

Çalışma yöntemi prospektif, kesitsel, vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. Hastaların ve kontrol grubunun yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, mesleği, gelir düzeyi, boyu, kilosu gibi sosyodemografik özellikleri kaydedildi. Hasta grubunun PN lezyonlarının başlama ve tanı alma zamanları, sigara, alkol ve madde kullanımı öyküsü, muayenede PN'nin aktif nodüler lezyonlarının yer aldığı vücut bölgeleri, kaşıntı şiddetini sorgulamaya yönelik VAS skorları ve daha önceden aldığı/tarafımızca başlanan tedavi bilgileri not edildi. Hastaların mevcut olan dermatolojik, psikiyatrik ve sistemik (internal) komorbiditeleri ve miyelopati/spondilopati/nöropati öyküsü kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubunda atopi öyküsü ve metabolik sendrom (MetS) varlığı sorgulandı. Atopi öyküsü var diyebilmek için; kişinin kendisinde ve/veya ailesinde atopik dermatit, alerjik rinit, alerjik konjonktivit, astım, gıda/ilaç alerjisi gibi tip 1 alerjilerden birinin var olması şartı arandı. MetS tanısı, Uluslararası Diyabet Federasyonu 2005 kriterleri baz alınarak, majör kriter olarak santral obezitenin (kadın ≥80 cm, erkek ≥94 cm) varlığı + minör kriterlerden (1. Açlık plazma glukozu yüksekliği (≥100 mg/dl) veya önceden tanı konmuş tip 2 DM / 2. Trigliserit yüksekliği (≥150 mg/dl) veya lipid anormalliği nedeniyle tedavi alıyor olmak / 3. HDL düşüklüğü (erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl) veya lipid anormalliği nedeniyle tedavi alıyor olmak / Sistolik kan basıncı (>130 mm Hg) veya Diyastolik kan basıncı (>85 mm Hg) yüksekliği veya önceden tanısı konmuş HT için tedavi alıyor olmak) en az 2'sinin varlığı ile koyuldu (103).

Hastalara ve kontrol grubuna DYKİ, BAE ve BDE ölçekleri uygulandı.

Hastaların klinik tanısından emin olunmadıysa ayırıcı tanıların dışlanması amacıyla histopatolojik konfirmasyon için punch biyopsi örneği alındı. Rutinde PN hastalarının etyoloji araştırmasında, takibinde ve tedavilerin izleminde bakılan

parametreler için hastalardan kan örnekleri alındı ve Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında rutin biyokimya (AST, ALT, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, üre, kreatinin), tam kan sayımı, vitamin değerleri, İgE, ferritin, ESH ve CRP değerleri çalışıldı ve sonuçları kaydedildi. Ayrıca kontrol grubunun sistemik inflamatuvar parametrelerinin değerlendirilmesi için hemogram, ESH, CRP, ferritin ve İgE değerleri bakıldı. Hemogram sonuçlarından Plt, beyaz kan hücresi (WBC) ve alt sınıfları ve bunlar kullanılarak hesaplanan Sİİ, PİD, NLO, PLO, ELO, MLO; ayrıca CRP, ESH, İgE, ferritin düzeyleri kayıt edildi.

Çalışmada değerlendirilen biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin birimleri sırasıyla; CRP için mg/L, ESH için mm/saat, ferritin için ng/mL, İgE için IU/mL, WBC, Ne, Ly, Mo, Eo, Ba ve Plt sayıları için $\times 10^9$/L olarak tanımlandı. NLO, MLO, PLO, ELO ve Sİİ ve PİD indeksleri birimsiz olarak hesaplandı.

## 3.3 HEMOGRAM BAZLI SİSTEMİK İNFLAMATUVAR İNDEKSLER

Bu indeksler PN'de daha önce araştırılmamış olup, PN'ye özgü cut-off (kesme değeri) veya ortalama değerler belirtilmemiştir.

### 3.3.1 Nötrofil lenfosit oranı (NLO)

NLO= Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı

Nötrofil lenfosit oranının evrensel kesme değeri (cut-off) bulunmamaktadır. Bunun yerine bu değerler; değerlendirilen spesifik durum ve istenen duyarlılık ve özgüllük dengesi temelinde belirlenir. Bildirilen değerler genellikle her çalışmada ROC analizi ile belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı yetişkinlerde normal NLO aralığı, yaklaşık 0,78 ila 3,53 arası olarak hesaplanmıştır (104). Başka bir çalışmada ise normal aralığın 1-2 olduğu; 0,7'den düşük ve 3'ten büyük değerlerin patolojik olduğu bildirilmiştir (66).

### 3.3.2 Platelet lenfosit oranı (PLO)

PLO= Platelet sayısı / Lenfosit sayısı

Platelet lenfosit oranı için ortak kullanılabilecek bir kesme değeri belirlenmemiştir. PLO eşikleri de hastalıklara ve şartlara göre değişebilir ve genel olarak literatürde 120 ile 300 arasında farklı değerler yer almaktadır (105).

### 3.3.3 Eozinofil lenfosit oranı (ELO)

ELO= Eozinofil sayısı / Lenfosit sayısı

Daha yüksek veya daha düşük ELO, hastalığa bağlı olarak daha iyi veya daha kötü sonuçları gösterebilir. Orta ila şiddetli AD'de, medyan ELO değerleri genellikle hafif AD ve sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada orta ile şiddetli AD hastalarında ELO aralığının 0,13-0,47 arasında olduğu bildirilmiştir (106).

### 3.3.4 Monosit lenfosit oranı (MLO)

MLO= Monosit sayısı / Lenfosit sayısı

Monosit lenfosit oranı kesme değerleri, diğer oranlarda olduğu gibi hastalığa ve klinik bağlama bağlı olarak genellikle 0,16 ile 0,5 arasında değişmektedir. Bu eşik değerler prognoz veya hastalığın ciddiyeti ile bağlantılıdır (70).

### 3.3.5 Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (Sİİ)

Sİİ= (Nötrofil sayısı x Platelet sayısı) / Lenfosit sayısı

Sistemik immün inflamasyon indeksinin evrensel kesme değeri bulunmamaktadır. Hastalıklar ve çeşitli değişkenlere göre farklı kesme değerleri bildirilmiştir. Örneğin Basar Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada psoriasis hastalık aktivasyonu için eşik Sİİ değeri 442,7 olarak saptanmıştır (107).

### 3.3.6 Pan-İmmün İnflamasyon Değeri (PİD)

PİD= (Nötrofil sayısı x Platelet sayısı x Monosit sayısı) / Lenfosit sayısı

Pan-immün inflamasyon değeri görece daha yeni bir inflamasyon parametresi olup dermatolojik hastalıklardaki araştıemalar sınırlıdır. PİD için genelleştirilmiş bir kesme değeri bildirilmemiştir. Yapılan bir çalışmada, PİD değerinin 192,9 olması psöriasis aktivasyonunu göstermede anlamlı bulunmuş (107).

## 3.4 KULLANILAN ÖLÇEKLER

### 3.4.1 Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)

Dermatolojik hastalıklar için geliştirilmiş ilk ve en yaygın kullanılan ölçek DYKİ'dir. Finlay ve ark. (108) tarafından 1994 yılında geliştirilmiştir. On sorudan oluşan bu anket, kişinin son bir haftadaki günlük aktivitelerini, boş zamanlarını değerlendirme biçimini, kişisel ilişkilerini ve duygusal durumunu sorgular.

Her sorunun dört yanıt seçeneği vardır: "hiç", "az", "fazla" ve "çok fazla", sırasıyla 0, 1, 2 ve 3 puanla değerlendirilir. "İlgili değil" seçeneği ise 0 puan olarak kabul edilir. DYKİ toplam puanı, tüm sorulardan alınan puanların toplanmasıyla elde edilir; en düşük 0, en yüksek 30 puan alınabilir (108). 2005 yılında, bu skorların klinik anlamını belirlemek üzere "bant tanımlayıcıları" oluşturulmuştur (109). Buna göre;

- 0–1 puan: hastanın yaşamına etkisi yok,
- 2–5 puan: küçük etki,
- 6–10 puan: orta derecede etki,
- 11–20 puan: çok büyük etki,
- 21–30 puan: son derece (oldukça) büyük etki olarak kabul edilmektedir.

Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Öztürkcan ve ark. (110) tarafından 2006 yılında yapılmıştır.

### 3.4.2 Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Beck Depresyon Envanteri, ergenlerde ve yetişkinlerde depresif belirtilerin şiddetini değerlendirmek için tasarlanmış, yaygın olarak kullanılan bir öz değerlendirme anketidir. Beck ve ark. (111) tarafından 1961'de geliştirilen ve 1979'da revize edilen ölçek (BDI-II) (112), her biri depresyonla ilgili bir semptom veya tutuma karşılık gelen 21 maddeden oluşur (örneğin, üzüntü, karamsarlık, uyku bozukluğu). Katılımcılar, son bir haftadaki durumlarını en iyi yansıtan seçeneği işaretler. Her bir madde, artan ciddiyet derecesini yansıtan 4 puanlık bir ölçekte (0–3) derecelendirilir (113). Örneğin, karamsarlık için: 0= "Gelecek konusunda cesaretim kırılmadı" ila 3= "Gelecek umutsuz ve durum düzelemez" şeklindedir.

Toplam puan 0 ile 63 arasında değişmektedir. Depresyon şiddeti kesme değerleri şu şekildedir (113):

- 0–13 puan: Minimal depresyon
- 14–19 puan: Hafif depresyon
- 20–28 puan: Orta derecede depresyon
- 29–63 puan: Şiddetli depresyon

Türkçe geçerliik ve güvenilirliği Hisli (114) tarafından 1988 yılında yapılmıştır.

### 3.4.3 Beck Anksiyete Envanteri (BAE)

Beck Anksiyete Envanteri, yetişkinlerde ve ergenlerde anksiyete semptomlarının şiddetini değerlendirmek için Beck ve ark. (115) tarafından 1988 yılında tasarlanmış olan, yaygın kullanılan bir öz bildirim aracıdır. Klinik ve araştırma ortamlarında anksiyeteyi taramada, takipte ve değerlendirmede tercih edilen; güçlü psikometrik özellikleri ve kullanım kolaylığı olan bir ölçektir.

Beck Anksiyete Envanteri, her biri son 1 hafta içinde yaşanan anksiyete belirtilerini sorgulayan toplamda 21 maddeden oluşur. Katılımcılar, 4 puanlık (0- 3

puan arası değişmektedir) Likert ölçeğini kullanarak her belirtiden ne kadar rahatsız olduklarını değerlendirirler (116):

- 0 = Hiç rahatsız olmadım
- 1 = Hafif derecede (çok rahatsız olmadım)
- 2 = Orta derecede (çok rahatsız ediciydi, ama dayanabildim)
- 3 = Şiddetli derecede (zar zor dayanabildim)

Hastalar bu ölçek soncunda en az 0, en fazla 63 puan alabilirler. Puanlamada kullanılan skor aralıkalrı şu şekilde sınıflandırılmıştır (116):

- 0–7 puan: Minimal anksiyete
- 8–15 puan: Hafif anksiyete
- 16–25 puan: Orta derecede anksiyete
- 26–63 puan: Şiddetli anksiyete

On altı ve üzeri puan, klinik olarak anlamlı anksiyete için kesme değer olarak önerilmiştir (116). BAE'nın Türkçe geçerlilik ve güvenirlilik çalışması Ulusoy ve ark. (117) tarafından 1998 yılında yapılmıştır.

### 3.4.4 Vizüel Analog Skala (VAS)

Kaşıntı, dermatozlarda en sık semptomlardan biridir. Klinik pratikte en sık tercih edilen değerlendirme araçları; kullanım kolaylığı ve hastalar tarafından anlaşılabilir olmaları nedeniyle VAS ve NRS'dir. IFSI özel çalışma grubunun önerileri ve önceki araştırma sonuçları doğrultusunda, VAS ve NRS için 0–3 puan arası hafif, 3–7 arası orta, 7–9 arası şiddetli ve ≥9 puan çok şiddetli kaşıntıyı temsil edecek şekilde kesme değerleri önerilmiştir (118).

## 3.6 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatiksel hesaplama SPSS 22.0 (IBM, Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma ile ifade edilmiştir,

kategorik veriler ise sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Verilerin normallik analizi Kolmogrov-Smirnov testi ve Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Normal dağılan (parametrik) veriler için ikili gruplar arasında karşılaştırma Student t testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan (nonparametrik) veriler için ikili gruplar arasında karşılaştırma Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik veriler arasında karşılaştırma Ki Kare tesi kullanılarak yapılmıştır. Parametrik veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile, non parametrik veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile araştırılmıştır. PN hastalarında sistemik komorbidite varlığını ön gördürücü değerleri tespit etmek amacıyla (komorbidite var: 1, komorbidite yok: 0) logistik regresyon analizleri (univariate ve multivariate) kullanılmıştır. Kaşıntı şiddet skorlaması için VAS testi kullanılmıştır ve bu teste göre 7 puan ve üzeri değerler şiddetli kabul edilmiş ve inflamatuar skorlamaları için ROC curve analizi kullanılarak kesme (cut off) noktaları hesaplanmıştır. Tüm analizlerde istatiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

### 3.6 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi, veri toplanması, sonuçların analizi ve yazım aşamalarında, tez yazarı, danışmanı veya katkı sağlayan kişiler karar verme süreçlerini etkileyebilecek herhangi bir maddi ya da manevi destek almamıştır. Çalışma süresince çıkar çatışması oluşturabilecek herhangi bir durum bulunmamaktadır.

# 4.BULGULAR

## 4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastanemiz Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, 60 PN hastası ve 60 sağlıklı gönüllü olmak üzere 120 kişi çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun 35'i (%58,3) kadın, 25'i (%41,7) erkek; aynı şekilde kontrol grubunun 35'i (%58,3) kadın, 25'i (%41,7) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 53,78 ± 13,49 (minimum 24, maksimum 82) iken kontrol grubunun yaş ortalaması 53,57 ± 13,29 (minimum 23, maksimum 81) idi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları (p= 0,930) ve cinsiyet dağılımları (p= 1,0) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

*Tablo 6. Grupların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları*

| | **Hasta grubu (n=60)** | **Kontrol grubu (n=60)** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| Yaş (ort ± SD) | 53,78 ± 13,49 | 53,57 ± 13,29 | 0,930[a] |
| Cinsiyet, n (%) | | | |
| Kadın | 35 (%58,3) | 35 (%58,3) | 1.0[b] |
| Erkek | 25 (%41,7) | 25 (%41,7) | |

P*<0,05, a: Student t testi, b: Ki Kare testi

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri incelendi. Eğitim durumlarına bakıldığında; en sık ilkokul mezunu (n=23, %38,3), ikinci sıklıkta lise mezunu (n=15, %25) ve üçüncü sıklıkta ise üniversite mezunu (n=7, %11,7) oldukları görüldü. Gelir düzeyleri incelendiğinde 35 kişi (%58,3) asgari ücret altı, 7 kişi (%11,7) asgari ücret ve 18 kişi (%30) asgari ücret üstü kazanmaktaydı. Kontrol grubunda ise eğitim düzeyi en sık üniversite mezunu (n=21, %35), ikinci sıklıkta ilkokul ve lise (n=14, %23,3) olarak görülürken gelir düzeyi hastaların %65'inde asgari ücret üstüydü. Hastaların %68,3'ü (n=41) evli, %31,7'si (n=19) bekardı. Kontrol grubunun da hasta grubu gibi çoğu (%71,7) evliydi. PN hasta grubunda ortalama VKİ 28,31 ±

5,33 iken kontrol grubunda 27,58 ± 4,40 idi. Aktif sigara kullanımı hastaların %53,3'ünde (n=32) vardı ve ortalama 15 ± 23 paket /yıl kullanım mevcuttu. Hastaların büyük çoğunluğu (n=53, %88,3) alkol kullanmıyordu (Tablo 7).

*Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri*

| | | **Hasta** | **Kontrol** |
|---|---|---|---|
| | | **n (%)** | **n (%)** |
| Eğitim | Okumamış | 3 (%5) | 0 (%0) |
| | Okuryazar | 3 (%5) | 1 (%1,7) |
| | İlkokul | 23 (%38,3) | 14 (%23,3) |
| | Ortaokul | 4 (%6,7) | 8 (%13,3) |
| | Lise | 15 (%25) | 14 (%23,3) |
| | Üniversite | 7 (%11,7) | 21 (%35) |
| | Yüksek lisans | 5 (%8,3) | 2 (%3,3) |
| Gelir düzeyi | Asgari ücret altı | 35 (%58,3) | 17 (%28,3) |
| | Asgari ücret | 7 (%11,7) | 4 (%6,7) |
| | Asgari üstü | 18 (%30) | 39 (%65) |
| Medeni durum | Bekar | 19 (%31,7) | 17 (%28,3) |
| | Evli | 41 (%68,3) | 43 (%71,7) |
| Sigara kullanımı | Var | 32 (%53,3) | |
| | Yok | 28 (%46,7) | |
| Alkol kullanımı | Var | 7 (%11,7) | |
| | Yok | 53 (%88,3) | |
| VKİ | Ort ± SS | 28,31 ± 5,33 | 27,58 ± 4,40 |
| | Min- maks | 14,71- 41,62 | 20,72- 38,97 |

VKİ=Vücut kitle indeksi

Prurigo nodularis hastalığına özgü klinik öykü ve bulgular not edildi. Hastaların %71'inin (n= 43) tanısı klinik bulgulara ek olarak histopatolojik konfirmasyon ile konulurken kalan %28,3 (n= 17) hastanın tanısının konulmasında tek başına klinik bulgular yeterli oldu.

Prurigo nodularisin aktif nodüler lezyonlarının hastalardaki dağıldığı bölgeler, üst ve alt ekstremite, gövde ve baş-boyun olmak üzere 4 gruba ayrılıp incelendi. En sık tutulum bölgesinin alt ekstremiteler (n= 55, %91,7) olduğu görüldü. İkinci sıklıkta üst ekstremiteler (n=47, %78,3), üçüncü sıklıkta gövde (n= 38, %63,3) ve en az baş-boyun bölgesinde (n= 15, %25) tutulum vardı. Hastalarda nodüllerin olduğu toplam tutulan bölge sayılarına bakıldığında en çok 3 bölge birlikte tutulumu (n= 24, %40) ikinci sıklıkta 1 bölge tutulumu (n= 13, %21,7) görüldü (Tablo 8). Hastalarda PN lezyonlarının başlama yaş ortalaması 50 ± 15 (minimum 20, maksimum 75) idi. Klinisyen (kliniğimiz veya dış merkez) tarafından tanı konulma yaş ortalaması ise 53 ± 14 (minimum 22, maksimum 77) idi. Lezyonların başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen ortalama süre 3,12 ± 4,58 yıldı (Tablo 9).

