



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA
ANKSİYETE VE DEPRESYON DÜZEYLERİ VE
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MESUT ÖGÜTCÜ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Songül ÇILDAĞ

AYDIN-2022

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA
ANKSİYETE VE DEPRESYON DÜZEYLERİ VE
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MESUT ÖGÜTCÜ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Songül ÇILDAĞ

AYDIN-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Songül Çildağ'a, ve değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Zahit Bolaman, Prof. Dr. Taşkın Şentürk, Prof. Dr. Mehmet Hadi Yaşa, Prof. Dr. Hulki Meltem Sönmez, Prof. Dr. Sabri Barutça, Prof. Dr. Engin Güney, Prof. Dr. Yavuz Yeniçerioglu, Prof. Dr. İrfan Yavaşoglu, Doç. Dr. Hakan Akdam, Doç. Dr. Mustafa Ünübol, Doç. Dr. Hilal Bektaş Uysal, Doç. Dr. Adil Coşkun, Doç. Dr. Altay Kandemir, Doç. Dr. Esin Oktay, Dr. Öğr. Üyesi İsmail Taşkıran, Dr. Öğr. Üyesi Atakan Turgutkaya ve Dr. Öğr. Üyesi Merve Turan' a sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamda ve başasistanlık sürecimde çok büyük desteği olan Dr. Aykut Yaman'a, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatım boyunca sevgi, şefkat ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime, sevgisi, sabrı ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mesut ÖGÜTCÜ

AYDIN – 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
EKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım ve Tarihçe.....	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etiyoloji	3
2.3.1. İlaçlar	3
2.3.2. Gıdalar	3
2.3.3. Otoimmünite.....	4
2.3.4. Enfeksiyonlar.....	4
2.3.5. Maligniteler	5
2.3.6. Psikolojik Faktörler	5
2.3.7. Diğer Faktörler	6
2.4. Patogenez.....	6
2.5. Sınıflama.....	9
2.5.1. Akut Ürtiker.....	9
2.5.2. Kronik Ürtiker	10
2.5.2.1. Kronik Spontan Ürtiker	10
2.5.2.2. Kronik İndüklenebilir Ürtiker.....	10
2.6. Anjiyoödem	14

2.7. Tanı.....	15
2.7.1. Anamnez ve Fizik Muayene	15
2.7.2. Laboratuvar İncelemeleri:.....	16
2.7.3. Provokasyon Testleri:	16
2.7.4. Ayırıcı Tanı	19
2.8. Histopatoloji	21
2.9. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	22
2.10. Tedavi	23
2.10.1. Altta Yatan Nedenlerin Belirlenmesi ve Ortadan Kaldırılması, Tetikleyici Faktörlerin Eliminasyonu.....	23
2.10.2. Tolerans İndüksiyonu	24
2.10.3. Farmakolojik Tedavi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Olgu Seçimi	28
3.2. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi	29
3.3. Anksiyete ve Depresyon Düzeylerinin Belirlenmesi.....	29
3.4. İstatiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
ÖZET	40
SUMMARY	42
KAYNAKLAR.....	44
EKLER	58

TABLO DİZİNİ

Tablo I. Kronik Ürtiker Sınıflaması	10
Tablo II. Sık Görülen Ürtiker Alt Tiplerinde Önerilen Tanı Testleri.....	17
Tablo III. İndüklenebilir Ürtikerde Provakasyon Testleri.....	18
Tablo IV. Ürtiker Ayırıcı Tanısı.....	21
Tablo V. Ürtiker Aktivite Skoru	22
Tablo VI. Anjioödem Aktivite Skoru	22
Tablo VII. Hasta Grubunun Demografik Özellikleri Ve Laboratuvar Bulguları	31
Tablo VIII. Hasta Ve Kontrol Grubunun Demografik Verilerinin, Anksiyete Ve Depresyon Düzeylerinin Karşılaştırması.....	32
Tablo IX. ÜAS7 skoruna göre Beck Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri.....	33

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. KSÜ’de Tip 1 ve Tip 2 Otoimmünite.	8
Şekil 2. Kronik Ürtiker/Anjioödem Tanısal Algoritması.....	19
Şekil 3. Ürtiker Tedavi Algoritması.....	27



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AÜ	: Akut Ürtiker
BAÖ	: Beck Anksiyete Ölçeği
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
CCL	: Kemokin Ligandı
COX	: Siklooksijenaz
FcεRI	: Yüksek Afiniteli İmmünglobulin E Reseptörü
FcεRII	: Düşük Afiniteli İmmünglobulin E Reseptörü
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IVIG	: Eozinofil Katyonik Protein
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
KİÜ	: Kronik İndüklenebilir Ürtiker
KSÜ	: Kronik Spontan Ürtiker
KÜ	: Kronik Ürtiker
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonisti
MBP	: Major Bazik Protein
NSAİİ	: Non Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
OSDT	: Otolog Serum Deri Testi
SCID	: DSM İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme
STAI	: Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
ÜAS	: Ürtiker Aktivite Skoru

ÜKT : Ürtiker Kontrol Testi

UVA : Ultraviyole A

UVB : Ultraviyole B



EKLER DİZİNİ

Ek 1. Beck Depresyon Ölçeği	58
Ek 2. Beck Anksiyete Ölçeği	62



1. GİRİŞ

Ürtiker; eritemli, deriden kabarık, kaşıntılı, yüzeysel dermisi tutan, farklı büyüklüklerde ödemli, papül ve plaklarla karakterize bir hastalıktır. Ödem; derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tutarsa anjiyoödem olarak isimlendirilir. Ürtiker lezyonları birkaç saat sürer ve sıklıkla 24 saat içerisinde kaybolur. Anjiyoödem ise 72 saate kadar devam edebilir (1). Altı haftadan kısa süren klinik tablolar akut ürtiker (AÜ), altı haftadan uzun süren klinik tablolar ise kronik ürtiker (KÜ) olarak adlandırılır. Kronik ürtikerin, kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik indüklenabilir ürtiker (KIÜ) olmak üzere iki alt tipi vardır. Kronik ürtikerin, toplumda görülme sıklığı ortalama %1 (%0,5-5) olup, en sık görülme yaşı 20-40 yaş arasındadır. (2). Kronik spontan ürtiker en sık görülen kronik ürtiker tipidir ve görülme sıklığı %66-93 arasında değişmektedir. (3)

Kronik ürtikerli hastalarda, hastalık aktivitesi, hastalığın yaşam kalitesine etkisi, tedavinin etkinliği ve hastalığın kontrolü klinik olarak değerlendirilmekte olup ürtiker aktivite skoru (ÜAS), anjiyoödem aktivite skoru (AAS), ürtiker kontrol testi (ÜKT) gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için sıklıkla ÜAS-7 kullanılmaktadır (2,4). Bu skorlama sistemleri hastaların takibinde çok değerli olmalarına rağmen, subjektif ve geriye dönük olmaları dezavantajdır.

Birçok çalışma, kronik ürtikerin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini, KÜ'lü hastaların yaşam kalitesinin düşük olduğunu göstermiştir (5-7). Deri hastalığı bulunan hastaların en az %30'unun önemli psikiyatrik rahatsızlıkları olduğu tahmin edilmektedir (8). KÜ'lü hastalarda sıklıkla psikiyatrik komplikasyonlar geliştiği gösterilmiştir (8-10). En sık görülen psikiyatrik sorunlar: depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklardır (11). Bu psikiyatrik bozukluklar da yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (7,8). KÜ'nün yaşam kalitesi üzerindeki etkisi, kardiyovasküler hastalıklara benzer olarak bildirilmiştir (12).

Çalışmamızda, kronik spontan ürtikerli hastalarda depresyon ve anksiyete düzeylerini belirlemeyi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Ürtiker kavramı ilk olarak John Peter Frank tarafından 1771'de kullanılmıştır. Hastalığa, latince 'urtica dioica'nın (ısırgan otu) deriye temasıyla oluşan ödemli, eritemli, papül-plaklara benzemesi nedeniyle bu isimlendirme yapılmıştır (13).

Ürtiker; eritemli, kaşıntılı, sınırları belirgin, yirmi dört saat içinde gerileyen papül ve plaklarla karakterize bir hastalıktır. Ödem; derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjiyoödem adını alır. Ürtiker plakları birkaç saat sürer ve genellikle 24 saat içerisinde kaybolur. Anjiyoödem gerilemesi ise 72 saate kadar uzayabilir. Ürtiker atakları altı haftadan kısa sürerse AÜ, altı haftadan uzun ve haftada en az iki kez tekrarlayan karakterde ise KÜ olarak tanımlanır. Kronik ürtiker ise, KSÜ ve KIÜ olarak iki gruba ayrılır (1,2).

2.2. Epidemiyoloji

Ürtiker oldukça sık görülen bir dermatolojik hastalık olup, çalışma popülasyonuna bağlı olarak prevalansı %0,3 ile %11,3 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan 11,040 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada bu oran %8,3 bulunmuştur (14). Akut ürtiker %0.1 oranında kronik ürtikere ilerleyebilmektedir (15). Kronik ürtikerin yaşam boyu görülme prevalansı %1 olup, hastaların yaklaşık %20'sinde fiziksel tetikleyici bir ajan bulunmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda KÜ prevalansı İspanya'da %0,6, Almanya'da %0,8, Tayvan'da %0,4, ABD'de %0,08 bulunmuştur (16–18). İtalya'da yapılan bir çalışmada ise 2002 ve 2013 yıllarındaki KÜ yıllık prevalansı %0,02 ile %0,38 olarak bildirilmiştir (19). Kronik ürtiker kadınları, erkeklere göre iki kat daha fazla etkilemektedir ve sıklıkla üçüncü ve beşinci dekatlar arasında başlamaktadır (20). Hastaların %40'ında anjiyoödem eşlik edebilir, %10'unda ise ilk ortaya çıkış belirtisi sadece anjiyoödem olabilmektedir (21). Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olan KÜ genel olarak iki ila beş yıl arasında sürmektedir. Hastaların %20'sinde bulgular beş yıldan fazla devam etmektedir (22).

Çocuklarda ürtikerin yıllık insidansı %1 olarak bildirilmiş olup, en sık AÜ formu görülmektedir. Kronik ürtiker yetişkinlere göre daha az görülmektedir (23). Fakat 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise çocuklarda KÜ ve KSÜ prevalansı sırasıyla %1,38 ve

%0,75 bulunmuş olup, yetişkin popülasyona benzer olduğu raporlanmıştır (24).

2.3. Etiyoloji

Ürtiker etiyojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörlerin bazıları lezyonların oluşumunda birincil rol oynarken, bazıları ise bu lezyonların alevlenmesine neden olmaktadır. KSÜ tanılı hastalarda çoğunlukla altta yatan neden saptanamamaktadır. İndüklenebilir ürtikerde ise neden bellidir ve önemli olan ürtiker gelişmesine sebep olan tetikleyicinin saptanmasıdır. Akut ürtikerin başlıca sebepleri ise ilaçlar, gıdalar, böcek sokmaları, lateks, immunoterapi ve enfeksiyonlardır (2)

2.3.1. İlaçlar

İlaçlar farklı mekanizmalarla ürtikere neden olabilmektedir. Akut ürtikerde ilaçlar immunolojik (İmmunglobulin-E (Ig-E) veya immünkompleks aracılı) ve non-immunolojik mekanizmalar üzerinden etkili iken, KÜ’de non-immunolojik mekanizmalar ürtiker lezyonlarının alevlenmesine neden olmaktadır (2,25). Beta laktamlar, IgE aracılı istenmeyen ilaç reaksiyonlarının en yaygın nedenidir. Akut ürtikere en sık neden olan diğer ilaçlar arasında; aspirin, NSAİİ, ACE inhibitörleri, Radyokontrast maddeler, miyelorelaksanlar ve antifungal ilaçlar sıralanabilir. Fakat IgE antikorları mast hücrelerinden mediatörlerin salınımı ve ürtiker oluşumu için her zaman gerekli değildir. Opiyatlar ya da kodein gibi bazı ilaçlar doğrudan mast hücrelerine etki ederek; aspirin ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ise arasıdonik asit metabolizması üzerinden KÜ’nün alevlenmesine neden olabilmektedir. Döküntülerin morfolojisi ve dağılımı sorumlu ilacı belirlemeye yardımcı olmaz. Bir ilacın ilk kez alımı veya tekrarlayan alımları sonrasında ürtiker tablosu oluşabilir (26).

2.3.2. Gıdalar

Akut ürtiker tanılı hastaların %5,3’ünde etiyojik neden gıdalardır; fakat KÜ’de altta yatan neden nadiren IgE aracılı gıda alerjisi olabilmektedir. Ürtikerde en çok suçlanan gıdalar süt, balık, kabuklu deniz ürünleri, yumurta, kuru yemişler, domates, çikolata, çilek, kivi, baharatlar ve tatlandırıcılardır (27). Eliminasyon diyet sonuçlarının çelişkili olması, gıda anamnezinin güvenilir olmaması, gıdalar için alerjene özgü IgE seviyesinin ölçülmesinin zayıf prediktif değere sahip olması gibi nedenlerden dolayı KÜ’de gıda alerjisinin rolü tam olarak belirlenememiştir (28). Bazı KÜ hastalarında, gıda bileşenlerine ve

gıda katkı maddelerine karşı psödoalerjik reaksiyonlar (IgE aracılı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları) gözlenmiştir. Bu psödoalerjenler; salisilatlar, aromatik bileşikler ve gıda katkı maddeleri gibi gıda bileşenleridir. Bu hastalarda psödoalerjenden fakir diyet uygulanması semptomları azaltabilmektedir (29,30).

2.3.3. Otoimmünite

KSÜ, özellikle Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, vitiligo, tip 1 diabetes mellitus, çölyak hastalığı, romatoid artrit, Graves hastalığı gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla güçlü bir şekilde bağlantılı bulunmuştur (31). Anti nükleer antikor, romatoid faktör, anti-tiroglobulin, anti-parietal hücre antikorları düzeylerinin, kontrollere kıyasla yüksek olması da hastalığın etiolojisinde otoimmünitenin rolünü desteklemektedir (36). KÜ tanılı kadın hastalarda, otoimmün tiroid hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi komorbid otoimmün hastalıkların gelişme riski erkeklere göre daha yüksektir (33,34). Bu nedenle otoimmün hastalıklar açısından aile öyküsü ve genetik yatkınlığı olan özellikle kadın hastaların taranması önerilmektedir (31).

2.3.4. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, AÜ etiolojisinde yer alan en sık nedenler arasında olup, özellikle pediatrik popülasyonda daha ön plana çıkmaktadır. Çocuklarda AÜ vakalarının %57'sinde sıklıkla viral üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları olmak üzere enfeksiyonlar etiolojide sorumlu bulunmuştur (35). Hepatit, enfeksiyöz mononükleoz, Helikobakter pylori (H. pylori) enfeksiyonu, dental enfeksiyonlar, parazitik enfestasyonlar, sinüzit ve idrar yolu enfeksiyonları gibi birçok farklı enfeksiyon ürtikere neden olabilmektedir. Bu enfeksiyonlar KÜ hastalarında tetikleyici olabilmekte ve hastalığın şiddetini artırabilmektedir (36,37). Özellikle H. pylori ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur. Bazı çalışmalarda H. Pylori eradikasyonundan sonra, KÜ semptomlarında azalma olması nedeniyle etiyopatogenik bir bağlantı olduğu düşünülmüştür. Enfeksiyon sırasında gastrik vasküler geçirgenliğinin artması sonucu konağın alerjenlere maruziyetinin artmasının patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (38). H. pylori enfeksiyonunun KÜ'deki rolü hala tartışmalıdır.

2.3.5. Maligniteler

Kronik ürtiker ve malignite arasındaki ilişki tartışmalı olup, farklı sonuçlar gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde KÜ ve malignite birlikteliği olan 26 olgu bildirilmiştir. Olguların %68'ine karsinomlar (kolon, over, akciğer, tiroid, prostat, meme),

%24'üne hematolojik maligniteler (lenfoma, lösemi, myelom) eşlik etmektedir (39). Yapılan bir çalışmada KÜ'de özellikle non-hodgkin lenfoma olmak üzere hematolojik malignitelerde artış saptanmıştır (40). KÜ ile malignite arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar yetersiz olduğu için, anamnezde şüpheli bir durum olmadığı sürece malignite taraması önerilmemektedir (41).

