

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ BEYOĞLU KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETİFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

**DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
HASTALARDA KRONİK PRURİTUS PREVALANSI
VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:

Doç.Dr. İlknur KIVANÇ ALTUNAY

İSTANBUL-2013

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ BEYOĞLU KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

**DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
HASTALARDA KRONİK PRURİTUS PREVALANSI
VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:

Doç.Dr. İlknur KIVANÇ ALTUNAY

İSTANBUL-2013

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime sağladığı katkılardan, desteklerinden ve tezimin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı eğitim sorumlumuz Doç.Dr. İlknur Kıvanç Altunay'a

Rotasyonlarım boyunca eğitimime katkıda bulunan Dahiliye Kliniği Eğitim Sorumlusu Uzm. Dr. Fatih Borlu'ya, Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Semra Karşıdağ'a ,Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Uzm. Dr. Nuray Uzun'a, Patoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Fevziye Kabukçuoğlu'na

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerinden faydalandığım uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen babam Oykut Sarıkaya, annem Fatma Sarıkaya, kardeşim Seda Sarıkaya'ya

Hayatımı birleştirdiğim eşim Dr. Serdar Solak ve ailesine

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
TABLO DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Pruritus Tanımı.....	2
2.2 Sınıflandırma.....	2
2.3 Epidemiyoloji.....	3
2.4 Patofizyoloji.....	3
2.5 Etyoloji.....	8
2.6 Tanı.....	10
2.7 Tedavi.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1 Hasta seçimi.....	16
3.2 Çalışma Tasarımı.....	16
3.3 İstatistiksel Yöntem.....	16
4. BULGULAR.....	18

5. TARTIŞMA.....	27
5.1 Çalışmanın kısıtlılıkları.....	32
6. SONUÇ.....	33
7. KAYNAKLAR.....	35



SİMGELER VE KISALTMALAR

CGRP: Calsitonin gen related peptid (Kalsitonin geni ile ilişkili peptid)

ICD: International Classification of Diseases. (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması)

IFSI: International Forum for the Study of Itch (Uluslararası Kaşıntı Çalışma Grubu)

IL-2: İnterlökin 2

IL-31: İnterlökin 31

KP: Kronik pruritus

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NGF: Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü)

PBI: Pruritus Spesific Patient Benefit Index

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

VAS: Visual Analogue Scale (Görsel Analog Skala)

VIP: Vazoaktif İntestinal Peptid

μ: Mü

κ: Kappa ,

λ: Lambda

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Kaşıntının derideki hücresel ağı.....4

Şekil 2. Deri kaynaklı kaşıntının iletimi.....6



TABLO DİZİNİ**Sayfa**

Tablo 1. Kronik pruritusun deri değişikliklerine göre klinik sınıflandırması.....	2
Tablo 2. Kronik pruritusun altta yatan hastalığa göre etyolojik sınıflandırması.....	3
Tablo 3. Kronik pruritusun dermatolojik nedenleri.....	9
Tablo 4. Kronik pruritusun sistemik nedenleri.....	9
Tablo 5. Kronik pruritusun nörolojik ve psikiyatrik/psikosomatik nedenleri.....	10
Tablo 6. Kronik pruritusu olan hastada klinik değerlendirme.....	11
Tablo 7. Kronik pruritusu olan hastada laboratuvar değerlendirmeleri.....	12
Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri.....	18
Tablo 9. Kronik pruritusu olan ve olmayan hastalarda sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi	19.
Tablo 10. Hastalarda VAS ile ölçülen pruritus şiddeti.....	20
Tablo 11. VAS ile ölçülen pruritus şiddetinin sosyodemografik özellikler ile ilişkisi...	20
Tablo 12. Kronik pruritusu olan hastalarda kaşıntı süresi.....	21
Tablo 13. Kronik pruritusu olan hastalarda kaşıntı lokalizasyonu.....	21
Tablo 14. Kronik pruritusu olan hastalarda kaşıntı zamanı.....	22
Tablo 15. Kronik pruritusu olan hastalarda uyku bozukluğu.....	22
Tablo 16. Kronik pruritusu olan hastaların stres bildirimiyle kaşıntı arasındaki ilişki.....	22
Tablo 17. Kronik pruritusu olan hastalarda sistemik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü.....	23
Tablo 18. Kronik pruritusu olan hastaların kaşıntı nedeniyle daha önceden hekime başvuruları ile ilgili bilgiler.....	23
Tablo 19. Kronik prurituslu hastaların daha önce kaşıntı nedeniyle aldıkları tedavi ile ilgili bilgiler.....	24
Tablo 20. Primer deri hastalığı olan kronik prurituslu hastalarda görülen dermatolojik hastalıkların dağılımı.....	25
Tablo 21. Primer deri hastalığı olmayan kronik prurituslu hastalarda görülen sekonder deri bulgularının dağılımı.....	26

ÖZET

Solak Sarıkaya S., Dermatoloji polikliniğine başvuran hastalarda kronik pruritus prevalansı ve klinik özellikleri

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2013

Giriş ve Amaç: Pruritus dermatoloji kliniğinde en sık görülen semptomlardan biridir. 6 hafta veya 6 haftadan uzun sürmesi kronik pruritus olarak tanımlanır. Literatürde kronik pruritusu inceleyen hastane bazlı az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında kronik pruritus prevalansının saptanması ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, böylelikle sonuçların ülkemizde epidemiyolojik veri sağlaması ve kronik prurituslu hastaya yaklaşımın öneminin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran hastalar prospektif ve ardışık olarak dahil edildi. Kronik pruritusu olan, en az 18 yaşını doldurmuş hastalar tarafından demografik özellikleri, kaşıntının şiddeti, süresi, zamanı, lokalizasyonu, stres ve uyku ile ilişkisi, daha önceden hekime başvurusu ve varsa aldıkları tedaviler ile ilgili bilgileri içeren standart bir anket formu dolduruldu. Dermatolojik tanıları kaydedildi. Pruritus şiddeti görsel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Elde edilen veriler, istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Dermatoloji polikliniğine başvuran 1428 hastanın (%46 erkek, %54 kadın, 18-94 yaş, ort 40.52±17.4 yaş) verileri istatistiksel olarak değerlendirilmeye uygun idi. Çalışmamızda kronik pruritus prevalansı %30.9 saptandı. Kronik pruritusu olan hastaların yaşı, olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ve eğitim düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Kronik pruritusu olan hastalarda aktif olarak bir işte çalışmama oranı, olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Hastaların VAS ortalaması 6.7±2.1 idi. Hastaların yarısından fazlasında (%56.1) kaşıntı şiddetli ve çok şiddetli ($VAS\geq 7$) olarak ölçüldü. Hastaların yaklaşık %59'unda 6 aydan uzun süren, yaklaşık %33'ünde ise 1 yıldan uzun süren kaşıntı vardı. Geceleri kaşıntısı olan hastaların oranı %77, uyku bozukluğu olanların oranı ise %33 idi. Kronik prurituslu hastaların %29'u stresli olduklarında kaşıntının alevlendiğini belirtti. En sık kaşınan

lokalizasyonlar ekstremiteler daha sonra gövdeydi. Hastaların %10'unda generalize pruritus vardı. Kronik pruritusun saptanan en sık sebebi dermatolojik hastalıklardı. En sık görülen dermatolojik hastalık ekzemaydı. Kronik pruritusu olan hastaların %33.2'sinde primer deri hastalığı yoktu. Kronik prurituslu olguların, büyük çoğunluğu (%66.9) kaşıntı nedeniyle daha önce çeşitli branşlarda hekimlere başvurmuşlardı. Daha önce tedavi alan hastaların yarısından daha azı (%42.3) tedaviden fayda gördüğünü belirtti.

Sonuç: Yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumu kronik pruritus sıklığını etkileyebilen faktörlerdir. Kaşıntının süre ve şiddeti zorlayıcı faktörler olarak ortaya çıkmakta ve kaşıntı önemli bir hasta grubunda uyku bozukluğu yaratmaktadır. En sık neden olarak primer deri hastalıkları saptanırken, çok büyük bir hasta grubunda kaşıntı bölgesel kalmış, en çok ekstremiteler tutulmuştur. Hastaların yarısından fazlasının daha önce hekimlere başvurmuş olmasına rağmen büyük kısmının verilen tedavilerden fayda görmemiş olması dikkat çekicidir. Hastalar ve hekimler açısından zorluk yaratabilen bir semptom olan pruritus etyolojisinin saptanabilmesi, etyolojiye yönelik uygun ve etkili tedavilerin verilebilmesi, kaşıntıya bağlı morbiditelerin azaltılması için ülkemizde de spesifik pruritus klinikleri kurulması yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: kronik pruritus; kaşıntı; prevalans; hastane; dermatoloji

ABSTRACT

Solak Sarıkaya S., “Prevalence and clinical characteristics of chronic pruritus in dermatology outpatient clinic”

Sisli Hamidiye Etfal Research and Training Hospital, Medical Speciality Thesis in Dermatology, Istanbul, 2013

Introduction and Aim: Pruritus is one of the most frequent symptoms in dermatology clinics. Chronic pruritus is defined as itch lasting 6 or more weeks. In literature there are only a few hospital-based studies examining the chronic pruritus. The aim of this study was to establish the prevalence of chronic pruritus in patients attending general dermatology outpatient clinic and to examine its clinical features. Consequently epidemiological data will be acquired for our country and importance of approach to patient with chronic pruritus will be emphasized.

Material and Method: Patients who presented to our dermatology outpatient clinic were enrolled in the study prospectively and consecutively. A questionnaire was answered by patients who have chronic pruritus aged ≥ 18 years. Questionnaire provided information on sociodemographic factors, intensity, duration and localization of pruritus, relationship between mental stress, sleep and pruritus, history of previous medical advice and treatment for chronic pruritus. Dermatological examination of patients were made and their diagnosis were recorded. Patients were asked to score their pruritus intensity on a visual analogue scale (VAS). Data were evaluated statistically.

Results: A total of 1428 (male %46, female %54, age range 18-94, mean age 40.52 ± 17.4) patients data were suitable for statistical analyses. The prevalence of chronic pruritus was %30.9. Patients with chronic pruritus were significantly older and their education level were significantly lower than patients without chronic pruritus ($p < 0.05$). A significantly higher number of patients were not working in chronic pruritus group ($p < 0.05$). The mean severity measured by VAS was 6.7 ± 2.1 . More than half of patients (%59) with chronic pruritus had itching more than 6 months and approximately %33 had itching more than a year. Patients who had chronic pruritus at nights were %77 and %33 had sleep disorders because of itching. % 29 of patients with chronic pruritus described worsening with mental stress. The most afflicted areas were extremities

followed by trunk. %10 of patients with chronic pruritus had generalized pruritus. Skin diseases were the most frequent cause of chronic pruritus. Eczema was the most seen skin disease. %33.2 of patients with chronic pruritus didn't have any primary skin disease. Most of the patients (%66.9) with chronic pruritus had received a medical advice previously and less than half of them (%42.3) expressed that they benefit from previous medication.

Conclusion: Age, schooling and occupational status are the factors which can effect the prevalence of chronic pruritus. Duration and intensity of pruritus are bothering factors and itching causes sleep disorder in a notably group of patients. While the most common etiology was skin diseases, majority of patients with chronic pruritus had localized itching, mostly on extremities. Although more than half of patients with chronic pruritus had consulted a physician previously, it is remarkable that a considerable part of them had not made use of treatment. To identify the cause of this symptom which can be troublesome for both patients and physicians, to give adequate and effective treatment according to the etiology and to reduce morbidity related to chronic pruritus it will be beneficial to start specialized itch clinics in our country as in some other countries.

Key words: chronic pruritus; itch; prevalence; hospital; dermatology

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pruritus veya kaşıntı çeşitli nedenlerle ortaya çıkan, rahatsızlık veren bir duygu olup yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Kaşıntının 6 hafta veya 6 haftadan uzun sürmesi kronik pruritus olarak tanımlanır. Kronik pruritus dermatolojik, sistemik, nörolojik, psikiyatrik nedenli ve sebebi bilinmeyen kaşıntı olarak ortaya çıkabilir(1).