*Tablo 8. Hasta grubunda Prurigo nodularis klinik özellikleri*

| | **n** | **%** |
|---|---|---|
| Tutulum bölgesi | | |
| Üst ekstremite | 47 | %78,3 |
| Alt ekstremite | 55 | %91,7 |
| Gövde | 38 | %63,3 |
| Baş- boyun | 15 | %25,0 |
| Tutulum Sayısı | | |
| Bir | 13 | %21,7 |
| İki | 11 | %18,3 |
| Üç | 24 | %40,0 |
| Dört | 12 | %20,0 |

PN: Prurigo nodularis

*Tablo 9. Hasta grubunun lezyon başlama ve tanı konma zamanları*

| | **Minimum** | **Maksimum** | **Ort±SS** |
|---|---|---|---|
| Lezyon başlama zamanı (yaş/yıl) | 20 | 75 | 50 ± 15 |
| Tanı konma zamanı (yaş/yıl) | 22 | 77 | 53 ± 14 |
| Şikayet ve tanı konma arasındaki süre (yıl) | 0 | 20 | 3,12 ± 4,58 |

Hastaların ve kontrollerin kaşıntı şiddetini değerlendirmek için VAS skorları kaydedildi. Hasta grubunda VAS ortalaması 7,20 ± 2,76 (min= 1, maks= 10), kontrollerin ise hiçbirinde kaşıntı yoktu (ort= 0). Hastalar VAS kesme değerlerine göre sınıflandırıldı ve en sık çok şiddetli kaşıntı düzeyleri sergiledikleri saptandı (%38,3) (Tablo 10).

*Tablo 10. Hastaların VAS skorlarının kesme değerlerine göre sınıflandırılması*

| | n | % |
|---|---|---|
| **Hafif** | 7 | %11,7 |
| **Orta** | 17 | %28,3 |
| **Şiddetli** | 13 | %21,7 |
| **Çok şiddetli** | 23 | %38,3 |

Çalışmaya katılan hastaların kliniğimize başvurularından önce kullanmış oldukları ve tarafımızca başlanan tedaviler kaydedildi. Önceden kullanılan ve tarafımızca verilen tedavi seçenekleri içerisinde en sık topikal steroidler ve sistemik antihistaminiklerin yer aldığı saptandı. Hastaların kullandıkları tedaviler Tablo 11'te verilmiştir.

*Tablo 11. Hastalara verilen tedaviler*

| Tedavi modaliteleri | Önceden Verilen Tedaviler | | Yeni Başlanan Tedaviler | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| Topikal kortikosteroid | 50 | 83,33 | 38 | 63,33 |
| İntralezyonel kortikosteroid | 5 | 8,33 | 9 | 15 |
| Topikal kalsinörin inhibitörü | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Topikal kapsaisin | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lokal anestezik | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Topikal kalsipotrol | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Emolyentler | 14 | 23,33 | 10 | 16,67 |
| Sistemik steroid | 9 | 15 | 8 | 13,33 |
| Metotreksat | 1 | 1,67 | 1 | 1,67 |
| Siklosporin | 3 | 5 | 13 | 21,67 |
| Sistemik antihistaminik | 31 | 51,67 | 20 | 33,33 |
| Dupilumab | 0 | 0 | 4 | 6,67 |
| Barisitinib | 2 | 3,33 | 2 | 3,33 |
| Upadasitinib | 1 | 1,67 | 1 | 1,67 |
| Abrositinib | 1 | 1,67 | 0 | 0 |
| Gabapentin | 1 | 1,67 | 4 | 6,67 |
| Pregabalin | 0 | 0 | 2 | 3,33 |
| Fototerapi (dar bant UVB) | 5 | 8,33 | 2 | 3,33 |
| Antidepresanlar | 7 | 11,67 | 9 | 15 |
| Omalizumab | 2 | 3,33 | 1 | 1,67 |

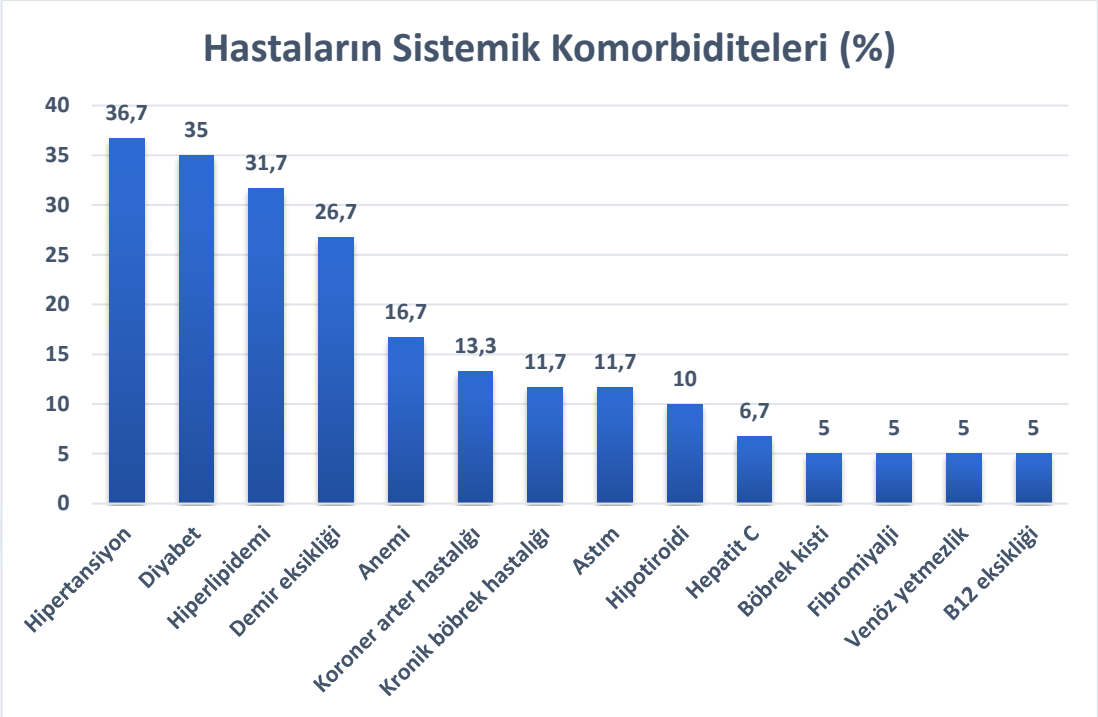
## 4.2. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Prurigo nodularis hastalarının dermatolojik, psikiyatrik ve sistemik komorbiditeleri ayrı olarak değerlendirildi. Dermatolojik hastalığı bulunmayan sağlıklı kontrol grubuna dahil edilen gönüllülerin de psikiyatrik ve sistemik hastalıkları kaydedildi.

Prurigo nodularis hastalarında en sık görülen sistemik komorbiditeler HT (n=22, %36,7), DM (n=21, %35) ve hiperlipidemi (n=19, %31,7) idi. Kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %28,3, %13,3 ve %3,3 olarak saptandı. DM, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda görüldü (OR=3,5; %95 Güven aralığı: 1,40–8,73; p=0,006). Hiperlipidemi, hasta grubunda %31,7 iken kontrol grubunda %3,3 olup, fark istatistiksel olarak anlamlıydı (OR=13,4; %95 Güven aralığı: 2,96–60,9; p<0,001). Bunlar dışındaki sistemik komorbiditeler için hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmadı (p> 0,05).

Demir eksikliği, hastaların sistemik komorbiditeleri içinde dördüncü sıklıktaydı ve hasta grubunda %26,7 (n= 16), kontrol grubunda ise %16,7 (n= 10) oranında saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OR=1,82; %95 Güven aralığı: 0,75–4,42; p=0,268). Anemi ise hasta grubunda %16,7 (n=10), kontrol grubunda %8,3 (n=5) oranında izlendi; fark anlamlı değildi (OR=2,2; %95 Güven aralığı: 0,70–6,88; p=0,269). Hepatit C yalnızca hasta grubunda (n= 4, %6,7) izlendi ancak fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,119).

Bunların dışında; koroner arter hastalığı %13,3 (n= 8), kronik böbrek hastalığı %11,7 (n= 7), astım %11,7 (n= 7) ve hipotiroidi %10 (n=6) oranlarında görüldüler. Daha düşük oranlarda ise böbrek kisti (n= 3, %5), fibromiyalji (n=3, %5), venöz yetmezlik (n= 3, %5), B12 eksikliği (n= 3, %5), herniler (n= 2, %3,3), hepatit B (n= 2, %3,3) saptandı. Sistemik komorbiditelerden %5 ve üstü sıklıkta olanları Şekil 1'de verilmiştir.




*Şekil 1. Hastaların %5 ve üstü sıklıkta görülen sistemik komorbiditeleri*

Daha nadir izlenen sistemik komorbiditeler arasında SVO (n= 1, %1,7), ritm bozukluğu (n= 1, %1,7), reflü (n= 1, %1,7), myoma uteri (n= 1, %1,7), karaciğer kisti (n= 1, %1,7), gastrit (n= 1, %1,7), periferik arter hastalığı (n= 1, %1,7), gut (n= 1, %1,7), amiloidoz (n= 1, %1,7), Ailevi Akdeniz Ateşi (n= 1, %1,7), vertigo (n= 1, %1,7), böbrek taşı (n= 1, %1,7), kalp kapak hastalığı (n= 1, %1,7), KOAH (n= 1, %1,7) ve hipertiroidi (n= 1, %1,7) yer almaktaydı. Sistemik komorbiditelerin hasta ve kontrol grubundaki oranları ve birbirleriyle karşılaştırılması Tablo 12'te verilmiştir.

*Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu arasında sistemik komorbiditelerin karşılaştırılması*

| Sistemik Komorbidite | Hasta (n, %) | Kontrol (n, %) | O.R. | Alt GA | Üst GA | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hipertansiyon | 22 (%36,7) | 17 (%28,3) | 1,46 | 0,67 | 3,15 | 0,329 |
| Diyabet | 21 (%35) | 8 (%13,3) | 3,5 | 1,40 | 8,73 | 0,005* |
| Hiperlipidemi | 19 (%31,7) | 2 (%3,3) | 13,43 | 2,96 | 60,89 | 0,00004* |
| Demir eksikliği | 16 (%26,7) | 10 (%16,7) | 1,81 | 0,74 | 4,41 | 0,267 |
| Anemi | 10 (%16,7) | 5 (%8,3) | 2,2 | 0,70 | 6,87 | 0,269 |
| Koroner arter hastalığı | 8 (%13,3) | 5 (%8,3) | 1,69 | 0,52 | 5,50 | 0,378 |
| Kronik böbrek hastalığı | 7 (%11,7) | 2 (%3,3) | 3,83 | 0,76 | 19,25 | 0,162 |
| Astım | 7 (%11,7) | 2 (%3,3) | 3,83 | 0,76 | 19,25 | 0,162 |
| Hipotiroidi | 6 (%10) | 7 (%11,7) | 0,84 | 0,26 | 2,66 | 0,768 |
| Hepatit C | 4/60 (6.7) | 0 (%0) | 9,63 | 0,50 | 183,06 | 0,118 |
| Böbrek kisti | 3 (%5) | 0 (%0) | 7,36 | 0,37 | 145,75 | 0,243 |
| Fibromiyalji | 3 (%5) | 0 (%0) | 7,36 | 0,37 | 145,75 | 0,243 |
| Venöz yetmezlik | 3 (%5) | 0 (%0) | 7,36 | 0,37 | 145,75 | 0,243 |
| B12 eksikliği | 3 (%5) | 3 (%5) | 1 | 0,19 | 5,16 | 1 |
| Hepatit B | 2 (%3,3) | 0 (%0) | 5,17 | 0,24 | 110,02 | 0,495 |
| Herni | 2 (%3,3) | 0 (%0) | 5,17 | 0,24 | 110,02 | 0,495 |
| Ritm bozukluğu | 1 (%1,7) | 3 (%5) | 0,32 | 0,03 | 3,18 | 0,618 |
| Myoma uteri | 1 (%1,7) | 0 (%0) | 3,05 | 0,12 | 76,39 | 1 |
| Karaciğer kisti | 1 (%1,7) | 0 (%0) | 3,05 | 0,12 | 76,39 | 1 |
| Reflü | 1 (%1,7) | 1 (%1,7) | 1 | 0,06 | 16,36 | 1 |
| SVO | 1 (%1,7) | 0 (%0) | 3,05 | 0,12 | 76,39 | 1 |
| Gut | 1 (%1,7) | 0 (%0) | 3,05 | 0,12 | 76,39 | 1 |
| Amiloidoz | 1 (%1,7) | 0 (%0) | 3,05 | 0,12 | 76,39 | 1 |
| FMF | 1 (%1,7) | 0 (%0) | 3,05 | 0,12 | 76,39 | 1 |
| Vertigo | 1 (%1,7) | 2 (%3,3) | 0,49 | 0,04 | 5,57 | 1 |
| Böbrek taşı | 1 (%1,7) | 1 (%1,7) | 1 | 0,06 | 16,36 | 1 |
| Kalp kapak hastalığı | 1 (%1,7) | 0 (%0) | 3,05 | 0,12 | 76,39 | 1 |
| KOAH | 1 (%1,7) | 0 (%0) | 3,05 | 0,12 | 76,39 | 1 |
| Hipertiroidi | 1 (%1,7) | 1 (%1,7) | 1 | 0,06 | 16,36 | 1 |
| Gastrit | 1 (%1,7) | 0 (%0) | 3,05 | 0,12 | 76,39 | 1 |
| Periferik arter hastalığı | 1 (%1,7) | 0 (%0) | 3,05 | 0,12 | 76,39 | 1 |
| İdrar inkontinansı | 0 (%0) | 1 (%1,7) | 0,32 | 0,01 | 8,20 | 1 |
| Glokom | 0 (%0) | 1 (%1,7) | 0,32 | 0,01 | 8,20 | 1 |
| Osteoartrit | 0 (%0) | 2 (%3,3) | 0,19 | 0,009 | 4,11 | 0,495 |
| Epilepsi | 0 (%0) | 1 (%1,7) | 0,32 | 0,01 | 8,20 | 1 |

P*<0,05. Ki Kare testi. O.R.: Odds ratio, G.A.: Güven aralığı, SVO: Serebrovasküler olay, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi

Sistemik komorbiditelere ek olarak atopi öyküsü hem hasta grubu hem de kontrol grubunda sorgulandı; hastaların 30'u (%50), kontrol grubunun 23 katılımcısı (%38,3) atopik diyatez gösteriyordu. İki grup arasında Ki kare testi yapıldığında atopik diyatez açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p= 0,198). Miyelopati veya nöropati varlığı sorgulandığında, hasta grubunda 21 kişi (%35) pozitif öykü bildirirken, kontrol grubunda bu oran 18 kişi (%30) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,559). MetS kriterlerini hasta grubundan 21 kişi (%35) kontrol grubundan 19 kişi (%31,7) sağladı. Her iki grup MetS varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p= 0,699) (Tablo 13).

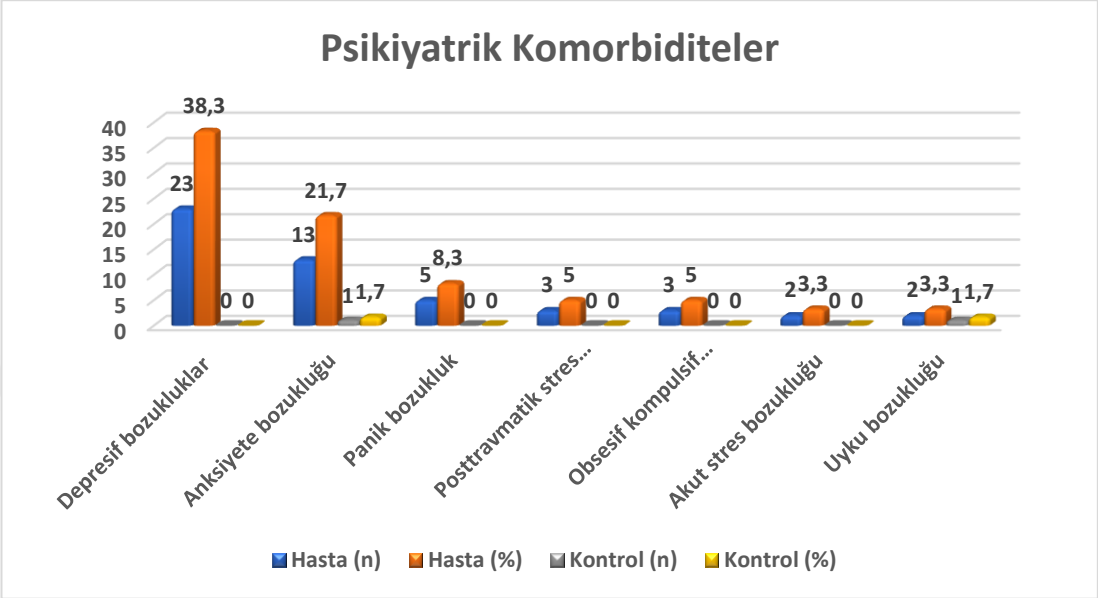
*Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda atopi, miyelopati öyküsü ve metabolik sendrom varlığı*

| | | **Hasta** | **Kontrol** | |
|---|---|---|---|---|
| | | **n (%)** | **n (%)** | **p** |
| Atopi öyküsü | Var | 30 (%50) | 23 (%38,3) | 0,198[c] |
| | Yok | 30 (%50) | 37 (%61,7) | |
| Miyelopati / nöropati | Var | 21 (%35) | 18 (%30) | 0,559[c] |
| | Yok | 39 (%65) | 42 (%70) | |
| Metabolik sendrom | Var | 21 (%35) | 19 (31,7) | 0,699[c] |
| | Yok | 39 (%65) | 41 (%68,3) | |

P*<0,05, c: Ki kare testi

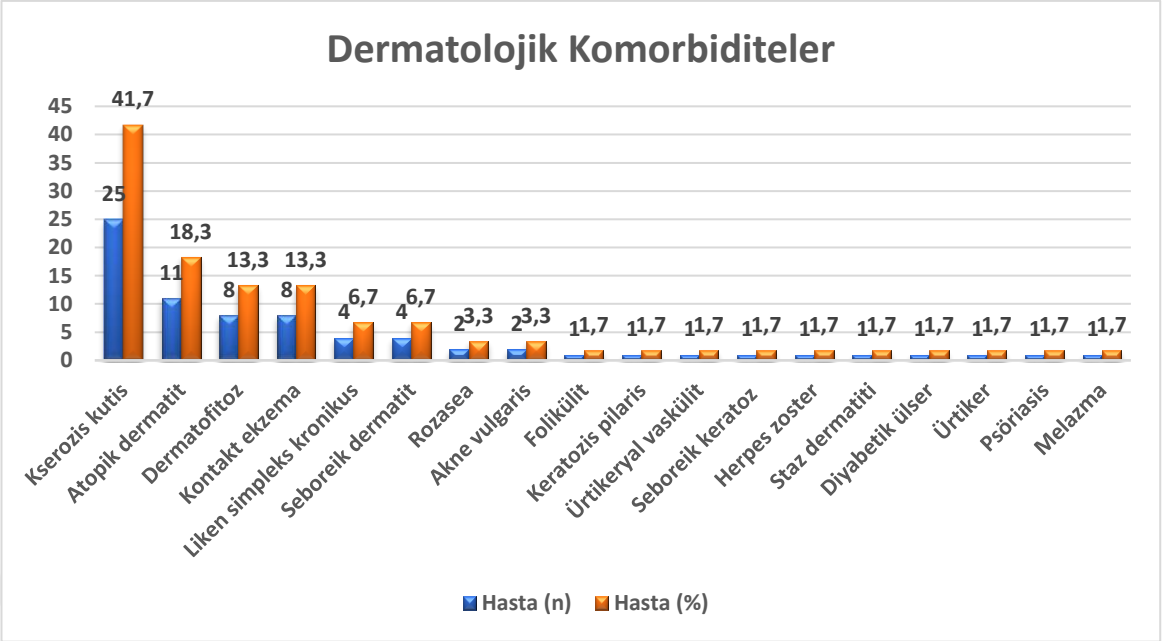
Hasta grubunda en sık görülen psikiyatrik komorbidite depresyondu (depresif bozukluk) (%38,3), kontrol grubunda ise hiç saptanmadı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (OR=75,8; %95 Güven aralığı: 4,47–1285,8; p<0,001). Anksiyete bozukluğu hasta grubunda %21,7, kontrol grubunda %1,7 oranında izlendi ve iki grup arasında anlamlı fark bulundu (OR=16,3; %95 Güven aralığı: 2,1–129,3; p=0,001). Panik bozukluk (n= 5, %8,3), posttravmatik stres bozukluğu (n= 3, %5), obsesif kompulsif bozukluk (n= 3, %5) ve akut stres bozukluğu (n= 2, %3,3) yalnızca hasta grubunda görüldü, ancak bu farklılıklar anlamlı değildi (p>0,05). Uyku bozukluğu

hastaların %3,3'ünde (n= 2), kontrollerin ise %1,7'sinde (n= 1) saptandı fakat istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Şekil 2).




*Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun psikiyatrik komorbiditeleri*

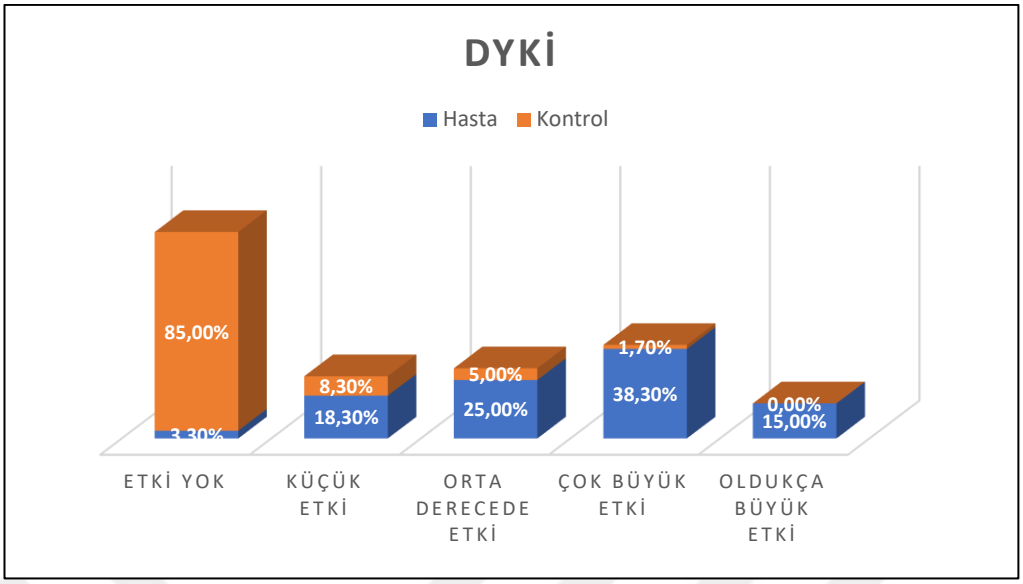
Dermatolojik komorbiditeler incelendiğinde; hasta grubunda en sık kserozis kutis görüldü (n= 25, %41,7). Bunu AD (n= 11, %18,3), dermatofitoz (%13,3) ve kontakt ekzema (n= 8, %13,3) izledi. Daha düşük oranlarda ise LSK (n= 4, %6,7), seboreik dermatit (n= 4, %6,7), rozasea (n= 2, %3,3) ve akne vulgaris (n= 2, %3,3) saptandı. Folikülit, keratozis pilaris, ürtikeryal vaskülit, seboreik keratoz, herpes zoster, staz dermatiti, diyabetik ülser, ürtiker, psöriasis ve melazma ise her biri için %1,7 (n= 1) oranında görüldü. Kontrol grubu dermatolojik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden seçildiği için karşılaştırma yapılmadı. Hastaların dermatolojik eşlik eden hastalıkları Şekil 3'te sunulmuştur.




*Şekil 3. Hastaların dermatolojik komorbiditeleri*

### 4.3. PSİKOSOSYAL ETKİLENİM

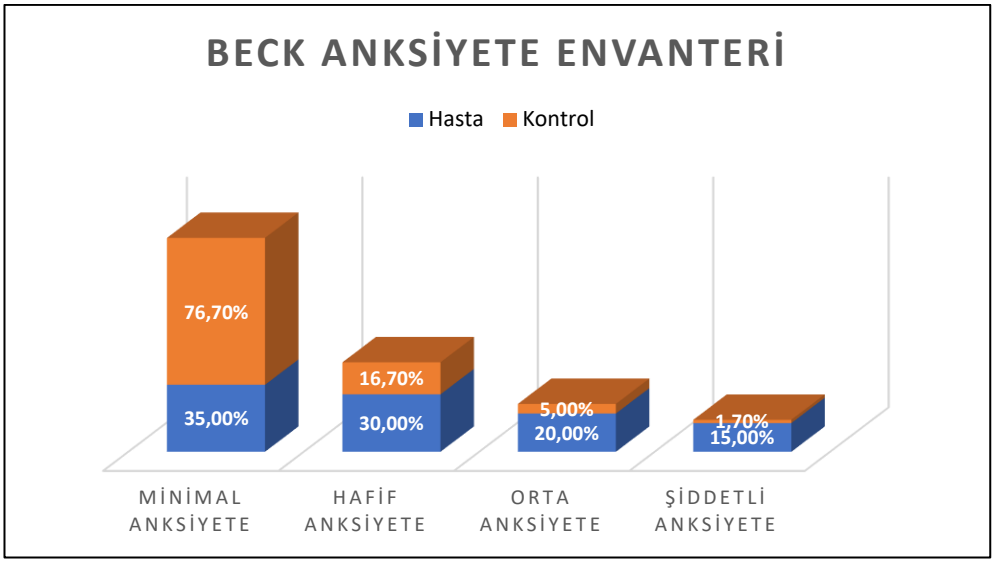
Dermatolojik yaşam kalite indeksi ile değerlendirilen YK sonuçlarına göre hastalarda en fazla çok büyük etkilenme görüldü. DYKİ hasta grubunda kesme değerlerine göre sıralandığında sırasıyla; %3,3'ünde etki yokken, %18,3'ünde küçük etki, %25'inde orta derecede etki, %38,3'ünde çok büyük etki ve %15'inde son derece büyük etki izlendi. Kontrol grubunun ise %85'inde etki yokken, %8,3'ünde küçük etki, %5'inde orta etki ve %1,7'sinde çok büyük etki saptandı (Şekil 4). Hastaların DYKİ skorlarının ortalaması 12,27 ± 7,46 iken kontrollerin ortalaması 0,95 ± 2,64 idi. İki grup karşılaştırıldığında, hasta grubununun DYKİ ortalamaları kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,01$) (Tablo 14).



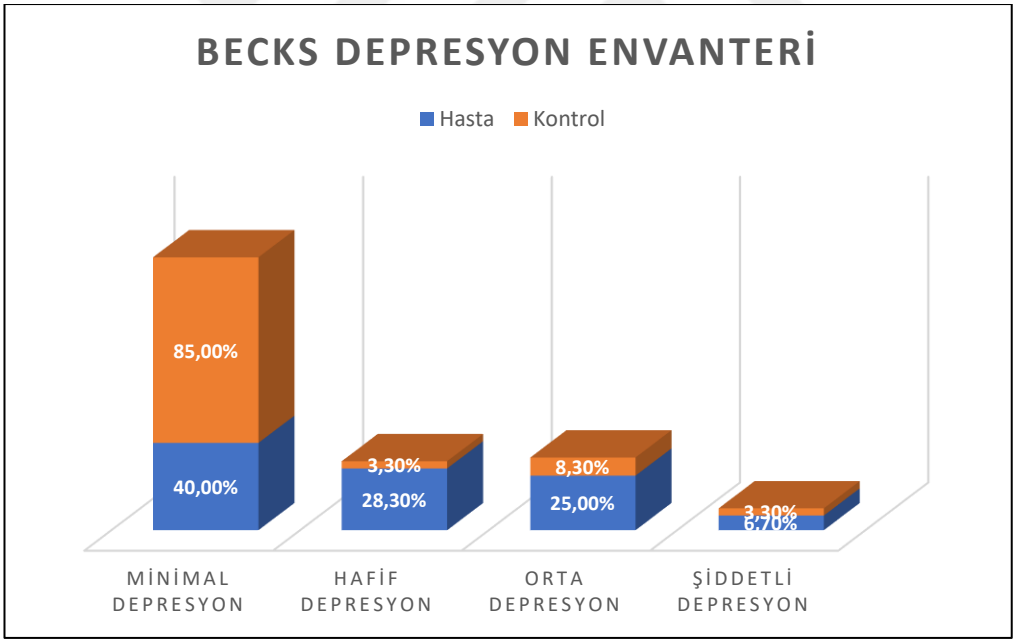

*Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun DYKİ skorları*

Beck Anksiyete Envanteri'ne göre hasta grubunun %35'i minimal anksiyete, %30'u hafif anksiyete, %20'si orta düzeyde anksiyete ve %15'i şiddetli anksiyete düzeyine sahipti. Kontrol grubunda ise %76,7 minimal anksiyete, %16,7 hafif anksiyete, %5 orta anksiyete ve %1,7 şiddetli anksiyete düzeyleri saptandı (Şekil 5). Hasta ve kontrol grubunun BAE ortalamaları sırasıyla 13,17 ± 11,07 ve 5,12 ± 6,49 olarak ölçüldü. Hastaların anksiyete skorları kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,01$) (Tablo 14).

Depresyon semptomlarını ölçmeye yönelik kullanılan BDE'nin kesme değerlerine göre hastaların %40'ı minimal depresyon, %28,3'ü hafif depresyon, %25'i orta depresyon ve %6,7'si şiddetli depresyon düzeyleri sergiledi. Kontrol grubunda ise %85 minimal depresyon, %3,3 hafif depresyon, %8,3 orta depresyon ve %3,3 şiddetli depresyon ölçek skorları ölçüldü (Şekil 6). Hastaların BDE skorlarının ortalaması 15,42 ± 11,22 iken kontrollerin 7,12 ± 7,98 idi ve hastaların skorları kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$) (Tablo 14).




*Şekil 5. Beck Anksiyete Envanteri skorlarının hasta ve kontrol gruplarında dağılımı*




*Şekil 6. Beck Depresyon Envanteri skorlarının hasta ve kontrol gruplarında dağılımı*

*Tablo 14. Psikososyal ölçeklerin hasta ve kontrol grubundaki sonuçlarının karşılaştırılması*

| | Hasta | Kontrol | |
|---|---|---|---|
| | **Ort±SS (min- maks)** | **Ort±SS (min- maks)** | **p** |
| DYKİ | 12,27 ± 7,46 (1- 26) | 0,95 ± 2,64 (0- 16) | 0,001*[b] |
| BAE | 13,17 ± 11,07 (0- 44) | 5,12 ± 6,49 (0- 36) | 0,001*[b] |
| BDE | 15,42 ± 11,22 (0- 48) | 7,12 ± 7,98 (0- 30) | 0,001*[b] |

P*<0,05, b: Mann Whitney U testi

## 4.4. SİSTEMİK İNFLAMATUVAR PARAMETRELER ve İgE

Sistemik inflamasyon göstergeleri olarak tam kan sayımı alt parametreleri (WBC, Ne, Ly, Mo, Eo, Ba, Plt), CRP, ESH ve ferritin hasta ve kontrol gruplarında bakıldı. İgE her iki grupta da değerlendirildi. Ayrıca tam kan sayımı alt parametreleri kullanılarak hesaplanan NLO, PLO, MLO, ELO, Sİİ ve PİD indeksleri kaydedildi.

Hasta grubunda sistemik inflamatuvar indekslerin ortalamaları sırasıyla Sİİ= 842,08±469,62, PİD= 402,17±269,97, NLO= 2,98±1,73, ELO= 0,17±0,18, MLO= 0,29±0,16, PLO= 175±78,58 şeklindeydi. Ayrıca PN hastalarının İgE değerlerinin ortalaması 417,54±1005,63 saptandı (Tablo 15).

### 4.4.1. Hasta ve kontrol gruplarının inflamatuvar değerlerinin karşılaştırılması

Hastaların Ne ve Ly ortalamaları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterdi (sırasıyla p=0,008 ve p=0,002). Ayrıca CRP ve ESH düzeyleri de hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,001). WBC, Plt, Mo, Eo, Ba ve ferritin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). İgE ortalaması ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (p=0,001).

Hasta grubunda Sİİ, PİD, NLO, ELO, MLO ve PLO düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (tüm parametreler için p<0,05). Hasta ve kontrol gruplarının inflamatuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 15'te verilmiştir.

*Tablo 15. İnflamatuvar değerlerin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması*

| | **Hasta** | | | **Kontrol** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ort±SS** | **Maks** | **Min** | **Ort ±SS** | **Maks** | **Min** | **P** |
| **WBC** | 7,34±1,64 | 12,80 | 3,74 | 6,97±1,62 | 12,67 | 4,34 | 0,210[a] |
| **Plt** | 285,58±67,39 | 491,00 | 182,00 | 268,62±56,21 | 438,00 | 129,00 | 0,137[a] |
| **Ne** | 4,72±1,37 | 8,76 | 1,14 | 4,08±1,22 | 8,24 | 1,72 | 0,008*[a] |
| **Ly** | 1,855±0,660 | 3,500 | 0,540 | 2,223±0,582 | 3,690 | 0,700 | 0,002*[a] |
| **Mo** | 0,46±0,12 | 0,75 | 0,27 | 0,42±0,13 | 0,84 | 0,17 | 0,077[a] |
| **Eo** | 0,27±0,19 | 0,92 | 0,01 | 0,22±0,13 | 0,56 | 0,04 | 0,112[b] |
| **Ba** | 0,04±0,02 | 0,10 | 0,00 | 0,03±0,02 | 0,08 | 0,01 | 0,582[b] |
| **CRP** | 6,00±6,14 | 28,20 | 0,40 | 2,58±2,00 | 9,00 | 0,10 | 0,001*[b] |
| **Ferritin** | 37,16±52,73 | 308,00 | 3,90 | 41,19±37,61 | 170,50 | 2,20 | 0,133[b] |
| **ESH** | 11,67±10,73 | 48,00 | 2,00 | 4,82±4,57 | 21,00 | 2,00 | 0,001*[b] |
| **Sİİ** | 842,08±469,62 | 2417,47 | 79,54 | 516,05±189,05 | 973,71 | 148,04 | 0,001*[b] |
| **PİD** | 402,17±269,97 | 1217,64 | 35,80 | 222,23±117,40 | 561,56 | 52,24 | 0,001*[b] |
| **NLO** | 2,98±1,73 | 10,60 | 0,43 | 1,96±0,79 | 5,07 | 0,86 | 0,001*[b] |
| **ELO** | 0,17±0,18 | 1,00 | 0,00 | 0,10±0,07 | 0,33 | 0,02 | 0,004*[b] |
| **MLO** | 0,29±0,16 | 0,98 | 0,13 | 0,20±0,06 | 0,37 | 0,09 | 0,001*[b] |
| **PLO** | 175±78,58 | 479,63 | 64,84 | 127,44±35,68 | 274,29 | 57,43 | 0,001*[b] |
| **İgE** | 417,54±1005,63 | 7518,00 | 0,00 | 105,89±124,73 | 700,00 | 2,00 | 0,001*[b] |

P*<0,05, a: Student t testi, b: Mann Whitney U testi. WBC: White blood cell- Beyaz kan hücresi, Plt: Platelet, Ne: Nötrofil, Ly: Lenfosit, Mo: Monosit, Eo: Eozinofil, Ba: Bazofil, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Sİİ: Sistemik immun inflamasyon indeksi, PİD: Pan-immun inflamasyon değeri, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, ELO: Eozinofil lenfosit oranı, MLO: Monosit lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, İgE: İmmünoglobulin E

### 4.4.2. Prurigo nodularis hastalarında sistemik komorbidite varlığına göre inflamatuvar değerlerin karşılaştırılması

Sistemik komorbiditesi olan PN hastalarında (n=46), olmayanlara göre (n=14) Ne düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,022). Diğer laboratuvar parametrelerinde (WBC, Plt, Ly, Mo, Eo, Ba, CRP, ESH, ferritin) komorbidite varlığına göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

İndeksler içerisinde Sİİ ve PİD düzeyleri, sistemik komorbiditesi olan PN hastalarında olmayanlara (n=14) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,023 ve p=0,005). Diğer inflamatuar indekslerde (PLO, NLO, ELO, MLO) sistemik komorbiditesi olan PN hastalarında olmayan gruba göre anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 16).

*Tablo 16. Prurigo nodularis hastalarında sistemik komorbidite varlığına göre inflamatuvar değerlerin karşılaştırılması*

| | **Sistemik Komorbidite** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Var** | | | **Yok** | | | |
| | **Ort±SS** | **Maks** | **Min** | **Ort±SS** | **Maks** | **Min** | **P** |
| **WBC** | 7,57±1,68 | 12,8 | 3,74 | 6,62±1,30 | 8,50 | 4,54 | 0,058[a] |
| **Plt** | 294,30±66,78 | 491 | 184 | 256,93±63,40 | 404 | 182 | 0,069[a] |
| **Ne** | 4,94±1,35 | 8,76 | 1,81 | 4±1,19 | 5,72 | 1,14 | 0,022*[a] |
| **Ly** | 1,836±0,707 | 3,5 | 0,54 | 1,916±0,491 | 2,68 | 1,15 | 0,693[a] |
| **Mo** | 0,48±0,12 | 0,75 | 0,27 | 0,41±0,09 | 0,55 | 0,28 | 0,054[a] |
| **Eo** | 0,28±0,20 | 0,92 | 0,01 | 0,26±0,13 | 0,5 | 0,07 | 0,746[b] |
| **Ba** | 0,04±0,02 | 0,09 | 0 | 0,04±0,02 | 0,1 | 0,01 | 0,804[b] |
| **CRP** | 6,07±6,51 | 28,2 | 0,4 | 5,76±4,97 | 17 | 0,6 | 0,793[b] |
| **ESH** | 12,98±11,42 | 48 | 2 | 7,36±6,71 | 24 | 2 | 0,072[b] |
| **Ferritin** | 39,26±58,81 | 308 | 3,9 | 30,24±24,11 | 95,29 | 5,2 | 0,701[b] |
| **Sİİ** | 920,38±492,31 | 2417,47 | 258,06 | 584,79±262,57 | 1083,1 | 79,54 | 0,023*[b] |
| **PİD** | 452,08±283,28 | 1217,64 | 109,02 | 238,19±123,41 | 467,56 | 35,8 | 0,005*[b] |
| **NLO** | 3,21±1,88 | 10,6 | 1,10 | 2,23±0,77 | 3,29 | 0,43 | 0,178[b] |
| **ELO** | 0,18±0,21 | 1 | 0 | 0,14±0,08 | 0,33 | 0,04 | 0,875[b] |
| **MLO** | 0,31±0,18 | 0,98 | 0,13 | 0,22±0,05 | 0,33 | 0,15 | 0,184[b] |
| **PLO** | 185,23±84,16 | 479,63 | 64,84 | 141,40±43,81 | 214,78 | 69,78 | 0,087[b] |

P*<0,05, a: Student t testi, b: Mann Whitney U testi. WBC: White blood cell- Beyaz kan hücresi, Plt: Platelet, Ne: Nötrofil, Ly: Lenfosit, Mo: Monosit, Eo: Eozinofil, Ba: Bazofil, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Sİİ: Sistemik immun inflamasyon indeksi, PİD: Pan-immun

inflamasyon değeri, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, ELO: Eozinofil lenfosit oranı, MLO: Monosit lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı

### 4.4.3. Kontrol grubunda sistemik komorbidite varlığına göre inflamatuvar değerlerin karşılaştırılması

Kontrol grubunda sistemik komorbiditesi olanlarda (n=34), olmayanlara (n= 26) göre Eo (p=0,001) ve Ba (p=0,033) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer laboratuvar parametrelerinde (WBC, Plt, Ne, Ly, Mo, CRP, ESH, ferritin) istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

Sistemik komorbiditesi olan kontrol grubunda Sİİ, PİD ve ELO düzeyleri anlamlı olarak olmayanlara göre yüksek bulundu (sırasıyla p=0,018, p=0,026, p=0,001). PLO, NLO ve MLO açısından ise anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

### 4.4.4. Sistemik komorbiditesi olmayan hasta ve kontrol gruplarının inflamatuvar değerlerinin karşılaştırması

Sistemik komorbiditesi olmayan hasta grubunda Eo (p=0,005), CRP (p=0,007) ve ESH (p=0,021) düzeyleri, sistemik komorbiditesi olmayan kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulundu. Diğer inflamatuvar değerlerde (WBC, Plt, Ne, Ly, Mo, Ba, ferritin) anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

İnflamatuvar indeksler içerisinde NLO (p=0,019), ELO (p=0,001) ve MLO (p=0,048) ortalamaları sistemik komorbiditesi olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulundu. PLO, Sİİ ve PİD açısından ise anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Sistemik komorbiditesi olmayan hasta ve kontrollerin inflamatuvar parametreleri ve kaşılaştırılması Tablo 17'de verilmiştir.