2.3.6. Psikolojik Faktörler

Deri organizmayı örten, dış çevre ile iç çevre arasında sınır görevi olan, organizmayı dış etmenlere karşı koruyan önemli bir organımızdır. Deri hem iletişim hem de algı ile ilgili bir organdır ve görünür özellikte olduğu için psikosomatik süreçlerden fazlasıyla etkilenir. Derinin, rahatlıkla görülebilen ve dokunulabilen bir organ olarak psikiyatride özel bir yeri vardır. Deri; öfke, korku, utanç ve kızgınlık gibi duyguları açıkça ifade etme, emosyonel uyaranlara yanıt verme, kişinin kendilik imajı ve özgüvenini sağlama ile bebeklikten yetişkinliğe doğru seyreden sosyalleşme sürecinde önemli rol oynar (42).

Psikokutanöz hastalıklar arasında değerlendirilen kronik ürtikerde çoğu olguda altta yatan neden bilinmese de etiyolojide birçok faktör suçlanmaktadır. Emosyonel faktörler de bunlardan biridir (43). Kronik ürtikerli hastalarda önemli oranda anksiyete, depresyon ve fibromiyalji gibi somatoform bozukluklar görülebilmektedir. Bu tip hastalarda medikal tedaviye ek olarak psikolojik tedavi de önerilmelidir (41). Uzunali ve ark.'nın 112 kronik ürtikerli hasta ile yaptığı bir çalışmada 59 hastada psikopatoloji saptanmıştır. 23 hastada anksiyete, 6'sında majör depresyon olmak üzere 24 hastada depresyon, 7 hastada uyum bozukluğu, 2 hastada somatizasyon bozukluğu, 2 hastada distimik bozukluk ve 1 hastada parasomnia tanısı konmuştur (43). Kronik ürtikerli 30 hasta ve 39 sağlıklı kontrol grubu ile psikolojik ve fizyolojik testler kullanılarak yapılan bir çalışmada hasta grubunda %70 oranında kaygı, depresyon ve psikosomatik belirtilere eğilim izlenirken; kontrol grubunda bu oran %25,6 olarak bildirilmiştir (44). Yapılan bir diğer çalışmada kronik ürtikerli hastaların

%48'inde en az bir psikiyatrik hastalık rapor edilmiştir. Bunlardan en sık görüleni anksiyete, ikinci sıklıkta depresyon ve üçüncü sıklıkta somatoform bozukluktur (11). 43 kronik ürtikerli hasta ve 27 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada Beck depresyon ölçeği, Beck anksiyete ölçeği ve SCID (DSM için yapılandırılmış klinik görüşme) kişilik testi uygulanmış, iki grup arasında depresyon ve kişilik bozukluğu açısından anlamlı fark bulunmazken, ürtiker gurubunda anksiyete oranı yüksek saptanmıştır (45).

2.3.7. Diğer Faktörler

Kolesistit, özafajit, gastrit gibi hastalıklarda oluşan kronik inflamasyon ürtikerin tetikleyicisi olabilmektedir. Ayrıca ev tozu akarları, dental protezler, çayır polenleri, sigara ve psikolojik stres de etiyojide yer alabilmektedir (2).

2.4. Patogenez

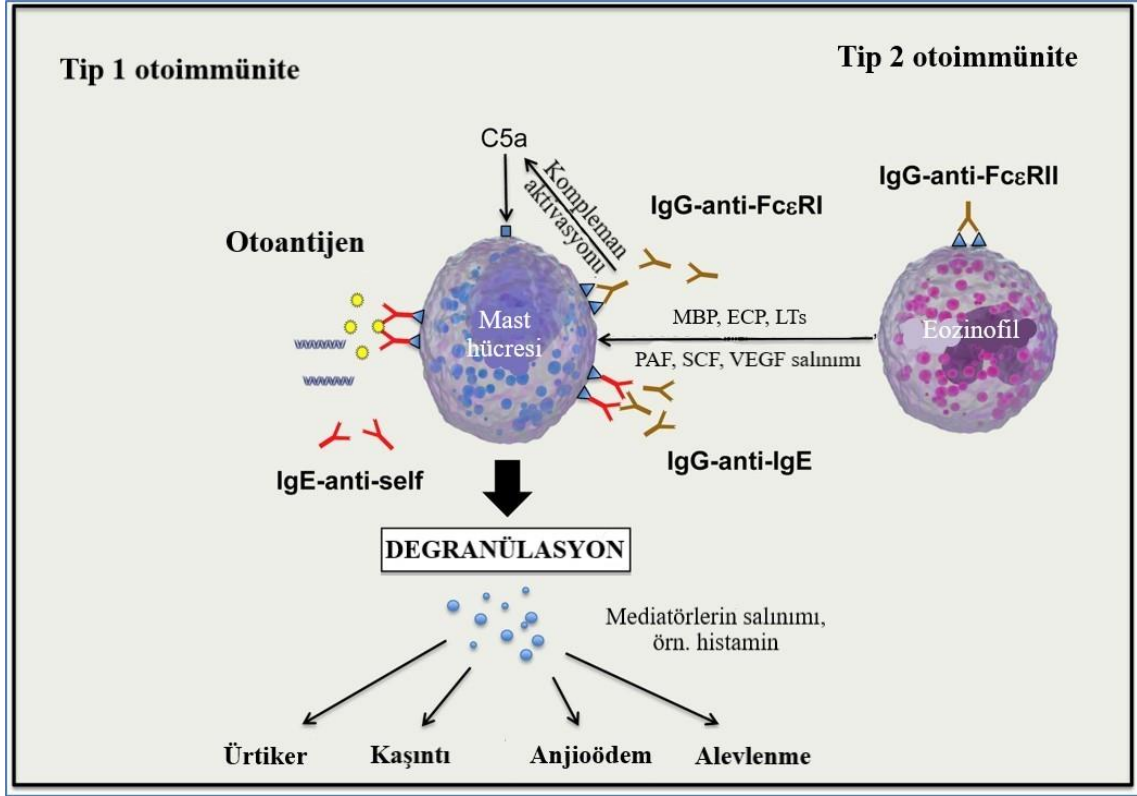
Ürtiker sık görülen bir hastalık olmasına rağmen patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Ürtikerin patognomonik belirtileri olan eritem, kaşıntı, ve kabarıklık; dermal mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu vazoaaktif maddelerin salınması ile oluşan artmış vasküler geçirgenliğin, vazodilatasyonun ve duyuşal sinir uçlarının stimülasyonunun klinik yansımasıdır. Primer sorumlu hücre mast hücresi, primer sorumlu mediyatör de histamin olarak bilinmektedir. Mast hücrelerinde, sitokin ve kemokinler gibi mediatörleri içeren granüller bulunmaktadır. Tümör nekroz faktörü α (TNF- α), İnterlökin-1 (IL-1), IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-16, kemokin ligandı (CCL-2, CCL-3) mast hücre tarafından sentezlenen mediyatörler arasındadır (46). Bu mediatörler; eozinofiller, nötrofiller ve T hücreleri için kemoatraktan olarak işlev görürler. Bu nedenle ürtiker histopatolojisi monositlerden, eozinofillerden, bazofillerden ve özellikle de CD4+ T hücrelerinden oluşan karışık bir perivasküler infiltrat içermektedir (47).

KSÜ ile ilgili güncel çalışmalar hücre ve mediatörlerin saptanması, mast hücrelerinin aktivasyon mekanizmasının tanımlanması ve otoimmün süreç ile ilişkili konulara odaklanmaktadır (48).

Otoimmünitenin KÜ'de rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Rorsman tarafından önerilen ve otoalerji olarak adlandırılan Tip I otoimmünitede, otoantijenlerin mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki IgE'yi çapraz bağlaması ile vazoaaktif mediatörler salınmaktadır (49).

Ürtikerde otoalerjinin rolü, KÜ tanılı bir kadın hastasının serumunda tiroid mikrozomal antijene karşı IgE otoantikörlerinin bulunmasından dolayı ileri sürülmüştür (50). IgG ya da IgM yapısındaki antikörlerin hedef hücrede antijene bağlandığı Tip II otoimmünite, 6 KSÜ hastasının 3'ünde IgE'ye karşı IgG otoantikörün oluşmasından sonra bildirilmiştir (51). Bu otoantikörlerin varlığı Grattan ve ark. tarafından otolog serum deri testi (OSDT) ile doğrulanmıştır (52). Kronik spontan ürtikerli hastalarda otoimmünite aracılığı ile mast hücre aktivasyon mekanizmaları (Tip 1 ve Tip 2 otoimmünite) Şekil 1'de gösterilmiştir. (53)

Bazofiller ve mast hücreleri, yüksek affiniteli immünglobulin E reseptörleri (Fc-epsilon-R1-alfa=FcεRI) eksprese ederler. Bu reseptörün alfa subunitine karşı oluşan Immünglobulin G yapısındaki antikörler bazofil ve mast hücrelerinden mediatör salınımına neden olurlar. IgG1 ve IgG3 histamin salımına neden olurken, IgG2 ve IgG4 yapısında olanlar SLE, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris gibi otoimmün hastalıklarda pozitif olabilmektedir (54). Hastalarda %10 oranında anti-IgE antikörleri ve %30-40 oranında anti-IgE reseptör antikörleri bildirilmiştir. Bu antikörler mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımının yanı sıra kompleman aktivasyonu yaparak C5a salınımına da yol açarlar. C5a'nın kemotaktik özelliği olup hücreyel infiltrat oluşumunda katkısı bulunmaktadır (55)



(**C5a**: Kompleman 5a, **MBP**: Major bazik protein **ECP**: Eozinofil katyonik protein **LTs**: Lökotrienler **PAF**: Platelet aktive edici faktör, **SGF**: Sarkoma büyüme faktörü **VEGF**: Vasküler endotelial büyüme faktörü, **Ig**:immünglobulin, **FCεRI**:Yüksek afiniteli immünglobulin E reseptörü, **FCεRII**: Düşük afiniteli immünglobulin E reseptörü)

Şekil 1. KSÜ’de Tip 1 ve Tip 2 Otoimmünite.

Son yapılan çalışmalar ayrıca bazofiller ve eozinofillerin patogenezdaki rolüne de odaklanmıştır. KÜ lezyonlarında majör bazik protein ve eozinofil peroksidazın belirgin birikimini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Hem majör bazik protein hem de eozinofil peroksidaz mast hücrelerinden histamin salgılanmasına neden olabilmektedir (56). Patogenezd eozinofillerin başka bir rolü de doku faktörü ekspresyonu ile koagülasyon kaskadını başlatmalarıdır (57). Dolaşımdaki bazofillerin deriye migrasyonu sonucu bazopeni geliştiği ve bazopeninin doğrudan hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bazofillerden salınan IL-31, bazofil kemotaksisini uyarmakta ve IL-4 ve IL-13 salınımını uyarmaktadır (48).

Ayrıca son zamanlarda KÜ’de koagülasyon kaskadının özellikle de ekstrinsik yolağın patogenezd eozinofiller tarafından eksprese edilen doku faktörü, bir tetikleyici olarak tanımlanmıştır (58). KÜ hastalarından gelen serumun, mast hücre degranülasyonunu IgE ve

IgG'den bağımsız bir şekilde aktive ettiği ve vasküler geçirgenliği arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu serum faktörlerinin işlevi henüz tam olarak tanımlanmamıştır (59). Üstelik bazı çalışmalarda hastaların plazmalarında protrombin fragmanı, D-dimer ve FVIIa düzeylerinin hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak yüksek bulunması, koagülasyon kaskadının rolünü destekler niteliktedir (60,61). Ayrıca PAF, histamin salınımından ve mast hücre degranülasyonundan bağımsız olarak alevlenmelere neden olabilmektedir.

2.5. Sınıflama

Akut ürtiker altı haftadan kısa sürmektedir. Eğer altı hafta veya daha uzun olursa kronik ürtiker olarak isimlendirilmektedir. Kronik ürtikerin sınıflaması Tablo I'de gösterilmiştir. (62).

KİÜ, tipik olarak bir uyarıcı öyküsü ile başlayan ve birkaç dakikadan iki saate kadar sürebilen ürtiker olarak tanımlanır. Buna karşılık, KSÜ terimi, ürtiker şiddetini alevlendiren durumlar tanımlansa bile, herhangi bir eksojen uyarıcıdan bağımsız olarak ürtiker oluşabileceğini vurgulamaktadır (22). KSÜ'ye indüklenbilir ürtiker tipleri eşlik edebilmekte olup, yaygın olarak görülen gecikmiş basınç ürtikeri ve dermografizmdir.

2.5.1. Akut Ürtiker

Akut ürtiker hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yaygın olarak görülmekte olup, acil servise başvuran hastalarda en sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir (63). Genel olarak, popülasyonun %12 ila %22'si, yaşamlarında belirli bir zamanda ürtiker olmaktadır. Bu hastaların %7,6 ila %16'sında AÜ görülmektedir. Küçük çocuklarda sıklıkla AÜ tipi görülmektedir (64). Yapılan bir çalışmada ürtikerle başvuran altı aydan daha küçük çocukların tümünde, iki yaşından küçük çocukların ise %85'inde AÜ olduğu bildirilmiştir (65).

Etiyolojide genellikle enfeksiyonlar, ilaçlar ve gıdalar yer almaktadır. Lateks teması, böcek ısırığı sonrası ve nadiren sistemik lupus eritematozus gibi sistemik bir hastalığın parçası olarak da ortaya çıkabilmektedir (64).

Tanıda ilk yapılması gereken ayrıntılı bir anamnez alınması, dermatolojik ve sistemik muayene yapılmasıdır. Rutin tanısal tetkik yapılması önerilmemektedir (66).

2.5.2. Kronik Ürtiker

Tablo I. Kronik Ürtiker Sınıflaması

Kronik Ürtiker	
Kronik Spontan Ürtiker	Kronik İndüklenebilir Ürtiker
	Semptomatik dermografizm
	Soğuk ürtikeri
	Gecikmiş basınç ürtikeri
	Solar ürtiker
	Sıcak ürtikeri
	Vibratuar anjiyoödem
	Kolinerjik ürtiker
	Kontakt ürtikeri
	Akuajenik ürtiker

2.5.2.1. Kronik Spontan Ürtiker

Kronik spontan ürtiker tanımlanabilir spesifik tetikleyici olmadan altı haftadan uzun süre ürtiker oluşumu ile karakterizedir. KSÜ gelişiminde çeşitli etiyolojik faktörler ve mekanizmalar söz konusudur, ancak çoğu durumda spesifik bir neden bulunamamaktadır. Hastalık patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Patogeneizde enfeksiyonlar, gıda intoleransı, koagülasyon kaskadı, inflamasyon ve otoimmünite üzerinde durulmaktadır(67).

KSÜ tanısı tamamen klinik olarak konulmaktadır. Günümüzde hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için sıklıkla yedi günlük ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) kullanılmaktadır. Hastaların izlenmesinde çok değerli olan bu skora sisteminin, subjektif ve geriye dönük olması ise dezavantajıdır.

2.5.2.2. Kronik İndüklenebilir Ürtiker

KİÜ fiziksel (sempomatik dermografizm, soğuk ve sıcak ürtikeri, gecikmiş basınç ürtikeri, solar ürtiker ve vibratuar ürtiker) ve fiziksel olmayan ürtikerleri (kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker, akuajenik ürtiker) kapsamaktadır (68). KİÜ’de hastalık süresi genel olarak KSÜ’den uzundur. Patogeneizde otoantijenlerin mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki IgE'ye bağlanarak bu hücreleri aktive ettikleri ve fiziksel tetikleyicilerin bu otoantijenlerin denovo ekspresyonunu indüklediği düşünülmektedir. Tanı, anamnez ve provakasyon testleri ile konulmaktadır. Hastalık aktivitesi ise eşik testi ve aktivite skorları ile değerlendirilir (69).

