



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK ÜRTİKER HASTALARINDA UYKU KALİTESİ

Dr. ÖZLEM DEVRAN GEVHER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR- 2018



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK ÜRTİKER HASTALARINDA UYKU KALİTESİ

Dr. ÖZLEM DEVRAN GEVHER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. BİLAL SULA

DİYARBAKIR – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Ürtiker	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Sınıflama.....	3
2.1.4.1. Akut ürtiker.....	4
2.1.4.2. Kronik ürtiker.....	5
2.1.5. Etyoloji.....	9
2.1.6. Patogenez	12
2.1.6.1. İmmunolojik ürtiker.....	12
2.1.6.2. Non- immunolojik ürtiker.....	12
2.1.6.3. İdiyopatik ürtiker	13
2.1.7. Histopatoloji.....	13
2.1.8. Klinik özellikler.....	13
2.1.9. Ürtikerli hastaya yaklaşım ve tanı	14
2.1.10. Ayırıcı tanı	18
2.1.11. Ürtikerli hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi.....	19
2.1.12. Ürtiker Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi.....	19
2.1.13. Tedavi.....	20
2.1.13.1. Farmakolojik tedavi.....	21
2.1.13.2. Akut ürtiker tedavisi.....	28
2.1.13.3. Kronik ürtiker tedavisi.....	29
2.1.13.4. Özel durumlarda ürtiker tedavisi.....	29
2.1.14. Kronik Ürtiker Hastalarında Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	62
7. KAYNAKLAR.....	64
8. EKLER.....	77

ÖNSÖZ

Kronik ürtiker dermatoloji polikliniğinde sık görülen bir hastalık olup yaklaşık prevalansı %4 civarındadır. Kronik deri hastalıkları kaşıntı, görünüş ve tedaviye bağlı kısıtlanmalar gibi farklı yollarla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde değişikliklere neden olurlar.

Kronik ürtikerin uyku bozukluğu, kaşıntılı lezyonlar, yorgunluk, sosyal izolasyon, enerji kaybı, emosyonel/seksüel zorluklar, meslek ve ev işlerinde yaşanan kısıtlanmalar yoluyla kişilerin yaşam kalitesini bozduğu bilinmektedir.

Bu prospektif çalışmada kronik ürtikerli hastalarda uyku kalitesi ve uyku kalitesinin hastalık şiddetini gösteren ürtiker aktivite skoru ve dermatolojik yaşam kalite indeksi ile olan ilişkisini değerlendirdik.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta tez danışmanım Doç. Dr. Bilal SULA olmak üzere, Prof. Dr. Mustafa ARICA, Prof. Dr. Mehmet HARMAN, Doç. Dr. Derya UÇMAK hocama şükranlarımı sunarım.

Dört yıllık asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığım tüm hemşire, sekreter ve sağlık çalışanlarına özverili çalışmalarından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelebilmemde en büyük rolü olan, beni her daim maddi manevi destekleyen, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve kendileriyle gurur duyduğum canım annem, babam ve kardeşlerime, hayatıma girdiği andan beri hep yanımda olan sonsuz sabrı ve desteğiyle bana yardımcı olan sevgili eşim Ömer Faruk'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz 2018

Dr. ÖZLEM DEVRAN GEVHER

ÖZET

Giriş: Ürtiker tüm toplumlarda sık görülen ve aniden ortaya çıkıp aynı gün içinde kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklar ile karakterize bir deri hastalığıdır. Değişik nedenler ve farklı mekanizmalarla ortaya çıkan hastalık, heterojen bir şekilde sınıflandırılmaktadır. Hastalığın yaklaşık altı haftadan daha kısa süren akut formları dışında yıllarca süren kronik formları, bunların anjioödemle (AÖ) birlikte seyreden tipleri, daha nadir görülen uyarılabilen veya sendromik formları da mevcuttur. Olguların yaklaşık yarısına anjioödem eşlik etmektedir. Ürtiker özellikle kronik formlarında hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkilemekte ve sosyo-ekonomik sorunlara yol açabilmektedir. Kronik ürtikerli hastalarda uyku ve yaşam kalitesini etkileyen en önemli semptom pruritusdur. Histaminin kronik ürtikerdeki rolü ile birlikte uyanmayı teşvik edici bir ajan olduğu bilinmektedir. Ayrıca mast hücrelerinin uyarımıyla histamin ile birlikte salınan IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin NREM uykusunun regülasyonunda önemli rolleri vardır. Tüm bu faktörlerin uyku üzerine olan etkilerini dikkate alarak bu çalışmada kronik ürtikerli hastalarda uyku kalitesini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmaya 2017 yılının Ekim ayı ile 2018 yılının Şubat ayı arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve dermatoloji kliniğinde yatarak tedavi gören 18-65 yaş aralığındaki her cinsiyetten, öykü, fizik muayene ve aktif lezyonu olmayan hastalarda da lezyonlara ilişkin önceki fotoğraflar değerlendirilerek kronik ürtiker tanısı konan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan 70 hasta ve kontrol grubu olarak gönüllü 67 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubuna Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) anketi uygulandı. Ayrıca hasta grubuna hastalık şiddetini gösteren Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS7) ve Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) anketi uygulandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında PUKİ sonuçları ve hasta grubunda uyku kalitesi ile ÜAS7 ve DYKİ arasındaki ilişki incelendi.

Sonuçlar: Çalışmamıza 70 kronik ürtiker hastası ve 67 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların %67,1'i kadın, %32,9'u erkekti ve yaş ortalamaları 34,23'tü. Kontrol grubunda ise %62,6'sı kadın, %37,4'ü erkekti ve yaş ortalaması

30,21' idi. Her iki grup eşlik eden kronik hastalık açısından değerlendirildiğinde hastaların %11,5'inde, kontrol grubunun ise %3'ünde kronik hastalık tespit edildi. Hastaların %60'ında anjiyoödem varken, %40'ında anjiyoödem yoktu. Hastalık süresi 3 ay ile 144 ay arasında değişmekle birlikte ortalama 37,1 ay olarak saptandı.

Hastaların %85,7'sinde kronik spontan ürtiker, %14,3'ünde kronik indüklenabilir ürtiker tespit edildi. İndüklenabilir ürtiker alt tipleri açısından dağılımı dermografizm %50, basınç ürtikeri %20, kolinerjik ürtiker %10, akuajenik ürtiker %10 ve akuajenik+soğuk ürtiker %10 şeklindeydi.

Çalışmamızda kronik ürtikerli hastalarda uyku kalitesi kontrol grubuna göre daha kötüydü. Hasta grubunda PUKİ ortalaması 7,64, kontrol grubunda ise 4,21' idi ($p<0,001$). Hastaların %72,9'unda (51 hasta), kontrol grubunun ise % 17,9'unda (12 sağlıklı kişi) zayıf uyku kalitesi saptandı.

PUKİ alt bileşenleri açısından hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında hastalarda subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz fonksiyonları anlamlı derecede daha yüksekti. Uyku süresi ve uyku etkinliği açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Uyku kalitesi zayıf ($PUKİ \geq 6$) olanlarda ÜAS7 12,10 ve DYKİ 8,14 iken uyku kalitesi iyi olanlarda ($PUKİ < 6$) ÜAS7 6,53 ve DYKİ ise 3,68' idi. Çalışmamızda ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) ve dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) PUKİ değeri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermekteydi.

Sonuç olarak çalışmamızda kronik ürtikerli hastaların uyku kalitesinin sağlıklı kontrol gruplarına göre daha fazla etkilendiği, hastalık şiddeti ve dermatolojide yaşam kalite indeksi skoru arttıkça PUKİ değerinin de arttığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Kronik ürtiker, Uyku Kalitesi, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Ürtiker Aktivite Skoru, Dermatolojide Yaşam Kalitesi İndeksi

ABSTRACT

Introduction: Urticaria is a skin disease commonly seen in the general population characterized by itchy and edematous plaques that can emerge suddenly and may disappear within the same day. Urticaria may manifest with different etiologies and mechanisms and often presents heterogeneously. There are two main forms of urticaria: (I) acute urticaria which lasts for approximately less than 6 weeks and (II) chronic urticaria which may last for years. Additionally, there are other types of urticaria including urticaria accompanied by angioedema and the less rarely seen types including chronic inducible urticaria and the urticaria that occurs secondary to a syndrome. Urticaria is accompanied by angioedema in almost half of the patients. Urticaria leads to a negative impact on the quality of life of the patients, also leading to socioeconomic problems, particularly in chronic forms. In patients with chronic urticaria, pruritus is the hallmark symptom affecting sleep and quality of life. Histamine, in addition to its role in chronic urticaria, is known as an arousal-promoting agent. Moreover, it has a key role in the regulation of non-rapid eye movement (NREM) sleep by the proinflammatory cytokines such as IL-1 and TNF- α that are released together with histamine upon the stimulation of mast cells. Considering the effects of all these factors on sleep, the present study aimed to evaluate sleep quality in patients with chronic urticaria.

Materials and Methods: The study included 70 patients aged 18-65 years that presented to Dicle University Medical School Dermatology Department and were diagnosed with chronic urticaria between October 2017 and February 2018 and a control group of 67 healthy persons. The diagnosis of chronic urticaria was established based on patient history, physical examination findings and the evaluation of previous images showing previous lesions (in patients with no active lesions). A written informed consent was obtained from each participant. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI) was administered in both groups and the Urticaria Activity Score summed over 7 days (UAS7) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI) were administered in the patient group only. The PSQI results were compared between the two groups and the relationship between UAS7 and DLQI was analyzed in the patient group.

Results: The study included 70 patients with chronic urticaria and 67 healthy controls. The patient group comprised 67.1% women and 32.9% men with a mean age of 34.23 years and the control group comprised 62.6% women and 37.4% men with a mean age of 30.21 years. An underlying chronic disease was detected in 11.5% of the patients and 3% of the control group. Urticaria was accompanied by angioedema in 60% of the patients. Mean duration of disease was 37.1 (range, 3-144) months.

Of all the patients, 85.7% of them were present with chronic spontaneous urticaria and 14.3% of them with chronic inducible urticaria. The most common subtype of chronic inducible urticaria was dermatographism (50%), followed by pressure urticaria (20%), cholinergic urticaria (10%), aquagenic urticaria (10%) and aquagenic + cold urticaria (10%).

Sleep quality was worse in the patient group compared to the control group. Mean PSQI score was 7.64 in the patient group compared to 4.21 in the control group ($p=0.000$). Poor sleep quality was found in 51 (72.9%) patients and in 12 (17.9%) control group.

In terms of PSQI components, the scores for subjective sleep quality, sleep latency, sleep disturbances, use of sleeping medication and daytime dysfunction were significantly higher in the patient group compared to the control group. However, no significant difference was found with regards to sleep duration and habitual sleep efficiency.

Mean UAS7 and DLQI scores were 12.10 and 8.14 in the patients with poor sleep quality ($PSQI \geq 6$) and 6.53 and 3.68 in the patients with good sleep quality ($PSQI < 6$), respectively. Both UAS7 and DLQI scores established a significant correlation with the PSQI scores.

In conclusion, our study indicated that the sleep quality in patients with chronic urticaria was affected more than that of healthy controls and both the severity of the disease and the DLQI scores increased as the PSQI scores increased.