*Tablo 17. Sistemik komorbiditesi bulunmayan hasta ve kontrol grubunun inflamatuvar değerlerinin karşılaştırılması*

| | Hasta | | | Kontrol | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ort±SS** | **Maks** | **Min** | **Ort±SS** | **Maks** | **Min** | **P** |
| **WBC** | 6,62±1,30 | 8,5 | 4,54 | 6,58±1,34 | 9,07 | 4,34 | 0,928[a] |
| **Plt** | 256,93±63,40 | 404 | 182 | 259,15±52,12 | 337 | 170 | 0,926[a] |
| **Ne** | 4±1,19 | 5,72 | 1,14 | 3,74±0,99 | 5,83 | 1,72 | 0,475[a] |
| **Ly** | 1,916±0,491 | 2,68 | 1,15 | 2,249±0,537 | 3,33 | 1,13 | 0,062[a] |
| **Mo** | 0,41±0,09 | 0,55 | 0,28 | 0,41±0,12 | 0,64 | 0,22 | 0,930[a] |
| **Eo** | 0,26±0,13 | 0,5 | 0,07 | 0,15±0,11 | 0,48 | 0,04 | 0,005[*b] |
| **Ba** | 0,04±0,02 | 0,1 | 0,01 | 0,03±0,01 | 0,05 | 0,01 | 0,376[b] |
| **CRP** | 5,76±4,97 | 17 | 0,6 | 2,06±1,53 | 5,8 | 0,1 | 0,007[*b] |
| **ESH** | 7,36±6,71 | 24 | 2 | 3,19±2,12 | 10 | 2 | 0,021[*b] |
| **Ferritin** | 30,24±24,11 | 95,29 | 5,2 | 38,93±39,63 | 160 | 2,2 | 0,790[b] |
| **Sİİ** | 584,79±262,57 | 1083,1 | 79,54 | 450,96±166,79 | 819,57 | 148,04 | 0,056[a] |
| **PİD** | 238,19±123,41 | 467,56 | 35,8 | 183,99±86,49 | 409,79 | 52,24 | 0,113[a] |
| **NLO** | 2,23±0,77 | 3,29 | 0,43 | 1,74±0,59 | 3,12 | 0,86 | 0,019[*b] |
| **ELO** | 0,14±0,08 | 0,33 | 0,04 | 0,07±0,04 | 0,18 | 0,02 | 0,001[*b] |
| **MLO** | 0,22±0,05 | 0,33 | 0,15 | 0,19±0,05 | 0,31 | 0,09 | 0,048*[a] |
| **PLO** | 141,40±43,81 | 214,78 | 69,78 | 119,53±28,67 | 171,07 | 71,56 | 0,064[a] |

P*<0,05, a: Student t testi, b: Mann Whitney U testi. WBC: White blood cell- Beyaz kan hücresi, Plt: Platelet, Ne: Nötrofil, Ly: Lenfosit, Mo: Monosit, Eo: Eozinofil, Ba: Bazofil, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentason hızı, Sİİ: Sistemik immun inflamasyon indeksi, PİD: Pan-immun inflamasyon değeri, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, ELO: Eozinofil lenfosit oranı, MLO: Monosit lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı

### 4.4.5. Sistemik komorbiditesi olan hasta ve kontrol gruplarının inflamatuvar değerlerinin karşılaştırılması

Sistemik komorbiditesi olan PN hastalarında Ne, CRP ve ESH düzeyleri sistemik komorbiditesi olan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,048, p=0,039 ve p=0,001). Ly değerleri ise PN hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,018). Diğer hemogram alt parametreleri ve ferritin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Nötrofil lenfosit oranı (p=0,001), MLO (p=0,009), PLO (p=0,004), Sİİ (p=0,001) ve PİD (p=0,001), sistemik komorbiditesi olan PN hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ELO açısından ise anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

### 4.4.6. Prurigo nodularis hastalarında sistemik komorbidite varlığını ön görmek için regresyon analizleri

Prurigo nodularis tanılı hastalarda sistemik komorbiditelerin varlığını ön görmede inflamatuvar parametrelerin rolü lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildi.

Univariate lojistik regresyon analizinde WBC, Ne, Sİİ ve PİD değerleri sistemik komorbidite varlığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde öngördü (sırasıyla p=0,049, p=0,029, p=0,038, p=0,019). Buna göre WBC'deki artışın Exp(B)=1,633 (95% CI: 1,001–2,663), Ne'deki artışın Exp(B)=2,065 (95% CI: 1,075–3,967), Sİİ'deki artışın Exp(B)=1,003 (95% CI: 1,000–1,005) ve PİD'deki artışın Exp(B)=1,003 (95% CI: 1,001–1,011) düzeyinde komorbidite riskini artırdığı saptandı. Mo (p=0,051), NLO (p=0,093) ve MLO (p=0,111) değerleri anlamlılığa yakın bulunmakla birlikte istatistiksel sınırın üzerinde yer aldı (Tablo 18).

*Tablo 18. Univariate regresyon analizi*

| | S.E. | p | O.R. | 95% C.I. | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Lower | Upper |
| **WBC** | 0,250 | 0,049* | 1,633 | 1,001 | 2,663 |
| **Ne** | 0,333 | 0,029* | 2,065 | 1,075 | 3,967 |
| **Mo** | 3,402 | 0,051 | 774,585 | 0,984 | 609871,267 |
| **ESH** | 0,049 | 0,104 | 1,083 | 0,984 | 1,193 |
| **NLO** | 0,351 | 0,093 | 1,805 | 0,907 | 3,592 |
| **MLO** | 3,643 | 0,111 | 0,111 | 0,262 | 417286,442 |
| **Sİİ** | 0,001 | 0,038* | 1,003 | 1,000 | 1,005 |
| **PİD** | 0,003 | 0,019* | 1,003 | 1,001 | 1,011 |

S.E: Standart error, O.R.: Odds ratio, C.I.: Confidence interval, WBC: White blood cell- Beyaz kan hücresi, Ne: Nötrofil, Mo: Monosit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Sİİ: Sistemik immün

inflamasyon indeksi, PİD: Pan-immün inflamasyon değeri, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, MLO: Monosit lenfosit oranı

Multivariate lojistik regresyon analizinde ise univariate analizde anlamlı bulunan parametrelerin hiçbiri anlamlılığını korumadı. WBC (p=0,702), Ne (p=0,925), Sİİ (p=0,722) ve PİD (p=0,198) değerlerinin komorbidite varlığı ile bağımsız ilişkisi olmadığı görüldü. Çok değişkenli modelde Exp(B) değerleri WBC için 1,359 (95% CI: 0,283–2,663), Ne için 0,896 (95% CI: 0,090–8,914), Sİİ için 0,999 (95% CI: 0,991–1,006) ve PİD için 1,008 (95% CI: 0,996–1,020) olarak hesaplandı (Tablo 19).

*Tablo 19. Multivariate regresyon analizi*

| | **S.E.** | **p** | **O.R.** | **95% C.I.** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **Lower** | **Upper** |
| **WBC** | 0,800 | 0,702 | 1,359 | 0,283 | 2,663 |
| **Ne** | 1,172 | 0,925 | 0,896 | 0,090 | 8,914 |
| **Sİİ** | 0,004 | 0,722 | 0,999 | 0,991 | 1,006 |
| **PİD** | 0,006 | 0,198 | 1,008 | 0,996 | 1,020 |

S.E: Standart error, O.R.: Odds ratio, C.I.: Confidence interval, WBC: White blood cell- Beyaz kan hücresi, Ne: Nötrofil, Sİİ: Sistemik immun inflamasyon indeksi, PİD: Pan-immun inflamasyon değer

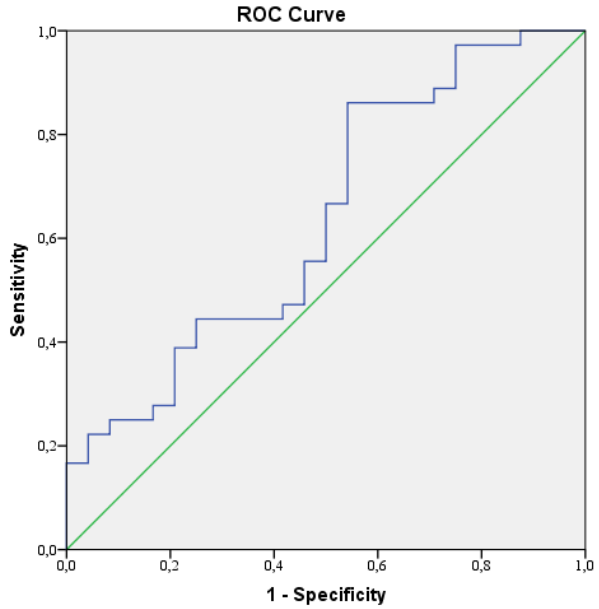
Univariate analizde komorbidite varlığını öngörmede anlamlı görünen parametrelerin multivariate modelde anlamlılığını kaybetmesi, değişkenler arasında etkileşim ve kolinearite olasılığına bağlandı. Bu sonuçlar, inflamatuvar parametrelerin tek başına komorbiditeyi öngörmede anlamlı olabileceğini, ancak çok değişkenli değerlendirmede bağımsız öngörücü faktörler olmadığını gösterdi.

### 4.4.7. Şiddetli Kaşıntıyı (VAS ≥7) Ayırt Etmede İnflamatuvar Parametrelerin ROC Analizi

ROC eğrisi analizi, VAS kaşıntı skorlaması esas alınarak gerçekleştirildi. VAS için 7 puan cut-off değeri olarak belirlendi; bu değerin altında kalan hastalar hafif-orta, 7 ve üzerindeki hastalar ise şiddetli ve çok şiddetli kaşıntı grubunda değerlendirildi.

Yapılan ROC analizinde, inflamatuvar parametreler arasında yalnızca ELO değişkeninin anlamlı ayırt edici güce sahip olduğu saptandı. ELO için eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,637 olup, bu değer orta düzeyde ayırt edicilik göstermekteydi (p = 0.045). Youden indeksine göre belirlenen optimal cut-off değeri 0,075 olarak hesaplandı. Bu eşik değer için duyarlılık (sensitivite) %86,1, özgüllük (spesifite) %66,7 olarak bulundu.

Sonuç olarak, ELO, Prurigo nodularis hastalarında VAS ≥ 7 puan ile tanımlanan şiddetli kaşıntı grubunu ayırt etmede anlamlı tek parametre olarak değerlendirildi (Şekil 7).




*Şekil 7. ELO'nun VAS ≥7 puan ile tanımlanan şiddetli kaşıntı grubunu ayırt etme performansına ilişkin ROC eğrisi (AUC = 0,637; p = 0,045)*

## 4.5. KORELASYON ANALİZLERİ

Yaş, cinsiyet, PN lezyon başlangıç ve tanı yaşları, tutulan bölgeler, toplam tutulan bölge sayısı, VAS düzeyleri, İgE düzeyleri, laboratuvar parametreleri (WBC, Ne, Ly, Mo, Eo, Ba, Plt, CRP, ESH ve ferritin) ve inflamatuvar indeksler (Sİİ, PİD, NLO, MLO, ELO ve PLO) ile psikososyal ölçekler arasında ilişki durumunu saptamak için Spearman korelasyon analiz yapıldı (Tablo 20 ve 21). Bunun sonucunda WBC ve Ne ile DYKİ arasında anlamlı olarak pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon bulundu (sırasıyla r = 0,260, p = 0,045; r = 0,287, p = 0,026). Lezyonların gövdede yerleşimi ile DYKİ arasında ise pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir korelasyon saptanırken (r = 0,316, p = 0,014), toplam tutulan bölge sayısı ile DYKİ arasında ise istatistiksel anlamlı olarak zayıf düzeyde pozitif yönde korelasyon bulundu (r = 0,290, p = 0,024). VAS değerleri ile DYKİ arasındaki ilişkiye bakıldığında pozitif yönde orta düzeyde, anlamlı bir korelasyon saptandı (r = 0,357, p = 0,005). Bunların dışındaki değişkenlerde anlamlı korelasyon izlenmedi (p>0,05).

Beck Anksiyete Envanteri ile klinik ve inflamatuvar parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (p> 0,05).

Cinsiyet ile BDE arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon bulundu (r =-0,316, p = 0,014) (Bu sonuç, kadınlarda depresyon skorlarının erkeklere göre daha yüksek olduğunu ifade etmektedir). CRP ile BDE arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir korelasyon saptandı (r = 0,282, p = 0,029). Bu parametrelerin dışındaki değişkenlerde anlamlı korelasyon izlenmedi (p>0,05).

*Tablo 20. Psikososyal ölçeklerin klinik ve inflamatuvar değişkenlerle korelasyon analizi*

| | DYKİ | | BAE | | BDE | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | P | r | P | r | P |
| **Cinsiyet** | -0,245 | 0,059 | -0,129 | 0,326 | -0,055 | 0,676 |
| **Yaş** | -0,148 | 0,259 | -0,227 | 0,082 | -0,316 | 0,014* |
| **Lezyon başlangıç yaşı** | -0,109 | 0,409 | -0,099 | 0,451 | 0,031 | 0,812 |
| **PN tanı yaşı** | -0,146 | 0,265 | -0,136 | 0,302 | -0,047 | 0,723 |
| **Üst ekstremite** | 0,221 | 0,089 | 0,044 | 0,736 | -0,068 | 0,606 |
| **Alt ekstremite** | -0,028 | 0,832 | -0,122 | 0,353 | 0,222 | 0,088 |
| **Gövde** | 0,316 | 0,014* | 0,251 | 0,053 | -0,040 | 0,763 |
| **Baş-boyun** | 0,149 | 0,255 | 0,115 | 0,383 | -0,068 | 0,606 |
| **Tutulum sayısı** | 0,290 | 0,024* | 0,162 | 0,215 | 0,041 | 0,754 |
| **VAS** | 0,357 | 0,005* | 0,131 | 0,320 | 0,213 | 0,102 |
| **İgE** | 0,091 | 0,487 | 0,126 | 0,339 | 0,080 | 0,543 |

P*<0,05, Spearman korelasyon analizi. DYKİ: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi, BAE: Beck Anksiyete Envanteri, BDE: Beck Depresyon Envanteri, PN: Prurigo nodularis, VAS: Vizüel analog skala, İgE: İmmünoglobulin E

*Tablo 21. Psikososyal ölçeklerin inflamatuvar değişkenlerle korelasyon analizi*

| | DYKİ | | BAE | | BDE | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | P | r | P | r | P |
| **WBC** | 0,260 | 0,045* | 0,040 | 0,763 | 0,218 | 0,095 |
| **Ne** | 0,287 | 0,026* | 0,112 | 0,394 | 0,204 | 0,119 |
| **Plt** | 0,089 | 0,499 | 0,214 | 0,101 | 0,171 | 0,191 |
| **Ly** | 0,058 | 0,661 | 0,031 | 0,815 | 0,196 | 0,134 |
| **Mo** | 0,146 | 0,265 | 0,022 | 0,866 | 0,163 | 0,214 |
| **Eo** | 0,091 | 0,491 | -0,120 | 0,360 | 0,065 | 0,624 |
| **Ba** | 0,151 | 0,249 | -0,013 | 0,920 | 0,215 | 0,099 |
| **CRP** | 0,106 | 0,421 | 0,160 | 0,223 | 0,282 | 0,029* |
| **ESH** | 0,105 | 0,424 | 0,119 | 0,364 | 0,123 | 0,350 |
| **Ferritin** | -0,095 | 0,471 | -0,163 | 0,212 | -0,158 | 0,228 |
| **Sİİ** | 0,152 | 0,246 | 0,097 | 0,459 | 0,026 | 0,846 |
| **PİD** | 0,160 | 0,222 | 0,111 | 0,398 | 0,074 | 0,575 |
| **NLO** | 0,112 | 0,392 | -0,017 | 0,899 | -0,066 | 0,617 |
| **MLO** | 0,075 | 0, 571 | -0,024 | 0,853 | -0,058 | 0,662 |
| **ELO** | -0,031 | 0,815 | -0,145 | 0,268 | -0,057 | 0,667 |
| **PLO** | 0,033 | 0,802 | 0,097 | 0,459 | -0,080 | 0,544 |

P<0,05, Spearman korelasyon analizi. WBC: White blood cell- Beyaz kan hücresi, Plt: Platelet, Ne: Nötrofil, Ly: Lenfosit, Mo: Monosit, Eo: Eozinofil, Ba: Bazofil, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Sİİ: Sistemik immun inflamasyon indeksi, PİD: Pan-immun inflamasyon değeri,

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, ELO: Eozinofil lenfosit oranı, MLO: Monosit lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı

Tutulum sayısı ile inflamatuvar parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde; WBC, Ne, Plt, Ly, Mo, Eo, Ba, CRP, ferritin, NLO, ELO, MLO ve PİD ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Ancak, PLO (r=0,265; p=0,040) ve Sİİ (r=0,284; p=0,028) ile tutulum sayısı arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı korelasyon bulundu. ESH ve NLO parametreleriyle tutulum sayısı arasında ise anlamlılığa yaklaşan ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde ilişki izlendi (p=0,061 ve p=0,077) (Tablo 22).

*Tablo 22. Toplam tutulan bölge sayısı ve inflamatuvar indekslerin korelasyonu*

| | **Tutulum sayısı** | |
|---|---|---|
| | r | P |
| **NLO** | 0,230 | 0,077 |
| **ELO** | 0,081 | 0,541 |
| **MLO** | 0,018 | 0,891 |
| **PLO** | 0,265 | 0,040* |
| **Sİİ** | 0,284 | 0,028* |
| **PİD** | 0,150 | 0,252 |

P*<0,05, Spearman korelasyon analizi. Sİİ: Sistemik immun inflamasyon indeksi, PİD: Pan-immun inflamasyon değeri, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, ELO: Eozinofil lenfosit oranı, MLO: Monosit lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı

Vizüel Analog Skala skorları ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; WBC, Ne, Plt, Ly, Mo, Eo, Ba, CRP, ESH, ferritin, NLO, ELO, MLO, PLO, Sİİ ve PİD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (tüm p>0,05).

