

Stres, Hormonlar ve Deri

Doç. Dr. Ümit TÜRSEN *

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Stres, Hormonlar ve Deri

Diğer bazı organlar gibi, deri çok sayıda ekzojen ve endojen stresörlere maruz kalmaktadır. Bununla birlikte psikolojik stres deri fizyolojisi ve patolojisini etkiler. Burada beyin-deri iletişimiyle, stresle artan veya tetiklenen inflamatuvar deri hastalıkları, nöroimmunoloji ve nöroendokrinolojinin genel prensipleriyle özetlenecektir. Spesifik olarak deri ve deri eklerinin kortikotropin salıcı hormon, ACTH, kortizol, katekolamin, prolaktin, substans P, sinir büyüme faktörü ve başlıca immunomodülatör stres yanıt medyatör kaynakları gibi anahtar stresör medyatörlerin belli hedefleri olarak etkilenmesi belirtilecektir. Mast hücre bağımlı nörojenik deri inflamasyonunun rolü, derinin bağımsız olarak tam fonksiyonel periferik lokal stres yanıt sisteminin hipotalamik-pitüiter-adrenal yola eşit olarak çalıştığı gösterilecektir. Strese bağlı oksidatif hasar, deri ve kıl folliküllerinde eksprese edilen melatoninle, belki de en güçlü nöroendokrin antioksidan olarak önlenmektedir. Kutanöz stres çalışmaları, özellikle psikolojik strese periferik ve sistemik stres yanıtının üzerinde olursa, terapötik stres müdahalelerinin ümit verici moleküler hedeflerinin tespitine yarayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Stres, hormonlar ve deri

ABSTRACT

Stress, Hormones and Skin

Like few other organs, the skin is continuously exposed to multiple exogenous and endogenous stressors. Superimposed on this is the impact of psychological stress on skin physiology and pathology. Here, we review the "brain-skin connection," which may underlie inflammatory skin diseases triggered or aggravated by stress, and we summarize relevant general principles of skin neuroimmunology and neuroendocrinology. Specifically, we portray the skin and its appendages as both a prominent target of key stress mediators (such as corticotropin-releasing hormone, ACTH, cortisol, catecholamines, prolactin, substance P, and nerve growth factor) and a potent source of these prototypic, immunomodulatory mediators of the stress responses. We delineate current views on the role of mast cell-dependent neurogenic skin inflammation and discuss the available evidence that the skin has established a fully functional peripheral equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as an independent, local stress response system. To cope with stress-induced oxidative damage, the skin and hair follicles also express melatonin, probably the most potent neuroendocrine antioxidant. Lastly, we outline major, as-yet unmet challenges in cutaneous stress research, particularly in the study of the cross-talk between peripheral and systemic responses to psychological stress and in the identification of promising molecular targets for therapeutic stress intervention.

Key Words: Stress, hormones, skin

Stres yanıtı organizmada karmaşık moleküler, hücresele, fizyolojik ve davranışsal etkilere sahiptir. Stres fiziksel olarak sıcaklık, soğuk, radyasyon, travma, infektif veya toksik ajanlarla oluşabilirken, emosyonel nedenlerle de meydana gelebilmektedir. Stres yanıt sistemi tonik olarak aktif ve herhangi bir organizmanın devamı için aslında gerekli bir durumdur (1). Stresin dermatoloji için klinik öneminin nedenleri aşağıdaki maddelerle belirtilmektedir;

1. Deri tüm yaşam boyunca gün boyu çok farklı streslere maruz kalan bir organdır(1).

2. Akut ve/veya kronik psikolojik stres pruritus, hiperhidroz, flushing, prurigo nodularis, atopik dermatit, psoriasis, seboreik ekzema, kronik ürtiker, akne vulgaris, liken planus, alopesi areata ve telojen effluvium gibi geniş bir grup deri hastalığı etyolojisinde yer almaktadır. Dermatolojide gö-

zlenen hastalıkların 1/3 kadarı, psikolojik faktörlerle ilişkili bulunmuştur. Panconesi, duygusal stresörlerle aktive olan ve belirtileri şiddetlenen deri hastalıklarına "dermatolojik stres hastalığı" adı verilmesini önermektedir.

3. Akut strese adaptif deri yanıtı, klasik otonomik-sinir "stres göstergeleri" olan deride flushing ve terlemenin yanı sıra, deri immun fonksiyonlarında değişiklik olarak immunokompetan hücrelerin intrakutanöz ekstravazasyon artışı ve mast hücre degranülasyon artışına yol açmaktadır.

4. Deri ve deri ekleri iyi innerve edilen ve kısmen afferent sinyalleri santral sinir sistemine gönderebilen duysal korteks olarak görev alabilmektedir.

5. Deri ve ekleri sistemik stres yanıtı boyunca, hipotalamo-pitüiter-adrenal yola eşit oranda tam fonksiyonel olarak

aynı medyatörleri üretme kapasitesindedir. Deri steroid üretiminde görev alan güçlü bir steroidojenik dokudur.

6. Deri hastalıkları seyrinde stres ve/veya değişik stres düzenleyici psikolojik veya farmakolojik müdahalelerin etkinliği makroskopik, histolojik, immunolojik, endokrinolojik, nörobiyolojik, biyokimyasal ve moleküler analizlerle kolaylıkla yapılabiliyor, stresle ilgili insan veya hayvan deneysel çalışmalarını kolaylaştırabilmektedir (1, 2).

Psikolojik stres yaşam boyunca genellikle bir stresör uyarıyla ortaya çıkıp, stres algılama organı olan beyinde reaksiyona yol açar. Daha sonra immun, endokrin ve sinir sistemi gibi fizyolojik sistemlerde stres yanıtı oluşturur. Walter Cannon hipotezine göre stres yanıtı adaptif psiko-fizyolojik hayatta kalım için geliştirilmiş bir mekanizma olup, akut streste yırtıcılarda gözlenen "Dövüş veya Kaçış (Fight or Flight)" yanıtı oluşurken, kronik streste enerji depolama reaksiyonu meydana gelmektedir. Ayrıca stres yanıtı inflamatuvar, otoimmun ve allerjik birçok hastalığı da tetikleyebilmektedir (1,3).

Nöroendokrin stres yanıtı

Vücutta nöroendokrin stres yanıtı hipotalamo-pitüiter-adrenal yol (HPA) ve otonom sinir sistemi ile sağlanmaktadır. Santral efektör yanıt kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) sistemi (hipotalamus) ve lokus seruleus-Norepinefrin/Sempatik sinir sistemi (beyin sapı) ile yapılmaktadır. Beyin-deri yolu, mast hücre, sinir büyüme faktörü (NGF), P maddesi (SP), santral HPA'ya eşdeğer CRH, ACTH ve kortizol üretimini sağlayan intrafolliküler HPA stres yolunu içermektedir (3). Psikolojik streste anahtar medyatör ve hormonlar Tablo 1'de belirtilmektedir (3);

Psikolojik streste nörohormonların aktivasyonu çoğunlukla HPA yoluyla, CRH, ACTH ve glukokortikoid (GK) salınımıyla ortaya çıkmaktadır. Bu stres-ilişkili hormonlar, nöropeptit veya nörotrofinler gibi ek stres yanıtı medyatörlerini etkiler (4).

Tablo 1. Psikolojik streste anahtar medyatör ve hormonlar

Stres medyatörü	Temel biyolojik etkileri
HPA Hormonları (CRH, ACTH, glukokortikoidler) Tiaprofenik Asit	Mast hücre aktivasyonu IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-13 üretimini arttırmak Antijen sunucu hücreler ve TH1 lenfositler tarafından IL-2, IFN- γ ve TNF- α üretimini baskılamak.
Prolaktin	Erken ve geç T hücre aktivasyon sürecine katılmak, proinflamatuvar ve apoptosise eğilimli ortama katkıda bulunmak.
Katekolaminler	İmmun sistemi bölgesel, lokal ve sistemik seviyelerde immün hücrelerde ekspresye edilen adrenerjik reseptörler vasıtasıyla düzenlemek. Lenfositözü uyarmak, lenfosit trafğini, dolaşımını ve proliferasyonunu etkilemek ve sitokin üretimini düzenlemek. Mast hücre aktivasyonunu uyarmak ve arttırmak.