Key words: Chronic urticaria, sleep quality, Pittsburgh Sleep Quality Index, Urticaria Activity Score, Dermatology Life Quality Index



SİMGELER VE KISALTMALAR

KSÜ: Kronik spontan ürtiker

AÜ: Akut ürtiker

KÜ: Kronik ürtiker

NSAID: Non- steroidal antienflamatuar ilaçlar

ASA: Asetilsalisilik asit

Ig E: İmmunglobülin E

Ig G:İmmunglobulin G

HIV: İnsan immun yetmezlik virusu

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

RASTs: Serum radyoallergosorbent testleri

EBV: Ebstein Bar Virusu

C3a, C5a: Anaflatoksinler

CRH: Kortikotropin salıcı hormon

CRH-R1: Kortikotropin salıcı hormon reseptör 1

CRP: C reaktif proteini

IL: İnterlökin

C4:Kompleman 4

ANA: Anti nükleer antikor

RAST: Spesifik Ig E radyoallergosorbent test

C1 inh: C1 esteraz inhibitörü

OSDT: Otolog serum deri testi

İD: İntradermal

UVA: Ultraviole A

UVB: Ultraviole B

ÜAS: Ürtiker aktivite skoru

DYKİ: Dermatolojide yaşam kalite indeksi

PUKİ: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi

PGD2: Prostoglandin D2

LTB4, LTC4: Lökotrienler

PAF: Trombosit aktifleyici faktör

RANTES: Regulated an activation normal T expressed and secreted

ICAM: Hücreler arası adezyon molekülü

AH: Antihistaminik

MSS: Merkezi sinir sistemi

LTRA: Lökotrien reseptör antaagonisti

PUVA: Psoralen ve Ultraviyole-A

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör – alfa

FcεRIα: Yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin α subuniti

IVIG: Intravenöz immunglobülin

ECP: Ekstrasellüler protein

REM: Rapid eye moment (Hızlı göz hareketleri)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ürtiker sınıflaması

Tablo 2: Ürtikere en sık neden olan ilaçlar

Tablo 3: Kronik ürtikerde kullanılan testler

Tablo 4: Uyarılabilir ürtikerlerde deri testleri

Tablo 5: Kronik ürtiker ayırıcı tanısı

Tablo 6: Ürtiker aktivite skoru değerlendirme tablosu

Tablo 7: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi değerlendirmesi

Tablo 8: Hasta - kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Tablo 9: Hasta- kontrol grubunun medeni durum dağılımı

Tablo 10: Hasta - kontrol grubunun sigara içme durumu

Tablo 11: Hasta - kontrol grubu iş durumu

Tablo 12: Hasta - kontrol grubu kronik hastalık varlığı sıklığı

Tablo 13: Anjioödem sıklığı

Tablo 14: Hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı

Tablo 15: Kronik ürtiker tipine göre dağılım

Tablo 16: Kronik indüklenabilir ürtiker alt tiplerine göre dağılım

Tablo 17: Hastaların ÜAS7 ortalaması ve standart sapma değerleri

Tablo 18: Hastalık şiddetine göre sınıflama

Tablo 19: Ürtiker tiplerine göre hasta sayısı ve ÜAS7 değerleri

Tablo 20: Kullanılan ilaç gruplarına göre ÜAS7 değerleri

Tablo 21: Hasta sayısının DYKİ değerlerine göre sınıflandırılması

Tablo 22: Kullanılan ilaç grubuna göre DYKİ değerleri

Tablo 23: Hasta ve kontrol grubunun PUKİ ortalamaları

Tablo 24: Hasta ve kontrol grubunun uyku kalitesine göre dağılımı

Tablo 25: Pittsburgh komponent 1 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Tablo 26: Pittsburgh komponent 2 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Tablo 27: Pittsburgh komponent 3 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Tablo 28: Pittsburgh komponent 4 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Tablo 29: Pittsburgh komponent 5 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Tablo 30: Pittsburgh komponent 6 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Tablo 31: Pittsburgh komponent 7 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Tablo 32: PUKİ alt tiplerinin hasta ve kontrol grubuna göre ortalamaları

Tablo 33: Demografik özelliklere göre PUKİ ortalamaları

Tablo 34: Hasta ve kontrol grubunun mesleklere göre dağılımı ve PUKİ ortalamaları

Tablo 35: Tedavide kullanılan ilaçlara göre PUKİ ortalamaları

Tablo 36: Hastaların PUKİ değeri ile ÜAS7, DYKİ, yaş, hastalık ve tedavi süresi karşılaştırması

Tablo 37: Hastaların uyku kalitesine göre ÜAS7 ve DYKİ ortalamaları

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ürtiker, eritemli, kaşıntılı, yüzeysel dermisi tutan, farklı boyutlarda papül ve plakların görüldüğü geçici kutane vasküler bir reaksiyondur (1). Ödem derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjioödem olarak adlandırılır (2).

Ürtiker dünyada sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir. Epidemiyolojik çalışmalar, popülasyonun yaklaşık %15 ila %25'inin hayatlarında en az bir ürtiker atağı geçirdiğini göstermektedir (3,4). Genel olarak ürtikerin toplumdaki prevalansı %1-5 arasında değişmekle birlikte kadın/erkek oranı 2/1'dir (5,6).

Akut ürtikerde lezyonlar 6 haftadan kısa sürerken, kronik ürtikerde ise 6 hafta veya daha uzun süre devam eder (7). Epizodik kronik ürtiker, 6 haftadan daha uzun süren ancak haftada ikiden az atak olması olarak tanımlanır (8,9). Tüm yaş gruplarında, %49'unda ürtiker ve anjioödem birlikte, %40'ında sadece ürtiker, %11'inde ise sadece anjioödem görülmektedir (4).

Kronik deri hastalıkları kaşıntı, görünüş ve tedaviye bağlı kısıtlanmalar gibi farklı yollarla sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde değişikliklere neden olur. Kaşıntı uyku siklusunda değişikliklerin yanı sıra yaşam kalitesi çalışmalarında tanımlanan diğer faktörlere de zemin hazırlar. Bu şikâyetler içinde antihistaminiklere bağlı yorgunluk, ilaçlar ve kaşıntıya bağlı uyku kalitesinde bozukluk, tekrarlayan ağrı sendromları ve kaşıntıdan kaynaklanan uykusuzluk gibi bazı şikâyetler psikiyatrik semptomlar gelişmesine yol açabilir (10).

Bu çalışmaya 2017 yılının Ekim ayı ile 2018 yılının Şubat ayı arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve dermatoloji kliniğinde yatarak tedavi gören 18-65 yaş aralığındaki her cinsiyetten, öykü, fizik muayene ve aktif lezyonu olmayan hastalarda da lezyonlara ilişkin önceki fotoğraflar değerlendirilerek kronik ürtiker tanısı konan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan 70 hasta ve kontrol grubu olarak gönüllü 67 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubuna Pittsburgh uyku kalitesi indeksi anketi uygulandı. Hastaların hastalık şiddetlerini ve dermatolojide

yaşam kalitesi indeks skorlarını belirlemek için ÜAS7 formu ve DYKİ anketi dolduruldu.

Bu prospektif çalışmada kronik ürtikerli hastaların uyku kalitesini değerlendirmek ve uyku kalitesi ile hastalık şiddeti ve dermatolojide yaşam kalite indeksi arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Ürtiker

2.1.1.Tanım

Ürtiker, eritemli, kaşıntılı, yüzeysel dermisi tutan, farklı boyutlarda papül ve plakların görüldüğü geçici kutane vasküler bir reaksiyondur (1). Ödem derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjioödem olarak adlandırılır (2). Akut ürtikerde lezyonlar 6 haftadan kısa sürerken, kronik ürtikerde ise 6 hafta veya daha uzun süre devam eder (7). Epizodik kronik ürtiker, 6 haftadan daha uzun süren ancak haftada ikiden az atak olması olarak tanımlanır (8).

2.1.2.Tarihçe

İnsanlık tarihi boyunca önemli yeri olan bu hastalık Romalı Celsus, MÖ 30 yıllarında 'Aspridito' olarak adlandırmıştır (9). Ürtiker kelimesi latince Urtica Dioica'dan (ısırgan otu) gelmektedir (6). 1771 yılında ilk defa Johan Peter Frank tarafından hastalık adı olarak ürtiker kullanılmaya başlanmıştır (9).

2.1.3.Epidemiyoloji

Ürtiker dünyada sık görülen dermatolojik bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalar, popülasyonun yaklaşık %15 ila %25'inin hayatlarında en az bir ürtiker atağı geçirdiğini göstermektedir (3,4). Genel olarak ürtikerin toplumdaki prevalansı %1-5 arasında değişmekle birlikte kadın/erkek oranı 2/1'dir (5). Ürtiker, okul öncesi çocukların %6 ila %7'sini ve atopik dermatiti olan çocukların ise %17'sini etkiler (14). Çocuklarda ve genç erişkinlerde akut ürtikere, orta yaşlı kadınlarda ise kronik ürtikere daha sık rastlanır (11,12). Tüm yaş gruplarında, %49'unda ürtiker ve anjioödem birlikte, %40'ında sadece ürtiker, %11'inde ise sadece anjioödem görülmektedir (4).

2.1.4.Sınıflama

Ürtiker genellikle semptomların süresine ve uyaran varlığına veya yokluğuna bağlı olarak akut, kronik veya fiziksel olarak sınıflandırılır (13). Ürtiker vakalarının çoğu akut olarak başlar ve bunların %30'u kronikleşir (10). Son yıllarda ürtiker patolojisiyle ilgili yapılan çalışmalardan sonra daha önce

kullanılan ‘Kronik idiyopatik ürtiker’ ve ‘Kronik otoimmün ürtiker’ tanımları yerine hastalığın endojen özelliğinin vurgulandığı ‘Kronik spontan ürtiker’ (KSÜ) tanımı kullanılmaya başlanmıştır. Belirlenebilir fiziksel veya diğer uyaranların varlığı ile ortaya çıkan ürtikerler de ‘Uyarılabilir ürtiker’ olarak tanımlanır.

Akut ürtiker (< 6 hafta)

Kronik ürtiker (≥ 6 hafta)**1)Kronik spontan ürtiker****2)Kronik indüklenabilir ürtiker****-Fiziksel ürtikerler**

Semptomatik dermatografizm

Soğukla indüklenen ürtiker

Basınç ürtikeri

Solar ürtiker

Sıcakla indüklenen ürtiker

Vibrasyonla indüklenen anjioödem

- Kolinerjik ürtiker**- Akuajenik ürtiker****- Kontakt ürtiker**

Tablo 1: Ürtiker sınıflandırma**2.1.4.1.Akut Ürtiker**

Altı haftadan daha kısa süre içinde ortaya çıkan, tek başına ya da anjioödemle birlikte gösteren spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır (15). Lezyonlar, ortası soluk eritemli, kaşıntılı, birkaç milimetreden birkaç santimetre çapa kadar değişebilen, 48 saatten daha kısa sürede kaybolan papül ve veya plaklar şeklindedir (16,17,18). Akut ürtikerin en sık nedenleri ilaçlar, gıdalar, viral enfeksiyonlar, paraziter enfeksiyonlar, böcek zehiri ve temas alerjenleri, özellikle de lateks aşırı duyarlılığıdır. Ürtiker±anjioödeme neden olduğu bilinen ilaçlar arasında antibiyotikler (özellikle penisilinler ve sülfonamidler), steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID), asetilsalisilik asit (ASA), opiyatlar ve narkotikler bulunur. Ürtikere neden olan baskın yiyecekler süt, yumurta, yer fıstığı, ağaç kurdu, balık ve kabuklu deniz ürünleridir (16,17,19).

2.1.4.2.Kronik Ürtiker

Kronik ürtiker, erişkinlerde daha sık görülür ve kadınları erkeklerden daha sık etkiler (16,17,18). Genel olarak kronik ürtiker, kronik otoimmün ürtiker veya kronik idiyopatik ürtiker olarak sınıflandırılır (13,18).

Kronik otoimmün ürtikerde dolaşımdaki immünglobulin G (IgG) otoantikorları, dermal mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörünün alfa alt birimine bağlanarak, bu hücrelerin kronik stimülasyonunu sağlar. Böylece ürtikere ve anjioödeme neden olan histamin ve diğer inflamatuvar mediyatörler salınır (13,17).

Kronik otoimmün ürtiker vakalarının %27'sinde antitiroit antikorlarının pozitifliği mevcuttur aynı zamanda vitiligo ve romatoid artrit gibi diğer otoimmün durumlarla da ilişkilidir (13,16,17). Kronik idiyopatik ürtikeri olan hastalarda otoimmünite kanıtı yoktur. Bu ürtiker formunda mast hücrelerinin kalıcı aktivasyonunun olduğu düşünülmektedir, ancak mast hücresi tetiklemesinin mekanizması bilinmemektedir. Nadiren, kronik ürtiker sistemik bir hastalığın belirtisi olabilir (16,20).

Kronik spontan ürtiker

Altı hafta veya daha uzun süre devam eden, bilinen ya da bilinmeyen bir nedene bağlı oluşan, anjioödemde eşlik edebildiği spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır (21). Kronik ürtiker hastalarının 1/2–3/4 oranları arasında kronik spontan ürtiker olarak, 1/3 oranında ise fiziksel (indüklenebilir) ürtiker olarak görüldüğü rapor edilmektedir (22,23). Ortalama hastalık süresi 2-5 yıldır. Hastaların %30-%50'sinde 1 yıl içinde spontan remisyon oluşmakta %20'sinde ise, hastalık beş yıldan uzun sürmektedir (21). Kronik spontan ürtiker vakalarının yaklaşık %50'sinde etyolojik faktör bilinmemektedir (24,25). Spontan ürtiker etiolojisinde ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral ve fungal), paraziter enfestasyonlar, allerjenler, maligniteler ve diğer dermatolojik hastalıklar yer almaktadır (26).