KİÜ tedavisinde amaç, tetikleyicilerden kaçınma, duyarsızlaştırma ve mast hücre

degranülasyonunun önlenmesi yoluyla tam semptom kontrolü sağlamaktır (69). İlk basamakta, tetikleyici fiziksel uyaranlardan kaçınılması önerilmektedir. Bu nedenle hastaya ilgili uyarının fiziksel özellikleri hakkında ve maruziyeti azaltmaya yönelik ayrıntılı bilgi verilmelidir. Örneğin soğuk ürtikeri olan hastalara soğuk cisimlerle uzun süreli temastan kaçınmaları veya eşik sıcaklıklarının altındaki hava sıcaklıklarına maruz kalmamaları; gecikmiş basınç ürtikeri olan hastalara ise dar kıyafetler giymekten kaçınması önerilmelidir. Solar ürtiker için ise ortaya çıkan dalga boyu aralığının tam olarak tanımlanması, uygun güneş koruyucuları seçimi veya ultraviyole A (UVA) filtreli ampullerin seçimi önemli olabilir. Bununla birlikte, birçok hastada ilgili fiziksel tetikleyicinin eşiği düşüktür ve tetikleyiciden tamamen kaçınılması imkansızdır (70,71). KSÜ tedavi kılavuzunun KIÜ'lü hastalara da uygulanması önerilmektedir. Birinci basamakta tedaviye cevap oranları KSÜ'den düşük olup, 2. ve 3. basamak tedavilere yanıtları benzer bulunmuştur (72).

a) Dermografik Ürtiker

Semptomatik dermografizm (dermografik ürtiker) en yaygın görülen fiziksel ürtikerdir. Mekanik sürtünme ve kaşıma sonrası kaşıntı ve/veya yanma hissinin eşlik ettiği eritem ve ödem ile karakterizedir. Nadiren anjiyoödem gelişebilir. KSÜ tanılı hastalarda ensık görülen indüklenabilir ürtiker tipi olup, hastaların %25'ini etkilemektedir (73). Basit ve semptomatik olarak sınıflandırılmaktadır. Basit form sağlıklı kişilerin %5' inde görülmekte olup, kaşıntı eşlik etmemektedir ve fizyolojik abartılı yanıt olarak düşünülmektedir.

Dermografik ürtikerde altta yatan neden bilinmemekle birlikte, bazı ilaçlar (atorvastatin, progesteron), enfeksiyonlar ve diyabetes mellitus gibi hastalıklar suçlanmış; fakat yeterli kanıt bulunamamıştır (74). Yapılan bir çalışmada psikolojik faktörler, skabiyes ve ilaçlarla ilişki bildirilmiştir (75).

Birinci basamakta önerilen tedavi nonsedatif ikinci kuşak antihistaminiklerdir. Kontrol altına alınamayan hastalarda doz dört katına kadar çıkarılabilir. Antihistaminiklere dirençli ise omalizumab ve siklosporin önerilmektedir (69).

b) Soğuk Ürtikeri

Soğuk ürtikeri, soğuk maruziyeti sonrası ürtiker gelişimi ile karakterizedir. Fiziksel ürtikerin en sık görülen ikinci alt tipidir. Yıllık insidansı % 0,05'tir ve kadınlarda prevalansı

daha yüksektir. Klinik semptomlar, soğuk hava, soğuk sıvılar, soğuk katı nesnelere ile temas ettikten birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaklaşık olarak bir saat devam eder. Şiddetli olgularda anafilaksi gelişebilir (76,77). Primer soğuk ürtikeri en yaygın görülen tipi olup, idiyopattır. Sekonder edinsel soğuk ürtikeri ise çok nadirdir ve sıklıkla kriyoglobulinemi ile ilişkilidir.

İlk basamak tedavi nonsedatif H1 antihistaminiklerdir. Antihistaminik dirençli olgular omalizumabdan ve desentizasyondan fayda görebilirler (69,78).

c) Gecikmiş basınç ürtikeri

Gecikmiş basınç ürtikeri, basınç uygulanmasından yaklaşık 4-6 saat sonra ortaya çıkan, 48 saate kadar sürebilen ağrı, eritem ve ödem ile karakterizedir. Gecikmiş basınç ürtikeri genellikle KSÜ ve anjiyoödemle birlikte (79).

Tedavide antihistaminikler kullanılmasına rağmen, birçok hasta antihistaminiklere dirençlidir. Küçük vaka serilerinde kortikosteroidler, dapson, montelukast, sülfasalazin, essitalopram, oral kumarinler, traneksamik asit, teofilin, intravenözimmünoglobülin, omalizumab ve TNF inhibitörlerinin etkili olduğu bildirilmiştir (69).

d) Solar ürtiker

Solar ürtiker güneş ışığına maruz kaldıktan birkaç dakika sonra gelişen ürtiker olarak tanımlanır. Güneşe maruziyetten 5-10 dakika sonra başlayıp, 24 saat içinde gerilemekte ve güneş gören deri alanlarına sınırlı olmaktadır. En yaygın tetikleyiciler UVA ve görünür ışıktır (80). Semptomların süresi ve şiddeti, coğrafi konum, ışık yoğunluğu ve temas süresine göre değişmektedir (81).

İkinci kuşak H1 antihistaminikler birinci basamak semptomatik tedavi olarak önerilmekte olup, hastalar genellikle yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar. Omalizumab, intravenöz immünglobulin ve siklosporinin etkili olduğu bildirilmiştir (71).

e) Sıcak Ürtikeri

Sıcak ürtikeri, sıcak temasından birkaç dakika sonra ortaya çıkan ürtiker gelişimi ile karakterize nadir görülen indüklenbilir ürtiker tipidir (82). Sıcak su ile temas sonrası

olabildiği gibi radyant ısı veya güneş ışığı ile de ortaya çıkabilmektedir.

Sıcak ürtikeri için tedavi seçenekleri sınırlı olup, nonsedatif antihistaminiklerin etkili olduğu bildirilmiştir. Bazı zor vakaların omalizumab tedavisinden fayda gördüğü raporlanmıştır (83).

f) Vibratuar Anjioödem

Vibratuar anjioödem, vibrasyon maruziyetinden sonra gelişen ödem ve kaşıntı ile karakterizedir. Motorsiklete binme, çekiç kullanma, çim biçme, masaj, koşma gibi aktiviteler tetikleyicidir. Genellikle ürtiker eşlik etmez. Edinsel ve ailesel formları bulunmaktadır. Edinsel form daha hafif seyirli, ailesel form ise daha şiddetli ve otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır (84).

Çok nadir görülmekte olup, H1 antihistaminikler etkili tedavi seçeneğidir (69). Literatürde düşük doz amitriptilin ve bromazepamın etkili olduğu bildirilmiştir (85).

g) Kolinerjik Ürtiker

Kolinerjik ürtiker egzersiz ve pasif ısınmanın (örn. sıcak banyo) neden olduğu kaşıntı ve eritemli papüller ile karakterizedir. Baharatlı ve sıcak yiyeceklerin yanı sıra duygusal stres de bu semptomları tetikleyebilir. Tipik olarak gövdeye ve ekstremitelere lokalize olup 15-60 dakika sürer. Ancak anjiyoödem ve sistemik reaksiyonlar da gözlenebilir. Kolinerjik ürtiker sıklıkla atopik eğilim ile ilişkilidir (71).

Tedavide nonsedatif ikinci kuşak antihistaminikler önerilmektedir. Omalizumab, propranolol-antihistaminik-montelukast kombinasyonu, danazol ve botulinum toksininin etkili olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (86–89).

h) Kontakt Ürtikeri

Kontakt ürtiker, eksojen bir maddeye temas ettikten sonra dakikalar içinde ürtikeryal lezyonların gelişimi ile tanımlanır. Kontakt ürtiker, immünolojik olmayan kontakt ürtiker ve immünolojik kontakt ürtiker olarak ikiye ayrılır. İmmünolojik olmayan kontakt ürtiker, ilk temasta ortaya çıkabilir ve cilde temas ettiği bölgelerle sınırlıdır. İmmünolojik kontakt ürtiker, IgE aracılı bir reaksiyon olup ürtiker geniş bölgelere yayılabilir ve hatta sistemik semptomlara

dönüşebilir. Lateks, kimyasal ürünler, ilaçlar, kozmetikler, bitkisel ve hayvansal ürünlere karşı gelişebilir (90,91).

Tedavide hafif olgularda antihistaminikler yeterli olmaktadır, şiddetli reaksiyonlarda ise epinefrin ve sistemik kortikosteroid tedavisi gerekmektedir (91).

i) Akuajenik ürtiker

Akuajenik ürtiker, ısı ile ilişkisiz olarak su teması sonrası 30 dakika içinde meydana gelen 1-3 mm büyüklüğünde ürtikeryal papül oluşumu ile karakterizedir. Ailesel vakalar bildirilmesine rağmen çoğu olgu sporadiktir (92). Nadir durumlarda, hırıltı veya nefes darlığı gibi eşlik eden sistemik semptomlar olabilmektedir.

Günümüzde uzun etkili antihistaminikler akuajenik ürtikerin tedavisi için sıklıkla önerilmektedir. Topikal bariyerli tedaviler oral tedavilere kıyasla daha iyi güvenlik profilleri ile kullanılabilir. Banyoda veya suya maruz kalmadan önce su içinde yağ emülsiyonlarının ve vazelin içeren kremlerin uygulanmasının, bazı hastalarda semptomları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak fototerapi, stanozolol, omalizumab, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin etkili olduğu bildirilmiştir (93).

2.6. Anjiyoödem

Anjiyoödem (AÖ), artmış vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik nedeniyle subkutan ve submukozal dokularda gode bırakmayan ödem ile karakterizedir. En çok dil, dudak, yüz ve larinkste görülmekle birlikte, ekstremiteler, genital organlar ve gastrointestinal sistem dahil vücudun tüm bölgelerinde görülebilir. Bu süreç genellikle kendi kendini sınırlar ancak hayatı tehdit edici olabilmektedir (94).

Anjiyoödem, alerjik (IgE aracılı veya mast hücre aracılı) veya non-alerjik (bradikinin aracılı) olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Alerjik AÖ'ye genellikle ilaçlar, böcek sokması, gıdalar neden olabilmektedir. Semptomlar hızlı oluşmakta ve genellikle ürtiker ile birlikte. (95). Non-alerjik AÖ ise herediter AÖ, edinsel AÖ, ACEİ ilişkili AÖ, psödoalerjikAÖ, idiyomatik AÖ olarak sınıflandırılmaktadır. Herediter AÖ, C1 esteraz inhibitör eksikliği veya fonksiyon kaybı ile ortaya çıkan, otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalık olup, ataklara ürtiker eşlik etmez (96). Edinsel AÖ'de ise C1 inhibitöre karşı otoantikor

oluşumu söz konusu olup, lenfoproliferatif ve otoimmün hastalıklarla birlikte olabilmektedir. ACEİ ilişkili AÖ, doz bağımsız olup ilk kullanımında gelişebileceği gibi, aylar veya yıllar sonra da başlayabilmektedir. Psödoalerjik AÖ, IgE aracılı olmayıp NSAİİ, kontrast maddeler ve opioidlere bağlı olarak gelişmektedir. Bazı olgularda altta yatan etioloji bulunamayıp idiyopatik AÖ olarak adlandırılmaktadır (97).

Tedavide ilk basamakta hava yolu, solunum ve dolaşım güvenliği sağlanmalıdır. Antihistaminikler, epinefrin ve glukokortikoidler anjiyoödemde etkili olmaktadır. Fakat herediter AÖ veya ACEİ ilişkili bradikinin aracılı AÖ'de genellikle etkisizdir ve akut tedavide önerilmemektedir (94).

2.7. Tanı

Ürtikere tanısal yaklaşımda amaç ilk olarak ürtiker tip ve alt tipini saptamak ve özellikle şiddetli ve uzun süreli KSÜ'lü hastalarda altta yatan sebepleri ortaya koymaktır.

2.7.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Tanı için ilk yapılması gereken ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır. Anamnezde aşağıdaki sorular mutlaka sorgulanmalıdır (70).

1. Hastalığın başlama zamanı,
2. Lezyonların şekli, büyüklüğü, sıklığı, süresi ve dağılımı,
3. Anjiyoödem öyküsü,
4. Eşlik eden semptomlar (örneğin; kemik ve eklem ağrısı, ateş, karın krampları),
5. Özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsü,
6. Tetikleyici fiziksel ajanlar,
7. Gündüz, gece, hafta sonu, menstrüal siklus, stres ile atak ilişkisi,
8. Yabancı seyahat öyküsü,
9. Gıda ve ilaçlar (örneğin; NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri) ile bağlantı,

10. Önceki veya mevcut alerjiler,
11. Enfeksiyonlar, otoimmün ve iç hastalıklar, mide -bağırsak problemleri,
12. Mesleği,
13. Boş zaman etkinlikleri,
14. Önceki tedavi ve dozajı, tedaviye cevabı, süresi,
15. Önceki tanı prosedürleri ve sonuçları

Tanısal yaklaşımda ikinci adım fizik ve dermatolojik muayenedir. Anamnez ve muayene değerlendirmesi sonucunda uygun tetkikler yapılmalıdır (98). KÜ'ye tanısal yaklaşım Şekil 2'de gösterilmiştir (70).

2.7.2. Laboratuvar İncelemeleri:

Akut ürtikerde rutin laboratuvar testleri ve alerji testlerinin yapılması önerilmemektedir (99). İstisna olarak duyarlanmış hastalarda ilaç ya da gıda alerjisine bağlı akut ürtiker şüphesi varsa alerji testleri, hastaların alerjene tekrar maruz kalmamalarını sağlamak için faydalı olabilmektedir (70). Kronik ürtikerde ise, sınırlı testler içeren temel bir tanısal yaklaşım söz konusudur. Ürtiker tipine ve alt tipine bağlı olarak ayrı ayrı seçilen tanı testleri faydalı olabilir (Tablo 2) (100).

2.7.3. Provokasyon Testleri:

KİÜ'de öncelikle alt tip belirlenmeli, hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için mutlaka tetikleyici eşik değer ölçülmelidir. İndüklenebilir ürtikerde provokasyon testleri Tablo III' te gösterilmiştir (2).