P maddesi	İnflamasyonu uyarmak Lenfosit proliferasyonunu uyarmak Mast hücre aktivasyonu
PACAP (Pituiter adenilat siklaz-aktive polipeptit)	Mast hücre aktivasyonu Vasküler permeabilite artışı
Hemokinin	Mast hücre aktivasyonu Vasküler permeabilite artışı
Nörotensin (NT)	Mast hücre aktivasyonu Vasküler permeabilite artışı
CGRP (Kalsinon gen ilişkili polipeptit)	T lenfositlerden IL-2 salınımını inhibe eder Mast hücre aktivasyonu Vasküler permeabilite artışı
Nöropeptit Y (NPY)	Mast hücre aktivasyonu Adherans, kemotaksis, fagositoz, lenfoproliferasyon, antikor ve sitokin üretimini uyarmak Vasküler permeabilite artışı
β -endorfin	Makrofajlarda kemotaksis ve fagositozu etkilemek Mast hücreleriyle etkileşime geçmek
VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü)	Vasküler permeabilite ve anjiyogenezi uyarmak
NGF (Sinir büyüme faktörü)	Nöronal ve immün hücreler arasında etkileşimi sağlamak İmmün hücrelerin gelişim ve düzenlenmesinde otokrin ve parakrin faktör olarak görev alma Vasküler endotelium vasıtasıyla monosit ve makrofaj migrasyonunu sağlamak Mast hücre aktivasyonu
SCF (Kök hücre faktörü)	Mast hücre proliferasyonu ve migrasyonunu sağlamak ve mast hücrelerini aktive etmek (3)

Glukokortikoidler:

Glukokortikoidlerin yaptığı IL-12, IFN- γ ve TNF- α inhibisyonuyla antijen sunucu hücreler ve TH1 lenfosit baskılanması, buna karşın TH2 aktivasyonu ile IL-4, IL-10 ve IL-13 artışıyla selektif immün supresyon durumu ortaya çıkmaktadır. Sonuçta TH1-ilişkili hücrel immünite azalır ve TH2-ilişkili humoral immüniteye kayma olur. Bu TH2 değişikliği, doku hasarlamaya potansiyeline sahip TH1/proinflamatuvar sitokinlerin fazla salınımından koruyucu özelliğe sahip olur. Bunun yanında GK'ler immunsupresif proinflamatuvar etkileri olan CRH salınımıyla da ilişkilidir (4). Glukokortikoidlerin immün sistem hücreleri üzerine etkileri aşağıdaki Tablo 2'de özetlenmektedir (2);

Tablo 2. Glukokortikoidlerin immün sistem hücreleri üzerine etkileri

Hücre tipi/İmmün mekanizma	Etkiler
Lenfosit	IL-2 ve diğer sitokinlerin inhibisyonuyla dolaşımdaki aktive ve proliferasyonunu azaltma, T hücre reseptör ekspresyonunu baskılama, apoptosise yoluyla lenfolizi uyarmak, NK hücre aktivitesini baskılamak, B hücre antikor üretimini baskılamak

Monosit	Dolaşımda monosit kemotaktik aktive faktör sayısını baskılamak, IL-1, IL-6, TNF- α ve doku plazminojen aktive faktör sekresyonu inhibisyonu, kollajenaz ve elastaz sentezini bozmak, makrofaj aktivasyonu ve antijen sunumunu baskılamak
Eozinofil	Dolaşımdaki sayısını ve hayatta kalma süresini azaltmak, IL-1 inhibisyonu ile endotelial yapışıklığı azaltmak
Bazofil	Dolaşımdaki sayısını azaltmak, histamin ve lökotrien salınımını bozmak, mast hücre genişlemesini baskılamak ve endotelial yapışıklığı azaltmak
Nötrofil	Dolaşımdaki sayıyı arttırmak, IL-1, IL-8 ve LT-B4 azalmasıyla kemotaksis baskılanması, endotelial yapışıklığı azaltmak
Sitokin profili	Fizyolojik dozlardan çok farmakolojik dozlarda proinflamatuvar T _{H1} sitokin profilini, antiinflamatuvar T _{H2} profiline çevirmek
Genel	Hücre adezyonu, marjinasyon ve migrasyonu baskılamak (2)

CRH

Bu hormon 41 aminoasit içeren bir nöropeptit olup, sistemik stres yanıtını düzenleyen başlıca hormondur. Hipotalamo-pitüiter-adrenal yol aktive olunca kan yoluyla, nörosensoryel ve limbik sinyaller veya TNF, IL-1 ve IL-6 gibi başlıca sitokinlerin inflamasyon bölgesine salınımı ortaya çıkar. Hipotalamik CRH salınımı sonrası ACTH ön pitüiterden salınır. Bu da adrenal korteksten GK (Kortizol)'lerin sistemik dolaşıma katılımına yol açar. Sonuçta HPA katabolik, anti-reproduktif ve immunsupresif etkileriyle immun bağımlı inflamasyonu sınırlamaktadır. Hipotalamik CRH üretim ve sekresyonu en proksimal sistemik HPA yol ucudur. Ayrıca CRH, CRH-R1'i aktive edip, pitüiterden proopiomelanokortin (POMC)-derive peptitler olan ACTH, MSH ve β -endorfin üretim ve sekresyonuna neden olmaktadır. Sonra ise ACTH, adrenal korteksten kortizol veya kortikosteron salınımına yol açarken, negative feedback mekanizma ile HPA baskılanmasına neden olmaktadır. Memeli derisi POMC eksprese edip, POMC-derive peptitlerden β -endorfin, ACTH, α -MSH ve β -lipokortin salgılayabilmektedir (1-3).

CRH'nın anti-inflamatuvar özellikleri:

CRH'un spontan aktif ve TNF uyarılmış granülosit mobilitesini baskılama, anti-inflamatuvar moleküller olan ACTH ve β -endorfinle lökosit üretimini baskılama, NK hücre aktivitesini azaltma ve T-lenfosit proliferasyonunu önleme özellikleri bulunmaktadır. *Slominski* ve ark, lökositlerin aktivasyon evresinin CRH yanıtını tespit etmede önemli olduğunu belirtmiştir ve proinflamatuvar mı yoksa anti-inflamatuvar mı olduğu bu evreye göre değiştiğini düşünmüşlerdir. İstirahat fazındaki

monositlerde CRH, IL-1 ekspresyonunu upregüle ederken, aktif monositlerde inhibe edebilmektedir (4).

Derideki periferik CRH ve CRH-R, bir kutanöz HPA sistemi mi?

CRH ve CRH-R deriyi içeren multipl ekstrakraniyal dokulardan eksprese edilip lokal fonksiyonlara sahiptir. CRH reseptörleri, hem santral hem de periferik, 7 adet transmembran domain içerir ve bu reseptörler aynı zamanda kalsitonin/VIP/GH-RH alt ailesi G protein-çift reseptörlerine aittir. CRH reseptörlerine bağlandığında yüksek afiniteyle adenilat siklaz aktivitesini uyarıp, cAMP seviyelerini artırır. Protein kinaz A-bağımlı yolları veya fosfolipaz C aktivasyonu ile inositol-1.4.5-trifosfatı aktive edebilir. *Slominski* ve ark, ACTH reseptör mRNA'ları (MC-2) ve steroid sentezinde zorunlu görevli 3 enzim normal ve patolojik insan derisinde eksprese edildiği ve HPA'taki gibi lokal CRH uyarımının melanosit ve dermal fibroblastlara yanıt verdiğini gözlemişlerdir. Bu durum deri stres yanıt sisteminin lokal kutanöz HPA- benzeri sistemle yönetildiğini göstermiştir. CRH ve reseptörleri, ilişkili peptidlerden ürokortin ve proopiomelanokortin-derive peptidler lokal olarak normal deri, normal siklusundaki kıl follikül epiteli, benign ve malign melanositik lezyonlar ve non-melanoma deri kanserlerinde eksprese edilmektedir. İnsan derisinde CRH-R1 daha çok CRH'un fenotipik etkileriyle ilişkili iken, CRH-R2 temel olarak adneksiyal lokalizasyonda kıl siklusu reseptörü görevindedir. Ultraviyole-B deride CRH üretimini arttırmaktadır. Tekrarlayan ultraviyole, normal ve malign kültüre deri hücrelerinde stabil CRH-R1 izoform oluşumunu ve hayatta kalımını artırır. Deri bu yüzden tam fonksiyonel periferik bir HPA sistemidir. Kıl follikülleri kortizol sentezleme ve fonksiyonel feedback kontrolüne sahiptir. İnsan derisi CRH ve ek olarak ürokortin mRNA ve proteinlerini eksprese edip, ürokortin II (streskopin-ilişkili peptit) mRNA ekspresyonları ve ilişkili reseptörleri de deride saptanmıştır (1, 2). Deride eksprese edilen nöropeptitler Tablo 3'de gösterilmektedir (6);

Tablo 3. Deride eksprese edilen nöropeptitler

Kaynak	Temel biyolojik etkileri
Deride bulunan ve dolaşımdaki deri hücreleri	Gastrin salgılatıcı peptit, somatostatin, NPY, atriyal natriüretik peptit, PHM/PHI, galanin, nörokinin, substans P, nörotensin, CGRP, VIP, bradikinin, kolesistokinin, endotelin, CRH, ürokortin, α , β , γ -MSH, ACTH, β -endorfin, enkefalin.
Sinir uçları	Substans P, nörokinin, nörotensin, CGRP, VIP, somatostatin, NPY, atriyal natriüretik peptit, gastrin salgılatıcı peptit, PHM/PHI, galanin, bradikinin, kolesistokinin, endotelin, CRH, ürokortin, α , γ -MSH, CRH, β -endorfin, enkefalin, dinorfin (6)

Keratinosit ve melanositlerde eksprese edilen hormon ve nörotransmitterler ile reseptörleri Tablo 4 ve 5'de belirtilmektedir (6)

Tablo 4. Keratinosit ve melanositlerde eksprese edilen hormon ve nörotransmitter reseptörleri

Hücre tipi	Reseptör özelliği
Keratinosit	CRH-R1, MC1-R, μ , δ -opioid-R, PRL-R, LH/CG-R, GH-R, CGRP-R, VIP-R, nörokinin-R, sınıf-2 PTH/PTHrP-R, vitamin-D-R, androjen-R, östrojen-R, glukokortikoid-R, mineralokortikoid-R, muskarinik-R, nikotinik-R, adreno reseptörler, glutamat-R, gastrin salgılatıcı peptit-R, NPY-R, purinoreseptörleri H1 ve H2 histamin-R, somatostatin-R, bombesin-R
Melanosit	CRH-R1, MC1-R, LH/CG-R, GH-R, CGRP-R, VIP-R, vitamin-D-R androjen-R, östrojen-R, glukokortikoid-R, muskarinik-R, adreno reseptörler, H2 histamin-R (6)

Tablo 5. Keratinosit ve melanositlerde eksprese edilen hormon ve nörotransmitterler

Kompartman	Hormon ve nörotransmitter peptitler
Epidermis	Vitamin D, PTHrP, androjen, T3, L-DOPA, katekolaminler, asetik kolin, serotonin, glutamat, aspartat, CRH, ürokortin, α , β , γ -MSH, ACTH, β -endorfin, enkefalin, TRH.
Dermis ve deri ekleri	Vitamin D, PTHrP, östrojen, androjen, L-DOPA, serotonin, glutamat, aspartat, CRH, ürokortin, α , β , γ -MSH, ACTH, β -endorfin, enkefalin, GH, histamin katekolaminler, asetil kolin (6).