Kronik indüklenabilir ürtiker

Kronik indüklenabilir ürtiker fiziksel ve fiziksel olmayan olmak üzere ikiye ayrılır. Fiziksel olanlar: Semptomatik dermatografizm, soğuk, basınç, güneş ışığı, sıcak ve vibrasyon gibi spesifik uyaranlarla oluşur. Kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker ve kontakt ürtiker fiziksel olmayan indüklenabilir ürtiker tipleridir (27). İndüklenabilir ürtiker toplumun %2-5'inde, tüm kronik ürtiker hastalarının ise %35'inde görülmektedir (28). Anjioödem dermatografizm dışında tüm indüklenabilir ürtikerlerle birlikte görülebilir (29). Fiziksel ürtikerlerde, fiziksel uyaranın uygulanmasından hemen sonra kaşıntı ve kabarıklık başlarken, gecikmiş basınç ürtikerinde istisnai olarak lezyonun oluşması için 2 saat veya daha fazla bir süre cilde baskı uygulanması gerekir. Bir hastada birden fazla fiziksel ürtiker tipi birlikte görülebilir. Fiziksel ürtiker karakteristik olarak uyaran ortadan kalktıktan sonra genellikle birkaç dakika içerisinde kaybolur nadiren 2 saate kadar sürebilir (30).

-Fiziksel ürtikerler

Semptomatik dermatografizm: Künt bir cisim ile derinin çizilmesi ile oluşan lineer eritemli plak şeklindedir. Kaşıntının eşlik ettiği durumlarda semptomatik dermatografizm olarak adlandırılır (31). En sık görülen fiziksel ürtiker tipi olup genel popülasyonda görülme sıklığı %5 oranındadır. Kronik ürtikerin %22 oranında nedeni olabilmektedir (1). Her yaşta ve vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilir. 30 dakikaya kadar sürebilen lezyonlar iz bırakmadan kendiliğinden kaybolur. Hastalık ortalama 2-3 yıl sürer (31).

Soğuk ürtikeri: Soğuk ürtikerin primer, sekonder ve ailevi olmak üzere 3 subtipi vardır. Primer edinilmiş soğuk ürtiker sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde görülür soğuk uyaran ile temastan birkaç dakika sonra kaşıntı, kızarıklık ve kabarıklık oluşur. Bu fiziksel ürtiker, orofarenkste de (örneğin, soğuk bir şey içtikten sonra) meydana gelebilir; ürtiker veya anjioödem olarak görülebilir. Soğuk suya dalma gibi yoğun maruziyetin ardından bazen şiddetli ve anafilaktoid olan sistemik semptomlar oluşabilir (32).

Primer tipi Mikoplazma pnömoni, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları sonrası oluşabilir (1). Proteaz inhibitörü olan α 1-antikimotripsin'in

heterozigot eksikliği bazı hastalarda kanıtlanmış ve etyolojik olarak önemli olabilir (33). Prognozu iyidir genellikle 2-3 yıl içerisinde kendiliğinden geriler. Tanı için buz kalıpları torba içerisinde 5-15 dakika deriye teması sonrası ürtikeryal lezyonların oluşması ile konur.

Sekonder tipinde ise altta yatan nedenler arasında; kriyoglobülinemi, kriyofibrinojenemi, multipl miyeloma, sekonder sifiliz, hepatitler ve enfeksiyöz mononükleoz yer alır. Hastalarda baş ağrısı, hipotansiyon, larinks ödemi ve senkop görülebilir. Damar tıkanması ve doku iskemisine neden olabileceğinden buz küpü testi önerilmemektedir (34). Prognoz altta yatan neden bağlı olarak değişir (35).

Ailevi soğuk ürtiker diğer otoenflamatuar sendromlarla birlikte gruplandırılmıştır. Lezyonlarda kaşıntıdan çok yanma hissi vardır. Siyanotik bir merkez ve çevrelerinde beyaz halkalar gösterirler ve 24-48 saat sürerler. Ailevi soğuk ürtikeri buz küpü testine negatif yanıt verir.

Gecikmiş basınç ürtikeri: Karakteristik olarak, gecikmiş basınç ürtikerinde kabarıklıklar, cilde basınç uygulandıktan 2 ila 6 saat sonra ortaya çıkar ve 24 saatten fazla sürer. Bu lezyonlar kaşıntılıdır ve oldukça ağrılı olabilir (30). Dermatolojik yaşam kalitesini en fazla bozan ürtiker tipidir. Genel popülasyonda görülme sıklığı %2 oranındadır. Lezyonlar basınca maruz kalan kemer bölgesinde, çorap lastiğinin temas ettiği yerde, avuç içi ve ayak tabanında sıklıkla görülür (1). Lezyonun oluşmasından önce 24 saate kadar bir latent dönemin olabilmesi bu tipe özgüdür. Atralji, ateş, titreme ve lökositoz görülebilir provakatif test olarak 15 librelik bir ağırlık deriye 20 dakika uygulanır ve 4-8 saat sonra değerlendirilir (34). Hastalık ortalama 6-9 yılda geriler (29).

Solar ürtiker: Solar ürtiker 20-40 yaş arası bayanlarda sık görülür. Işık maruziyetinden saniyeler veya dakikalar sonra tipik ürtikeryal lezyonlar ortaya çıkar ve 1-2 saat içinde geriler nadiren 24 saatten uzun süre kalabilirler. Ciddi ataklarda senkop, bronkospazm ve anafaksi gelişebilir. Solar ürtikerli hastalar geniş bir spektrumdaki dalga boylarına duyarlıdır. Sıklıkla idiyopatikdir nadiren tetrasiklin, klorpromazin, progestasyonel ajanlar, repirinast gibi ajanlar solar ürtikere neden olabilmektedir. Eritropoetik porfiriya ve çok nadiren porfiria kutanea tarda solar ürtiker benzeri lezyonlara yol açabilirler.

Vibratuar anjioödem: Fiziksel ürtikerin bir tipi olup, otozomal dominant geçişli olabilir veya uzun süreli mesleki vibrasyon maruziyetinden sonra edinsel olarak çıkabilir. Hastalarda dermografizm, basınç ürtikeri ve kolinerjik ürtiker birlikte görülebilir. Ataklar sırasında plazma histamin düzeyleri yüksektir. Provakatif test olarak laboratuvar karıştırıcısı ön kola 5 dakika uygulanır.

Sıcakla indüklenen ürtiker: Derinin 43°C üzerinde sığağa 5 dakika süreyle maruz kalmasının ardından, alan yanmaya ve batmaya başlar ayrıca kırmızı, şiş ve sertleşmiş bir hale gelir. Ürtikerin nadir görülen bir tipidir. Provakatif test olarak 50-55°C civarında ısıtılmış bir silindir, gövdenin üst tarafındaki bir alana 30 dakika uygulanabilir.

-Kolinerjik ürtiker

Kolinerjik ürtiker, mast hücrelerindeki asetilkolinin açığa çıkmasıyla oluşur ve küçük, 1-3 mm çaplı, çok kaşıntılı, eritemli bir alanla çevrili noktamsı ödemlerle ve papüllerle karakterizedir. Bu lezyonlar öncelikli olarak gövde ve yüzde görülür. Avuç içi ve ayak tabanları tutulmaz. Lezyonlar 30-90 dakika kadar sürer ve sonra 24 saate kadar uzanan atak dirençli döneme girer. Bronkospazm görülebilir. Yatkın kişilerde lezyonlar egzersiz, ruhsal gerginlik, çevre ısısının artışı veya nikotin pikrat ve metakolinin intradermal enjeksiyonu ile uyarılabilir (34).

-Kontakt ürtiker

Çeşitli kimyasallar, gıdalar, bitkiler, hayvanlar ve hayvansal ürünler ile temas durumunda birkaç dakika içinde oluşur. IgE bağımlı immünolojik veya nonimmünolojik mekanizma ile oluşabilmektedir. IgE aracılıklı olanlar genelde allerjik rinit, atopik dermatit veya astımı olan hastalarda besinlerle, hayvanlarla veya lateks ile temas sonucu görülebilir. İmmün aracılıklı olmayanlar ise besin koruyucuları veya tatlandırıcıları ile beraber görülebilir (1).

-Akuajenik ürtiker

Kaşıntılı ürtiker papülleri derinin suyla temasından hemen sonra veya dakikalar içinde ısıya veya su kaynağına bağlı olmaksızın temas alanında gelişir ve 30-60 dakika içinde kaybolur. Akuajenik ürtiker ailevi olabilir veya atopi, kolinerjik ürtikerle birlikte bulunabilir. Hırıltılı solunum, yutma güçlüğü ve

solunum sorunlarını içeren bazı sistemik bulgular bildirilmiştir. Patogenez bilinmemektedir, fakat dermiste bulunan ve duyarlı mast hücrelerinden histamin salınmasına neden olan ve suda çözünen antijenlerle ilgili olabileceği üzerinde durulmaktadır (34).

2.1.5.Etyoloji

Ürtiker etyolojisinde birçok faktör rol oynamakla birlikte bunların bir kısmı primer neden iken, bir kısmı ise ürtiker oluşumunu tetikleyen faktörlerdir (24,25). Akut ürtikerin çocuklarda en sık nedeni gıdalar, yetişkinlerde ilaçlardır. Kronik ürtikerde ise etyolojide yer alan faktörleri tespit etmek oldukça zordur (9). Etyolojik faktörler, lezyonların süresine ve yaş gruplarına göre değişmektedir ve etyolojik tarama da ürtiker tipine göre yapılmaktadır. KSÜ vakalarının %50'sinde etyoloji bilinmemekle birlikte, indüklenabilir ürtikerlerde ise genellikle altta yatan neden saptanabilmektedir (24,25).

Ürtikerde etyolojik faktörler; ilaçlar, besinler, enfeksiyonlar, parazitler, aşılar, böcek ısırıkları, kan ürünleri, penetre olan veya temas eden maddeler, inhalanlar, bazı dahili hastalıklar, kollajen bağ doku hastalıkları, maligniteler, emosyonel stres ve basınç, soğuk, sıcak, vibrasyon, egzersiz, güneş ışınları, su ve sürtünme gibi bazı fiziksel tetikleyicilerdir (9).

İlaçlar: İlaçlar, akut ürtikere immünolojik (İmmünoglobulin E - aracılı) veya immünolojik olmayan mekanizmalarla, kronik ürtikerde de immünolojik olmayan mekanizmalarla neden olur. AÜ'de birincil neden ilaçlar olabilir; bununla birlikte, KÜ'de tetikleyici veya şiddetlendirici faktörler olarak rol alırlar. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) kullanan hastaların %0,1-%0,3'ünde ürtiker gelişebileceği tahmin edilmektedir. NSAID'ler KÜ'deki akut atakları tetikleyebilir veya lezyon şiddetini arttırabilir. Aspirin ile indüklenen AÜ veya anjioödem prevalansı %1 olarak bildirilmiştir. Aspirin kronik ürtiker hastalarının %30'unu şiddetlendirebilir. Kronik ürtiker hastalarında NSAID kullanımı önerilmemektedir (36,37).

Anjiotensin dönüştürücü enzim, anjioödeme ürtikerden bağımsız olarak yol açabilir. Bu nedenle ACE inhibitörleri anjioödem ile birlikte olan ürtiker vakalarında kullanılmamalıdır (38,39).

Ürtikere en sık neden olan ilaçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu–2016’dan alınmıştır).