Kronik pruritus epidemiyolojisi ve özellikleri ile ilgili çalışmalar sıklıkla populasyon bazlı tarama çalışmaları olup telefon ya da elektronik posta yoluyla elde edilen bilgilere dayanmakta ve kaşıntının genel toplumdaki sıklığını araştırmayı amaçlamaktadır. Katılımcıların dermatolog tarafından görülerek dermatolojik muayenelerinin yapıldığı çalışmalar az sayıdadır. Pratikte sık görülen bir problem olmasına rağmen, dermatoloji polikliniğine başvuran hastalarda kronik pruritus prevalansını araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Ülkemizde, dermatoloji polikliniğine başvuran hastalarda akut pruritus prevalansını değerlendiren tek bir çalışma olmakla beraber, kronik pruritus prevalansı ve klinik özellikleri ile ilişkili veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran hastalar arasında kronik pruritus prevalansının saptanması ve kronik pruritusun klinik özelliklerinin kaşıntı odaklı sorular içeren anketle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın amacı kronik prurituslu hastalar için yeni bir anket geliştirmek değildir. Elde edeceğimiz sonuçların ülkemizde kronik pruritus ile ilgili hastane bazlı epidemiyolojik veri sağlayacağını ve kronik prurituslu hastaların morbiditelerinin azaltılmasına yönelik uygun yaklaşım ve tedaviler açısından yönlendirici olabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Hipokrat dahil olmak üzere bir çok eski çağ hekimi tarafından bahsedilen pruritus 1660 yılında Alman hekim Samuel Hafenreffer tarafından kaşıma arzusu yaratan hoş olmayan bir duyu olarak tanımlanmıştır(2). Pruritus dermatolojide oldukça sık karşılaşılan bir semptomdur. 6 hafta ve 6 haftadan uzun sürdüğünde kronik pruritus olarak tanımlanır.(1)

2.2 Pruritusun Sınıflandırılması

Pruritusun tek ve kesin bir sınıflandırılması bulunmamaktadır. Son yıllarda bu amaçla genel kabul gören iki farklı sınıflandırma vardır. Twycross ve ark. pruritusu nöroanatomik kökeni temel alarak 4 gruba ayırmışlardır; pruritoseptif pruritus (deri kaynaklı kaşıntı), nöropatik pruritus (nöroanatomik patolojiye bağlı kaşıntı), nörojenik pruritus (nöral hasar olmaksızın nörokimyasal aktiviteye bağlı kaşıntı), psikojenik pruritus (somatoform kaşıntı) (3).

Twycross ve ark. tarafından oluşturulan bu sınıflandırmanın; tanısal zorlukları olması, bazı hastalıkların birden fazla kategoriye girmesi ve sebebi bilinmeyen pruritusun kategorize edilememesi nedeniyle pratik uygulama için yetersiz kalabileceği düşünülmektedir(1). Son olarak 2007’de Uluslararası Kaşıntı Çalışma Forumu’nda (International Forum for the Study of Itch-IFSI) kronik pruritus için yeni bir klinik sınıflama oluşturmuştur. Bu sınıflamada ilk basamakta; klinik görünümüne göre 3 ana grup oluşturulmuştur (Tablo 1)(1). Kronik pruritus klinik değerlendirmeye göre sınıflandıktan sonra laboratuvar yöntemleri, histolojik ve radyolojik incelemeler ile altta yatan hastalığa göre 6 alt gruba ayrılır (Tablo 2)(1).

Tablo 1. Kronik pruritusun deri değişikliklerine göre klinik sınıflandırması (1)

GRUP	Klinik Görünüm ve Altta Yatan Hastalık
I.Primer deri hastalığı olan, inflamasyonlu deride pruritus	Deri hastalığı var Etyoloji: Esas olarak kategori I (Tablo 2)
II.Primer deri hastalığı ve inflamasyon olmayan deride pruritus	Normal deri Etyoloji: esas olarak kategori II, III, IV (Tablo 2)
III.Kaşıntıya sekonder deri lezyonlarıyla birlikte pruritus	Kaşıntıya sekonder kronik deri lezyonları var Etyoloji: kategori I-IV (Tablo 2)

Tablo 2. Kronik pruritusun altta yatan hastalığa göre etyolojik sınıflandırması (1)

KATEGORİ	HASTALIKLAR
I. Dermatolojik	Deri hastalıkları kaynaklı Örnek: psoriasis, ürtiker, atopik dermatit gibi
II. Sistemik	Diğer organ hastalıkları kaynaklı Örnek: primer bilyer siroz, Hodgkin hastalığı gibi...
III. Nörolojik	Santral/periferik sinir sistemi hastalıkları kaynaklı Örnek: sinir hasarı, sinir basısı gibi
IV. Psikojenik/psikosomatik	Psikiyatrik / psikosomatik hastalıkların komorbiditesi olarak
V. Miks	Birden çok hastalığın birlikte bulunması
VI. Diğer	Sebebi bilinmeyen pruritus

2.3 Epidemiyoloji

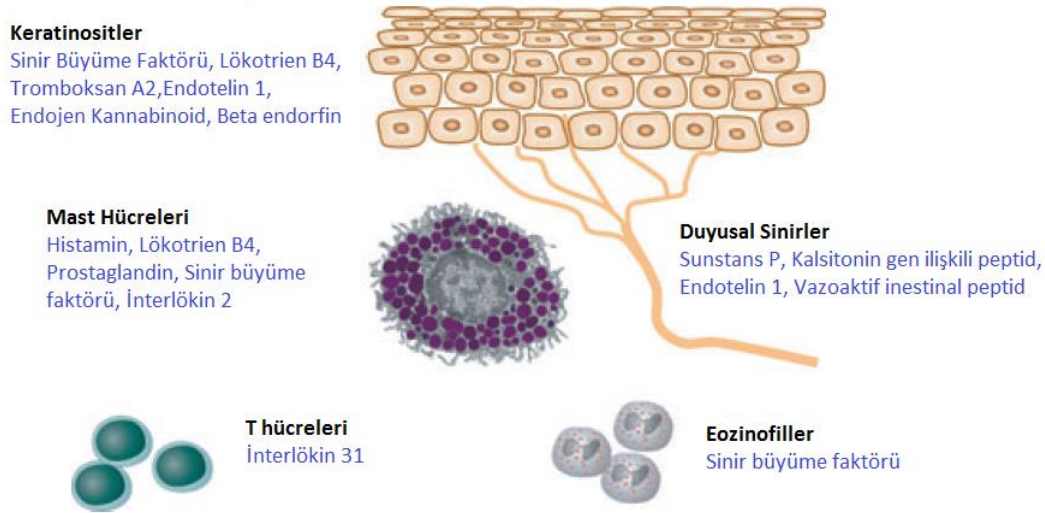
Pruritus dermatolojide en sık karşılaşılan semptomlardan biri olmasına rağmen kronik formunun prevalansı ile ilişkili az sayıda araştırma vardır. Son yıllarda bu konu ile ilgili hem genel populasyonda hem de spesifik dermatozlarda yapılan araştırmaların sayısı artmaktadır. Almanya’da populasyon bazlı iki çalışmada kronik pruritus sıklığı ; %16.8 ve %13.5 bulunmuştur (4,5). Ülkemizde kronik pruritus prevalansı ile ilgili epidemiyolojik veri yoktur.

2.4 Patofizyoloji

Kaşınıtıda rol oynayan hücreler

Deri üzerindeki çeşitli faktörler kaşıntının başlamasına, alevlenmesine veya baskılanmasına yol açar. Kaşıntının ortaya çıkmasında en önemli rol deride bulunan hücrelerindir (Şekil 1). Bu hücreler direk olarak salgıladıkları pruritogen mediyatörler ile veya indirek olarak diğer hücrelerin pruritogen mediyatörler salgılamasını uyarak kaşıntıya neden olurlar (6).

Şekil 1. Kaşıntının derideki hücresel ağı



Keratinositler:

Deride oluşan kaşıntı hissi, zararlı maddelerin anında tespit edilmesi ve kaşıma ile uzaklaştırılmasını sağlayan savunma mekanizmalarından biridir. Bu nedenle epidermis pruritojenik mediatörlerin üretimi, salınması ve duyu sinirlerine taşınması için gerekli mekanizmalara sahiptir (6). Keratinositler; toll benzeri reseptörler (TLR), ultraviyole, termoreseptörler gibi çeşitli doğal mekanizmalar tarafından pruritojenik maddeler salınmak üzere aktiflenebilirler (7,8). Ayrıca kaşıntı hissine yol açan; proteazla aktive olan reseptör-2, opioid reseptörleri, kanabinoid reseptörleri, histamin H4 reseptörleri gibi çok sayıda reseptörü eksprese ederler (9,10,11,12). Keratinositler kaşıntıyı birçok yolla modifiye ederler; kaşıntı ilişkili sinyalleri algılayarak salınan mediatörlerle kaşıntıyı aktive edebilirler gibi, kaşıntının inhibisyonunu da (ör. endokannabinoid salınımı ile) sağlayabilirler (6,11).

Mast hücreleri:

Mast hücreleri kaşıntının ortaya çıkmasına neden olan mediatörleri salgılayarak ve çok sayıda reseptör eksprese ederek, kaşıntı ağında temel rol oynar (6). Mast hücrelerinden salınan kaşıntı ile ilişkili en iyi bilinen mediatörlerden biri histamindir. Histamin mast hücre aktivasyonundan hemen sonra çevreye salınır, sinir lifleri üzerinde bulunan H1 reseptörü aracılığıyla kaşıntıya neden olur (6). H3 ve H4 reseptörleri ile de kaşıntı bloke edilebilir. Deneyisel çalışmalarda H4 bloke edildiğinde kaşıntının belirgin azaldığı (12,13), H3 reseptör antagonistleriyle ise kaşıntının indüklendiği gösterilmiştir (14). Histamin dışında, mast

hücrelerinden proteazlar, lipid mediatörler, nöropeptidler ve çeşitli sitokinler gibi çok sayıda pruritojenik mediatör salınmakta olup çoğunun klinik önemi tam bilinmemektedir (6). Mast hücreleri tarafından üretilmeyen fakat mast hücre aktivatörleri olan vazoaktif intestinal peptid (VIP), kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), substans P ve endotelin-1 gibi nöronlardan salınan çeşitli nöropeptidler de kaşıntının indüklenmesini veya alevlenmesini sağlar (6). Yapılan fare deneyinde duysal nöronların yokluğunda mast hücre aracılı allerjik reaksiyonların belirgin azaldığı gösterilmiştir (15).

Diğer hücreler:

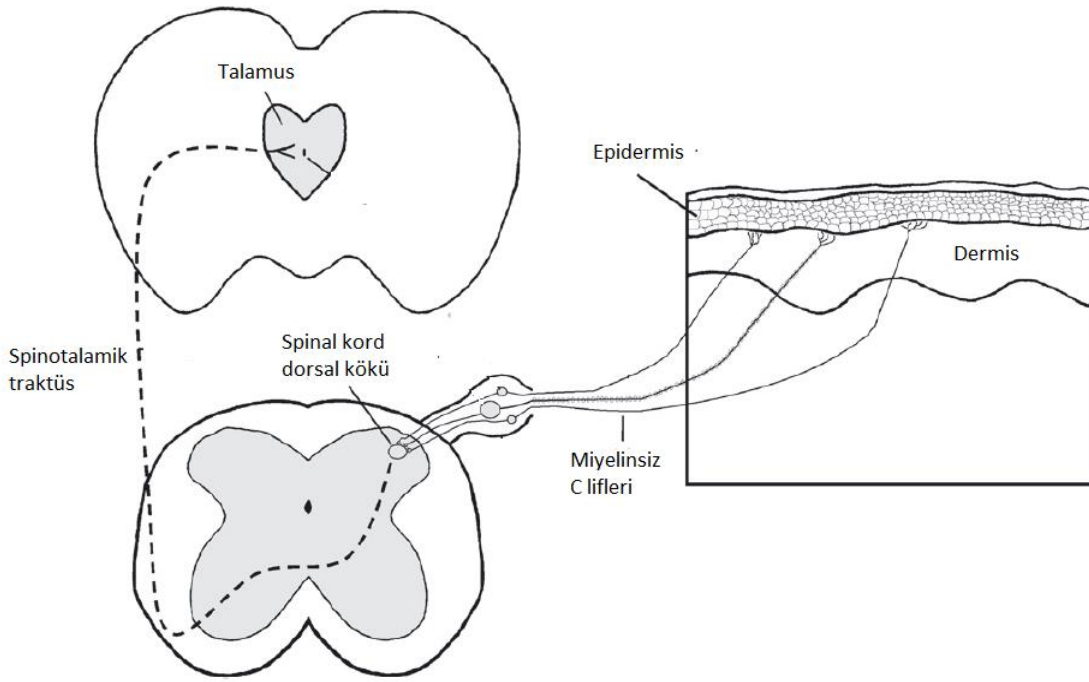
İnflamatuvar dermatozlarda kaşıntının indüksiyon veya alevlenmesinden, kısmi de olsa infiltratif hücrelerin de rolü olduğu düşünülmektedir (6). Atopik dermatitli hastalarda eozinofil infiltratı karakteristiktir ve bunla ilişkili olarak kaşıntının persiste etmesine neden olan sinir büyüme faktörünün (NGF) deride arttığı bilinmektedir (16,17). Atopik dermatitli hastalarda T hücresi kaynaklı interlökin 31 (IL-31)'in deride yüksek düzeylerde olduğu ve şiddetli kaşıntıyı indüklediği gösterilmiştir (18,19).

