

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ERİŞKİN ALLERJİ ÜNİTESİ**

**ANTİDEPRESSANLARIN ALLERJİK HASTALIKLARIN
TANISINDA KULLANILAN DERİ PRİCK TESTİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

**Dr. S. RANA IŞIK
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2008**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ERİŞKİN ALLERJİ ÜNİTESİ**

**ANTİDEPRESSANLARIN ALLERJİK HASTALIKLARIN
TANISINDA KULLANILAN DERİ PRİCK TESTİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

**Dr. S. RANA IŞIK
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. GÜL KARAKAYA**

ANKARA

2008

TEŞEKKÜR

Bilimselliği, etik çalışmayı ve tüm bunların yanında humanizmi öğrendiğim, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Göğüs Hastalıkları AD, Erişkin Allerji Ünitesi öğretim üyeleri, değerli hocam Prof.Dr.A.Fuat Kalyoncu, değerli hocam ve tez danışmanım Doç.Dr.Gül Karakaya'ya öğrettikleri, her zaman verdikleri destek ve motivasyon için teşekkür ederim. Tezimle ilgili düşünceler daha ilk ortaya çıktığında danıştığımız; ve engin bilgisi ve tecrübesi ile bu tezin yapılabilirliği konusunda bize yol gösteren Farmakoloji AD Öğretim Üyesi Prof.Dr.Oğuz Güç'e teşekkür ederim. Tez çalışmam için hasta bulmamda yardımlarını esirgemeyen başta Psikiyatri AD Başkanı Prof.Dr.Berna Uluğ olmak üzere tüm Psikiyatri AD öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine teşekkür ederim. Ayrıca eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Göğüs Hastalıkları AD öğretim üyeleri Prof.Dr.Altay Şahin, Prof.Dr.Lütfi Çöplü, Prof.Dr.Toros Selçuk ve her zaman istatistik ve epidemiyoloji ile ilgili sorularımızı yanıtlayan ve sorunlarımıza sabırla çözüm bulan Doç.Dr.Ahmet Uğur Demir'e teşekkürlerimi borç bilirim. Erişkin Allerji Ünitesi'nde üç yıl boyunca beraber üst ihtisas yaptığım Yrd.Doç.Dr.Serhat Çelikel'e, Göğüs Hastalıkları AD'dan Uzm.Dr.Begüm Ergan Arsava'ya, tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ve tez çalışmam sırasında ve eğitimim boyunca verdikleri destek için tüm idari personelimize teşekkür ederim. Eğitimim sırasında sonsuz desteğiyle her zaman yanımda olan anneme de ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
KISALTMALAR ve SİMGELER	vi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
ALLERJİ HASTALIKLARDA TANI YÖNTEMLERİ	2
I. DERİ TESTLERİ.....	3
II. DERİ PRİCK TEST DUYARLILIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	5
ANTİDEPRESSANLARIN ETKİ MEKANİZMALARI.....	6
GEREÇ ve YÖNTEM.....	10
BULGULAR	12
TARTIŞMA	18
KAYNAKLAR	22
EK I	

ÖZET

Deri prick testleri allerji hastalıklarında tanı koymak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bazı ilaçlar test duyarlılığını etkileyerek yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Trisiklik antidepressanların deri prick testi duyarlılığını etkilediğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen, günümüzde yaygın olarak kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörleriyle ilgili bu alanda veri bulunmamaktadır.

Çalışmanın amacı selektif serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetin, essitalopram ve sertralinin deri prick testi duyarlılığını etkileyip etkilemediğini araştırmaktır.

Mayıs 2008 - Eylül 2008 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran ve antidepressan (fluoksetin, essitalopram ve sertralin) başlanan 24 erişkin hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalamaları 39.7 ± 9.8 olup 22'si (%91.7) kadındı. Hastalara solunum semptomlarını ve allerji hastalıklarını sorgulayan bir anket formu uygulandı. Ayrıca semptomlar görsel analog skalası (GAS) ile değerlendirildi. Bu hastalara başlangıçta histamin, negatif kontrol ve üç aeroallerjenle deri prick testi yapıp 1. hafta ve 4. hafta sonunda bu testler tekrarlandı. Histamin ile oluşan ödem çapları başlangıç, 1.hafta ve 4.hafta için sırasıyla 5.9 ± 1 , 6.1 ± 0.8 ve 6.1 ± 0.9 mm iken, ödem alanları da sırasıyla 27.6 ± 9.6 , 29.5 ± 7.6 ve 29.9 ± 9.1 mm² idi. Ödem çapları ve alanları açısından başlangıç, 1.hafta ve 4.hafta arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Fluoksetin, essitalopram ve sertralin kullanan hastalar arasında da histamin ödem çapları ve alanları açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Ödem alanlarındaki farklılıklar azalan, artan ve/veya değişmeyen olarak sınıflandırılıp yaş, cinsiyet ve sigara faktörlerinin deri prick testi üzerine etkisi araştırıldı. Ödem alanlarında azalma olan grupta sigara öyküsü pozitif olanlar daha fazlaydı ($p < 0.05$). GAS ile yapılan semptom değerlendirmesiyle burun semptomlarında başlangıç, 1.hafta ve 4.hafta arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç olarak fluoksetin, essitalopram ve sertralin deri prick testi duyarlılığını etkilemiyor görünmektedir.

ABSTRACT

Skin prick testing is a common method used in the diagnosis of allergic diseases. Some drugs may cause false negative results by suppressing the reactivity of test. Although the suppressive effect of tricyclic antidepressants on skin prick testing was studied previously, there are no data about the effects of selective serotonin reuptake inhibitors which have been used widespread, nowadays.

The aim of this survey was to show whether escitalopram, fluoxetine and sertraline had any effect on the reactivity of skin prick tests.

Twenty four patients who were admitted to the outpatient clinic of Hacettepe University Hospital Psychiatry Department and planned to be treated by antidepressants (fluoxetine, escitalopram and sertraline) between May –September 2008 were included in the study. Skin prick tests with positive control (histamine), negative control and three common aeroallergens were performed in the beginning, at the first and fourth weeks. A questionnaire including 26 questions about the respiratory symptoms and allergic diseases were filled in. The visual analog scale (VAS) of the current respiratory and nasal symptoms were recorded at all three visits. The mean age of the patients was 39.7 ± 9.8 and 91.7% of the patients were females. The mean diameters of the wheal response to histamine at the beginning, first and fourth weeks were 5.9 ± 1.0 , 6.1 ± 0.8 and 6.1 ± 0.9 mm, respectively; and the mean areas of the wheal response were 27.6 ± 9.6 , 29.5 ± 7.6 and 29.9 ± 9.1 mm², respectively. There were no statistically significant differences between the mean diameters and areas of the wheals at three measurements in addition to mean diameters and areas of the wheals between escitalopram, sertraline and fluoxetine used groups ($p > 0.05$). The results were categorized into three groups according to the percentage of difference between the area of the wheal in three measurements such as decreased, increased and/or unchanged. The relation between the groups and the factors including age, gender and smoking were investigated. Smoking history was significantly more common in decreased group ($p < 0.05$). There was also statistically significant difference between VAS of the nasal symptoms at three visits ($p < 0.05$).

In conclusion, escitalopram, fluoxetine and sertraline do not seem to affect the reactivity of skin prick tests.