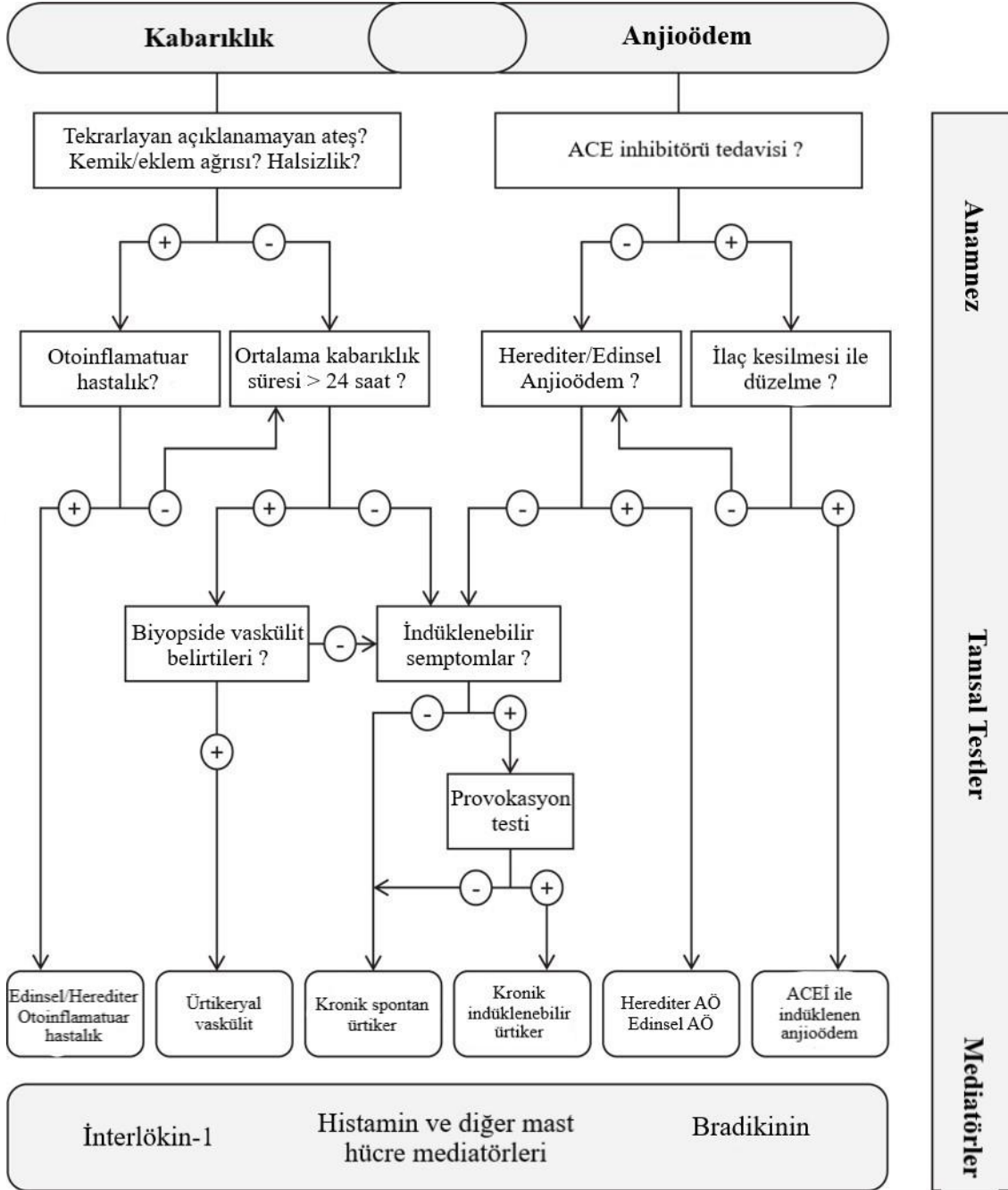
Tablo II. Sık Görülen Ürtiker Alt Tiplerinde Önerilen Tanı Testleri

Tipler	Alt Tipler	Rutin tanısal testler	Genişletilmiş tanısal program (anamneze dayalı) Altta yatan nedenlerin veya ortaya çıkan faktörlerin belirlenmesi ve endikasyonu varsa olası ayırıcı tanılarının ekarte edilmesi için
Spontan ürtiker	ASÜ	-	-
	KSÜ	Tam kan sayımı ESH veya CRP IgG-Anti-TPO ve Total IgE	Şüpheli tetikleyicilerden kaçınma (örneğin: ilaçlar) Tanısal testler (tercih sıralaması olmaksızın); Enfeksiyöz hastalıklar (ör: H.pylori) Fonksiyonel Otoantikolar (ör: bazofil testi) Tiroid bezi bozuklukları (tiroid hormonları ve otoantikolar) Alerji (deri testleri veya alerjiden kaçınma testi) Eşlik eden KIÜ Ciddi sistemik hastalıklar (ör: Triptaz) Diğer (lezyonel deri biyopsisi)
İndüklenebilir ürtiker	Soğuk ürtiker	Soğuk provokasyon ve eşik testi	Tam kan sayımı, ESR veya CRP Diğer hastalıkların dışlanması (özellikle enfeksiyonlar)
	Gecikmiş basınç ürtikeri	Basınç ve eşik testi	-
	Sıcak ürtiker	Isı provokasyon ve eşik testi	-
	Solar ürtiker	Farklı dalga boylarında ultraviyole, görünür ışık ve eşik testi	Diğer ışığa bağlı dermatozların ekartasyonu
	Semptomatik dermografizm	Dermografizm ve eşik testi	Tam kan sayımı, ESR veya CRP
	Vibratuar anjioödem	Titreşim testi	-
	Akuajenik ürtiker	Provokasyon testi	-
	Kolinerjik ürtiker	Provokasyon testi	-
Kontakt ürtiker	Provokasyon testi	-	

ASÜ: Akut spontan ürtiker, KSÜ: Kronik spontan ürtiker, KIÜ: Kronik indüklenebilir ürtiker
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, TPO: Tiroid peroksidaz, Ig: İmmunglobulin

Tablo III. İndüklenebilir Ürtikerde Provakasyon Testleri

Soğuk Ürtikeri	Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle ince plastik bir torbada eriyen buz küpü uygulanır ve 10 dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Gecikmiş basınçürtikeri	Omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne 7 kg. ağırlık, 3 cm. genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Sıcak ürtikeri	Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle 44°C sıcaklığında termofor uygulanır. On dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Solar ürtiker	Kalça bölgesine 6 J/cm ² UVA, 60mJ/cm ² UVB ve görünür ışık (projektör) uygulanır. On dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Semptomatik dermatografizm	Ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi künt düzgün bir cisim (kapalı tükenmez kalem ucu, tahta spatula vs.) ile çizilir. On dakika sonra ürtiker ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Vibratuar anjiyoödem	Ön kol volar yüzüne 10 dakika süreyle titreşim aleti (1000 rpm) uygulanır. On dakika sonra anjiyoödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Akuajenik ürtiker	Yirmi dakika süreyle vücut ısısında ıslak giysi giydirilir. Otuz dakika içinde ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Kolinerjikürtiker	Otuz dakika eforlu egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya 42°C sıcak banyo provokasyonu yapılır. Testten 10 dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.
Kontakt ürtikeri	Deri provokasyon testi (lateks ve besinlerle yapılan ve 20. dakikada değerlendirilen açık-kapalı yama testi, deri delme testi)
UVA: Ultraviyole-A, UVB: Ultraviyole-B	



Şekil 2. Kronik Ürtiker/Anjioödem Tanısal Algoritması

2.7.4. Ayırıcı Tanı

Ürtiker tanısı çoğu hastada kolay olmakla birlikte, bazı durumlarda dikkatli bir ayırıcı tanı gerektirebilir. Ürtikeryal plaklar hem kutanöz hem de sistemik hastalıklarda olabilmektedir. Bu hastalıklarda ürtikerin aksine ürtikeryal plaklara vezikül, nekroz, hemoraji gibi başka cilt lezyonları eşlik edebilmekte olup, lezyonlar genellikle bilateral ve simetrik bir dağılıma sahiptir. 24 saatten uzun süre sebat eden lezyonlar sıklıkla hiperpigmentasyon,

ekimoz bırakarak geriler. Ayrıca ateş, halsizlik ve artalji gibi sistemik semptomlar mevcut olabilir. Bu grupta en önemli ayırıcı tanı, kutanöz tutulumu baskın olan küçük damar vaskülit, ürtikeryal vaskülit (101).

Ürtikeryal vaskülit terimi, hafif ve sınırlı hastalıklardan hayati tehlikeye neden olan organ tutulumuna kadar geniş bir hastalık yelpazesini kapsamaktadır. Sistemik tutulum çok sayıda organı (özellikle eklemler, akciğerler, böbrekler ve gastrointestinal sistem) etkileyebilmektedir. Ürtikeryal plaklar 24 saatten uzun süre devam etmekte olup, kaşıntı yerine yanma daha ön plandadır ve hiperpigmentasyon bırakarak geriler. Sıklıkla idiyopatik olmakla birlikte enfeksiyonlar, ilaçlar, otoimmün bağ doku hastalıkları ve maligniteler altta yatan etiolojide yer alabilir ve araştırılmalıdır. Kompleman kaskadını aktive eden immün komplekslerin birikmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Ürtikeryal vaskülit, normokomplementemik ve hipokomplementemik olarak iki gruba ayrılmaktadır (102). Hipokomplementemili hastalarda genellikle daha şiddetli seyretmektedir. Histopatolojisi lökositoklastik vaskülit ile benzerdir. Tanıda klinikopatolojik korelasyon önemlidir (103).

Persistan tekrarlayıcı ürtikeryal plaklar ile başvuran hastalarda ateş ve inflamatuvar belirteçlerin (C-reaktif protein, serum amiloid A, lökositoz ve negatif bağ dokusu serolojileri) artışı gibi sistemik inflamasyon belirtileri varsa otoinflamatuvar hastalıklardan şüphelenilmelidir (102). Yirmi yaş öncesi başlangıç, ateş, halsizlik, artalji gibi sistemik semptomların eşlik etmesi, sistemik amiloidoz gelişmesi ve histopatolojide nötrofil baskınlığının bulunması otoinflamatuvar hastalıkları düşündüren diğer bulgulardır (2). Otoinflamatuvar hastalıklar, en sık IL-1b yolunun aşırı aktivasyonunun neden olduğu, tekrarlayan multisistemik epizotlar ile karakterize bir grup heterojen monogenik hastalıklardır (104). Kutanöz bulgular, ateş ve artalji/artrit en sık görülen semptomlardır. Sıklıkla, ürtikeryal plaklar eşlik etmekte, eritematöz makül ve papüller de bulunabilmektedir. Serum protein elektroforezi, altta yatan monoklonal gamopatinin ekarte edilmesi için mutlaka bakılmalıdır (102).

Ürtikerin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo IV'te özetlenmiştir.

Tablo IV. Ürtiker Ayırıcı Tanısı

Makülopapüler kutanöz mastositoz (ürtikerya pigmentoza) ve yavaş ilerleyen sistemik mastositozun cilt tutulumu
Mast hücre aktivasyon sendromu (MCAS)
Ürtikeryal vaskülit
Bradikinin aracılı anjiyoödem (örn. HAE)
Egzersizle indüklenen anafilaksi
Kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromlar (CAPS; ürtikeryal döküntü, tekrarlayan ateş atakları, artralji veya artrit, göz inflamasyonu, yorgunluk ve baş ağrıları), Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom (FCAS), Muckle-Wells Sendromu (MWS) veya Yenidoğan Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık (NOMID).
Schnitzler sendromu (tekrarlayan ürtikeryal döküntü ve monoklonal gammopati, tekrarlayan ateş atakları, kemik ve kas ağrısı, artralji veya artrit ve lenfadenopati)
Gleich sendromu (eozinofilinin eşlik ettiği epizodik anjiyoödem)
Well sendromu (eozinofili/eozinofilik selülit ile birlikte granülomatöz dermatit)
Büllöz pemfigoid (prebüllöz evre)
Erişkin başlangıçlı Still hastalığı (AOSSD)

2.8. Histopatoloji

Histopatolojik bulgular kronikliğe ve ürtiker alt tipine bağlı olarak değişebilir. Çoğu vakada klinik olarak teşhis edilmesi kolay olmakla birlikte, şüpheli olgularda biyopsialınması önerilmektedir. Ürtiker biyopsi örneklerinde ortak özellik, dermal ödem ve postkapiller venülleri çevreleyen nötrofil, eozinofil, makrofaj ve lenfositleri içeren karışık bir hücresel perivasküler infiltrat varlığıdır (105). AÜ’de baskın hücre nötrofilken, gecikmiş basınç ürtikerinde eozinofillerdir. Farklı ürtiker tiplerinde belirgin patolojik unsurlar tanımlanabilse de; bu unsurların bireysel lezyonlardaki değişkenliği, tek bir tanı aracı olarak kullanılmalarını önlemektedir (106).

Ürtikeryal lezyonlarda inflamatuvar infiltratın önemi konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Bazı yazarlar eozinofilden zengin inflamatuvar infiltrat ile yüksek klinik şiddet skorları arasında korelasyon bulmuşken, bazıları aynı ilişkiyi nötrofilden zengin infiltrat ile saptamışlardır (107,108). Ayrıca iki farklı ürtiker histopatolojisi tanımlanmış olup; birincisi infiltratın perivasküler bölgede yoğunlaştığı lenfositten baskın tip, ikincisi ise tutulumun interstisyel bölgede olduğu nötrofilden baskın tiptir. Bu iki paternin farklı patogeneze veya terapötik etkileri olup olmadığını anlamak için yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (105). Son zamanlarda ürtiker patogenezinde koagülasyon kaskadı ve bu yolda yer alan doku faktörü üzerinde durulmaktadır. KÜ’lü hastalarda doku faktörünün eozinofiller tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir. Eozinofiller, doku faktörünü depolamakta ve aktivasyon sırasında hızlıca hücre zarına transfer etmektedirler. Doku faktörü, eozinofillerin

erken transendotelyal göçünü kolaylaştırdığından periferik eozinofili görülmeyebilir (57).

2.9. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Güncel kılavuzlar, KSÜ' de hastalık aktivitesinin basit bir skora sistemi olan ÜAS7 ile değerlendirilmesini önermektedir. Bu skora sistemi hasta tarafından ardışık yedi gün süresince doldurulan, kaşıntı şiddeti ve kabarıklık sayısı parametrelerine göre puanlama esasına dayanmaktadır. Toplamda 0-42 arasında bir puan elde edilir (Tablo 5). ÜAS7 skorunun ≤ 6 olması iyi kontrollü, 7-15 arasında olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilmektedir. ÜAS'ın dezavantajı KIÜ ve anjiyoödem değerlendirilememesidir. Hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı belirlemek için rutin olarak kullanılması önerilmektedir (2,70). Ürtiker belirtilerinin değişkenliği nedeniyle birbirini takip eden yedi gün boyunca ÜAS7'nin, hastalığın şiddetini değerlendirmede daha uygun olacağı düşünülmektedir (62). Ürtiker aktivite skoru Tablo V'te, Anjiyoödem aktivite skoru ise Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo V. Ürtiker Aktivite Skoru

Skor	Kabarıklık	Skor	Kaşıntı
0	Yok	0	Yok
1	Hafif (<20/24 saat)	1	Hafif (var ama rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50/24 saat)	2	Orta (rahatsız edici ama günlük aktivite ve uykuyu etkilemeyen)
3	Şiddetli (>50/24 saat veya büyük kabarıklık alanlar)	3	Şiddetli (günlük aktivite ve uykuyu etkileyen)

ÜAS: Ürtiker aktivite skoru
ÜAS 7 günlük toplam puanı (ÜAS-7, 0-42)

Tablo VI. Anjiyoödem Aktivite Skoru

Puan	Sorular	Cevap Seçenekleri
-	Son 24 saat içinde kabarıklık atağı geçirdiniz mi?	Hayır / Evet
0-3	Kabarıklıklar günün hangi saatinde mevcuttu?	00:00 – 08:00, 08:00 – 16:00, 16:00 – 00:00
0-3	Kabarıklıkların neden olduğu fiziksel rahatsızlık ne kadar şiddetli? (örn. ağrı, yanma, kaşıntı)	Rahatsızlık yok, hafif, orta, şiddetli
0-3	Kabarıklık ataklarında günlük aktivitelerinizi gerçekleştirebilmeniz kısıtlama oldu mu?	Kısıtlama yok, hafif, orta, tamamen kısıtladı
0-3	Görünüştünüzün bu kabarıklıklardan dolayı olumsuz etkilendiğini hissettiniz mi?	Hayır, hafif, orta, şiddetli
0-3	Kabarıklıkların genel şiddetini nasıl değerlendirirsiniz?	Önemsiz, hafif, orta, şiddetli

AAS: Anjiyoödem aktivite skoru
AAS günlük toplam puanı (0-15), AAS haftalık toplam puanı (AAS7, 0-105), ve 4 haftalık ASS toplam puanı (AAS28, 0-420).

2.10. Tedavi

Kronik ürtiker tedavisinde temel yaklaşımlar, altta yatan nedenlerin belirlenmesini ve ortadan kaldırılmasını, alevlendirici faktörlerden kaçınılmasını, tolerans indüksiyonunu, mast hücrelerinden mediatör salınımını ve mediatörlerin etkilerini önlemek için farmakolojik tedavi kullanımını kapsamaktadır (70).

2.10.1. Altta Yatan Nedenlerin Belirlenmesi ve Ortadan Kaldırılması, Tetikleyici Faktörlerin Eliminasyonu

Ürtikerli hastaların çoğunda altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılması mümkün değildir. KIÜ'nün ve çoğu hastada akut spontan ürtikerin altta yatan nedenleri bilinmemektedir. KSÜ'nün en yaygın altta yatan nedenleri olan tip I ve tip IIb otoimmünite elimine edilememektedir. Plazmaferez ile otoantikörlerin azaltılmasının, KSÜ'lü, bazı hastalarda geçici fayda sağladığı gösterilmiştir, ancak deneyim ve kanıtlar sınırlıdır ve maliyetler yüksektir.