Kaşıntının sinir sisteminde iletimi:

Kaşıntı reseptörleri; dermoepidermal bileşke ve civarında yerleşen, miyelinsiz serbest C sinir uçları (polimodal C-nosiseptör) şeklindedir. Bu nöronlar derideki C liflerinin %20'sini oluşturur. Kimyasal uyarılara ve ısıya duyarlı olup mekanik uyarılara duyarlı olmayan yavaş ileti hızına sahiptirler (20,21,22). Keratinositlerin kendileri de nosiseptör olarak görev yapar. Böylece epidermis ve ince intraepidermal C lifleri deride “kaşıntı reseptörü” olarak çalışırlar. (23,24)

Deride kaşıntıyı miyelinsiz C lifleri merkezi sinir sistemine (MSS) iletir. Spinal kordun gri maddesinin arka boynuzundan girer, sekonder nöronla sinaps yaparak karşı taraftaki anterolateral spinotalamik traktüse geçer ve posterolateral talamik çekirdeğe ulaşır (Şekil 2). Buradan başlayan tersiyer nöronlar internal kapsülü geçerek postsentral girustaki duysal kortekste sonlanır. Kaşıntının santral merkezi sol primer duysal kortektir. Kaşıntı duyusu aynı zamanda motor korteksi de uyarak kaşınmanın başlamasını sağlar (20,21,25,26). Ayrıca spinal refleks mekanizmalarla deriyi ovalama, tırmalama ve çizmeye yönelik motor yanıt sayesinde derideki bir pruritojen kaşıyarak uzaklaştırılır ya da oluşacak ağrıya kaşıntının rahatlatılması sağlanır.

Şekil 2. Deri kaynaklı kaşıntının iletimi



Kaşıntı periferde ortaya çıkıp MSS'ne iletilebildiği gibi MSS veya spinal kord kaynaklı da olabilir. VIP, CGRP, substans P veya opioidlerin intratekal verilmesinin kaşıntı ve ilişkili reaksiyonlara yol açtığı gösterilmiştir (27). Bunun nedeni opioid reseptörlerinin santral aktivasyonudur. Bu mekanizmada kaşıntıyı inhibe eden yollar baskılanır.

Kaşıntı mediatörleri

Kaşıntı mediatörleri sinir liflerini kendileri etkileyebilirler veya diğer pruritojen mediatörlerin salınımına neden olarak kaşıntıyı tetikleyebilirler.

Histamin: Kaşıntı mediyatörlerinden en iyi bilineni histamindir. Başlıca dermal mast hücrelerinden daha az oranda da kan damarları, ekrin bezler ve dolaşımdaki bazofillerden salınır. Bilinen dört tip histamin reseptörü bulunmaktadır. H1 reseptörleri histaminle uyarılan kaşıntıda major rol oynar. H2 reseptörlerinin insanlarda minör rolü vardır. H3 ve H4 reseptörleri ise yeni tanımlanmıştır (28,29). Yapılan çalışmalarda H3 reseptör aktivasyonunun kaşıntıda azalmayı sağladığı, H4 reseptörün aktivasyonunun ise kaşıntıyı arttırdığı gösterilmiştir (12,13,14). Histaminin intradermal enjeksiyonu kaşıntıya neden olur. Histamine bağlı kaşıntı doz bağımlıdır. Sık aralıklarla aynı bölgeye histamin uygulanması insan derisinde taşiflaksiye neden olur bu nedenle histamin sürekli kaşıntıdan sorumlu değildir (28,30).

Serotonin: Miyelinsiz C fibrillerinin aktivatörü olan serotonin intradermal enjeksiyonu histaminden daha zayıf olarak kaşıntıya sebep olur (31). Serotonin ayrıca santral mekanizmalar üzerinden de kaşıntı eşiğini etkileyerek kaşıntıyı uyarabilir. (3)

Asetilkolin: Serotonin gibi histaminden daha zayıf bir şekilde kaşıntıya neden olmakla birlikte, ağrı duyusuna da neden olur (31). Ağrı veya kaşıntı duyusu altta yatan patolojiye göre değişebilir. Örneğin normal deride asetilkolin enjeksiyonu ağrıya neden olurken, atopik dermatitli deride kaşıntı indüklenir (32). Çalışmalar sinir fibrillerindeki kutanöz M2 reseptörlerinin aktivasyonunun periferik kaşıntı reseptörlerinin duyarlanmasına neden olduğunu göstermektedir. Kaşıntıda asetilkolinin kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte, keratinositler veya endotel hücreleri gibi nöron dışı hücrelerde asetilkolin üretiminde rol alan kolin transferaz enzimi tespit edilmiştir (3,33).

Substans P: Periferik sinir sonlanmalarından salınan önemli bir kaşıntı mediatörüdür. Mast hücrelerinden histamin deşarjına neden olarak ve direk olarak damarlarda vazodilatasyon ve geçirgenlik artışına neden olarak etki eder. Kapsaisin substans P salınımını bozarak antipruritik etki gösterir (28,29).

Bradikinin: İntradermal bradikinin enjeksiyonu deride başlıca ağrıya neden olmakla birlikte ağrı hissinin sona ermesinden sonra hafif ve orta derecede kaşıntıya yol açar (34). Atopik dermatitli hastalarda ise ağrıdan çok kaşıntıya sebep olur (35).

Opioidler: Üç çeşit opioid reseptörü tanımlanmıştır; mü (μ), kappa (κ), lambda (λ). Opioidlerin intradermal enjeksiyonu, MSS'deki mü reseptörleri üzerinden direk etki göstererek santral kaşıntıya neden olur. Opioidler ayrıca histaminin etkilerini potansiyelize ederler (28,36). Opioid antagonistleri histaminle uyarılan kaşıntıda santral etki gösterir.

Proteazlar: Tripsin, triptaz gibi endojen proteazların kaşıntıda rolleri olduğu gösterilmiştir. Mast hücrelerinden salınırlar. Kaşıntının, C fibrilleri üzerindeki proteazla aktive edilen reseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (37).

Lökotrienler: İntradermal lökotrien enjeksiyonu lokal inflamasyon ve beraberinde kaşıntı ortaya çıkmasına neden olur. Lökotrien reseptör antagonistlerinin kaşıntıyı azalttığı bilinmektedir (38).

Sitokinler: Kaşıntı ile seyreden dermatozlarda çeşitli sitokinlerin de rolü vardır. T lenfositlerden salınan interlökin 2 (IL-2) kaşıntıya sebep olur ve bu kaşıntı

antihistaminiklerden fayda görmez. Atopik dermatitteki kaşıntı da IL-2 de rol oynar. T lenfositlerden IL-2 salınımını baskılayan siklosporinin antipruritik etkisi bu sitokinin inhibisyonu ile açıklanmaktadır (28).

Prostaglandinler: Prostaglandinlerin intradermal enjeksiyonları pruritojenik olmamakla beraber histamin ile uyarılan kaşıntıyı potansiyelize ederler (3,29).

Kaşıntıyı artıran faktörler:

Kaşıntıyı artıran çok sayıda endojen ve ekzojen faktör vardır. Başlıca ekzojen faktörler; yünlü giysiler, sıcak su, aşırı soğuk su, kuru ortamdan nemli ortama hızla geçiş, sabunlar, dezenfektanlar, topikal/sistemik ilaçlar, akarlar, küfler, hayvan tüyleri, sıcak içecekler, alkollü içecekler, baharatlı yiyecekler, fındık, ceviz gibi kuruyemişlerdir. Başlıca endojen faktörler ise; emosyonel stres, depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, delüzyonel parazitoz, kserosis, terleme ve viral/stafilokoksik enfeksiyonlardır (3,20,28).

2.5 Etyoloji

Pruritusun birçok dermatolojik, sistemik, nörolojik, psikiyatrik nedeni bulunmakla birlikte pruritus bazı hastalarda birden fazla etyoloji nedeniyle (miks) ortaya çıkarken bazı hastalarda da yapılan araştırmalara rağmen etyoloji saptanamayabilir (1). Farklı tedavi ve yaklaşımlar gerektirmesi nedeniyle kronik pruritusun etyolojisinin belirlenmesi önemlidir.(39)

Kronik pruritus inflamatuvar, enfeksiyöz, otoimmün, malign hastalıklar gibi çeşitli deri hastalıklarına eşlik eder. Bunun yanında birçok sistemik hastalık veya dermatolojik olmayan hastalıkta da kronik pruritusun ortaya çıktığı bilinmektedir. Tablo 3,4,5’de etyolojilerine göre kronik pruritusa sebep olan çeşitli hastalıklar belirtilmiştir (1).

Tablo 3. Kronik pruritusun dermatolojik nedenleri (1)

DERMATOLOJİK HASTALIKLAR	
İnflamatuvar dermatozlar	Atopik dermatit, psoriasis, kontakt dermatit, kserosis, ilaç reaksiyonları, skar
Enfeksiyöz dermatozlar	Mikotik, bakteriyal ve viral enfeksiyonlar, follikülit, skabiyez, pediküloz, artropod reaksiyonları, böcek ısırıkları
Otoimmün dermatozlar	Büllöz dermatozlar (Özellikle dermatitis herpetiformis, büllöz pemfigoid, dermatomiyozit)
Genodermatozlar	Darier hastalığı, Hailey Hailey hastalığı, iktiyozlar, Sjögren-Larsson Sendromu, epidermolizis büllöza pruriginoza
Gebelik dermatozları	Gebeliğin polimorf erüpsiyonu, gestasyonel pemfigoid, gestasyonel prurigo
Neoplazmlar	Kutanöz T hücreli lenfoma (özellikle eritrodermik varyantları), kutanöz B hücreli lenfoma, derinin lösemik infiltrasyonu

Tablo 4. Kronik pruritusun sistemik nedenleri (1)

SİSTEMİK HASTALIKLAR	
Endokrin ve metabolik hastalıklar	Kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, hipertiroidizm, malabsorbsiyon, perimenopozal pruritus
Enfeksiyöz hastalıklar	HIV enfeksiyonu, parazitozlar
Hematolojik ve lenfoproliferatif hastalıklar	Demir eksikliği, polisitemia vera, Hodgkin hastalığı, Non-Hodgkin lenfoma, plazmositoma
İç organ neoplazmları	Serviks, prostat, kolon tümörleri, karsinoid sendrom
Gebelik	Pruritus gravidarum (kolestaz ile birlikte veya değil)
İlaçla tetiklenen pruritus	Opioidler, ACE inhibitörleri, amiodarone, hidroklorotiazidler, östrojen, simvastatin, hidroksietil, allopurinol

Tablo 5. Kronik pruritusun nörolojik ve psikiyatrik/psikosomatik nedenleri (1)

NÖROPATİK HASTALIKLAR (Nöron hasarı kaşıntıya sebep olur)	Multipl skleroz, neoplazmlar, abseler, serebral veya spinal infarktlar, brakioradyal pruritus, notalja parestetika, postherpetik nevralji, vulvodini, küçük lif nöropatisi
NÖROJENİK HASTALIKLAR (Nöron hasarı yok)	(Az sayıda örneği var) Hepatik kaşıntı – artmış endojen opioid nedeniyle
SOMATOFORM PRURİTUS	Psikiyatrik / psikosomatik hastalıklar, depresyon, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk, şizofreni, taktil halusinozis

2.6 Kaşıntı ile başvuran hastanın değerlendirilmesi ve tanı

İlk adımda yapılması gereken hem dermatolojik hem sistemik bilgileri içeren ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır. Ardından yapılacak dermatolojik muayene ve sistemik değerlendirme nedenin belirlenmesinde büyük oranda faydalı olacaktır. Öykünün ve muayene bulgularının ışığında yapılacak ve olabildiğince seçici olması önerilen laboratuvar testleri tanıya yardımcı olacaktır (40). Bütün bu değerlendirmelere rağmen tanı konulamayan hastalar ise belirli aralıklarla (6-12 ayda bir) tekrar değerlendirilmelidir (39,40).