Anti-enflamatuvarlar Aspirin, NSAID	Polipeptit hormonlar İnsülin, kortikotropin, vazopressin
Antimikrobiyaller Penisilinler, sefalosporinler, sülfonamid aminoglikozidler, tetrasiklinler	Anestezik ajanlar
ACE inhibitörleri Enalapril, kaptopril	Hipnotikler
Radyokontrast maddeler	Kontraseptifler
Narkotik analjezikler Opiatlar, kodein, morfin	Monoklonal antikorlar
Kas gevşeticiler	Vitaminler
Antifungaller Flukonazol, ketokonazol	Aşılar
İntravenöz sıvılar ve kan ürünleri Dekstran, sorbitol, mannitol, tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma	Diğerleri Kinin, hidralazin, pentamidin atropin, polimiksin B, amfetamin

Tablo 2: Ürtikere en sık neden olan ilaçlar

Gıdalar: AÜ ve bazı gıdalar arasında yakın bir ilişki olmasına rağmen, KÜ'deki gıdaların rolü hala tartışmalıdır. AÜ olgularının %5,3'ünde gıdaların sorumlu olduğu düşünülmektedir (40). En allerjenik gıdalar çikolata, kabuklu deniz hayvanları, fındık, ceviz, yer fıstığı, domates, çilek, kavun, domuz eti, peynir sarımsak, soğan, yumurta, süt ve baharatlardır. Lateks ile çapraz reaksiyon gösterebilen gıda allerjenleri yer fıstığı, muz, avakado ve kividir. Eğer ürtiker akut ve yineleyici olursa gıda alerjisi gıda günlüğü ile tahmin edilebilir. Serum radyoallergosorbent testleri (RAST) spesifik IgE'yi tespit etmek için kullanılabilir ve bazı hastalarda diyet kısıtlaması fayda sağlayabilir (34).

Yetişkinlerde ve çocuklarda gıda ile ilgili KÜ vakalarının çoğu psödo-alerji olarak kabul edilmektedir (41). Gıda bileşenlerine karşı psödo-alerjik reaksiyonun prevalansı KÜ'de oldukça değişkendir. Genetik olarak duyarlı bireylerde gelişir ve daha önce maruz kalma gerekli değildir. Hem doğal gıda bileşenlerine hem de katkı maddelerine karşı psödoalerjik reaksiyonlar gelişebilir (42,43). Ürtikerde suçlanan doğal katkı maddeleri arasında mayalar, salisilatlar, sitrik asit, yumurta, balık albümini; sentetik katkı maddeleri arasında ise boyalar, benzoik asit türevleri, sülfat ve penisilin bulunmaktadır (34).

Enfeksiyonlar: Enfeksiyon etkenleri daha çok akut ürtikere neden olmakla birlikte kronik ürtikere de yol açabilirler. Hepatit A, B, C, Epstein Bar Virus (EBV), koksakivirus, enterovirus, streptokoklar ve paraziter enfeksiyonlar etyolojide yer almaktadır (44). Helikobakter pilori'nin ürtiker oluşumundaki rolü ise tam olarak aydınlatılamamıştır (45). KÜ olan hastalarda H. pilori eradikasyonu sonrası klinik bulguların gerilediği birçok çalışmada bildirilmiştir (46). Pediatrik akut ürtiker vakalarında özellikle streptokokal enfeksiyonlar altta yatan neden olarak karşımıza çıkmaktadır (47).

Enfeksiyon ajanlarındaki antijenler tip 1 ve tip 3 immün yanıtı neden olmaktadır. Hepatit B, C ve EBV enfeksiyonlarında olduğu gibi immün kompleks yoluyla aktive olan kompleman sistemi (C5a,C3a) mast hücrelerinden histamin salınımına yol açabilmektedir (48).

Emosyonel stres: Şiddetli emosyonel stres, ürtikerin primer nedeni olabileceği gibi aynı zamanda ürtikeri tetikleyebilir. Özellikle kolinerjik ürtikerde iyi tanımlanmış tetikleyici bir faktördür (34). Kronik ürtikerli hastalarda kortikotropin salıcı hormonun (CRH), CRH-R1 reseptörlerinde upregulasyon mevcuttur. Buna bağlı olarak CRH'a bağlı deride mast hücre degranülasyonunda artış olduğu düşünülmektedir (49).

Neoplaziler: Lösemi, lenfoma, miyelom, tiroid, testis, ovaryan, mesane, kolon ve akciğer kanseri, KÜ'le birlikteliği bildirilen neoplaziler arasındadır ancak ürtiker etyolojisinde malignitenin rolü kanıtlanamamıştır (50).

Otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklar: KSÜ'li hastalarda tiroid hastalıkları normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazla görülür. Mevcut

alışmalar, otoimmün ürtiker ve otoimmün tiroidit arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır (51). Normal popülasyonda tiroid otoantikoru bulunma oranı %5,6-9,7 arasında değişmektedir. Kronik rtikerli hastalarla yapılan bir çalışmada %17,9’unda anti-TPO, %10,7’sinde anti-TG antikoru ve %5,5’nda ise hem anti-TPO hem anti-TG pozitifliği tespit edilmişti. Hastaların büyük bir kısmında tiroid fonksiyonları normal olarak saptansa da hastalarda, tiroid otoantikorlarının araştırılması önerilmektedir (52). Enfeksiyöz olmayan kronik enflamatuvar süreçlerin potansiyel ürtiker nedeni olduğu bildirilmiştir. Gastrit, reflü, özofajit, kolesistit veya kolanjit ve nadiren bağ dokusu hastalıkları, ürtiker nedeni olarak saptanan enfeksiyöz olmayan enflamatuvar hastalıklardır (51).

Solunum allerjenleri: Bitki polenleri, ev tozu akarları, kuş tüyleri, formaldehit soya fasülyesi tozu, hayvan tüyleri, kozmetikler, spreyle, küflerin ürtikere neden oldukları bilinmektedir (34).

Diğer nedenler arasında yer alan sigara, ortopedik-dental implant ve protez, diş dolgularında kullanılan amalgam, alkol KS’de tetikleyici faktörlerdir (53,54).

2.1.6.Patogenez

Ürtiker patogenezinde ani lokal vazodilatasyon, artmış kapiller permeabilite ve plazma salınımı rol oynamaktadır ve oluşumunda immunolojik, nonimmunolojik ve idiyopatik reaksiyonlar yer alır (55,56). Bu reaksiyonların ortak son noktasında derideki mast hücrelerinden histamin ile birlikte serotonin lökotrienler, prostaglandinler, proteazlar, kininler ve trombosit aktifleyici faktör gibi diğer mediyatörler yer alır (57,58).

2.1.6.1.İmmunolojik rtiker:

Otoimmünite ile ilişkili: Kronik idiyopatik ürtiker hastalarının yaklaşık üçte birinde histamin salgılatan otoantikorlar tespit edilmiştir. Bu otoantikorlar, mast hücreleri ve bazofillerin yüksek afiniteli immünglobulin E (IgE) reseptörlerine bağlanarak degranlasyona yol açmaktadır.

İmmünglobulin E bağımlı: Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan bu ürtiker formu alerjik ürtiker olarak da adlandırılmaktadır.

İmmün komplekse bağlı: Ürtikeryal vaskülit ve kan ürünlerine karşı gelişen ürtikeryal reaksiyonlar bu grupta yer almaktadır.

Kompleman bağımlı: Kompleman 1 esterase inhibitör yetmezliğine bağlı gelişen ürtiker bu gruba örnektir.

2.1.6.2.Non-İmmünolojik ürtiker:

Direkt mast hücre degranülasyonuna bağlı: Opiyatlar ve radyokontrast maddeler gibi bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak IgE'den bağımsız mekanizma ile mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonu ile oluşur.

Aspirin, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ve diyetteki azo boyaları, benzoatlar, gıda koruyucuları gibi psödoalerjenlere bağlı: Araşidonik asit metabolizmasındaki değişikliklere ikincil olarak lökotrienlerin artışına bağlı olarak oluştuğu üzerinde durulmaktadır.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine bağlı: Kinin yıkımının engellenmesi sonucu ortaya çıkar.

2.1.6.3.İdiyopatik ürtiker:

Ürtikerli hastaların bir kısmında ürtikerin spesifik etiyolojik nedeni belirlenebilirken, hastaların çoğunda etiyolojik faktör bulunamamaktadır (59).

2.1.7. Histopatoloji

Ürtiker bölgesinden yapılan cilt biyopsilerinde dermal ödem, perivasküler lenfositik infiltrasyon, süperfisial dermisteki küçük venüller ve kapillerlerde dilatasyon, dermal papillalarda genişleme, retelerde yassılaşma ve kollajen liflerde şişme görülür. Dermal infiltratta lenfositlerle birlikte az sayıda eozinofil ve polimorf nükleer lökosit de görülebilir ancak B-lenfositler ve doğal killer hücrelerine rastlanmaz. Ayrıca vasküler endotel üzerinde E-selectin tespit edilmiştir (1).

2.1.8. Klinik Özellikler

Ürtiker lezyonları, ortasında kabarıklık, çevresinde refleks eritemin olduğu farklı büyüklükte olabilen papül ve plaklar şeklindedir. Hastaların çoğunda kaşıntı semptom olarak görülürken bazılarında ise yanma şikayeti vardır. Lezyonlar 24 saat içerisinde herhangi bir iz bırakmadan kaybolur (15). Tüm yaş gruplarında %49 oranında ürtiker ve anjioödem birlikte, %40'ında sadece ürtiker, %11'inde ise sadece anjioödem görülmektedir (8). Anjioödemde daha çok yanma gerginlik ve ağrı gibi semptomlar ön plandadır ve ürtiker lezyonlarına göre daha uzun sürer (15). KSÜ hastalarının yaklaşık %20 kadarında eşlik eden fiziksel ürtiker vardır (61). Uyarılabilir ürtikerlerde ürtikeryal lezyonlar tipik olarak kısa ömürlüdür (birkaç dakika ile saat) ve uyaran ile temastan birkaç dakika sonra ortaya çıkarlar. Geç basınç ürtikerinde ise diğer uyarılabilir ürtikerlerden farklı olarak lezyonlar basınç temasından 4-8 saat sonra gelişir. Uyarılabilir ürtikerlere yaygın ürtiker, anjioödem ve anafilaksin de eşlik edebileceği bilinmelidir (62).

2.1.9. Ürtikerli Hastaya Yaklaşım ve Tanı

Ürtikerli bir hastaya yaklaşımda ilk adım ayrıntılı bir anamnez olmalıdır. Hastaya hastalığın ne zaman başladığı, anjioödem varlığı, lezyonların kalış süresi, kaşıntı, yanma veya ağrının eşlik edip etmediği, fiziksel ürtiker nedenleri, hastanın diğer yakınmaları (halsizlik, ateş, eklem ağrısı vb), tetikleyici faktörler (ilaç alımı yiyecekler, geçirilmiş akut enfeksiyon, stres ve böcek sokması vb.), alerji ve atopi, özgeçmiş ve soygeçmiş, otoimmün hastalık, daha önceki tedaviler, bilinen yan etkiler ve hastalığın hayat kalitesine etkisi sorgulanmalıdır. Ayrıntılı alınan bir anamnezle etyolojik faktör %72- 86 oranında tespit edilebilir (63).

Uzun süre devam eden veya gerilerken iz bırakan lezyonlara eşlik eden halsizlik, ateş, eklem ağrısı varlığı ürtikeryal vaskülit düşündürmeli ve vaskülit yöneltik tetkikler yapılmalıdır.

Otoinflamatuvar hastalıklar olan ailesel soğuk otoinflamatuvar sendromu (FCAS), Muckle Wells sendromu (MWS), neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMID), hiperimmunglobülin D sendromu ya da Schnitzler sendromu ve erişkin başlangıçlı Still hastalığı gibi nadir görülen otoinflamatuvar hastalıklarda bazen ürtikeryal döküntüler en erken ve en belirgin semptom

olabilir. Bu hastalıklarda görülen ürtikeryal lezyonlar daha düz kabarıklıklar ve eritemli yamalar şeklindedir. Lezyonların kalış süresi 24 saate kadar uzayabilir kaşıntıdan çok yanma ve ağrı şikâyetleri ön plandadır. Anjioödem çok nadir görülür.

Ürtikerli hasta akut ürtiker olarak değerlendirildiyse genellikle iyi bir anamnez ve fizik muayene ile etyolojide yer alan faktör belirlenir, gerekmedikçe laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaz. Kronik ürtiker tanısı koyduğumuz hastalarda özellikle lezyonların spontan olarak gelişip gelişmediği belirlenmelidir. Anamnez ve fizik muayene sonrasında tam kan sayımı, sedimantasyon, CRP düzeyleri bakılmalı, ileri incelemelere hastanın izlem verilerine göre daha sonra geçilmelidir.

Tek başına görülebildiği gibi kronik spontan ürtikere de eşlik edebilecek olan fiziksel ürtiker tablolarının da araştırılması gerekmektedir. Nadir olarak hastalarda yalnızca anjioödem görülebilir. Son uzlaş raporu soliter anjioödem tabloları da ürtiker yelpazesi içerisinde değerlendirilmiştir.