KISALTMALAR ve SİMGELER

A: Alan

cm: santimetre

mg: miligram

ml: mililitre

mm: milimetre

5 HT: 5 hidroksitriptofan

DPT: Deri prick testi

IgE: İmmunglobulin E

R: Çap

SD: Standart deviasyon

SSRI: Selektif serotonin geri alımı inhibitörleri

TSA: Trisiklik antidepresanlar

GAS: Görsel analog skalası

π : pi sayısı

α : alfa

β : beta

GİRİŞ ve AMAÇ

Deri testleri, allerji hastalıklarına neden olan allerjenleri belirlemede yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (1,2). Epidermal ve intradermal olmak üzere 2 çeşit deri testi kullanılmaktadır. Epidermal deri testlerinde yani deri prick testinde (DPT) derinin en üst tabakası delinerek, çok az miktarda allerjen uygulanır. DPT ile hemen hemen hiç ciddi yan etki bildirilmemiştir. Epidermise verilen çok az miktardaki allerjen duyarlı kişilerin derilerindeki mast hücre yüzeylerindeki reseptörlere bağlı bulunan spesifik IgE antikorlarına bağlanarak histamin ve diğer mediyatörlerin salınmasıyla ve akson refleksinin de etkisiyle tipik lokal bir ödem ve eritem oluşturur. (3,4). DPT'nin sonuçlarını testin tekniği, uygulandığı alan, yaş, cinsiyet, ırk ve kullanılan ilaçlar gibi faktörler etkileyebilmektedir (5,6).

Bazı ilaçların derinin duyarlılığını azaltabildiği uzun yıllardır bilinmektedir. Kısa ve uzun etkili antihistaminiklerin yanı sıra, trisiklik antidepresanların da DPT'ni etkileme özellikleri vardır. Trisiklik antidepresanların (TSA) bu özellikleri, H₁ reseptör bloke edici etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu ajanların DPT'ni baskılama süreleri ile ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır (3-8). Psikiyatride sadece depresyonda değil diğer bazı nedenlerle de selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunların bir kısmının tartışmalı olsa da H₁ reseptör bloke edici özelliklerinin olduğu ileri sürülmektedir (9-12). Günümüzde yaygın olarak kullanılan bu ilaçların DPT'leri üzerine etkisi güncel sorun olarak önem kazanmaktadır. Allerji kliniğimizdeki günlük deneyimlerimiz de histamin duyarlılığının etkilenebileceğini düşündürmektedir. SSRI'nin DPT'ndeki histamin duyarlılığına etkisiyle ilgili veri bulunmamaktadır. Tüm bunlar dikkate alınarak, SSRI'nin DPT üzerine olan etkisini göstermek amacıyla bu çalışma planlandı.

GENEL BİLGİLER

Allerji immünolojik mekanizmalarla oluşan, allerjen adı verilen ve organizmanın kendinden olmayan çevresel moleküllere karşı gösterdiği aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlanabilir (1). Allerji kelimesi, Yunanca'dan "Allos" kelimesinden köken almış olup, diğer anlamına gelir ve ilk defa 1906'da von Pirquet tarafından kullanılmıştır (2). Allerjideki immunolojik reaksiyonlar allerjenlere karşı oluşan spesifik IgE antikörlerine bağlıdır (3). Mast hücreleri ve bazofiller yüzeylerindeki spesifik IgE aracılığıyla aktive olarak allerji hastalıklarını oluşturan reaksiyonları geliştirmektedirler. Bu hücrelerin aktivasyonu ile histamin ve diğer mediyatörlerin salınımı allerjik inflamasyona neden olmaktadır (2,3,13).

Genel çevresel allerjenlere karşı B lenfositlerinin artmış miktarda IgE antikoru oluşturması "atopi" olarak isimlendirilir (13). Atopi kelimesi ise Yunanca "Atopos" kelimesinden köken almış olup ilk defa 1923'te Coca ve Cooke tarafından astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi genetik yatkınlıkla karakterize allerji hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır (14).

Allerji deyimi pek çok sağlık problemi için günlük pratikte çok sık kullanılmaktadır. Allerji hastalıklarının birçok semptom ve bulguları vardır, ancak allerjik olmayan durumlar da benzer semptom ve bulgulara yol açabilmektedir. Bu semptom ve bulguların % 60-70'i allerjik nedenlere bağlı olmayabilir (15).

Allerji Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

Allerji hastalıkları yaygın olup batı toplumlarında prevalansı giderek artarak tüm yaş gruplarında morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu hastalıklar bronş astımı, allerjik rinit, atopik dermatit, ilaç allerjileri, metal allerjisi, arı allerjisi, ürtiker, anjioödem, lateks allerjisi, besin allerjileri ve anafilaksi gibi pek çok durumu içermektedir.

Allerji hastalıklarının tanısı sırasıyla ayrıntılı bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri basamaklarını içerir (15,16). Serum total IgE, allerjen spesifik IgE, total eozinofil sayımı gibi in vitro; ve provokasyon ve deri testleri gibi in vivo yöntemler tanıda kullanılan klinik ve laboratuvar testleri arasında sayılabilir. Serum total IgE'nin yüksek olması allerji varlığını düşündürebilmesine rağmen, normal

düzeyleerde olması allerji olmadığını göstermez. Bunun yanında başka faktörler de total IgE düzeyinin yükselmesine yol açabilmektedir (17). Total eozinofil sayımı da diğer genel laboratuvar yöntemleri arasında olup yüksekliği allerjiye spesifik olmamasına rağmen, var olan allerjideki inflamasyonun derecesini göstermede faydalı olabilmektedir. Allerjen spesifik IgE'nin düzeyinin ölçülmesi de in vitro allerji testlerinden biridir. RAST veya ELİSA yöntemleriyle belirlenen spesifik IgE düzeyi, özgüllüğü yüksek olan bir yöntemdir. Provokasyon testleri de şüpheli allerjenin diğer yöntemlerle tespit edilemediği durumlarda uygulanan tanı aracıdır (18). In vivo bir yöntem olan deri testleri ise günlük allerji pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Deri testleri ilk defa 1867'de Charles Blackley tarafından uygulanıp 1873'te bulguları yayınlanmıştır (19). 1908'de Mantoux intradermal testi, 1924'te Lewis ve Grant'da prick testi tanımlamışlardır (20,21). Bu metodlar büyük modifikasyonlara uğramadan yıllarca kullanılmış olup yakın geçmişte standardizasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (22,23).

Deri testleri allerji hastalıklarının tanısını desteklemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. IgE aracılığıyla gelişen hastalıkların tanısı için ilk yapılacak test olarak önerilmektedir (24-26). Artmış IgE yanıtının klinik tanımı olan "atopi" serumda spesifik IgE antikorlarının varlığının tespiti veya pozitif deri testi ile ispatlanabilmektedir (27,28). IgE birçok organda olduğu gibi deride de mast hücrelerindeki yüksek affiniteli FcεRI reseptörüne bağlı olarak bulunmaktadır (1). Kişinin duyarlı olduğu antijenin deriye uygulanmasıyla IgE aracılığıyla gelişen allerjik reaksiyonun sonucu olarak deride ödem ve çevresinde eritem oluşmaktadır. Bu erken tip bir immün reaksiyondur (28). Deri testlerindeki mekanizmanın başlangıcını antijen içeren solüsyonun stratum korneumun altına ulaştırılması oluşturmaktadır. Epidermal yani DPT ve intradermal test olmak üzere iki tip deri testi vardır .

I. Deri Prick Testi

DPT Charles Blackley tarafından tanımlanan çizme testinden geliştirilmiştir. Çizme (scratch) testinde deride abrazyon oluşturarak derinin yüzey tabakasına allerjen solüsyonu uygulanmaktadır (4). Çizme testi travmatik ve ağrılı olması nedeniyle tercih edilmemektedir. İntradermal deri testi ise belli miktarda (0.01-0.05

ml) allerjen solüsyonunun dermis tabakasına hipodermik iğne ile uygulanmasıdır. Çizme testinden yola çıkarak geliştirilen DPT'nde ise allerjen derinin üst tabakasının lancetle delinmesi yoluyla uygulanmaktadır. İntradermal teste göre daha az invazif olması, yan etkisinin az ve daha az ağırlı olması, güvenilirliği, uygulama kolaylığı ve daha az miktarda allerjen solüsyonunun kullanılması nedeniyle DPT sık tercih edilmektedir (3,24,29). Hastanın öyküsüne rağmen DPT negatif bulunmuşsa uygun koşullar sağlanarak intradermal deri testi yapılması önerilmektedir.