Tablo 6 ve 7’de tanıya ulaşmak için kaşıntılı bir hastaya yaklaşımda izlenmesi gereken adımlar özetlenmiştir. (39,40,41,42,43,44,45,46).

Tablo 6. Kronik pruritusu olan hastada klinik değerlendirme

HİKAYE
Yaş: Malignite riski? Atopik dermatit? Renal / KC disfonksiyonu? Menopoz vs...
Kaşıntının başlangıcı: Akut/kronik? Nokturnal?
Kaşıntının özellikleri ve şiddeti: Lokalizasyon? Ağrı ile birliktelik? VAS?
Kaşıntıyı artıran ve azaltan faktörler: Terleme? Sıcak? Yiyecekler? Banyo şekli/sıklığı? Alerji? Ev hayvanı?
Çevresel faktörler: Hastane/otel/bakım evi? Skabies?
Meslek, hobiler
Aile öyküsü
İlaçlar, ameliyatlar, uyuşturucu öyküsü
Genel sağlık durumu: Ateş? Kilo kaybı? Sarılık? Gece terlemesi?
FİZİK MUAYENE
Dermatolojik muayene:
Deri, deri ekleri, mukozalar ve genital bölge muayenesi.
Deri lezyonu var mı? Primer deri bulgusu? Sekonder deri bulgusu?
Lokelize/ genelize pruritus?
İnfestasyon bulgularının araştırılması
Dermografizm? (kırmızı: ürtiker, beyaz: atopik dermatit)
Vital bulgular ve genel durum: Genel görüntü, sarılık, anemi, ateş...
Sistemik hastalık: Lenf bezleri, batin muayenesi, endokrin, hematolojik, gastrointestinal, nörolojik, mental muayeneler

Tablo 7. Kronik pruritusu olan hastada laboratuvar değerlendirmeleri

İLK BASAMAK LABORATUAR İNCELEMELERİ
Tam kan sayımı: Hematolojik hastalık? Eozinofili? Trombositoz? Eritrositoz?
BUN, kreatinin: Renal hastalık?
Açlık kan şekeri, HbA1C: Diyabet?
AST, ALT, ALP, bilirubinler: KC hastalığı? Kolestaz?
Hepatit B, Hepatit C serolojileri
TSH: Hipertiroidizm? hipotiroidizm?
Sedimentasyon hızı, serum demir ve ferritin düzeyleri
AC Grafisi
İKİNCİ BASAMAK LABORATUAR İNCELEMELERİ
Deri biyopsisi ve immunfloresan inceleme: Spesifik dermatozar?
Total IgE, Prik test, yama testi: Alerji? Spesifik IgE?
Otoimmunité: Tiroid otoantikörleri, antinükleer antikor, antimitokondriyal antikor, anti-scl, antisentromer
HIV
Gaitada parazit araştırılması
Gaitada gizli kan, Endoskopi: Gastrointestinal malignite?
İmmünglobulinler, Serum protein elektroforezi: Malignite?
Abdominal USG, Radyolojik incelemeler: Dahili / ortopedik/ nörolojik malignite?

2.7 Tedavi

Kronik pruritus tedavisinde esas olan pruritusun kaynağının tespit edilip etyolojiye göre tedavi düzenlenmesidir. Bununla birlikte pruritusun kaynağını saptamak ya da kaynağın belirlenmesine rağmen altta yatan etyolojiyi tedavi etmek her zaman mümkün olmamaktadır.

(Primer bilyer siroz, kronik böbrek yetmezliği gibi)(39). Kronik pruritusun böyle kompleks ve multifaktöriyel bir fenomen olması nedeniyle farklı ilaçlar ve tedavi yöntemleri uygulanmakta, gerektiğinde sistemik ve topikal tedaviler kombine edilmektedir.

Kaşıntı tedavisinde alınması gereken genel önlemler:

- Deri kuruluğu kaşıntıyı artırır. Banyoda uzun süreli sıcak duşlar yerine ılık duşlar alınmalı, banyodan sonra vücut nemlendirilmelidir.
- Vücut temizliğinde renkli katkı maddesi çok olan temzileyiciler kullanılmamalıdır.
- Derinin sıcak olması kaşıntıyı artırır bu nedenle ortam çok sıcak olmamalı, ince giysiler giyilmelidir.
- Yünlü kıyafetler atopik dermatitte, üremik pruritusta kaşıntıyı artırır.
- Alkol, stres, aşırı yorgunluktan kaçınılmalıdır. Baharatlı gıdalar kaşıntıya alevlendirebilir.
- Çamaşırların iyi durulanmaması nedeniyle kalan deterjan yumuşatıcı artıkları kaşıntıya neden olabilir (3,28,47).

Sistemik tedaviler:

- a. Antihistaminikler.** Günümüzde pruritus tedavisinde H1 reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Ürtiker gibi histamin aracılı kaşıntılı durumlarda etkili olmalarına rağmen, herhangi bir sebeple ortaya çıkan kronik pruritusta etkileri sınırlı kalabilmektedir (47). Bu nedenle; yüksek dozlarda H1 reseptör blokajına ek olarak mast hücre degranulasyonunu da engelledikleri için, kronik pruritusta doz artırımı önerilmektedir (47).
- b. Opioid reseptör antagonist ve agonistleri.** Mü reseptör antagonistleri olan naltrekson ve nalokson antipruritik etkileri nedeniyle birçok dermatolojik ve sistemik hastalıkta kullanılırlar. Çalışmalarda kolestatik pruritus, kronik ürtiker, atopik dermatit, psoriasis, bullöz pemfigoid ve idiopatik pruritus gibi çeşitli hastalıklarda yararlı oldukları bildirilmiştir. Üremik pruritusta ise kullanımları önerilmez (48). Kappa opioid reseptör agonisti nalfurafin, substans P ve histaminle indüklenen kaşıntıyı azaltır ve üremik pruritusta etkili olduğu gösterilmiştir (48).

- c. **Antikonvulzanlar:** Gabapentin ve pregabalinin antipruritik etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli transmitterlerin salınımını azaltarak etki ettikleri düşünülmektedir. Nöropatik pruritus ve üremik pruritusta kaşıntıyı azalttıkları bilinmektedir (47,49).
- d. **Antidepresanlar:** Antipruritik etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Amitriptilin bazı nöropatik pruritus vakalarında yararlı bulunmuştur (50). Doksepinin antipruritik, antihistaminik, sedatif ve antidepresan özelliği bulunmaktadır. Bu nedenle daha çok psikojenik ve nöropatik tip pruritusta kullanılmaktadır (50). Mirtazapinin antihistaminik ve serotonin antagonistik etkisi vardır. Kolestatik, üremik, nöropatik ve paraneoplastik pruritusta başarıyla kullanılmaktadır (47,51).
- e. **Siklosporin.** Kaşıntının ortaya çıkmasında rolü olan; IL-2 ve bazı diğer lenfokinlerin salınımını inhibe ederek antipruritik etki gösterir. Yapılan çalışmalarda atopik dermatit, prurigo nodularis gibi hastalıklarda bu etki gösterilmiştir (52,53).
- f. **Fototerapi:** Ultraviyolenin mast hücre proliferasyonunun inhibisyonu, histamin salınımının engellenmesi, sitokinlerin salınımının engellenmesi, deriden çeşitli pruritojenlerin uzaklaştırılması yoluyla antipruritik etki ettiği düşünülmektedir. Hodgkin hastalığı, prurigo nodularis, akuajenik pruritus, sebebi bilinmeyen kaşıntı gibi hastalıklarda etkilidir (47.)
- g. **Lökotrien reseptör antagonistleri:** Lökotrienler pruritus patogenezinde yer alabilir. Montelukastın atopik dermatit, ürtiker, dermografizm ve akuajenik pruritusta, zafirlukast ve zileutonun ise atopik dermatitte etkileri gösterilmiştir (52).
- h. **Ketotifen:** İkinci kuşak H1 antihistaminik ve mast hücre stabilizatörü etkisiyle üremik pruritusta ve ürtikerde etkilidir (52).

Topikal Tedaviler:

Topikal tedaviler genellikle lokalize kaşıntılarda önerilir. Generalize kaşıntılarda sistemik tedavilere ek olarak veya sistemik tedavilerin kontrendike olduğu durumlarda kullanılırlar. Topikal kortikosteroidler inflamatuvar bozukluklarda kaşıntının giderilmesinde etkili olmakla birlikte tamamen kaybolmasını sağlayamayabilirler. Olası lokal veya sistemik

yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlanabilir. Kapsaisin duyuşal sinir liflerinin desensitize ederek etki gösterir. Histaminin indüklediğı kaşıntılarda da etkilidir. Nöropatik kaşıntılarda, akuajenik pruritusta ve prurigo nodulariste etkili olduğı gösterilmiştir (47). Topikal kalsinörin inhibitörlerinin antiinflamatuvar etiklerinin yanında belirgin antipruritik etkileri de vardır. Atopik dermatit, prurigo nodularis, liken skleroatrofik, genital pruritus, egzema gibi kaşıntılı deri hastalıklarında etkilidirler (54).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi: Çalışmamıza Ekim 2012-Eylül 2013 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran hastalar prospektif ve ardışık olarak dahil edilmiştir. Çalışmamız kesitsel olarak tasarlanmıştır.

Çalışma tasarımı: Belirlenen tarih aralığında hastanemiz dermatoloji polikliniğine başvuran tüm hastalar ardışık olarak değerlendirmeye alındı. 6 hafta veya daha uzun süren kaşıntısı olduğu öğrenilen, okuma yazma bilen, anketi ve VAS'ı doldurmak için motor veya kognitif bozukluğu olmayan, en az 18 yaşını doldurmuş hastalar kaşıntı ile ilgili soruları içeren anketi doldurmaları için davet edildi. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve çalışma durumunu içeren sosyodemografik veriler ile dermatolojik muayene sonucundaki bulgular kaydedildi. Anket doldurmayı kabul eden hastalara araştırmanın amacını belirten bilgilendirilmiş onam formu ile birlikte anket soruları verildi. Hastalar dermatoloji hekimi gözetiminde anket sorularını cevapladılar. Anket ile kronik pruritusu olan hastaların, kaşıntı süresi, kaşıntı şiddeti, kaşıntı zamanı, kaşıntının uykuya etkisi, kaşıntının stresle ilişkisi, kaşıntı lokalizasyonu, sistemik hastalık öyküsü ve sürekli ilaç kullanım öyküsü, daha önce kaşıntı nedeniyle hekime başvuruları olup olmadığı, kaç defa başvurdukları, hangi branşlarda hekimlere başvurdıkları, daha önce tedavi verilip verilmediği, tedavi verildiyse topikal mi sistemik mi olduğu, kaç çeşit ilaç kullandığı, tedaviden fayda görüp görmediği bilgileri kaydedildi. Kronik pruritusu olan hastalarda kaşıntı şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla VAS kullanıldı. Kronik pruritusu olan bütün hastalardan hissettikleri kaşıntı derecesini 10 cm'lik düz bir çizgi şeklinde hazırlanmış gösterge çizelgesi üzerinden işaretlemeleri istendi. İşaretlenen noktadaki sayısal değer cetvel yardımı ile hesaplanarak 0 ile 10 arasında rakamlar tespit edildi. Buna göre; "0" değeri kaşıntının hiç olmadığını gösterirken, "10" değeri dayanılmaz kadar şiddetli kaşıntıyı göstermekteydi. Çalışmaya alınan tüm hastaların dermatolojik tanıları Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Versiyon'a (ICD-10) uygun olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel yöntem: Çalışma sonucunda elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, minimum-maksimum, medyan, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Kruskal-Wallis, Mann-

Whitney u test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde Ki-kare test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi, ilgili testlerle birlikte verildi ve $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Dermatoloji polikliniğine başvuran ardışık 1804 hastanın dermatolojik muayenesi yapıldı. Kronik pruritusu değerlendirmek için tanımladığımız yaş aralığı (≥ 18 yaş) dışında olması (n=232, %12.8), anket formunu doldurmak istememesi (n=32, %1.7), kronik pruritus ile ilişkili verilerinin eksik olması (n=63, %3.4), okuma yazma bilmemesi (n=49, %2.7) nedeniyle toplam 376 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 1428 (%79.1) hastanın verileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

