



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA
HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKSİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Efşan YONTAR

KAYSERİ-2013



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA
HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKSIN
DEĞERLENDİRİLMESİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Efşan YONTAR

Danışman
Prof. Dr. Murat BORLU

Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TSU-11-3552 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlama süresince her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen; sakin, hoşgörölü ve anlayışlı tavırları ile örnek aldığım ve minnettar olduğum değerli hocam Sayın Doç. Dr. Murat BORLU' ya,

Tezimin planlanması ve proje aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Serap UTAŞ'a,

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ' a, Anabilim Dalı Öğretim Üyelerimiz, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Özcan AŞÇIOĞLU' na, Sayın Prof. Dr. Ayten FERAHBAŞ' a,

Tezime yardım ve fikirleriyle destek veren Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Kürşat ÜNLÜHIZARCI' ya,

İhtisas sürem boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım sevgili doktor arkadaşlarıma, hemşirelere, sekreterlere, postalara ve kliniğin diğer personeline,

Tezimde değerli katkı ve desteklerini esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Tıp Faköltesi Nükleer Tıp Radyoimmunoassay Laboratuvarı çalışanlarına,

Her anımda yanımda olan, benden desteklerini hiç esirgemeyen anneme, babama, kardeşime ve sevgili eşim Yalçın' a,

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÜRTİKER	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe ve Etimoloji	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Etiyoloji.....	4
2.1.6. Sınıflandırma.....	7
2.1.6.1. Hastalığın Süresine ve Etiyolojiye Göre;	7
2.1.7. Histopatoloji	12
2.1.8. Tanı	13
2.1.9. Tedavi.....	16
2.1.9.1. Ürtikere Neden Olan Etmenlerin Eliminasyonu.....	16
2.1.9.2. Mast Hücre Mediyatör Salınımının Engellenmesi	16
2.9.1.3. Mast Hücre Mediyatörlerinin Etkilediği Dokuların Tedavisi	17
2.2. HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL (HHA) AKS	23
2.3. KORTİZOL	24
2.4. DİHİDROEPIANDROSTERON (DHEA) ve DİHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT (DHEA-S).....	24

3. MATERYAL VE METOT	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	33
KAYNAKLAR	41
TEZ ONAY SAYFASI.....	53

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. Ürtikerin süre ve etiyolojiye göre sınıflandırılması	7
Tablo 2. Ürtikerin patolojik mekanizmasına göre sınıflandırılması.....	12
Tablo 3. Tanıda gerekli incelemeler.....	14
Tablo 4. Kronik ürtiker tanısında algoritmik yaklaşım	15
Tablo 5. Kronik ürtiker tedavisinde algoritmik yaklaşım	22
Tablo 6. ACTH testi kortizol değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	28
Tablo 7. ACTH testi DHEA-S değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.....	30
Tablo 8. Cinsiyete göre hasta grubunda kortizol ve DHEA-S değerlerinin karşılaştırılması	32
Şekil 1. Kortizolün test zamanlarına göre değişimi	29
Şekil 2. DHEA-S' ın test zamanlarına göre değişimi.....	31

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (Angiotensin converting enzyme)
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon (Adrenocorticotropic hormone)
CRH	: Kortikotropin serbestleştirici hormon (Corticotropin releasing hormone)
C1INH	: C ₁ esteraz inhibitörü
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dihidroepiandrosteron sülfat
EAA	: Eğri altındaki alan
FcεRI	: Fc epsilon reseptör 1
GABA	: Gama-aminobutirik asit
HHA	: Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks
İM	: İntramuskuler
İV	: İntravenöz
KİÜ	: Kronik idiyopatik ürtiker
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
OSDT	: Otolog serum deri testi
RIA	: Radyoimmunoassay
SK	: Subkutan
UV	: Ultraviyole

KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA HİPOTALAMO- HİPOFİZER-ADRENAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç kronik idiyopatik ürtikerli (KİÜ) hastalarda, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın (HHA) kortizol ve DHEA-S hormon seviyelerinin ölçümleri ile değerlendirilmesi olup şu iki soruya cevap aranmıştır; Birincisi KİÜ’ de hormonal değişiklik etiyojide rol oynamakta mıdır? İkincisi ise etiyojik bir faktör olan psikososyal stresin etkisini gösterebilecek bir hormonal gösterge var mıdır?

Materyal ve Metot: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği’ ne 2011-2012 yılları arasında başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı hastalar (toplam 21) ve 20 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi. Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylere, HHA aksı değerlendirmek amacıyla adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testi uygulanarak; kortizol ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) hormonlarının 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalardaki ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Serum kortizol değerlerinin başlangıç ve 30, 60, 90, 120. dakikalardaki değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda serum kortizolünün 30. ve 60. dakika değerlerinin 0, 90, 120. dakikalarındaki değerlerinden yüksek olduğu gözlemlendi. DHEA-S değerlerinin ise hasta grubunda, tüm test zamanlarında kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Hasta grubunun 120. dakikadaki DHEA-S değerinin, testin diğer zamanlarındaki DHEA-S değerlerinden düşük olduğu gözlenirken, kontrol grubunun değerlerinde zamanlar arasında fark gözlenmedi. Kadın ve erkek hastalar arasında ise, test zamanları içerisinde, kortizol ve DHEA-S değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: DHEA-S’ ın strese bağlı olarak düştüğünün bilinmesi ve KİÜ’ li hastalarda düşük tespit edilmesi, stres ve ürtiker arasındaki ilişkinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: Kronik idiyopatik ürtiker, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks, kortizol, DHEA-S.

ASSESSMENT OF THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL AXIS IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HHA) with the measurements of serum cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels in patients with chronic idiopathic urticaria (CIU). We aimed to find and answer for each following questions. First is the hormonal imbalances as an etiologic factor in the pathogenesis of CIU. And second, is there any hormonal marker shows the effect of psychosocial stress which is the well known etiologic factor of CIU.

Materials and Methods: A total of 21 patients who were admitted to Dermatology and Venerology outpatient Clinic of Erciyes University Medical School between 2011-2012 were enrolled the study and 20 healthy volunteer as control subjects participated to study. ACTH stimulation tests were performed both on patients and controls to evaluate the HHA axis. Serum cortisol and DHEA-S levels were checked 0, 30, 60, 90, 120th minutes after ACTH injection.

Results: There was no statistically significant difference in the cortisol levels of any time intervals in patients when compared to controls. In both group the cortisol levels of 30th and 60th minutes were higher than the levels of other intervals. The DHEA-S levels of the patients were lower than the controls in all intervals. While the DHEA-S levels of 120th minute were lower than the other intervals in patient group. There was no differences between DHEA-S levels of intervals in controls. There was no statistically significant difference in DHEA-S and cortisol levels in respect to gender.

Conclusions: The lower levels of DHEA-S and the decreasing of DHEA-S after stress in patients with CIU is noteworthy to show the relationship between the stress and chronic urticaria.

Keywords: Chronic idiopathic urticaria, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, cortisol, DHEA-S.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Halk arasında ‘kurdeşen’ veya ‘dabaz’ olarak adlandırılan ürtiker; eritemli, ödemli, genellikle kaşıntılı, dermisin yüzeysel kısmını tutan, değişik büyüklüklerde papül ve plaklarla karakterize, kutane, vasküler bir reaksiyondur. Ödem subkutan dokuları veya mukozaları tutarsa buna anjiyoödem denir.

Lezyonlar birden ortaya çıktığı gibi, hızla solmaya başlar. Klinik tablonun düzelmesi 15-20 dakika veya daha sıklıkla 3-4 saati bulur; 24 saati geçmesi ise nadirdir.

Ürtikeryal atakların 6 haftadan uzun süre gözlenmesi sonucunda kronik ürtikere bahsedilir. Kronik ürtikere; sıcak, soğuk, basınç, ışık, terleme, emosyonel faktörler, vibrasyon gibi uyaranlarla provake olan bir alt tipi de fiziksel ürtikere denir. Bunlardan herhangi biri kronik ürtikere eşlik edebileceği gibi tek başına veya birkaç tanesi bir arada aynı hastada bulunabilir.

Ürtiker etiyolojisinde ilaçlar, enfeksiyonlar, gıda ve gıda katkı maddeleri, böcek sokmaları, kollojenazlar, endokrin hastalıklar, maligniteler gibi birçok faktör suçlanmıştır. Akut ürtikerli olgularda sıklıkla etiyolojik bir neden saptanabilirken; kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %70’ inde herhangi bir neden saptanamamıştır. Bu nedenle kronik ürtiker etiyolojisi ve patogeneze yönelik yapılan araştırmalar hala önemini korumaktadır.

Sebebi olsun veya olmasın, kronik ürtikere, stresin en yaygın tetikleyicilerden biri olduğu üzerinde uzlaşılan klinik bir gözlemdir. Ürtikere değişik semptomu olan

kaşıntının da stresin artmasıyla alevlenme gösterdiği bilinmektedir. Stres, nöroendokrin sistem ve immun sistem üzerine ortaya konmuş etkilere sahiptir.

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın (HHA) fonksiyonu strese bağlı olarak bozulabilmektedir. Birçok psikiyatrik bozukluk ve psikosomatik rahatsızlıkta bu aksta bozulma olduğu tespit edilmiştir. Stres, bu etkilerini reseptör ve gen düzeyinde gösterip, sitokin üretiminde değişiklik oluşturarak meydana getirmektedir. Stresin etkisiyle oluşan hormonal değişiklikler neticesinde DHEA-S (dihidroepiandrosteron sülfat) seviyesinde düşme, kortizol seviyesinde ise yükselme saptanmaktadır.

Bu çalışmada amaç kronik ürtikerli hastalarda strese bağlı olarak HHA aksta bozukluk olup olmadığının tespitidir. Bu amaçla 21 kronik idiyopatik ürtikerli (KİÜ) hastada, adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testi ile DHEA-S ve kortizol hormonlarının seviyeleri ölçülmüş, HHA aks değerlendirilmiş, elde edilen veriler kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRTİKER

2.1.1. Tanım

Ürtiker toplumda sık olarak görülen derinin ve mukoz membranların vasküler bir reaksiyonu olup geçici, eritemli, ödemli, deriden kabarık ürtika plakları ile karakterize klinik tablodur (1). Ürtikerde ödem daha çok yüzeysel dermiste sınırlı iken (2); derin dermis, subkutan dokular ve submukozal bölgelerde de görülürse anjiyoödem olarak adlandırılır (3). Ürtiker ataklarla seyreden bir hastalık olup; atakların arasında birkaç günlük latent dönemler vardır. Bu latent dönemlerle birlikte ataklar altı haftadan uzun sürer ise kronik ürtikere denir (4).

2.1.2. Tarihçe ve Etimoloji

Ürtiker ilk kez Hipokrat tarafından tanımlanmışken (5) kelime olarak ise ilk kez 1769 yılında, William Cullen tarafından ısırgan otu (*urtica dioica*) temasına bağlı deride kabartı ve yanma oluşması nedeniyle ‘urtica’ kelimesinden türetilmiştir (6).

2.1.3. Epidemiyoloji

Tüm popülasyonun %15-25’ inde hayatın en az bir döneminde ürtiker gözlenmektedir (7,8). Her yaşta görülebilmesine rağmen en sık ergenlik dönemi sonrasında ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır (3, 9-11). Ortalama prevalans erkeklerde %0,11, kadınlarda ise %0,14 olarak bulunmuştur. Akut ürtikerin kronik ürtikere oranı

2:1' dir (12). Ürtikerli hastaların %40' ında aynı zamanda anjiyoödem de görülmektedir (7).

2.1.4. Patogenez

Ürtiker oluşumunun temel mekanizması bazofiller ve özellikle mast hücrelerinden çeşitli mediyatörlerin salınmasıyla başlamaktadır. Mast hücre granülleri; histamin, proteazlar, nötrofil kemotaktik faktör, eozinofil kemotaktik faktör, prostaglandinler, trombosit agreve edici faktör, anaflakside yavaş etkili molekül (slow reacting substance-A), tümör nekroz faktörü, interlökinler, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, heparin, lökotrien C₄ gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokini içermektedir (13-15).

Mast hücre degranülasyonu, başta histamin olmak üzere diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Bu durum derideki postkapiller venüllerde vazodilatasyona ve permeabilite artışına neden olmaktadır (13-15). Ayrıca prostoglandin D₂ ve lökotrien C₄ damar geçirgenliğinde artışa; tümör nekroz faktör, lökotrien C₄ ve interlökin-4 hücre adhezyonunda artışa; IL-8 ise nötrofillerin toplanmasına yardımcı olmaktadır (16).

Akut ürtiker, tip1 Ig E bağımlı hipersensitivite reaksiyonudur. Antijenlerin; mast hücrelerinin veya bazofillerin yüzeyindeki spesifik antikorlara bağlanması mediyatör salınımına neden olmaktadır. Mast hücresinden granül salınımı ile Lewis'in klasik 3'lü cevabı oluşur. Bunlar; vazodilatasyon (eritem), permeabilite artışı (ödem) ve akson refleksi sonucu eritemin genişlemesidir (13-15).

KİÜ' li ve gecikmiş basınç ürtikerli olgularda endotelial adezyon moleküllerinin arttığı gösterilmiştir (17).

Mast hücreleri üzerinden degranülasyonu sağlayan bir nöral kontrolün olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Vazoaktif intestinal peptid, substans P, nörokinin gibi nöropeptidlerin ürtika plağı yapabildikleri tespit edilmiştir (15,18).

2.1.5. Etiyoloji

Kronik ürtikerli olguların çoğu idiyopatik olarak kabul edilmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda, kronik ürtikerli hastalarda %70 (19)-%79 (20) oranında altta yatan

etiyojik neden saptanamamıştır. Bu durum, ürtikerin otoimmün bir hastalık olduğunu düşüncesini ortaya çıkarmış (21-23), yapılan çalışmalarda bu durumu destekleyici bulgular elde edilmiş; hastaların yaklaşık %25' inde otoimmunitenin etiyojikden sorumlu faktör olduğu gösterilmiştir. Bazı kronik ürtikerli hastalarda, hazırlanmış otolog serumların intradermal enjeksiyonu sonrası deride kabarıklık ve kızarıklığın gözlemlendiği bildirilmiştir. Otolog serum deri testi (OSDT) olarak adlandırılan, histamin salgılatıcı aktivitesi olan ve ürtikerdeki otoimmün aktivitenin belirlenmesinde kullanılabilecek bu testin, çeşitli araştırmalarda %27-60 arasında pozitifliği belirtilmiştir (24,25).