## 4.6. BAZI KLİNİK ÖZELLİKLERE GÖRE İNFLAMATUVAR PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Atopi öyküsü olan ve olmayan hastaların birbirleriyle inflamatuvar parametreleri, İgE ve VAS değerleri karşılaştırıldığında, yalnızca Mo düzeyleri istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi; atopi öyküsü olmayan grupta Mo düzeyleri daha yüksek bulundu (p=0,020). Diğer inflamatuvar parametreler (WBC, Ne, Plt, Ly, Eo, Ba, CRP, ESH, ferritin, NLO, ELO, MLO, PLO, Sİİ, PİD), İgE ve VAS skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tüm p>0,05).

Miyelopati veya nöropati öyküsü bulunan hastalar ile bulunmayanlar arasında WBC, Ne, Plt, Ly, Mo, Eo, Ba, CRP, ESH, ferritin, NLO, ELO, MLO, PLO, Sİİ, PİD ve VAS skorları açısından anlamlı fark görülmedi (tüm p>0,05).

Metabolik sendromu olan hastalarda WBC (p=0,007), Plt (p=0,014), Ly (p=0,042), CRP (p=0,034) ve ESH (p=0,031) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer parametrelerde anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05).

Vücutta 4 farklı bölge tutulumunun her biri ayrı değerlendirilerek inflamatuvar parametreleri ve VAS skorlarını etkileme durumlarına bakıldı. Üst ekstremite tutulumu olan grupta tutulum olmayan gruba göre Ly düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak düşük (p=0,033), PLO ise anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,013). Diğer inflamatuvar parametreler ve VAS skorları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Alt ekstremite tutulumu açısından yapılan karşılaştırmada, tutulum olan ve olmayan grup arasında WBC, Ne, Plt, Ly, Mo, Eo, Ba, CRP, ESH, ferritin, NLO, ELO, MLO, PLO, Sİİ, PİD ve VAS skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (tüm p>0,05). Gövde tutulumu olan hastalarda CRP düzeyleri tutulum olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,007). Diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi (tüm p>0,05). Baş-boyun tutulumu olan grupta Ne ve ESH düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,013, p=0,043). Diğer inflamatuvar parametreler, indeksler ve VAS skorları açısından fark saptanmadı (p>0,05). Bölge tutulumları ve anlamlı ilişkili çıkan parametreler Tablo 23'te verilmiştir.

*Tablo 23. Bölgelerin tutulum varlığına göre anlamlılık gösteren inflamatuvar parametreler*

| Bölge | Parametre | Tutulum var | Tutulum yok | P |
|---|---|---|---|---|
| | | Ort±SS | Ort±SS | |
| Üst ekstremite | Ly | 1,76±0,662 | 2,197±0,545 | 0,033[a*] |
| | PLO | 186,78±83,01 | 132,41±37,95 | 0,013[b*] |
| Gövde | CRP | 6,79±6,0 | 4,64±6,29 | 0,007[b*] |
| Baş- boyun | Ne | 5,47±1,34 | 4,47±1,29 | 0,013[a*] |
| | ESH | 16,13±12,82 | 10,18±9,65 | 0,043[b*] |

P*<0,05, a: Student t testi, b: Mann Whitney U testi. Ne: Nötrofil, Ly: Lenfosit, CRP: C-reaktif protein, PLO: Platelet lenfosit oranı, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

# 5. TARTIŞMA

Prurigo nodularis, şiddetli kaşıntı, nodüler lezyonlar ve kronik seyir ile karakterize, patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamış, kompleks bir dermatolojik hastalıktır (33). Hastalığın etiyopatogenezinde nöroimmün, inflamatuvar ve psikososyal mekanizmaların birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (26,40). Son yıllarda, PN'nin yalnızca deriye sınırlı bir hastalık olmayıp çok sayıda komorbid durumla ilişkili olabileceği, eşlik eden sistemik inflamatuvar yanıt ve psikolojik yük ile birlikte çok yönlü bir tablo olduğu yönünde kanıtlar artmaktadır (1). Bununla birlikte, PN'de komorbidite prevalansını bütüncül bir yaklaşımla değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Ayrıca, bilgimiz dahilinde, hemogram temelli sistemik inflamatuvar parametrelerin PN hastalarında incelendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada PN hastalarında komorbidite sıklığının ve dağılımının belirlenmesi, sistemik inflamatuvar yanıtın hemogram temelli parametrelerle değerlendirilmesi ve inflamasyonun komorbiditeler, klinik özellikler ve psikososyal etkilenimle olası ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bulgularımız, PN hastalarının yarısından fazlasının en az birer sistemik, psikiyatrik ve dermatolojik komorbiditeye sahip olduğunu ve YK'de bozulma, depresyon ile anksiyete düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, PN'nin çok boyutlu bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamız, PN'nin sistemik inflamatuvar süreçlerle de ilişkili olabileceğini göstermektedir. İncelenen birtakım sistemik inflamatuvar belirteçlerde, özellikle de hesaplanan tüm indekslerde (Sİİ, PİD, NLO, ELO, PLO, MLO) kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bulgularımız, sistemik komorbiditelerin inflamasyona katkısı ortadan kaldırıldığında dahi PN'nin tek başına NLO, ELO ve MLO gibi indekslerde artışa yol açarak, bağımsız bir sistemik immün yanıt oluşturabildiğini göstermektedir. Öte yandan, Sİİ ve PİD değerlerinin sistemik komorbidite varlığında daha yüksek olmaları ve sistemik komorbidite varlığını anlamlı öngörücü bulunmaları, PN'de kronik sistemik inflamasyonun komorbiditelerle yakından ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bu

bağlamda, PN'de saptanan komorbiditelerin yalnızca eşlik eden hastalıklar olarak değil, sistemik inflamatuvar süreçlerle etkileşim içinde bulunan klinik bileşenler olarak değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda saptanan komorbiditelerin dağılımı, literatürde bildirilen verilerle karşılaştırmalı olarak aşağıda ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.

Çalışmamız PN hastalarının %76,6'sında en az bir sistemik hastalık eşlik ettiğini göstermiştir. En sık sistemik komorbiditeler HT (%36,7), DM (%35) ve hiperlipidemi (%31,7) olarak izlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DM için 3,5 kat, hiperlipidemi için ise 13,4 kat anlamlı yükseklik saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, PN hastalarında kontrollere kıyasla HT 1,4 kat, koroner arter hastalığı 1,69 kat, kronik böbrek hastalığı ve astım 3,83 kat, demir eksikliği 1,81 kat ve anemi 2,2 kat daha sık izlenmiştir.

Türkiye'den bildirilen 47 PN hastasının değerlendirildiği Erdem ve ark.'nın (119) çalışmasında, bildirilen en sık sistemik komorbidite DM (%25,5) olup, bunu Hashimoto tiroiditi (%10,6), demir eksikliği anemisi (%4,3), renal transplantasyon (%2,1) ve çölyak hastalığı (%2,1) izlemiştir. Çalışmamızda DM, demir eksikliği ve anemi oranları bu çalışmadan daha yüksek; Hashimoto tiroiditi (hipotiroidi grubuna dahil edilirse) ise benzer oranlarda bulunmuştur. Buna karşın, hiçbir hastada renal transplantasyon ya da çölyak hastalığı saptanmamıştır. Çalışmalar arasındaki farklılıkların, söz konusu çalışmanın dizaynının retrospektif olması ve yalnızca pruritus etiyolojisinde rol oynayabilecek komorbiditelerin araştırılmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Literatürde, farklı ülkelerden bildirilen epidemiyolojik veriler de bulgularımızı desteklemektedir. 2023 yılında Almanya'da 2309 PN hastasını kapsayan geniş ölçekli bir gerçek yaşam verisi çalışmasında, en sık sistemik komorbiditeler HT (%51,1), hiperlipidemi (%31,8) ve DM (%22,7) olarak bildirilmiştir (120). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise 223 PN hastasının %72,9'unda en az bir komorbidite tespit edilmiş; bu oran çalışmamızla benzerlik göstermiştir. Ancak söz konusu çalışmada komorbiditeler ayrı ana kategorilere ayrılmadan değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada, HT (%51,6), DM (%22,9) ve hiperkolesterolemi (%16,3) en sık üç sistemik komorbidite olarak bildirilmiş olup, DM ve hiperkolesterolemi bizim çalışmamızdan

düşük oranda, HT ise daha yüksek sıklıkta izlenmiştir (15). HT, DM ve hiperlipidemi oranlarının çalışmamızla farklılıklar göstermesi, hasta kohortlarının daha geniş olması ve Avrupa toplumlarında beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıklarının farklı olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda demir eksikliği ve anemi sırasıyla dördüncü ve beşinci en sık komorbiditeler olarak saptanmıştır (sırasıyla kontrollere göre 1,81 ve 2,2 kat daha sık). Literatürde yer alan bazı çalışmalarda bu komorbiditelere ilişkin veriler bulunmamakla birlikte, Woo ve ark. (13) PN hastalarında PN olmayan kontrollere göre nütrisyonel anemi sıklığının 1,38 kat arttığını bildirmiştir. Erdem ve ark. (119) ise PN hastalarında demir eksikliği anemisini çalışmamızdan daha az sıklıkta saptamıştır. Demir eksikliği durumunda keratinosit sentezi, elastik liflerin yapısı ve yara iyileşmesi süreçlerinde bozulmalar meydana gelebilmektedir. Ayrıca demir eksikliği durumunda miyelin sentezi, sinaptogenez ve dendritogenez süreçlerinin bozulması, pruritus iletiminde görevli nöral yolaklarda disfonksiyonlara yol açarak kaşıntı gelişimine katkı sağlayabilmektedir (121). Bu etkilerden yola çıkarak PN hastalarında, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin daha yüksek oranlarda görülüyor olabileceği düşünülmektedir.

Koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı sıklığı, diğer sistemik komorbiditelere göre daha düşük oranlarda izlenmiştir (sırasıyla %13,3 ve %11,7). Almanya ve Finlandiya'dan bildirilen çalışmalarda da benzer şekilde koroner arter hastalığı/kronik iskemik kalp hastalığı oranları sırasıyla %14,3 ve %15,7 olarak bildirilmiş olup, bu oranlar çalışmamızla büyük ölçüde paralellik göstermiştir (15,120). Kronik böbrek hastalığı ise ilk çalışmada bildirilmemiş, ikinci çalışmada ise bizim bulgularımızdan daha düşük oranda (%3,3) saptanmıştır. Birleşik Krallık'ta yapılan bir başka çalışmada ise sistemik komorbiditeler arasında HT (%50,2), koroner arter hastalığı (%21,4), DM (%20) ve kronik böbrek hastalığı (%17,6) öne çıkmıştır (122). Bu komorbidite oranları çalışmamızdakinden yüksek olmakla birlikte, benzer şekilde PN grubunda kontrollere göre artış göstermektedir.

Woo ve ark. (13) tarafından Kore'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, 2591 PN hastası kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve en sık görülen komorbiditelerin DM, iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve HT olduğu bildirilmiştir.

Bulgularımız genel eğilimle uyumlu olmakla birlikte, sıklıklar arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Ayrıca bu çalışmada, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak Koreli PN hastalarında otoimmün konnektif doku hastalıkları, demans ve osteoporoz oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın, çalışmadaki hasta sayısının fazlalığı, erkek cinsiyet oranının yüksekliği veya yaş ortalamasının bizim örneklemimizden daha ileri olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Amerika'da gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda da bulgularımızla uyumlu olarak hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı, en sık görülen sistemik komorbiditeler arasında yer almıştır (9,14,123). Huang ve ark. (9) tarafından yapılan ve çalışmamıza benzer biçimde tüm komorbiditeleri kapsamlı olarak değerlendiren çalışmada, PN hastalarında kardiyometabolik hastalıkların sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir.

Bu bulgular, PN'nin yalnızca deriyle sınırlı bir hastalık olmayıp, sistemik düzeyde metabolik ve kardiyovasküler süreçlerle yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, HT, DM ve hiperlipideminin birlikte görüldüğü MetS spektrumunun PN hastalarımızda yüksek oranda bulunması, kronik inflamasyonun vasküler ve metabolik mekanizmalarla etkileşimi olasılığını güçlendirmektedir. Huang ve ark.(9) 7095 PN hastasında MetS oranını %1,1 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda bu oran daha yüksek olup PN hastalarının %35'inde MetS saptanmıştır. Ancak kontrol grubuna göre MetS açısından anlamlı bir risk artışı bulunmamıştır. Bu durumun, çalışmamızda hasta sayısının görece az olmasından, söz konusu çalışmanın retrospektif dizaynından, tanı kriterlerinin farklılığından veya örneklemlerin sosyodemografik özelliklerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Tiroid hastalıkları çalışmamızda hipotiroidi ve hipertiroidi olarak iki alt grupta değerlendirilmiş ve hastalarımızda hipotiroidi belirgin şekilde daha sık görülmüştür. Benzer biçimde, Wikström ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada da PN hastalarında hipotiroidi, hipertiroididen daha yüksek sıklıkta bulunmuştur. Hipotiroidinin ciltte epidermal incelme, sterol sentezinde bozulma nedenli deri bariyer disfonksiyonu ve hipohidroz gibi etkileri kserozise yol açarak pruritus gelişmesine

katkı sağlayabilmektedir (124). Bu nedenle hipertiroididen daha yüksek sıklıkla PN'ye eşlik etmesi olasıdır.

Yakın dönemde yapılan araştırmalar, PN'nin klinik ve biyolojik olarak heterojen seyir gösterebilen farklı endotiplere sahip olabileceğini ortaya koymuştur. Bu endotipler, inflamasyon yükünün düşük olduğu miyelopatik/nöropatik fenotip ve inflamatuvar belirteçlerin anlamlı yüksek olduğu inflamatuvar fenotip olarak tanımlanmaktadır. Nöropatik fenotipte miyelopati ve spinal disk patolojileri gibi nöropatik durumlar daha yüksek oranda görülürken, inflamatuvar fenotipte atopi öyküsünün belirgin olarak daha sık olduğu bildirilmiştir (45,46). Bu bulgularla uyumlu olarak, çalışmamızda hastaların %35'inde miyelopati, %50'sinde atopi saptanmıştır. Ancak kontrol grubu ile kıyaslandığında her iki değişken açısından da anlamlı fark izlenmemiştir. Ständer ve ark. (125) tarafından bildirilen 2309 PN hastasını içeren geniş ölçekli çalışmada, olguların %27,4'ünde sırt ağrısı bulunmuş ve bu oran kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ancak çalışmada sırt ağrısının etyolojik nedenleri (örneğin miyelopati veya disk patolojisi) detaylandırılmamıştır. Türkiye'de yapılmış daha küçük ölçekli bir çalışmada ise bel fıtığı oranı %6,4 olarak bildirilmiştir (119). Bulgular arasındaki farklılık, tanı yöntemleri ve hasta sayısındaki değişkenliklerle açıklanabilir. Miyelopati sıklığının ve PN patogenezine olası katkısının daha iyi anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

PN etyolojisinde atopik diyatez de önemli bir rol oynamaktadır. AD eşlik etmeksizin, yalnızca atopik diyatez varlığında bile hastalık gelişimine yatkınlık oluşabileceği bildirilmiştir (119). Bu bulgularla paralel olarak, çalışmamızda hastaların yarısında atopi öyküsü mevcut ancak kontrollere göre anlamlı yükseklik saptanmamıştır. Bununla birlikte, atopik öykü içerisinde yer alan astım, %11,7 oranında sistemik komorbiditeler arasında yer almıştır. Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre PN hastalarında astım için 3,83 kat artmış risk saptanmıştır. Literatürde de astım ve atopik diyatezin PN'ye sık eşlik ettiği defalarca bildirilmiştir (9,13,15,17,119). AD bulunmasa dahi, atopik diyateze sahip bireylerde artmış Tip 2 inflamasyon, kserozis, bozulmuş deri bariyer fonksiyonu ve pruritusa yatkınlık görülmesi, PN'nin bu grupta daha yüksek insidans göstermesini açıklayabilecek patogenetik bir mekanizma oluşturmaktadır (119).

Literatürde, PN hastalarında depresyon ve anksiyete sıklığının genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmektedir. Geniş hasta serilerini içeren bir meta-analizde, PN hastalarında depresyon riskinin yaklaşık 2,5 kat, anksiyete riskinin ise 3 katın üzerinde arttığı gösterilmiştir (3). Özellikle hastane temelli çalışmalar, bu oranların toplum temelli çalışmalara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, PN'nin yalnızca kronik kaşıntı ve deri lezyonlarıyla sınırlı bir hastalık olmayıp, belirgin bir psikolojik yük taşıdığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık saptanan psikiyatrik komorbiditeler depresyon (%38,3) ve anksiyete (%21,7) olup, her iki bozukluk da kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla OR'ler 75,8 ve 16,3). 288 PN hastasının değerlendirildiği bir araştırmada, bizim bulgularımızdan daha yüksek oranlarda depresyon (%64,2) ve anksiyete bozuklukları (%63) saptanmıştır (126). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise psikiyatrik komorbidite olarak anksiyete (%6,4), depresyon (%4,3) ve panik atak (%4,3) oranları bildirilmiştir (119). Bizim çalışmamızda depresyon ve anksiyete oranları söz konusu çalışmadan daha yüksek bulunmuş, ayrıca panik atak (%8,3) benzer olarak üçüncü en sık psikiyatrik bozukluk olarak saptanmıştır. Psikiyatrik komorbidite olarak depresyon ve anksiyete en sık bildirilenler olmakla birlikte yapılan çalışmalarda stres bozuklukları, şizofreni, yeme bozukluğu, kendine zarar verme davranışı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve somatoform bozukluk da bildirilmiştir (9,13,15,125). Çalışmamızda bu bildirilen komorbiditelerden posttravmatik stres bozukluğu %5, akut stres bozukluğu ise %3,3 sıklıkta saptanmış, fakat kontrollerde bu durumlara hiç rastlanmaması nedeniyle karşılaştırmalarda anlamlılık görülmemiştir. Diğer çalışmalarda bildirilen komorbiditelere rastlamamamızın nedeninin, her hastada kapsamlı psikiyatrik konsültasyon veya ileri tanısal değerlendirme yapılmamış olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda ayrıca obsesif kompulsif bozukluk %5 ve uyku bozukluğu %3,3 sıklıkta gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar PN hastalarında artmış psikiyatrik riski vurgulamaktadır (127). Ancak obsesif kompulsif bozukluk ve PN arasında spesifik bağlantı kuran kanıtlar sınırlıdır. PN'deki kronik kaşıntı-kaşıma döngüsünün, obsesif kompulsif spektrum bozukluklarında görülen kompulsif deri yolma davranışıyla bazı davranışsal özellikleri paylaşabilmesi olasıdır (128).

Kronik kaşıntının uyku kalitesinin bozulmasına da yol açabilmesi mümkündür. PN hastalarının yaklaşık yarısında uyku kalitesinin kötü olduğu bildirilmiştir (129). Bizim çalışmamızda uyku kalitesi spesifik olarak sorgulanmamış veya bir ölçekle değerlendirilmemiş olup, yalnızca hastaların bilinen psikiyatrik tanısı veya mevcut durum için ilaç kullanımı sorgulanarak uyku bozukluğu saptanmıştır. Bu nedenle oranlarımızın diğer çalışmalardan düşük olması muhtemeldir.