Buna karşılık, mümkünse tetikleyici faktörlerden kaçınmak, ürtikerli hastalar için faydalı olabilir. KIÜ'da, belirti ve semptomların gelişimi için belirli ve kesin tetikleyicilerden kaçınılması hastalık aktivitesini azaltabilir. KSÜ'de, stres veya NSAİİ'lerin alınması gibi spesifik olmayan tetikleyicilerden kaçınılması, hastalık alevlenmelerinin azaltılmasına yardımcı olabilir. Önemli olarak, KIÜ'lü hastalarda ve KSÜ'lü hastalarda tetikleyicilerden kaçınılması, örneğin kolinerjik ürtikerli hastalarda fiziksel egzersizden kaçınılması veya solar ürtikerli hastalarda dışarı çıkmaktan kaçınılması, yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya neden olabilir.

İlaçlar: KÜ hastalarının %15'inde aspirin veya diğer siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibitörleri (örneğin; diklofenak, propiyonik asit türevleri, indometazin, oksikamlar) ile alevlenme görülebilmektedir. Bu nedenle, hastalara parasematol, etorikoksib veya tramadol gibi COX-1 üzerinde az miktarda veya hiç aktivite göstermeyen analjezik veya antiinflamatuvar ilaçları kullanmaları önerilmelidir (109).

Gıdalar: IgE aracılı gıda alerjisi, nadiren KSÜ'nün altında yatan nedendir. Tanımlanırsa, spesifik gıda alerjenlerinin eliminasyonu ile 24 saatten daha kısa sürede remisyon olmaktadır. Bazı KSÜ hastalarında ise doğal olarak oluşan gıda bileşenlerine ve

bazı gıda katkı maddelerine karşı psödoalerjik reaksiyonlar (IgE aracılı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları) gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda psödoalerjiden ve histaminden fakir diyet uygulanması ile medikasyon ihtiyacı azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı gözlenmiştir (110,111). Ancak bu diyetlerin çift kör kontrollü diyet çalışmaları eksik olup, yararına yönelik kanıt düzeyi düşüktür. Bu nedenle rutin olarak uygulanması önerilmemektedir (112).

Fiziksel uyarılar: Fiziksel ürtikerlerde tetikleyici fiziksel uyarılardan uzak durulması önerilmektedir. Bu sebeple hastaya tetikleyicinin fiziksel özellikleri ve tetikleyiciye maruziyeti azaltmaya yönelik kapsamlı bilgi verilmelidir.

Enfeksiyöz ajanların eradikasyonu ve inflamatuvar süreçlerin tedavisi: KSÜ' nün çeşitli inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalıklarla ilişkili olabildiği bilinmektedir. Altta yatan enfeksiyöz (H. Piloni, solunum yolu enfeksiyonları, bağırsak paraziti vs.) veya inflamatuvar hastalık (gastrit, özafajit, kolesistit) saptandığında tedavi edilmelidir (70).

Fiziksel ve emosyonel stresin azaltılması: Aşırı yorgunluk ve emosyonel stres ile semptomlarda alevlenme olabilmektedir. Psikolojik destekten bazı hastalar fayda görebilmektedir (2).

2.10.2. Tolerans İndüksiyonu

Soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtiker ve solar ürtiker gibi ürtikerin bazı alt tiplerinde desensitizasyon faydalı olabilmektedir (69).

2.10.3. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin temel prensiplerinde, semptomların tamamen giderilmesi ve mümkün olduğunca az medikasyon kullanılması yer almaktadır.

a) Antihistaminikler

Antihistaminikler 1950'lerden itibaren ürtiker tedavisinde yer almaktadır. Tedavide asıl amaç mast hücrelerinden salınan histamin, PAF ve diğer mediyatörlerin hedef organlar üzerindeki etkisini azaltmaktır. Histamin, endotel hücreleri ve duyuşal sinirlerde yer alan H1 reseptörleri üzerinden etki ederek ürtiker semptomlarına neden olmaktadır. Bu nedenle H1

antihistaminikler tedavinin başlıca ilaçlarını oluşturmaktadır. Birinci kuşak antihistaminiklerin, antikolinergik etkilerinin, merkezi sinir sistemi üzerinde sedatif etkilerinin olduğu ve merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlarla ve alkolle etkileşime girdiği bilinmektedir. Bu yan etkileri, kan-beyin bariyerini geçmesi ve merkezi sinir sistemindeki H1 reseptörleri ile etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Olası ciddi yan etkileri nedeni ile bu sedatif antihistaminiklerin ilk basamak olarak kullanılmaması önerilmektedir (70,113).

1980'lerde lipofilitesi az olması nedeniyle kan-beyin bariyerinden sınırlı geçen, minimal veya sedatif olmayan ikinci kuşak H1 antihistaminikler bulunmuştur. Bu ilaçlar H1 reseptörü için oldukça seçici olup, antikolinergik etkileri yoktur (114). Etkileri 24 saat devam etmektedir. Levosetirizin, ebastin, setirizin, desloratadin, loratadin, rupatadin, bilastin ve feksofenadinin ürtikerdeki etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. İyi güvenlik profillerinden dolayı ilk basamak semptomatik tedavi olarak düşünülmelidir.

b) Omalizumab

Omalizumab, IgE'yi yüksek afinite ile bağlayan rekombinant humanize IgG1 monoklonal antikorudur. IgE ve FcεRI aracılı mast hücre ve bazofil aktivasyonunu azalttığı düşünülmektedir (115). Yüksek doz antihistaminiklere rağmen semptomları devam eden hastalarda ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Kronik ürtikerde önerilen doz dört haftada bir 300 mg subkutan uygulama şeklindedir. Sadece KSÜ'de değil, KIÜ formlarında da etkili bulunmuştur (2).

2018'de yapılan bir derlemede doz ayarlamalarıyla ilgili olarak, hastalarının neredeyse üçte birinin ayda bir 150 mg'ye yanıt verdiği ve ayda bir 300 mg'ye yanıt vermeyen hastaların bir kısmında iki haftada bir 150 mg ile cevap alınabildiği, diğerlerinin ise aylık 450-600 mg'ye ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir. Ayrıca, etkinliğin, ara verme ve yeniden tedavide değişmediği bildirilmiştir (116). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise 300 mg ile yanıt alınamayan hastalarda doz artırımından önce iki haftada bir 150 mg kullanılması önerilmektedir (117). Biyobelirteç olarak ise, başlangıçtaki ve dört haftalık tedaviden sonraki toplam serum IgE oranlarının kullanılabilceği, toplam serum IgE'de iki kat artışın yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (118,119). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise 100 UI/mL üzerindeki bazal IgE değerlerinin, omalizumab tedavisinin kesilmesinden sonra, daha hızlı

bir nüks oranı ile korele olduğu gösterilmiştir (120).

c) Siklosporin

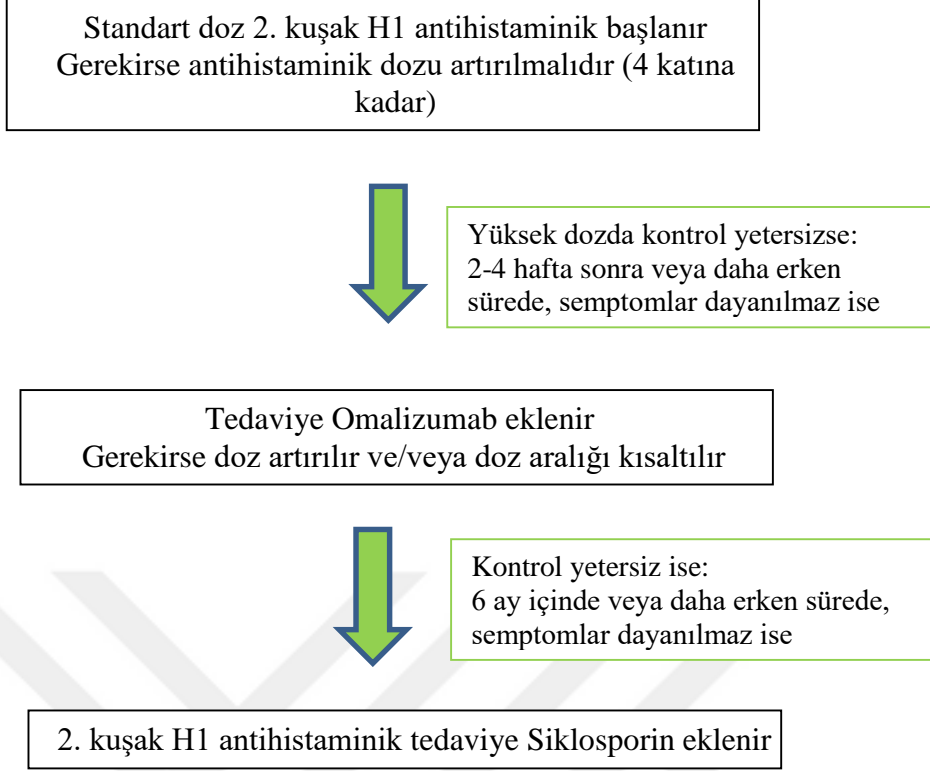
Siklosporin, Th lenfosit yanıtını ve T lenfosit bağımlı B lenfosit antikör oluşumunu azaltarak hücre aracılı immüniteyi inhibe eder. Aynı zamanda, bazofillerden ve deri mast hücrelerinden IgE aracılı histamin salınımı üzerinde in vitro inhibe edici etkileri bulunmaktadır (121). Efektif doz 3,5-5 mg/kg/gün aralığında olup 3-6 ay süresince kullanılması önerilmektedir. Bu süre zarfında kan basıncı, böbrek fonksiyonu ve karaciğer fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir (109). Siklosporin, yan etki insidansının yüksekliği nedeniyle omalizumab ve antihistaminik tedavi kombinasyonuna dirençli, şiddetli KÜ'lü hastalarda önerilmektedir (100).

d) Diğer semptomatik tedaviler

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), hafif-orta şiddette astım ve rinit tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Lökotrien reseptör antagonistleri olan montelukast ve zafirlukastın KÜ'de de etkili olduğu anektodal raporlarda bildirilmiştir. Genellikle H1 antihistaminiklerle kombine kullanılmakta olup, bazı çalışmalarda OSDT pozitif hastalarda, aspirin ya da gıda katkı maddelerine karşı intoleransı olan KÜ'lü hastalarda daha etkili olduğu gösterilmiştir. Monoterapi olarak kullanıldığında etkisi bilinmemektedir. Genel olarak LTRA'nın ürtikerdeki etkinliğine ilişkin kanıt düzeyi düşüktür (100,109,122).

Kortikosteroidler, akut ürtikerde ve KSÜ'nün akut alevlenmeleri için maksimum on gün olacak şekilde önerilmektedir. Yan etkileri sebebiyle uzun kullanımdan kaçınılması ve 20-50 mg/gün doz aralığında prednizon kullanılması önerilmektedir (100). Anjiödemde de 40-60 mg/gün dozunda prednizon kısa süreli ve tedrici olarak azaltılan dozlarda kullanılmaktadır (123).

Bu tedavilerin yanı sıra kullanılabilen ancak kanıt düzeyi düşük ajanlar içerisinde: Doksepin, metotreksat, mikofenolat mofetil, dapson, sülfasalazin, danazol, varfarin, traneksamik asit, IVIG (intravenöz immünglobulin), hidroksikolorokin, siklofosfamid, rituximab, takrolimus, kolşisin gibi ilaçlar yer almaktadır.



Şekil 3. Ürtiker Tedavi Algoritması

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO) 2022 rehberine göre, ilk basamak tedavide ikinci kuşak antihistaminikler seçilmelidir. Semptomlar kontrol altına alınamıyorsa antihistaminik dozunun dört katına kadar artırılması önerilmektedir. Antihistaminikler ile kontrol altına alınamayan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak omalizumab tedavisi eklenmelidir. İkinci kuşak antihistaminik ve omalizumab kombinasyonu da hastalık kontrol altına alınamıyorsa, üçüncü basamakta omalizumab tedavisi siklosporin ile değiştirilmelidir. Ciddi alevlenmelerde kısa süreli kortikosteroidler kullanılabilir. 2. ve 3. basamak tedavi sadece KÜ için önerilmektedir. Ürtiker tedavi algoritması Şekil 3'te gösterilmiştir (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.01.2022 tarihli ve 127660 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya Ocak 2022-Haziran 2022 tarihleri arasında, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji ve Alerji polikliniğine başvuran, KSÜ tanısı alan 18 yaş üstü 45 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile homojen, Aydın Adnan Menderes Üniversitesine başvuran hasta yakınlarından 45 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olguların, çalışma konusunda bilgilendirilerek sözel ve yazılı onamları alındı.

G.Power 3.1.9.2 programında 'The Relationship of Chronic Spontaneous Urticaria with Anxiety and Depression in Children' (9) adlı çalışma göz önüne alınarak örneklem büyüklüğü hesaplandı (124).

3.1. Olgu Seçimi

Hastaların öncelikle anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar ürtikere neden olabilecek şüpheli ilaç ve gıda kullanımı, solunum yolu, gastrointestinal, deri ve idrar yolu vb. enfeksiyonu, kontakt alerjenlere maruziyet, böcek sokması, otoimmün hastalıklar, vaskülitler, bağ doku hastalıkları, maligniteler, psikiyatrik hastalıklar, inflamatuvar deri hastalıkları ve tetikleyici fiziksel ajanlar açısından sorgulandı. Diğer tüm nedenler dışlanıp, altta yatan neden ve tetikleyici faktör saptanamayan ve altı haftadan uzun süredir ürtikeri olan hastalar KSÜ olarak tanımlanarak çalışmaya alındı.

Çalışmada dışlama kriterleri; akut ürtiker, psikiyatrik hastalık tanısı bulunması, psikiyatrik bir tedavi alıyor olması, kognitif fonksiyonları etkileyen nörolojik bir hastalık tanısının bulunması, mental retardasyon, eşlik eden malignite, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus gibi kronik bir hastalığın olması, kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi alıyor olması olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol grubunun eğitim düzeyleri, çalışma durumları, medeni durumları, çocuk sahibi olup olmadıkları, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, hasta grubunun ayrıca

hastalık süresi, ürtiker tedavi durumu, anjioödem varlığı, öyküye göre atopik hastalık varlığı sorgulanarak kayıt edildi, UAS-7 skoru, BAÖ puanı ve BDÖ puanı hesaplandı. Dosya arşiv sistemi taranarak mevcut olan hastalardan total IgE, spesifik IgE, ANA ve tiroid otoantikor sonuçları kaydedildi.

3.2. Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi

Hasta grubunun hastalık aktivitesini belirlemek için ÜAS7 kullanıldı. ÜAS7 yedi günlük ürtiker aktivite skoru toplamı olup, kabarıklık sayısı ve kaşıntı şiddetini içeren iki komponentten oluşmaktadır. ÜAS7 toplam puanı 0-42 arasında olup, ÜAS Tablo V' te gösterilmiştir. Hastalık aktivitesi; ÜAS 7 skoru; ≤ 6 iyi kontrollü, 7-15 hafif, 16-27 orta ve 28-42 şiddetli ürtiker olarak 4 dört grupta değerlendirildi.

3.3. Anksiyete ve Depresyon Düzeylerinin Belirlenmesi

Anksiyete için Beck Anksiyet Ölçeği (BAÖ), depresyon için ise Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanıldı. BAÖ ve BDÖ anket formları Ek 1 ve Ek 2'de yer almaktadır. Anksiyete için BAÖ toplam puanı; 0-7 anksiyete yok, 8-15 hafif, 16-25 orta ve 26-63 şiddetli anksiyete olarak değerlendirildi (125).

Depresyon için BDÖ toplam puanı; 0-9 minimal depresyon, 10-16 hafif, 17-29 orta ve 30-63 şiddetli olarak değerlendirildi (126).