Özellikle orta ve ileri yaştaki izole anjioödem olgularında ACE inhibitörü kullanımı akla gelmelidir. Aspirin, NSAID, oral kontraseptifler, narkotikler interferon alfa ve IL-2'nin de izole anjioödeme yol açabileceği unutulmamalıdır. Genç hastada tekrarlayan anjioödem atakları, aile öyküsü ve karın ağrısı varsa herediter anjiyoödem açısından C4, C1 esterase inhibitörü düzey ve aktivitesi çalışılmalıdır. Ayrıca otoimmün ya da lenfoproliferatif hastalıklara eşlik edebilen edinsel anjioödem ve hiçbir neden bulunmayan idiyopatik anjioödem tabloları da vardır (64).

Tüm hastalarda	Seçilmiş hastalarda	
Anamnez	Tam kan sayımı	Tiroid mikrozomal ve peroksidaz antikorları
Fizik muayene	Eritrosit sedimentasyon hızı	Prick test
Fiziksel ürtiker için provakasyon testleri	İdrar tahlili	Spesifik IgE
		Radyoallergosorbent test
	Biyokimyasal testler	CH50
	Dışkıda parazit aranması	Kriyoproteinler
	Anti nükleer antikor	C1- inhibitör düzeyi
	Hepatit B ve C	Otolog serum deri testi

Tablo 3: Kronik ürtikerde kullanılan tanısal testler

Otolog serum deri testi: OSDT için, hastadan 5cc venöz kan alınır ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletilir. On beş dakika süreyle 500 g santrifüj ile serum ayrılır. Alkolle silinip temizlenmiş ön kol iç yüzlerine, insülin ya da tüberkülin enjektörüyle ve enjektörün uç açıklığı aşağı bakacak biçimde, 45 derecelik açıyla, deri hafif gerildikten sonra, 0,05 ml otolog serum İD yoldan verilir. Uygulama bölgesinde ürtikeryel lezyon ya da lezyonlar varsa, bu lezyonlara yakın uygulama yapılmamalı ve sonuçların değerlendirilmesinde buna dikkat edilmelidir. Antijenle birlikte, negatif kontrol olarak (aynı dozda) steril serum fizyolojik aynı şekilde uygulanır. Kola 4 cm aralıkla otolog serum ve serum fizyolojik uygulanır ve yarım saat sonra değerlendirilir. Günümüzde, uygulamadan 30 dakika sonra negatif kontrolden 1,5 mm ya da daha büyük ve kırmızı (eritemli) bir ürtikeryal papül oluşumu varsa test pozitif olarak değerlendirilir (65).

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

UVA: Ultraviyole A, UVB: Ultraviyole B

Tablo 4: Uyarılabilir ürtikerlerde deri testleri

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Ürtiker ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar aşağıdaki tabloda verilmiştir

Dermatolojik hastalıklar

- | | |
|--|--|
| - Ürtikeryal vaskülit | - Anaflaksi |
| - Herediter/kazanılmış anjioödem ve bradikinin aracılı diğer anjioödem tabloları | - Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus |
| - Mastositozlar | - Dermatitis herpetiformis |
| - Hipereozinofilik sendrom | - Böcek ısırıkları |
| - Figüre eritemler | - Polimorf ışık erüpsiyonu |
| - Eritema multiforme | - Wells sendromu |
| - Büllöz pemfigoid / herpes gestasyones | - Otoimmün progesteron dermatiti |
| | - PUPPP |

Oto-enflamatuvar hastalık grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar

1. Edinsel

- Ailevi Akdeniz ateşi
- Hiper IgD sendromu
- TRAPS
- Kriyopirinopatiler
- FCAS
- Muckle-Wells sendromu
- NOMID

2.Kalıtsal

- Schnitzler sendromu

Sitokinlerle ilişkili anjioödem sendromları

- Eozinofilili epizodik anjioödem (Gleich sendromu)
- Eozinofilili epizodik olmayan anjioödem
- NERDS
- İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu)

IgD: İmmünoglobulin D, PUPPP: Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, TRAPS:

Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom, FCAS: Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom, NOMID: Yenidoğan başlangıçlı multi sistem

Tablo 5: Kronik ürtiker ayırıcı tanısı

2.1.11.Ürtiker hastalarının yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Kronik deri hastalıkları kaşıntı, görünüş ve tedaviye bağlı kısıtlanmalar gibi farklı yollarla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde değişikliklere neden olur. Farklı deri hastalıkları muhtemelen farklı etkilerle günlük fonksiyonlar, meslek, boş zaman, psikolojik durum ve sosyal yaşam gibi yaşam kalitesinin çeşitli komponentleri üzerine etkili olur (66).

Ürtiker ve/veya anjioödemli hastalar kaşıntıdan başka rahatsızlıklara da sahiptir. Kaşıntı uyku siklusunda değişikliklerin yanı sıra yaşam kalitesi çalışmalarında tanımlanan diğer faktörlere de zemin hazırlar. Bu şikâyetler içinde antihistaminiklere bağlı yorgunluk, ilaçlar ve kaşıntıya bağlı uyku kalitesinde bozukluk, tekrarlayan ağrı sendromları ve kaşıntıdan kaynaklanan uykusuzluk gibi bazı şikâyetler psikiyatrik semptomlar gelişmesine yol açar (10).

Dermatolojide yaşam kalitesi ile ilgili dermatolojiye özgü testler içerisinde en önemli ve yaygın olarak kullanılanı Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi (DLQI=Dermatology Life Quality Index)'dir. DYKİ; basit, kısa, anlaşılır, hastalara yönelik bir anket formu olup, günlük rutin klinik çalışmalarda kullanılabilmektedir. DYKİ; semptomlar, hastanın hissettikleri, günlük aktivite, boş zamanını değerlendirme, okul, iş hayatı, kişisel ilişkiler, tedavi temeline dayandırılarak düzenlenmiş olup, 4 muhtemel cevabın olduğu toplam 10 soru içermektedir. Verilen cevaplara göre ilgisi yok ve hiç yok=0, hafif=1, çok=2, oldukça fazla=3 olarak puanlandırıldı. Toplam puan 0-30 değerleri arasında değişmektedir (67). DYKİ, 0-1=hastanın hayat kalitesi etkilenmemiş, 2-5=hafif düzeyde etkilenmiş, 6-10=orta düzeyde etkilenmiş, 11-20=ağır düzeyde etkilenmiş, 21-30=çok ağır düzeyde etkilenmiş olarak değerlendirildi (68).

2.1.12.Ürtiker Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

Hastalık şiddetini değerlendirmek için 'Ürtiker Aktivite Skoru' kullanılmaktadır bu skorlamada kızarıklık şiddeti ve kabarıklık sayısı günlük olarak not edilmektedir. Ürtikeryal plak sayısı (plak sayısı skoru; 0=yok,1=20'den az, 2=20-50 arası, 3=50'den çok) ve kaşıntı şiddetinin (kaşıntı skoru; 0=kaşıntı yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) skorlarının toplanmasıyla derecelendirilmektedir. Toplam skor 0-6 arasında değişmektedir (69). ÜAS7 yedi günlük ürtiker aktivite

skoru toplamıdır ve minimum: 0 maksimum: 42 değerleri arasındadır. $\dot{U}AS7 \leq 6$ iyi kontrollü, 7-15 arası hafif, 16-27 arası orta ve 28-42 arası olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilir (70).

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20'den az)	Hafif (kaşıntı var ama rahatsız etmiyor)
2	Orta (20 –50)	Orta (sıkıntı yaratıyor ama günlük aktiviteyi ve uykuyu etkilemiyor)
3	Şiddetli (>50'den fazla)	Şiddetli (şiddetli kaşıntı, günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)

Tablo 6: Ürtiker Aktivite Skoru değerlendirme tablosu

2.1.13.Tedavi

Ürtikerde öncelikli tedavi, diğer tüm mast hücreli alerjik hastalıklarda olduğu gibi tetikleyici faktörlerin tespit edilmesi ve bunların ortadan kaldırılmasıdır. Ancak bu tetikleyici faktörlerin belirlenmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu aşamada mast hücrelerinden mediyatör salınmasının veya bu mediyatörlerin hedef dokulardaki etkilerinin engellenmesi tedavi prensibini oluşturmaktadır (64). AÜ'de tetikleyici faktör sıklıkla bellidir. Kronikleşen ürtikerde ise hem nedenin saptanması hem de saptanan bir neden bulunursa bunun ortadan kaldırılması güç olabilir (71). Etiyolojik araştırma yapılırken gecikmeden semptomatik tedavi başlanması önerilmektedir. Ürtikeri tetikleyebilecek ya da alevlendirebilecek etmenlerden sakınılması konusunda tüm ürtiker hastaları uyarılmalıdır.

Genel önlemler şunlardır:

Fiziksel tetikleyiciler: Yoğun egzersizden ve sıcak ortamdan kaçınılmalıdır. Özellikle dermografik ürtikerde olmak üzere sıkı ve dar kıyafetler giyilmemeli ve

keselenme, sert kurulanma gibi eylemler yasaklanmalıdır. Uyarılabilir  rtikerlerde tolerans geliştirme yöntemleri hem pratik olmaması hem de anafilaksi riskinden dolayı önerilmez.

Gıdalar: IgE aracılı ürtikerde sorumlu gıdanın diyetten çıkarılması durumunda lezyonlar 24-48 saat içinde kaybolmaktadır. Ps doalerjenlerin etken olduğu hastalarda ise 4 haftalık bir eliminasyon diyeti önerilir (15,72). Klinik düzelme gıda kesildikten en erken 2-3 hafta sonra görülür. Alkol tüketilmemesi önerilir (73).

 la lar: Aspirin, diğer NSAID, ACE inhibitörleri, kodein ve morfin gibi narkotikler ürtikeri tetikleyebileceğinden önerilmez.

Yorgunluk, stres: Hastaların fiziksel yorgunluk ve emosyonel stresten mümkün olduğunca uzak durmaları önerilmelidir (74).

Diğer: Sigara dumanı, ev tozu akarları, polenler, k f ve sporlar, premenstrüel dönemin alevlenmelere neden olabileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir (75).

2.1.13.1.Farmakolojik tedavi

Akut ve kronik ürtiker gelişimindeki anahtar mediyatör derideki mast hücrelerinden salınan histamindir. Derinin endotel hücrelerinde yerleşmiş olan histamin reseptörlerinin aktivasyonu sonucu vazodilatasyon (eritem) ve vasküler geçirgenlikte artış ( dem) meydana gelir. Ürtiker patofizyolojisinde yer alan histamin reseptörleri H1, H2, H4 reseptörleridir. Kaşıntının H1 ve H4 reseptörleri aracılığıyla oluştuğu; derinin kan damarlarındaki H2 reseptörlerinin aktivasyonu ile de eritem ve flaşing oluşmaktadır (76). Mast hücrelerine yönelik tedavi hücrelerden mediyatör sentez ve salınımının inhibisyonunu içerir. Kalsiyum ve siklik nükleotid seviyelerinin modülasyonu veya membran stabilizasyonu ile salınım bloke edilebilir (1).

Antihistaminikler: Dünyada ilk kullanılan antihistaminik olan mepiramin (neoantegran) ve yine dünyada ilk kez antiallerjik özellikleri bilimsel olarak gösterilen difenhidramin hidroklorid ile aynı kökenlidir. Antihistaminikler H1 reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanmakta ve histaminin ‘agonist’ etkisini engellemektedir, yani afferent C lifleri  zerindeki H1 reseptörlerine bağlanarak

histaminin oluşturacağı kaşıntıya, postkapiller venüllerin düz kasları üzerindeki H1 reseptörlerine bağlanarak da damar geğerigenliğinin artmasına, eksüdasyona ve ödeme engel olmaktadır.

Ayrıca mast hücresi ve bazofillerden inflamatuvar mediyatörlerin (histamin, PGD2, LTC4, kinin, triptaz) salınımını, kemokinlerin (PAF, IL-8 ve RANTES) salınımı ile LTB4 ECP salınımı ve ICAM-I ekspresyonunu azaltarak eksüdasyona engel olmaktadır. Antihistaminikler oral olarak alındıklarında iyi absorbe olurlar ve vücutta atılımları iki yolla olmaktadır.