Prurigo nodularis'in temel semptomu olan kaşıntı, primer bir somatizasyon belirtisi olarak da ortaya çıkabilmektedir (130). Altta yatan emosyonel disregülasyon, artmış histamin ve glukokortikoid salınımına yol açarak kaşıntının şiddetlenmesine, yara iyileşmesinin gecikmesine ve psikiyatrik duyarlılığın artmasına neden olabilmektedir. Bu süreç, bireyin kendi kendine oluşturduğu deri travmalarını (kaşıma) tetikleyebilmekte ve PN ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin olası mekanizmalarından birini oluşturabilmektedir (126). Ayrıca emosyonel disregülasyondan bağımsız olarak gelişen kaşıntının şiddeti ve kronikliği ile PN nodüllerinin görünür lokalizasyonlarda yer alması, YK'yi belirgin biçimde olumsuz etkileyerek psikiyatrik komorbiditelerin gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle PN'nin tedavi yaklaşımında psikiyatrik değerlendirme ve gerektiğinde multidisipliner bir yaklaşım önem taşımaktadır.

Prurigo nodularis yalnızca sistemik ve psikiyatrik komorbiditelerle değil dermatolojik komorbiditelerle de ilişkili olabilmektedir. Çalışmamızda PN hastalarında en sık görülen dermatolojik komorbidite kserozis kutis olup, hastaların %41,7'sinde saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde PN hastalarında kserozisin sık görüldüğü bildirilmiştir (9,15,119). PN ve kserozis arasındaki bu ilişki, cilt bariyer fonksiyonundaki bozulma ve kronik inflamasyon gibi ortak patofizyolojik mekanizmalarla açıklanabilir. Ayrıca kserozisin deri hassasiyetini ve kaşıntıyı artırarak "kaşıntı-kaşıma döngüsünü" sürdürdüğü ve hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (21). Bu durum özellikle atopik diyatezi olan bireylerde daha belirgindir; ancak çalışmalar, atopisi olmayan PN hastalarında da kserozisin yaygın olduğunu göstermektedir (119). Bu nedenle tedavi protokollerine emoliyan kullanımının eklenmesi kuvvetle önerilmektedir (6).

Atopik dermatit, çalışmamızda %18,3 oranında saptanmış olup, literatürde bildirilen %10–30 arasındaki oranlarla benzerlik göstermektedir (13,15,17,119,125). AD, PN de en çok üzerinde durulmuş ve patogenetik açıdan güçlü ilişki bulunmuş komorbiditelerden biridir. Bazı araştırmacılar, prurigo lezyonlarının AD'li hastalarda görülen morfolojik bir varyant olduğunu öne sürerek "atopik prurigo" terimini önermiştir (119). Ancak PN, AD dışındaki pek çok durumda da gelişebildiğinden bu sınıflandırma genel kabul görmemiştir. Bu karmaşanın, iki hastalığın tip 2 inflamatuvar yanıt (özellikle IL-4, IL-13 ve IL-31 sitokinleri) gibi ortak patogenetik mekanizmaları paylaşmasından ve sık birliktelik göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (40). Ayrıca atopik diyatezin varlığı, epidermal bariyer bütünlüğünün bozulması ve nöroimmün duyarlılığın artması yoluyla PN gelişimine yatkınlık oluşturabilmektedir (131).

Çalışmamızda PN hastalarının %13,3'ünde kontakt ekzema saptanmıştır. Almanya'da yapılan bir çalışmada ekzema oranı %24,9 olarak, Finlandiya'da yapılan başka bir araştırmada ise nummüler ve kontakt ekzema birlikte yaklaşık %30 oranında bildirilmiştir (15,125). Kronik kaşıma davranışı, epidermal bariyer disfonksiyonu ve pruritus, PN ile ekzema arasında ortak patogenetik süreçlerin varlığını düşündürmektedir.

Liken simpleks kronikus ise hastalarımızın %6,7'sinde saptanmıştır. PN ve LSK'nın her ikisi de kaşıntı-kaşıma döngüsüyle karakterize dermatozlardır. Bu nedenle iki hastalığın birlikte görülmesi şaşırtıcı değildir; hatta bazı araştırmacılar LSK'nin PN'nin erken veya lokalize formunu temsil edebileceğini ileri sürmektedir (132).

Çalışmamızda dermatofitoz %13,3 oranında gözlenmiştir. Dermatofitoz toplumda sık görülen bir enfeksiyon olup, PN patogenezine doğrudan katkı sağladığına dair kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle dermatofitozun PN hastalarında görülmesi muhtemelen tesadüfi bir birliktelik olarak değerlendirilmiştir. Seboreik dermatit (%6,7), rozasea (%6,7) ve akne vulgaris (%3,3) gibi inflamatuvar deri hastalıkları çalışmamızda daha düşük oranlarda saptanmıştır. Bunun dışında folikülit, keratozis pilaris, ürtiker, ürtikeryal vaskülit, staz dermatiti, psöriasis, melazma, herpes zoster ve diyabetik ülser gibi nadir dermatozlar %1,7 (her biri için) oranında

görülmüştür. Literatürde PN ile seboreik dermatit, ürtiker ve psöriasis birlikteliği bildirilmiştir; ancak bizim örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olmasının, bu oranların daha düşük saptanmasına neden olabileceği düşünülmektedir (9,15). Bulgularımızda pruritusa neden olmayan dermatozların PN ile doğrudan patogenetik ilişkisi gösterilememekle birlikte, bu hastalıkların PN'deki görülme sıklıklarına ilişkin literatürde yeterli veri bulunmamıştır.

Komorbiditelerle ilgili bulgularımız, PN'nin yalnızca dermatolojik bir tablo olmadığını, sistemik düzeyde çok sayıda fizyopatolojik süreci içeren multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir. Ayrıca, patogenezinde immün disregülasyon ve inflamasyonun temel rol oynadığı dikkate alınarak, PN'nin sistemik inflamatuvar yükle ilişkisini değerlendirmek amacıyla çeşitli inflamasyon belirteçleri ayrıca incelenmiştir.

Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar, PN'nin patogenezinde tip 2 inflamatuvar yanıtın baskın olduğunu, özellikle IL-4, IL-13 ve IL-31 gibi sitokinlerin pruritusun şiddeti ve lezyon gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (2). Bununla birlikte, bu lokal inflamatuvar sürecin sistemik dolaşımda ne ölçüde karşılık bulduğu henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda, sitokin temelli analizlerden farklı olarak, günlük pratikte kolaylıkla değerlendirilebilen hemogram tabanlı inflamatuvar parametrelerin (NLO, MLO, PLO, ELO, Sİİ, PİD) yanı sıra CRP, ESH ve ferritin düzeylerinin PN'deki potansiyel rolü araştırılmıştır.

Prurigo nodularis hastalarındaki inflamatuar yük ve belirteçler incelendiğinde, çalışmamızda PN hastalarında kontrol grubuna kıyasla Ne, Ly, CRP, ESH, Sİİ, PİD, NLO, ELO, MLO ve PLO değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu hemogram temelli parametreler, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar bileşenler arasındaki dengeyi yansıtarak organizmanın genel inflamatuvar yükünü göstermektedir (63,66,73,74,76). PN'ye özgü bu parametreleri değerlendiren çalışma tarafımızca literatür taramalarında bulunmamakla birlikte, bazı kronik inflamatuvar dermatozlarda (örneğin psoriasis, atopik dermatit, hidradenitis suppurativa) ve kardiyometabolik hastalıklarda bu indekslerin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir. (48,80,83,133). Bu da PN'nin yalnızca nöroimmün temelli değil, aynı zamanda sistemik inflamatuvar bileşenler içeren bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir.

Prurigo nodularis hastalarımızda sistemik komorbiditeler arasında kardiyometabolik hastalıkların öne çıkması, bu hastalık grubunun da kronik inflamatuvar bir zeminle ilişkilendirildiği literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur. Çünkü literatürde insülin direnci, diyabet, ateroskleroz, kardiyovasküler olaylar gibi kardiyometabolik bozuklukların, nötrofil ve trombosit aktivasyonu aracılığıyla sistemik inflamatuvar yükü artırdığı ve endotel disfonksiyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir (134,135). Bu bağlamda, hastalarımız sistemik komorbiditesi olan ve olmayan gruplara ayrılarak analiz edilmiş ve Ne, Sİİ ve PİD değerleri komorbiditesi olan grupta anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır. Regresyon analizinde de Ne, Sİİ ve PİD, sistemik komorbidite varlığını öngören değerler olarak bulunmuştur. Bu doğrultuda, çalışmamızda sistemik komorbiditesi olan PN hastalarında Ne, Sİİ ve PİD değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunması, bu parametrelerin sadece komorbiditelerin sonucu değil, PN ve komorbiditelerin paylaştığı ortak inflamatuvar sürecin göstergeleri olabileceğini düşündürmektedir. PN hastalarında, kardiyometabolik hastalıklar başta olmak üzere sistemik komorbiditelerin uygun biçimde tedavi edilmesi, sistemik inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunabilir. Sistemik inflamasyonun PN patogenezinde önemli bir rol oynadığı göz önüne alındığında, bu azalmanın hastalık aktivitesinde gerilemeye ve klinik iyileşmeye de dolaylı olarak katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bu bulgularımızı destekler şekilde MetS görülen hastalarımızda olmayanlara göre WBC, Plt, Ly, CRP ve ESH anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde de benzer olarak HS hastalarında MetS eşlik ettiğinde belirgin olarak CRP ve ESH artışı bildirilmiştir (83). Dolayısıyla, sistemik inflamatuvar indekslerin yüksek olduğu PN hastalarında kardiyometabolik komorbiditelerin daha sık görülebileceği düşünülmektedir, daha yüksek kanıtlar için prospektif tasarımlı çalışmalarla daha çok araştırma yapılması uygun olacaktır.

Buna karşılık, çalışmamızda sistemik komorbiditesi olmayan PN hastalarında bile, sistemik komorbiditesi olmayan kontrol grubuna göre Eo, CRP, ESH, NLO, ELO ve MLO değerlerinin anlamlı derecede yüksek bulunması, PN'nin kendisinin de sistemik inflamasyonu tetikleyebileceğini göstermektedir. Bu durum, PN'nin lokal cilt lezyonlarıyla sınırlı kalmayıp, sistemik inflamatuvar yanıtı aktive eden bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde, literatürde PN hastalarında kontrollere

göre Eo, CRP ve ESH düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir (46). Ayrıca Ma ve ark. uyku bozuklukları olan PN hastalarında olmayanlara göre daha yüksek CRP seviyeleri olduğunu, üstelik bu grupta daha çok kardiyovasküler komorbidite geliştiğini saptamıştır (136).

Prurigo nodularis patogenezinde özellikle Th2 (IL-4, IL-13, IL-31) ve Th17/Th22 (IL-17, IL-22) yolaklarını aktivasyonu ön plana çıkmaktadır (39,137,138). Bu immünolojik baskınlığın; nötrofil ve eozinofil aktivasyonunu, monosit-makrofaj polarizasyonunu, mast hücresi aktivasyonunu ve trombosit kaynaklı mediyatör salınımını artırdığı bildirilmiştir (139,140). SP ve CGRP de eozinofil ve mast hücresini uyararak PN'deki kaşıntı ve inflamasyon döngüsüne katkı sağlamaktadır (141). Nitekim PN lezyonlarının histopatolojik incelemelerinde artmış sayıda nötrofil, eozinofil ve mast hücresi varlığı gösterilmiş olup, bunların inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (21).

Prurigo nodularis lezyonlarında $CD4^+$ Th17 hücre oranının hem sağlıklı deriye hem de AD'li deriye kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Moleküler düzeyde, PN'nin bazı biyolojik özelliklerinin atopik dermatitten ziyade psoriasise benzerlik göstermesi dikkat çekicidir (25). PN hastalarında serumlarında da proinflamatuvar sitokinler olan İL-17 ve İL-6 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (142,143). Bu sitokinlerin nötrofilik inflamasyonu güçlendirdiği, IL-17A'nın p38 MAPK yoluyla ET-1 ekspresyonunu artırdığı, bunun da VEGF aracılı anjiyogenez ve doku yeniden yapılanması (remodelling) süreçlerini tetiklediği gösterilmiştir (144). Bu mekanizma, sistemik inflamasyonun vasküler ve nöroimmün bileşenlerle etkileşimini açıklayabilir. Nitekim PN hastalarında hem deri hem de serumda VEGF düzeylerinin artışı ve hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon bildirilmiştir (145).

Yukarıda tanımlanan immünolojik mekanizmaların, sistemik inflamatuvar sürecin sürdürülmesinde rol oynadığı ve buna bağlı olarak CRP, ESH, NLO, ELO, MLO gibi inflamatuvar belirteçlerin yükselişine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu bulgular PN'nin yalnızca lokal bir deri hastalığı değil, sistemik düzeyde sürdürülen bir inflamatuvar yanıtın da yansıması olabileceğini desteklemektedir (2). Bununla birlikte, bu parametrelerin hangi eşik değerler üzerinde klinik anlam kazandığı,

hastalık şiddetiyle ilişkisi ve tedaviye yanıtın öngörüsündeki potansiyel rolleri açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda inflamatuvar parametreler ile klinik olarak tutulan bölgeler ve toplam tutulan bölge sayısı arasında ilişki olup olmadığına da bakılmıştır. PN lezyonlarının anatomik dağılımına göre inflamatuvar parametrelerde gözlenen farklılıklar, hastalığın immün yanıtının yalnızca sistemik düzeyde değil, lokal çevresel faktörlerle de şekillenebileceğini düşündürmektedir. Üst ekstremite tutulumunun Ly düzeyleriyle negatif, PLO değerleriyle pozitif korelasyon göstermesi; bu bölgenin elin kolay ulaşabileceği yerler olması nedeniyle, tekrarlayıcı mekanik travma ve kaşıma davranışlarının mikrovasküler inflamasyonu artırarak trombosit aracılı inflamatuvar yanıtı güçlendirebileceğini düşündürmektedir. Analizimizde baş-boyun tutulumu, Ne sayısı ve ESH ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışmamızda baş-boyun görece daha az tutulan bir alan olmasına rağmen bu birliktelik, PN'nin daha yüksek sistemik inflamatuvar aktiviteye sahip olduğunda baş-boyun bölgesinin tutulma eğiliminde olabileceğine işaret ediyor olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte kesitsel tasarım ve baş-boyun tutulumunun düşük sıklığı, nedensel çıkarımlar için sınırlayıcıdır; bulgunun doğrulanması için daha büyük serilerde, tercihen prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Tutulum bölgelerinin sayısı arttıkça PLO ve Sİİ değerlerinde anlamlı artış saptanması, lezyon yaygınlığının sistemik inflamatuvar yükle paralel ilerlediğini göstermektedir. Bulgular genel olarak değerlendirildiğinde, lezyonların anatomik dağılımı ve yaygınlığının inflamatuvar yanıtın şiddetini etkileyebileceği ve bu parametrelerin hastalık aktivitesinin dolaylı göstergeleri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu ilişkilerin nedensel yönünün aydınlatılabilmesi için prospektif ve geniş örneklemli daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, daha yüksek inflamatuvar profile sahip PN hastalarında atopi öyküsünün daha sık olduğu, buna karşın daha düşük inflamatuvar özellik gösterenlerde miyelopati öyküsünün daha yaygın olduğu bildirilmiştir (45) Çalışmamızda atopi öyküsü bulunan PN hastalarında, Mo dışında diğer inflamatuvar parametrelerde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu farklılığın, söz konusu çalışmada atopi öyküsünün astım, alerjik rinit veya atopik dermatit

hastalıklarından en az ikisinin bulunması halinde pozitif kabul edilmesi, bizim çalışmamızda ise yalnızca klinik öyküye dayanılarak ve en az birinin varlığında pozitif olarak değerlendirilmiş olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda, literatürde bildirilen bulguların aksine, miyelopati veya nöropati öyküsü bulunan PN hastalarında inflamatuvar belirteçlerin anlamlı olarak daha düşük seyretmediği görülmüştür. (45). Çalışmamızda atopik PN hastaları ile atopik olmayan PN hastaları arasında serum İgE düzeyleri ve pruritus şiddetini yansıtan VAS skorları açısından da anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda bizim bulgularımızdan faklı olarak atopik PN hastalarında daha yüksek serum İgE düzeyleri bildirilmiştir (119). Bu farklılıklar, PN'nin heterojen doğası, örneklem büyüklükleri arasındaki farklar ve İgE'nin hastalık aktivitesi üzerindeki etkisinin bireyler arası değişkenliğinden kaynaklanabilir. Bulgularımız, PN'de atopinin varlığının sistemik inflamasyonun şiddetini doğrudan belirlemediğini, dolayısıyla PN'nin yalnızca atopik bir alt tip üzerinden açıklanamayacağını düşündürmektedir.

Prurigo nodularis, YK'yi ve psikososyal durumu önemli ölçüde etkileyen kronik bir deri hastalığıdır. Bu doğrultuda, çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında DYKİ, BAE ve BDE değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda PN hastalarında DYKİ skorlarının ortalaması 12,27 ± 7,46 olarak bulunmuş ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. PN hastalarında YK'yi değerlendiren 12 çalışmayı içeren bir meta-analizde, dokuz çalışmada DYKİ skoru bildirilmiş olup, ortalama skorun 13,8 (GA: 10,6–16,9) olduğu belirtilmiştir ve bulgularımızla benzerlik göstermektedir (4). Avrupa'da 27 PN hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, katılımcıların %27'sinde YK'nin "çok büyük", %23'ünde ise "son derece büyük" düzeyde etkilendiği bildirilmiştir (146). Benzer şekilde, çalışmamızda da hastaların %38,3'ünde çok büyük, %15'inde son derece büyük düzeyde YK bozulması gözlenmiş ve iki grubun toplam değerleri literatürle uyumlu bulunmuştur.