DPT sırasında allerjenleri içeren solüsyonlar hastanın önkol volar yüzüne veya sırtına 3 cm aralıklarla damlatılır (4). DPT uygulanımı ile çeşitli metodlar denenmiş olup 1975'de Pepys tarafından tek kullanımlık ince bir iğne veya pratikte sıklıkla kan lanceti kullanılan metod bildirilmiştir (30). Lansetle allerjen ekstresi içeren damlanın içinden yaklaşık 20 derece açı yapılarak epidermise ulaşılır, ve lansetin ucu epidermisin bir kısmını kaldıracak şekilde ve kanamaya yol açmadan yukarı doğru çekilir. Her allerjen için ayrı lanset uygulanması önerilmektedir. Daha sonra 1979'da Österballe ve Weeke tarafından yeni ve standart bir DPT tekniği bildirilmiştir (31). Bu tekniğe göre 1 mm boyutunda ucu ve bu ucun üzerinde daha fazla penetrasyonu engelleyen çıkıntıları olan bir lanset kullanılmaktadır. Bu metodla lanset 90 derece açıyla allerjen damlasının içinden geçirilerek deriye batırılır ve allerjenin dokuya yayılması sağlanır (31). Günlük pratikte bu metod tercih edilmekle birlikte çok sayıda benzer metodlar ileri sürülmüştür (4,22,23,29).

Duyarlı kişilerde uygulanan antijen deri mast hücrelerindeki yüksek affiniteli Fcε reseptörlerine bağlı bulunan IgE antikorlarına bağlanarak, bu hücrelerde degranülasyona yol açar, ve histamin ve triptaz olmak üzere belirli sitokinlerin salınmasına ve sentezine neden olur (1-3). Allerjenin uygulanmasından yaklaşık 5 dakika sonra histamin salınımı başlar ve 30 dakikada en yüksek seviyesine ulaşır. Onbeş dakika içinde de eritem ve ödemden oluşan erken tip reaksiyon gelişir (3,4). Bu eritem ve ödemin ana mediyatörü histamindir, ancak tek mediyatör değildir. Nörojenik ve hücre sel yapılar da erken reaksiyonun oluşmasına katkı sağlamaktadırlar. Substans P, nörokinin A ve kalsitonin genle ilişkili peptid de deride ödem ve eriteme yol açar. Histamin akson refleksi yoluyla substans P salınımını tetikler, bu nöromediyatör de derideki mast hücrelerinden histamin salınımına yol açarak erken reaksiyonu artırır (3,32). Deride oluşan bu durum sıklıkla yarım saat

sonra düzelir. Bazen mast hücre degranülasyonundan sonra sentezlenen ve salınan diğer mediyatörlerin de etkisiyle 6-24 saat sonra geç tip deri reaksiyonu gelişebilir (33). Ancak günlük pratikte DPT sonucunun değerlendirilmesinde geç tip deri reaksiyonu kullanılmamaktadır.

DPT'lerinde kutanöz reaktiviteyi etkileyebilecek faktörleri de değerlendirebilmek için negatif ve pozitif kontroller de kullanılmalıdır (4,7). Negatif kontrol allerjen solüsyonundaki dilüentten oluşmaktadır ve kullanılan DPT cihazının travmatik etkisini de kontrol etmek için yapılmaktadır. Pozitif kontrol olarak histamin veya mast hücreye sekresyon yapıcı özelliği olan kodein veya compound 48/80 gibi solüsyonlar kullanılabilir. Ancak günlük pratikte histamin (1-10mg/ml) içeren solüsyonlar önerilmekte ve kullanılmaktadır (3,4). Histaminin kendisi de deride ödem ve eritem oluşturduğu için DPT'nde bu ödem referans olarak alınmaktadır (34).

DPT'nin değerlendirilmesinde allerjenler ve pozitif kontrol olarak kullanılan histaminin oluşturduğu ödemin boyutunun ölçümünde çeşitli metodlar uygulanmıştır. Günlük pratiğimizde ödemin en geniş çapı ve bunu orta noktadan dik kesen ikinci çapın ortalaması, toplamı veya çarpımı kullanılmaktadır. Üç mm ve üzerindeki ortalama ödem çapı veya 7 mm^2 ve üzerindeki ödem alanı pozitif sonuç olarak kabul edilmektedir (3,4). Ödem ve eritemdeki kan akımını belirleyen laser doppler tekniği veya ödemin alanını, kalınlığını ve hacmini ölçen ultrason gibi metodlar da bilimsel araştırma amacıyla kullanılmaktadır (35).

II. DPT Duyarlılığını Etkileyen Faktörler

Deri reaksiyonunu bir çok faktör etkileyebilmektedir. Allerjen solüsyonunun kalitesi, allerjenin uygulandığı bölge, yaş, ırk, mevsimsel özellikler, atopik dermatit, kronik renal yetmezlik, diabetik nöropati gibi patolojik durumlar ve kullanılan bazı ilaçlar DPT sonucunu etkileyebilir ve yanlış negatifliğe yol açabilir (3,5,6).

Bazı ilaçlar histamin ve allerjenle oluşacak deri reaksiyonunu baskılayarak oluşacak ödem ve eritemi etkilemektedir, ve bu da testin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Antihistaminikler, ketotifen ve özellikle TSA olmak üzere bazı antidepressanlar DPT'ne duyarlılığı etkileyen ilaçlar arasında sayılabilir (3,4,5,7,8,36). Kısa süreli oral steroid tedavisi DPT'nde derinin histamin ve allerjen

duyarlılığını değiştirmemektedir. Uzun süreli steroid histaminin indüklediği vasküler reaktiviteyi etkilememesine rağmen derideki mast hücre cevaplarını etkileyebilmektedir. Buna rağmen uzun süreli oral steroid kullanan hastalarda DPT yapılabilmektedir (37). Deriye lokal uygulanan steroidler ise DPT sonuçlarını baskılayabilmektedir. Bu nedenle DPT öncesi kesilmesi önerilmektedir. İnhaler steroidlerin DPT'ndeki baskılayıcı etkileri araştırılmamıştır, ancak oral steroidlere göre oldukça az sistemik etkileri olduğu için test sonuçlarını etkilemediği düşünölmektedir. Teofilin deri reaksiyonlarını çok az azaltmasına rağmen testten önce kullanılabilir (3). Kısa etkili beta adrenerjik agonist ilaçlar DPT duyarlılığını etkilemezken sistemik terbutalin ise klinik anlamda önemsiz derecede azaltabilmektedir (3,4,5).

Nifedipin, montelukast ve zafirlukast DPT sırasında gelişebilecek ödeme baskılayıcı etkileri olmayan ilaçlardır (3,38-40). H₂ reseptör antagonistlerinin DPT'ni baskılayıcı özelliklerinin olmadığı bildirilmesine rağmen ranitidinle yapılan bir çalışmada DPT sırasında allerjenlere ve histamine karşı gelişen eritem, ödem ve kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir (3,5,41).

Antidepressanların etki mekanizmaları ve DPT üzerine etkileri

Günlük pratikte sık kullanılan ilaçlar olarak karşımıza çıkan antidepressanlar santral sinir sisteminde çeşitli reseptörlere bağlanarak etkilerini göstermektedir. Bu ilaçlar H₁ ve H₂ histamin, muskarinik asetil kolin, α_1 , α_2 ve β noradrenerjik ve serotonin reseptörlerine farklı derecelerde bağlanmaktadır (42,43). Antidepressanların bir kısmının mekanizmalarına ve tarihçelerine göre sınıflandırılması Tablo I ve II'de özetlenmiştir (42). Eski antidepressanlar mikst serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri olan TSA, tetrasiklikler, ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleridir (42,43).