1428 katılımcının 657'si (%46) erkek, 771'i (%54) kadın idi (Tablo 8). Katılımcıların yaşları 18-94 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 40.52 ± 17.4 olarak bulundu (Tablo 8)

Katılımcıların 118'i (%8.3) herhangi bir okul mezunu olmayıp sadece okuma yazma biliyordu; 553'ü (%38.7) ilköğretim, 424'ü (%29.7) lise, 333'ü (%23.3) üniversite mezunu idi (Tablo 8). Katılımcıların 617'si (%43.2) aktif olarak çalışırken, 811'i (%56.8) herhangi bir işte çalışmıyordu (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri (n=1428)

		Min.	Mak.	n-% / Ort. $\pm$ s.s.
Cinsiyet	Kadın			771 54,0%
	Erkek			657 46,0%
Yaş		18	94	40,52 $\pm$ 17,413
Yaş	18-30			514 36,0%
	31-45			406 28,4%
	45-60			284 19,9%
	61-75			159 11,1%
	≥ 76			65 4,6%
Eğitim	Okuma Yazma			118 8,3%
	İlk Öğretim			553 38,7%
	Lise			424 29,7%
	Üniversite			333 23,3%
Meslek	Çalışmıyor			811 56,8%
	Çalışıyor			617 43,2%

Çalışmaya katılan hastaların 986'sında (%69.0) kronik pruritus yoktu. 442 (%30.9) hastanın 6 hafta ve/veya daha uzun süreli kaşıntısı mevcuttu. Kronik prurituslu hastaların 244'ü (%55.2) kadın, 198'i (%44.8) erkek idi. Kronik pruritus prevalansı kadınlarda (%31.6) erkeklerde (%30.1) olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9).

Kronik prurituslu hastaların 134'ü (%30.3) 18-30 yaş aralığında, 133'ü (%30.1) 31-45 yaş aralığında, 91'i (%20.6) 45-60 yaş aralığında, 62'si (%14) 61-75 yaş aralığında, 22'si (%5) 75 yaş üzeri idi. Kronik pruritusu olan hastaların yaş ortalaması 42.9 ± 17.6 idi. Kronik pruritusu olan hastaların yaşı olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 9).

Kronik prurituslu hastaların 41'i (%9.3) herhangi bir okul mezunu olmayıp sadece okuma yazma biliyordu; 202'si (%45.7) ilköğretim, 118'i (%26.7) lise, 81'i (%18.3) üniversite mezunu idi. Kronik pruritus olan hastaların eğitim düzeyi, kronik pruritusu olmayan hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 9).

Kronik prurituslu hastaların 173'ü (%39.1) aktif olarak bir işte çalışırken, 269'u (%60.9) çalışmıyordu. Kronik pruritusu olan hastalarda aktif olarak bir işte çalışmama oranı kronik pruritusu olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 9)

Tablo 9. Kronik pruritusu olan ve olmayan hastalarda sosyodemografik özelliklerin değerlendirilmesi

		Kronik Pruritus				p
		Negatif		Pozitif		
		n-% / Ort.±s.s.		n-% / Ort.±s.s.		
Cinsiyet	Kadın	527	53,4%	244	55,2%	0,538
	Erkek	459	46,6%	198	44,8%	
Yaş		39,4 ± 17,2		42,9 ± 17,6		0,000
	18-30	380	38,5%	134	30,3%	
	31-45	273	27,7%	133	30,1%	
	45-60	193	19,6%	91	20,6%	
	61-75	97	9,8%	62	14,0%	
	76 ≤	43	4,4%	22	5,0%	
	Eğitim	Sadece Okuma Yazma	77	7,8%	41	
İlk Öğretim		351	35,6%	202	45,7%	
Lise		306	31,0%	118	26,7%	
Üniversite		252	25,6%	81	18,3%	
Meslek	Çalışmıyor	542	55,0%	269	60,9%	0,038
	Çalışıyor	444	45,0%	173	39,1%	

Ki-kare test / Bağımsız örneklem t test

VAS ile kaşıntı şiddeti değerlendirilmesinde VAS ortalaması 6.7 ± 2.1 saptandı. Kronik prurituslu hastaların 42'sinde (%9.5) hafif, 152'sinde (%34.4) orta, 152'sinde (%34.4) şiddetli, 96'sında (%21.7) çok şiddetli pruritus olduğu tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastalarda VAS ile ölçülen pruritus şiddeti

	Min.	Mak.	n-% / Ort.±s.s.
VAS	1	10	6,7 ± 2,1
	0-3		42 9,5%
	4-6		152 34,4%
VAS	7-8		152 34,4%
	9-10		96 21,7%

VAS skoru cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumuna göre anlamlı fark ($p > 0.05$) göstermemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. VAS ile ölçülen pruritus şiddetinin sosyodemografik özellikler ile ilişkisi

		VAS			p
		Ort.±s.s.	Med (Min-Mak)		
Cinsiyet	Kadın	6,75 ± 2,13	7 2 - 10	0,350	
	Erkek	6,55 ± 2,16	7 1 - 10		
Yaş	18-30	6,41 ± 2,29	7 1 - 10	0,710	
	31-45	6,80 ± 2,04	7 2 - 10		
	45-60	6,71 ± 2,09	7 1 - 10		
	61-75	6,82 ± 2,13	7 3 - 10		
	76 ≤	6,64 ± 2,11	7 3 - 10		
Eğitim	Sadece Okuma Yazma	6,90 ± 2,03	7 3 - 10	0,181	
	İlk Öğretim	6,85 ± 2,08	7 1 - 10		
	Lise	6,47 ± 2,20	6 2 - 10		
	Üniversite	6,35 ± 2,23	7 2 - 10		
Meslek	Çalışmıyor	6,80 ± 2,04	7 1 - 10	0,147	
	Çalışıyor	6,45 ± 2,27	7 1 - 10		

Kruskal-wallis / Mann-whitney u test

Hastaların kaşıntı süresi 6 hafta ile 20 yıl arasında değişmekte olup 182'sinde (%41.1) 1.5-6 ay, 117'sinde (%26.4) 6 ay-1 yıl, 84'ünde (%19.0) 1-5 yıl, 59'unda (%13.3) 5 yıldan uzun süreli kaşıntı şikayeti mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12. Kronik pruritusu olan hastalarda kaşıntı süresi

	Sayı	%
Pruritus Süresi		
< 6 ay	182	41.1%
6 ay - 1 yıl	117	26.4%
1 - 5 yıl	84	19.0%
> 5 yıl	59	13.3%

Hastaların 233'ünde (%52.7) kaşıntı tek lokalizasyonda, 166'sında (%37.5) birden fazla lokalizasyonda, 43'ünde (%9.7) ise tüm vücutta idi. Anatomik lokalizasyonlara bakıldığında hastaların; 116'sı (%26.2) saçlı deride, 129'u (%29.2) yüz ve boyunda, 165'i (%37.3) sırtta, 147'si (%33.3) göğüs ve karında, 166'sı (%37.6) üst ekstremitede, 198'i (%44.8) alt ekstremitede, 75'i (%17.0) anogenital bölgede kaşıntı tarifliyordu (Tablo 13).

Tablo 13. Kronik pruritusu olan hastalarda kaşıntı lokalizasyonu *

	Sayı	%
Pruritus Lokalizasyonu		
Alt ekstremiteler	198	44,8%
Üst ekstremiteler	166	37,6%
Sırt	165	37,3%
Göğüs / Karın	147	33,3%
Yüz / Boyun	129	29,2%
Saçlı deri	116	26.2
Anogenital bölge	75	17,0%

*Birden fazla cevap verilebilir.

Kronik prurituslu hastalar kaşıntının gece mi gündüz mü olduğu sorusuna 100'ü (%22.6) gündüz, 87'si (%19.6) gece, 255'i (%57.6) gündüz ve gece şeklinde cevap verdi (Tablo 14).

Tablo 14. Kronik pruritusu olan hastalarda kaşıntı zamanı

		Sayı	%
Pruritus zamanı	Gündüz	100	22.6
	Gece	87	19.6
	Gece ve gündüz	255	57.6

Kronik pruritusun, hastaların 150'sinde (%33.9) uyku bozukluğuna neden olduğu tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Kronik pruritusu olan hastalarda uyku bozukluğu

		Sayı	%
Uyku bozukluğu	Var	150	33.9
	Yok	292	66.0

Kronik pruritusu olan hastaların 129'u (%29.1), kendilerini stresli hissettiklerinde kaşıntılarının arttığını ifade etti. (Tablo 16)

Tablo 16. Kronik pruritusu olan hastaların stres bildirimiyle kaşıntı arasındaki ilişki

		Sayı	%
Stres ile kaşıntıda artış	Var	129	29.1
	Yok	313	70.8

Kronik pruritusu olan hastalarda eşlik eden sistemik hastalık öyküsü incelendiğinde, 289 (%65.3) hastada herhangi bir sistemik hastalık hikayesi yoktu, 153 (%34.6) hastada ise sistemik hastalık hikayesi (büyük kısmı diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, astım, tiroid hastalığı, kalp yetmezliği, tiroid hastalıkları gibi hastalıklar) bulunduğu öğrenildi (Tablo 18). Kronik prurituslu hastaların ilaç kullanım öyküsü (antihipertansif, analjezik, antilipidemik, antidiyabetik, antiepileptik, psikiyatrik ilaçlar gibi) incelendiğinde 295 (%66.7) hastanın ilaç kullanmadığı, 147 (%33.2) hastanın ise ilaç kullandığı öğrenildi (Tablo 17).

Tablo 17. Kronik pruritusu olan hastalarda sistemik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü

		Sayı	%
Sistemik hastalık hikayesi	Var	153	34.6
	Yok	289	65.3
İlaç kullanım hikayesi	Var	147	33.2
	Yok	295	66.7

Kronik pruritusu olan olgulara kaşıntı nedeniyle daha önce herhangi bir hekime başvuruları olup olmadığı sorulduğunda 296'sı (%66,9) evet, 146'sı (%33,0) hayır cevabını verdi. Hastaların 76'sı (%17,1) bir defa, 220'si (%49,7) birden fazla sayıda olmak üzere kaşıntı nedeniyle çeşitli hekimlere gitmişlerdi. Hastaların 187'si (%42,3) 1-3 kez, 68'i (%15,3) 4-6 kez, 33 'ü (%7,4) 7-9 kez, 8'i (%1,8) ≥ 10 kez herhangi bir hekimi başvurduğu öğrenildi (Tablo 18). Bu hastalar dermatoloji dışında iç hastalıkları, genel cerrahi, acil tıp, psikiyatri, enfeksiyon hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum, üroloji ve aile hekimliği olmak üzere çeşitli dallarda hekimlere başvurmuşlardı (Tablo 18).

Tablo 18. Kronik pruritusu olan hastaların kaşıntı nedeniyle daha önceden hekime başvuruları ile ilgili bilgiler (n=442)

		Sayı	%
Daha önce hekime başvuru	Evet	296	66.9
	Hayır	146	33.0
Daha önce hekime başvuru sayısı	1 - 3 kez	187	42.3
	4 - 6 kez	68	15.3
	7 - 9 kez	33	7.4
	≥ 10 kez	8	1.8

Kronik pruritusu olan 442 hastanın çoğunluğunun (286 hasta, % 64.7) kaşıntı sebebiyle daha önceden tedavi aldığı öğrenildi. Hastaların 110'u (%24.8) sadece topikal tedavi, 24'ü (%5.4) sadece sistemik tedavi, 152'si (%34.3) ise hem sistemik hem topikal tedavi kullanmıştı. Kullanılan ilaç sayısı 167 (%37.7) hastada 1-3 adet, 73 (%16.5) hastada 4-6 adet, 19 (%4.2) hastada 7-9 adet, 27 (%6.1) hastada ise 10'dan fazla idi (Tablo 19). Daha önce tedavi alan hastalar (n:286), tedaviden fayda görüp görmedikleri sorusuna %42.3 (n:121) evet, %28.6 (n:82) hayır, %29.0 (n:83) kısmen yanıtı verdiler.