Almanya'dan bildirilen bir çalışmada, kadın PN hastalarında DYKİ skorlarının erkeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (147). Ancak, çalışmamızda cinsiyete göre DYKİ skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın, DYKİ skorları arttıkça gövde tutulumu, tutulan bölge sayısı ve VAS kaşıntı skorları da artış göstermiştir. Bir çalışmada, PN şiddetinin artışıyla DYKİ

skorları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu bildirilmiştir (148). Çalışmamızda PN şiddetini değerlendirmek için spesifik bir ölçüm yöntemi kullanılmamış olmakla birlikte, lezyon yaygınlığının hastalık yoğunluğunu yansıtabileceği göz önüne alındığında, bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, bulgularımızla paralel şekilde, kaşıntı şiddeti ile DYKİ skorları arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu da gösterilmiştir (149). Tutulum bölgesine göre YK'nin nasıl etkilendiği ile ilgili literatürde veri bulunamamış olup bununla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda PN hastalarında anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. BAE ortalaması 13,17 ± 11,07, BDE ortalaması ise 15,42 ± 11,22 olup, her iki ölçek için de katılımcıların büyük kısmı "minimal düzeyde etkilenim" grubunda yer almıştır. BDE'nin değerlendirildiği bir çalışmada ortalama skor 19,25 olarak bildirilmiştir, fakat bunun dışında literatürde karşılaştırılabilir başka çalışma bulunmamaktadır (150). Bununla birlikte, çalışmamızda yaş azaldıkça BDE skorlarında artış gözlenmiş olması, genç hastalarda hastalığın psikolojik etkileniminin daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, CRP düzeyleri ile BDE skorları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Literatürde PN'de bu ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamakla birlikte, psoriasis gibi diğer kronik inflamatuvar dermatozlarda depresyon skorları yüksek hastalarda CRP düzeylerinin de anlamlı biçimde yüksek olduğu bildirilmiştir (151) . Benzer şekilde, sağlıklı popülasyonda yapılan çalışmalarda da yüksek BAE ve BDE skorlarına sahip bireylerde CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (152). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, PN'de depresif belirtilerin yalnızca hastalığın psikososyal yüküyle değil, aynı zamanda inflamatuvar sistemin aktivasyonu ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (153).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik özellikleri literatürde bildirilen verilerle genel olarak uyumluluk göstermiştir. Hastaların çoğunluğu kadın olup, ortalama yaş 53,7 bulunmuştur. Bulgularımıza benzer şekilde, Avrupa ve Amerika'dan bildirilen çalışmalarda (Afrikan-Amerikan popülasyonlar dahil) kadın cinsiyetin erkeklere oranla daha sık etkilendiği gösterilmiştir (9,14–16,51). Buna karşın, Kore ve Çin gibi Uzak Doğu popülasyonlarında erkek cinsiyetin daha baskın olduğu bildirilmiştir (13,17). Bu durum, ırksal ve genetik farklılıkların yanı sıra

sosyokültürel faktörlerin de PN'nin cinsiyet dağılımını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki ortalama yaş, literatürde bildirilen beşinci ve altıncı dekat aralığındaki yaşlarla uyumluluk göstermiştir (1,9,14,16,51,125).

Hastalarımızın büyük kısmının ilkokul mezunu ve evli oldukları gözlenmiştir. Ekonomik düzey açısından değerlendirildiğinde, çoğu hasta asgari ücretin altında gelir beyan etmiştir. Avrupa'da yapılan bir çalışmada ise, PN hastalarının çoğunun Türk eğitim sisteminde üniversite, yüksek lisans veya meslek yüksekokulu düzeyine karşılık gelen eğitim seviyesinde olduğu bildirilmiştir (51). Bu farklılığın, çalışmamızdaki hasta grubunun daha ileri yaşta olması ve geçmiş dönemlerde üniversite mezunu oranlarının düşük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Medeni durum ve sosyoekonomik düzey ile ilgili literatürdeki veriler sınırlıdır; bu nedenle bulgularımızın doğrudan karşılaştırılması mümkün olmamıştır. Ancak düşük eğitim ve gelir düzeyinin, sağlık okuryazarlığı ve tedaviye erişim üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği ve dolayısıyla PN'nin kronikleşme eğilimini artırabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda hastaların ortalama VKİ'si 28,31 olarak saptanmıştır. Obeziteye yakın bu değer, literatürdeki PN hastalarında kontrollere göre 1,61 kat artmış obezite riskini desteklemektedir (9). Ayrıca obezite çalışmamızda ve literatürde sık bildirilen DM ve hiperlipidemi gibi metabolik komorbiditelerle sık birliktelik göstermektedir.

Hastalarımızda lezyon başlangıç yaşı ortalama 50, tanı yaşı ise 53 olarak saptanmıştır. Bu bulgu, PN'nin kronik seyirli bir hastalık olduğunu ve tanı sürecinde sıklıkla gecikme yaşandığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda ortalama hastalık süresi 6 yıl olarak bildirilmiştir (50,51). Bizim hastalarımızda bu sürenin daha kısa olmasının, psikodermatoloji alanında spesifikleşmiş bir klinik olmamız ve hastaların tarafımıza refere de ediliyor olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Hastalarımızda PN lezyonlarının anatomik dağılımı incelendiğinde, en sık tutulum alt ekstremitelerde olup, bunu sırasıyla üst ekstremiteler ve gövde izlemekte ve en az tutulum baş-boyun bölgesinde görülmektedir. Literatürde de bulgularımızla benzer olarak en sık ekstremitelerin tutulduğu, yüzün nadir tutulum alanlarından olduğu bildirilmiştir (48). Ekstremiteler elin sık ulaştığı ve kaşıma davranışının sık olduğu bölgeler olması ile ilişkilendirilirken; baş-boyun bölgesindeki düşük oran,

görünür alanlarda kaşıma davranışının sosyal nedenlerle baskılanmasıyla açıklanabilir. Ayrıca hastalarda en çok 3 bölge birlikte tutulumunun izlenmesi genellikle yaygın hastalık sergilediklerini göstermektedir.

Hastalara en sık verilen tedaviler topikal kortikosteroidler ve sistemik antihistaminikler olarak izlenmiştir. Literatürde bildirilen sık reçetelenen tedaviler içinde de bulgularımızla uyumlu olarak topikal kortikoseroid ve sistemik antihistaminikler görülmüştür (13,154). Hastaların dış merkezlerde verilen tedavilerine göre kliniğimizde daha çok oranlarda gabapentinoidler, antidepresanlar ve siklosporin reçetelendiği saptanmıştır. Bu bulgu, PN'nin patogenezinde nöroimmün mekanizmaların rolünün anlaşılmasına paralel olarak son yıllarda tedavi yaklaşımlarında gözlenen değişimi yansıtmaktadır.

Çalışmamızda hastaların ortalama VAS skorunun 7 olduğu, yaklaşık %60'ında şiddetli veya çok şiddetli düzeyde kaşıntı bulunduğu saptanmıştır. Bulgularımızla benzer olarak geniş çaplı bir Avrupa çalışmasında da son 24 saatlik en kötü NRS ortalaması 7 olarak bildirilmiştir (51). Bunun dışında bildirilen diğer çalışmalarda da genellikle şiddetli kaşıntı skorları izlenmektedir (21,45,119). Literatürdeki verilerden farklı olarak çalışmamızda VAS skorları ile inflamasyon parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (46). Fakat ROC analizinde, ELO düzeyinin 0,075'in üzerinde olduğu hastalarda, şiddetli kaşıntı (VAS≥7) görülmesinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Bu bulgu, ELO'nun kaşıntı şiddetini ayırt etmede potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ilişkinin klinik açıdan doğrulanabilmesi için daha geniş örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, tek merkezli olması ve sınırlı sayıda hasta içermesi, özellikle komorbidite prevalansına ilişkin sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Hemogram temelli inflamatuvar indeksler, sigara kullanımı, obezite ve sistemik hastalıklar gibi birçok faktörden etkilenebildiğinden, bu parametrelerin PN'ye özgü inflamatuvar yanıtı ne ölçüde yansıttığı kesin olarak belirlenememiştir. PN'nin nadir görülmesi ve ileri yaşlarda, sıklıkla çoklu komorbiditelerle birlikte seyretmesi nedeniyle "komorbiditesiz" bir hasta grubu oluşturmak mümkün olmamıştır. Ancak bu durumu dengelemek amacıyla hastalar

sistemik komorbidite varlığına göre alt gruplara ayrılmış ve analizler bu şekilde yapılmıştır. Buna rağmen komorbiditesi olmayan hasta sayısının görece azlığı, istatistiksel gücün sınırlanabilmesini mümkün kılmaktadır.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, çalışmamız PN'nin sistemik inflamatuvar yük ve komorbiditelerle ilişkisini değerlendiren nadir klinik verilerden birini sunmakta olup, daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

# 6. SONUÇLAR

Çalışma bulgularımız, PN hastalarında HT, DM, hiperlipidemi ve demir eksikliği anemisi gibi kardiyometabolik komorbiditelerin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek sıklıkta görüldüğünü göstermiştir. Psikiyatrik açıdan en sık depresyon, anksiyete ve panik bozukluk saptanmış; özellikle depresyon ve anksiyete kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek sıklıkta bulunmuştur. Dermatolojik komorbiditeler arasında ise en yaygın olarak kserozis kutis, AD ve kontakt ekzema tespit edilmiştir. Bu bulgular PN'de komorbiditelerin sık görüldüğünü desteklemektedir.

Hemogram bazlı sistemik inflamatuvar parametreler incelendiğinde; NLO, PLO, MLO, ELO, Sİİ ve PİD değerlerinin PN grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Komorbiditeli PN hastalarında özellikle Sİİ ve PİD değerleri daha belirgin şekilde artmış, komorbiditesi olmayan PN hastalarında ise NLO, MLO ve ELO'nun kontrol grubuna göre yüksek seyretmesi dikkat çekmiştir. Ayrıca, ELO değerinin 0,075'in üzerinde olduğu hastalarda kaşıntı şiddetinin anlamlı biçimde arttığı belirlenmiş, bu bulgu ELO'nun PN'de şiddetli kaşıntı ile seyrin ayırt edilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Yaşam kalitesi açısından, PN hastalarının büyük çoğunluğu DYKİ skorları "çok büyük" veya "son derece büyük" düzeyde etkilenim göstermiştir. BAE ve BDE'de ise ortalama etkilenim düzeyi minimal olmakla birlikte, kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bu durum, PN'nin psikososyal iyilik hâlini olumsuz etkileyen bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, lezyon tutulum sayısı ve VAS kaşıntı skorlarındaki artış YK'nin daha fazla bozulmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, PN yalnızca dermatolojik bir hastalık değil, sistemik inflamatuvar süreçler ve psikososyal etkilenimlerle ilişkili kompleks bir klinik tablodur. Çalışmamız, PN hastalarında basit ve düşük maliyetli hemogram temelli inflamatuvar indekslerin sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir. Ancak bu parametrelerin hastalık takibinde ve tedavi

yanıtının öngörülmesinde etkinliğini ortaya koymak için geniş örneklemli, çok merkezli daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

# 7. KAYNAKLAR


1. Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis. J Am Acad Dermatol. 2020 Dec;83(6):1559–65.

2. Shao Y, Wang D, Zhu Y, Xiao Z, Jin T, Peng L, et al. Molecular mechanisms of pruritus in prurigo nodularis. Front Immunol. 2023 Nov 23;14.

3. Jiang W, Chen J, Li N, Wang X, Li C. Depression, Anxiety and Suicidal Ideation in Prurigo Nodularis: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2024 Aug 5;104:adv40677.

4. Janmohamed SR, Gwillim EC, Yousaf M, Patel KR, Silverberg JI. The impact of prurigo nodularis on quality of life: a systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2021 Oct 27;313(8):669–77.

5. Müller S, Zeidler C, Ständer S. Chronic Prurigo Including Prurigo Nodularis: New Insights and Treatments. Am J Clin Dermatol. 2024 Jan 17;25(1):15–33.

6. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. Itch. 2020 Oct;5(4):e42–e42.

7. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018 Jul 22;32(7):1059–65.

8. Ferreira BR, Vulink N, Mostaghimi L, Jafferany M, Balieva F, Gieler U, et al. Classification of psychodermatological disorders: Proposal of a new international classification. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2024 Apr 12;38(4):645–56.

9. Huang AH, Canner JK, Khanna R, Kang S, Kwatra SG. Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. Journal of Investigative Dermatology. 2020 Feb;140(2):480-483.e4.

10. Wongvibulsin S, Sutaria N, Williams KA, Huang AH, Choi J, Roh YS, et al. A Nationwide Study of Prurigo Nodularis: Disease Burden and Healthcare Utilization in the United States. Journal of Investigative Dermatology. 2021 Oct;141(10):2530-2533.e1.

11. Whang KA, Mahadevan V, Bakhshi PR, Williams KA, Gabriel S, Chavda R, et al. Prevalence of prurigo nodularis in the United States. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Oct;8(9):3240–1.

12. Patruno C, Pelucchi C, Galeone C, Emmi M, Amerio P. Epidemiology and Severity of Prurigo Nodularis In Europe: A Literature Review With an Application to Italian Data. Dermatol Pract Concept. 2025 Apr 11;15(2):4716.

13. Woo YR, Wang S, Sohn KA, Kim HS. Epidemiology, Comorbidities, and Prescription Patterns of Korean Prurigo Nodularis Patients: A Multi-Institution Study. J Clin Med. 2021 Dec 24;11(1):95.

14. Boozalis E, Tang O, Patel S, Semenov YR, Pereira MP, Stander S, et al. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients. J Am Acad Dermatol. 2018 Oct;79(4):714-719.e3.

15. Wikström K, Verkko H, Sinikumpu S, Jokelainen J, Tasanen K, Huilaja L. Comorbidities of Prurigo Nodularis in Finland Between 1996 and 2019. Acta Dermato Venereologica. 2021;0.

16. Morgan CLl, Thomas M, Ständer S, Jabbar-Lopez ZK, Piketty C, Gabriel S, et al. Epidemiology of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis. British Journal of Dermatology. 2022 Aug 9;187(2):188–95.

17. Yin M, Zhong W, Zhou K, Dou X. Comorbidities of prurigo nodularis in Chinese patients: A multicenter retrospective study. Chin Med J (Engl). 2024 Jun 5;137(11):1360–2.

18. Whang K, Kang S, Kwatra S. Inpatient Burden of Prurigo Nodularis in the United States. Medicines. 2019 Aug 11;6(3):88.

19. Vasavda C, Wan G, Szeto MD, Marani M, Sutaria N, Rajeh A, et al. A Polygenic Risk Score for Predicting Racial and Genetic Susceptibility to

Prurigo Nodularis. Journal of Investigative Dermatology. 2023 Dec;143(12):2416-2426.e1.

20. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski J, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical Classification of Itch: a Position Paper of the International Forum for the Study of Itch. Acta Derm Venereol. 2007;87(4):291–4.

21. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. Acta Dermato Venereologica. 2018;98(2):173–9.

22. Wikström K, Verkko H, Sinikumpu S, Jokelainen J, Tasanen K, Huilaja L. Comorbidities of Prurigo Nodularis in Finland Between 1996 and 2019. Acta Dermato Venereologica. 2021;0.

23. Kwatra SG. Breaking the Itch–Scratch Cycle in Prurigo Nodularis. New England Journal of Medicine. 2020 Feb 20;382(8):757–8.

24. Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, Phan NQ, Pappai D, Dangelmaier J, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. British Journal of Dermatology. 2011 Jul;165(1):85–91.

25. Sutaria N, Alphonse MP, Roh YS, Choi J, Parthasarathy V, Deng J, et al. Cutaneous Transcriptomics Identifies Fibroproliferative and Neurovascular Gene Dysregulation in Prurigo Nodularis Compared with Psoriasis and Atopic Dermatitis. Journal of Investigative Dermatology. 2022 Sep;142(9):2537–40.

26. Kwatra SG, Ständer S, Yosipovitch G, Kim BS, Levit NA, O'Malley JT. Pathophysiology of Prurigo Nodularis: Neuroimmune Dysregulation and the Role of Type 2 Inflammation. Journal of Investigative Dermatology. 2025 Feb;145(2):249–56.

27. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J, Kwatra SG. Itch: Pathogenesis and treatment. J Am Acad Dermatol. 2022 Jan;86(1):17–34.

28. Kabata H, Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. Journal of Clinical Investigation. 2019 Mar 4;129(4):1475–82.

29. Kolkhir P, Pyatilova P, Ashry T, Jiao Q, Abad-Perez AT, Altrichter S, et al. Mast cells, cortistatin, and its receptor, MRGPRX2, are linked to the pathogenesis of chronic prurigo. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022 Jun;149(6):1998-2009.e5.

30. Byun HJ, Jang D, Lee DY, Yang JM. Immunohistochemical Analysis of Prurigo Nodularis in 209 Patients: Clinicopathological Analysis between Atopic and Non-Atopic Patients and between Treatment Response Groups. Ann Dermatol. 2021;33(4):333.

31. Mack MR, Kim BS. The Itch–Scratch Cycle: A Neuroimmune Perspective. Trends Immunol. 2018 Dec;39(12):980–91.

32. Belzberg M, Alphonse MP, Brown I, Williams KA, Khanna R, Ho B, et al. Prurigo Nodularis Is Characterized by Systemic and Cutaneous T Helper 22 Immune Polarization. Journal of Investigative Dermatology. 2021 Sep;141(9):2208-2218.e14.

33. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis. J Am Acad Dermatol. 2020 Dec;83(6):1567–75.

34. Liao V, Cornman HL, Ma E, Kwatra SG. Prurigo nodularis: new insights into pathogenesis and novel therapeutics. British Journal of Dermatology. 2024 May 17;190(6):798–810.

35. Fukushi S, Yamasaki K, Aiba S. Nuclear localization of activated STAT6 and STAT3 in epidermis of prurigo nodularis. British Journal of Dermatology. 2011 Nov 1;165(5):990–6.

36. Roh YS, Choi J, Sutaria N, Belzberg M, Kwatra MM, Kwatra SG. IL-31 Inhibition as a Therapeutic Approach for the Management of Chronic Pruritic Dermatoses. Drugs. 2021 Jun 21;81(8):895–905.

37. Hashimoto T, Nattkemper L, Kim H, Kursewicz C, Fowler E, Shah S, et al. Dermal Periostin: A New Player in Itch of Prurigo Nodularis. Acta Dermato Venereologica. 2021;101(1):adv00375.

38. Misery L. Chronic prurigo. British Journal of Dermatology. 2022 Oct 1;187(4):464–71.

39. Parthasarathy V, Cravero K, Deng J, Sun Z, Engle SM, Auxier AN, et al. Circulating plasma IL-13 and periostin are dysregulated type 2 inflammatory biomarkers in prurigo nodularis: A cluster analysis. Front Med (Lausanne). 2022 Dec 6;9.

40. Yook HJ, Lee JH. Prurigo Nodularis: Pathogenesis and the Horizon of Potential Therapeutics. Int J Mol Sci. 2024 May 9;25(10):5164.

41. Weigelt N, Metze D, Ständer S. Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. J Cutan Pathol. 2010 May 20;37(5):578–86.

42. Sutaria N, Alphonse MP, Roh YS, Choi J, Parthasarathy V, Deng J, et al. Cutaneous Transcriptomics Identifies Fibroproliferative and Neurovascular Gene Dysregulation in Prurigo Nodularis Compared with Psoriasis and Atopic Dermatitis. Journal of Investigative Dermatology. 2022 Sep;142(9):2537–40.

43. Patel JR, Joel MZ, Lee KK, Kambala A, Cornman H, Oladipo O, et al. Single-Cell RNA Sequencing Reveals Dysregulated POSTN+WNT5A+ Fibroblast Subclusters in Prurigo Nodularis. Journal of Investigative Dermatology. 2024 Jul;144(7):1568-1578.e5.

44. Romhányi D, Szabó K, Kemény L, Sebestyén E, Groma G. Transcriptional Analysis-Based Alterations Affecting Neuritogenesis of the Peripheral Nervous System in Psoriasis. Life. 2022 Jan 13;12(1):111.

45. Parthasarathy V, Cravero K, Xu L, Deng J, Sun Z, Engle SM, et al. The blood proteomic signature of prurigo nodularis reveals distinct inflammatory and neuropathic endotypes: A cluster analysis. J Am Acad Dermatol. 2023 May;88(5):1101–9.

46. Sutaria N, Alphonse MP, Marani M, Parthasarathy V, Deng J, Wongvibulsin S, et al. Cluster Analysis of Circulating Plasma Biomarkers in Prurigo Nodularis Reveals a Distinct Systemic Inflammatory Signature in African

Americans. Journal of Investigative Dermatology. 2022 May;142(5):1300-1308.e3.

47. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. J Am Acad Dermatol. 2020 Feb;82(2):460–8.

48. Frølunde AS, Wiis MAK, Ben Abdallah H, Elsgaard S, Danielsen AK, Deleuran M, et al. Non-Atopic Chronic Nodular Prurigo (Prurigo Nodularis Hyde): A Systematic Review of Best-Evidenced Treatment Options. Dermatology. 2022;238(5):950–60.