TSA'nın H₁ ve H₂ reseptör bloke edici özellikleri vardır. İlk TSA olan imipramine hidroklorid başlangıçta antihistaminik olarak kullanılmak üzere sentez edilmiştir (44). In vitro çalışmalarda da TSA'dan doksepinin H₁ ve muskarinik asetil kolin reseptörlerinin en potent antagonistleri ve desipraminin ise daha az potent olduğu gösterilmiştir (45). Doksepin hidroklorid desipramine göre H₁ reseptörleri bloke etmede 8000 kez daha fazla potent olup bu iki ilacın DPT'nde histamin

duyarlılığını baskılayıcı etkilerinin süresini araştıran bir çalışmada doksepinin daha uzun süreli baskıladığı gösterilmiştir (8). İn vivo bir çalışmayla histamine cevap olarak oluşan ödemi baskılamada doksepinin de etkili olduğu desteklenmiştir (46). Ayrıca kronik idyopatik ürtikerde doksepinin faydalı olabileceği ileri sürülmektedir (47). TSA'nın H₁ reseptör bloke edici potansiyelleri Tablo III'de görülmektedir (44). Amoksapin, maprotriptilin ve trazodon gibi trisiklik olmayan antidepressanların da çeşitli derecelerde H₁ reseptör bloke edici özellikleri vardır (44).

Yeni antidepressanlar ise SSRI, serotonin ve noradrenalin geri alımı inhibitörleri, noradrenalin geri alımının inhibitörleri, GABA mimetikler, MAO-A reversibl inhibitörleridir (42). Günümüzde TSA dışında psikiyatride sadece depresyonda değil diğer bazı psikiyatrik endikasyonlarda da yeni kuşak antidepressanlardan SSRI yaygın olarak kullanılmaktadır. SSRI selektif olarak 5-HT geri alımını inhibe ederek etkilerini göstermektedirler. Bu grup ilaçların H₁ reseptör bloke edici etkilerine bakıldığında bazı yayınlarda SSRI'nden sitalopram, essitalopram, fluoksetin gibi sık kullanılan antidepressanların H₁ reseptör bloke edici etkilerinin düşük olduğu veya hiç olmadığı ileri sürülürken bazı yayınlarda ise tartışmalı olsa da H₁ reseptör bloke edici özellikleri olduğu ileri sürülmektedir (9-12). Bu gruptan sitalopram ve essitalopramın H₁ reseptörlerine en fazla affinitesi olduğu ileri sürülürken, bunlara göre fluoksetinin daha az H₁ affinitesi olduğu bildirilmektedir (11,12).

Antidepressanların allerji hastalıklarının tanısındaki önemi bu ilaçların oluşturabileceği ilaç intoleransları yanında in vivo tanı metodlarının sonuçlarını etkileyebilme özelliklerinin olmasıdır. SSRI'nin H₁ reseptör bloke edici özelliğinin az da olsa var olması, allerji hastalıkları tanısında önemi büyük olan tanı metodlarından DPT sonuçlarını etkileyebilme olasılığını düşündürmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan bu ilaçların DPT üzerine etkisi güncel sorun olarak önem kazanmaktadır. Allerji kliniğimizde günlük pratiğimizdeki deneyimlerimiz de histamin duyarlılığının azaldığını düşündürmesine rağmen, SSRI'nin DPT'ndeki histamin duyarlılığına etkisiyle ilgili veri bulunmamaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi bu konudaki çalışmalar az sayıda olup TSA ile yapılmıştır (8). Bu nedenle diğer antidepressanların DPT üzerine baskılayıcı etkileri

ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bunlar dikkate alınarak, SSRI'nin DPT üzerine olan etkisini göstermek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Tablo I. Yeni antidepresanların sınıflandırılması ve etki mekanizmaları

Sınıfı	Mekanizması	Jenerik ismi
SSRI	Selektif olarak presinaptik nöronal membranda 5-HT geri alımı inhibisyonu	Fluoksetin, Sertralin, Paroksetin, Sitalopram, Fluvoksamin
Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri	5-HT ve norepinefrin geri alımının potent ve dopamin geri alımının zayıf inhibisyonu	Venlafaksin, Mirtazapin, Milnasipran
Norepinefrin geri alım inhibitörleri	Sadece norepinefrin geri alımı inhibisyonu	Viloksazin, Reboksetin
MAO-A reversibl inhibitörleri	MAO-A'nın selektif olarak reversibl inhibisyonu ile norepinefrin, 5-HT ve dopamin konsantrasyonlarının artması	Moklobemid, Brofaromin
5-HT ₂ reseptör antagonistleri	Mikst serotonin etkileri	Nefadazon, Ritanserin
5-HT _{1a} reseptör antagonistleri	Serotonin 5-HT _{1a} parsiyel agonisti	Gepiron, Ipsapiron, Tandospiron, Felsinoksan
Gabamimetikler	GABA _A ve GABA _B reseptör agonistleri	Fengabin

Tablo II. Eski antidepresanların sınıflandırılması ve etki mekanizmaları

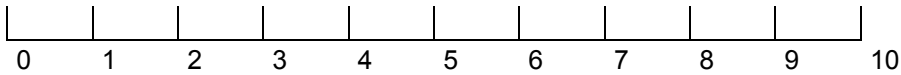
Sınıfı	Mekanizması	Jenerik ismi
<i>Mikst serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri</i>		
1.kuşak trisiklik antidepresanlar	Serotonin ve norepinefrin aktivitesinin potansiyalizasyonu.	Amitriptilin, Klomipramin, Doksepin, Imipramin, Trimipramin,
2.kuşak trisiklik antidepresanlar		Desipramin, Nortriptilin,
Tetrasiklik antidepresanlar		Maprotilin
<i>Triazolopiridinler</i>	Mikst serotonin etkileri	Trazodone
<i>MAO inhibitörleri</i>	Selektif olmayan MAO-A ve B inhibisyonu	Fenelzin Tranilsipramin

Tablo III. TSA'nın H₁ reseptör bloke edici potansiyelleri

İlaç	H1 reseptör bloke edici potansiyeli
Desipramin	Çok düşük
Imipramin	Düşük
Nortriptilin	Düşük
Protriptilin	Düşük
Klomipramin	Orta
Amitriptilin	Yüksek
Trimipramin maleat	Yüksek
Doksepin HCl	Yüksek

GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 2008- Ekim 2008 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran ve antidepressan (fluoksetin, essitalopram ve sertralin) başlanan 24 erişkin hasta çalışmaya alındı. Bir yıl içinde antidepressan veya antipsikotik, son 10 gün içerisinde uzun etkili antihistaminik, son 3 günde kısa etkili antihistaminik ve antigripal ilaç kullananlar ve allerji muayenesinde dermografizmi olanlar çalışma dışı bırakılıp çalışmaya alınanlar ise bu süreçte bu ilaçları kullanmamaları yönünde uyarıldılar. Hastaların bilgilendirilmiş olur formu imzalamasından sonra allerji öyküsünün sorgulandığı 26 soruluk anket formu uygulandı (Ek 1). Allerji öyküsü ve çalışma başlangıcında solunumsal ve burun semptomları olanlar bir skala ile değerlendirildi. görsel analog skalası (GAS) düz yatay veya dikey bir çizgi olup kişinin semptomunun şiddetinin seviyesini işaretlediği bir ölçektir (48). Ölçeğin bir ucu hiç semptom olmamasını bir ucu ise en ağır semptomu ifade etmektedir (Sıfır:hiç semptom yok - 10 cm: ağır semptom) (Figür 1) (48). Değerlendirilen solunum semptomları dispne, öksürük, wheezing ve göğüste baskı iken burun semptomları hapşırık, burun akıntısı, burunda kaşıntı ve burun tıkanıklığı idi. Hastaların semptomlarının ağırlığına göre skalayı işaretlemeleri istendi.