Deride POMC ekspresyonu

MSH deride tespit edilen ilk POMC peptit olup, POMC geni ile ACTH ve β -endorfin üretimi de yapılmaktadır. Tablo 6'da POMC geni ve POMC peptit üretimi saptanan deri hücreleri belirtilmektedir (4);

Tablo 6. POMC geni ve POMC peptit üretimi saptanan deri hücreleri

Hücre tipi	POMC RNA	POMC peptitler
Epidermal keratinositler	+	Vitamin D, α , β , ve γ -MSH, ACTH, β -endorfin ve β -lipotropinler (LPH)
Foliküler keratinositler	+	α , β -MSH, ACTH, β -endorfin
Epidermal melanositler	+	α , β -MSH, ACTH, β -endorfin
Foliküler melanositler	Yapılmadı	-
Dermal nevositler	+	α , β -MSH, ACTH, β -endorfin
Sebositler	+	α , β -MSH, β -endorfin
Ter bezi hücreleri	Yapılmadı	α , β , γ -MSH
Langerhans hücreleri	+	α -MSH, ACTH
Monositler	+	α -MSH, ACTH
Makrofajlar	+	α -MSH, ACTH
Lenfositler	+	α -MSH, ACTH
Fibroblastlar	+	Yapılmadı
Adipositler	Yapılmadı	Yapılmadı
İskelet kası	Yapılmadı	ACTH
Düz kas	Yok	Yok
Sinirler	Yapılmadı	α , γ -MSH, ACTH (4)

Deride POMC gen ekspresyon modülatörleri ile melanokortin ve opioid reseptör ekspresyonu ilişkili bilgiler Tablo 7 ve 8'de verilmiştir;

Tablo 7. Deride POMC gen ekspresyon modülatörleri

Ajan	POMC Üretimi
1.Sitokin ve büyüme faktörleri:	(mRNA ve/veya peptit)
IL-1	Uyarılır
TNF- α	Uyarılır
Endotelin-1	Uyarılır
TGF- β	İnhibe edilir
2-Psikososyal faktörler:	
Ultraviyole	Uyarılır
Dibütiril cAMP	Uyarılır
TPA ve PMA	Uyarılır
L-Dopa	Uyarılır
Deksametazo	İnhibe edilir (4)

Tablo 8. Deride melanokortin ve opioid reseptör ekspresyonu

Hücre tipi	MC Reseptörü	Opioid reseptörü
Epidermal keratinositler	MC-1	μ - opiat reseptörü
Foliküler keratinositler	MC-1	μ - opiat reseptörü
Epidermal melanositler	MC-1, MC-2	Yapılmadı
Foliküler melanositler	MC-1	Yapılmadı
Dermal nevositler	MC-1	Yapılmadı
Sebositler	MC-5	μ - opiat reseptörü
Ter bezi hücreleri	MC-1, MC-5	μ - opiat reseptörü
Endotelial hücreler	MC-1	Yok
Langerhans hücreleri	MC-1	Yapılmadı
Monositler	MC-1	Yapılmadı
Makrofajlar	MC-1	Yapılmadı
Lenfositler	MC-1	Yapılmadı
Fibroblastlar	MC-1	Yok
Adipositler	MC-2, MC-5	Yok (4)

Atopik dermatit ve psoriasisli hastaların serumunda β -endorfin seviyelerinde artış bulunmuştur. Ayrıca μ -opiat reseptörleri, β -endorfin tarafından downregüle edilir ve antagonisti olan nalokson karaciğer hastalığı kaşıntısı tedavisinde faydalıdır (4).

POMC Peptitlerin Fenotipik Etkileri:

1-Pigmenter sistem: Melanokortinler pigmentasyon uyarıcısı olup, ACTH, α -MSH ve β -MSH' in yüksek, γ -MSH'in ise düşük etkisi bulunmaktadır.

2-İn vivo melanojenik etki: α -MSH feomelaninden, ömelanine dönüşü neden olmaktadır.

3-Epidermis: α -MSH hücre proliferasyonunu uyarıp, 70-kDa HSP ekspresyonunu baskılar, IL-10' u uyarıp, IL-1 ve IL-8 üretimini azaltır. β -MSH ise anajen-4 epidermal keratinosit proliferasyonunu inhibe ederken, α -MSH telojen evreyi inhibe etmektedir. ACTH ise epidermal keratinosit DNA sentezini baskılar.

4-Dermis: Dermal fibroblastlar α -MSH için hedeftir ve α -MSH kollajenaz/matriks metalloproteinaz-1 aktivitesi ve sentezini doz bağımlı olarak artırır. Ayrıca fibroblastlardan IL-8 salınımını

uyarıırken, IL-1 eklenmesi bu durumu baskılar. VCAM ve ICAM aktivasyonunu düzenleyip, endotelial fonksiyonlara katılır.

5-İmmun sistem: α -endorfin, ACTH ve α -MSH (en geniş etki kapasitesine sahip) gibi POMC peptitler immunsupresif etkilere sahiptir. α -MSH sistemik ve topikal kontak hipersensitiviteyi baskılar. Bu yüzden kontakt dermatit, atopik dermatit, astım, otoimmün hastalıklar ve organ naklinde potansiyel tedavi ajanı olabileceği düşünülmektedir. Deri tümörleri fazla POMC senteziyle, immün sistemden kaçabilmektedir. Ultraviyole, α -MSH ekspresyonunu uyarıp lokal ve sistemik immunsupresyona neden olmaktadır.

6-Kıl: ACTH anajen evreyi uyarır ve/veya uzatabilmektedir.

7-Sebase bezler: ACTH ve α -MSH sebotropik etkiye sahiptir. Sebum sekresyonu, lipojenez ve balmumu ile sterol ester sentezi artışına yol açmaktadır (4).

Deride nöroendokrin stres-ilişkili diğer sinyaller; Prolaktin, melatonin ve katekolaminler:

İntrakutanöz sistemik HPA yola eşdeğer ek nöroendokrin aktivite de kutanöz stres yanıtında yer almaktadır. Örneğin fare derisi ve kıl follikülünde, yakın zamanda ise insan kıl follikülünde psikolojik stres yanıtı boyunca artan seviyelerde prolaktin eksprese edildiği gözlenmiştir. Deri ve pilosebase ünite tam bir lokal serotonin/jirik/melatonin/jirik sistem özelliği gösterir ve etkili reaktif oksijen temizleyici nörohormon olan melatonin sentezleme kapasitesine sahiptir. Pituitar-tiroid yol hormonları da deride eksprese edilirken, psikolojik stres yanıtı olarak intrakutanöz katekolamin sentezi de gösterilmiştir (1).

Melatonin:

Melatonin, bir metoksindol olup, deride epidermis, dermis, kan damarları, mast hücreleri ve kıl follikülünde triptofandan üretilip metabolize edilmektedir. Melatonin reseptör-bağımlı veya bağımsız deriyi oksidatif strese ve ultraviyole hasarına karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır. Topikal olarak uygulandığında ultraviyole eritemini ve deri hasarını önler. Endojen melatonin deride stres yanıtı için önemli bir efektördür ve deri bütünlüğünün devamında önemlidir. Eskiden renk açıcı olarak kullanılan melatoninin onkostatik ve anti-aging özellikleri bulunmaktadır. Ayrıca in vivo detoksifikasyon, oksidatif hasar önleme, antiapoptotik, antijenotoksik ve antimutajenik etkileriyle, mitokondriyal düzenleme özelliği tespit edilmiştir. Kurbağalarda deri rengini açıcı özellikleri gösterilmiş olup, α -MSH etkisini önleyerek bunu sağlayabilmektedir. Mevsimsel deri rengi değişimi ve kıl büyüme hızını da düzenler. Lokal uygulamada melanin sentezini inhibe eder. Androjenik alope-side topikal kullanımı faydalı olabilir. Anti-tümör etkisiyle metastatik melanomda adjuvan tedavi ajanı olarak kullanımı düşünülmektedir. Anti-apoptotik etkisiyle X-ışını, cerrahi ve termal hasarlarda etkili olabilir. Dermal kollagen üretimini ve depolanmasını inhibe edebilmektedir. Kutanöz vasküler per-

meabilite artışını baskılayıp, anjiyogenezi ve yara iyileşmesini hızlandırır. Topikal veya intraperitoneal melatonin uygulaması, bası ülseri gelişimini azaltıp, iyileşmesini arttırabilmektedir. Androjenetik alopesi, pigmentasyon hastalıkları, prekanseröz lezyonlar veya melanom, skuamöz hücreli kanser gibi deri malignitelerinde kullanımı mümkün olabilir (1, 7).