Otoimmunitenin etiyojide yer aldığı kronik ürtikerli hastalarda; dolaşımda IgE' ye ve Fc epsilon reseptör 1 (FcεRI)' e karşı gelişen otoantikörler tespit edilmiştir (26). FcεRI; mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve epidermal langerhans hücrelerinin yüzeyinde yer alan (27,28), IgE' nin Fc parçasına karşı yüksek afinite gösteren, hücreyel dağılımı nedeniyle alerjik yanıtta önemli rolü olan hücreyel reseptördür (29).

Dolaşımda gözlenen bu otoantikörler, IgE veya IgE reseptörlerine (FcεRI) çapraz bağlanarak mast hücreleri ve diğer hücrelerin aktivasyonuna ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımına neden olurlar (30). KİÜ' li hastalarda anti FcεRI otoantikörlerinin görülme oranı %25-45 arasında değişmekteyken; hastaların %5' inde de anti IgE otoantikörlerinin gözlemlendiği belirtilmektedir (31,32).

Kronik ürtikerin vitiligo, romatoid artrit, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı, insülin bağımlı diabetes mellitus, ülseratif kolit gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olması (21,33), otoantikör bulunan ve şiddetli kronik ürtikeri olan hastaların antihistaminlere cevap vermemesi veya kortikosteroidlere bağımlı olması, buna karşın siklosporin, intravenöz immunglobulin ve plazmaferez gibi immunomodülatuar tedavilerden fayda görmesi de kronik ürtikerin otoimmün bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir (21).

Kronik otoimmün ürtikerli hastalarda 'helikobakter pilori' pozitifliği genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumda enfeksiyonla birliktelik gösteren otoimmün veya otoreaktif bir yanıtın söz konusu olduğu öne sürülmektedir (34). Histamin salgılatıcı otoantikörler, HLA-DR4 ve HLA-DQ8 ile ilişki olabilmektedir. Ürtikerli

hastalarda bu doku grubu antijenlerinin daha sık bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (35,36).

Ürtiker etiopatogenezinde en sık karşımıza çıkan etmenler şu şekilde özetlenebilir; (13-15,37,38).

İlaçlar: Penisilin, sefalosporin, sülfonamid gibi antibiyotikler; asetilsalisilik asit, nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanlar, izoniyazid, barbituratlar, ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, radyokontrast maddeler, opioid analjezikler ve kodein akut ürtikeri tetikleyen ilaçlar içerisinde gösterilebilir. İlaçlar, uzamış kronik ürtiker ataklarının da sebebi olabilir. Kronik ürtikerli hastaların mutlaka ilaç kullanım öyküsü sorgulanmalıdır.

Besinler: Besinlere bağlı olarak gelişen ürtiker; besin alımını izleyen 90 dakika içerisinde gözlenmektedir. Süt ve süt ürünleri, deniz mahsulleri, fungus içeren peynirler, yumurta, meyveler (çilek, muz, kivi vb.), ceviz, fındık, yerfıstığı, bezelye, domates, şarap, çikolata, baharatlar ve tatlandırıcılar bunlar arasında sayılabilir. Besine bağlı olarak gelişen akut ürtiker ve anjiyoödem tabloları, özellikle çocukluk çağında gıda katkı maddelerine bağlı olarak gelişebilir. Proteinler ve katkı maddeleri IgE' ye bağımlı immunolojik ürtikere neden olurken; bazı gıdalar da non-immunolojik mekanizma ile histamin salınımına neden olabilir. Antijenler deriye temas yolu ile de ürtiker oluşturabilirler. Örneğin bir gıdaya karşı aşırı duyarlılığı olan bir kişi o gıda ile temas edince de ürtiker gelişebilir.

Enfeksiyonlar: Viral, bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonlar ürtikere neden olabilir. Akut streptokok enfeksiyonu ürtikerle birliktelik gösterebilir. Helikobakter pilori tedavisi sonrası ürtikeryal semptomlarında gerileme olan olgular olduğu gibi cevap alınamayan olgular da mevcuttur. Parazitlerin endemik olduğu bölgelerde parazit enfeksiyonları ürtikeryal döküntülere neden olabilmektedir. Giardia ve blastokistler en çok suçlanan parazitlerdir. Gayta incelemesi pozitif olan olgulara antiparazitik tedavi verilmesi önerilmektedir.

Kollajen doku hastalıkları ve maligniteler: Sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıklar ve maligniteler nadiren ürtiker nedeni olabilmektedir.

Emosyonel stres: Emosyonel stres ürtiker tablosunu ortaya çıkmasında ya da alevlenmesinde önemli bir etkidir. Hastaların kaşıntı gibi semptomları stresin artmasıyla artış gösterebilmektedir.

2.1.6. Sınıflandırma

Ürtikerde; süresine, etiyolojiye ve oluş mekanizmasına göre çok çeşitli sınıflandırmalar yapılmaktadır.

Tablo 1. Ürtikerin süre ve etiyolojiye göre sınıflandırılması

Sınıflama	Süre	Sıklık
a. Akut Ürtiker	< 6 Hafta	
1. Akut sürekli ürtiker		Günlük
2. Akut aralıklı ürtiker	En az 6 haftayla aylar arasında değişen semptomsuz dönemler	
b. Kronik ürtiker	> 6 Hafta	
1. Kronik sürekli ürtiker		Günlük
2. Kronik tekrarlayan ürtiker	Günlerle haftalar arasında değişen semptomsuz dönemler	
c. Ürtikerin spesifik tipleri		
1. Kontakt ürtiker		
2. Fiziksel ürtiker		
3. Ürtikeryal vaskülit		
4. Ürtikerya pigmentoza (mastositoz)		
5. Ürtikeryal sendromlar		
6. Herediter anjiyoödem		

2.1.6.1. Hastalığın Süresine ve Etiyolojiye Göre;

a. Akut ürtiker: Altı haftadan daha kısa süren veya altı haftadan daha kısa süredir tekrarlamalar gösteren ürtiker tablosudur (37).

b. Kronik ürtiker: Ürtiker atakları arasındaki latent dönemlerle birlikte klinik tablo altı haftadan uzun sürer ise kronik ürtikerden bahsedilir (4).

c. Ürtikerin spesifik tipleri:

i. Kontakt ürtiker: Ekzojen kaynaklı maddelerin deriye teması sonucu meydana gelen ürtiker tablosudur. Gıdalar, ilaçlar, bitkiler, lateks başlıca suçlanan kontakt ürtiker nedenleridir (38).

ii. Fiziksel ürtiker: Sıcak, soğuk, basınç, solar radyasyon, egzersiz ve su ile temas gibi fiziksel uyaranlarla ortaya çıkan, ürtika plakları ile karakterize klinik tablodur. Kronik ürtikerli olguların yaklaşık %35' inde görülmektedir. Genellikle fiziksel uyaranın temas bölgesine sınırlı kabarıklıklar şeklinde kendini göstermektedir. Lezyonlar spontan olarak geriler. Bu formdaki hastaların çoğu genç erişkinlerdir (39). Birçok alt tipi bulunmaktadır;

Dermografizm: Kelime anlamı olarak deri üzerine yazı yazma anlamına gelmektedir. Toplumdaki insidansı %1.5-23.5 arasında değişmektedir (40). Künt bir travma sonrası deride gelişen kızarıklık ve ürtika plağı ile karakterizedir. Bu reaksiyon, duysal sinirlerin aksonal refleksi sonucu deride oluşan vazodilatasyona bağlıdır (39).

Gecikmiş basınç ürtikeri: Tüm ürtikerlerin %2' sini oluşturmaktadır ve hayat kalitesini en fazla bozan ürtiker tipidir. Basınca bağlı olarak gelişen mast hücre aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Derinin basınca maruz kalan bölgelerinde, saatler içerisinde gelişen, kaşıntılı, eritemli ödem halidir. Çorap nedeni ile bacaklarda, kemer ve lastik yerlerinde, ağır malzeme taşıma sonucu ellerde gelişebilir (39).

Kolinerjik ürtiker: Adolesan ve genç erişkinlerde görülen bu tabloda hastaların çoğu atopik özellikler taşımaktadır. Egzersiz veya emosyonel stres ile boyun, gövde, kollar, bilekler ve kalçada papüller oluşmaktadır. Ter bezlerinin sempatik innervasyonunun hastalığı başlattığı düşünülmektedir (39).

Soğuk Ürtikeri: Soğukla temas sonrasında kaşıntı, eritem ve ödem oluşmaktadır. Uyaranın şiddetine ve temasın olduğu bölgenin büyüklüğüne göre sistemik semptomlar hatta anjiyoödem tablosu bile gelişebilir. Soğuk hava, soğuk su, soğuk yiyecek bu hastalarda ürtiker atağını tetikleyebilir. Otozomal dominant ailevi geçiş gösterebilir. Tanıda, bir torba içine konulan buz kalıbının deriye değdirilmesi ve torba kaldırıldığında ürtikeryal lezyonların görülmesi yeterlidir (39).

Akuajenik ürtiker: Su ile temastan yaklaşık iki dakika sonra kaşıntılı, perifoliküler papüllerle karakterizedir. Patogenezi tam bilinmemektedir. Tanıda deriye gazlı beze emdirilmiş 37 derecelik su uygulanır (39).

Solar ürtiker: Güneş ışığına maruz kalındıktan sonra ürtikeryal lezyonlar gelişir. SLE ve porfiria ile birlikte görülebilir (40,41). Derinin ultraviyole (UV) veya herhangi bir görünür ışığa maruz kalması sonrası ürtikeryal lezyonların olması tanı koydurur (39).

Egzersize bağlı anafilaksi ve ürtiker: Koşma, dans etme, kayak gibi aktiviteler sırasında semptomlar ortaya çıkmaktadır. Teşhis anamnez ile konur. Hastada egzersiz bisikleti veya koşu bandı ile hareket sonrası lezyon oluşumu gözlenebilir. Ancak her egzersiz ile lezyon olmayabilir (42).

iii. **Ürtikeryal vaskülit:** Histopatolojik olarak vaskülit bulguları gösteren, ancak klinikte persistan ürtikeryal döküntülerle karakterize olan patolojik durumdur (43).

Mikroskobide postkapiller venülit, lökositoklastik vaskülit ve fibrinoid nekroz önemli bulgulardır (44).

Patogeneizde tip III hipersensitivite reaksiyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Dolaşımdaki immün kompleksler, damar çevresinde kompleman depolanmaları ve kompleman kaskadının aktive olması immün kompleks hastalığını desteklemektedir (45).

Ürtikeryal vaskülit etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır (46). Viral enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozis gibi otoimmün hastalıklar, kriyoglobulinemi, ilaçlar, hepatit B antijeni ve malign hastalıklar ile ilişkili olarak bildirilen vakalar mevcuttur. Hastalık sıklıkla orta yaşlı kadınlarda bildirilmiştir (47).

Ürtikeryal vaskülitte en önemli klinik bulgu; kaşıntı, yanma ve ağrının eşlik ettiği, ürtikerden ayırımı güç olan cilt bulgularıdır. Döküntülerin 24 saatten fazla sürmesi, genellikle 3-4 gün kadar kalması ile ürtikerden ayrılabilir (43). Ürtikeryal vaskülitli hastaların çoğunda lezyonlar tüm vücuda dağılım göstermektedir. Özellikle purpurik, ekimotik lezyonların daha çok alt ekstremitelerde görüldüğü Henoch-Schonlein pururasından ayırımında bu dağılım önemlidir. En sık eşlik eden sistemik bulgular ise artralji ve artrittir; % 50 oranında görülmektedir (48).

iv. **Ürtikerya pigmentoza (mastositoz):** Mastositozlar; mast hücre büyüme faktörünün derideki metabolizmasının değişmesine bağlı olarak, çeşitli doku ve/veya organlarda mast hücrelerinin aşırı proliferasyonu sonucu gelişen nadir bir hastalık

grubudur (49). Mast hücreleri dermise, solunum sistemine, gastrointestinal sisteme, genitoüriner sisteme, kan damarları, lenfatikler ve periferik sinirlerin komşuluğuna dağılmışlardır (50). Anormal mast hücre birikiminin en sık görüldüğü yer deri olup buradaki hastalık deri mastositozu olarak adlandırılır (51). Deri mastositozu klinik olarak üç gruba ayrılır. Ürtikerya pigmentoza en sık görülen formudur; bunu görülme sıklığına göre mastositom ve diffüz deri mastositozu izler (52-54). Deri mastositozu; Glu-839-Lyc c-kit mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir (55,56). Ürtikerya pigmentoza, deri mastositozlarının %58,4 – 90'ını oluşturur (52,57,58).

Lezyonlar doğumda da varolabilmekle birlikte sıklıkla yaşamın ilk aylarından iki yaşına dek olan dönemde ortaya çıkar. Ürtikerya pigmentozalı olgularda lezyonlar maküler, papüler veya nodüler olabilir. Boyutları birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında, renkleri sarımsı kahverengiden koyu kahverengiye dek değişebilir. Bazen seyrek bazen de çok sayıda olan lezyonlar sıklıkla simetrik olarak dağılırlar. El ayası, ayak tabanı, yüz ve mukoz membranlar bazen korunabilir (49).

Kaşıntı, deri mastositozlu hastalarda en sık görülen semptomdur. Kiszewski ve arkadaşları, deri mastositozlu çocuk hastalarda %61 oranında kaşıntı görüldüğünü belirtmiştir (52). Ürtikerya pigmentozalı hastalarda ısı, soğuk, basınç gibi fizik uyaranlar sonrası ürtiker gelişimine 'Darier belirtisi' denilmektedir. Kiszewski ve arkadaşlarının serisinde deri mastositozlu 71 çocuğun %94'ünde Darier belirtisi saptanmıştır. Oldukça spesifik olan bu bulgunun sensitivitesi düşüktür; dolayısı ile negatif olması mastositozu ekarte ettirmez (52). Darier belirtisinin patognomonik olmadığı durumlarda mastositoz tanısını doğrulamak amacı ile deri biyopsisi yapılmalıdır. Anormal mast hücre birikimi olan ürtikerya pigmentozalı hastalarda, nadir de olsa, bazı fiziksel stresler sonucu histamin, heparin ve prostaglandinler açığa çıkabilmekte ve flaşing, hipotansiyon, senkop ve şok görülebilmektedir (49, 59). Deri mastositozlu hastalarda aynı zamanda sistemik tutulum da gözlenebilmektedir. Sistemik tutulum varlığında anemi, eozinofili ve trombositopeninin görüldüğü bildirilmiştir (57). Sistemik tutulum pediatrik yaş grubunda oldukça nadir olup (60), hastalık sıklıkla kendiliğinden iyileşmektedir (61). Buna karşın erişkin yaş grubunda ise kendiliğinden iyileşme eğilimi azdır ve sistemik tutulum riski yüksektir (61).