- Karaciğer ve gastrointestinal kanaldaki sitokrom P450 sisteminde metabolize olarak: Astemizol, klorfeniramin, ebastine, hidroksizin loratadine ve mizolastine bu yolla elimine edilir.
- Setrizin ve feksofenadin ise idrar ve/veya dışkı ile değerışmeden atılırlar yani metabolize olmazlar. Antistaminikler oral yolla tek doz alındıktan sonra 1-2 saat içersinde yeterli H 1 reseptör blokajı sağlamaktadır (77).

Antistaminikler kimyasal yapılarına göre altı gruba ayrılmaktadır.

- Etanolaminler: Difenhidramin, klemastin
- Alkilaminler: Klorfeniramin, triprolidin, akrivastin.
- Piperidinler: Siproheptadin, mizolastin, loratadin, feksofenadin, ebastin, astemizol.
- Fenotiazinler: Promethazine, metdilazin.
- Piperazinler: Hidroksizin, setirizin, siklizin, meklizin, bukizin, oksatomide
- Etilendiaminler: Antazolin, pirilamin, tripelenamin

Günümüzde fonksiyonel bir yaklaşımla 'birinci kuşak veya sedatif AH' ve 'ikinci kuşak veya non-sedatif AH' olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (76). Birinci kuşak antihistaminikler lipofilik yapıda olup kan-beyin bariyerini kolayca geğer ve belirgin derecede sedatif ve antikolinerjik yan etki oluştururlar. İkinci kuşak antihistaminikler ise lipofobik yapıdadırlar. Kan-beyin bariyerini geçemezler. Dolayısıyla birinci kuşak antistaminiklerde görülen yan etkiler bunlarda görülmez ya da çok hafif görülür.

Kronik  rtikerde optimal etkinliği sağlamak için ihtiyaç halinde düzensiz verilmek yerine H1 antagonistlerin belirli periyotlarda düzenli bir şekilde verilmesi  onerilmektedir. H1 antagonistlerin fiziksel ürtikere etkinliği konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Klasik H1 antagonistleri kar/zarar dengesi çok iyi olmamasına ve eliminasyon yarı ömürleri çok uzun olmasına rağmen geleneksel olarak ürtiker tedavisinde halen günde 3-4 kez kullanılmaktadır. Ürtiker tedavisinde klasik H1 antagonistlerin kombinasyonu veya klasik-yeni antihistaminiklerin kombinasyonu birçok dermatolog tarafından kullanılmakta ve  onerilmektedir. Bu rejimler henüz ciddi bir şekilde randomize prospektif, çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir. Ancak prospektif randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda yeni H1 antagonistlerin klasikler kadar etkili olduğu ancak daha az sedasyon yaptığı kanıtlanmıştır (77).

Birinci kuşak AH'lerin çok çeşitli yan etkileri vardır ve standart dozlarda bile merkezi sinir sistemi ile ilgili yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bunlar somnolans, REM uykusunda bozukluk, bilişsel ve psikomotor işlevlerde bozulma sersemlik, yorgunluk, baş ağrısı, epilepsi, halüsinasyonlar ve diskineziler sayılabilir. Ayrıca antikolinerjik yan etkiler olan kuru ağız, görme bozukluğu ve idrar yapmada disfonksiyonun yanı sıra sarılık, pansitopeni, iştah artışı ve kilo alımı gibi yan etkiler de görülebilir. İkinci kuşak AH'ler H1 reseptörlerine yüksek oranda spesifite gösterir ve düşük lipofilik özellikleri nedeniyle MSS'ye çok az geçerler. Dolayısıyla antikolinerjik ve seratonerjik yan etkileri oldukça azdır. Özellikle feksofenadinin günlük 360 mg/gün gibi yüksek dozlarda dahi sedatif etkisi oldukça az olup pilotlar gibi yüksek dikkat düzeyi gereken mesleklerde tercih edilebilecek en önemli ilaçtır. Bu grup içersinde standart dozlarda dahi sedasyon yapabilen ilaçlar ise setirizin ve loratadindir

Kardiyak iyon akışı ve kalsiyum salınımıyla etkileşerek QT uzaması ve ciddi ventriküler aritmi yapan ve kullanımdan kalkan astemizol ve terfenadin dışında güncel AH'ler hem terapötik hem de supratherapotik dozlarda bile kardiyak toksisiteye yol açtığı gözlenmemiştir.

H2 Antihistaminikler: Literatürde kronik ürtiker tedavisinde 1. ve 2. kuşak H1-AH'lerin H2-AH'lerle kombinasyonunun, tek başına H1-AH tedavisine göre daha

etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu etkinlik, farmakolojik etkileşim sonucu H1-AH'lerin serum seviyelerinin artışına bağlanmıştır. Bu çalışmalarda genellikle simetidin kullanılmıştır ve simetidin 1. kuşak H1-AH'lerin metabolize olduğu hepatik sitokrom p450 izoenzimini inhibe etme özelliği vardır.

H1-AH'ler ranitidinle kombine edildiği çalışmalardaki veriler ise çelişkilidir (76). Zuberbier ve ark.'larının yayınladığı güncel ürtiker kılavuzunda tedavi algoritmasında H2-AH'ler yer almamaktadır (15). Trisiklik bir antidepresan olan doksepin, çok kuvvetli H1 ve H2 antagonist özelliği taşımaktadır. Uyku bozukluğu ile giden olgularda kullanılabilir (5). Benzosikloheptadin derivesi olan ketotifen de H1 antihistaminik etkisi ve kalsiyum kanal blokajı ile mast hücrelerinden histamin salınımını engeller (29).

Lökotrien antagonistleri: Lökotrien antagonistleri, potent pro-inflamatuar mediyatörler olan ve ürtiker fizyopatolojisinde rol oynayan sistemik lökotrienlerin etkilerini baskılamaktadırlar. KS, indüklenebilir ürtikerler olan dermografizm soğuk ürtiker, solar ürtiker ve geç basınç ürtikerinde antihistaminiklerle kombinasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir.

Yetişkinlerde kullanılan dozlar montelukast için 10 mg/gün, zafirlukast için 2x20mg/gün olarak önerilmektedir. rtikerde uzun dönem kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamakla birlikte kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında 2 yıla kadar kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. LTRA'lar iyi tolere edilen ilaçlardır, bilinen yan etkileri baş ağrısı, abdominal ağrı, dispepsi, öksürük, bulantı diyare, alanin aminotransferaz/aspartat aminotransferaz yükseklikleri olmakla birlikte bu yan etkilerin plaseboyla benzer olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Gebelik kategorisi B'dir ancak etkinlik ve güvenirliğine ilişkin daha geniş ve kapsamlı çalışmalar yapılana kadar gerekmedikçe gebelikte kullanılmamaları önerilmektedir (78,79).

Siklosporin: Siklosporin bir kalsinrin inhibitörü olup, mast hücrelerinden ve benzer hücrelerden lökotrien C4 ve histaminin kalsiyum bağımlı salınımını ve bu mediyatrlere yanıtı azalttığı gösterilmiştir (80). Ayrıca anti T lenfosit aktivitesi olduğu bilinmektedir. TNF-alfa ve nötrofil birikimini azalttığı da çalışmalarla gösterilmiştir (81). Yetişkinler için 200 mg/gün dozunda önerilmektedir (3-3,5 mg

/kg/gün). Doz her seferinde aylık 50 mg azaltılarak günlük 100 mg'a düşürülür daha sonra her ay 25 mg azaltılır. 3-6 ay boyunca kullanılır.

Dört randomize kontrollü çift kör çalışma, 20 yıldan beri yayınlanan vaka serileri ve vaka raporları, antihistaminiklere dirençli KÜ olgularında siklosporin ve antihistaminiklerin kombinasyonunun etkili olduğunu desteklemektedir (82,83). Klinik yanıt oranları %64-95 arasındadır. Semptomlar genellikle tedavinin ilk iki haftasında düzelir. Tedavi süresi tamamlandığında hastaların %50'sinde 9 ay süren remisyon sağlanabilir. Bununla birlikte, bazı hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra relapslar görülebilir. Bu durumda, tedaviye 1,5-2 mg/kg/gün dozunda devam edilebilir (84).

Düşük dozda (2,5mg/kg/gün) siklosporinin, dermografik ürtikeri olan altı hastada 8 aydan uzun süre kullanıldığında semptomları baskıladığı gösterilmiştir (85). Ayrıca, soğuk ürtiker ve solar ürtikerde de etkili bulunmuştur (84). Yan etki riski, tedavi süresi ile ilişkilidir. Karaciğer ve böbrek hasarı, hipertansiyon hirsutizm ve irreversibl gingival hiperplaziye yol açabilir. Tedavi başlangıcında ve her 4-6 haftada bir üre, kreatin, idrar tetkiki ve tansiyon kontrolü gerekmektedir. FDA tarafından gebelik kategorisi C olarak belirlenmiştir (83).

Omalizumab: Rekombinant humanize monoklonal antikor yapısındaki omalizumab İmmünglobulin E'nin (IgE) yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) bağlanma bölgesindeki Cε3 alanına selektif şekilde bağlanarak etkisini göstermektedir (85,86). Sirkülasyondaki serbest IgE'ye bağlanan bu antikor, mast hücre ve bazofile bağlanmış olan IgE'ye veya IgG'ye bağlanmaz. Kan ve interstisyel boşluktaki serbest IgE'yi bağlar, mast hücre fonksiyonlarını azaltır ve eozinofil apoptozisini tetikler. Bazofillerden sitokin salınımını ve immün hücrelerin dokuya göçünü azaltır.

Omalizumabın etkisini serbest IgE seviyesinin %10'un altına inmesi; serbest IgE'deki hızlı düşüş ile mast hücre ve bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörünün (FcεRI) down regülasyonu yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (89,90).

Kronik spontan ürtikerli olguların %50'sinden fazlasında tiroid peroksidaza karşı otoreaktivite gösteren IgE yapıda antikorlar saptanmıştır (91). Bu antikorlara

ek olarak başka IgE tipinde otoantikörlerin olabileceği de düşünülmektedir. Bu nedenle omalizumab tedavisinin serbest IgE düzeyinde azalmaya neden olmasının yanında IgE yapısındaki otoantikörleri de azaltarak etkili olabileceği ileri sürülmüştür (89). 6 ay boyunca her 28 günde bir subkutan olarak 300 mg dozunda kullanılır. Daha sonra tedaviye ara verilir ve hasta değerlendirilir semptomlar devam ederse tedaviye aynı şekilde devam edilir.

Omalizumab için onay ve kılavuz önerileri, 1.000'in üzerinde hasta (XCUISITE, MYSTIQUE, ASTERIA I, ASTERIA II ve GLACIAL) ile yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır (92,93). Bu çalışmalarda plasebo ile benzer güvenlik profiline sahip olduğu belirlenmiştir. Klinik iyileşme ilk dozun uygulanmasından bir hafta sonra veya dört hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Omalizumab, on iki yaşın üzerindeki hastalarda ve H1 antihistaminiklere yanıtız KSÜ tedavisinde kombine kullanımı hem Avrupa hem de Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan tek tedavi seçeneğidir.

Omalizumabın etkisi sadece otoimmün ürtikerde değil fiziksel, kolinerjik ve diğer ürtiker formlarında da gösterilmiştir. Hastaların %80'inden fazlasında etkilidir. Tedavi edici bir ajan değildir, nüks tedavinin kesilmesinden sonra 10 hafta içinde sık görülür. Bu nedenle hastalık devam ettiği sürece ilacın kesilmemesi önerilmektedir. Tedavi kesildikten sonra akut alevlenme görülmez, klinik semptomların geri dönüşü yavaştır. Omalizumabın yeniden başlatıldığı hastaların %90'ında ilk 4 hafta içinde tekrar kontrol sağlanabilir (94). 6 ay boyunca 300 mg omalizumab verildikten sonra yanıt alınamazsa doz 450 mg veya 600mg'a çıkarılabilir. 3 ay boyunca 600 mg omalizumab tedavisine cevap vermeyen hastalar omalizumaba dirençli kabul edilir.

Olguların %3'ünde baş ağrısı, üst karın ağrısı, ishal, enjeksiyon yerinde ödem, eritem, ağrı ve kaşıntı görülebilir. Tedaviden önce ve tedavi sırasında hiçbir laboratuvar testi gerekmez. İlk 3 enjeksiyonda 2 saat daha sonraki enjeksiyonlarda 30 dakika takip önerilmektedir. Kronik ürtiker endikasyonunda gebelikte kullanımına dair deneyim yoktur. Gebelik kategorisi B olarak belirlenmiştir.