Prolaktin:

Prolaktin eksikliği timik atrofi ve lenfopeni gibi immün sistem anormalliklerine yol açar ve bu durum hipofiz nakliyle geri döndürülebilmektedir. Prolaktin artışı ise GK' e maruz kalmış timositlerde apoptosisi antagonize eder. Bu durum stres boyunca artan GK ile birlikte artmış prolaktin T lenfosit fonksiyonlarını ve hayatta kalımını sağlar. Prolaktin beyin-deri yolunda görevli bir medyatör olup, keratinositler, fibroblastlar, kıl follikülü, sebase bezler ile ter bezlerinde eksprese edilir. Sistemik olarak hormon, lokal olarak ise sitokin görevindedir. Sekresyonu seksüel dimorfizm gösterdiği için, otoimmün hastalıkların kadınlarda sık görülmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Anjiyojenik ve anti-anjiyojenik özellikleri var. Timik epitelyal hücreler, timositler, lenfositler ile makrofaj aktivasyonu ve diferensiyasyonu sağlar. Nöroendokrin-immün ağın bir parçası olarak spesifik sitokin salınımını uyarır. Prolaktin sebum üretimini ve sebosit proliferasyonunu uyarır. Bu yüzden Parkinsonlularda sebore ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda kıl büyüme fazlarını düzenlemektedir ve otokrin kıl büyüme modülatörüdür. Strese bağlı yara iyileşmesini ve anjiyogenezi düzenleyici etkisi var. Hipofizektomi ve prolaktin antagonistleri geç tip hipersensitivite reaksiyonunu baskılar. Prolaktin stres yanıtı olan GK'leri inhibe edip, GK indüklenmiş lenfosit apoptosisini önler ve hemorajik şoka karşı koruyucudur. Stres boyunca immunitenin dayanıklılığını sağlayabilir. Psoriasisde kan prolaktin düzeyleri artar ve prolaktinomada kötüleşip bromokriptin tedavisiyle düzelebilir (1, 8).

Prolaktin ile ilişkili hastalıklar:

- Psoriasis patogenezi anjiyogenezi arttırması, keratinosit proliferasyonunu indüklemesi, T lenfositlerin IFN- γ üretimini arttırması nedeniyle katkıda bulunabilir.
- Prolaktin, siklosporin ile T lenfositler üzerinde aynı reseptöre bağlandığından dolayı, bromokriptin veya diğer dopaminergik ajanlarla birlikte daha düşük doz siklosporin tedavisi verilebilmesine olanak sağlayabilir.
- Sistemik lupus eritematosus, Reiter sendromu, sistemik skleroz, romatoid artrit, diyabet, Addison hastalığı ve otoimmün tiroid hastalıklarında prolaktin düzeyleri artmaktadır.
- Sistemik lupus eritematosusta hastalık aktivitesiyle ve anti-DNA titresiyile prolaktin düzeyleri koreledir. Bromokriptin bu yüzden tedavi edici olabilmektedir.
- Sistemik sklerozda ise hastalığın süresi ve deri

sertliğinin yaygınlığıyla prolaktin düzeyleri koreledir.

- Behçet hastalığı ve hastalığın aktivitesiyle koreledir. Postpartum Behçet hastalığı aktivasyonu bromokriptin ile önlenmiştir.

- Prolaktin B lenfositler üzerinde anti-apoptotik olup, antijen ve mitojenlere proliferatif yanıtı arttırarak immunglobulin ve antikor üretimini yükseltir. İnterferon- γ ve IL-2 sentezini TH1 lenfositlerden ve dendritik hücrelerden arttırabilmektedir (8).

Katekolaminler:

Kardiyovasküler, respiratuvar, gastrointestinal, renal sistemler ve endokrin fonksiyonlar bazal durum ve stres boyunca sempatetik ve parasempatetik uyarıma maruz kalmaktadır. Sempatik sistem aktivasyonu ile noradrenalin salınımı sonucu taşikardi, takipne, terleme ve solukluk gibi 'fight or flight' olarak adlandırılan "dövüş veya kaçış" belirtileri gözlenir. Lenfoid organlar başlıca noradrenerjik sinir lifleri tarafında innerve edilmektedir ve immun sistem bu yüzden sempatik sinir sistemi ve katekolaminler tarafından bölgesel, lokal ve sistemik seviyelerde kontrol edilmektedir. Örneğin lenfositler adrenerjik reseptörler eksprese eder ve katekolamin uyarımına yanıt olarak lenfositoz gelişip lenfosit trafığı, dolaşımdaki miktarı ve sitokin üretimleri etkilenir. Sempatik disregülasyon juvenil romatoid artrit gibi otoimmun hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (1).

Seks hormonları:

Östrojen immun modülasyonda önemlidir ve çoğu otoimmun hastalık 2-10 kat olmak üzere kadınlarda sık gözlenmektedir. Overektominin inflamatuvar artrite neden olabileceği gösterilmiştir. Cinsiyet, mens ve östrojen replasman tedavileri HPA'ı etkileyebilmektedir (9).

NGF (Sinir büyüme faktörü):

Stres ilişkili klasik nörohormonlar olan HPA oyuncuları (CRH, ACTH ve kortizol), prolaktin ve katekolaminler dışında NGF stres yanıtında önemli bulunmuştur. Peptiderjik ve sempatetik nöron aksonlarında önemli trofik faktör olmasının yanı sıra, potent immunomodulator olarak nöronal hücreler, glia ve immun hücreler arasında görevi bulunup, vasküler endotele monosit/makrofaj migrasyonunu kolaylaştırdığı tespit edilmiştir (1).

Deri innervasyonu ve nörojenik inflamasyona stres yanıtı:

Deri fazla sinir lifi alt grubu içerip, yoğun olarak innerve edilmektedir ve santral veya periferik uyarılara daha fazla nöronal medyatör salgılayabilir. Deri sinir lifleri aynı zamanda nöronal medyatörlerden, duyuşal nöropeptid SP veya nörotrofin NGF stres yanıtı olarak salgılayabilir (1).

Anjiyogenez:

İn vivo, CRH salgılayan insan epitelyal hücrelerinin çıplak farelere subkutan inokülasyonu belirgin olarak anjiyogenez ve tümör büyümesini arttırmıştır. İn vitro, insan CRH spesifik olarak endotelial kemotaksisi CRH reseptör-bağımlı mekanizma ile uyarır. Bununla birlikte, in vitro CRH-R2 aktivasyonu, vasküler düz kas proliferasyonu ile VEGF salınımını inhibe edip, kapiller tüp oluşumunu baskılar. İn vivo fonksiyonel CRH-R2 eksik fareler hipervaskülarize olmuştur. Bu sonuçlarla CRH reseptörlerin anjiyogenezde paradoksal fonksiyonları olup, pro-anjiyojenik etkilerinin CRH-R2' reseptörü dışı reseptörlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. CRH yeni sentezlenen VEGF salınımı uyarmaktadır. Bu etkisi CRH-R1-bağımlı adenilat siklaz aktivasyonu ve intrasellüler cAMP artışı yoluyla ortaya çıkıp, triptaz, histamin, IL-6, IL-8 veya TNF- α salınımıyla ilişkisizdir. Bu bilgi mast hücrelerin CRH-R1 aktivasyonu yoluyla inflamatuvar sürece allerjik uyarı veya degranülasyon olmadan katıldığını gösterir (1).

Direk immun hücreler üzerine etkileri:

CRH immun fonksiyonlar üzerine HPA aktivasyonu ve GK sekresyonuyla indirekt etkilere sahiptir. İmmun hücreler üzerine de indirekt etkilere de sahiptir; CRH monositlerden IL-1, lenfositlerden IL-2 ve mononükleer hücrelerden IL-6 sekresyonunu uyarmaktadır. Lenfosit proliferasyonu, IL-2 reseptör ekspresyonu, mononükleer lökositlerin kemotaksisi ve nötrofil transmigrasyonunu uyarıp, makrofajlardan serbest oksijen radikalleri üretimini arttırır. İmmun hücreler üzerindeki direk etkisi, santral CRH salınımı, HPA aktivasyonu ve kortikosteroid salınımının tersine bir etkidir (2).

Mast hücreleri:

İntradermal CRH mast hücre degranülasyonu ile deri vasküler permeabilitesini arttırmaktadır. Akut stres immobilizasyonu deri CRH seviyelerini arttırıp, mast hücre bağımlı vasküler permeabiliteyi tetikler ve H1 reseptör antagonistleri bunu önler (1-3).