Tedavide; semptomatik olan hastalarda oral antihistaminler kullanılmalıdır. H1 reseptör antagonistleri (hidroksizin) ilk seçilmesi gereken ajanlardır (62). H1 reseptör

antagonistlerinin yetersiz kaldığı durumlarda ise H2 reseptör antagonistlerinden yararlanılabilir. Kromolin sodyum veya ketotifen gibi oral mast hücre stabilizatörleri; diyare, kramp, baş ağrısı ve kas ağrısı gibi bazı sistemik semptomların tedavisinde etkili olabilir (49,63).

v. Ürtikeryal sendromlar (13,64):

Muckle Wells sendromu: Otozomal dominant geçişli olup; kronik tekrarlayan ürtiker atakları, periyodik artrit, sensorinöral sağırılık ve sekonder amiloidozis ile karakterize klinik tablodur. Artmış serum IL-6 seviyeleri bildirilmiştir.

Clarkson Sendromu: Sistemik kapiller kaçış sendromu olarak da bilinen bu sendromda kan damarlarından plazma eksudasyonuna bağlı anaflaksi ve hipotansiyon gelişmektedir. Anjiyoödem tablosu ve Ig G paraproteinemi eşlik etmektedir.

Schnitzler Sendromu: Kronik ürtikere; monoklonal Ig M monopati, ateş ve kemik ağrısı eşlik etmektedir. Lenfoproliferatif malignite gelişebilir.

Still Hastalığı: Gece gelen ürtiker atakları gözlenmekte ve travma bölgelerinde ürtika plakları gelişmektedir. Gece ateşi ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı tanı kriterleri arasındadır.

vi. Herediter anjiyoödem: 'C₁ esteraz inhibitörü (C1INH)' nün otozomal dominant, kantitatif veya fonksiyonel eksikliğinin neden olduğu herediter anjiyoödem; subkutan dokuları, solunum yolu mukozasını ve gastrointestinal mukozayı tutabilir. Hastalar, ekstremitelerde gode bırakmayan ödem, kaşıntısız bir şişme ile kliniğe başvururlar. Larinks ve hava yollarının ödemine bağlı asfiksi gelişebilir. Hastalık atakları kendiliğinden veya dış çekimi, stres ile tetiklenebilir. C1INH edinsel eksikliği ise SLE ve lenfoma gibi tablolarla birlikte bulunabilir. Ürtikersiz anjiyoödem tablolarında C1INH ölçümü önerilmelidir (13,65).

2.1.6.2. Hastalığın Oluş Mekanizmasına Göre

Oluş mekanizmasına göre ürtiker, non-immunolojik veya immunolojik ürtiker olarak sınıflandırılmaktadır. Non-immunolojik ürtiker; morfin, kodein gibi maddelerin direk histamin salınımına yol açmaları sonucu ortaya çıkmaktadır (39).

a. Tip 1 anaflaksik ürtiker: Ig E aracılı erken tip aşırı duyarlılık söz konusudur. Mast hücrelerinin antijenle karşılaşmasını takiben mediyatör salınımı, daha sonra deride ürtika plakları ve mukozada ödem meydana gelir (39).

b. Tip 3 immün kompleks ürtiker: Ürtikeryal vaskülitte görülen immün kompleks reaksiyonudur (45).

Tablo 2. Ürtikerin patolojik mekanizmasına göre sınıflandırılması

a) Alerjik ve immünolojik kökenli, immünglobulin bağımlı ürtiker
Antijen ve antikorların uyardığı ürtiker (özellikle Ig E ve FcεRI yoluyla) (ilaç, yiyecek, polen alerjileri, parazitözler)
Soğuk ürtikeri
Solar ürtiker
Kolinerjik ürtiker
b)Non-immunolojik ürtiker
Histamin liberatörlerinin indüklediği
İntolerans reaksiyonları
c) Kompleman bağımlı ürtiker
Hereditör anjiyoödem
Akkiz anjiyoödem
Ürtikeryal vaskülit
Sıcak ürtikeri
Kan ve kan ürünleri reaksiyonları
Egzersizle indüklenen anaflaksi
d) Mastositoz (ürtikerya pigmentoza)
e) İdiyopatik ürtiker

2.1.7. Histopatoloji

Ürtiker histopatolojik olarak; klasik nötrofilik tip ve vaskülitik tip olarak sınıflandırılabilir. Klasik nötrofilik tip ürtikerli olguların deri biyopsilerinde dermiste ödem ve lenfositik infiltrat gözlenmektedir. Lenfositlerin yanı sıra az sayıda eozinofil ve polimorf nüveli lökositler de gözlenebilir. Damarlar dilate görünümündedir. Vaskülitik formda ise damar çeperinde belirgin nötrofil infiltrasyonu, eritrosit ekstrasvazasyonu ve fibrin depolanması ile karakterize lökositoklastik vaskülit tablosu görülmektedir. Direkt immunfloresan incelemede immünglobulin ve kompleman C₃ depolanması gösterilebilir (66,67).

2.1.8. Tanı

Günümüzde kronik ürtikerli olguların ancak %25-38' inde etiyolojik bir neden tespit edilebilmektedir. Bulunan nedenlerin direk ürtikere yol açtığı da kesin değildir. Etiyolojik nedenin tespiti için hastadan detaylı anamnez alınması gerekmektedir (68).

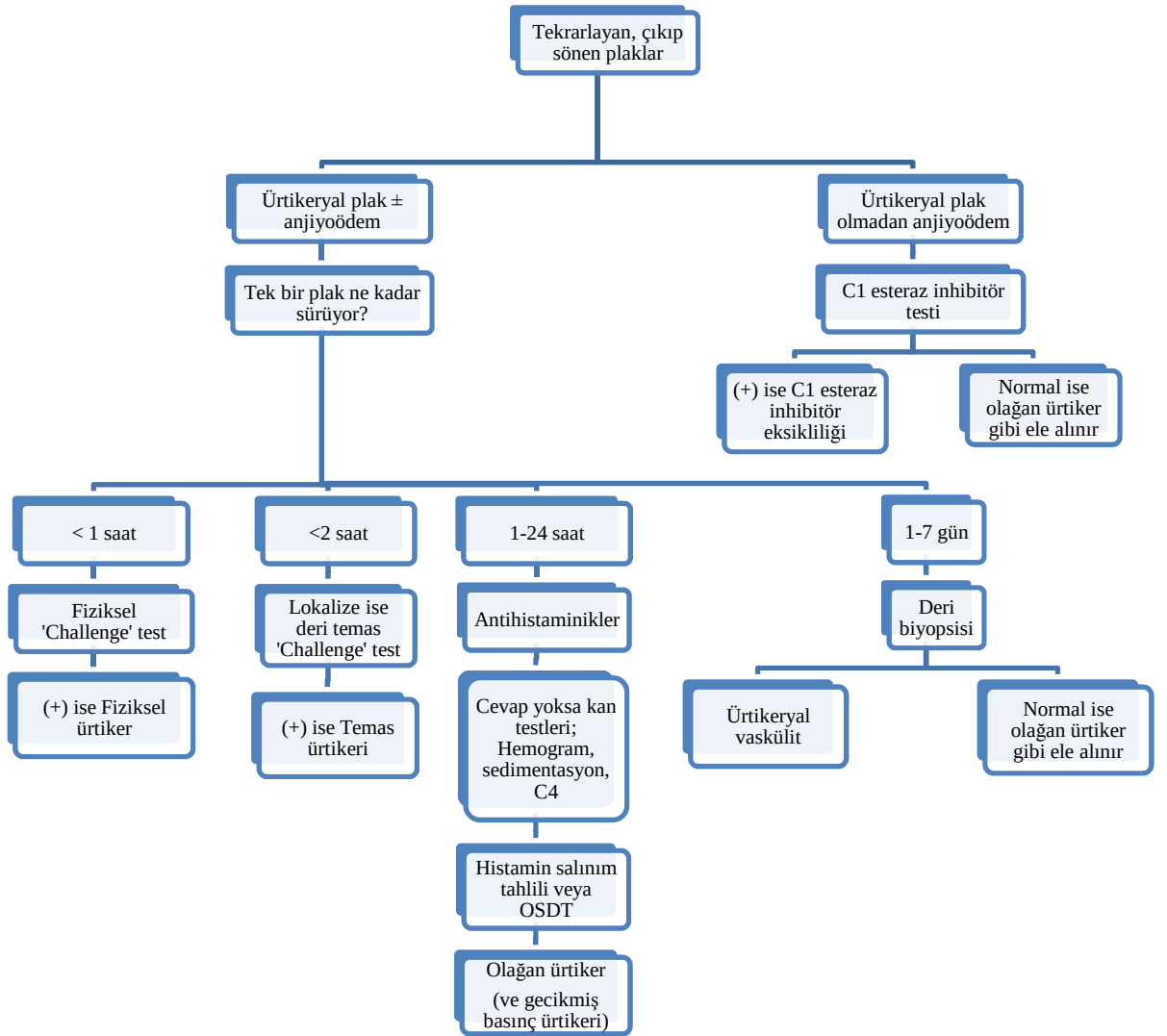
Etiyolojide otoimmünitenin düşünüldüğü vakalarda; OSDT için hastanın serum örneğinin intradermal enjeksiyonu gerçekleştirilmektedir. Sonrasında 1.5 mm'den büyük eritem ve ürtika plağının görülmesi tanı koydurucudur. Bu test esnasında fizyolojik salin solüsyonunun başka bir bölgeye intradermal enjeksiyonu, tanının doğruluğunun kontrolünde kullanılmaktadır (69).

Dermografizme bakılması, buz testi, egzersiz testi, ultraviyole A ile fototest kronik ürtiker tipinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Vaskülitik ürtiker tablolarında serum kompleman, sedimentasyon ve antinükleer antikor düzeyleri ile hepatit serolojisine bakılması önerilmektedir. Ürtikersiz anjiyoödem ile gelen olgularda ise C₁ esteraz inhibitör düzeyi ölçülmelidir (39). Anamnez ve fizik muayenede elde edilen sonuçlara göre istenebilecek tahliller Tablo 3' te özetlenmiştir (1,3,70). Ürtiker tanısındaki algoritmik yaklaşım Tablo 4' te verilmiştir.

Tablo 3. Tanıda gerekli incelemeler

Laboratuvar testleri	DÜŞÜNÜLEN ETİYOLOJİ
• Tam kan sayımı	
• Serum biyokimyası	Anaflatoxine bağılı kompleman aktivasyonu işlemi
• Sedimentasyon hızı	
• Antinükleer antikor	
• Kompleman seviyeleri	
• VDRL	Soğuk ürtikeri
• Kriyoglobulinler	
• Kriyofibrinojenler	
• Soğuk hemolizinler	
• Tam idrar tahlili ve kültürü	Enfeksiyon
• Vajinal smear (Trichomonas, kandida)	
• Dışkıda parazit yayması	
• Röntgen (sinüs, göğüs, diş, GİS, GÜS)	
• Serum Ig E, RIST, RAST	İnhalan alerjenler Dermotofit, Kandida
Deri testleri	
• İntradermal ve prick testleri	
• Yazma testi	Kontakt ürtiker
• Derinin çizilmesi	Dermografizm
• Buz testi	Soğuk ürtikeri
• Işık testi	Solar ürtiker
• Sıcak su testi	Sıcak ürtikeri
• Egzersiz testi	Kolinerjik ürtiker
Deri tetkikleri	
• Eliminasyon testi	Yemekler
• Deri biyopsisi	
Gastroskopi	Helikobakter pylori (HP)
Ampirik terapötik denemeler	

Tablo 4. Kronik ürtiker tanısında algoritmik yaklaşım



Ürtikerin ayırıcı tanısında; eritema multiforme, eritema annulare sentrifigum, eritema kronikum migrans, granuloma annulare, tinea corporis ve sweet sendromu düşünülebilir. Ürtiker; polimorf ışık erüpsiyonu, büllöz pemfigoidin ürtikeryal lezyonları, Duhring' in ürtikeryal papülleri ve böcek ısırıkları ile nadiren karışabilir. Anjiyoödem ayırıcı tanısında ise alerjik kontakt dermatit, lenfödem, dermatomyozit, Melkerson Rosenthal sendromu akla gelebilir (13,14).

2.1.9. Tedavi

Ürtiker tedavisinde; hastalığı şiddetlendiren veya tetikleyen faktörlerden sakınılması, mast hücrelerinden mediyatör salınımının önlenmesi ve mast hücre mediyatörlerinin etkilediği dokuların tedavisi temel prensiptir (71).

2.1.9.1. Ürtikere Neden Olan Etmenlerin Eliminasyonu

Ürtikerde; aşırı alkol tüketiminden kaçınılması, çok sıcak ortamlarda bulunulmaması ve mast hücrelerinden mediyatör salınımına neden olan ilaçların kullanılmaması gerekmektedir. Tüm hastalar yeterince uyumalı ve aşırı yorgunluktan kaçınmalıdır. Friksiyon, atakları arttırabileceği için dar giysiler tercih edilmemelidir. Çok sıkı diyetlerin yararı gösterilememiştir. Sık yapılan duşların ve topikal uygulanan antipruritik kremlerin ataklar sırasında bazı hastalarda yararlı olduğu bildirilmiştir (13,31,72). Hastaların %30' unda lezyonlarda artışa neden olduğundan dolayı asetilsalisilik asit ve diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)' dan kaçınılması; analjezik amaçlı asetaminofen (parasetamol) kullanılması önerilmektedir (71,72). Hastalar, antitrombotik olarak düşük doz asetilsalisilik asiti tolere edebilir, ancak antiagregan etkili klopidoğrel benzeri alternatifler de düşünülmelidir. ACE inhibitörlerinden de sakınılması bu hastalar açısından önemlidir (13,72,73). Hepatit A ve B gibi viral enfeksiyonlar, nazofarenks enfeksiyonları veya gastrointestinal kanalın helicobakter pilori enfeksiyonları gibi kronik ürtikerle birlikteliği bildirilen enfeksiyonların tedavi edilmesi gerekmektedir (74).

2.1.9.2. Mast Hücre Mediyatör Salınımının Engellenmesi

Günümüzde mast hücre mediyatör salınımını inhibe etmek amacıyla en sık kullanılan ajanlar sistemik steroidlerdir. Akut ürtiker tedavisinde kısa süreyle kullanılabilirken; kronik ürtiker tedavisinde ise yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Siklosporin A da mast hücre mediyatör salınımını orta derecede engellemektedir. Ancak olası yan etkilerinden dolayı standart tedavi olarak kabul edilmemektedir. Ultraviyole A ve B, üst dermiste lokalize mast hücre sayısını azaltarak kronik ürtikerde kullanım alanı bulmuştur. Yapılan çalışmalarda özellikle antihistaminlerle kombine edilerek 1-3 ay kullanımlarının yarar sağladığı bildirilmiştir (74-77).