Tablo 19. Kronik prurituslu hastaların daha önce kaşıntı nedeniyle aldıkları tedavi ile ilgili bilgiler (n=442)

		Sayı	%
Daha önce tedavi alıp almadığı	Evet	286	64.7
	Hayır	156	35.2
Daha önce aldığı tedavi çeşidi	Topikal tedavi	110	24.8
	Sistemik tedavi	24	5.4
	Topikal ve sistemik tedavi	152	34.3
Daha önce kullanılan ilaç sayısı	1 – 3	167	37.7
	4 – 6	73	16.5
	7 – 9	19	4.2
	≥ 10	27	6.1

Kronik pruritusu olan 442 hastanın dermatolojik muayenesinde, 295 (%66.7) hastada primer deri hastalığı tespit edildi. Bu hastaların 54'ünde (%18.3) ekzema, 51'inde (%17.2) dermatofit enfeksiyonu, 39'unda (%13.2) seboreik dermatit, 29'unda (%9.8) akne vulgaris, 23'ünde (%7.7) kronik ürtiker, 20'sinde (%6.7) kserosis, 19'unda (%6.4) psoriasis, 17'sinde (%5.7) atopik dermatit, 8'inde (%2.7) skabies, 5'inde (%1.6) akne rozase, 4'ünde (%1.3) liken planus saptandı, 26'sı (%8.8) diğer deri hastalıklarından oluşmaktaydı. Kronik prurituslu hastalarda dermatolojik hastalıkların dağılımı Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Primer deri hastalığı olan kronik prurituslu hastalarda görülen dermatolojik hastalıkların dağılımı (n=295)

DERMATOLOJİK HASTALIK	Sayı	%
Ekzema	54	18.3
Dermatofit enfeksiyonu	51	17.2
Seboreik dermatit	39	13.2
Akne vulgaris	29	9.8
Kronik ürtiker	23	7.7
Kserosis	20	6.7
Psoriazis	19	6.4
Atopik dermatit	17	5.7
Skabiez	8	2.7
Akne rozase	5	1.6
Liken planus	4	1.3
Diğer deri hastalıkları	26	8.8

Kronik pruritusu olan 442 hastanın dermatolojik muayenesinde 147 (%33.2) hastada primer deri hastalığı saptanmadı. Bu hastaların 106'sında (%72.1) sekonder deri bulguları saptanmış olup bunların 72'si (%67.9) ekskoryasyon, 41'i (%38.6) hiperpigmentasyon-hipopigmentasyon, 22'si (%20.7) likenifikasyon, 18'i (%16.9) nodüler lezyondu. Primer deri hastalığı olmayan kronik prurituslu hastalarda dermatolojik hastalıkların dağılımı Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Primer deri hastalığı olmayan kronik prurituslu hastalarda görülen sekonder deri bulgularının dağılımı*

SEKONDER DERİ BULGUSU	Sayı	%
Ekskoryasyon	72	67.9
Hipopigmentasyon / hiperpigmentasyon	41	38.6
Likenifikasyon	22	20.7
Nodüler lezyon	18	16.9

**Birden fazla sekonder bulgu olabilir*

5. TARTIŞMA

Kronik pruritus; tanısal zorluklara neden olabilmesi, çeşitli hastalıklara eşlik edebilmesi, tedaviye yanıtızsız olabilmesi ve yaşam kalitesini düşürebilmesi nedeniyle dermatoloji pratiğinde önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda kronik pruritus ile ilişkili hem genel popülasyonda hem de spesifik dermatozu olan hasta gruplarında giderek artan sayıda çalışmalar yapılmakla birlikte genel dermatoloji polikliniğine başvuran hastalarda kronik pruritus prevalansını ve klinik özelliklerini araştıran çalışma sayısı azdır (55). Bu nedenle çalışmamız pratikte sık görülen bir problem olan kronik pruritusun dermatoloji polikliniğinde prevalansı ve klinik özellikleri ile ilgili veriler toplamayı amaçlamıştır.

Literatürde pruritus prevalansı kullanılan farklı metotlar ve farklı çalışma grupları nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Norveç'te bir çalışmada akut pruritus sıklığı %8.4 bulunmuştur (56). Fransa'da yapılan araştırmalardan birinde pruritus sıklığı akut veya kronik olduğu belirtilmeksizin %42 saptanmışken bir diğerinde son bir hafta içerisindeki kaşıntı sıklığı %32.1 olarak bildirilmiştir (57,58). Almanya'da; 11000'den fazla çalışanın dahil edildiği çalışmada kronik pruritus sıklığı %16.8 (4) , 2540 kişinin dahil edildiği bir başka çalışmada ise %13.5 bulunmuştur(5). Bu çalışmaların tümü popülasyon bazlı tarama çalışmalarıdır.

Araştırmamız hastane bazlı olup, dermatoloji polikliniğine başvuran erişkin hastalarda kronik pruritus prevalansı %30.9 saptanmıştır. Pruritus sıklığını ve özelliklerini araştıran hastane bazlı araştırmalar az sayıdadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, bir genel dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %36'sında son bir hafta içerisinde akut kaşıntı görülmüştür(59). Ülkemizden bildirilen benzer bir çalışmada da hastaların %59.9'u son bir hafta içerisinde akut kaşıntı tariflemişlerdir (60). Faye ve ark. Afrika'da yaptıkları çalışmada, kronik pruritusu 3 aydan uzun süreli kaşıntı olarak kabul etmişlerdir ve dermatoloji polikliniğine başvuran hastalarda prevalansı %7 olarak saptamışlardır (55). Sözü geçen çalışmalarda pruritusun akut formunun değerlendirilmesi veya kronik pruritus süresinin farklı tanımlanması gibi metot farklılıkları nedeniyle bulgularımız doğrudan karşılaştırılamamaktadır. Dolayısıyla % 30.9'luk oranın sıklığı konusunda yorum yapmak son derece zordur.

Sosyodemografik verilerden cinsiyet ve yaş dikkate alındığında hemen tüm çalışmalar benzer sonuçlar göstermektedir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kronik prurituslu hastaların çoğu kadındı. Literatürde kronik pruritus prevalansı ölçümünün yapıldığı, hem hasta popülasyonlu (61,62,63) hem de genel popülasyonlu çalışmalarda (4,5,64) kadınlarda kronik pruritusun daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu durum, kadınlarda hormonal veya psikolojik sebeplerle pruritusun daha sık olabileceği ya da kadınların kaşıntı nedeniyle daha çok hekime başvuruyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (63). Stander 3 ve ark'nın yaptıkları çalışmada elde ettikleri, kadınlarda pruritusun psikosomatik faktörlerden daha fazla etkilendiği ve emosyonel faktörlerle daha fazla tetiklendiği sonucu bu görüşü desteklemektedir (62).

Çalışmamızda kronik pruritusu olan hastaların, olmayanlara göre yaş ortalaması daha yüksektir. Kaşıntıya neden olması veya kaşıntıyı tetiklemesi muhtemel olan birçok hastalığın yaş arttıkça ortaya çıkması ve ilaç kullanımı gibi sebepler bu ilişkiyi açıklayabilir. Bununla birlikte literatürde elde edilen sonuçlara göre kaşıntı-yaş ilişkisi tartışmalıdır. Kaşıntının yaşla arttığını (4,61,65), yaşla azaldığını bildiren (64) ve yaşla ilişki saptamayan çalışmalar bulunmaktadır (5). Bu nedenle pruritusun bu ilişkiyi irdeleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatür taramasında Matterne ve ark'nın yaptığı çalışmada kronik pruritusu olan ve olmayanlarda eğitim seviyesi açısından fark bulunmamıştır (5). Aynı araştırmada çalışma durumu ile kronik pruritus prevalansı arasında da bir ilişki tespit edilmemiştir. Bizim araştırmamızda ise kronik pruritusu olan hastaların eğitim düzeyi daha düşüktür ve kronik prurituslu hastalar daha fazla oranda aktif olarak bir işte çalışmamaktadır. Elde ettiğimiz bu sonuçlar kronik pruritus ile eğitim seviyesi ve çalışma durumu arasında ters bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Kaşıntının klinik özelliklerine bakıldığında kaşıntının süresi ve şiddeti iki önemli faktördür. Polikliniğimize başvuran hastaların yarısından fazlasında (%58.8) 6 aydan uzun süren, yaklaşık üçte birinde (%32.3) ise 1 yıldan uzun süren kronik pruritus vardı. Hastaların VAS ile ölçülen kaşıntı skorları, hastaların yarısından fazlasında (%56.1'inde VAS skoru 7'den fazla) şiddetli ve çok şiddetli kaşıntı derecedeydi. Bu sonuç daha şiddetli kaşıntısı olanların daha çok hekime başvurması şeklinde yorumlanabilir. Öte yandan elde edilen bir

bulgu yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve çalışma durumuna göre kaşıntı şiddetinin etkilenmediğidir.

Çalışmamızdaki ilginç bir sonuç kronik prurituslu hastaların, %77 gibi yüksek bir oranda geceleri kaşıntı tanımlamasıdır. Pruritus nedeniyle uyku bozukluğu olan hastaların da %33 olduğu göz önünde bulundurulacak olursa pruritusun önemli bir problem olduğu aşıkardır. Nokturnal pruritusun patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte olası mekanizmalarının ele alındığı bir derlemede çeşitli hormon ve mediyatörlerin sirkadiyen salınımı, geceleri deri sıcaklığının artması, geceleri transepidermal sıvı kaybının artarak deri bariyerinin bozulması ve psikojenik komponent gibi faktörlerin üzerinde durulmuştur. (66) Literatürde kronik kaşıntının uykunun bütün evrelerini etkilediği gösterilmekle birlikte (67,68), dermatolojik hastalıklarda uyku bozuklukları ile ilgili az sayıda çalışma vardır (69). Thorburn ve ark. dermatolojik hastalıklarda uyku bozukluğunun sıklıkla ölçülmediğini fakat mutlaka objektif ya da subjektif yöntemlerle ölçülerek, yaşam kalitesi ölçeklerinde kullanılan parametrelerden biri olması gerektiği vurgulamışlardır (69). İleride bu konunun fizyopatolojisinin aydınlatılması ve yaşam kalite ölçeklerinde daha fazla yer alması, spesifik tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasını sağlayarak hem uyku hem yaşam kalitesini arttıracaktır (66,69).

Literatürde yapılan çalışmalarda; stres ve kaşıntı arasında ilişki olduğu (70,71) ve negatif duyguların kaşıntıyı arttırdığı gösterilmiştir (72). Benzer şekilde hastalarımızın bir kısmından stresli olduklarında kaşıntılarının arttığını öğrenilmiştir. Stres kaşıntı ilişkisi; eksternal stresör faktörlerin beyindeki strese yanıt ile ilgili sistemi aktive etmesi ve böylece bu sistemden hormonların salınımıyla deride mast hücrelerinin aktive olmasıyla açıklanabilir (73,74). Buna ek olarak stresör faktörler otonom sinir sistemini indükleyerek (terleme gibi) kaşıntı duygusunu alevlendirebilir (75,76).

Lokalizasyon dikkate alındığında kaşıntı en fazla alt ekstremitte, daha sonra ise sırasıyla üst ekstremitte, gövde, yüz-boyun, saçlı deri ve anogenital bölge lokalizasyonlu olup Stander ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumludur (4). Truini ve ark.(77)'nin yaptığı psikofiziksel bir çalışmada, bacaklar ve ayaklarda kaşıntı hissinin daha yoğun olduğunu gösterilmiştir ve kaşıntı reseptörleri dağılımının vücutta bölgelere göre farklı olduğu, proksimalden distale doğru arttığı ileri sürülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar bu bilgiyi destekler nitelikte olup, kaşıntı lokalizasyonunun muhtemel mekanizmalarını açıklayabilecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kronik prurituslu hastaların çoğunda kaşıntının lokalize, yaklaşık %10'nunda ise generalize olduğu öğrenilmiştir. Sommer ve ark.(61) çalışmalarında generalize pruritus oranını %73 olarak saptamışlardır ancak çalışmalarına dahil edilen kronik prurituslu hastalar, yatarak tetkik edilen ve/veya tedavi gören ve 3 yıl süreyle takip edilen hastalardır. Çalışmamızla karşılaştırıldığında elde edilen bu yüksek sonucun daha komplike hastaların çalışma popülasyonunu oluşturmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Literatürde birçok çalışmada akut veya kronik pruritus etyolojisinde en sık sebebin dermatolojik hastalıklar olduğu bildirilmiştir (55,60,61,78,79,80). Sommer ve ark.(61) primer deri hastalığı olan veya olmayan kronik prurituslu 263 hastayı ayrıntılı tetkik ve 3 yıl süreyle takip etmişlerdir. Çalışma sonucunda 35 hastada (%13.3) sistemik hastalık tespit edilmiştir. Bu çalışmada kronik pruritusun sistemik hastalıklarla ilişkisinin, dermatolojik hastalıklardan daha fazla olmadığını bildirmişlerdir. Benzer sonuç Weisshaar ve ark.(79)'nın çalışmasında elde edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da dermatolojik hastalıklar daha sık bulunmuştur. Bunların bir kısmı iyi bilinen kaşıntılı dermatozlar olmakla beraber bir kısmının kaşıntı ile ilişkisi net değildir.