Mast hücreleri psoriasis ve ekzema gibi deri hastalıkları gelişiminde etkilidir ve CRH-bağımlı mast hücre aktivasyonu stres ilişkili kutanöz inflamatuvar hastalıkların etyolojisinde önemlidir. Son yapılan bir çalışmada mast hücresi eksik knockout farelerin stresle uyarılan periferik CRH, vasküler permeabilite ve IL-6 artışı yapamadıkları gösterilmiştir. Stresle-indüklenen intrakraniyal mast hücre degranülasyonu önceden verilen spesifik anti-CRH immun serum ile tamamen inhibe edilebilmiştir. CRH-indüklenmiş mast hücre aktivasyonu immun-bağımlı inflamatuvar hastalıklarda önemlidir. Deneysel uyarılan hayvan kontakt dermatit modelinde, günlük akut ayak şok stresinde epidermal kalınlaşma ve dermal mast hücre sayılarında artış görülüp, bu durumun spesifik non-peptid CRH-R1 antagonisti olan CRA1000 intraperitoneal olarak önceden verildiğinde önlediği ve CRH-R1' in ratlardaki kronik kontakt dermatitin stres-ilişkili aktivasyonuna yol açtığını göstermiştir (3).

İnsan mast hücreleri mast hücre salıncılar ve diğer medyatörler tarafından aktive edilmektedir. Bunlar arasında stres hormonları olan ACTH ve CRH yer alıp, deri mast hücreleri 5 CRH-R1 reseptör isoformu gibi CRH-R2 α da eksprese etmektedir. Kıl folikülleri yanı sıra, deri mast hücreleri beyin dışında en zengin CRH kaynağı olabilmektedir. Bundan dolayı deri mast hücreleri yalnızca hayli sensitif klasik stres hormonu aktivitesi modülasyonu değil, aynı zamanda en azından CRH gibi anahtar stres hormonu üretimi de yapar (2).

Stres ile uyarılan mast-hücre degranülasyonu, kaşıntı yapan prototipik mast-hücre ürünü, histamin, santral sinir sisteminde ağrı uyarımından farklı bir duyuya neden olur. Bundan dolayı stresle-indüklenen mast-hücre degranülasyonu erken ve baskın santral sinir sistemi etkileriyle stresle uyarılan proinflatuvar olayları başlatabilmektedir (3).

Mast-hücre aktivasyonu allerjik ve anaflaktik reaksiyonlarda anahtar olup, 50 üzeri biyolojik olarak potent molekül ve çoğunlukla sitokin sentez ve salgılaması sağlar. Bundan dolayı mast hücreleri kolayca inflamasyon başlatan vazodilatasyon, vasküler endotelial molekül ekspresyonu ve kemoatraksiyon gibi doku etkilerine sahiptir. Mast hücrelerinin doğal immunitede rolü de bulunmaktadır. Vazodilatör, anjiyojenik, proinflatuvar ve nörodüyarlandırıcı medyatörlerden histamin, heparin, kininler, VIP gibi nöropeptitler, kimaz ve triptaz gibi proteazlar, kemoatraktanlar, sitokinler, büyüme faktörleri, lökotrienler, prostaglandinler, nitrik oksit, kök hücre faktörleri ve VEGF salgılar. En çok bulunan mast-hücre medyatörü triptaz, mikrovasküler göllenme, proteinaz aktive reseptör aktivasyonu, inflamasyon, nöropeptit prekürsörleri aktivasyonu ve direkt proteolitik hasara yol açar. Mast hücreleri özellikle tümör nekrosis faktör ve IL-6' dan zengin olup, her ikisi de inflamasyon ve psikolojik, kimyasal, mekanik ve oksidatif stres ile uyarılan lokal inflamatuvar süreçte yanıtı neden olur (2).

Mast hücreleri nöron ucuna yakın perivasküler alanlarda yoğun olup, mast hücreleriyle nöronlar arasında fonksiyonel ilişki saptanmıştır. Mast hücreleri aynı zamanda antidromik sinir uyarımıyla aktive olur ve trigeminal veya servikal ganglion uyarımı nöropeptit sekresyonuna yol açar. Substans P(SP)-reaktif lifler mast hücrelerine yakın bulunur ve duysal afferentlerden SP salınımı mast-hücre sekresyonunu in vivo uyandır (2).

Anafilaktik reaksiyonlarda, (Herbiri 1,000 nm çapında) çoğunlukla 500 sekreteruar granülden medyatör salınımı oluşurken, mast hücreleri bireysel granül salımı da sağlayabilir. Mast hücreleri degranülasyon olmaksızın da bazı medyatörler salabilme yeteneğindedir. Bu fenomen ilk olarak biyojenik aminlerden ve son olarak prototipik inflamatuvar sitokin IL-1 ve IL-6 yanıtında gösterilmiş olup, histamin veya triptaz olmaksızın her biri 50-70 nm çapında küçük veziküllerle salınımı gösterilmiş. Bu seçici medyatör salınımı stres yanıtı, anjiyogenez ve kanser büyümesi gibi değişik süreçlerde oluşabilir. Akut strese yanıt olarak serum IL-6 artışı, tamamen mast hücre bağımlıdır. Bu gibi seçici mast-hücre medyatörleri salınımı degranülasyon

olmadan elektron yoğun granüler çekirdek halinde aktivasyon olarak tanımlanmaktadır (3).

Melanositler:

Melanositlerin kutanöz homeostazda düzenleme görevleri vardır. İnsan melanositleri propiomelanokortinden β -endorfin, CRH ve endojen opiatları ile reseptörlerini sentezler. Melanositler klasik stres nörotransmitterleri olan nöropeptit ve hormonlar salgılayıp bunların reseptörlerini eksprese eder ve UV, biyolojik faktör veya stresle bu durum düzenlenmektedir. Örnek olarak katekolamin, serotonin, N-asetil-serotonin, melatonin, proopiomelanokortin-derive adrenokortikotropik hormon, β -endorfin veya melanosit-stimule edici hormon peptitleri, kortikotropin salgılayıcı faktör, ilişkili ürokortinler ve kortizol ve kortikosteron gibi kortikosteroidlerle prekürsörleri salınır. Bu üretim rasgele olmayıp, HPA, serotoninergik, melatoninergik ve katekolaminergik sistemler gibi hiyerarjiktir. Nöroendokrine aktivite melanogenezde üretilen ve sekrete edilen, L-DOPA veya derivelerini içeren, tüm dolaşıma katılan bir durumdur. Bu durum melanositlerin, sadece nöroendokrin hücreler olmayıp, global homeostasisi etkilediklerini de göstermektedir (2, 10).

Lökositler:

Akut stres lökosit infiltrasyonunda artışa neden olmaktadır (11).

Stresin keratinositler – kollajen immunomodülasyon ve farklılaşma-büyüme üzerine etkileri

CRH sitokin üretimini düzenleyerek, büyüme ve farklılaşma değişiklikleri de sağlar. CRH'nın keratinosit farklılaşması üzerine etkisi CRH-R1 aktivasyonu yoluyla sıralı sinyal iletimi kaskadını takiben erken diferansiyasyon ve hücre proliferasyon inhibisyonu G0/1 fazında durması ortaya çıkar. Bu sinyal yolağı ardışık fosfolipaz C, protein kinaz C, aktivatör protein 1 ve p16 (jun-D içeren) aktivasyonunu sağlar. Keratinosit diferansiyasyon kaybı sonucunda derinin sub-optimal bariyer fonksiyonu sağlanarak, derideki CRH ve CRH-R1' in koruyucu etkisi ortaya çıkmaktadır. Stres dermal kollajen degradasyonunu hızlandırıp, üretimini inhibe eder. Epidermal bariyer iyileşmesini yavaşlatıp, bakteriyel infeksiyonlara meyile neden olur (12).

Klotho

Oksidatif stres düzenlemede görevli yaşlanma önleme genidir. Yaşlanma, fosfat/vitamin D metabolizması, kanser ve kök hücre biyolojisinde önemli bulunmuştur (13).

CRH ve Lokus seruleus/Norepinefrin Kontrolü:

Hipotalamik CRH ve santral katekolaminergik nöronlar birbirlerini resiprokal innerve ve aktive eder. Otoregülatör (-) feedback loopları CRH ve CRH nöronları ile norepinefrin ve lokus seruleus/norepinefrin nöronları arası bulunmaktadır. Hem CRH hem de lokus seruleus/norepinefrin nöronları serotonin ve asetilko-

lin gibi nörotransmitterler ile aktive, GK, GABA, ACTH ve bazı opioid peptitler tarafından inhibe edilmektedir. Ayrıca multipl (+) ve (-) feedback loopları inflamasyon bölgesindeki inflamatuvar sitokinlerle, hipotalamus, pituitar, adrenal, CRH, ürokortin ve steroid hormonlar arasında bulunmaktadır. Bu sistem sistemik stres yanıtını uygun seviyede tutup homeostaz sağlar (1-3).

Lokal nöroendokrin deri yolu

Lokal nöroendokrin deri yolu stresörlere karşı klasik HPA gibi koruma sağlar. Bu yolun efektörleri olan CRH, ürokortin ve POMC peptitler cilt pigmentasyonu, immun, epidermal, dermal ve adneksiyal sistemleri düzenleyicidir. Ultraviyole ışığı, biyolojik veya kimyasal stresler çeşitli yollarla CRH ve POMC-derive mesaj üretimini tetikler ve çevresel streslere lokal yanıt yaratır. Bu kompleks yanıt kortizol ve/veya kortikosteron ile deride lokal olarak feedback inhibisyona uğrar. Deri adrenal ve adrenal benzeri GK sentezi için gerekli moleküler maddeleri eksprese eder. Spesifik olarak deoksikortikosteron, kortikosteron ve kortizolün deride in vitro üretimi gösterilmiştir. Bu yüzden CRH, klasik HPA' taki gibi CRH-R1' i aktive edip, cAMP birikiminin uyarımı ve ACTH üretimini artırarak melanositlerde kortizol ve kortikosteron, fibroblastlarda kortikosteron, saçlı deri kıl follikülünde ise ACTH ve kortizol artışına yol açar (1).