2.9.1.3. Mast Hücre Mediyatörlerinin Etkilediği Dokuların Tedavisi

Organizmada histaminin etkisine aracılık eden dört tip histamin reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar; H_1 , H_2 , H_3 , H_4 reseptörleridir. H_1 , H_2 reseptörleri yaygın bir dağılım gösterip, histaminin çok çeşitli fonksiyonlarına aracılık ederken; H_3 ve H_4 reseptörleri ise sadece belirli yerlerde ve belirli hücre tiplerinde bulunurlar (78).

Ürtikerde gözlenen tüm semptomlar temelde vasküler endotelde ve sinir hücrelerinde lokalize olan H_1 reseptör aracılığı ile oluştuğu için; H_1 reseptör blokerleri tedavideki ilk seçenektir. H_1 reseptörünü bloke eden ilaçlar 1930' lu yıllarda bulunmuş ve bunlara 'birinci kuşak-klasik antihistaminler' adı verilmiştir. Örnek olarak hidroksizin, difenhidramin, feniramin ve buklizin verilebilir. H_1 reseptör blokerlerinin, bu reseptörleri histamine karşı yarışma suretiyle değil, ters agonist etki ile bloke ettikleri son yıllarda anlaşılmıştır (78). Histamin reseptörleri, hücrelerde aktif ve inaktif form olmak üzere, birbiri ile denge halinde olan iki formda bulunurlar. H_1 blokerleri inaktif formda olan reseptörlere karşı afinite gösterirler ve bu reseptörler ile bağlantı kurarlar. Bunun sonucu aktif formdaki reseptör sayısı ilacın ortamdaki konsantrasyonu ile ters orantılı bir şekilde azalır. Yapı benzerliği nedeniyle klasik antihistaminlerin çoğu parasempatolitik etki gösterirler; kan beyin bariyerini kolayca geçerek sedasyona neden olurlar. Bu ilaçlar düşük dozlarda selektif olarak H_1 reseptörlerini bloke ederler. Yüksek dozlarda ise selektiviteleri azalır; asetilkolin, α_1 -adrenerjik ve serotonin reseptörlerini etkileyebilir, myokard repolarizasyonunda rol oynayan potasyum akımını bloke ederek ventriküler taşikardiye neden olabilir. Bu nedenlerle klasik antihistaminlerin yüksek dozda verilmeleri önerilmemektedir. Akrivastin, azelastin, mizolastin, feksofenadin, loratadin, desloratadin, setirizin, levosetirizinin yer aldığı, kan-beyin bariyerini zor aşan, sedatif ve antikolinergik yan etkileri düşük, H_1 reseptör blokeri antihistaminlere ise 'ikinci kuşak antihistaminler' adı verilir. Yan etkilerinin az olması nedeniyle bu grup antihistaminler ürtikerde ilk basamak tedavi olarak tercih edilir (72-76,78-80).

Derideki H_2 reseptörleri total histamin reseptörlerinin %15 kadarını oluşturmaktadır. Bu nedenle bazı hastalarda H_1 ve H_2 reseptör blokerlerinin (simetidin, ranitidin, famotidin) kombinasyonu yararlı olabilmektedir (30,72,81,82). Gastrik hiperasiditesi ve dispeptik şikayetleri olan hastalarda da, gastrik semptomların azaltılması amacıyla bu kombinasyon önerilmektedir.

Unutulmamalıdır ki; dispeptik şikayetleri uzun süredir devam eden hastalarda gastroskopi yapılarak *Helicobacter pylori* varlığının araştırılması ve gerekli ise uygun ilaçların kullanılmasıyla mikroorganizmanın eradikasyonu önerilmektedir (30,82)

Ürtiker tedavisinde hem H_1 hem de H_2 reseptörlerine karşı aktiviteye sahip, bir trisiklik antidepressan olan doksepinin de tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (82).

Peptid lökotrienler, 5-lipooksijenaz yoluyla araşidonik asitten köken alan ve çeşitli hücrelerde yapılan potent inflamatuvar mediyatörlerdir. Peptid lökotrienlerin ürtiker mediyatörü olduğuna dair kanıtlar olması; lökotrien reseptör antagonistlerinin klinikte kullanılmasına yol açmıştır. Zafirlukast ve montelukast astım tedavisinde kullanılan lökotrien reseptör antagonistleridir. Kontrollü hastalarda zafirlukast (20 mg-günde iki kez) ve montelukast (10 mg-günde tek doz) kronik ürtiker belirtilerinin tedavisinde plasebodan üstün bulunmuştur (83-85).

Akut ürtiker tedavisi;

Akut ürtiker çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte; özellikle çocuklarda görülen şiddetli atakların bir kısmında atopinin etkisinin olduğu düşünülmektedir. Akut ürtikerli olgularda iyi bir anamnez ve fizik muayene, etken ile bağlantı kurulmasına yardım ederek tedaviyi kolaylaştırır. Çocuklarda özellikle yiyecekler, ilaçlar ve viral enfeksiyonlar ilk sıralarda yer almaktadır (76,86-88).

Akut ürtikerde tedavi yaklaşımı mukozal ve sistemik tutulum ile anjiyoödem varlığına göre değişkenlik gösterir. Eğer ürtika plaklarına oral mukoza, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem tutulumu eşlik ediyorsa ve hastada solunum güçlüğü de var ise hastaya anafilaksi tedavisi uygulanmalıdır. Hava ve damar yolunun açılmasını takiben epinefrin ilk basamak tedavi olmalıdır. 1:1000' lik epinefrin 0.01 mg/kg ya da 0.2-0.5 mL (0.2-0.5 mg) dozda intramuskuler (İM) ya da subkutan (SK) verilmeli, hastanın vital bulgularına göre 10-15 dakikada tekrarlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda epinefrinin İM verildiğinde etkinliği 8 ± 2 dakikada başlarken; SK verilmesinden sonra etkinlik 34 ± 14 dakikada başlamaktadır. İM enjeksiyon yeri değerlendirildiğinde uyluk yan yüzünde absorpsiyonun, deltoid ve diğer bölgelere nazaran daha hızlı olduğu bu nedenle İM enjeksiyonun bu bölgeye yapılması gerektiği vurgulanmıştır (86-91). Gereken olgularda epinefrin 1 mg/doza çıkılmalıdır. Epinefrinin intravenöz (İV) verilmesi ventriküler

fibrilasyon gibi kardiyak aritmilere ve kardiovasküler kollapsta neden olabileceğinden çok ciddi durumlar dışında tercih edilmemelidir. Epinefrinin α_1 reseptörü üzerinden vazokonstriksiyona, periferik vasküler dirençte artışa, mukozal ödemde azalmaya yol açtığı, prostoglandin ve lökotrien gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını antagonize ettiği de bilinmektedir (92).

Akut ürtikerde ikinci basamak tedavi H_1 antihistaminler ve kortikosteroid olup İM ya da İV verilmelidir. Kortikosteroidlerin bu tedavideki temel rolleri atakların rekürrensini önlemektir. Kortikosteroid (hidrokortizon) 1-2 mg/kg ya da 50-200 mg/gün İV önerilir ve tedaviye 3 gün devam edilir (73,76,86,87,89-91,93).

Mukozal tutulumu olmayan akut ürtiker tedavisinde ise en önemli faktör nedenin saptanması, uzaklaştırılması ve H_1 antihistaminlerin ilk seçenek olarak verilmesidir (73). Tedaviye cevap vermeyen akut ürtikerli hastalarda, H_1 ve H_2 antihistaminler kombine edilerek verilmiş; kaşıntı ve ürtika plaklarının yoğunluğunda anlamlı azalma tespit edilmiştir. H_2 blokeri olarak simetidin 4 mg/kg İV (maksimum 300 mg), ranitidine 1 mg/kg İV (maksimum 50 mg) olacak şekilde önerilmektedir (73,88,93,94).

Kronik ürtiker tedavisi;

Kronik ürtiker daha çok erişkin yaş grubunda gözlenip tedavisi hastalığın tipine göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda detaylı incelemelere rağmen etiyoloji genellikle saptanamamaktadır. Bu nedenle tedavi küratif olmaktan çok palyatif ve zordur (92).

Kronik ürtikerde temel ve ilk basamak tedavi sedatif ve antikolinergik yan etkileri azaltılmış ikinci kuşak antihistaminlerdir (81,86,95). Standart doza yanıt alınamayan olgularda ilacın dozunun artırılmasıyla alınan sonuçlar anlamlıdır. Eğer dozun artırılmasına rağmen hastadan istenen yanıt alınamıyor ise tedaviye birinci kuşak antihistamin eklenir (79,86,96). Hasta ikili H_1 antihistaminlere yanıt vermiyor ise tedaviye H_2 antihistaminler de eklenebilir (72,81,94).

Antihistaminlerle kontrol edilemeyen, birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hasta grubunda ikinci basamak tedavi olarak kortikosteroidler kullanılabilir. Etkileri iyi olmasına rağmen yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanımları önerilmemektedir.

Ürtikeryal lezyonlar şiddetli ve yaygınsa ya da özel bir durum nedeniyle hızlı ve tam hastalık kontrolü gerekiyorsa kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi (prednizon 25 mg/gün veya metilprednizolon 16 mg/gün, 7-10 günde azaltılarak kesilecek şekilde) önerilebilir. Bazı olgularda en düşük etkili dozda kalınarak (prednizon 5 mg/gün veya günaşırı) oral kortikosteroid tedavisi uzatılabilir (30-32,72,73).

H₁ ve H₂ antihistamin kombinasyonuna yanıt alınamama durumunda tedaviye trisiklik antidepresanlar eklenebilir. Eğer yine yanıt alınamazsa trisiklik antidepresanlar yerine lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast, zafirlukast) diğer bir seçenek olarak tercih edilebilir.

Yukarıda bahsedilen tedavilere hastanın yanıtsız kalması durumunda; bir üst basamak tedavi olan siklosporine başlanır. Siklosporin A mast hücre mediyatör salınımını engellemektedir. Ancak olası yan etkilerinden dolayı standart tedavi olarak kabul edilmemektedir. Vena ve ark . setirizinle tedavi edilmesine rağmen yanıt alınamayan ciddi kronik ürtikerli 99 olgunun 31'ine 16 hafta, 33'üne 8 hafta siklosporin, 35' ine ise plasebo tedavisi vermiştir. 2 olguda hipertansiyon nedeniyle tedavi kesilmiş; hasta grubunda ise semptomlarda belirgin düzelme saptanmıştır (97). İki farklı gruba 4 mg/kg ve 5 mg/kg olmak üzere iki farklı dozda siklosporin başlanmış, 4 hafta tedaviye devam edilmiş, plasebo ile karşılaştırılmış ve veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (98). Grattan ve ark. OSDT pozitif olan, konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen 30 kronik ürtikerli olguya 4 mg/kg siklosporin başlamışlar, 4 hafta tedaviye devam etmişler, plasebo ile karşılaştırma sonrası sonuçları anlamlı bulmuşlardır (99).

Siklosporin tedavisine de yanıt alınamadığı durumlarda diğer alternatif tedavi seçeneklerine başvurulmalıdır. Bunlar; dapson, sülfasalazin, metotreksat, IVIG, plazmaferez, takrolimus, warfarin, UVA-UVB ve tiroksindir.

Engin ve Özdemir tarafından, tedaviye dirençli 65 KİÜ' li hasta üzerinde yapılan çalışmada; çalışma grubuna (38 hasta) 3 ay boyunca 10 mg/gün desloratadin ve 50mg/gün dapson kombinasyonu verilirken; kontrol grubuna (27 hasta) ise sadece 10 mg/gün desloratadin tedavisi verilmiş. 3 aylık takip sonrasında, çalışma grubundaki 9 hastada tam yanıt alınırken, 27 hastada kısmi yanıt alındığı, 2 hastada ise yanıt alınamadığı bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada tedaviye tam yanıt alınamadığı bildirilmiştir (100).

McGirt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, antihistamin tedavisine yanıt alınamayan, sülfazalin ile tedavi edilmiş kronik idiopatik ürtikerli 19 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş. On dört hastada tam yanıt, 4 hastada ise kısmi yanıt alındığı; 1 hastada ise yanıt alınamadığı bildirilmiştir (101).

Kronik ürtiker tedavisinde metotreksat 10-15 mg/hafta dozda önerilmiştir (86). Ancak etkinliği değerlendiren ve uygun tedavi süresini belirleyen kontrollü çalışmalar yetersizdir.

İntravenöz immunglobulin infüzyonu 2 g/kg total dozda 5 günde önerilmiş, kronik ürtikerli olguların çoğunda yanıt alınmış, 2 aylık aralıklarla verilmesi planlanmıştır. Ancak yüksek maliyeti nedeniyle önerilmemektedir (77).

Plazmaferezin otoimmün kronik ürtikerde monoterapi olarak önerilmemesine rağmen ürtiker atağını erken dönemde engellediği saptanmıştır (86).

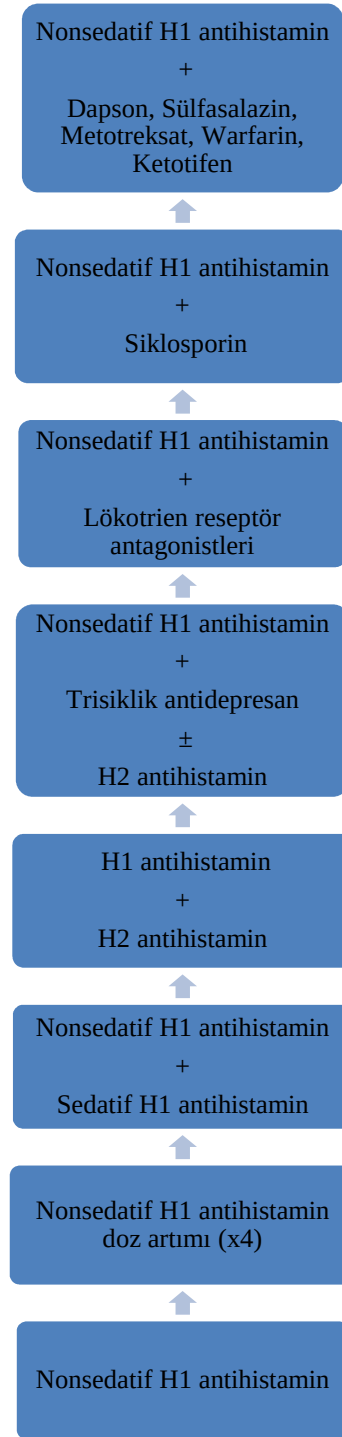
Kessel ve arkadaşları şiddetli kronik ürtikeri olan 19 hastaya 12 hafta boyunca düşük dozda takrolimus vermiş, iki olguda yan etki nedeniyle tedavi kesilirken, 17 olgunun 12' sinde klinik iyileşme tespit etmişlerdir (102). Takrolimus bazofilden histamin salınımını inhibe ederek etkisini göstermektedir (86).