49. Lee MR, Shumack S. Prurigo nodularis: A review. Australasian Journal of Dermatology. 2005 Nov 30;46(4):211–20.

50. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S. Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013 May 25;27(5):550–7.

51. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, Wallengren J, Halvorsen JA, Garcovich S, et al. Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Oct 12;34(10):2373–83.

52. Storck M, Sandmann S, Bruland P, Pereira MP, Steinke S, Riepe C, et al. Pruritus Intensity Scales across Europe: a prospective validation study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021 May 3;35(5):1176–85.

53. Elmariah S, Kim B, Berger T, Chisolm S, Kwatra SG, Mollanazar N, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. J Am Acad Dermatol. 2021 Mar;84(3):747–60.

54. Jiang W, Chen J, Li N, Wang X, Li C. Depression, Anxiety and Suicidal Ideation in Prurigo Nodularis: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2024 Aug 5;104:adv40677.

55. Zeidler C, Pereira MP, Dugas M, Augustin M, Storck M, Weyer-Elberich V, et al. The burden in chronic prurigo: patients with chronic prurigo suffer more than patients with chronic pruritus on non-lesional skin. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021 Mar 6;35(3):738–43.

56. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. Nat Med. 2023 May 4;29(5):1180–90.

57. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med. 2019 Dec 5;25(12):1822–32.

58. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining How "High-Grade" Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. Circulation. 2003 Dec 16;108(24):2957–63.

59. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. Journal of Clinical Investigation. 2003 Jun 15;111(12):1805–12.

60. Tishkowski K, Zubair M. Erythrocyte Sedimentation Rate. 2025.

61. Liao Y, Zeng T, Guo X, Li X. Ferritin's role in infectious diseases: Exploring pathogenic mechanisms and clinical implications. New Microbes New Infect. 2025 Jun;65:101582.

62. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. J Autoimmun. 2022 Jan;126:102778.

63. Carmona-Mora P, Knepp B, Jickling GC, Zhan X, Hakoupian M, Hull H, et al. Monocyte, neutrophil, and whole blood transcriptome dynamics following ischemic stroke. BMC Med. 2023 Feb 20;21(1):65.

64. Sharma S, Tyagi T, Antoniak S. Platelet in thrombo-inflammation: Unraveling new therapeutic targets. Front Immunol. 2022 Nov 14;13.

65. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5–14.

66. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratislava Medical Journal. 2021;122(07):474–88.

67. Zhao Y, Bai YP, Li LF. Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Psoriasis, Psoriasis Comorbidities, and All-Cause Mortality: A Study Based on NHANES. Immun Inflamm Dis. 2024 Oct 28;12(10).

68. Hagino T, Saeki H, Fujimoto E, Kanda N. The Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio Acts as an Indicator for Improvement of Clinical Signs and Itch by Upadacitinib Treatment in Atopic Dermatitis. J Clin Med. 2023 Mar 12;12(6):2201.

69. Ohkuma R, Kubota Y, Horiike A, Ishiguro T, Hirasawa Y, Ariizumi H, et al. The Prognostic Impact of Eosinophils and the Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio on Survival Outcomes in Stage II Resectable Pancreatic Cancer. Pancreas. 2021 Feb;50(2):167–75.

70. Liao QQ, Mo YJ, Zhu KW, Gao F, Huang B, Chen P, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR), and Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio (ELR) as Biomarkers in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024 Feb;Volume 19:501–18.

71. Tan Y, Hu B, Li Q, Cao W. Prognostic value and clinicopathological significance of pre-and post-treatment systemic immune-inflammation index in colorectal cancer patients: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2025 Jan 13;23(1):11.

72. Li J, Cao D, Huang Y, Xiong Q, Tan D, Liu L, et al. The Prognostic and Clinicopathological Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Bladder Cancer. Front Immunol. 2022 Apr 28;13.

73. Kamiya N, Ishikawa Y, Kotani K, Hatakeyama S, Matsumura M. Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Lymphoma in Adult Patients. Int J Gen Med. 2022 Apr;Volume 15:4221–6.

74. Ye Z, Hu T, Wang J, Xiao R, Liao X, Liu M, et al. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022 Aug 8;9.

75. Guo W, Song Y, Sun Y, Du H, Cai Y, You Q, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 6;13.

76. Zhang Y, Yue Y, Sun Z, Li P, Wang X, Cheng G, et al. Pan-immune-inflammation value and its association with all-cause and cause-specific mortality in the general population: a nationwide cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Apr 30;16.

77. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. Br J Cancer. 2020 Aug 4;123(3):403–9.

78. Aiholli S, Adya KA, Inamadar AC. Role of Hematological Indices as Predictors of Systemic Inflammation in Dermatology. Indian Dermatol Online J. 2024 Mar;15(2):188–95.

79. Basar Kilic S, Erdal H. Pan-immune inflammation value and systemic inflammatory index as a measure of systemic inflammation in patients with psoriasis: A retrospective study. Medicine. 2025 Mar 7;104(10):e41715.

80. Liu YC, Chuang SH, Chen YP, Shih YH. Associations of novel complete blood count-derived inflammatory markers with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2024 May 24;316(6):228.

81. Jiang Y, Ma W. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Atopic Dermatitis Patients. Medical Science Monitor. 2017 Mar 17;23:1340–6.

82. Hagino T, Saeki H, Fujimoto E, Kanda N. The Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio Acts as an Indicator for Improvement of Clinical Signs and Itch by Upadacitinib Treatment in Atopic Dermatitis. J Clin Med. 2023 Mar 12;12(6):2201.

83. Holgersen N, Nielsen VW, Rosenø NAL, Thyssen JP, Egeberg A, Nielsen SH, et al. Biomarkers of systemic inflammation are associated with disease severity and metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. JAAD Int. 2024 Jun;15:170–8.

84. Tosun M, Yasak Güner R, Akyol M. Investigation of the relationship between inflammatory blood parameters and seborrheic dermatitis. J Cosmet Dermatol. 2022 Oct 26;21(10):5111–5.

85. Demirbaş A, Elmas ÖF, Atasoy M, Türsen Ü, Lotti T. Can monocyte to HDL cholesterol ratio and monocyte to lymphocyte ratio be markers for inflammation and oxidative stress in patients with vitiligo? A preliminary study. Arch Dermatol Res. 2021 Aug 20;313(6):491–8.

86. Weissmann S, Babyev AS, Gordon M, Golan-Tripto I, Horev A. Decreased Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Patients with Vitiligo: National Data Analysis. Acta Derm Venereol. 2024 Oct 15;104:adv35406.

87. Tarkowski B, Ławniczak J, Tomaszewska K, Kurowski M, Zalewska-Janowska A. Chronic Urticaria Treatment with Omalizumab—Verification of NLR, PLR, SIRI and SII as Biomarkers and Predictors of Treatment Efficacy. J Clin Med. 2023 Apr 1;12(7):2639.

88. Deng S, Huang J, Li M, Jian J, Shi W. Complete Blood Collection-based Systemic Inflammation Biomarkers as a Severity Biomarker in Alopecia Areata: A Cross-sectional Study. Acta Derm Venereol. 2024 Oct 10;104:adv40971.

89. Aksoy Sarac G, Acar O, Nayır T, Hararcı Yıldırım P, Dincer Rota D. The Use of New Hematological Markers in the Diagnosis of Alopecia Areata. Dermatol Pract Concept. 2023 Apr 29;e2023118.

90. Lyakhovitsky A, Dascalu J, Drousiotis T, Barzilai A, Baum S. Hematological Inflammatory Markers in Patients with Pemphigus Vulgaris. Dermatology. 2021;237(6):912–20.

91. López-Jornet P, Parra-Perez F, Pelaez P, Pons-Fuster E. Retrospective Analysis of Blood Inflammatory Biomarkers in Patients with Oral Lichen Planus: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. J Clin Med. 2024 Dec 9;13(23):7490.

92. Lei W, Yun-Yun S, Ai-E X. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio: A Biomarker for Predicting Systemic Involvement in Henoch–Schonlein Purpura. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021 Sep 1;88:132.

93. Wu G, Yue P, Ma F, Zhang Y, Zheng X, Li Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for predicting the intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. Medicine. 2020 Feb;99(6):e18535.

94. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of IgE. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016 Jun;137(6):1646–50.

95. Parthasarathy V, Cravero K, Deng J, Sun Z, Engle SM, Auxier AN, et al. Circulating plasma IL-13 and periostin are dysregulated type 2 inflammatory biomarkers in prurigo nodularis: A cluster analysis. Front Med (Lausanne). 2022 Dec 6;9.

96. World Health Organization. World Health Organization. 2023. Depression.

97. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association; 2013.

98. World Health Organization. Depression [Internet]. Geneva: World Health Organization. Depression. 2023.

99. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation. 2019. GBD Results Tool.

100. Felce D, Perry J. Quality of life: Its definition and measurement. Res Dev Disabil. 1995 Jan;16(1):51–74.

101. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The Psychological Burden of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries. Journal of Investigative Dermatology. 2015 Apr;135(4):984–91.

102. Fabrazzo M, Cipolla S, Signoriello S, Camerlengo A, Calabrese G, Giordano GM, et al. A systematic review on shared biological mechanisms of depression and anxiety in comorbidity with psoriasis, atopic dermatitis, and hidradenitis suppurativa. European Psychiatry. 2021 Nov 25;64(1):e71.

103. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. The Lancet. 2005 Sep;366(9491):1059–62.

104. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes. 2017 Dec 3;10(1):12.

105. Zhao Q, Yuan Z, Zhang H, Zhang X, Wang H, Wang Z, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients. Int J Cancer. 2016 Jul 24;139(1):164–70.

106. Hagino T, Saeki H, Fujimoto E, Kanda N. The Eosinophil-to-Lymphocyte Ratio Acts as an Indicator for Improvement of Clinical Signs and Itch by Upadacitinib Treatment in Atopic Dermatitis. J Clin Med. 2023 Mar 12;12(6):2201.

107. Basar Kilic S, Erdal H. Pan-immune inflammation value and systemic inflammatory index as a measure of systemic inflammation in patients with psoriasis: A retrospective study. Medicine. 2025 Mar 7;104(10):e41715.

108. FINLAY AY, KHAN GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210–6.

109. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Sam Salek M, Finlay AY. Translating the Science of Quality of Life into Practice: What Do Dermatology Life Quality Index Scores Mean? Journal of Investigative Dermatology. 2005 Oct;125(4):659–64.

110. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Turhan Şahin M. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. Int J Dermatol. 2006 Nov 19;45(11):1300–7.

111. BECK AT. An Inventory for Measuring Depression. Arch Gen Psychiatry. 1961 Jun 1;4(6):561.

112. Beck AT, Steer RA, Brown G. Beck Depression Inventory–II. PsycTESTS Dataset. 2011.

113. Erford BT, Johnson E, Bardoshi G. Meta-Analysis of the English Version of the Beck Depression Inventory–Second Edition. Measurement and Evaluation in Counseling and Development. 2016 Jan 3;49(1):3–33.

114. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliliği üzerine bir çalışma. Psikoloji Dergisi. 1988;6:118–22.

115. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. J Consult Clin Psychol. 1988;56(6):893–7.

116. Bardhoshi G, Duncan K, Erford BT. Psychometric Meta-Analysis of the English Version of the Beck Anxiety Inventory. Journal of Counseling & Development. 2016 Jul 9;94(3):356–73.

117. Ulusoy M, Sahin N, Erkman H. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. J Cogn Psychother. 1998;12:163–72.

118. Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C, Osada N, Furue M, Takamori K, et al. Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric

Rating Scale in Itch Assessment. Acta Dermato Venereologica. 2017;97(6):759–60.

119. Erdem Y. The Significant Role of Atopic Skin Diathesis in Prurigo Nodularis. SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital. 2024;477–82.

120. Augustin M, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Pereira MP, Ständer S. Prevalence, incidence and presence of comorbidities in patients with prurigo and pruritus in Germany: A population-based claims data analysis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021 Nov 24;35(11):2270–6.

121. Nguyen C, Li M. Iron Deficiency Anemia Pruritus: A Review with Proposed Mechanisms of Action. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine. 2024 Mar 18;8(2):1365–73.

122. Morgan CL, Thomas M, Heywood BR, Ständer S, Kwatra SG, Jabbar-Lopez ZK, et al. Incident Comorbidity, Resource Use, and All-Cause Mortality Associated with Prurigo Nodularis: A United Kingdom Retrospective Database Analysis. JID Innov. 2023 Nov;3(6):100233.

123. Joel MZ, Hydol-Smith J, Kambala A, Cornman HL, Kwatra SG. Prevalence and comorbidity burden of prurigo nodularis in United States adults enrolled in the All of Us research program. J Am Acad Dermatol. 2023 Nov;89(5):1056–8.

124. Cohen B, Cadesky A, Jaggi S. Dermatologic manifestations of thyroid disease: a literature review. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1167890.

125. Ständer S, Ketz M, Akumo D, Kossack N, Pignot M, Chavda R, et al. Comorbidities, healthcare resource utilization & treatment pattern among patients with prurigo nodularis, compared to a benchmark in Germany: A real-world evidence claims data study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2024 May 11;38(5):883–94.

126. Han J, Palomino A, Estupinan B, Wozniak A, Swan J. Psychiatric Comorbidity in Prurigo Nodularis and the Impact of Socioeconomic Status. J Clin Aesthet Dermatol. 2022 Jun;15(6):53–8.

127. Alfarsi S, Recke A, Gaffal E, Klein JP, Zirpel H, Kridin K, et al. Increased risk of psychiatric disease in patients with prurigo nodularis. British Journal of Dermatology. 2025 Jul 17;193(2):343–5.

128. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. Nat Med. 2023 May 4;29(5):1180–90.

129. Gwillim EC, Janmohamed SR, Yousaf M, Patel KR, Silverberg JI. The impact of prurigo nodularis on sleep disturbance and related impact: a systematic review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Dec 25;34(12).

130. Gupta MA, Gupta AK. Medically unexplained cutaneous sensory symptoms may represent somatoform dissociation: An empirical study. J Psychosom Res. 2006 Feb;60(2):131–6.

131. Fölster-Holst R, Reimer R, Neumann C, Proksch E, Rodriguez E, Weidinger S, et al. Comparison of Epidermal Barrier Integrity in Adults with Classic Atopic Dermatitis, Atopic Prurigo and Non-Atopic Prurigo Nodularis. Biology (Basel). 2021 Oct 7;10(10):1008.

132. Bewley A, Barlow R. Nodular Prurigo. In: Psychodermatology in Clinical Practice. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 185–96.

133. Wang H, Nie H, Bu G, Tong X, Bai X. Systemic immune-inflammation index (SII) and the risk of all-cause, cardiovascular, and cardio-cerebrovascular mortality in the general population. Eur J Med Res. 2023 Dec 9;28(1):575.

134. Guo W, Song Y, Sun Y, Du H, Cai Y, You Q, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1071465.

135. He L, Xie X, Xue J, Xie H, Zhang Y. Association of the systemic immune-inflammation index with all-cause mortality in patients with arteriosclerotic cardiovascular disease. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep 12;9.

136. Ma EZ, Parthasarathy V, Lee KK, Shahsavari S, Gage D, Akiska Y, et al. Elevated C-reactive protein levels and cardiovascular risk in prurigo nodularis patients with sleep disturbance: a multi-center cohort study. Arch Dermatol Res. 2024 Dec 7;317(1):87.

137. PARK K, MORI T, NAKAMURA M, TOKURA Y. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. European Journal of Dermatology. 2011 Jan;21(1):135–6.

138. Ma F, Gharaee-Kermani M, Tsoi LC, Plazyo O, Chaskar P, Harms P, et al. Single-cell profiling of prurigo nodularis demonstrates immune-stromal crosstalk driving profibrotic responses and reversal with nemolizumab. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2024 Jan;153(1):146–60.

139. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. Expert Rev Clin Immunol. 2021 Aug 3;17(8):835–52.

140. Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, Czaikoski PG, Azevedo CHM, Monteiro MC. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. J Transl Med. 2017 Dec 15;15(1):36.

141. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? Clin Rev Allergy Immunol. 2016 Dec 1;51(3):263–92.

142. Konda D, Chandrashekar L, Rajappa M, Kattimani S, Thappa DM, Ananthanarayanan PH. Serotonin and interleukin-6: Association with pruritus severity, sleep quality and depression severity in Prurigo Nodularis. Asian J Psychiatr. 2015 Oct;17:24–8.

143. Calugareanu A, Specque F, Demouche S, Grolleau C, Dobos G, Merandet M, et al. Transcriptomic Landscape of Prurigo Nodularis Lesional Skin CD3+ T Cells Using Single-Cell RNA Sequencing. Journal of Investigative Dermatology. 2023 Dec;143(12):2525-2529.e5.

144. Wong LS, Yen YT, Lin SH, Lee CH. IL-17A Induces Endothelin-1 Expression through p38 Pathway in Prurigo Nodularis. Journal of Investigative Dermatology. 2020 Mar;140(3):702-706.e2.

145. Krull C, Schoepke N, Ohanyan T, Brachaczek M, Maurer M, Lange-Asschenfeldt B, et al. Increased angiogenesis and <scp>VEGF</scp> expression correlates with disease severity in prurigo patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016 Aug 7;30(8):1357–61.

146. Brenaut E, Halvorsen JA, Dalgard FJ, Lien L, Balieva F, Sampogna F, et al. The self-assessed psychological comorbidities of prurigo in European patients: a multicentre study in 13 countries. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2019 Jan 12;33(1):157–62.

147. Ständer S, Stumpf A, Osada N, Wilp S, Chatzigeorgakidis E, Pfleiderer B. Gender differences in chronic pruritus: women present different morbidity, more scratch lesions and higher burden. British Journal of Dermatology. 2013 Jun;168(6):1273–80.

148. Murota H, Arima K, Yoshida T, Fujita H. Disease burden and treatment satisfaction in patients with prurigo nodularis in Japan. J Dermatol. 2024 Feb 8;51(2):223–33.

149. Kwatra SG, Yosipovitch G, Kim B, Stander S, Rhoten S, Ivanescu C, et al. Worst Itch Numeric Rating Scale for Prurigo Nodularis. JAMA Dermatol. 2024 Aug 1;160(8):813.

150. Dazzi C, Erma D, Piccinno R, Veraldi S, Caccialanza M. Psychological factors involved in prurigo nodularis: A pilot study. Journal of Dermatological Treatment. 2011 Aug 1;22(4):211–4.

151. Mitsiou E, Kyriakou A, Parlapani E, Trigoni A, Trakatelli M, Apalla Z, et al. Correlation of Specific Inflammatory Markers With the Occurrence of Depression in Patients With Psoriasis and Their Use as Biomarkers for the Diagnosis Of Depression. Dermatol Pract Concept. 2024 Apr 30;14(2):e2024104.

152. Tayefi M, Shafiee M, Kazemi-Bajestani SMR, Esmaeili H, Darroudi S, Khakpouri S, et al. Depression and anxiety both associate with serum level of hs-CRP: A gender-stratified analysis in a population-based study. Psychoneuroendocrinology. 2017 Jul;81:63–9.

153. 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 Mar;67(5):446–57.

154. Igarashi A, Yoshida T, Sunaga Y, Nawata H, Arima K. Current Status of Prurigo Nodularis in Japan: A Retrospective Study Using a Health Insurance Claims Database. J Clin Med. 2025 Mar 11;14(6):1872.