Sistemik steroidler: Sistemik steroidler hem akut, hem de KÜ'de kısa sürede semptomların kontrolünü sağlamak için kullanılabilmeyle birlikte bilimsel kanıt değeri düşüktür (95). Antihistaminiklere dirençli KÜ'de 20-25 mg/günaşırı veya

10-12,5 mg/gün başlanıp tedaviye cevap alındığında doz haftada 1 mg azaltılarak 3 ay devam şeklinde protokol de önerilmektedir (96). Şiddetli seyreden akut ürtiker ya da kronik ürtikerin akut alevlenme döneminde oral H1 antihistaminik ile birlikte 3-5gün süre ile 20-50mg/gün ya da 0,5mg/kg/gün dozunda prednizolon kullanılabilir (9). Bununla birlikte, uzun süreli kortikosteroid tedavisiyle ilişkili ciddi yan etkiler görüldüğünden, sistemik steroidlerin, diğer tüm tedaviler başarısız olduğunda ya da acil bir durum olduğunda, sadece akut alevlenmeleri yönetmek için kısa bir süre için dikkatli bir şekilde kullanılması önerilmektedir (97).

Diğer tedaviler:

H2 blokerler: Bir sistematik Cochrane derlemesi, KÜ hastalarındaki H1 ve H2 antihistaminik kombinasyonlarının tek başına H1-antihistaminiklere göre daha iyi yanıt alındığını bildirmiştir ancak bu zayıf kanıt düzeyindedir (98). Çoğu randomize kontrollü çalışmalar ve diğer vaka sunumları, H2-antihistaminiklerin eklenmesinin yararı ile ilgili çelişkili sonuçlar vermektedir (99). Bu nedenle KÜ’de H2-bloker kullanımı önerilmemektedir.

Anti-inflamatuar ilaçlar: Dapson, sülfasalazin, hidroksiklorokin ve kolşisin kullanılabilir ancak bu çalışmaların etkinlikle ilgili kanıt düzeyleri düşüktür.

İmmünsüpresif ilaçlar: Metotreksat, siklofosfamid, takrolimus, mikofenolat mofetilin etkinlikle ilgili olarak kanıt düzeyleri düşüktür.

İntravenöz immüoglobülin: KSÜ, geç basınç ürtikeri ve solar ürtikerde etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır. Diğer tedavilere dirençli olgularda denenebilir.

Antikoagülan tedavi (varfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin): Olgu serileri şeklinde bildirilen vakalarda özellikle D-dimer seviyeleri yüksek olan ve standart tedavilere dirençli olgularda denenebileceği belirtilmiştir (95).

Ultraviyole tedavisi: PUVA ve darbant UVB’nin etkili olduğu ve etki yönünden aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Aydoğan ve ark.’nın çalışmalarında antihistaminige dirençli kronik ürtikerli hastaların %45’i tam, %22’si anlamlı derecede, %31’i ise orta derecede dar bant UVB tedavisine cevap vermiştir.

Otolog Tam Kan veya Serum Tedavisi: Kocatürk ve arkadaşları 88 kronik ürtiker tanılı hastaya haftalık otolog kan veya serum enjekte etmişler. Her iki grupta da plaseboya göre anlamlı derecede iyileşme görülmüş. Ancak bu konuda yeni çalışmalar gerekmektedir.

Helikobakter pilori eradikasyonu: Helikobakter pilori ile KÜ ilişkisi eskiden beri bildirilmektedir. Yeni yapılan meta-analitik çalışmalarda hem iyileştirici hem de hastalığı tetikleyici etkisi olduğu bildirilmiştir.

Psödoalerjen diyet: Kronik ürtiker tedavisinde psödoalerjik diyetin %27-%95 oranında etkili olduğu gösterilmiştir (96).

TNF- α blokerleri: KSÜ tedavisinde etkili olduğuna dair veriler olmakla birlikte kanıt düzeyleri düşüktür (95).

D Vitamini: D vitamininin immün sistem üzerinde birçok etkisi bulunmaktadır. Antihistaminiğe dirençli kronik ürtikerli bir hastaya D vitamini yetmezliği için D vitamini başlanmış, hastanın ürtikeryal lezyonlarının gerilediği görülmüştür (96).

Tiroid: Son zamanlarda standart tedavilere dirençli ve tiroid otoimmünitesi saptanmış hastalara levotiroksin verilmesi önerilmektedir (100).

Danazol ve Stanazolol: Anabolizan androjenlerden olan danazol ve stanazololun etki mekanizması proteaz inhibitör seviyesini arttırmak şeklindedir. Kortikosteroidlerle sinerjistik etkileri vardır. Stanazololun soğuk ürtiker, danazolun ise kolinerjik ürtiker üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Karaciğer toksisitesi ve virilizan yan etkileri dezavantajları olup kullanımını sınırlamaktadır (5).

2.1.13.2.Akut Ürtiker Tedavisi

Akut ürtikerin tedavisinde ilk basamak nedenin tespiti ve hastadan uzaklaştırılmasıdır. Sonraki aşamada oral H1 antihistaminiklerin 1-4x1/gün dozunda başlanması ve 3 hafta kadar kullanılmasıdır. Eğer şiddetli bir tablo söz konusu ise oral H1 antihistaminiklerle birlikte 3-5 gün süre ile 20-50mg/gün veya 0,5 mg/kg/gün dozunda prednizolon kullanılır. Anjioödem eşlik ettiği veya anafilaksi durumunda ise 1/1000'lik adrenalin 0,3-0,5mg dozunda deltoide İM olarak uygulanmalıdır (101).

2.1.13.3.Kronik Ürtiker Tedavisi

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016'da belirlenen kronik ürtiker tedavi algoritması aşağıdaki gibidir.

Standart dozda antihistaminik başlanır



1-2 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa
mevcut antihistaminik dozu 4 katına kadar arttırılır



1-2 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa
son kullanılan dozda başka bir antihistaminik geçilir



1-2 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa
tedaviye omalizumab eklenir



24 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa
omalizumab dozu arttırılabilir, siklosporine geçiş yapılabilir
veya mevcut tedaviye eklenir



12 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa
diğer ajanlar denenebilir.

Seçili olgularda antihistaminik ve omalizumab tedavilerini içeren basamaklarda LTRA'lar eklenebilir. Atak sırasında 10 günü geçmeyecek şekilde 0,5-1mg/kg prednizolon veya eşleğinde sistemik steroid verilebilir.

2.1.13.4 Özel Durumlarda Ürtiker Tedavisi

Çocuklarda ürtiker tedavisi: AÜ çocuklarda daha sık görülmekte ve etyolojide enfeksiyonların sıklıkla rol oynadığı düşünülmektedir. Streptococcus ve staphylococcus ile ilgili üst solunum yolu enfeksiyonları, farenjit, sinüzit çocuklarda AÜ'ye neden olmakla birlikte, nadiren KÜ'ye neden olabilir. Yeni kuşak H1 antihistaminiklerin uzun dönem güvenlik profilleri daha iyi olduğundan ürtiker tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Birinci kuşak H1-

antihistaminiklerin sedasyon etkisi yüksek olup, psikomotor fonksiyonları üzerine de olumsuz etkileri olduğundan kullanılmamaları önerilmektedir. Çocuklarda önerilen ve ülkemizde onaylanmış antihistaminikler şunlardır: setirizin, loratidin, levosetirizin desloratadin, feksofenadin ve rupatadindir.

Standart dozlara yeterli cevap vermeyen ürtikerli çocuk hastalarda antihistaminik dozları hastanın yaş ve kilosu dikkate alınarak 2-4 katına kadar çıkılabilir. Çocuklarda bu doz artırımına yönelik güvenlik çalışmaları olmamakla birlikte bazı kılavuzlarda önerilmektedir.

LTRA, siklosporin ve omalizumab kullanımı ile ilgili çocuk hastalarda çalışmalar bulunmamaktadır ancak yetişkinlerdeki kullanım göz önüne alındığında bu ajanlar antihistaminiklerle birlikte kullanılabilir. Montelukast 2 yaş ve üzeri çocuklarda astım ve allerjik rinit tedavisinde 4mg/gün dozda kullanılmaktadır, ürtiker tedavisinde ise onaylanmamıştır. Omalizumab ise 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda 150-300mg/ay dozda kullanılabilir. İlacın uygulanması ve takibi yetişkinlerdeki ile aynıdır. Siklosporin ise antihistaminik tedavisine yanıtız çocuk hastalarda kullanıldığında etkili olduğu görülmüştür. Yaygın ve dirençli ürtiker veya anjioödem varlığında 10 günü geçmeyecek şekilde kortikosteroidler kullanılabilir.

Gebelik ve laktasyon döneminde ürtiker tedavisi: Gebelikte ve özellikle ilk trimesterde sistemik ilaç kullanılmaması önerilmekle birlikte şiddetli ve tedavi gerektiren durumlarda, kar-zarar oranı gözetilerek tedaviye karar verilir. Son tedavi kılavuzlarında gebelikte ürtiker tedavisinde önerilen klasik algoritmanın uygulanabileceği belirtilmiştir. Bu kılavuza göre ilk tedavi seçeneği sistemik antihistaminiklerdir. Klorfeniraminin gebelikte kullanımının güvenli olduğu ve konjenital anomali riskini arttırmadığı bilinmektedir. Klorfeniramin, loratadin, setirizin ve levosetirizin için gebelik kategorisi B olarak belirlenmiştir. Diğer tüm antihistaminiklerde ise gebelik kategorisi C'dir. Sedatif etkili birinci kuşak antihistaminiklerin hemen doğum öncesi kullanılmaları bebekte solunum depresyonuna yol açması nedeniyle sakıncalıdır. Bu nedenle yeni kılavuzların tümünde, ürtikerli gebe hastaların tedavisinde yeni kuşak antihistaminiklerin daha güvenilir olduğu vurgulanmaktadır. Anne sütünde oldukça düşük miktarlarda

saptandığı için, emzirme dönemindeki kadın hastaların ürtiker tedavisinde loratadin ve setirizin tercih edilebilir (95).

2.1.14 Kronik Ürtiker Hastalarında Uyku Kalitesi ve Değerlendirilmesi

Uyku insan yaşamının yaklaşık üçte birini kaplayan aktif bir süreçtir bununla birlikte dermatolojik hastalıkların uyku ile ilişkisinin araştırıldığı çok az çalışma bulunmaktadır (102). Dermatolojik hastalıklarla birlikte olan uyku bozukluğu, hastanın yaşam kalitesini anlamlı düzeyde bozabilir ve ciddi bir psikopatoloji ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca uyku yoksunluğu ve uyku apnesi gibi bazı uyku ile ilişkili patolojiler de altta yatan dermatolojik hastalıkları şiddetlendirebilir (103).

Klinik olarak uyku ile dermatolojik hastalıklar arasında çeşitli seviyelerde ilişki tespit edilmiştir. Termoregülasyon ve uyku başlangıcı gibi normal uyku fizyolojisinde derinin rolü bulunmaktadır. Pruritus, hiperhidroz, termoregülasyon bozukluğu gibi kutanöz semptomlar uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkilidir. Uykusuzluk, uyku apnesi, uyku yoksunluğu ve sirkadiyen ritim bozuklukları gibi birincil uyku bozukluklarının da dermatolojik bozukluklar üzerinde olumsuz etkileri vardır. Uyku ile ilgili şikâyetlerle ilişkili olan bazı dermatolojik hastalıkların majör depresif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklarla komorbiditesi vardır (104).

Yavaş dalga uykusu (derin uyku) immün sistem aktivasyonunu azaltıcı rol oynarken, uyku yoksunluğu immün sistemi aktive ederek IL-1, IL-6, TNF- α , lökosit, NK ve monosit hücrelerinde artışa yol açar (105).

Histamin mast hücreleri tarafından salınır ve pruritus, kutanöz ağrı, vazodilatasyon, plazma eksüdasyonu ve ödem oluşumuna neden olur. Kan-beyin bariyerini geçen klasik birinci kuşak H1 antihistaminiklerin neden olduğu sedasyon histaminin uyanmayı teşvik edici bir madde olduğunu gösteren ilk belirtilerden biridir (10).