Kronik ürtikerde etiolojide ilaçlar belirgin oranda suçlanmakta iken; NSAİİ' lar ilk sırada yer almaktadır. Böyle olgularda antikoagülanlar bazı adezyon moleküllerini düzenleyerek kronik ürtiker tedavisinde etkili olabilecekleri gösterilmiştir (86,103). Parslew ve arkadaşları antihistaminlere yanıt vermeyen 8 kronik ürtikerli olguya warfarin vermiş, 6 olgunun tedavisinde olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (104).

Ultraviyole A ve B, antihistaminlerle kombine edilerek kronik ürtikerde kullanımını destekleyen birkaç bildirim bulunmaktadır (74-77).

Tiroid otoimmunitesi ve kronik ürtikeri olan bazı hastalarda tiroksinin etkili olduğu bildirilmişse de, bu diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır. Hem kronik ürtikeri hem de hipotiroidizmi olan hastalarda kullanımı düşünülebilir (30).

Tablo 5. Kronik ürtiker tedavisinde algoritmik yaklaşım



2.2. HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL (HHA) AKS

Glukokortikoidler, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksındaki son ürünlerdir. Salınımı hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler arasındaki hormonal etkileşimler sonucunda, nöral uyarılar ve diğer faktörlerle sağlanır. Organizmanın strese karşı cevabında temel rolü oynarlar. Strese cevabın sonlandırılmasında ve HHA aksın bazal kontrolünde ekstrapituitary merkezler, hipotalamus ve hipofize etki ederek düzenleyici rol oynarlar (105,106). Strese cevapta olduğu gibi, beyinden gelen uyarılar hipotalamik nöronlardan arjinin vazopressin ve diğer ajanların hipotalamo-hipofiz portal kan akımına geçmesine ve böylelikle hipofizden ACTH salınımına neden olurlar. ACTH ise adrenal korteksten kortizol ve diğer androjenlerin salınımına neden olur. Kortizol vasıtasıyla oluşan negatif feedback etkiyle kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), AVP ve ACTH sentez ve salınımı inhibe edilir (107).

Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksın değerlendirilmesinde farklı testler kullanılmaktadır. Bu testler; insülin hipoglisemi testi, ACTH stimülasyon testleri (1 ve 250 µg), glukagon testi, metirapon testi ve CRH testidir.

ACTH stimülasyon testleri (108);

Adrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan testlerdir. Kullanılan sentetik ACTH analoğu, insan ACTH 1-39 molekülünün 1-24 aminoasit dizilimine sahiptir ve ACTH 1-39 molekülünün tüm biyolojik aktivitesini oluşturur. İnsülin hipoglisemi testinde görülen yan etkilerin olmaması ve daha kolay uygulanması nedeni ile sık kullanılan bir test olmuştur. Özellikle son 10 yılda 250 µg ACTH uyarımının farmakolojik dozda bir uyarı olduğu, 1 µg ACTH ile uyarımın ise daha fizyolojik düzeylerde ACTH uyarımını taklit ettiği gösterilmiştir. Günümüzde bu iki doz ile testler yapılmaktadır.

Standart (250 µg) ACTH stimülasyon testi: Test öncesi açlık şart olmamakla birlikte yaygın olarak açlık ve sabah saatleri tercih edilir. 250 µg ACTH intravenöz yolla uygulanır. Uygulama öncesi ve enjeksiyondan 30, 60, 90 dakika sonra kortizol ölçümü yapılır.

Düşük (1 µg) doz ACTH testi: Son yıllarda yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bir mikrogram ACTH' ın adrenal bezi maksimal uyarak kapasitede olduğu gösterilmiştir. Testin yapılma şekli standart doz ACTH testi ile aynıdır. En önemli endikasyonu (hipofiz cerrahisi sonrası erken dönemde olduğu gibi) erken dönemdeki sekonder adrenal yetmezliklerdir. Önemli bir problem ise hazır 1 µg ACTH yokluğudur; 250 µg ACTH'dan dilüsyonla hazırlanmaktadır. Hazırlanan solüsyon buzdolabında 4 ay kadar muhafaza edilebilmektedir.

2.3. KORTİZOL

Glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron); karbonhidrat, aminoasit metabolizması ile kan basıncının düzenlenmesi, stres ve inflamatuvar cevabın oluşmasında rol oynarlar. Hücre içi reseptörler aracılığı ile etkilerini gösterirler. Kortizol, insanlarda dolaşan temel glukokortikoiddir ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın kontrolü altında salgılanır. Kortizolün salınımı yaklaşık olarak 15 mg/gün, kortikosteronun ise 2 mg/gün civarındadır. Kortizolün yarı ömrü yaklaşık 70-120 dakikadır (109).

Kortizol plazmada üç değişik formda bulunur. Bunlar; serbest kortizol, proteine bağlı kortizol ve kortizol metabolitleridir. Serbest kortizol, proteine bağlı olmayan, direkt olarak dokulara etki eden aktif formdur. Dolaşan serbest kortizol oranı %5' ten azdır. Sadece serbest kortizol ve metabolitleri böbrek glomerüllerinde filtre edilebilir. Plazmada iki kortizol bağlayan sistem mevcuttur. Bunlar; yüksek afiniteli, düşük kapasiteli α_2 -globulin (transkortin, kortizol bağlayan protein) ve düşük afiniteli, yüksek kapasiteli albümindir (110).

2.4. DİHİDROEPIANDROSTERON (DHEA) ve DİHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT (DHEA-S)

DHEA ve bunun sülfat eklenmiş metaboliti olan DHEA-S adrenal bezin korteksinde, zona retikulariste sentezlenip salgılanır. DHEA ayrıca over ve testislerde de sentezlenmektedir. DHEA aktif form olup; çevresel dokularda enzimatik yollarla DHEA-S; DHEA'a çevrilir. Zayıf etkili androjenler olarak bilinseler de androjen reseptörlerine bağlandıklarına dair bir bulgu yoktur. Ancak DHEA ve DHEA-S, androstenediona ve daha sonra özellikle karaciğer ve diğer organlarda androjenlere ve östrojenlere dönüşebilirler. Dolaşımdaki seviyeleri, üçüncü dekadın ortalarında pik

yaparken daha sonra yaşla birlikte azalmaya başlar. Plazma DHEA-S seviyeleri erkeklerde dördüncü dekattan sonra yılda %1–4, kadınlarda ise yılda %2 oranında azalır (111). DHEA-S'ın beyindeki etkilerine bakıldığında, en önemli inhibitör mediyatör gama-aminobutirik asit (GABA)' in antagonisti gibi davrandığı görülmektedir. Etkilediği çeşitli reseptörler üzerinden insanların ruh durumu ve iyilik halini değiştirebildikleri düşünülmektedir (112). Ayrıca DHEA, DHEA-S ve metabolitlerinin antiinflamatuvar, immunmodülatör, antiglukokortikoid, antioksidan etkilerinin olduğunu, bunlara ek olarak beyinde de sentezlendiğini, beyin fonksiyon ve gelişimde rolü olduğunu düşündüren kanıtlar bulunmuştur. Nöronlar üzerinde koruyucu, büyümelerine katkı sağlayıcı ve yaşam sürelerin uzaması üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (111,113). Yapılmış birçok çalışma, azalmış serum DHEA-S seviyelerinin hayattan memnun olmada azalma, psikososyal stres ve fonksiyonel kısıtlanmalar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca düşük DHEA-S düzeyleri, kişisel stres ve anksiyete ile de ilişkilendirilmiştir (114,115)

3. MATERİYAL VE METOT

Bu çalışma ‘Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ tarafından 01.02.2011 tarihinde onaylanmış; TSU-11-3552 proje kod numarası ile ‘Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’ tarafından desteklenmiştir. ‘Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği’ ne 2011-2012 yılları arasında başvurmuş, 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı tüm kronik ürtikerli hastalar çalışmaya davet edildi. Kronik ürtiker hastalığı dışında psöriazis, vitiligo gibi kronik deri hastalığının bulunması, son 10 gün içerisinde antihistamin, sistemik steroid veya bağışıklık sistemini baskılayıcı herhangi bir ilaç kullanım öyküsünün olması, gebelik ve emzirme dışlama kriterleri olarak belirlendi. Hastalığı aktif dönemde olan ve lezyonları sebat eden 21 KİÜ’ li hasta çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubuna dahil edilen KİÜ’ li hastaların hepsinin anamnezinde antihistamin kullanım öyküsü vardı ve tedaviden uzun süre fayda görmemişlerdi. Hastaların hiçbiri immunsupresif tedavi almamıştı ve önceden bilinen bir tiroid hastalığına veya otoimmün hastalığa sahip değillerdi.

Kontrol grubuna 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı, bilinen ve tespit edilen herhangi bir kronik hastalığı olmayan, 20 gönüllü birey dahil edildi. Hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylere, bilgilendirilmiş yazılı onamların alınması sonrasında ACTH stimülasyon testi uygulandı. ACTH testi uygulanmadan 10 gün öncesinde hastaların kullandıkları antihistamin ilaçlar kesildi. Hastada tanıyı koyan, numuneleri alan ve sonuçları değerlendirenler farklı kişiler olup; bu kişiler gruplar ve sonuçlar ile ilgili bilgilendirilmemişlerdi.

Numunelerin Toplanması;

Hasta ve kontrol grubundakiler gece 24:00' dan sonra aç bırakıldı ve sabah saat 08:00' da test başlatıldı. Test için kullanılan sentetik ACTH analogu (Synacthen® 0.25 mg, Novartis, Germany); 250 ml steril serum fizyolojik ile seyreltilerek (1µg/ml) kullanılabilecek kadar +4° C' de saklandı. Test için sol antekubital bölgeye venöz damar yolu açıldı. Bazal kortizol ve DHEA-S için 0. dakika kan örneği alındıktan sonra, 1µg ACTH intravenöz puşe verildi. 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda kortizol ve DHEA-S için kan örneği alındı. Elde edilen tüm kanların serumları ayrılarak laboratuvar çalışmasına kadar -70° C' de derin dondurucuda saklandı. Bu ölçümlerin tümü 'Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Radyoimmunoassay (RIA) Laboratuvarı' nda gerçekleştirildi. Kortizol hormonunun ölçümünde 'Beckman Coulter IM181 RIA kiti' (Beckman Coulter Inc, Fullerton, CA) kullanıldı. DHEA-S hormonunun ölçümünde ise 'Dia Source KIP0481 RIA kiti' (Dia Source Inc, Boise, ID) kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme;

Verilerin karşılaştırılmasında 'Student's t-testi', tekrarlı ölçümlerde 'Tek yönlü varyans analizi (Çoklu karşılaştırma testi: Benferroni)' kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel hesaplamaları 'Statistical Package for Social Science ver. 20.0' (SPSS Inc, Chicago, IL) ile yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

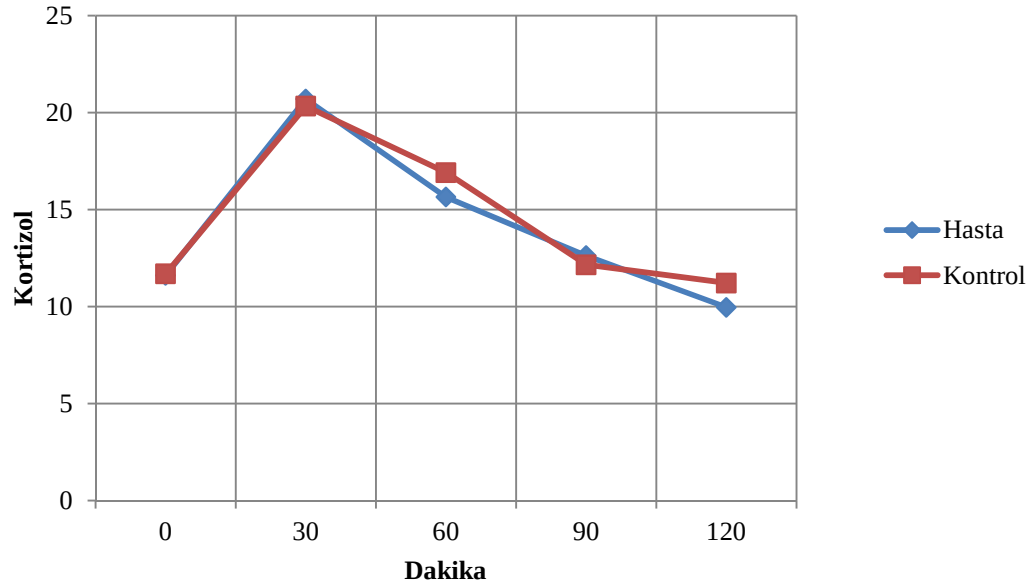
Çalışmaya alınan, hasta ve kontrol grubundaki toplam 41 kişinin 25' i kadın, 16' sı erkek idi. Yaşları 20 ile 60 arasında olup, yaş ortalaması 36,3; standart sapması 9,6 idi.

Çalışma grubundaki 21 hastanın yaşları 20 ile 60 arasında olup; yaş ortalaması 38,5 ve standart sapması 11,1 idi.

Çalışmaya, kontrol grubu olarak, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 20 sağlıklı, erişkin, gönüllü birey alındı. Yaşları 25 ile 47 arasında olup; yaş ortalaması 33,9 ve standart sapması 7,3 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 6. ACTH testi kortizol değerlerinin gruplar arası karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar		P*
	Hasta	Kontrol	
Kortizol	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	
0.	11.62 $\pm$ 5.80 ^{ad}	11.69 $\pm$ 3.34 ^a	0.965
30.	20.70 $\pm$ 7.67 ^b	20.34 $\pm$ 6.03 ^b	0,868
60.	15.65 $\pm$ 4.85 ^c	16.91 $\pm$ 5.71 ^c	0.451
90.	12.63 $\pm$ 6.54 ^d	12.16 $\pm$ 4.27 ^a	0.788
120.	9.97 $\pm$ 6.25 ^a	11.22 $\pm$ 4.03 ^a	0.452
EAA	1794.07 $\pm$ 682.91	1826.66 $\pm$ 524.06	0.865
$p^{\#}$	< 0.001	<0.001	



Şekil 1. Kortizolün test zamanlarına göre değişimi

Hasta ve kontrol grubunda serum kortizol değerinin 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikası ve eğri altındaki alanın (EAA) istatistiksel karşılaştırmasında kortizolde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Kortizolün hem hasta hem de kontrol grubunda test zamanlarına göre zaman içerisindeki değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6).