Periferik CRH bir immunomodülatör medyatör olarak periferik dokularda eksprese edilip üreme siklusu, gebelik ve normal kıl gelişimi gibi fizyolojik fonksiyonlara katılır. Santral immunosupresif özelliklerinin tersine proinflamatuvar bir ajan olarak görevi bulunmaktadır. Bu durum periferik veya 'immun' CRH tanımına yol açarak direkt immunomodülatör rolüyle otokrin veya parakrin inflamasyon medyatörü rolünü göstermektedir. CRH' nın immunonötralizasyonu kimyasal indüklenen akut aseptik inflamasyon modelinde (spesifik CRH anti-serum) inflamatuvar yanıtta supresyona yol açmıştır. CRH-eksik knockout farelerde, periferik CRH' nın inflamatuvar yanıt için gerekli olduğu tespit edilmiştir. İmmun CRH erken inflamasyon evrelerinde, immun hücrelerden çok periferik sinirlerden kaynaklanmaktadır. Periferik CRH ve reseptörleri antiinflamatuvar etkilere de sahiptir. Lokal CRH enjeksiyonları inflamatuvar ödem oluşumunu önleyebilmektedir. Sistemik CRH ve ürokortin hipotansiyona yol açar ve non-spesifik mekanizmalarla inflamatuvar ödemi azaltır. CRH' nın anti-ödem etkisi direkt endotelial hücreler üzerine etkisi veya nöronal ve hücre salınımının baskılanıp endotelial hücre ve postkapiller venüller üzerinde inhibisyon yapması nedeniyle olabilir. Son bir çalışmada siyatik sinir ligasyonu serotonin ile indüklenen ödem, CRH' nın önleyici etkisini zayıflattığı gösterilmiş ve CRH' nın anti-inflamatuvar etkinliğinde nöronal mekanizmaların da etkili olduğunu göstermiştir (2, 3).

Stres, HPA ve İmmunité İlişkili Hastalıklar

Seyle 1936 yılında, ratların stresörlere maruziyetinde adrenallerin şiştiği ve timus ile lenf nodlarının büzülüğünü göstermiştir. Kendall ve Reichstein ise 1940' ların sonunda kortizolü izole

edip, immun organları baskıladığını bulmuştur. Hench ve ark. ise kortizolün romatoid artritte etkinliğini göstermiştir. Chrousos ve ark., HPA' in sistemik stres yanıtının, efektör kısmı olup, immun bağımlı inflamatuvar yanıtta çok önemli olduğunu göstermiştir (14).

Stres ve deri: çalışma konseptleri

Psikolojik stresin deri dengesi üzerindeki etkileri farelerde araştırılmıştır. Bir modelde, ses stresine maruziyetin değişik organlarda immun toleransı şiddetle bozduğu, örneğin Th1/Th2 sitokin oranını, indolamine 2,3-dioksijenaz ekspresyonunu etkilediği, CD4+CD25 regülatör T hücrelerin oluşmasına yol açtığı bulunmuştur. Üstelik, lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1' in stres algılama için anahtar periferik kan belirteci olduğu tespit edilmiştir. Bu stres modelleri geniş olarak nöroimmunolojik stres araştırmaları, örneğin stresin bronşiyal hiperreaktivite veya deneysel kolit üzerine etkisi incelenmiştir. Bu modeller, stresin şiddetli deri inflamasyonunu uyarması, kıl büyümesini etkilemesi veya deneysel atopik dermatit uyarmasını ispatlamıştır. Tamamlayıcı rodent stres modelinde, ayak şokuna maruz farelerde saç büyümesinde baskılanma gösterilmiştir (1).

Farelerde kronik psikolojik stres ve ses stresi nörojenik deri inflamasyonunu uyarıp NGF ekspresyonunu arttırmaktadır. Ayrıca upregüle perifolliküler mast-hücre degranülasyonu, perifolliküler antijen sunucu hücre birikimi, bundan dolayı kıl büyümesinde inhibisyon ve proliferasyonda azalma, kıl follikül keratinositlerinde apoptosis artışı ve prematür kıl follikül regresyonu ortaya çıkmaktadır (2).

Fonksiyonel mast hücre veya nörokinin-1 reseptör yokluğu ve nörokinin-1 reseptör blokörleri varlığı veya NGF-nötrale edici antikorlar ile ses stresine karşı prematür katajen giriş, nörojenik deri inflamasyonu ve keratinosit apoptosisi önlenmektedir. Stres maruziyeti yalnız intrakutan SP+ sinir lifi upregülasyonu değil, aynı zamanda dorsal kök gangliyon SP immunoreaktivitesini arttırmaktadır. Bundan dolayı psikolojik stres hiyerarşik olarak organize bir kaskadı aktive ederken, NGF, SP ve mast hücreleri anahtar rol oynamaktadır.

NGF ve/veya SP mast-hücre aktivasyonu antijen sunucu hücre migrasyonu gibi inflamatuvar olayları tetikleyebilmektedir. Gerçekte NGF direkt mast hücre aktivasyonunu fonksiyonel nörotröfin reseptörleriyle sağlayıp, kutanöz nörojenik inflamasyonu başlatmaktadır. Üstelik stres yanıtıyla mast hücreleri triptaz ve triptasin gibi proteinazları salgılayıp, sonradan ek sitokin salınımı, hücre migrasyonu, lökosit ve endotelial-hücre aktivasyonunu tetikler. Triptaz salınım yapan mast hücrelerinin, proteinaz-aktive reseptör-2-eksprese eden hücreler olan keratinositler, dermal endotelial hücreler ve C lifleri yakınlarında inflamasyon boyunca saptanmıştır (15).

Bu mekanizmalar belki de sinerjistik olarak NGF ve SP ile birlikte nörojenik inflamasyon kaskadını upregüle edebilir. Üstelik diğer nöropeptidlerin, örneğin CGRP salınımı stres maruziyeti

boyunca upregüle olup, sonradan proteinaz-aktive reseptör aktivasyonu sağlanır. Üstelik NGF, HPA yolda da görev alır. Bundan dolayı stres-indüklenmiş nörojenik deri inflamasyonu HPA yolu etkileyip, davranışsal etkileri veya yüksek stres algılama durumuna yol açar (1).

Stres yanıtı ile hastalık ilişkileri:

Romatoid artrit, hipotiroidi, sistemik lupus eritematosus, Sjögren sendromu, allerjik astım, atopik dermatit, fibromiyalji, atipik depresyon, mevsimsel affektif hastalık, Crohn hastalığı ve kronik yorgunluk sendromunda hiporesponsif HPA anormallikleri gösterilmiştir. Bu durum psoriasis gibi inflamatuvar deri hastalıklarında da önemlidir ve psoriasis hastalarının %60 kadar psikolojik stresin hastalıkları tetiklediği veya kötüleştirdiğini belirtmektedir. Endişe düzeyleri fazla olan hastaların tedaviye daha kötü yanıt verdiği ve kognitif-davranışsal tedavinin tedavi yanıtını arttırdığı gösterilmiştir. Akut stres hipokortizolik yanıt oluşturarak psoriasis hastalığını aktive edebilmektedir (14).

Stresle oluşan deri kök hücre hasarı:

Kutanöz stres yanıtı, deri homeostasis ve rejenerasyonunda görevli deri hücrelerini etkilemesi çalışmalarından biri piloseb ünitenin idamesinde önemli kıl follikülü epitelyal kök hücrelerinde yapılmıştır. Ses stresi farelerde kıl follikülü bulge bölgesinde apoptotik hücreleri upregüle edip, yoğunluğunu arttırmış ve potensiyel otodestruktif perifolliküler hücre infiltrasyonunda temel olarak aktive makrofajlar kıl follikülü epitelyal kök hücre bölgesinde tespit edilmiştir. Kıl follikülü programlı organ silinmesinde irreversible hasarlanma riski altındadır. Teorik olarak, stres melanosit kök hücrelerini etkiler, örneğin stresle indüklenen saç beyazlaşması veya alopesi areata durumunda, epidermiste depigmentasyon olup vitiligo meydana gelir. Bu hastaların bir kısmında psikosomatik stres aktivasyonu tespit edilmektedir (1).

Stres ve otoimmün hastalıklar:

CRH otoimmün tiroid hastalığında tiroid dokusunda gösterilmiştir. CRH gen polimorfizmi romatoid artrit ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular bu nöropeptidin otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceğini göstermiştir. CRH gen polimorfizmi ise psoriasis ile ilişkisiz bulunmuştur. CRH-R1 stres-ile tetiklenen kronik kontak dermatitli ratlarda tespit edilmiştir. Psikolojik stresle tetiklenen alopesi areatada kıl follikül çevresinde CRH-R2 ekspresyonu artışı da ortaya çıkmaktadır. Kontakt dermatit ve kronik ürtikerli hastalarda CRH-R1, ekspresyonunda artış meydana gelmektedir (5).

Psoriasis ve psoriatik artrit:

Psoriasis, nörojenik yolaklar hastalıklı ilişkilendirilmiştir. Psoriasis ve psoriatik artritte duyuşal denervasyon alanlarında deri eklem hastalığının olmadığı tespit edilmiştir. Nörojenik mekanizmalar psoriasisde proinflamatuvar özellik taşıyabilir (14).