3.4. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows versiyon 20.0 yazılımı kullanıldı. Nicel veriler ortalama \pm standart sapma (SS), median [min-max], nitel veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Verilerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Verilerin normallik dağılımına göre Student-t testi, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için iki kategorik grubun karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin korelasyonu için dağılım analizine göre Spearman Korelasyonu kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0-0,19 çok zayıf, 0,2-0,39 zayıf, 0,4-0,59 orta, 0,6-0,79 yüksek ve 0,8-1,0 çok yüksek olarak değerlendirildi (127). $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 hastanın 34'ü (%75,5) kadın, 11'i (%24,5) erkekti. Yaşları 18-61 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $38,3 \pm 12,5$ idi. Kontrol grubunda ise 45 olgunun 34'ü (%75,5) kadın, 11'i (%24,5) erkekti. Yaş aralığı 20-55 arasında olup ortalaması $38,6 \pm 10,3$ idi. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,186$, $p=1,0$).

Hastaların eğitim düzeyleri sorgulandığında, 19'u (%42,2) ilköğretim, 9'u (%20) lise ve 17'si (%37,8) üniversite mezunuydu. Çalışma durumu açısından, 16 (%35,5) hasta çalışmıyor, 22 (%48,9) hasta çalışıyor ve 7 (%15,6) hasta öğrenciydi. Çalışmaya katılan hastaların 30'u (%66,7) çocuk sahibiydi. 9 (%20) hastanın ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu. Medeni duruma bakıldığında 15 (%33,3) hasta bekar, 25 (%55,6) hasta evli, 5 (%11,1) hasta dul idi. Hastaların 11'i (%24,4) tedavi almazken, 19'u (%42,2) oral antihistaminik, 15'i (%33,3) omalizumab kullanıyordu. Hastaların 18 inde (%40) anjioödem eşlik ediyordu. Hastaların 15'inde (%33,3) atopik bir hastalık öyküsü mevcuttu. 5 hastada (%11,1) ANA pozitifliği, 10 (%22,2) hastada anti-TPO pozitifliği saptandı. Total IgE 22 hastadan 9'unda (%40,9) yüksek bulundu (>100 IU/ml). 39 hastanın 11'inde (%28,2) en az bir spesifik IgE pozitifliği mevcuttu. ÜAS7'ye göre 7 hasta iyi kontrollü, 10 hasta hafif, 6 hasta orta ve 22 hasta şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi. (Tablo 7)

Gruplar arasında demografik veriler, anksiyete ve depresyon düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda anksiyete ve depresyon varlığı anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,01$). Anksiyete ve depresyon düzeyleri yine hasta grubunda daha yüksek saptanmakla birlikte, depresyon düzeyi anlamlı olarak yüksek ($p=0,014$) saptandı. Ancak anksiyete düzeyindeki yükseklik anlamlı değildi ($p=0,056$).

Hasta grubunda UAS7 skoruyla anksiyete ve depresyon ölçeği karşılaştırıldığında. UAS7 skoru yüksek olan hastalarda BDÖ ve BAÖ puanları daha yüksek saptandı. UAS7 skorundaki artışla BAÖ puanındaki artış pozitif yönde zayıf korele bulundu ($r=0,382$, $p=0,01$), UAS7 skoruyla BDÖ korelasyonu yapıldığında ise yine pozitif yönde zayıf korele bulundu ($r=0,294$, $p=0,05$) (Tablo 9).

Hasta grubunda demografik ve laboratuvar verilerinden çocuk sahibi olmayanlarda

depresyon ve anksiyete varlığı anlamlı oranda yüksek çıktı (sırasıyla p=0,008, p=0,035). Ailede psikiyatrik öyküsü olan hasta grubunda anksiyete varlığı anlamlı olarak daha fazla bulundu (p=0,037). Medeni durum kıyaslandığında bekar olan hastalarda, evli ve dul olan hastalara oranla depresyon varlığı anlamlı olarak daha fazla görüldü (p=0,031). Ayrıca anjiödem eşlik ettiği hastalarda depresyon düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,003).

Tablo VII. Hasta Grubunun Demografik Özellikleri Ve Laboratuvar Bulguları

	Hasta grubu (n=45)	Kadın (n=34)	Erkek (n=11)	P
Yaş (ortalama ± SS, yıl)	38,3±12,5	39,7±13,0	34,2±10,5	0,219
Hastalık süresi (ay) Median [min – max]	60 [2-504]	66 [2-504]	36 [24-120]	0,958
Ürtiker şiddeti (ÜAS7), n (%)				0,670
İyi kontrollü (≤ 6)	7 (%15,5)	7 (%20,6)	0 (%0,0)	
Hafif (7-15)	10 (%22,2)	6 (%17,6)	4 (%36,4)	
Orta (16-27)	6 (%13,3)	4 (%11,8)	2 (%18,2)	
Şiddetli (≥ 28)	22 (%48,9)	17 (%50,0)	5 (%45,4)	
Tedavi, n (%)				0,648
Tedavisiz	11 (%24,4)	9 (%26,5)	2 (%18,2)	
OAH	19 (%42,2)	14 (%41,2)	5 (%45,4)	
OAH + Omalizumab	15 (%33,3)	11 (%32,3)	4 (%36,4)	
Anjiödem varlığı, n (%)				0,313
Yok	27 (%60,0)	19 (%55,9)	8 (%72,7)	
Var	18 (%40,0)	15 (%44,1)	3 (%27,3)	
Atopik hastalık öyküsü, n (%)				0,203
Yok	30 (%66,7)	21 (%61,8)	9 (%81,8)	
Var	15 (%33,3)	13 (%38,2)	2 (%18,2)	
ANA, n (%)				0,083
Negatif	40 (%88,9)	29 (%85,3)	11 (%100,0)	
Pozitif	5 (%11,1)	5 (%14,7)	0 (%0,0)	
Anti-TPO, n (%)				0,196
Negatif	35 (%77,8)	25 (%73,5)	10 (%90,9)	
Pozitif	10 (%22,2)	9 (%26,5)	1 (%9,1)	
Spesifik IgE, n (%)				0,555
Negatif	28 (%71,8)	23 (%74,2)	5 (%62,5)	
Pozitif	11 (%28,2)	8 (%25,8)	3 (%37,5)	
Total IgE, n (%)				0,510
Normal	13 (%59,1)	10 (%71,4)	3 (%37,5)	
Yüksek	9 (%40,9)	4 (%28,6)	5 (%62,5)	

SS: Standart sapma, min: minimum, max: maksimum, ÜAS-7: 7 günlük ürtiker aktivite skoru, OAH: Oral antihistaminik, ANA: Anti nükleer antikor, TPO: Tiroid peroksidaz, Ig: İmmünglobulin

Tablo VIII. Hasta Ve Kontrol Grubunun Demografik Verilerinin, Anksiyete Ve Depresyon Düzeylerinin Karşılaştırması

	Hasta grubu (n=45)	Sağlıklı Kontrol (n=45)	P
Yaş (ortalama ± SS, yıl)	38,3±12,5	38,6±10,3	0,18
Cinsiyet, n (%)			1,0
Erkek	11 (%24,4)	11 (%24,4)	
Kadın	34 (%75,6)	34 (%75,6)	
Eğitim durumu, n (%)			0,9
İlköğretim	19 (%42,2)	18 (%40,0)	
Lise	9 (%20,0)	8 (%17,7)	
Üniversite	17 (%37,8)	19 (%42,2)	
Çalışma durumu, n (%)			0,77
Çalışmıyor	16 (%35,5)	14 (%31,1)	
Çalışıyor	22 (%48,9)	24 (%53,3)	
Öğrenci	7 (%15,6)	7 (%15,6)	
Çocuk sahibi olma durumu, n (%)			0,51
Hayır	15 (%33,3)	18 (%40,0)	
Evet	30 (%66,7)	27 (%60,0)	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, n (%)			0,13
Hayır	36 (%80,0)	41 (%91,1)	
Evet	9 (%20,0)	4 (%8,9)	
Medeni durum, n (%)			0,41
Bekar	15 (%33,3)	13 (%28,8)	
Evli	25 (%55,6)	30 (%66,6)	
Dul	5 (%11,1)	2 (%4,4)	
BAÖ, n (%)			0,001
Yok 0-7	19 (%42,2)	36 (%80,0)	
Hafif 8-15	12 (%26,6)	4 (%8,9)	
Orta 16-25	8 (%17,7)	2 (%4,4)	
Şiddetli 26-63	6 (%13,3)	3 (%6,7)	
BDÖ, n (%)			0,01
Minimal 0-9	30 (%66,6)	40 (%88,9)	
Hafif 10-16	6 (%13,3)	3 (%6,7)	
Orta 17-29	8 (%17,7)	2 (%4,4)	
Şiddetli 30-63	1 (%2,2)	0 (%0,0)	
BAÖ puanı (ortalama±SS)	12,46 ± 10,75	4,89 ± 8,65	0,056
BDÖ puanı (ortalama±SS)	9,53 ± 8,36	3,95 ± 5,33	0,014

SS: Standart sapma, BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

Tablo IX. ÜAS7 skoruna göre Beck Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri

		Beck Depresyon Düzeyleri				Toplam
		Minimal	Hafif	Orta	Şiddetli	
UAS-7 Düzeyleri	İyi kontrollü	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	7
	Hafif	9 (%90,0)	0 (%0,0)	1 (%10,0)	0 (%0,0)	10
	Orta	2 (%33,3)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	1 (%16,7)	6
	Şiddetli	13(%59,1)	4 (%18,2)	5 (%22,7)	0 (%0,0)	22
Toplam		30(%66,7)	6 (%13,3)	8 (%17,8)	1 (%2,2)	45
		Beck Anksiyete Düzeyleri				Toplam
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
UAS-7 Düzeyleri	İyi kontrollü	5 (%71,4)	2 (%28,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	7
	Hafif	6 (%60,0)	3 (%30,0)	1 (%10,0)	0 (%0,0)	10
	Orta	2 (%33,3)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	6
	Şiddetli	6 (%27,2)	6 (%27,2)	6 (%27,2)	4 (%18,4)	22
Toplam		19(%42,2)	12(%26,7)	8 (%17,8)	6 (%13,3)	45

5. TARTIŞMA

KSÜ altı haftadan uzun süren nedeni bilinmeyen tekrarlayıcı ürtiker ve/veya anjiyoödemle karakterize mast hücre kaynaklı bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda KSÜ'de kadın cinsiyet predominant olup, çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kadın hakimiyeti mevcuttu (16,19,128). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı genellikle üçüncü ve beşinci dekatlar arasında olmaktadır (18,129). Çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması 38,3 yıl olarak bulundu. Kronik ürtikerde hastalık süresi iki ila beş yıl arasında değişmektedir. Hastaların beşte birinde ise beş yıldan uzun sürmektedir (22). Çalışmamızda hastalık süresi medyan 60 ay olarak bulundu.

Zhong ve ark. çalışmasında hastalar hastalık sürelerine göre gruplandırıldığında, hastalık süresi hastaların %72,6'sında 6 ay ve daha kısa, %18,4'ünde 7-24 ay arasında, %8,4'ünde 25-60 ay arasında, %13,1'inde 60 aydan daha uzun olarak saptanmıştır (130). Toubi ve ark.'nın kronik ürtikerli hastalarla yaptığı beş yıllık prospektif çalışmada bir yıl sonunda hastaların %70'inde, üç yıl sonunda hastaların %43'ünde, beş yıl sonunda hastaların %14'ünde hastalığın halen devam ettiği tespit edilmiştir. Hastalık şiddeti yüksek olanlarda, hastalık süresi daha uzun olarak bildirilmiştir (131). Bizim çalışmamızda hastalık süresi medyan 60 [2-504] ay bulunmuş olup hastaların genellikle polikliniğimizde takipli hastalardan oluşmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızda hastaların %22,2'sinde hastalık süresi 1 yıldan kısa, %31,1'inde hastalık süresi 1-5 yıl arasında, %46,6'sında hastalık süresi 5 yıldan daha uzun saptandı. Literatürde cinsiyet ile hastalık süresi arasındaki ilişkiye dair sonuçlar bildirilmemiştir. Çalışmamızda kadın ve erkek hastalar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kronik ürtikerli hastaların %30-50'sinde otoimmün ürtiker olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar IgE ve daha yüksek oranda yüksek afiniteli IgE reseptörlerine karşı otoantikorlara sahip olup, bu otoantikorlar mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonunu ve mediatör salınımını tetikler (41,132). Literatürde kronik ürtiker ile tiroid hastalıkları, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, Tip 1 diyabetes mellitus, sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıkların ilişkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (133). Otoimmün tiroid hastalıkları, kronik ürtikere en sık eşlik eden otoimmün hastalıklardır (32,134). Çalışmalarda genel olarak kronik ürtikerli hastalarda tiroid otoantikor pozitifliği kontrol grubuna göre

yüksek olarak bildirilmiştir (32,131,135–137). Normal popülasyonda tiroid otoantikorlarının pozitiflik oranı %3-10 arasında değişirken, kronik ürtikerli hastalarda bu oran %4,3-57 olarak saptanmıştır (131,135,138–142). Literatürde kronik ürtiker ve tiroid otoimmunitesi ilişkisi kadınlarda daha yüksek olarak bildirilmiştir (32,143–145). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 10 hastada (%22,2) anti-TPO pozitifliği saptandı. Tiroid otoantikor pozitifliği kadın hastalarda erkeklere kıyasla daha yüksek bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu durum otoimmün hastalıkların genel olarak kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanabilir.

Çalışmalarda kronik ürtikerli hastalarda anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği %3,5-%32 arasında bildirilmiştir (144,146–148). Kulthanan ve ark.'nın çalışmasında kronik ürtikerli hastaların %17'sinde ANA pozitifliği saptandığı ve %1,2'sinde SLE tanısı olduğu bildirilmiştir (148). Buss ve ark.'nın çalışmasında hastaların %3,5'inde otoimmün hastalıklarla ilişkili olmadan sadece ANA pozitifliği gösterilmiştir (147). Çalışmalarda kadınlarda ANA pozitifliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (32,144). Çalışmamıza katılan 5 hastada (%11,1) ANA pozitifliği saptandı. ANA pozitifliği saptanan hastaların tamamı kadındı. Bu durum kadınlarda otoantikor pozitifliğinin daha sık gözlenmesiyle ilişkilendirilebilir.

Literatürde ürtikere eşlik eden anjioödem sıklığı %33,3-61,8 arasında değişmektedir (16,128). Çalışmamızda anjioödem sıklığı %40 olup, literatürle uyumlu bulundu. Ürtiker ve anjioödem birlikteliğinin kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (146,152). Bizim çalışmamızda da ürtiker ve anjioödem birlikteliği kadınlarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Literatürde kronik ürtikerli hastalarda kişisel atopi varlığı %10,5-52,7 arasında bildirilmektedir (16,148,153–155). Gregorious ve ark.'nın çalışmasında kadın ve erkek hastalar arasında atopi oranları benzer bulunmuştur (146). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak atopik hastalık öyküsü %33,3 olarak saptandı. Kadın hastalarda atopi oranı daha yüksek saptandı, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Ürtiker Aktivite Skoru (UAS) ürtikerde hastalık şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamıza katılan hastaların ürtiker aktivite skoru (UAS7)

ortalaması 22,98±15,06 olup; kadınlarda UAS7 ortalaması 22,44±15,62 erkeklerde UAS7 ortalaması 24,64±13,77 idi.