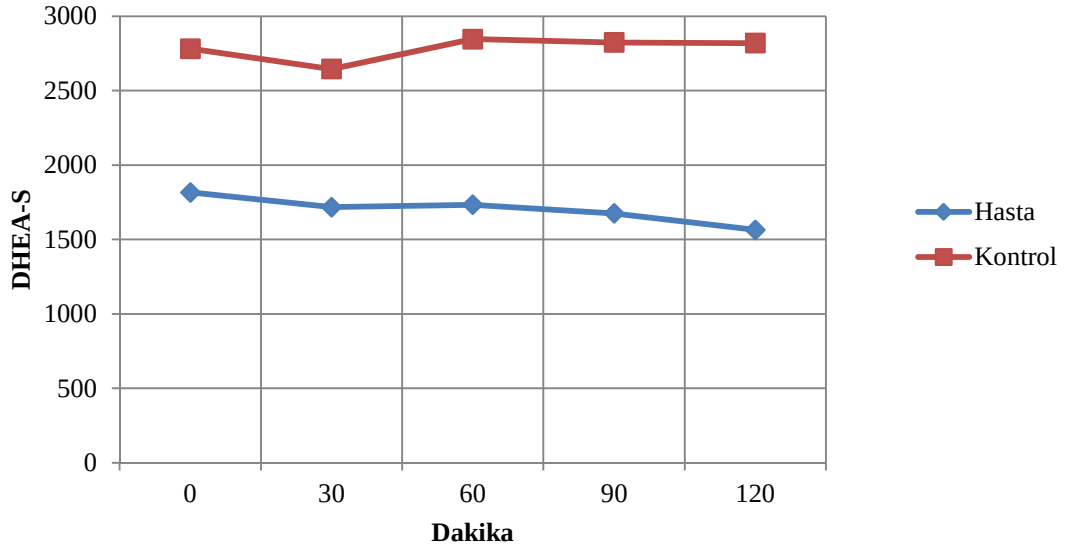
Kortizolün, hasta grubunda test zamanlarına göre zaman içerisindeki değişimi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. 0. dakika ile 30. ve 60. dakikalar arasında anlamlı fark bulunurken; 90. ile 120. dakikalar arasında anlamlı fark bulunmadı. 30. dakika ile tüm zamanlar arasında anlamlı fark bulundu (Tablo 6). 60. dakika ile tüm zamanlar arasında anlamlı fark bulundu. 90. dakika ile 0. dakika arasında anlamlı fark bulunmazken; diğerleri ile arasında anlamlı fark bulundu.

Kortizolün, kontrol grubunda test zamanlarına göre zaman içerisindeki değişimi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. 0. dakika ile 30. ve 60. dakikalar arasında anlamlı fark bulunurken; 90. ve 120. dakikalar ile arasında anlamlı fark bulunmadı. 30. dakika ile tüm zamanlar arasında anlamlı fark bulundu. 60. dakika ile tüm zamanlar

arasında anlamlı fark bulundu. 90. dakika ile 0. ve 120. dakika arasında anlamlı fark bulunmazken, 30. ve 60. dakikalar ile arasında anlamlı fark bulundu.

Tablo 7. ACTH testi DHEA-S değerlerinin gruplar arası karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar		P*
	Hasta	Kontrol	
DHEA-S	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	P*
0.	1815.76 $\pm$ 1048.72 ^a	2781.00 $\pm$ 1134.47	0.007
30.	1716.71 $\pm$ 1011.82 ^a	2645.30 $\pm$ 1344.52	0.016
60.	1733.38 $\pm$ 1006.08 ^a	2845.80 $\pm$ 1308.85	0.004
90.	1674.90 $\pm$ 987.71 ^a	2823.35 $\pm$ 1315.92	0.003
120.	1563.90 $\pm$ 895.22 ^b	2819.35 $\pm$ 1329.81	0.001
EAA	204445.00 $\pm$ 117929.89	333438.75 $\pm$ 152272.80	0.004
<i>p</i> [#]	0.012	0.517	



Şekil 2. DHEA-S' in test zamanlarına göre değişimi

Testin 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarında, hasta grubunun DHEA-S değerleri, kontrol grubunun DHEA-S değerlerinden düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı ($p= 0.007, 0.016, 0.004, 0.003, 0.001$; sırasıyla). Eğri altındaki alanın (EAA) istatistiksel karşılaştırmasında da DHEA-S düşüklüğünün anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 7).

DHEA-S' in test zamanlarına göre zaman içerisindeki değişiminde hasta grubunda anlamlı bir fark bulunurken ($p<0.05$); kontrol grubunda anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). DHEA-S'in hasta grubunda test zamanlarına göre zaman içerisindeki değişimi karşılaştırıldığında; hasta grubunda sadece 120. dakika ile diğer zamanlar arasında anlamlı fark bulunurken; diğer tüm zamanlar içerisinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 8. Cinsiyete göre hasta grubunda kortizol ve DHEA-S değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Cinsiyet		p*
	Kadın	Erkek	
Kortizol	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	
0.	11.72 $\pm$ 6.29	11.19 $\pm$ 3.59	0.873
30.	21.71 $\pm$ 7.83	16.42 $\pm$ 5.91	0.223
60.	16.66 $\pm$ 4.72	11.37 $\pm$ 2.77	0.052
90.	13.64 $\pm$ 6.87	8.37 $\pm$ 1.80	0.152
120.	10.84 $\pm$ 6.65	6.27 $\pm$ 1.24	0.195
EAA	1899.28 $\pm$ 709.72	1346.96 $\pm$ 305.73	
p[#]	<0.001	0.01	
DHEA-S	$\bar{x} \pm ss$	$\bar{x} \pm ss$	
0.	1815.76 $\pm$ 1048.72	2236.50 $\pm$ 1542.18	0.386
30.	1716.71 $\pm$ 1011.82	1847.25 $\pm$ 1316.16	0.782
60.	1733.38 $\pm$ 1006.08	1895.75 $\pm$ 1324.62	0.730
90.	1674.90 $\pm$ 987.71	1832.75 $\pm$ 1290.46	0.732
120.	1563.90 $\pm$ 895.22	1833.00 $\pm$ 1180.29	0.518
EAA	204445.00 $\pm$ 117929.89	228315.00 $\pm$ 157650.93	
p[#]	0.024	0.99	

Kadın ve erkek hastalar arasında, test zamanları içerisinde, kortizol ve DHEA-S değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

5. TARTIŞMA

Ürtiker; toplumda sık olarak görülen, derinin ve mukoz membranların vasküler bir reaksiyonu olup; geçici, eritemli, ödemli, deriden kabarık ürtika plakları ile karakterize klinik tablodur (1). Tüm popülasyonun %15-25' i hayatının en az bir döneminde etkilenmektedir (7,8).

Ürtikerde gözlenen lezyonlar geniş bir klinik çeşitliliğe sahip olmakla birlikte; lokalize kızarıklıklar ya da yaygın, rekürren lezyonlar şeklinde olabilir (13). Lezyonlar birden ortaya çıktığı gibi, hızla solmaya başlar. Klinik tablonun düzelmesi 15-20 dakika veya daha sıklıkla 3-4 saati bulur; 24 saati geçmesi ise nadirdir (116).

Ürtikerin patojenik mekanizmasının, primer efektör hücreler olan mast hücrelerinden çeşitli mediyatörlerin; özellikle histaminin degranülasyonu ile gerçekleştiği bilinmektedir. Histamin salınımı sonucu, deride bulunan postkapiller venüllerde dilatasyon ve permeabilite artışı gerçekleşmekte; sonuçta klinik tabloyu oluşturan ödematöz değişiklikler meydana gelmektedir (13-15).

Ürtiker ataklarla seyreden bir hastalık olup; atakların arasında birkaç günlük latent dönemler vardır. Bu latent dönemlerle birlikte ataklar altı haftadan uzun sürer ise kronik ürtikerden bahsedilir (4).

Literatürde yapılan çalışmalarda %70 (19)-%79 (20) olguda altta yatan etiyolojik neden saptanamamıştır. Ürtikerin bilinen nedenleri arasında çeşitli ilaçlar, besinler, enfeksiyöz

ajanlar, maligniteler, kollajen doku hastalıkları/otoimmün hastalıklar ve emosyonel stres sayılabilir (13-15,37,38). Ayrıca ürtikerin; menstrual siklus, gebelik, menopoz, hormonal kontraseptifler ve hormon replasman tedavileri gibi hormonal değişiklikler ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (117).

KİÜ etiopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %25'inde otoimmünitenin hastalığa sebep olduğu gösterilmiştir (24, 25). Bu nedenle otoimmün ürtiker ayrı bir grup olarak ele alındığında, KİÜ' in, ürtikerli olguların yaklaşık %50'sini oluşturduğu kabul edilebilir. Otoimmün ürtikerde; dolaşımda bulunan anti FcεRI otoantikorları etiopatogeneze sorumlu tutulmuştur (26). Ayrıca kronik ürtikerde, %35,5 (20) - %48 (19) oranında psikojenik etmenler primer etyolojik faktör ya da etyolojideki yardımcı faktör olarak tespit edilmiştir. Ancak psikojenik faktörlerin etiopatogeneze rolünün tam olarak değerlendirilmesinin oldukça güç olduğu belirtilmiştir (20).

Sebebi olsun veya olmasın, kronik ürtikerde, stresin en yaygın tetikleyicilerden biri olduğu üzerinde uzlaşılan klinik bir gözlemdir.

Ürtiker, astım ve vazomotor rinit gibi bazı hastalıklarda; enfeksiyon, fiziksel ajanlar ve emosyonel stresin bulguları ortaya çıkarmada birikimsel etkileri olduğuna dair bulgular mevcuttur. Başlangıç stresle alerjinin veya stresle enfeksiyonun birleşimi şeklindedir. Alerjenlere reaksiyon da hastanın emosyonel durumundan veya emosyonel durumun kolaylaştırdığı enfeksiyonlardan etkilenir (118).

Psikojenik etmenlerin kronik ürtikerle ilişkili olması ürtikeri psikosomatik hastalıklar grubuna sokmaktadır (119). Psikojenik faktörler tek başına ürtiker nedeni olabildikleri gibi, diğer nedenlere bağlı olarak da ürtikeri şiddetlendirebilir (9). Bu yüzden tedaviye dirençli hastalarda dermatoloji ve psikiyatrinin ortak yaklaşımı önem kazanmaktadır (120,121).

Stres ve ürtiker arasındaki ilişki 50 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Wittkower ve Russell (1953), ürtikeri, 'Psikosomatik faktörlerin önemli olduğu deri hastalıkları' (122); Obermayer (1955), 'Emosyonel faktörlerin önemli bir komponent olduğu dermatozlar' (123); Rook ve Wilkinson (1979) ise 'Emosyonel faktörlerin zemin

hazırladığı, tetiklediği ve devam etmesine neden olduğu dermatozlar' başlığı altında değerlendirmiştir (124).

Whitlock (1976), ürtikeri; emosyonel durum bozuklukları ile bağlantısı olan, atopik dermatitle beraber iki hastalıktan birisi olarak göstermiştir (125).

Medansky ve Handler (1981), ürtikeri; 'Organik nedenlerin ve emosyonel faktörlerin etiolojide birlikte rol aldığı deri hastalığı' olarak tarif etmiştir (126).

Panconesi (1984) ise ürtikerden, 'Emosyonel alerji' olarak bahsetmiştir (127). Panconesi, psikojenik etmenler sonucu ortaya çıkan ürtikerin iki formunu tanımlamıştır. Akut emosyonel form; belirli, spesifik bir stres olayını takiben gelişmekte olup; kronik rekürren form ise psikosomatik bir bozukluktan köken almaktadır. Ayrıca Panconesi, spesifik immunolojik testlerin, bu olguların düşük bir kısmında (<%20) pozitif olduğunu bildirmiştir (128).

Steinhardt 1942-1947 ve 1948-1953 yılları arasında iki ayrı periyotta ürtiker ve anjiyoödem hastalarını değerlendirmiştir. İlk periyotta %15, ikinci periyotta ise %39,5 oranında psikojenik faktörlerin primer etiolojiden sorumlu olduğunu belirtmiştir (129).

Rees tarafından (1957) yapılan, 100 ürtikerli ve anjiyonörotik ödemli hastayı içeren çalışmada psikojenik faktörlerin hastaların %68'inde önemli bir rol oynadığı; %39' unda ise etiolojiden primer sorumlu olduğu tespit edilmiştir (130).

Gren ve arkadaşları tarafından (1965) yapılan ve 236 kronik ürtikerli hastanın değerlendirildiği çalışmada; hastaların %70' inde herhangi bir sebep tespit edilememişken, %8' inde alerjik ve fiziksel faktörler, %22' sinde ise psikojenik faktörler primer etiolojiden sorumlu tutulmuştur. İdiyopatik gruptaki (%70) hastaların %26' sında psikojenik faktörlerin hastalığın seyri esnasında olumsuz etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (19).

Champion ve arkadaşları (1965), 554 ürtikerli ve anjiyoödemli hastayı değerlendirmiş ve hastaların %79' unda etiolojik faktör tespit edilememiştir. Hastaların %11,5' inde psikojenik faktörlerin asıl sebep oluşu; %24' ünde ise bu faktörlerin hastalığın seyri esnasında olumsuz etkilere, alevlenmelere neden olduğu belirtilmiştir. Psikojenik

faktörler çocuklarda ve 45 yaş üzeri erkeklerde daha az; 15 yaş üstü kadın hastalarda ise daha sık gözlenmiştir (20).

Czubalski ve Rudzki (1977), 48 fiziksel ürtikerli hastada psikosomatik faktörlerin hastalığın seyrine olan etkisini incelemiş ve kolinerjik ürtikerli hastaların %77' sinde, dermografizmi olan hastaların ise %82' sinde emosyonel faktörlerin hastalığın seyrini olumsuz yönde etkilediğini gözlemlemiştir. Bunun yanı sıra dermografizmi olan 18 hastanın %18,8' inin elektroensefalogram sonucunun anormal olduğunu tespit etmiştir. Soğuk ürtikerinde ise emosyonel faktörlerin klinik seyre herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmiştir (131).