Figür I. GAS (0-10cm)

Antidepressan ilaç başlanmadan önceki gün, başlandıktan sonraki 1.hafta ve 4. hafta sonunda Erişkin Allerji Laboratuvarında negatif ve pozitif kontrol; kedi, ev tozu akarı ve çimen polenini içeren 3 aeroallerjen ile DPT yapıldı. Birinci hafta ve dördüncü haftada başlangıçta allerji öyküsü ve semptomu olup anket formu doldurulan hastalara tekrar anket formu doldurulup bu semptomlar GAS ile tekrar değerlendirildi. DPT'nde kullanılan 3 standart allerjen solüsyonu Stallergen/Fransa firmasınınca hazırlanmıştı. Testler önkolun volar yüzü cildi, ucu 1mm'lik özel bir lansetle delinerek yapıldı (31). Histamin (10mg/ml) ve fenollü gliserol solüsyonları sırasıyla pozitif ve negatif kontroller olarak kullanıldı. Testler her üç aşamada da bu konuda deneyimli aynı üç laboratuvar teknisyeni tarafından yapıлып uygulandıktan 20

1 dakika sonra değerlendirildi. Test sonuçları değerlendirilirken ödemnin en geniş çapı (R_1) ve bunu orta noktasından dik olarak kesen ikinci çap (R_2) ayrı ayrı kaydedildi. Bu iki ölçümün aritmetik ortalaması alınarak [$r = (R_1 + R_2) / 2$] ödem çapı hesaplandı ve üç mm ve üzerindeki ortalama çap pozitif olarak kabul edildi. Ayrıca her iki ölçümün çapları (R_1 ve R_2) ikiye bölünerek oluşan elips şeklindeki ödemnin yarıçapları ($R_1/2$ ve $R_2/2$) bulundu. Yarıçapları kullanarak elipsin aşağıda gösterilen alan formülüyle ödem alanı hesaplandı.

$$\text{Alan}(A) = \pi(R_1/2)(R_2/2)$$

Antidepressanların etkisini göstermek için her üç aşamadaki allerjenlerden birine ve histamine karşı oluşan ödem çapı ve alanındaki değişiklikler değerlendirildi.

Değişim yüzdeleri aşağıdaki formülle hesaplanıp değişimler azalan, artan ve değişmeyen olarak kategorilendirildi.

$$\text{Değişim yüzdeleri} = [(4.\text{hafta } A - \text{başlangıç } A) / \text{başlangıç } A] \times 100$$

İstatistiksel analizler:

Çalışmada kaydedilen veriler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca ve aralık; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ana karşılaştırma, farklı ölçümlerde kaydedilen histamin duyarlılık reaksiyonu çaplarının aritmetik ortalamaları arasındaki farklılık olarak tanımlandı. Semptom GAS değerlendirme skorlarındaki seri halindeki değişim de incelendi. İlk, 1. hafta ve 4. hafta arasındaki değişiklikler nonparametrik çoklu bağımlı değişken testi (Friedman testi) ile sınıandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan durumlarda ilk ölçüm, 1. hafta ve 4. hafta ölçümleri arasındaki farklılıklar Wilcoxon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 10.0 for Windows programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 24 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo IV’de verilmiştir

Tablo IV. Demografik ve klinik özellikler

	n:24	%
Cinsiyet (kadın)	22	91.7
Yaş (ortalama±SD)(yıl)	39.7± 9.8	
Ortanca (min-max)	39.5 (22-60)	
Sigara	10	41.7
Başlanan antidepressan ilaçlar	24	100
Fluoksetin	12	50
Essitalopram	10	41.7
Sertralin	2	8.3
Eşlik eden sistemik hastalık öyküsü	14	54.2
Eşlik eden allerjik hastalık öyküsü	6	25
Metal allerjisi	6	25
Astım	5	20.8
Rinit	4	16.7
Besin allerjisi	3	12.5
İlaç allerjisi	3	12.5
Ürtiker/Anjioödem	1	4.2

Çalışma sırasında hastaların solunumsal semptomlarını, allerji hastalıklarını ve atopi durumlarını sorgulayan 26 soruluk anketin sonuçları Tablo V’de gösterilmiştir.

DPT sonuçlarına göre başlangıç, 1.hafta ve 4.hafta sonunda ölçülen histamin ödem boyutları Tablo VI’de gösterilmiştir. Üç dönem yapılan ölçümlerde ilaç grupları arasında da ödem boyutları açısından anlamlı farklılık saptanmamış olup aynı şekilde her bir ilacın ödem boyutlarına etkisi ayrı ayrı değerlendirildiğinde başlangıç, 1. hafta ve 4. hafta arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Başlangıç ve 1.hafta arasındaki ödem çaplarının farkı ile başlangıçla 4. hafta

arasındaki fark arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bu farklarla ilgili sonuçlar Tablo VII'de gösterilmiştir. İlk ve son ödem alanlarının değişim yüzdeleri kategorilendirildiğinde tespit edilen sonuçlar ve dağılımları Tablo VIII ve Figür II'de gösterilmiştir. Artan ve değişim olmayan grup tek grup olarak birleştirilip azalan grupla karşılaştırıldığında sigara öyküsü pozitif olanların sayısının bu grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi ($p<0.05$). Ancak kullanılan antidepresan ilaçların (fluoksetin, essitalopram ve sertralin) alan ve çap değişimleri üzerine etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

DPT'de Dermatophagoides pteronyssinus ve Phleum pratense'ye pozitiflik oranları sırasıyla %4.1 ve 8.3 (total pozitiflik oranı=%12.5) olarak bulundu. Sayıca az oldukları için istatistiksel olarak işlem yapılamadı.

Dispne tanımlayan 5, burun semptomu olan (hapşırık, rinore ve burun tıkanıklığı) 8, wheezing tanımlayan 3, öksürük tanımlayan 3 ve göğüste baskı hissi tanımlayan 1 hastaya GAS uygulandı. GAS sonuçları Tablo IX'da gösterildi. GAS sonuçlarına bakıldığında sadece burun semptomlarında başlangıçla 1. hafta ve 4. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo V. Anket sonucuna göre hastaların solunum semptomları, allerji hastalıkları ve atopi dağılımı

	N	%
Allerjik rinit**	13	54.2
Ailede allerjik hastalık öyküsü	11	45.8
Wheezing *	8	33.3
Üst solunum yolu infeksiyonu tanımlamadan wheezing	5	20.8
Nokturnal öksürük*	8	33.3
Nokturnal dispne*	7	29.2
Göğüste sıkışma*	6	25
Eski astım öyküsü	6	25
Dispne*	5	20.8
Astım ilacı kullanımı (şu anda)	5	20.8
Ürtiker**	5	20.8
Anjioödem**	4	16.7
Besin allerjisi	3	12.5
İlaç allerjisi	3	12.5
Astım atak öyküsü*	1	4.2
Egzama**	0	

*Son 12 aydaki ** Şimdi veya geçmişte

Tablo VI. Histamin ile oluşan ödem çapının ve alanının değerleri

	Başlangıç (b)	Birinci hafta (1.hf)	Dördüncü hafta (4.hf)	P(b-1.hf)	P(b-4.hf)	P(b-1.hf-4.hf)
Histamin ile oluşan ödem çapı (r)						
Ortalama±SD*(mm)	5.9±1.0	6.1±0.8	6.1±0.9	0.27	0.25	0.42
Ortanca (min,maks) **	5.6 (5, 8)	6 (5, 8)	6 (4, 8)			
Histamin ile oluşan ödem alanı (A)						
Ortalama±SD(mm ²)	27.6±9.6	29.5±7.6	29.9±9.1	-	-	0.55
Ortanca (min, maks)	25.9 (19.6, 50.3)	28.3 (19.6, 50.3)	28.3 (12.6, 50.3)			