Lokal üretilen CRH psoriatik artrit ve romatoid artritte sitokin ağında anahtar bir bileşiktir ve inflame siynoviumda CRH reseptör subtipleri, vasküler endotelial hücreler ve perivasküler mast hücrelerinde CRH-R1a ekspresyonu upregüledir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile CRH-R1a mRNA seviyeleri inflame psoriatik artrit ve romatoid artrit siynoviumlarında yüksek bulunurken, normal siynovial dokuda saptanmamıştır. CRH-R1a mRNA seviyeleri psoriatik artritteki vasküler dokularda romatoid artrite göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. CRH, anjiyogenez veya mast hücre etkileriyle belirgin vasküler değişiklikler gösteren psoriatik artritte romatoid artrite oranla daha fazla potansiyel öneme sahiptir (2).

Psoriatik deride de belirgin vasküler değişiklikler tespit edilmiştir. Direk CRH-R1 tutulumunun inflamatuvar artrit patogenezinde rolü rat modelinde adjuvan-indüklenmiş artrit yaratılarak gösterilmiştir. Kronik intraperitoneal CRH-R1 antagonisti antalarminin belirgin olarak progresif inflamatuvar-indüklenmiş artrit eklemlerde siynoviyal kıkırdak ve kemik dejenerasyonunu zayıflattığı gösterilmiştir. CRH sinyali, CRH-R1a, yoluyla insan inflamatuvar artritinde hem vasküler değişiklikler, hem de inflamatuvar mekanizmalarda rol almaktadır (14-16).

CRH romatoid artritte nükleer transkripsiyon faktörü indükleyerek ve romatoid artrit siynoviyal dokuda erken NURR1 gen ekspresyonuyla immün CRH intraselüler etkileri ortaya çıkmaktadır. NURR1, bir orfan nükleer reseptör olup, yapısal olarak steroid ve tiroid hormonları, retinoidler ve vitamin D gibi benzer nükleer reseptörler süperalesine aittir. NURR1 indüksiyonu en az 2 farklı sitokin sinyal yolağını etkileyip, multipl inflamatuvar sinyalleri oluşturmada önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Bu transkripsiyon faktörü steroid/tiroid nükleer transkripsiyon faktörleri süperalesinin bir üyesi olarak kutanöz psoriasisde vitamin D analogları ve retinoidleri etkinliğinde önem taşımaktadır (ilişkili nükleer reseptör ligandları). Bu durum CRH ve NURR1'in psoriatik deride ekspresyonunun araştırılmasını desteklemektedir. Özellikle NURR1 düzenleyici moleküler sinyal yolaklarının tespiti psoriasis tedavisinde yol gösterici olabilir (5).

Deride CRH ve CRH-R ekspresyonunun normal kontrollere göre psoriasis ve ekzemada artışı gösterilmiştir. CRH ve CRH-R aktif psoriasisde epidermis ve dermal damarlarda artmaktadır. NURR1 psoriatik artrit siynoviumunda CRH, CRH-R ile birlikte artmaktadır. Psoriasislilerde deri sinir liflerinden SP salınımı gösterilmiştir. NGF, proinflamatuvar nöropeptit olarak mast hücre degranülasyonu ve T hücre aktivasyonuna katkıda bulunabilir (1, 2).

Akne ve sebore

Akne piloseb ünitenin inflamatuvar hastalığı olup, CRH'yı içeren nöropeptidler erken lezyon gelişiminde rol oynayabilmektedir. İn vivo olarak, insan sebese bezlerinde CRH ekspresye edildiği gösterilmiştir. İn vitro SZ95 sebositlerinde CRH, CRH-reseptörü ve CRH-BP mRNA ve protein ekspresyonları

bulunup CRH'nın sebace lipid sentezini arttırdığı bulunmuştur. Bu durum CRH'nın insan sebositleri için bir otokrin hormon olduğu ve homeostatik lipojenik aktivitesi ile akne ve seborede etkili olabileceğini düşündürmüştür (2).

Alopesi areata

İnsan kıl follikülleri tüm HPA bileşiklerini eksprese edebilmektedir. Eks vivo çalışmalarda fonksiyonel ve feedback mekanizmaları da göstermiştir. Otoimmün bir hastalık olan alopesi areata, akut stresi takiben oluşabilir ve in situ hibridizasyon ile kıl follikül çevresinde CRH-R2b seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Genetik yatkın bireylerde stres hormonları etkisiyle, kıl folliküllerinde otoimmün inhibisyon döngüsü meydana gelebilmektedir (17, 18).

Liken Planus

Oral liken planus hastaları cinsiyetten bağımsız olarak yüksek depresyon, anksiyete ve stres oranlarına sahiptir. Yüksek kortizol seviyeleri bulunmakta ve psikolojik faktörler ile tükrük kortizol seviyeleri arası orantı tespit edilmektedir. Liken simpleks kronikusta da CRH-R1 ekspresyonu düzeyleri fazla bulunmuştur (19).

Atopik dermatit

Atopik dermatitli tutulmuş deride 5-hidroksitritamin 1A (5-HT1A) reseptör epidermal fraksiyonu ve serotonin transporter proteini (SERT) immunoreaktivitesinde artış gösterilmiştir. 5-HT2AR, CD3(+) hücreler ve SERT + hücreler artmış olarak bulunmuştur. Bu hücreler bazal membrana yakın lokalizasyondadır. Tutulan deri papiller dermisindeki 5-HT2AR + hücreler ile kronik stres belirteci olan düşük kortizol düzeyleri koreledir. Mast hücreler, sinirler ve nöropeptitler arası ilişki gösterilmiş. Nörojenik inflamasyona NGF-SP-mast hücresi katkıda bulunmaktadır (20).

Deri testleri ve stres

Akut (1 saate kadar) stres ve endojen stres hormonu enjeksiyonları daha fazla eritem ve indurasyona yol açar. Lökosit infiltrasyonu ve sitokin ekspresyonları artar. Kronik stres ise (Birkaç saat, gün, hafta) immunsupresif olup, kortikosteron veya deksametazona maruziyetle deri test yanıtlarında azalma gösterilmiştir (21).

Allerjik rinit ve dermografizm

Anksiyete ve konuşma stresörleri hastalarda prick test yanıtı ve IL-6 üretimiyle korele inflamatuvar cevapları arttırmaktadır. Stres ve anksiyete allerjik rinit semptomlarını ve süresini arttırabilir. Ancak semptomatik dermografizmi hastalarda psikososyal stres prick test yanıtını değiştirmemiştir (22).

Ürtiker

Otoimmün tiroid hastalığı olan ürtikerliler L-tiroksin tedavisinden fayda görebilir. TSH immun yanıt ve toleransı değiştirebilmektedir. Kronik ürtikerlilerde yüksek CRH-R1 seviyeleri bulunmaktadır. Mens, gebelik ve doğum kontrol hapı gibi seks hormon değişiklikleri ürtikeri ve herediter anjiyoödemde aktive edebilir. Kadınlarda ürtiker 2 kat daha sık bulunmuştur. Bu yüzden seks hormonları etyolojisi düşülmekte, östrojenin mast hücre aktivasyonu, histamin salınımına neden olduğu, tamoksifen reseptör antagonisti olarak ürtikeri inhibe edebileceği gösterilmiştir. Otoimmün progesteron dermatiti ve progesteron ilişkili ürtiker (menstruasyon sonunda oluşup, 1-2 hafta sürer ve medroksiprogesterona yanıt verir) gelişimi tanımlanmıştır (23, 24). Östrojenle ilişkili ürtikerin, tamoksifen, oofektomi ve progesteron tedavisine yanıt verebileceği gösterilmiştir. Kronik idyopatik ürtikerde stresle ilişkili olarak düşük DHEA-S (İmmunmodülatör ve anti-inflamatuvar özellikleri var, akut inflamasyonda azalabilir) düzeyleri saptanmıştır (23). Doğum kontrol hapları herediter anjiyoödemde tetikler ve C1-INH düzeylerini azaltmaktadır. Solar ürtikeri de aktive edebilmektedir. Kronik ürtikerlilerde CRH-R1 ekspresyonu ve histidin dekarboksilaz ekspresyonları artmaktadır (25).

Vitiligo

ACTH, α -MSH, β -MSH ve β -endorfin deri pigmentasyonunu düzenlemektedir. Ayrıca α -MSH efektif bir antioksidandır. Vitiligoda, epidermal POMC işlenmesi azalır ve α -MSH seviyeleri düşer. Vitiligoda hidrojen peroksit-bağımlı epidermal ACTH, α -MSH ve β -endorfin oksidasyonu gösterilmiştir. Okside β -endorfin kaybı melanosit pigmentasyonunu önleyebilmektedir. Vitiligoda, hidrojen peroksit, epidermal POMC peptid redoks homeostazını etkileme yoluyla pigmentasyon azalmaktadır (26).