Fava (1980), yaptığı çalışmada; psöriazis, kronik ürtiker ve fungal enfeksiyonu olan 60 hastayı psikojenik durumları açısından değerlendirmiş; sonuç olarak psöriazis ve kronik ürtikeri olan hastaların, fungal enfeksiyonu olan hastalara nazaran, hastalığın ilk ortaya çıkışından önceki periyotta daha fazla oranda emosyonel strese maruz bırakan olaylar yaşadıklarını tespit etmiştir (132).

Juhlin (1981), 3 aydan uzun süreli rekürren ürtikeri olan 330 hastayı değerlendirmiş ve hastaların %16' sında ciddi depresyon veya psikiyatrik problemler olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca hastaların %7' sinde emosyonel stres ve sinirlilik halinin hastalığın seyrini kötüleştirdiğini belirlemiştir (133).

Badoux (1994) ise 74 KİÜ' li hastada, sağlıklı kontrol grubuna göre somatizasyon bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk, anksiyete, depresyon, iletişim bozukluğu, paranoid düşünce yapısı ve psikotizm gibi psikojenik sorunların daha fazla olduğunu ve bu klinik tabloların kadınlarda daha sık gözlemlendiğini belirtmiştir (134).

Gupta ve arkadaşlarının (1994) psöriazis, atopik dermatit ve KİÜ' li 296 hastayı içeren çalışmasında ise depresif semptomlarla doğru orantılı olarak kaşıntı şikayetinin arttığı belirlenmiştir (135).

Özkan ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan, 84 KİÜ ve 75 sağlıklı gönüllünün karşılaştırıldığı çalışmada ise; ürtiker hastalarının %60' ının tanısı olan psikiyatrik bir rahatsızlığa sahip olduğu tespit edilmiş; en sık gözlenen klinik tablonun ise depresif durum bozukluğu (%40) olduğu belirtilmiştir (136).

Uğuz ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 89 KİÜ' li hastanın %49,4' ünde en az bir psikiyatrik bozukluk olduğu tespit edilmiş ve en sık görülen klinik tablonun ise kişilik bozukluğu olduğu belirtilmiştir (%44.9) (137).

Ayrıca literatürde; soğuk ürtikerin hipomani (138), rekürren idiyopatik ürtikerin ise panik atak ile ilişkili olduğunu belirten vaka sunumları bulunmaktadır (139).

Buffet 1970 ve 2002 yılları arasında kronik ürtiker ve psikojenik faktörlerin birbirleri ile olan ilişkisine dair literatür taraması gerçekleştirmiş; çok az kontrollü çalışmanın olduğunu ve hiçbir çalışmanın psikojenik destek, psikoterapi, davranış terapisi ve grup terapisinin etkilerini araştırmadığını belirtmiştir. KİÜ hastaların tam anlamıyla psikojenik değerlendirmeden geçmesi gerektiği kanısına varmıştır (140).

Stresin, ürtiker etiyopatogenezindeki rolü ile ilgili bazı bulgular elde edilmiş; nöroendokrin ve immun sistemdeki disfonksiyonun strese bağlı olarak meydana geldiği teorisi geliştirilmiştir (141). Stresin; sempatik sistem, adrenomeduller sistem ve HHA aksta aktivite artışına neden olarak hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu iddia edilmektedir (142). Stres durumlarında adrenokortikal ve adrenomeduller sistem aktive olmakta; bunun sonucunda kortizol ve katekolamin salınımında artış gelişerek çeşitli hastalıkların belirtisi olabilen klinik tablo ortaya çıkmaktadır (143).

Kronik inflamatuvar süreçte (144) ve şiddetli stres durumlarında (145), salınımı artan adrenal androjenlere karşı yeterli kortizol seviyesini oluşturmak amacıyla, DHEA-S seviyelerine göre kortizol üretiminin arttığı gözlemlenmiştir (144). DHEA-S ve DHEA-S/kortizol oranının kişilerin strese verdiği yanıtta önemli rolü olup, bu oranın değişiminin, organizmanın stresin negatif etkilerine karşı yaptığı savunmada hafifletici rolü olduğu iddia edilmektedir (146).

Dyke ve arkadaşlarının 30 KİÜ'li hasta ve 30 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada stresin göstergesi olarak serum kortizol düzeyi ölçümleri yapılmış ve hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Ancak KİÜ hastalarında kortizol düzeyinde yükselmeye eğilim olduğu saptanmıştır (147). Kasperska-Zajac' ın yaptığı çalışmada da, kronik ürtikerli hastalar ve sağlıklı gönüllülerdeki kortizol seviyeleri arasında farklılık bulunmamıştır (148). Bizim çalışmamızda da benzer

şekilde hasta ve kontrol grubu arasındaki kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Ürtiker hastalarında serumda ACTH testi yapılmadan DHEA-S seviyesi düşük oranda saptanmış olup, hormon seviyesinin anksiyete ve depresyonun şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Anksiyete ve depresyon oranı arttıkça hormon seviyesinin daha da azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar, kronik ürtikerli hastaların psikojenik strese maruziyetten olumsuz etkilendiği fikrini doğrulamaktadır (149).

DHEA-S eksikliğinin aynı zamanda otoimmün ve alerjik hastalıklar gibi immün sistem aracılı hastalıklar ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu hastalıkların bazılarında oral DHEA tedavisini takiben iyileşme gözlenmiştir (150-154).

Bu çalışmada; KİÜ' li hastaların serum DHEA-S düzeylerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük olduğunu gözledik. Ayrıca hasta grubunda testin 120. dakikasında DHEA-S düzeyinde belirgin düşüklük saptanmışken, kontrol grubunda ise böyle bir düşüklük gözlenmedi. Bu çalışmaya benzer şekilde Kasperska-Zajac ve arkadaşları, KİÜ' li 34 kadın hastanın DHEA-S serum düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük olarak saptamıştır (155). Kasperska-Zajac ve arkadaşlarının 31 KİÜ' li erkek hasta üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada ise, DHEA-S düzeylerinin erkek hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Aynı hastalar tedavi alan semptomsuz ve tedavi almayan semptomlular şeklinde iki gruba ayrılarak DHEA-S düzeyleri karşılaştırılmış, bu iki grup arasında fark olmadığı bulunmuştur (156). Bizim çalışmamızda da kadın ve erkek hastaların DHEA-S düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

Elde edilen bu sonuç, ürtiker etiyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen DHEA-S' ın etkisinin cinsiyetten bağımsız olduğunu göstermektedir.

Canpolat ve arkadaşlarının 65 KİÜ' li hastada yaptıkları çalışmada, hasta grubunda kontrol grubuna göre serum DHEA-S düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (157).

Yapılan çalışmalarda DHEA-S seviyesindeki düşüklüğün, artmış immün süreç yolu ile hastalık aktivitesinde rolü olabileceği ileri sürülmektedir (155, 156, 158-160). Ancak

ürtiker oluşumundaki önemi ve altta yatan mekanizmalar tam olarak belli değildir. Genç bayanlarda yoğun stres durumlarında hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktive olduğu ve bununla ilişkili olarak da adrenal androjenlerden DHEA-S' ın serum düzeyinin düştüğü bilinmektedir (161). Bununla birlikte DHEA-S düzeyleri ile hastaların psikojenik stres durumları arasında negatif korelasyon bulunması sonucu, DHEA-S düşüklüğünün psikojenik strese ikincil olduğu üzerinde durulmuştur. Psikoterapinin DHEA-S düzeyini arttırdığı bilinmekte ve düşük DHEA-S düzeyi olan KİÜ' li hastaların da psikoterapiden fayda görecekleri düşünülmektedir (149).

Bunun yanı sıra DHEA-S' ın düzeyini arttırdığı bilinen danazol ve stanozolol gibi androjenlerin kronik ürtikerli bazı olgularda semptom kontrolünde etkili olduğu bilinmektedir (162). Buna göre immün aracılı hastalıkların tedavisinde başarılı ve güvenilir olarak kullanılan DHEA'nın, KİÜ tedavisindeki yerinin araştırılması gerekmektedir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, KİÜ etiyopatogenezinde, DHEA-S düşüklüğünün cinsiyetten bağımsız olarak rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak DHEA-S düşüklüğünün mü KİÜ'ye neden olduğu; yoksa KİÜ' li hastalardaki inflamatuvar mediyatörler, stres ve endojen hormonlara sekonder olarak mı DHEA-S düşüklüğünün gerçekleştiği kesin değildir. Bu çalışmada saptanan önemli bir bulgu; stresin 120. dakikasında, hasta grubu DHEA-S seviyesinin belirgin olarak düşmesidir. Bu durum; DHEA-S düşüklüğünün kronik ürtikerli hastalarda strese bağlı olarak geliştiğini, dolayısıyla DHEA-S düşüklüğünün kronik ürtiker patogenezinde sonuçtan çok sebep olabileceğini düşündürmüştür. Bulduğumuz bu sonuç, literatürdeki hiçbir çalışmada araştırılmamıştır.

Bu çalışmada HHA aksı değerlendirmek amacıyla ACTH stimülasyonu sonrası kortizol ve DHEA-S ölçümleri yapılmış, strese bağlı en çok değiştiği bilinen bu iki hormondan, iki grup arasında kortizol değerinde kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken; DHEA-S değerinde KİÜ' li hastalarda kontrollerden belirgin düşüklük olduğu ve bunun da cinsiyetten bağımsız olduğu saptanmıştır. DHEA-S' ın strese bağlı olarak düştüğünün bilinmesi ve kronik ürtikerlilerde de düşük tespit edilmesi, stres ve ürtiker arasında öteden beri bilinen ilişkinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu çalışmada şu iki soruya cevap aranmıştır; Birincisi KİÜ' de hormonal değişiklik etiyolojide rol oynamakta mıdır? İkincisi ise etiyolojik bir faktör olan psikososyal stresin etkisini gösterebilecek bir hormonal gösterge var mıdır? Bu çalışma DHEA-S düşüklüğünün KİÜ oluşumunda rol oynayabileceğini göstermiştir. Ancak DHEA-S düşüklüğünün hangi yollarla bu etkiyi meydana getirdiğini gösteren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. DHEA-S düşüklüğü etiyolojide direkt rol oynamasa da; etiyolojik bir faktör

olabilecek psikososyal stresin iyi bir göstergesi olabileceği bu çalışmayla ortaya konmuştur. Ayrıca bu çalışmanın DHEA-S' ı etkileyecek tedavilerin kronik ürtiker tedavisine ve stresle başa çıkma açısından yeni yöntemler geliştirilmesine ışık tutacağı kanaatindeyiz. Elde edilen bu sonuçların, bu alanda yapılacak daha geniş, kapsamlı ve daha çok hastayı içeren, uzun süreli izlemlerle araştırılan çalışmalarla desteklenerek bu konuya açıklık getireceğini ve yeni tedavi metotlarının bulunmasını sağlayacak çalışmalara öncülük edebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Önder M, Taşkapan O. Ürtiker ve serum hastalığı. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editors. Dermatoloji. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008:255-68
2. Grabbe J. Urticaria and angioedema. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors. Braun-Falco's Dermatology. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2009:359-77
3. Soter NA. Urticaria and angioedema. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al., editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999:1409-19
4. İşçimen A. Ürtiker ve Angioödem. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu. Ekim 2001, İstanbul; 65-75
5. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. Acta Derm Venereol 2007;87:196–205
6. Grattan CEH, Black AK. Urticaria and anjiyoedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 1st ed. London: Mosby; 2003:287–302
7. Amar SM, Dreskin SC. Urticaria. Prim Care 2008;35:141-157
8. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria: a review. Am J Clin Dermatol 2009;10:9-21
9. Tüzün Y. Ürtiker. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Baransü O, editors. Dermatoloji. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 1994. p. 280-91
10. Odom RB, James WD, Berger TG (editors). Urticaria (Hives). In: Andrew's disease of the skin clinical dermatology. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000:160-71
11. Habif TP. Urticaria. In: Habif TP, editor. Clinical dermatology. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1996:122-47
12. Moize JC. Urticaria and angioedema. In: Demis DJ, editor. Clinical dermatology. 8th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1991:1002-36.
13. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002;46:645-57
14. Kaya TI, Akyol A. Ürtiker patogenezi: Kronik idiyopatik ürtiker patogenezi konusunda gelişmeler. T Klin J Dermatol 1999;9:41-50

15. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-8
16. Garmendia JV, De Sanctis JB, Zabaleta M, Aldrey O, Bianco NE. Cytokines in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;104:42
17. Barlow RJ, Ross EL, MacDonald DM, et al. Adhesion molecule expression and the inflammatory cell infiltrate in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1994;131:341-7
18. Smith CH, Atkinson B, Morris RW, et al. Cutaneous responses to vasoactive intestinal polypeptide in chronic idiopathic urticaria. *Lancet* 1992;339:91-3
19. Green GR, Koelsche GA, Kierland RR. Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. *Ann Allergy* 1965;23:30–6
20. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, et al. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588–97
21. Dalal I, Levine A, Somekh E, Mizrahi A, Hanukoglu A. Chronic urticaria in children:expanding the ‘autoimmune kaleidoscope’. *Pediatrics* 2000;106:1139-41
22. Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, Reznik Y, Leroy D. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a retrospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004;208:98-103
23. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-32
24. Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria:how important are they? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:403-7
25. Emre S, Ozcelik S, Akyol M. Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda otolog serum deri testi ile tiroid otoantikörleri arasında ilişki. *T Klin J Dermatol* 2004;14:149-55.
26. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti- FcεRI autoantibodies in autoimmune-mediated disorder: identification of structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998;101:243-51
27. Ochiai K, Wang B, Rieger A, Kilgus O, Maurer D, Fodinger D, et al. A review on Fc epsilon RI on human epidermal Langerhans cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104 (Suppl. 1):63–4

28. Prussin C, Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:450–6
29. von Bubnoff D, Novak N, Kraft S, Bieber T. The central role of FcεRI in allergy. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:184–7
30. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticaria. A role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol* 2003;4:297-305
31. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-72
32. Ortonne JP. Chronic idiopathic urticaria for the generalist. *Eur J Int Med* 2003;14:148-57
33. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50
34. Hızal M, Tuzun B, Tuzun Y. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39:443-5
35. O'Donnell BF, Neill CM, Francis DM, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:853-8
36. Oztas P, Onder M, Gonen S, et al. Is there any relationship between human leucocyte antigen class II and chronic urticaria? *Yonsei Med J* 2004;45:392-5
37. Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 25(1 Pt 2):146-54
38. Maibach HI. Regional variation in elicitation of contact urticaria syndrome. *C Dermatitis* 1986;15:100
39. Önder M. Ürtiker ve Angioödem, Genel Yaklaşım ve Sınıflandırma. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008,1:6-11
40. Kontou K, Borici M, Kapp A, et al. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines: An EAACI position paper Allergy. *E J All Clin Immunol* 1997;52:504-13
41. Roelandts R, Ryckaert S. Solar urticaria: The annoying photodermatosis. *Int J Dermatol* 1999;38:411-8
42. Hosey RG, Carek PJ, Pharm AG. Exercise induced anaphylaxis and urticaria. *Am Fam Physician* 2001;8:1367-72