*Standart Deviasyon **Minimum, maksimum

Tablo VII. Ödem çapı ve alanındaki fark

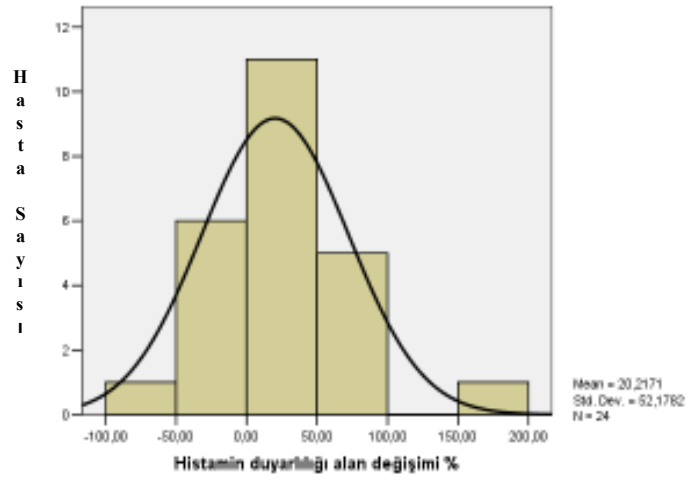
	b-1.hf farkı	b-4.hf farkı
Histaminle oluşan ödem r farkı		
Ortalama±SD(mm)	-0.2±1.1	-0.3±1.4
Ortanca (min, maks)	0 (-2, 2)	0 (-3 8)
Histaminle oluşan ödem A farkı		
Ortalama±SD (mm ²)	1.9±10.1	2.3±13.7
Ortanca (min, maks)	0 (-21.2, 18.9)	0 (-36.9, 30.6)

Tablo VIII. Ödem alanlarının değişim düzeyleri

	b-4.hf
Değişim olmayan (n:9)	
Ortalama±SD	3.9±8.2
Ortanca (min, maks)	2.4 (-1.6, 20)
Azalan (n:6)	
Ortalama±SD	-37.5± 19.0
Ortanca (min, maks)	-29.5(-74.6 , -26.5)
Artan (n:9)	
Ortalama±SD	75.0±36.8
Ortanca (min, maks)	66.4 (40, 156)

Tablo IX. Solunumsal ve burun semptomlarının GAS ile değerlendirme sonuçları

	GAS _b (cm) Ortanca (min, maks)	GAS _{1.hf} (cm)	GAS _{4.hf} (cm)	P b-1.hf-4.hf
Dispne	4 (0, 6)	2 (0, 4)	2 (0, 4)	0.07
Wheezing	2.5 (0, 6)	1 (0, 6)	1.5 (0, 6)	0.15
Burun semptomları	3 (0, 10)	1 (0, 8)	1.5 (0, 8)	0.04
Göğüste sıkışıklık	0.5 (0, 1)	0.5 (0, 1)	0.5 (0, 1)	-
Öksürük	2 (0, 7)	1 (0, 5)	0.5 (0, 8)	0.7



Figür II: Ödem alanındaki değişim yüzdelerinin dağılımı

TARTIŞMA

DPT allerji hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılan güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Bu testin sonuçlarını çok çeşitli faktörler etkileyebilmektedir. Test için kullanılan teknik, testin uygulandığı alan ve zaman, testin yapıldığı kişinin yaşı, cinsiyeti, ırkı ve test sırasında kullanılan eş zamanlı ilaçlar bu faktörler arasında sayılabilir.

Çeşitli ilaçlar histamin ve allerjenle oluşacak deri reaksiyonunu baskılayarak oluşacak ödem ve eritemi etkilemekte ve bu da testin değerlendirilmesini güçleştirerek günlük allerji pratiğinde, test sırasında veya test öncesinde kullanılan ilaçların mutlaka sorgulanmasını gerekli kılmaktadır. Antihistaminikler, ketotifen, deriye lokal uygulanan steroidler ve özellikle trisiklik antidepressanlar başta olmak üzere bazı antidepressanlar DPT'ne duyarlılığı etkileyen ilaçlar arasında sayılabilir (3,4,5,7,8).

H₁, H₂, H₃, H₄ olmak üzere günümüzde bilinen dört tip histamin reseptörü bulunmaktadır. Histaminin H₁ reseptörü ile etkileşimi erken tip immünolojik reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu reseptör sinir hücreleri, havayolu ve vasküler düz kaslarda, hepatositlerde, endotel ve epitel hücrelerinde, nötrofiller, eozinofiller, monositler, dendritik hücreler, T ve B lenfositlerde bulunmaktadır (49). DPT'ni etkileyen bazı ilaçlar histamin reseptörlerine bağlanarak etkili olmaktadır.

Antihistaminikler, test sırasında kullanılmaları durumunda H₁ reseptörlerini bloke ederek oluşan ödem ve eritem cevabını baskılama yoluyla DPT'ni etkileyip sonucun yanlış negatifliğine neden olmaktadır (36).

SSRI'nin ise histamin reseptör affiniteleri ile ilgili çeşitli görüşler olmasına rağmen DPT üzerine etkileri konusunda veri yoktur (8-12). Bu çalışmanın amacı tüm bunlardan yola çıkarak ve günlük allerji pratiğinde de kısmen etkilerini gözlemlediğimiz SSRI'nin DPT duyarlılığında oluşturdukları değişiklikleri araştırmaktır. Bu amaçla çoğunlukla fluoksetin ve essitalopram olmak üzere antidepressan tedavisi planlanan hastalara ilaç başlanmadan önce, birinci haftada ve antidepressan etkinliğinin beklendiği dördüncü haftada DPT uygulandı. Bu çalışmada birinci hafta ve bir ayın sonunda histamin pozitifliğinde yani ödem çapında anlamlı bir küçülme tespit edilmedi.

Bazı yayınlarda SSRI'nden sitalopram, essitalopram ve fluoksetin gibi sık kullanılan antidepresanların H₁ reseptör bloke edici etkilerinin düşük olduğu ileri sürülürken bazı yayınlarda ise tartışmalı olsa da bu özelliklerinin olduğu ileri sürülmektedir (9-12). Bu grup içerisinde ve bu çalışmada da kullanılmış olan fluoksetinin ise essitaloprama göre daha az H₁ affinitesi olduğu belirtilmiştir (11-12). Bu iki ilacın DPT'nde histaminin oluşturduğu ödemin çapını etkilemediği ve ikisi karşılaştırıldığında aralarında ödem çapını etkileme açısından anlamlı fark bulunmadığı gözlemlendi.

Bir TSA olan doksepinin histaminle indüklenen ödemi inhibe ettiği gösterilmiştir (46). TSA ile yapılan çalışmada 7 gün süreyle izlenerek doksepin ve desipraminin histamin duyarlılığını baskılama süreleri karşılaştırılmış olup doksepinin histamin duyarlılığını daha uzun süre baskıladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada bir ve dört hafta sonunda ödem çapında anlamlı bir değişim olmadığı için SSRI'nin kullanım sürelerinin de DPT sonuçlarını etkilemediği sonucuna varılabilir.

DPT sonuçlarını etkileyen ilaçlarla ilgili çalışmalarda kontrol olarak plasebo veya antihistaminikler kullanılmış olup ilaçlar ya tek doz ya da 5-7 günlük sürelerle uygulanmıştır (8,41). Doksepinle yapılan çalışmada sağlıklı bireyler, montelukast ve ranitidin çalışmasında ise polen allerjisi olan olgular çalışmaya alınmıştır (8,39,41). Bu çalışmada antidepresan kullanma endikasyonu almış ve henüz başlanmamış hastalar çalışmaya alınıp kontrol olarak da hastaların kendisi kullanılmıştır. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında pozitif kontrol dozu 1.7 mg/ml iken bu çalışmada 10 mg/ml'dir.

Testlerin tekrarı aynı laboratuvarında, aynı teknikle, aynı standart solüsyonlarla ve aynı laboratuvar ekibi tarafından yapılmıştır. Bu nedenle testlerin duyarlılığını etkileyebilecek teknik faktörler önlenmiştir. Çalışma süresince hastalar DPT sonuçlarını etkileyebilecek olan antihistaminik, antigripal ilaçları kullanmamaları yönünde uyarılmıştır.

Histamin duyarlılığında aritmetik ortalama ve ödem alanındaki değişikliklere yaşın etkisinin olmadığı gözlemlendi. Ödem alanındaki değişiklikler kategorize edildiğinde bu değişikliklerin cinsiyet, sigara kullanma öyküsü ile ilişkili olduğu tespit edildi. Ancak cinsiyetteki etkisinin erkek hasta sayısının oldukça az olması

nedeniyle önemli olmadığı düşünöldü. Erişkin popölyasyonda psikiyatrik ve allerji hastalıkları kadınlarda daha fazla görölmektedir (50-52). Bu çalışmadaki olgular da depresyon veya diğer psikiyatrik nedenlerle antidepressan kullanma endikasyonu almış olup ve bunların bir kısmı da allerjik hastalıklarla takip edilen hastalardı. Kadın olguların sayıca fazla olması bu nedenlere bağlanabilir.