Psikokutanöz hastalıklar arasında değerlendirilen ürtikerin etiolojisinde sıklıkla emosyonel faktörler üzerinde durulmaktadır (43). Literatürde kronik ürtiker ve psikolojik hastalıkların ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalarda farklı psikometrik yöntemler kullanılsa da kronik ürtikerli hastalarda en sık saptanan psikolojik hastalıklar depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar olarak bildirilmiştir (41,44,156). Uzunali ve ark.'nın 112 kronik ürtikerli hasta ile yaptığı bir çalışmada 59 hastada psikopatoloji saptanmıştır. 23 hastada anksiyete, 6'sında majör depresyon olmak üzere 24 hastada depresyon, 7 hastada uyum bozukluğu, 2 hastada somatizasyon bozukluğu, 2 hastada distimik bozukluk ve 1 hastada parasomnia tanısı konulmuştur (43). Hashiro ve ark.'nın kronik ürtikerli 30 hasta ve 39 sağlıklı kontrol grubu ile psikolojik ve fizyolojik testler kullanılarak yaptıkları çalışmada hasta grubunda %70 oranında kaygı, depresyon ve psikosomatik belirtilere eğilim izlenirken; kontrol grubunda bu oran %25,6 olarak saptanmıştır (44). Staubach ve ark.'nın 100 kronik ürtikerli hasta ve 96 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada kronik ürtikerli hastaların %48'inde en az bir psikiyatrik hastalık olduğu rapor edilmiştir. Bunlardan en sık görüleni anksiyete, ikinci sıklıkta depresyon ve üçüncü sıklıkta somatoform bozukluk olmuştur (11). Topal ve ark.'nın 43 kronik ürtikerli hasta ve 27 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada Beck depresyon ölçeği (BDÖ), Beck anksiyete ölçeği (BAÖ) ve kişilik bozukluk testi kullanılmış, iki grup arasında depresyon ve kişilik bozukluğu açısından anlamlı farklılık saptanmazken, ürtiker grubunda anksiyete oranı yüksek saptanmıştır. Kadın ve erkek ürtiker hastaları arasında depresyon ve anksiyete sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (45). Sheehan-Dare ve ark.'nın çalışmasında kronik ürtikerli hastalar ile kontrol grubu arasında depresyon ve anksiyeteyi değerlendirmek için BDÖ ve STAI (Durumluluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği) uygulanmıştır. İki grup arasında depresyon ve anksiyete açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (157). Engin ve ark.'nın çalışmasında kronik ürtikerli hasta grubunda BDÖ puan ortalaması 10,56±7,90 iken kontrol grubunda 4,42±4,91 olup depresyon oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (7). Hergüner ve ark.'nın kronik ürtikerli çocuk hastalar ile yaptığı bir çalışmada durumluk kaygı ölçeği ortalama puanı 31,6 ± 6,3, sürekli kaygı ölçeği ortalama puanı 34,9 ± 6,2 olarak bildirilmiştir. Sürekli kaygı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (158).

Çalışmamızda kronik ürtiker ile depresyon ve anksiyete ilişkisini sorgulamak için hastalarımıza BDÖ ve BAÖ anketleri uygulandı. Hastalarımızın BDÖ puan ortalaması $9,53 \pm 8,36$ ve BAÖ puan ortalaması $12,46 \pm 10,75$, olarak bulundu. Kadın ve erkekler arasında anksiyete şiddeti benzer bulundu. Depresyon kadınlarda daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise BDÖ puan ortalaması $3,95 \pm 5,33$, BAÖ puan ortalaması ise $4,89 \pm 8,65$ olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu anksiyete ve depresyon puanları açısından kıyaslandığında, depresyon puan ortalaması hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,014$). Anksiyete puanları ortalaması açısından ise hasta grubunda puan ortalaması daha yüksek bulunmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,056$). Literatürde KSÜ'lü hastalarda yapılan çalışmalardan, bazılarında anksiyete, bazılarında ise depresyon oranlarında artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında hem anksiyete hem de depresyon varlığı anlamlı olarak yüksek bulundu. Depresyon ve anksiyete düzeyleri kıyaslandığında ise hasta grubunda anksiyete ve depresyon puanları daha yüksek saptandı. Depresyon düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken, anksiyete düzeylerindeki artış anlamlı değildi.

Hasta grubunda demografik veriler ile BDÖ ve BAÖ puan ortalamaları karşılaştırıldığında, anjioödemli olan hastalarda depresyon düzeyleri daha yüksek saptandı ($p=0,03$). Anjioödem hem kozmetik, hem de fonksiyonel açıdan hastaları daha fazla etkilemektedir. Özellikle göz ve dudakta oluşan şişlik direkt olarak dışarıdan görülebildiği, kişinin görsel ifadesini de olumsuz etkilediği için anjioödem varlığı depresyona katkıda bulunabilir.

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda anksiyete görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0,037$). Bu durum psikiyatrik hastalığı bulunan aile bireylerinin depresif ve kaygı bozukluklarının diğer aile bireylerini etkilediğini düşündürmektedir.

Çocuk sahibi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında çocuk sahibi olmayanlarda depresyon ve anksiyete düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,035$). Medeni durum kıyaslandığında bekar olan hastalarda, evli ve dul olan hastalara oranla depresyon anlamlı olarak daha sık görüldü ($p<0,031$). Bu durum çocuk sahibi olan hastaların, bekar olmayan hastaların günlük yaşantılarında belki de meşguliyetlerinin, sosyal faaliyetlerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Hastaların UAS7 skoruyla anksiyete ve depresyon ölçeği karşılaştırıldığında. UAS7 skoru yüksek olan hastalarda BDÖ ve BAÖ puanları daha yüksekti. UAS-7 skorları ile BAÖ ve BDÖ puanları arasında korelasyon analizi yapıldığında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı (BAÖ; $r=0,382$, $p=0,01$), (BDÖ; $r=0,294$, $p=0,05$). Bu bulgular, kronik spontan ürtikerli hastalarda ürtiker şiddeti ile anksiyete ve depresyon düzeylerinin ilişkili olduğunu ve bu hastaların psikiyatrik destek açısından da değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bulgularımız KSÜ'nün etiolojisinde psikolojik etkenlerin rol oynayabileceğini ve tedavisinde psikoterapotik yaklaşımların faydalı olabileceğini akla getirmektedir. Gözlenen psikiyatrik eş hastalıkların kronik ürtikere bağlı olarak mı geliştiği, aksine kronik ürtiker için bir yatkınlık mı oluşturduğu hala bilinmemektedir. Bu nedenle hekimlerin, hastaların geliştirdiği bazı savunma mekanizmalarının farkında olmaları ve cilt hastalıklarına olan yaklaşımlarında bu durumları göz önünde bulundurmaları önem arz edebilir.

Ancak KSÜ'ye eşlik edebilen psikiyatrik komorbid hastalıklar anksiyete ve depresyonla sınırlı değildir; dolayısıyla bu hastaların tedavilerine destek olmak ve ruhsal durumlarında ürtikerin yarattığı etkiyi daha net gözlemlemek amacıyla diğer psikiyatrik parametreler açısından da değerlendirilmeleri gerekmektedir.

ÖZET

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA ANKSİYETE VE DEPRESYON DÜZEYLERİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Psikokutanöz hastalıklar arasında değerlendirilen ürtikerin etiyolojisinde sıklıkla emosyonel faktörler üzerinde durulmaktadır. Literatürde kronik ürtiker ve psikolojik hastalıkların ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalarda farklı psikometrik yöntemler kullanılsa da kronik ürtikerli hastalarda en sık saptanan psikolojik hastalıklar depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar olarak bildirilmiştir. Yine kronik spontan ürtiker'li (KSÜ) ve sağlıklı grubun karşılaştırıldığı birçok çalışmada anksiyete ve depresyon düzeyleri KSÜ'lü hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada KSÜ'lü hastalar ile sağlıklı popülasyon arasında anksiyete ve depresyon düzeylerinin karşılaştırılması, KSÜ tanılı hastalarda ÜAS7 skoru ile anksiyete ve depresyon düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, İmmunoloji ve Alerji polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri herhangi bir sistemik hastalığı, otoimmün hastalığı, malignitesi, infeksiyöz hastalığı ve herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan 45 KSÜ tanılı hasta alındı. Kontrol grubuna ise ürtiker atağı geçirmemiş, kronik hastalığı ve herhangi bir ilaç kullanımı olmayan, yaş ve cinsiyet olarak KSÜ hasta grubu ile homojen 45 sağlıklı gönüllü alındı. Ürtiker hastalık aktivitesini belirlemek için yedi günlük ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) kullanıldı. Anksiyete ve depresyon durumlarının değerlendirilmesi için Beck anksiyete ölçeği (BAÖ) ve Beck depresyon ölçeği (BDÖ) kullanıldı. Araştırma verilerinin istatistiksel analizinde "SPSS for Windows version 20.0" yazılımı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 45 hastanın 34'ü (%75,5) kadın, 11'i (%24,5) erkekti. Yaşları 18-61 arasında değişmekteydi. Hastalık süresi ise 2-504 ay arasında değişmekte idi. Kontrol grubu olarak alınan 45 olgunun 34'ü (%75,5) kadın, 11'i (%24,5) erkekti. Yaş aralığı 20-55 idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,186$, $p=1,0$). BAÖ ve BDÖ ile değerlendirilen anksiyete ve depresyon düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,056$; $p=0,014$). Hastaların UAS7 skoruyla anksiyete ve depresyon ölçeği karşılaştırıldığında, UAS7 skoru

yüksek olan hastalarda BDÖ ve BAÖ puanları daha yüksekti. İstatistiksel olarak UAS7 skorundaki artışla BAÖ ve BDÖ puanındaki artış pozitif yönde zayıf korele bulundu.

Sonuç: Bulgularımız KSÜ'nün etiolojisinde psikolojik etkenlerin rol oynayabileceğini ve tedavisinde psikoterapötik yaklaşımların faydalı olabileceğini akla getirmektedir. Gözlenen psikiyatrik eş hastalıkların kronik ürtikere mi bağlı geliştiği yoksa kronik ürtiker için bir yatkınlık mı oluşturduğu hala bilinmemektedir. Bu nedenle hastaların psikosomatik açıdan da değerlendirilmesi ek yarar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Spontan Ürtiker, Anksiyete, Depresyon, ÜAS7.

SUMMARY

ANXIETY AND DEPRESSION LEVELS AND RELATIONSHIP WITH DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Objective: Emotional factors are frequently emphasized in the etiology of urticaria, which is considered among psychocutaneous diseases. There are many studies in the literature investigating the relationship between chronic urticaria and psychological diseases. Although different psychometric methods were used in studies, the most common psychological diseases in patients with chronic urticaria were reported as depression, anxiety and somatoform disorders. Again, in many studies comparing chronic spontaneous urticaria (CSU) and healthy groups, anxiety and depression levels were found to be significantly higher in patients with CSU. In this study, it was aimed to compare the anxiety and depression levels between patients with CSU and the healthy population, and to investigate the relationship between the UAS7 score and the level of anxiety and depression in patients with CSU.

Materials and Methods: The study included 45 CSU patients over the age of 18, who applied to Aydın Adnan Menderes University Hospital, Immunology and Allergy outpatient clinic, without any systemic disease, autoimmune disease, malignancy, infectious disease and any drug use history. In the control group, 45 healthy volunteers who did not have urticaria attack, did not have chronic disease and did not use any medication, were homogeneous with the CSU patient group in terms of age and gender were included. A seven-day urticaria activity score (UAS7) was used to determine urticaria disease activity. Beck anxiety scale (BAI) and Beck depression scale (BDI) were used to evaluate anxiety and depression states. "SPSS for Windows version 20.0" software was used in the statistical analysis of the research data.

Results: Of the 45 patients included in the study, 34 (75.5%) were female and 11 (24.5%) were male. Their ages ranged from 18-61. The duration of the disease ranged from 2-504 months. Thirty-four (75.5%) of the 45 subjects taken as the control group were female and 11 (24.5%) were male. The age range was 20-55. When the patient and control groups were compared in terms of age and gender distribution, no difference was found ($p=0.186$, $p=1.0$). Anxiety and depression levels evaluated with BAI and BDI were found to be significantly higher in the patient group ($p=0.056$; $p=0.014$, respectively). When the patients'

UAS-7 score was compared with the anxiety and depression scale, BDI and BAI scores were higher in patients with high UAS7 scores. Statistically, the increase in the UAS7 score and the increase in the BAI and BDI scores were positively and weakly correlated.

Conclusion: Our findings suggest that psychological factors may play a role in the etiology of CSU and that psychotherapeutic approaches may be beneficial in its treatment. It is still unknown whether the observed psychiatric comorbidities develop due to chronic urticaria or predispose to chronic urticaria. Therefore, psychosomatic evaluation of patients may provide additional benefit.

Keywords: Chronic Spontaneous Urticaria, Anxiety, Depression, UAS7.

KAYNAKLAR

1. Hide M, Takahagi S, Hiragun T. Urticaria and Angioedema. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. Fitzpatrick's Dermatology, 9e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
2. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, et al. The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016. TURKDERM - Turkish Arch Dermatology Venereol [Internet]. 2016;50(3):82–98.
3. Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Godse K, Grattan CEM, Hide M, et al. Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update. Vol. 168, The British journal of dermatology. England; 2013. p. 455–6.
4. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Disease severity scoring systems in dermatology. TURKDERM - Turkish Arch Dermatology Venereol [Internet]. 2016;50(2):42–53.
5. Weldon DR. Quality of life in patients with urticaria. Allergy asthma Proc. 2006;27(2):96–9.
6. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. Allergy. 2003 Jul;58(7):621–3.
7. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Jan;22(1):36–40.
8. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. Br J Dermatol. 2000 Nov;143(5):983–91.
9. Karaman S, Karay E, Kutluğ Ş TB. The Relationship of Chronic Spontaneous Urticaria with Anxiety and Depression in Children. J Pediatr Res. 2020;7(2):158–62.
10. Tzur Bitan D, Berzin D, Cohen A. The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study. Arch Dermatol Res. 2021 Jan;313(1):33–9.
11. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality

- of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol*. 2006 Feb;154(2):294–8.
12. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013. *JAMA dermatology*. 2017 May;153(5):406–12.
 13. Grattan CEH, Kobza Black A. Urticaria and Mastocytosis [Internet]. *Rook's Textbook of Dermatology*. 2010. p. 1–36. (Wiley Online Books).
 14. Bilgili ME, Yildiz H, Sarici G. Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sectional, retrospective study. *J Dermatol Case Rep*. 2013;7(4):108–12.
 15. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012 Nov;5(11):125–47.
 16. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Dec;35(8):869–73.
 17. Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 2012 Feb;108(2):98–102.
 18. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214–20.
 19. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol*. 2016 May;174(5):996–1004.
 20. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):33–52.
 21. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3):465–74; quiz 475.
 22. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J allergy Clin*

- Immunol Pract. 2018;6(4):1097–106.
23. Kauppinen K, Juntunen K, Lanki H. Urticaria in children. Retrospective evaluation and follow-up. *Allergy*. 1984 Aug;39(6):469–72.
 24. Balp M-M, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Sep;29(6):630–6.
 25. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006 Feb;30(1):19–23.
 26. Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):151–8.
 27. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest*. 2011 Mar;121(3):827–35.
 28. Cherrez Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata V, Cherrez S, Simancas-Racines D, et al. Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):1.
 29. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol*. 1995 Nov;75(6):484–7.
 30. Akoglu G, Atakan N, Cakır B, Kalayci O, Hayran M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res*. 2012 May;304(4):257–62.
 31. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Dec;16(12):1196–208.
 32. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1307–13.
 33. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017 Oct;72(10):1440–60.

34. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O, Maurer M. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus--a systematic review. *Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;46(2):275–87.
35. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy, asthma, Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;5(1):10.
36. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunol*. 2008 Aug;153(2):151–61.
37. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;4(5):387–96.
38. Hagag M, Farag A, Elhelbawy N, El-Gendy E. A study on chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter pylori* infection. *Menoufia Med J [Internet]*. 2019 Jan 1;32(1):226–30.
39. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. Vol. 73, *Allergy*. Denmark; 2018. p. 1562–6.
40. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L, Chen T-T, Chang Y-T. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2012 Jan;148(1):103–8.
41. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2007 May;37(5):631–50.
42. Koblenzer CS. Psychosomatic concepts in dermatology. A dermatologist-psychoanalyst's viewpoint. *Arch Dermatol*. 1983 Jun;119(6):501–12.
43. Uzunali E, Pişkin S, Görgülü A AÖ. Kronik Ürtikerli Hastaların Psikiyatrik Durumu. *Dermatoz*. 2011;2.
44. Hashiro M, Okumura M. Anxiety, depression, psychosomatic symptoms and autonomic nervous function in patients with chronic urticaria. *J Dermatol Sci*. 1994 Oct;8(2):129–35.
45. Topal İO, Kıvanç Altunay İ, Mercan S. Personality Disorders, Anxiety and Depression in the Patients with Chronic Urticaria. *J Clin Psychiatry [Internet]*. 2004;7(4):199–209.
46. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jul;14(7):478–94.

47. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1294–302.
48. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):88–101.
49. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergol*. 1962;17:168–84.
50. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jun;103(6):1216–7.
51. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*. 1988 Feb;90(2):213–7.
52. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1991 Nov;21(6):695–704.
53. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;139(6):1772-1781.e1.
54. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest*. 1998 Jan;101(1):243–51.
55. Gökmirza P, Yazicioglu M. Chronic urticaria: Etiology and pathogenesis: Review. *Turkiye Klin Pediatr*. 2012 Jan 1;21:21–6.
56. Fujisawa D, Kashiwakura J-I, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):622-633.e9.
57. Cugno M, Marzano A V, Tedeschi A, Fanoni D, Venegoni L, Asero R. Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*.

- 2009;148(2):170–4.
58. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonR2/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2005 Dec;35(12):1599–607.
 59. Bossi F, Frossi B, Radillo O, Cugno M, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy*. 2011 Dec;66(12):1538–45.
 60. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2010 May;65(5):649–56.
 61. Farres MN, Refaat M, Melek NA, Ahmed EE, Shamseldine MG, Arafa NA. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):162–7.
 62. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):868–87.
 63. Wang E, Lim BL, Than KY. Dermatological conditions presenting at an emergency department in Singapore. *Singapore Med J*. 2009 Sep;50(9):881–4.
 64. Sabroe RA. Acute urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):11–21.
 65. Legrain V, Taïeb A, Sage T, Maleville J. Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol*. 1990 Jun;7(2):101–7.
 66. Grattan CEH, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1116–23.
 67. Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, Maurer M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Allergy*. 2018 Oct;73(10):1946–53.
 68. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Oct;25(10):1194–9.
 69. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J allergy*

- Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1119–30.
70. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393–414.
71. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016 Jun;71(6):780–802.
72. Kocatürk E, Can PK, Akbas PE, Copur M, Degirmentepe EN, Kızıltac K, et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study. *J Dermatol Sci*. 2017 Jul;87(1):60–9.
73. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):464–70.
74. Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Aug;12(4):281–7.
75. Taşkapan O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Jan;20(1):58–62.
76. Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]. *Hautarzt*. 1996 Jul;47(7):510–4.
77. Wanderer AA. Essential acquired cold urticaria. Vol. 85, *The Journal of allergy and clinical immunology*. United States; 1990. p. 531–2.
78. Moing A, Bécourt C, Pape E, Dejobert Y, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Effective treatment of idiopathic chronic cold urticaria with omalizumab: Report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Aug 1;69:e99–101.
79. Lawlor F, Black AK. Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 May;24(2):247–58, vi–vii.
80. Goetze S, Elsner P. Solar urticaria. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft = J Ger Soc Dermatology JDDG*. 2015 Dec;13(12):1250–3.

81. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):73–88.
82. Chang A, Zic JA. Localized heat urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Aug;41(2 Pt 2):354–6.
83. Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy*. 2010 Jul;65(7):931–2.
84. Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. [Vibratory angioedema]. *Ann Dermatol Venereol [Internet]*. 2001;128(6–7):750—752.
85. Guarneri F, Guarneri C, Marini HR. Amitriptyline and bromazepam in the treatment of vibratory angioedema: which role for neuroinflammation? *Dermatol Ther*. 2014;27(6):361–4.
86. Sheraz A, Halpern S. Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. Vol. 168, *The British journal of dermatology*. England; 2013. p. 1369–70.
87. Feinberg JH, Toner CB. Successful treatment of disabling cholinergic urticaria. *Mil Med*. 2008 Feb;173(2):217–20.
88. Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Cholinergic pruritus, erythema and urticaria: a disease spectrum responding to danazol. *Br J Dermatol*. 1989 Aug;121(2):235–7.
89. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):247–9.
90. Zhai H, Zheng Y, Fautz R, Fuchs A, Maibach HI. Reactions of non-immunologic contact urticaria on scalp, face, and back. *Ski Res Technol Off J Int Soc Bioeng Ski [and] Int Soc Digit Imaging Ski [and] Int Soc Ski Imaging*. 2012 Nov;18(4):436–41.
91. Wakelin SH. Contact urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Mar;26(2):132–6.
92. Park H, Kim HS, Yoo DS, Kim JW, Kim CW, Kim SS, et al. Aquagenic urticaria: a report of two cases. Vol. 23, *Annals of dermatology*. 2011. p. S371-4.
93. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:209–13.
94. LoVerde D, Files DC, Krishnaswamy G. Angioedema. *Crit Care Med*. 2017

- Apr;45(4):725–35.
95. Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med.* 2013 Nov;45(5):789–96.
 96. Gelincik A, Sin A, Güleç M, Yılmaz M, Mete Gökmen N, Taşkapan O, Ardeniz Ö ÖÖ. Hereditary angioedema. *Asthma Allergy Immunol.* 2010 Jan 1;8:125–38.
 97. Ertekin A. Angioedema. Vol. 9, *Bozok Tıp Dergisi.* Yozgat Bozok Üniversitesi; 2019. p. 160–5.
 98. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 May;133(5):1270–7.
 99. Kayiran MA, Akdeniz N. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. *North Clin Istanbul.* 2019;6(1):93–9.
 100. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022 Mar;77(3):734–66.
 101. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Apr;62(4):541–6.
 102. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. *J allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1162–70.
 103. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Apr;62(4):552–7.
 104. Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, Rordorf C, Leslie K, Madhoo S, et al. In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med.* 2009 May;206(5):1029–36.
 105. Barzilai A, Sagi L, Baum S, Trau H, Schvimer M, Barshack I, et al. The Histopathology of Urticaria Revisited-Clinical Pathological Study. *Am J Dermatopathol.* 2017 Oct;39(10):753–9.

106. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Oct;79(4):599–614.
107. Marques RZS, Criado RFJ, Machado CDSF, Tamanini JM, Mello C van B de G, Speyer C. Correlation between the histopathology of chronic urticaria and its clinical picture. *An Bras Dermatol*. 2016;91(6):760–3.
108. Amin P, Levin L, Holmes SJ, Picard J, Bernstein JA. Investigation of patient-specific characteristics associated with treatment outcomes for chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):400–7.
109. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):105–16.
110. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Response to;Evidence on pseudoallergen-free diet for chronic urticaria *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015 Jun 1;72(6):e183.
111. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann Dermatol*. 2018 Apr;30(2):164–72.
112. Cornillier H, Giraudeau B, Samimi M, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera A-P, et al. Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2019 Feb;99(2):127–32.
113. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):459–66.
114. Church MK, Maurer M. Antihistamines. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:302–10.
115. Tonacci A, Billeci L, Pioggia G, Navarra M, Gangemi S. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2017 Apr;37(4):464–80.
116. Larenas-Linnemann DES, Parisi CAS, Ritchie C, Cardona-Villa R, Cherrez-Ojeda I, Cherrez A, et al. Update on Omalizumab for Urticaria: What's New in the Literature from Mechanisms to Clinic. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 May;18(5):33.

117. Türk M, Kocatürk E, Cüre K, Yılmaz İ. Two-week intervals during omalizumab treatment may provide better symptom control in selected patients with chronic urticaria. Vol. 6, *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. United States; 2018. p. 1389–90.
118. Jörg L, Pecaric-Petkovic T, Reichenbach S, Coslovsky M, Stalder O, Pichler W, et al. Double-blind placebo-controlled trial of the effect of omalizumab on basophils in chronic urticaria patients. *Clin Exp allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;48(2):196–204.
119. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018 Mar;73(3):705–12.
120. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E, Ulas Y, Avci A, Atasoy M, et al. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. Vol. 140, *The Journal of allergy and clinical immunology*. United States; 2017. p. 1749–51.
121. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic “idiopathic” urticaria. *Br J Dermatol*. 2000 Aug;143(2):365–72.
122. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Sep;110(3):484–8.
123. Güneş AT, Akarsu S. Angioedema: Diagnosis and treatment approaches. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol [Internet]*. 2013;47(1):7–18.
124. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods [Internet]*. 2009;41(4):1149–60.
125. Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;(56):893–897.
126. Beck, A.T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;(4):561–71.

127. Kirch W, editor. Pearson's Correlation Coefficient. In: Encyclopedia of Public Health [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2008. p. 1090–1.
128. Silveiras MRC, Coelho KIR, Dalben I, Lastória JC, Abbade LPF. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. Sao Paulo Med J. 2007 Sep;125(5):281–5.
129. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. Alergológica 2005. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19 Suppl 2:21–6.
130. Zhong H, Song Z, Chen W, Li H, He L, Gao T, et al. Chronic urticaria in Chinese population: a hospital-based multicenter epidemiological study. Allergy. 2014 Mar;69(3):359–64.
131. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. Allergy. 2004 Aug;59(8):869–73.
132. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. Allergy asthma Proc. 2009;30(1):1–10.
133. Stitt JM DS. Urticaria and autoimmunity: where are we now? Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13(5):555–62.
134. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. Skin Therapy Lett. 2013;18(7):5–9.
135. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2005 Apr;37(4):143–6.
136. Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. Dermatology. 2004;208(2):98–103.
137. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A, Jenerowicz D, Szeliga A, Adamski Z, Łącka K. Thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. Postep dermatologii i Alergol. 2017 Dec;34(6):566–72.
138. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid

- autoimmunity. *Arch Dis Child*. 2003 Jun;88(6):517–9.
139. Aamir IS, Tauheed S, Majid F, Atif A. Frequency of autoimmune thyroid disease in chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010 Mar;20(3):158–61.
 140. Kasumagic-Halilovic E, Beslic N, Ovcina-Kurtovic N. Thyroid Autoimmunity in Patients with Chronic Urticaria. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2017 Feb;71(1):29–31.
 141. Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N, Kurtulmus N UA. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatology*. 2006;16(4):402–5.
 142. Feibelmann TCM, Gonçalves FT, Daud MS, Jorge A de S, Mantese SAO, Jorge PT. [Assessment of association between autoimmune thyroid disease and chronic urticaria]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Oct;51(7):1077–83.
 143. Kim DH, Sung NH, Lee AY. Effect of Levothyroxine Treatment on Clinical Symptoms in Hypothyroid Patients with Chronic Urticaria and Thyroid Autoimmunity. *Ann Dermatol*. 2016 Apr;28(2):199–204.
 144. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 2009 Dec;103(6):496–501.
 145. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000;10(6):342–5.
 146. Gregoriou S, Rigopoulos D, Katsambas A, Katsarou A, Papaioannou D, Gkouvi A, et al. Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: nonrandomized, prospective, descriptive study. *J Cutan Med Surg*. 2009;13(4):198–203.
 147. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria--which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft = J Ger Soc Dermatology JDDG*. 2007 Jan;5(1):22–9.
 148. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol*. 2007 May;34(5):294–301.

149. Fine LM, Bernstein JA. Guideline of Chronic Urticaria Beyond. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016 Sep;8(5):396–403.
150. Choi W-S, Lim E-S, Ban G-Y, Kim J-H, Shin Y-S, Park H-S, et al. Disease-specific impairment of the quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria. *Korean J Intern Med.* 2018 Jan;33(1):185–92.
151. Colgecen, E., Ozyurt, K., Irfan Gul, A. i Utas S. Evaluation of Etiological Factors in Patients with Chronic Urticaria. *Acta Dermatovenerologica Croat* [Internet]. 2015;23(1):36.
152. Ue AP, Souza PK, Rotta O, Furlani Wde J, Lima AR SD. Quality of life assessment in patients with chronic urticaria. *An Bras Dermatol.* 2011;86(5):879–904.
153. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Sep;45(3):387–91.
154. Nettis E, Pannofino A, D’Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol.* 2003 Mar;148(3):501–6.
155. Lee H-C, Hong J-B, Chu C-Y. Chronic idiopathic urticaria in Taiwan: a clinical study of demographics, aggravating factors, laboratory findings, serum autoreactivity and treatment response. *J Formos Med Assoc.* 2011 Mar;110(3):175–82.
156. Pasaoglu G, Bavbek S, Tugcu H, Abadoglu O, Misirligil Z. Psychological status of patients with chronic urticaria. *J Dermatol.* 2006 Nov;33(11):765–71.
157. Sheehan-Dare RA, Henderson MJ, Cotterill JA. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol.* 1990 Dec;123(6):769–74.
158. Hergüner S, Kiliç G, Karakoç S, Tamay Z, Tüzün U, Güler N. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2011 Jun;164(6):1342–7.

EKLER

Ek 1. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği: (son 1 hafta için)

(Aşağıda verilen seçeneklerden sizin için en uygun olanını işaretleyiniz.)

1.
 - Kendimi üzgün hissetmiyorum.
 - Kendimi üzgün hissediyorum.
 - Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
 - Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2.
 - Gelecekte umutsuz değilim.
 - Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.
 - Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 - Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.
3.
 - Kendimi başarısız görmüyorum.
 - Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
 - Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığım olduğunu görüyorum.
 - Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4.
 - Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
 - Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
 - Artık hiçbir şeyden gerçek zevk alamıyorum.
 - Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı.
5.
 - Kendimi suçlu hissetmiyorum.
 - Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
 - Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
 - Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6.
 - Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
 - Bazı şeyler için cezalandırılabileceğimi hissediyorum.
 - Cezalandırılmayı bekliyorum.
 - Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7.

- Kendimden hoşnutum.
- Kendimden pek hoşnut değilim.
- Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
- Kendimden nefret ediyorum.

8.

- Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.
- Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
- Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
- Her kötü olayda kendimi suçluyorum.

9.

- Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum; fakat bunu yapamam.
- Kendimi öldürebilmeyi isterdim.
- Bir fırsatını bulsam, kendimi öldürürdüm.

10.

- Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
- Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.
- Şu sıralar her an ağlıyorum.
- Eskiden ağlayabilirdim; ama şu sıralar istesem de ağlayamıyorum.

11.

- Her zamankinden daha sinirli değilim.
- Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.
- Çoğu zaman sinirliyim.
- Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum.

12.

- Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim
- Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
- Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
- Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.

13.

- Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.
- Şu sıralarda kararlarımı vermeyi erteliyorum.
- Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.

Artık hiç karar veremiyorum.

14.

Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.

Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.

Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.

Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.

15.

Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.

Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.

Hiçbir iş yapmıyorum.

16.

Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.

Şu sıralar eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.

Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.

Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17.

Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.

Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.

Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor.

Öyle yorgunum ki hiçbir şey yapamıyorum.

18.

İştahım eskisinden pek farklı değil.

İştahım eskisi kadar iyi değil.

Şu sıralarda iştahım epey kötü.

Artık iştahım yok.

19.

Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.

Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.

Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.

Son zamanlarda yedi kilodan fazla kaybettim.

20.

- Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
- Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.
- Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri dūřunmek zor geliyor.
- Bu tūr sıkıntılar beni oylesine endiřelendiriyor ki, artık bařka bir řey dūřunemiyorum.

21.

- Son zamanlarda cinsel yařantımda dikkatimi çeken bir şey yok.
- Eskisine gōre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
- řu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.
- Artık cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.



Ek 2. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği: (son 1 hafta için)

1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma var mı?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

2. Sıcak/ ateş basmaları oluyor mu?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

3. Bacaklarda halsizlik, titreme oluyor mu?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde -Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

4. Gevşeyememe şikayetiniz var mı?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

5. Çok kötü şeyler olacak korkusu taşıyor musunuz?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

6. Baş dönmesi veya sersemlik yaşıyor musunuz?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

7. Kalp çarpıntısı oluyor mu?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi

- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

8. Dengeyi kaybetme duygusu yaşıyor musunuz?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

9. Dehşete kapılma var mı?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

10. Sinirlilik oluyor mu?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

11. Boğuluyormuş gibi hissediyor musunuz?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

12. Ellerde titreme var mı?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

13. Titreklilik mevcut mu?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

14. Kontrolü kaybetme korkusu yaşıyor musunuz?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

15. Nefes almada güçlük çekiyor musunuz?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

16. Ölüm korkunuz var mı?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

17. Korkuya kapılma yaşıyor musunuz?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi yaşıyor musunuz?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

19. Baygınlık oluyor mu?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

20. Yüz kızarması oluyor mu?

- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim

- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım
- 21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan) mevcut mu?**
- Hiç
- Hafif düzeyde - Beni pek etkilemedi
- Orta düzeyde - Hoş değildi ama katlanabildim
- Ciddi düzeyde - Dayanmakta çok zorlandım