Dermatolojik hastalıklar içerisinde en sık görüleni ekzema (%28) idi. Bu sonuç literatür ile uyumludur. (4,55,59,60,78) Dermatit/ekzemalar; tetikleyici faktörlerden korunma, uygun deri bakımı ve uygun medikasyon ile birlikte tedavi edilebilirler. Buna rağmen, bu dermatozların 6 hafta ve daha uzun sürerek kronik pruritusun en sık sebeplerinden birisi olması dikkate değerdir. Bu nedenle dermatoloji polikliniklerinde sık karşılaştığımız dermatit/ekzema konusunda tedavi, hasta eğitimi ve hasta uyumunun üzerinde durulması gerektiğini düşünüyoruz.

Seboreik dermatitte kaşıntı, bilinen bir semptomdur (81). Çalışmamızda ilginç bulgulardan bir tanesi de seboreik dermatitin kronik pruritusun (%13.2) sık nedenlerinden biri olmasıdır. Literatürde sadece bir çalışmada benzer bir bulgu bildirilmiştir (4).

Akne vulgaris kaşıntılı dermatozlar arasında bulunmamakla birlikte genellikle hastalar kaşıntı tariflemektedir (60,82,83,84). Bizim çalışmamızda da akne vulgaris kronik pruritus nedenleri arasında tespit edilmiştir. Akne vulgariste kaşıntının primer mi yoksa sekonder mi olduğu bilinmemektedir. Akne tedavisi, kozmetik kullanımı, dermografizm ve stresin kaşıntıya sebep olabilecek ve/veya kaşıntıyı artırabilecek faktörler olduğu ileri sürülmüştür (82,83,84,85).

Çalışma grubumuzda psoriazisli hastalarda kronik pruritus görüldüğü saptanmıştır. Özelliklerde son yıllarda yapılan artan sayıda çalışmalarda, kaşıntının psoriaziste sık görülen rahatsız edici bir semptom olduğu (86,87,88,89), yaşam kalitesini belirgin azalttığı (89,90) gösterilmiştir. Yapılacak daha fazla sayıda çalışmalarla psoriazis ve kaşıntı ilişkisinin aydınlatılması ve psoriazisli hastalar için spesifik antipruritik ajanların geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (89,90).

Kronik pruritusu olan hastaların yaklaşık %19'unda (n:75) anogenital pruritus vardı. Bu hastaların büyük kısmında primer dermatolojik veya anal hastalık (kontakt dermatit, atopik dermatit, psöriazis, skabiez, liken planus, liken skleroatrofik, hemoroid, anal fissür) bulunmakla beraber, kronik prurituslu hastaların yaklaşık %10'nunda primer deri hastalığı olmaksızın anogenital pruritus saptanmıştır. Rahatsızlık verici bu spesifik kaşıntı türü, tedavisinin oldukça güç olabilmesi ve inatçı seyredebilmesi nedeniyle klinik pratikte önemlidir.

Kronik pruritusu olan 442 hastanın dermatolojik muayenesinde 147 hastada primer deri hastalığı saptanmadı. Bu hastalarda pruritus etyolojisi kesin olarak belli olmamakla beraber hastalardan alınan anamneze dayanarak; bu hastaların 61'inde (%41.4) ilaç kullanımı öyküsü, 46'sında (%31.2) pruritus ile ilişkisi bilinen sistemik ve/veya psikiyatrik hastalık öyküsü (HIV, siroz, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, astım, hepatit B, kemik tümörü, meme kanseri, ailevi Akdeniz ateşi, depresyon, delüzyonel parazitoz) olduğu öğrenilmiştir. Bu sonuçlar sadece hasta bildirimine dayalıdır, bu sebeple kronik pruritus-sistemik hastalık ilişkisine dair gerçek verileri yansıtmıyor olabilir. Literatürde pruritusun sistemik nedenler ile olan ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda bildirilen sistemik hastalık sıklığı %14 ile %50 arasında değişmektedir (61,78,91,92,93,94). Bu sonuçların değişkenliği dikkat çekici olup, çalışma tasarımlarının farklılığından kaynaklanabilir. Araştırmalarda yapılan tetkikler, takip süresi, pruritusla ilişkilendirilen sistemik hastalıklar farklı olabilir. Bu nedenlerden dolayı Sommer ve ark.(61) elde edilen bu sonuçların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Üstelik prurituslu hastalarda tespit edilen tüm sistemik hastalıkların sebep değil, eşlik eden ya da sadece arttıran faktörler olabileceğini belirtmişlerdir. Etiyolojinin sistemik hastalık olduğunu söyleyebilmek için; kaşıntı başlangıcı ve kaşıntı şiddeti ile sistemik hastalık arasında korelasyon varlığına dikkat edilmesi, sistemik hastalığın tedavisiyle kaşıntının durumunun değerlendirilmesi, daha sonra bulgu verebilecek olası sistemik hastalık nedeniyle uzun süreli takip gerekmektedir (61,95).

Kronik pruritus ve sistemik hastalık ilişkisinin araştırıldığı ileri çalışmalarda, bu faktörlerin göz önünde bulundurularak ortak bir tasarım oluşturulması daha güvenilir veriler elde edilmesini sağlayacaktır.

Çalışmamızda kronik pruritusu olan hastaların büyük bir kısmının (%66.9) daha önce en az bir kez herhangi bir hekime başvurdıkları öğrenilmiştir. Hastalar dermatoloji hekimleri dışında başta aile hekimleri ve dahiliye hekimleri olmak üzere farklı branşlarda hekimlere başvurmuşlardır. Bu hastaların büyük çoğunluğu (%64.7) herhangi bir topikal ve/veya sistemik tedavi kullanmıştır. Tedavi alan hastaların kullandıkları ilaçlar genellikle çoklu sayıda olmalarına rağmen yarısından az bir kısmı tedaviden fayda gördüğünü belirtmiştir. Hastaların çok sayıda hekime başvurusu, çoklu sayıda medikal tedaviye rağmen şikayetlerinin gerilememesi, kronik pruritusun hem hasta hem hekim açısından zorlayıcı bir problem olabildiğini göstermektedir. Bu nedenle bu konuda deneyimli ve donanımlı hekim ve hastanelerin bulunması faydalı olacaktır. Yapılacak ayrıntılı tetkik ve takipler ile kronik pruritusun etyolojisinin saptanması ve etyolojiye yönelik uygun ve etkili tedavilerin verilebilmesi mümkün olacaktır. Ülkemizde olmamakla beraber yurtdışında spesifik pruritus klinikleri kurulmuştur (96,97). Hatta pruritusla başa çıkabilmek amaçlı kronik pruritik dermatozlar için özel “hemşirelik programları” geliştirilmiştir (97). Bu kliniklerde yapılan araştırmalarda kronik prurituslu hastaların spesifik pruritus klinik ve programlarından fayda gördükleri gösterilmiştir (96,97). Bu amaçla standart ölçekler (örnek: “pruritus-spesifik Patient-Benefit-Index (PBI)”) geliştirilmiştir (98). Çalışmamız ülkemizde de spesifik pruritus polikliniklerine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca hastaların önemli bir kısmının özellikle aile hekimlerine başvurmuş olması nedeniyle, birinci basamak hekimlerinin pruritus hakkında donanımlı olmaları ve kronik prurituslu hastaya doğru yaklaşımları önem arz eden bir başka durumdur.

5.1 Çalışmanın kısıtlılıkları

Dermatolojik muayeneleri yapılan ≥ 18 yaş hastaların %9.1'i çalışma dışı bırakılmıştır. Bununla beraber, bu oranın düşük olması hasta seçimindeki bias olasılığını azaltmaktadır. Çalışmadaki anket sorularının cevaplarının hastaların kendi beyanlarına dayanması nedeniyle, verilerin bir kısmında yanlışlıklar olabilir. Çalışmamız kesitsel olarak tasarlandığı, için hastalara çalışma dahilinde ileri tetkik, psikiyatrik ve nörolojik değerlendirme ve uzun süreli takip yapılmamış bu nedenle primer deri hastalığı olanların bir kısmında varolabilecek olası miks etyoloji; primer deri hastalığı olmayanlarda ise pruritus etyolojisi belirlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, çalışma kriterlerine uyan 1428 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. 442 hastada (%30.9) kronik pruritus mevcuttu. Cinsiyete göre kronik pruritus prevalansları arasında anlamlı fark yoktu. Kronik pruritusu olan hastaların yaşı, olmayan hastalardan anlamlı olarak yüksekti. Kronik pruritusu olan hastaların eğitim düzeyi, olmayan hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü. Kronik pruritusu olan hastalarda aktif olarak bir işte çalışmama oranı, olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti.
2. Hastaların kaşıntı süresi 6 hafta ile 20 yıl arasında değişiyordu. %58.8'inde altı aydan uzun süreli kaşıntı mevcuttu. Bu sonuçlar kaşıntının oldukça uzun sürebilecek bir semptom olduğunu göstermektedir.
3. VAS ile kaşıntı şiddeti değerlendirilmesinde VAS ortalaması 6.7 ± 2.1 saptandı. Kronik prurituslu hastaların yarısından fazlasında (%56.7) VAS skorları, kaşıntının şiddetli ve çok şiddetli olduğunu göstermekteydi. VAS skoru cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumuna göre anlamlı fark göstermiyordu.
4. Hastaların büyük kısmında (%77) geceleri olan kaşıntı, %33'ünde kaşıntıya bağlı uyku bozukluğu mevcuttu. Bu sonuçlar kaşıntının uyku kalitesini bozmasının olası olduğunu düşündürdü.
5. Kronik prurituslu hastaların bir kısmı (%29) emosyonel stres varlığında kaşıntıda alevlenme tariflemekteydi.
6. Kaşıntı en fazla ekstremitelerde daha sonra sırasıyla gövde, yüz boyun, saçlı deri, anogenital bölge lokalizasyonlu idi.
7. Kronik pruritus etyolojisinde en sık sebep dermatolojik hastalıklar olarak saptandı. Bu hastalıklar içerisinde en sık görülenleri ekzema, dermatofit enfeksiyonu, seboreik dermatit, akne vulgaris, kronik ürtikerdi.
8. Kronik pruritusu olan hastaların üçte birinde (%33.2) primer deri hastalığı yoktu. Bu hastalarda sıklıkla sekonder deri bulguları mevcuttu. Bu hastalarda kaşıntının kesin

etyolojisinin belirlenebilmesi için anamnez ve muayene bulgularına göre ileri tetkik ve diğer branşlarla konsültasyon ve uzun süreli takip gerekmektedir.

9. Hastaların büyük çoğunluğunun (%66,9) daha önce en az bir kez bir hekime başvurduğu, yaklaşık %65'inin tedavi aldığı, tedavi alanların az bir kısmının (%42.3) tedaviden fayda gördüğü öğrenildi. Bu sonuçlar kronik pruritusun hem hasta hem de hekim açısından zorluk yaratabilen bir semptom olduğunu ortaya koymaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, 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;87:291-294.
2. Savin JA. How should we define itching? *J Am Acad Dermatol* 1998;39:268-269.
3. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC et al. Itch: cratching more than the surface. *QJM* 2003;96:7-26.
4. Ständer S, Schäfer I, Phan NQ, Blome C, Herberger K, Heigel H, Augustin M. Prevalence of chronic pruritus in Germany: results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730. *Dermatology*. 2010;221(3):229-235. Mattered U, Apfelbacher C, Loerbroks A.
5. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:674–679.
6. Metz M, Ständer S. Chronic pruritus-pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(11):1249-1260.
7. Metz M, Maurer M. Innate immunity and allergy in the skin. *Curr Opin Immunol* 2009;21:687–693.
8. Stander S, Schneider SW, Weishaupt C, Luger TA, Misery L. Putative neuronal mechanisms of sensitive skin. *Exp Dermatol* 2009;18:417–423.
9. Stefansson K, Brattsand M, Roosterman D, Kempkes C, Bocheva G, Steinhoff M. Activation of proteinase-activated receptor-2 by human kallikrein-related peptidases. *J Invest Dermatol* 2008;128:18–25.
10. Bigliardi PL, Tobin DJ, Gaveriaux-Ruff C, Bigliardi-Qi M. Opioids and the skin—where do we stand? *Exp Dermatol* 2009;18:424–430.
11. Biro T, Toth BI, Hasko G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:411–420.