Histaminin oluşturduğu ödem alanında azalma olan grupta sigara öyküsü pozitif olanların daha fazla olması sigaranın allerjik sensitizasyonu ve histamin cevabını etkilemesi ile açıklanabilir (53). Ayrıca ailede atopi öyküsü olanların kendilerinden veya ebeveynlerinden kaynaklanan sigara temasının bu kişilerde allerjik sensitizasyonu, ve başka bir çalışmada da çocukların pasif sigara temasının histamine deri cevabını etkileyip azalttığı gösterilmiştir (54,55). Sonuçta, bu çalışmada sigaranın DPT duyarlılığına etkisinin literatürde yer alan bu konudaki verilerden farklı olmadığı gözlemlendi.

Bu çalışmaya katılan olgularda wheezing, dispne ve astım sıklığı ayrı ayrı %20.8 oranında izlendi. DPT pozitifliği kriter alınarak tanı koyulan atopi oranının %12.5; anket formundaki astım, rinit ve egzama sorgulaması sonucuna göre tanı koyulan atopi oranı ise %35.5 idi. Klinik sorgulama sonucunda elde edilen atopi sıklığı genel popölyasyondaki sıklık ile uyumlu iken DPT sonucuna göre atopi sıklığı genel popölyasyondan daha düşüktür. Bu durum çalışmaya alınan hasta sayısının genel popölyasyonu yansıtmada yetersiz kalıyor olmasından kaynaklanabilir. Ürtiker sıklığının akut veya kronik ayırımı yapılmaksızın %20.8 olduğu gözlemlendi. Eşlik eden allerjik hastalıkların sıklığı genel toplum düzeylerine yakın olup astım insidansının yüksek olmasının nedeni bu hastalardan bir kısmının allerji polikliniğinde takip edilmekte olup depresyon veya anksiyete nedeniyle antidepressan önerilen hastalar olmasından kaynaklandığı düşünölmektedir.

GAS uygulanması hastanın uyumunu gerektiren ve uzun açıklamalar gerektiren bir metod olmasına rağmen birçok alanda özellikle ağrı ile ilgili olarak kullanılmaktadır (56). Allerji hastalıklarında ise rinitin şiddeti ve tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (57,58). Bu çalışmada da uygulanan GAS sonuçlarına göre sadece burun semptomlarında üç ölçüm arasında anlamlı sonuç olduğu gözlemlendi. Ancak bu olgular allerjik hastalık öyküsü olup

zaten tedavi önerilen hastalar olduğu için bu düzelmenin sadece antidepressanlara bağlanamayacağı düşünöldü.

Sonuç olarak, bu çalışmada fluoksetin ve essitalopramın DPT duyarlılığını etkilemeyerek en azından derideki histamin reseptörlerini bloke edici etkilerinin olmadığı ileri sürülebilir. Sertralin kullanan sadece iki olgu olduğu için net bir sonuca varmak doğru olmasa da iki olguda da etkilenme olmadığı gözlemlendi. Bu çalışmadaki sonuçlarla DPT'den önce fluoksetin ve essitalopramın kesilmesine gerek olmadığı sonucuna varılabilir. Fluoksetin, essitalopram ve sertralin dışında H₁ reseptör ilişkileri tam belirlenmeyen diğer SSRI'nin de araştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Averbeck M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon JC. Immunologic principles of allergic disease. *JDDG* 2007; (5): 1015-1028.
2. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Eng J Med* 2001;344(1):33-37.
3. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques, and interpretation. In Middleton EJ, Reed CE, Ellis Ef, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse W(eds). *Allergy: Principles and Practice*. 5th ed. St Louis: Mosby Year Book, 2003; 631-642.
4. Dreborg S. Methods for skin testing. *Allergy* 1989;44(Suppl 10):22-30.
5. Nelson HS. Variables in allergy skin testing. *Allergy Proc* 1994;15(6):265-68.
6. Bordignon V, Burastero SE. Age, gender and reactivity to allergens independently influence skin reactivity to histamine. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(2):129-35.
7. Li JT. Allergy testing. *Am Fam Physician* 2002;66:621-4.
8. Rao KS, Menon PK, Hilman BC, Sebastian CS, Bairnsfather L. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine induced wheal and flare reactions in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:752-7.
9. Baumann P. Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(Suppl 1):5-11.
10. Gupta MA, Gupta AK. The use of antidepressant drugs in dermatology. *J Eur Acad Derm and Vener* 2001;15:512-518.
11. Carrasco JL, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *Int J Clin Pract* 2005;59(12):1248-34.
12. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: Human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-Fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001;50:345-50.
13. Douglass JA, O'Hehir RE. Diagnosis, treatment and prevention of allergic disease: the basics. *MJA* 2006;185:228-33.
14. Coca AF, Cooke RA: On the classification of the phenomena of hypersensitivities. *J Immunol* 1923;8:163-182.

15. Kurukulaaratchy RJ, Mathewss S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005;60(10):1280-86.
16. Durham SR, Church MK. Principles of allergy diagnosis. In Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM (eds). *Allergy*. 3rd ed. China: Mosby Year Book 2006: 3-16.
17. Salkie ML. Role of clinical laboratory in allergy testing. *Clin Biochem* 1994;27:343-55.
18. Krouse JH, Stachler RJ, Shah A. Current in vivo and in vitro screens for inhalant allergy. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36:855-868.
19. Blackley C: Hay fever: its causes, treatment and effective prevention; experimental researches, ed2, Baillieres, Tindal and CO London, 1873.
20. Mantoux C: Intradermoréaction de la tuberculose, *CR Acad Sci* 1908;147:355.
21. Lewis T, Grant R: Vascular reactions of the skin to injury. *Heart* 1926; 13: 219-25.
22. Basomba A, Sastre A, Peláez A, Romar A, Campos A, Garcia-Villalmanzo. Standardization of the prick test. *Allergy* 1985;40:395-99.
23. Dreborg SKG. Skin testing in allergen standardization and research. *Immunol and Allergy Clin North Am* 2001; 21(2):329-54.
24. Carr WW. Improvements in skin –testing technique. *Allergy and Asthma Proc* 2006;27(2):100-103.
25. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position Paper: Immunotherapy. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):7-35.
26. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, Carsen KH, van Cauwenberge P, Darsow U, Fokkens WJ, Haahtela T, van Hoescke H and et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe- a survey from the GA²LEN network. *Allergy* 2005;60:1287-1300.
27. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lainer BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-36.

28. Dreborg S. Skin tests for diagnosis of IgE mediated allergy. *Allergy* 1989;44(Suppl 10):31-7.
29. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96 (Suppl 1) :S6-12.
30. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975;14:412-17.
31. Österballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979;34:209-212.
32. Dreborg S. Pathophysiology of skin tests. *Allergy* 1989;44(Suppl 10):13-21.
33. Terbo E, Frew AJ: Type III allergy skin testing. Position statement for EAACI Subcommittee on Skin Tests and Allergen Standardization. *Allergy* 1995;50:392-396.
34. Malling HJ. Skin prick testing and the use of histamine references. *Allergy* 1984; 39: 596-601.
35. Serup J. Diameter, thickness, area, and volume of skin-prick histamine wheals. Measurement of skin thickness by 15 MHz A-mode Ultrasound. *Allergy* 1984;39:359-64.
36. Almind M, Dirksen A, Nielsen NH, Svendsen UG. Duration of the inhibitory activity of histamine-induced skin wheals of sedative and non-sedative antihistamines. *Allergy* 1988;43:593-596.
37. Des Roches A, Paradis L, Bougeard YH, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(3):522-27.
38. Rivas MF, Puyana J, Quirce S, dela Hoz B, Cuesta J, Losada E. Effect of nifedipine on skin prick tests. *Allergol et Immunopathol* 1990;18(2):79-82.
39. Kupczyk M, Kupryś I, Górski P, Kuna P. The effect of montelukast (10mg daily) and loratadine (10mg daily) on wheal, flare and itching reactions in skin prick tests. *Pulm Pharm and Thera* 2007;20:85-9.
40. Cuhadaroglu C, Erelel M, Kiyani E, Ece T, Erkan F. Role of zafirlukast on skin prick test. *Allergol et immunopathol* 2001;29:66-8.
41. Kupczyk M, Kupryś I, Bocheńska-Marciniak M, Górski P, Kuna P. Ranitidine (150 mg daily) inhibits wheal, flare, and itching reactions in skin-prick tests. *Allergy and Asthma Proc* 2007;28:711-15.

42. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Agulair C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: Evidence report summary. *Ann Intern Med.* 2000;132:743-56.
43. Nash J. Antidepressants. *Psychiatry* 2007; 6(7):289-294.
44. Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN. Antidepressant drugs in dermatology. *Arch Dermatol* 1987;123:647-652.
44. Richelson E. Tricyclic antidepressants and histamine H₁ receptors. *Mayo Clin Proc* 1979;54:669-74.
46. Sullivan TJ. Pharmacologic modulation of the whealing response to histamine in human skin: identification of doxepine as a potent in vivo inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:260-7.
47. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC, et al. Efficacy of doxepine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:867-73.
48. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990;13:227-236.
49. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine in chronic allergic responses. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15(1):1-8.
50. Vesga-López O, Schneier FR, Wang S, Heimberg RG, Liu SM, Hasin DS, Blanco C. Gender differences in generalized anxiety disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry* 2008; pii:ej07m03992.
51. Regitz-Zagrosek V, Schubert C, Krüger S. Gender differences in psychopharmacology. *Internist (Berl)* 2008; epub.
52. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008; 68(11):1418-1427.
53. Soperi M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:372-377.
54. Hancox RJ, Welch D, Poulton R, Taylor DR, Mclachlan CR, Grene JM, Sears MR. Cigarette smoking and allergic sensitization: A 32-year population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:38-42.

55. Kidon MI, See Y, Bun CY, Goh A, Chay OM, Balakrishnan A. Bimodal skin reactivity to histamine in atopic children in Singapore: influence of specific sensitizations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:545-550.
56. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analog scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17:45-56.
57. Bousquet J, Lund VJ, Van Cauwenberge P, Bremard-Oury C, Mounedji, Stevens MT, El-Akkad T. Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 2003;58:733-741.
58. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Méchin H, Daures JP, Bousquet J. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007;62:367-372.

EK I:

ANKET

1. Son 12 ay içinde hiç göğsünüzden herhangi bir nedenle ıslık sesi, hışıltı veya hırıltılı solunum olduğunu farkettiler mi?

a. evet b.hayır

Eğer cevabı “Hayır” ise 2. soruya geçiniz. Cevabı “Evet” ise

1a. Bu esnada göğsünüzden gelen seslerle birlikte az ya da çok derecede nefes darlığı da oldu mu?

a. evet b.hayır

1b. Göğsünüzden gelen bu sesleri grip veya nezle olmadan da duymuş muydunuz?

a. evet b. hayır

2. Son 12 ay içinde hiç gece uykudan göğüste sıkışma ve/veya baskı hissi ile uyandınız mı?

a. evet b.hayır

3. Son 12 ay içinde hiç gece uykudan nefes darlığı ile uyandınız mı?

a. evet b.hayır

4. Son 12 ay içinde hiç gece uykudan öksürük atağı ile uyandınız mı?

a. evet b.hayır

5. Son 12 ay içinde hiç astım atağı geçirdiniz mi?

a. evet b.hayır

6. Halen astım hastalığı için herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz (tablet, şurup, sprey, fitil vs) ?

a. evet b.hayır

7. Yıl boyu süren veya sadece ilkbahar/yaz aylarında olan mevsimsel allerjik nezleniz var mı?

a. evet b.hayır

Evet ise

Yılboyu nezle : a. evet b.hayır

Mevsimsel bahar nezlesi: a. evet b.hayır

Başlangıç yaşı:.....

Tedavi:.....Cerrahi:.....

Medikal:.....

8. Son 12 ay içinde evinizde herhangi bir ev hayvanı beslediniz mi?

a. evet b.hayır

Cevabınız “Evet” ise nedir?:

9. Daha önceki dönemlerde, çocukluğunuzda hiç evinizde ev hayvanı var mıydı?

a. evet b.hayır

Varsa neydi?:

10. Halen sigara içiyor musunuz? (Son 1 yıl içinde sigarayı bırakmış da olsanız, sigarayı veya pipoyu haftada birkaç kez içiyor da olsanız “Evet” şikkını işaretleyiniz. Dünya Sağlık Örgütü düzenli olarak günde 1 adet sigara içen kişileri tiryaki olarak kabul etmektedir)

a. evet b. hayır

11. Diz ve dirsek bölgelerinde egzamanız var mı?

a. evet b. hayır

Eğer varsa kaç yaşında başlamıştı? yaşında

12. Daha önceden diz ve dirsek bölgelerinde egzama olmuş muydu?

a. evet b. hayır

Eğer olmuşsa kaç yaşında düzelmişti? yaşında

13. Vücudunuz başka bir bölgesinde egzama var mı?

a. evet b. hayır

Eğer varsa nerede?

14. Daha önceden (son 1 yıldan önceki dönemde) astım hastalığı geçirdiniz mi?

a. evet b. hayır

Başlangıç yaşı:.....

Düzeldiğinde kaç yaşındaydınız? Yaşında

15. Herhangi bir gıdaya karşı hiç allerjik bir rahatsızlığınız olduğunu hissettiniz mi (dudaklarınızda, dilinizde ve boğazınızda ani şişlik, aniden nezle/hapşırık/burun tıkanıklığı, nefes darlığı, hırıltılı solunum, ani başlayan kaşıntı ve şişlikler, bayılma vs)?

a. evet b. hayır

16. Eğer böyle bir rahatsızlık geçirdiyse, hangi gıda ile ilgiliydi?

17. Herhangi bir ilaca karşı allerjiniz var mı?

a. evet b. hayır

Başlangıç yaşı:

18. İlaç allerjiniz varsa bu ilacın isim veya türünü hatırlıyor musunuz (Örneğin: Penisilin, aspirin, ağrı kesici, antibiyotik vs) ?

19. Herhangi bir özel ağaç, çiçek veya ot poleni (çiçektozu) size herhangi bir rahatsızlık verir mi?

a. evet b. hayır

20. Kedi, köpek, at, tavşan, kuş gibi herhangi bir hayvana karşı bilinen bir allerjiniz var mı?

a. evet b. hayır

21. Eğer astımınız varsa en azından son 2 haftadır ilaçlarınızı kullanıyor musunuz?

a. evet b. hayır

22. Eğer yılboyu süren veya sadece polen döneminde olan allerjik nezleniz varsa en azından son 2 haftadır ilaçlarınızı kullanıyor musunuz?

a. evet b. hayır

23. Eğer egzamanız varsa en azından son 2 haftadır ilaçlarınızı kullanıyor musunuz?

a. evet b. hayır

24. Anne, baba ve kardeşlerinizde astım, sürekli (kronik) bronşit, deri egzaması, yıl boyu nezle veya mevsimsel saman nezlesi var mı?

a. evet b. hayır

Varsa kimde hangi hastalık?

25. Ürtikeriniz (ani başlayan kaşıntı, kabarma, kızarıklık ve şişlikler) oldu mu?

a. evet b. hayır

Başlangıç yaşı:

Devam ediyor mu?

a. evet b. hayır

26. Dudaklarınızda, dilinizde ve boğazınızda ani şişlik oldu mu?

a. evet b. hayır

Kaç yaşında:

Devam ediyor mu?