43. Black AK. Urticarial vasculitis. Clin in Dermatol 1999;17:565-9
44. Monroe EW, Schulz CI, Maize JC, Jordon RE. Vasculitis in chronic urticaria: an immunopathologic study. J Invest Dermatol 1981;76:103-7
45. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urtikerial vasculitis. Int J Dermatol 1988;27:468-72
46. Soylu A, Kavukcu S, Uzuner N, Olgac N, Karaman O, Ozer E. Systemic lupus erythematosus presenting with normocomplementemic urticarial vasculitis in a 4 year old girl. Ped Int.2001;43:420-22
47. Davis MD, Danoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS 3rd. Clinicopatological correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. J Am Acad Dermatol 1998;38:899-905
48. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. J Am Dermatol 1992;26:441-8
49. Darmstadt GL, Sidbury R. The Skin. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004: 2153–250
50. Weedon D. Cutaneous infiltrates - non - lymphoid. In: Weedon D, editor. Skin Pathology. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002:1057-93
51. Prendiville JS, Krol AL. Diseases of the dermis and subcutaneous tissues. In: Schachner LA, Hansen RC, editors. Pediatric Dermatology. 3rd ed. Edinburgh: Mosby; 2003; 713-67
52. Kiszewski AE, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, et al. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:285-90
53. Torrelo FA, Navarro CL, Escribano ML, Zambrano AZ. Estudios clínicos y de laboratorio: diagnóstico, tratamiento y clasificación de la mastocitosis pediátrica. Estudio de 172 casos. Actas Dermosif 1998;89:461–76
54. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Leuk Res 2001;25:603-25
55. Chang A, Tung RC, Schlesinger T, Bergfeld WF, Dijkstra J, Kahn TA. Familial cutaneous mastocytosis. Pediatr Dermatol 2001;18:271-76.
56. Heide R, Tank B, Orange AP. Mastocytosis in childhood. Pediatr Dermatol 2002;19:357-81

57. Azana JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 1994;11:102–6
58. Stein DH. Mastocytosis: a review. *Pediatr Dermatol* 1986; 3:365–75
59. Koitabashi T, Takino Y. Anesthetic management of a patient with urticaria pigmentosa. *Masui* 1995;44:279-81
60. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001;25:519-28
61. Baykal C, Yazganoğlu KD. Mastositozlar. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler* 2005;1:74-8
62. Güzeloğlu M, Özkaya E, Metin A, Uğraş S, Cesur Y, Odabaş D. Ürtikerya pigmentoza: Bir olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 1998;7:96-9
63. Alto WA, Clarcq L. Cutaneous and systemic manifestations of mastocytosis. *Am Fam Physician* 1999;59:3047-54, 3059-60
64. Black KA. Unusual urticarias. *J Dermatol* 2001;28:632-4
65. Taskapan O. Akut Ürtiker ve anjiyoödem. *T Klin J Surg Med Sci* 2006;2:1-5.
66. Frank MM, Hester CG. Immune complexes and allergic disease. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. *Middleton's Allergy: Principles and practice*. 6th edition. St Louis: Mosby; 2003:997-1014
67. Hebert A, Sigman E, Levy M. Serum sickness reactions from cefaclor in children. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:805-8
68. Kozel MMA, Mekkes JR, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-80
69. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, et al. The autologous serum skin test, a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446-52
70. Sherman RV, Monroe EW. Urticaria and angioedema. In: Stone J, editor. *Dermatologic Immunology and Allergy*. St Louis: Mosby; 1985:899-903
71. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al. Management of urticaria: A consensus report. *J Investig Dermatol Symposium Proceedings* 2001;6:128-31
72. Grattan CEH. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Dermatol* 2004;29:217-21

73. Grattan CEH, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001;144:708-14
74. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-34
75. Zuberbier T, Jensen C, Canonica W, Grattan EH, Greaves MW, Henz BM, et al. EEEAACI/GALEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61:321-31
76. Lipozencic J, Wolf R. Life-threatening severe allergic reactions: urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Clin Dermatol* 2005;23:193-205
77. Roelandts R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol Therap* 2003;16:52-6
78. Kayaalp O, Tuncer M. Histamin ve antihistaminler. In: SO Kayaalp, editor. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 11th ed. Ankara: Hacettepe Taş Kitabevi; 2005:1239-55
79. Powell FJ, Toit GLD, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angiooedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50
80. Ellis AK, Day JH. Second and third-generation antihistamines. *Dermatol Therp* 2000;13:327-36
81. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allerg Clin Immunol* 2004;114:465-74
82. Soter NA, Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz IS, editors. *Fitzpatrick' s Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003:1129-39
83. Spector S, Tan RA. Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:572
84. Ellis MH. Succesful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:876-7
85. Bensch G, Borish L. Leukotriene modifiers in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:348
86. Kaplan AP, Greaves W. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373-88
87. Evans C, Tippins E. Emergency treatment of anaphylaxis. *Acci Emer Nurs* 2005;13:232-7.
88. Wang J, Sampson H. Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2007;37:651-60

89. Anchor J, Settipane R. Appropriate use of epinephrine in anaphylaxis. *Am J Emerg Med* 2004;22:488-90.
90. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:837-44.
91. Barnett B, Kort D, Campasano VJ. The approach to the patient with anaphylaxis. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2003;10:205-9
92. Koçak MU. Ürtikerde temel tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1:41-6
93. Kobrynski LJ. Anaphylaxis. *Clin Ped Emerg Med* 2007;8:110-6
94. Watson NT, Weiss EL, Harter PM. Famotidine in the treatment of acute urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:186-90.
95. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1462-9
96. Yates C. Parameters for the treatment of urticaria and angioedema. *J Am Acad Nurs Pract* 2002;14:478-83
97. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Pruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-9
98. Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BAC, Finlay AY, Johnston A, Luger TA, et al. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006;155:1-16
99. Grattan CEH, Donnell BFO, Francis DM, Niimi N, Barlow BJ, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
100. Engin B, Özdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:481-6
101. LY McGirt, K Vasagar, LM Gober, et al. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol* 2006; 142:1337–42
102. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: An open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:145-8

103. Asero R. Oral anticoagulants may prevent NSAID-induced urticaria. Clin Exp Dermatol 2006;31:588-92
104. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy 2000;30:1161-5.
105. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:451-66
106. Imura H. Adrenocorticotrophic hormone. In: DeGroot LJ, editor. Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995:355-67
107. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson JD, Foster DW, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:165-249
108. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve Gonadal hastalıklar kılavuzu, 5.baskı
109. Jeremy WT, Elizebeth AW, Iwonas B, Nicoler D, Gareth G, et al. 11B Hydroxysteroid dehydrogenase type I: A tissue specific regulator of glucocorticoid response. Endoc Rev The Endocrine Society. 2004; 25:831- 66
110. Harrison İç Hastalıkları prensipleri. Çeviri Editörü: Yahya Sağlıker. 2004. Cilt 2. Sayfa: 2084 – 2108
111. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI., et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). Front Neuroendocrinol 2009;30:65-91
112. Dhatariya KK, Sreekumaran NK. Dehydroepiandrosterone: is there a role for replacement? Mayo Clin Proc 2003;78:1257-73
113. Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as neuroactive neurosteroids. J Endocrinol 1996;150 (Suppl. 5):221-39
114. Strous RD, Maayan R, Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. Eur Neuropsychopharmacol 2006;16:155-69
115. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. Pscychopharmacology 2003;165:97-110
116. Aydemir EH. Ürtiker ve Seboreik Dermatit. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Allerjiler Sempozyumu. Mart 2001, İstanbul; 79-82

117. Loria RM, DA Padgett. Mobilization of cutaneous immunity for systemic protection against infections. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992;650:363–6
118. Rees L. The Role of Stress in the etiology of Psychosomatic Disorders (Abridged). Meeting December 9, 1958
119. Sukan M, Maner F. (a) Stres Yaratan Yaşam Olaylarının Vitiligo ve Kronik Ürtiker Hastalarına Etkisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2006;9:17-26
120. Paşaoğlu G, Bavbek S, Tuğcu H, Abadoğlu Ö, Mısırlı Z. Psychological status of patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2006;33:765–71
121. Kimyai-Asadi A, Usman A. The Role of Psychological Stress in Skin Disease. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2001;5:140-5
122. Wittkower E, Russell B. Emotional factors in skin disease. *A Psychosomatic Medicine Monograph*. Paul B. New York: Hoeber Inc; 1953:133–50
123. Obermayer ME. *Psychocutaneous Medicine*. Charles C Thomas Publishers. IL: Springfield; 1955:266–78
124. Rook A, Wilkinson DS. Psychocutaneous disorders. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, editors. *Textbook of Dermatology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1979:2023–35
125. Whitlock FA. *Psychophysiological aspects of skin disease*. London: W B Saunders; 1976:154–64
126. Medansky RH, Handler RM. Dermatopsychosomatics: classification, physiology and therapeutic approaches. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:125–36
127. Panconesi E. Psychosomatic dermatology. *Clin Dermatol* 1984;2:94–179
128. Panconesi E, Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. *Dermatol Clin* 1996;14:399–421
129. Steinhardt MJ. Urticaria and angioedema: statistical survey of five hundred cases. *Ann Allergy* 1954;12:659–70
130. Rees I. An aetiological study of urticaria and angioneurotic oedema. *J Psychosom Res* 1957;2:172–89
131. Czubalski K, Rudzki E. Neuropsychic factors in physical urticaria. *Dermatologica* 1977;154:1–4

132. Fava GA, Perini GI, Santonastaso P, et al. Life events and psychological distress in dermatologic disorders: psoriasis, chronic urticaria and fungal infections. *Br J Med Psychol* 1980;53:277–82
133. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigations of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369–81
134. Badoux A, Levy DA. Psychologic symptoms in asthma and chronic urticaria. *Ann Allergy* 1994;72:229–34
135. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, et al. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med* 1994;56:36–40
136. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:29–33
137. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Axis I and Axis II diagnoses in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Psychosom Res* 2008;64:225–9
138. Harvey NS, Mikhail WI. Seasonal hypomania in a patient with cold urticaria. *Br J Psychiatry* 1986;149:238–41
139. Gupta MA, Gupta AK. Severe recurrent urticaria associated with panic disorder: a syndrome responsive to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants? *Cutis* 1995;56:53–4
140. Buffet M. Management of psychologic factors in chronic urticaria. When and how? *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:145–59
141. Bertinotti L, Miniati I, Cerinic MM. Angioedema and systemic sclerosis. A review of the literature. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2002;31:178–80
142. Chrousos G: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-62
143. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-6
144. Straub RH, Schuld A, Mullington J, Haack M, Scholmerich J, Pollmacher T. The endotoxin-induced increase of cytokines is followed by an increase of cortisol relative to dehydroepiandrosterone (DHEA) in healthy male subjects. *J Endocrinol* 2002;175:467–74

145. Schwartz KE. Autoimmunity, dehydroepiandrosterone (DHEA), and stress. *The Journal of Adolescent Health* 2002;30:37–43
146. Morgan III CA, Southwick S, Hazlett G, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psych* 2004;61:819–25
147. Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2008;38:86–92
148. Kasperska-Zajac A. Does dehydroepiandrosterone influence the expression of urticaria?-a mini review. *Inflammation* 2011;34:362–6
149. Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Badura-Brzoza K, et al. Decline in dehydroepiandrosterone sulfate observed in chronic urticaria is associated with psychological distress. *Psychosom Med* 2008;70:723–8
150. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, et al. DHEA and DHEA-S: a review. *Journal of Clinical Pharmacology* 1999;39:327–48
151. Dillon JS. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders. *Current Drug Targets. Inflammation and Allergy* 2005;4:377–85
152. Tagawa N, Tamanaka J, Fujinami A, et al. Serum dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and pregnenolone sulfate concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clinical Chemistry* 2000;46:523–8
153. Barry NN, McGuire JL, van Vollenhoven RF. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: relationship between dosage, serum levels, and clinical response. *The Journal of Rheumatology* 1998;25:2352–6
154. Kasperska-Zajac A. Asthma and dehydroepiandrosterone (DHEA): facts and hypotheses. *Inflammation* 2010;33:320–4
155. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Serum concentration of dehydroepiandrosteron sulphate in female patients with chronic idiopathic urticaria. *J Derm Sci* 2006;41:80–1
156. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Lower serum concentration of dehydroepiandrosteron sulphate in patients suffering from chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 2006;61:1489–90

157. Canpolat F, Cemi BC, Eskioglu F. Kronik idiyopatik ürtiker patogenezinde serum dehidroepiandrosteron sülfatın rolü. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2009;3:5-8
158. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Circulating concentration of dehydroepiandrosteron sulphate (DHEA-S) in women suffering from chronic idiopathic urticaria in relation to their pre- or post-menopausal status. *Maturitas* 2007;58:211-5
159. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Serum prolactin concentration and its relationship with dehydroepiandrosteron sulphate concentration in chronic urticaria patients with positive and negative response to autologous serum skin test. *Allergy* 2007;62:566-7
160. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Plasma concentration of interleukin 6 (IL-6), and its relationship with circulating concentration of dehydroepiandrosteron sulphate (DHEA-S) in patients with chronic idiopathic urticaria. *Cytokine* 2007;39:142-6
161. Cutolo M, Giusti M, Foppiani L, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal axis function in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2000;59 (Suppl. 2):65-9
162. Kasperska-Zajak A, Brzoza Z, Rogala B. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in atopic allergy and chronic urticaria. *Inflammation* 2008;31:141-5

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Efşan YONTAR'a ait "Kronik İdiyopatik Ürtikerli Hastalarda Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aksın Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

06.10.2013

İmza

Başkan : Prof. Dr. Ekrem Aktaş

[Signature]

Üye : Prof. Dr. Murat Bodur

[Signature]

Üye : Prof. Dr. Ayten Fenahtaş

[Signature]

Üye : Doç. Dr. Teoman Ektaşoğlu

[Signature]

Üye : Prof. Dr. Kıymet İmihor