12. Yamaura K, Oda M, Suwa E, Suzuki M, Sato H, Ueno K. Expression of histamine H4 receptor in human epidermal tissues and attenuation of experimental pruritus using H4 receptor antagonist. *J Toxicol Sci* 2009;34:427–431.
13. Cowden JM, Zhang M, Dunford PJ, Thurmond RL. The histamine H4 receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation. *J Invest Dermatol* 2010;130:1023–1033.
14. Sugimoto Y, Iba Y, Nakamura Y, Kayasuga R, Kamei C. Pruritus-associated response mediated by cutaneous histamine H3 receptors. *Clin Exp Allergy* 2004;34:456–459.
15. Siebenhaar F, Magerl M, Peters EM, Hendrix S, Metz M, Maurer M. Mast cell-driven skin inflammation is impaired in the absence of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:955–961.
16. Raap U, Braunstahl GJ. The role of neurotrophins in the pathophysiology of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 8–13.
17. Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, Kambara T, Ikezawa Z. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009;53:48–54.
18. Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, Howell M, Boguniewicz M, Yao L. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:418–425.
19. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:411–417.
20. Arıcan Ö. Kaşıntının patofizyolojisi, kliniği ve tedavisi. *Turkderm* 2005;39(2):88-97
21. Weishaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB Jr. Pruritus: a review. *Acta Derm Venereol* 2003;83(Supp 213):5-32
22. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997;17(20):8003-8008

23. Inoue K, Koizumi S, Fuziwara S, Denda S, Inoue K, Denda M. Functional vanilloid receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291(1):124-129.
24. Greaves MW. Recent advances in pathophysiology and current management of itch. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36(9):788-792
25. Schmelz M, Hilliges M, Schmidt R, Ørstavik K, Vahlquist C, Weidner C, Handwerker HO, Torebjörk HE. Active "itch fibers" in chronic pruritus. *Neurology.* 2003;61(4):564-566.
26. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci.* 2001;4(1):72-77.
27. Ko MC, Naughton NN. An experimental itch model in monkeys: characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. *Anesthesiology* 2000;92:795–805
28. Greaves MW. Pruritus: In Burns T, Breatnach S, Cox N, Griffiths, ed. *Rook's Text Book of Dermatology.* Seventh edition. Blackwell; 2004
29. Wallegren J. Neuroanatomy and neurophysiology of itch. *Dermatol Ther.* 2005; 18(4):292-303
30. Rees J, Murray CS. Itching for progress. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 30(5):471-3.
31. Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjörk HE, Handwerker HO. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 2003;89:2441-2448
32. Vogelsang M, Heyer G, Hornstein OP. Acetylcholine induces different cutaneous sensations in atopic and nonatopic subjects. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 434-436
33. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The nonneuronal cholinergic system of human skin. *Horm Metab Res* 2007;39:125–135
34. Cormia FE, Dougherty JW. Proteolytic activity in development of pain and itching. Cutaneous reactions to bradykinin and kallikrein. *J Invest Dermatol* 1960; 35:21–26.

35. Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. *Pain* 2006;126:16–23.
36. Krishnan A, Koo J. Psyche, opioids, and itch: therapeutic consequences. *Dermatol Ther.* 2005;18(4):314-322
37. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, Luger TA, Schmelz M. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci.* 2003;23(15):6176-6180.
38. Camp RD, Coutts AA, Greaves MW, Kay AB, Walport MJ. Responses of human skin to intradermal injection of leukotrienes C4, D4 and B4. *Br J Pharmacol.* 1983;80(3):497-502.
39. Steinhoff M, Cevikbas F, Yeh I, Chong K, Buddenkotte J, Ikoma A. Evaluation and management of a patient with chronic pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):1015-1016.
40. Şenol M. Kaşıntılı hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol- Special Topics* 2011;4(3):66-67.
41. Karabulut AA. Kaşıntı ile gelen hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Fam Med- Special Topics* 2010;1(2):32-39.
42. Taylor JS, Zirwas MJ. Pruritus. In: Carey WD, ed. *Disease Management Project.* Cleveland, Elsevier;2010.
43. Kantor GR, Bernhard JD. Investigation of the pruritic patient in daily practice. *Semin Dermatol.* 1995;14(4):290-296.
44. Zirwas MJ, Seraly MP. Pruritus of unknown origin: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(6):892-896.
45. Özgöztası O. Kronik idiyopatik pruritus. *Türkiye Klinikleri J Dermatol- Special Topics* 2009;2(4):71-76.
46. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003;361(9358):690-694.

47. Grundmann S, Stander S. Chronic pruritus: clinics and treatment. *Ann Dermatol* 2011;23(1):1-11.
48. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):680-688
49. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3137-3139.
50. Gupta MA, Gupta AK. The use of antidepressant drugs in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:512- 518.
51. de Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(Suppl. 4):19-23.
52. Ständer S, Weisshaar E, Luger TA. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol*. 2008;17(3):161-169.
53. Summey BT Jr, Yosipovitch G. Pharmacologic advances in the systemic treatment of itch. *Dermatol Ther*. 2005;18(4):328-332.
54. Ständer S, Luger TA. Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus. *Hautarzt* 2003;54:413-417.
55. Faye O, Cisse L, Berthe S, Dicko A, Ndiaye HT, Traore P, Coulibaly K, Keita S. Pruritus in dermatological hospital in Bamako, Mali *Int J Dermatol*. 2012;51 Suppl 1:44-7,49-52
56. Dalgard F, Svensson A, Holm JO, Sundby J. Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2004;151:452–457.
57. Wolkenstein P, Grob JJ, Bastuji-Garin S, Ruszczynski S, Roujeau JC, Revuz J. French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1614–1619.
58. Misery L, Rahhali N, Duhamel A, Taieb C. Epidemiology of pruritus in France. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):541-542.

59. Alexander H, Shah N, Palubin K. Prevalence of pruritus in general dermatology clinics JAAD 2005 Vol. 52, Issue 3, Supplement, Page P106
60. Dogramaci AC, Serarslan G. The prevalence of pruritus in Mustafa Kemal University Dermatology outpatient clinic during July 2008. *Trakya Univ Tip Fak Derg* 2009;26:137-140.
61. Sommer F, Hensen P, Böckenholt B, Metze D, Luger TA, Ständer S: Underlying diseases and co-factors in patients with severe chronic pruritus: a 3-year retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007;87:510–516.
62. Stander 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. *Br J Dermatol* 2013;168:1273-1280
63. Erturk IE, Arican O, Omurlu IK, Sut N. Effect of the Pruritus on the Quality of Life: A Preliminary Study. *Ann Dermatol.* 2012 Nov;24(4):406-12
64. Dalgard F, Lien L, Dalen I. Itch in the community: associations with psychosocial factors among adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(9):1215-9.
65. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Oztas P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol* 2006;45(6):672-6.
66. Patel T, Ishiuchi Y, Yosipovitch G. Nocturnal itch: Why do we itch at night? *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):295-298.
67. Savin A, Paterson WD, Oswald I: Scratching during sleep. *Lancet* 1973; 2: 296–297.
68. Sack R, Hanifin J: Scratching below the surface of sleep and itch. *Sleep Med Rev* 2010;14(6):349-50
69. Thorburn PT, Riha RL. Skin disorders and sleep in adults: where is the evidence? *Sleep Med Rev.* 2010;14(6):351-358.
70. Lonne-Rahm S, Berg M, Mårin P, Nordlind K. Atopic dermatitis, stinging, and effects of chronic stress: a pathocausal study. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(6):899-905.

71. Dalgard 4 OS, Bjørk S, Tambs K. Social support, negative life events and mental health. *Br J Psychiatry*. 1995;166(1):29-34.
72. Fjellner B, Arnetz BB. Psychological predictors of pruritus during mental stress. *Acta Derm Venereol* 1985;65:504-508.
73. Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. *Trends Immunol*. 2006;27(1):32-39.
74. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EM, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol*. 2006;126(8):1697-1704.
75. Yosipovitch G, Goon AT, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol*. 2002;41(4):212-216.
76. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):969-73.
77. Truini A, Leone C, Di Stefano G, Biasiotto A, La Cesa S, Teofoli P, Padua L, Cruccu G. Topographical distribution of warmth, burning and itch sensations in healthy humans. *Neurosci Lett*. 2011;25;494(2):165-168.
78. Weisshaar E, Apfelbacher C, Jäger G, Zimmermann E, Bruckner T, Diepgen TL, Gollnick H. Pruritus as a leading symptom: clinical characteristics and quality of life in German and Ugandan patients. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):957-964.
79. Amri M, Belhadjali H, Doarika A, et al. Le prurit (Pruritus). Profil épidémio-clinique et étiologique (An epidemio-clinical and etiological profile) étude prospective de 300 cas (Prospective study of 300 cases). *Nouv Dermatol* 2002;21:331–334.
80. Palokinam P, Adjoavi B, Kossi A, Kisseem T. Les étiologies des prurits isolés en consultation dermatologique à Lomé (Togo) (The etiologies of isolated pruritus from dermatology consultations in Lomé (Togo). *Cahiers Sante'* 1996;6:17–19.
81. Misery L, Rahhali N, Duhamel A, Taieb C. Epidemiology of dandruff, scalp pruritus and associated symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(1):80-81.

82. Reich A, Trybucka K, Tracinska A, Samotij D, Jasiuk B, Srama M, Szepietowski JC. Acne itch: Do acne patients suffer from itching? *Acta Derm Venereol* 2008;88:38-42.
83. Lim YL, Chan YH, Yosipovitch G, Greaves MW. Pruritus is a common and significant symptom of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1332-1336.
84. Engin B, Yazıcı A, Kaya Ö, Demir LS. Akneli hastalarda kaşıntı. *Dermatoz* 2010;1(2):57-60
85. Yee KC, Cunliffe WJ. Itching in acne-an unusual complication of therapy. *Dermatology* 1994;189:117-119
86. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Weiner HK, Mace TM, Schork NJ, et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol* 1988;124:1052–1057.
87. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YW, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143:969–973.
88. Szepietowski JC, Reich A, Wiśnicka B. Itching in patients suffering from psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2002;10:221–226.
89. Amatya B, Wennersten G, Nordlind K. Patients' perspective of pruritus in chronic plaque psoriasis: a questionnaire-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(7):822-826.
90. Reich A, Hrehorów E, Szepietowski JC. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 2010;90(3):257-263.
91. Rajka G. Investigation of patients suffering from generalized pruritus, with special references to systemic diseases. *Acta Derm Venereol* 1966;46:190–194.
92. Lyell A. The itching patient. A review of the causes of pruritus. *Scott Med J* 1972;17:334–347.
93. Beare JM. Generalized pruritus. A study of 43 cases. *Clin Exp Dermatol* 1976;1:343–352.

94. Kantor GR, Lookingbill DP. Generalized pruritus and systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:375-382
95. Lober CWL. Should the patient with generalized pruritus be evaluated for malignancy? *J Am Acad Dermatol* 1988;19(2 Pt 1):350-352.
96. Weisshaar E, Büttner M, Ofenloch R, Matterne U. Do patients with chronic pruritus benefit from a specialized itch clinic? A patient survey. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):553-554.
97. van Os-Medendorp H, Ros WJ, Eland-de Kok PC, Kennedy C, Thio BH, van der Schuur-van der Zande A, Grypdonck MH, Bruijnzeel-Koomen CA. Effectiveness of the nursing programme 'Coping with itch': a randomized controlled study in adults with chronic pruritic skin disease. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1235-1244
98. Blome C, Augustin M, Siepmann D, Phan NQ, Rustenbach SJ, Ständer S. Measuring patient-relevant benefits in pruritus treatment: development and validation of a specific outcomes tool. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1143-1148