Stres ve Tedavi

Stresle tetiklenen deri hastalıklarının önlenmesi veya tedavisinde spesifik farmakolojik bir tedavi henüz bulunamamıştır. Bu amaçla kullanılacak farmakolojik seçenekleri Tablo 9'da görebilirsiniz. Mantıklı olabilecek farmakolojik tedavi seçenekleri denenmektedir. Mast-hücre aktivasyonunu önlemek en ümit verici seçenek gibidir, ancak mast hücre aktivasyonunu tamamen etkili bir şekilde inhibe edecek ilaçların sayısı oldukça azdır. Disodyum kromoglikat rodent mast hücrelerini inhibe edebilirken, çok zayıf bir şekilde mast hücre sitokin sekresyonunu önleyebilmektedir (3). Quersetin gibi flavonoller konusunda ümit verici gelişmeler vardır ve insan mast hücrelerinde yeni sentezlenen ve depolanmış medyatörlerin salınımını güçlü inhibe edebilir. Bu flavonoidlerin kondroidin sulfat gibi proteoglikanlarla kombinasyonu, mast hücrelerde hem aktivasyon hem de sekresyonunda inhibisyona yol açabilir (1, 3).

Uygun CRH-R antagonistleri (antalarmin veya astressin) stresle kötüleşen veya aktive olan deri hastalıklarında tek kullanılacak ajan olabilir (3). Etkili tedavi müdahalelerinde - örneğin stresle-tetiklenen telojen effluviumda - anajen

fazı uzatmak, prematür katajen dökülmeyi önleyebilir. Topikal olarak potasyum kanallarını açıcı bir ajan olan minoksidil insan derisinde aylarca anajen fazı uzatabilir ve aynı zamanda stresle uyarılan saç büyüme inhibisyonunu mast hücre aktivasyonunun inhibe ederek te gösterebilir (3). Ayrıca stres-ilişkili nöropeptit SP, yüksek afiniteli nörokinin-1 reseptör antagonisti ile bloklanabilmektedir. Bundan dolayı gelecekte nörokinin-1 reseptör antagonistleri stres-indüklenmiş saç kaybı ve deri inflamasyonunu önlemede kullanışlı olabilir (2, 3). NGF reseptör p75 antagonistlerinin de anti-stres ilaçlar olarak psoriasis, stresle ilişkili telojen effluvium gibi hastalıkların tedavisinde kullanımı araştırılması gerekmektedir. Hem intrafolliküler HPA yola eşit bir yolağın hem de beyin-deri yolunun, kronik psikolojik stresle etkilenmesi dermatolojik olarak ilgi çekicidir. Nöroimmunolojide yeni bir alan başlamalıdır ve primer amaç ise stres yanıtında distalden proksimale medyatör hiyeraşisi saptanmasıdır (3). Psikolojik müdahaleler, antidepresan veya anksiyolitikler kronik deri hastalıklarına mevcut tedaviye yardımcı olabilmektedir (27-29).

Tablo 9. Deride farmakolojik stres tedavi yöntemleri (3)

Farmakolojik Müdahale	Strese immün sistem yanıtı üzerine etkileri
Topikal CRHR-1 antagonistleri	CRH indüklenmiş mast hücre aktivasyonu ve akut stres inhibisyonu
Sistemik selektif NK-1 reseptör blokörleri	Strese bağlı prematür katajen gelişimi inhibisyonu Perifolliküler MHC-Klas 2 kümeleşmesinde azalma Mast hücre aktivasyonunda azalma NK-1R olmayan farelerde innerve edilen deride strese bağlı SP upregülasyonundan, mast hücre aktivasyonundan ve strese tetiklenen patofizyolojik kıl follikülü apoptosinden korunma bulunmaktadır.
Sistemik NGF nötralize edici monoklonal antikorlar	Strese bağlı prematür katajen gelişimi inhibisyonu Deride patofizyolojik apoptosisi azaltmak Spinal gangliyon ve deride SP-pozitif nöron sayısını azaltmak Mast hücre aktivasyonunu önlemek
Topikal ATP-sensitif potasyum kanal açıcılar (minoksidil)	Strese bağlı prematür katajen gelişimini önlemek Aktive mast hücrelerini azaltmak MHC-Klas 2 kümesini azaltmak Kıl bulbusunda proliferen intrafolliküler Ki-67+ hücreleri arttırmak

Sonuç

Dermatologlar psikolojik stresin deri hastalıkları üzerine etkisi konusunda daha dikkat vermesi, sadece hasta yararına değil, periferik ve santral stres yanıtının nöroimmunolojisi üzerine klinikle ilişkili araştırmaya teşvik edecektir. Nöropeptitler, nöro-hormonlar ve nörotransmitterler moleküler etkileriyle immün sistemimizi etkilerken, nöropeptit antagonistleri gelecekte antiinflamatuvar amaçlı kullanılabilir. Düşük kalorili ve düşük metiyoninli diyetler gibi daha uygun bir diyet (30), spor ve mutlu bir yaşam stilini birlikte uygulamak stresi yenme ve uzun yaşam süresi için etkili gibi görünmektedir.

Kaynaklar

- Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters E, Ralf P. Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage. *J Invest Dermatol.* 2006; 126(8): 1697-1704.
- O’Kane M, Murphy EP, Kirby B. The role of corticotropin-releasing hormone in immune-mediated cutaneous inflammatory disease. *Exp Dermatol* 2006; 15: 143-153.
- Paus R, Theoharides TC Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the “brain-skin connection” *Trend Immunol* 2006; 27 (1):32-39.
- Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, Furkert J and et al. Cutaneous Expression of CRH and CRH-R Is There a “Skin Stress Response System?” *Ann NY Acad Sci* 1999; 885: 287-311.
- Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease *J Endocrinol* 2001; 169: 429-435.
- Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the Skin. *Endocr Rev* 2000; 21: 457-487
- Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, Wortsman J, Paus R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions *Trends Endocrinol Met* 2007; 19 (1): 17-24.
- Foitzik K, Langan EA, Paus R. Prolactin and the Skin: A Dermatological Perspective on an Ancient Pleiotropic Peptide Hormone. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1071-1087.
- Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Dermatol Sci* 2008; 52: 79-86
- Takeda K, Takahashi NH, Shibahara S. Neuroendocrine functions of Melanocytes: Beyond the Skin-Deep Melanin Maker. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211: 201-221.
- Dhabhar F. Stress, Leukocytes Trafficking, and the Augmentation of Skin Immune Function. *Ann NY Acad Sci* 2003; 992: 205-217.
- Kahan V, Andersen ML, Tomimori J, Tufik S. Stress, immunity and skin collagen integrity: Evidence from animal models and clinical conditions. *Brain, Behavior, and Immunity* 2009; 23: 1089-1095
- Kuro M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem* 2008; 389 (3): 233-241
- Tausk F, Elenkov I, Moynihan J. Psychoneuroimmunology *Dermatol Ther* 2008; 21: 22-31
- Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin Releasing Hormone and Proopiomelanocortin Involvement in the Cutaneous Response to Stress. *Physiol Rev* 2000; 80 (3): 979-1019.
- Tagen M, Stiles L, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Kempuraj D, Makris M et al. Skin Corticotropin-Releasing Hormone Receptor Expression in Psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007; 127, 1789-1791.
- Ito N, Ito T, Kromminga A, Bettermann A, Takigawa M, Kees F, Straub RH, Paus R. Human hair follicles display a functional equivalent

- of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and synthesizes cortisol. *FASEB* 2005; 10: 1–26
18. Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, Rallis E, Kalogeromitros D, Rigopoulos D. Cytokines and Other Mediators in Alopecia Areata. *Mediators of Inflammation* 2010; 10: 1–5.
19. Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian J Dent Res* 2009; 20: 288–92.
20. Lonne-Rahm SB, Rickberg H, El-Nour H, Mårin P, Azmitia EC, Nordlind K. Neuroimmune mechanisms in patients with atopic dermatitis during chronic stress. *JEADV* 2008; 22: 11–18.
21. Kiecolt-Glaser JK, Heffner KL, Glaser R, Malarkey WB, Porter K, Atkinson C, et al. How Stress and Anxiety Can Alter Immediate and Late Phase Skin Test Responses in Allergic Rhinitis. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34(5): 1–18.
22. Walengren J, Isaksson A. Urticarial Dermographism: Clinical Features and Response to Psychosocial Stress. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 493–498
23. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Dermatol Sci* 2008; 52: 79–86.
24. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianean NG, Tiblalex D, Theoharides TC. Corticotropin-Releasing Hormone Receptor-1 and Histidine Decarboxylase Expression in Chronic Urticaria. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 952–955.
25. Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Badura-Brzoza K, Matysiakiewicz J, Hese R T, Rogala B. Decline in Dehydroepiandrosterone Sulfate Observed in Chronic Urticaria is Associated with Psychological Distress. *Psychosomatic Medicine* 2008; 70: 723–728
26. Spencer JD, Gibbons NCJ, Rokos H, Peters EMJ, Wood JM, Schallreuter KU. Oxidative Stress Via Hydrogen Peroxide Affects Proopiomelanocortin Peptides Directly in the Epidermis of Patients with Vitiligo. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 411–420.
27. Barankin B, DeKoven J. Psychosocial effect of common skin diseases. *Can Fam Physician* 2002; 48: 712–716.
28. Capore HS, Payne CMER, Goldin D. Does psychological intervention help chronic skin conditions? *Postgrad Med J* 1998; 74: 662–664.
29. Mercan S, Altunay IK. Psikiyatri Ve Dermatolojinin Ortak Çalışma Alanı: Psikodermatoloji. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17(4): 305–313
30. Harpera JM, Salmon AB, Chang Y, Bonkowski M, Bartkec A, Miller RA. Stress resistance and aging: Influence of genes and nutrition. *Mech Ageing Dev.* 2006; 127(8): 687–694