Kronik ürtiker patofizyolojisinde mast hücreleri primer efektör hücrelerdir (106). Mast hücre aktivasyonu sonrası histamin ile birlikte tümör nekroz faktörü (TNF)- α , serotonin, proteazlar ve proteoglikanlar hemen salınırken 6 ila 24 saat

arasında ise IL-1 ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin etkileri başlamış olur (107).

Tüm bu faktörlerin uyku üzerine etkileri göz önünde bulundurulduğunda kronik ürtikerde de diğer kronik dermatolojik hastalıklarda olduğu gibi uyku bozukluğu görülebilir.

Hastaların uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılan Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Ağargün ve ark. tarafından 1996 yılında Türkçe'ye uyarlanmıştır. PUKİ, bir önceki ayın uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren 24 sorudan oluşur, 19 soru hasta tarafından, 5 soru ise eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanacak sorulardır. Ölçeğin puanlanan 18 sorusu 7 bileşenden oluşur. Bu bileşenler subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğundan oluşmaktadır. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir ve 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını verir. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Toplam puanın 5'ten büyük olması 'kötü uyku kalitesini' gösterir (108).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

‘Kronik ürtiker hastalarında uyku kalitesi’ isimli çalışmaya 2017 yılının Ekim ayı ile 2018 yılının Şubat ayı arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve dermatoloji kliniğinde yatarak tedavi gören 18- 65 yaş aralığındaki her cinsiyetten, öykü, fizik muayene ve aktif lezyonu olmayan hastaların ise lezyonlarına ilişkin önceki fotoğrafları değerlendirilerek kronik ürtiker tanısı konan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan 70 hasta ve kontrol grubu olarak gönüllü 67 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan 13.10.2017 tarihli 18 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı.

Hastalar ve kontrol grubu için hazırlanan formlarda yaş, cinsiyet, medeni durum, sigara kullanımı, iş durumu, yaşadığı yer, kronik hastalık varlığı gibi sosyo-demografik bilgiler kaydedildi. Hasta grubu için ayrıca hastalık süresi, aldığı tedaviler, tedavi süreleri, anjioödem varlığı ve kronik ürtikerin tipi not edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, hasta grubu için; 18-65 yaş aralığında olmak, klinik olarak kronik ürtiker tanısı almış olmak, yapılan anketleri anlama yetisine sahip olmak ve gönüllü olmak, kontrol grubu için; 18- 65 yaş arasında olmak, uykuyu etkileyebilecek fiziksel ya da psikolojik rahatsızlığı olmamak, yapılan anketleri anlama yetisine sahip olmak ve gönüllü olmak olarak belirlendi.

Ayrıca hasta ve kontrol grubunda tiroid hastalığı, diyabetes mellitüs, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, psikiyatrik hastalığı olanlar veya psikiyatrik ilaç kullanımı olanlar dahil edilmedi. Obstrüktif uyku apne sendromu olan, ooferektomi yapılan veya alkol alımı olanlar da çalışmaya alınmadı. Bunların dışında ek kronik hastalıkları olanlar not edildi.

Kronik ürtikerli hastalara hastalık şiddetini belirlemek için ÜAS7 formu dolduruldu. Bu skorlamada kızarıklık şiddeti ve kabarıklık sayısı günlük olarak not edildi. Ürtikeryal plak sayısı (plak sayısı skoru; 0=yok, 1=20’den az plak sayısı, 2=20-50 arası plak sayısı, 3=50’den çok plak sayısı) ve kaşıntı şiddeti (kaşıntı skoru; 0=kaşıntı yok, 1=hafif şiddetli, 2=orta şiddetli, 3=çok şiddetli) skorlarının toplanması ile ÜAS belirlendi. Toplam skor 0-6 arasında

değişmekteydi. ÜAS7 yedi günlük ürtiker aktivite skoru toplamıdır ve 0-42 değerleri arasında değişmektedir. ÜAS7≤6 iyi kontrollü, 7-15 arası hafif şiddetli, 16-27 arası orta şiddetli ve 28-42 arası olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi.

Hasta grubuna Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) anketi uygulandı. Bu anket 4 muhtemel cevabın olduğu 10 soruyu içermekteydi. Verilen cevaplara göre ilgisi yok ve hiç yok=0, hafif=1, çok=2, oldukça fazla=3 olarak puanlandırıldı. Toplam puan 0-30 değerleri arasında değişmekteydi. 0-1 hayat kalitesi etkilenmemiş, 2-5 hafif düzeyde etkilenmiş, 6-10 orta düzeyde etkilenmiş, 11-20 ağır düzeyde etkilenmiş, 21-30 ise çok ağır düzeyde etkilenmiş olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubuna uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeks (PUKİ) anketi uygulandı. Bu test uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren 24 sorudan oluşmaktaydı, 19 soru hasta tarafından, 5 soru ise eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanacak sorulardı. Ölçek 7 bileşen ve 18 soru içermekteydi. Bu bileşenler subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğundan oluşmaktaydı. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirildi. 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını vermektedir. Toplam puan 0-21 değerleri arasındadır. Toplam puanın büyük veya eşit 6 olması 'kötü uyku kalitesini' göstermekteydi. PUKİ hesaplanırken soru ve sorunun puan karşılığı Tablo 7'da verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun tüm verileri Dicle Üniversitesi İstatistik Anabilimi dalında istatistiksel analiz SPSS18.0 for Windows (SPSSInc.Chicago,IL,USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli ölçüm değişkenleri için normallik kontrolü yapıldı, isimsel ve kategorik değişkenler için ki-kare testi ve farklı grupların ortalamalarını karşılaştırmak için Student's T testi kullanıldı. Ayrıca bazı değişkenlere ilişkin oranlar verildi. P değeri 0,05' in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

Soru ve Sorunun Puan Karşılığı	Puan
Komponent 1 (Subjektif uyku kalitesi)	9. soru puanı (0-1-2-3)
Komponent 2 (Uyku latansı)	2. soru <15 dk: 0, 16-30 dk: 1 31-60 dk: 2, > 60 dk: 3 ve 5. soru a şıkkı 0: 0, 1-2: 1, 3-4: 2, 5-6: 3
Komponent 3 (Uyku süresi)	4. soru >7 saat: 0, 6-7 saat: 1, 5-6 saat: 2, <5 saat: 3
Komponent 4 (Uyku etkinliği)	(Uykuda geçen süre /yatakta geçen süre) x100 >%85: 0, %75-84: 1, %65-74: 2, < %65: 3
Komponent 5 (Uyku bozukluğu)	5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5i ve 5j'nin toplamı: 0: 0, 1-9: 1, 10-18: 2, 19-27: 3
Komponent 6 (İlaç kullanımı)	6.soru puanı (0-1-2-3)
Komponent 7 (Gündüz fonksiyonları)	7.soru puanı+8.soru puanı
Toplam skor	

Tablo 7: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi değerlendirmesi

4.BULGULAR

Çalışmaya, öykü, fizik muayene ve aktif lezyonu olmayan hastalarda da lezyonlara ilişkin önceki fotoğraflar değerlendirilerek kronik ürtiker tanısı konan 70 hasta ve kontrol grubu olarak da gönüllü 67 sağlıklı birey dahil edildi.

Hastaların yaş ortalaması $34,23 \pm 10,57$ olup, yaşları 18 ile 60 arasında değişmekteydi. Hastaların %67,1'i (47) kadın, %32,9'u (23) erkekti. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise $30,21 \pm 7,09$ olup, yaşları 22 ile 51 arasında değişmekteydi. Kontrol grubunun %62,6'sı (42) kadın, %37,4'ü (25) erkekti (Tablo 8).

	Hasta		Kontrol	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Sayı	47	23	42	25
Yüzde %	67,1	32,9	62,6	37,4
Toplam	70		67	

Tablo 8: Hasta - kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Hastaların 21'i (%30) bekar ve 49'u (%70) evliydi. Kontrol grubunda ise 41'i (%61,2) bekar, 26'sı (%38,8) evliydi (Tablo9).

	Hasta		Kontrol	
	Evli	Bekar	Evli	Bekar
Sayı	49	21	26	41
Yüzde %	70	30	38,8	61,2
Toplam	70		67	

Tablo 9: Hasta - kontrol grubunun medeni durum dağılımı

Hasta grubunun %31,4'ü (22 kişi) sigara içerken %68,6'sı (48 kişi) ise sigara kullanmamaktaydı. Kontrol grubunda ise %25,4'ü (17 kişi) sigara içerken, %74,6'sı (50 kişi) sigara kullanmamaktaydı (Tablo 10).

	Hasta		Kontrol	
	Sigara içen	Sigara içmeyen	Sigara içen	Sigara içmeyen
Sayı	22	48	17	50
Yüzde %	31,4	68,6	25,4	74,6
Toplam	70		67	

Tablo 10: Hasta - kontrol grubunun sigara içme durumu

Kronik ürtikerli hastaların 25'i (%35,7) çalışan, 45'i (%64,3) çalışmayan şeklindeydi. Kontrol grubunun ise 46'sı (%68,6) çalışan, 21'i (%31,4) çalışmayan olarak tespit edildi (Tablo 11).

	Hasta		Kontrol	
	Çalışan	Çalışmayan	Çalışan	Çalışmayan
Sayı	25	45	46	21
Yüzde %	35,7	64,3	68,6	31,4
Toplam	70		67	

Tablo 11: Hasta - kontrol grubu iş durumu

Her iki grupta eşlik eden kronik hastalık açısından hastaların %88,5'inde (62 hasta) kronik hastalık yokken, %11,5'inde (8 hasta) kronik hastalık vardı, kontrol grubunda ise %97'sinde (65 kişi) kronik hastalık yok, %3'ünde (2 kişi) ise kronik hastalık var olarak belirlendi (Tablo12).

	Hasta		Kontrol	
	Kronik hastalık var	Kronik hastalık yok	Kronik hastalık var	Kronik hastalık yok
Sayı	8	62	2	65
Yüzde %	11,5	88,5	3	97
Toplam	70		67	

Tablo 12: Hasta - kontrol grubu kronik hastalık varlığı sıklığı

Hasta grubunun %60'ında (42 hasta) anjioödem varken, %40'ında (28 hasta) anjioödem yoktu (Tablo 13). Hastalık süresi 3 ay ile 144 ay arasında değişirken ortalama 37,1 ay olarak saptandı.

Anjioödem	Sayı	Yüzde %
Var	42	60
Yok	28	40
Toplam	70	100

Tablo 13: Anjioödem sıklığı

Hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı düzensiz antihistaminik kullanan %28,6 (20 hasta), düzenli antihistaminik kullanan %22,9 (16 hasta), omalizumab kullanan %24,3 (17 hasta) ve antihistaminik+omalizumab kullanan ise %24,3 (17 hasta) şeklindeydi (Tablo 14). Tedavi süresi ise ortalama 4,3 ay olup bu süre 1 ay ile 24 ay arasında değişkenlik göstermekteydi.

İlaç kullanımı	Sayı	Yüzde %
Düzensiz antihistaminik	20	28,6
Düzenli antihistaminik	16	22,8
Omalizumab	17	24,3
Omalizumab+antihistaminik	17	24,3
Toplam	70	100

Tablo 14: Hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı

Hastaların %85,7'sinde (60 hasta) kronik spontan ürtiker, %14,3'ünde (10 hasta) kronik indüklenabilir ürtiker saptandı (Tablo 15). İndüklenebilir ürtiker alt tipleri açısından dağılımı dermografizm %50'sinde (5 hasta), basınç ürtikeri %20'sinde (2 hasta), kolinerjik ürtiker %10'unda (1 hasta), akuajenik ürtiker %10'unda (1 hasta) ve akuajenik+soğuk ürtiker %10'unda (1 hasta) belirlendi (Tablo 16).

Ürtiker tipi	Sayı	Yüzde %
Kronik spontan ürtiker	60	85,7
Kronik indüklenebilir ürtiker	10	14,3
Toplam	70	100

Tablo 15: Kronik ürtiker tipine göre dağılım

Kronik indüklenebilir ürtiker tipleri	Sayı	Yüzde %
Dermografizm	5	50
Basınç ürtikeri	2	20
Kolinerjik ürtiker	1	10
Akuajenik ürtiker	1	10
Akuajenik ürtiker + soğuk ürtikeri	1	10
Toplam	10	100

Tablo 16: Kronik indüklenebilir ürtiker alt tiplerine göre dağılım

Kronik ürtikerli hastaların hastalık aktivite şiddetleri ÜAS7 skoru ile belirlendi ve minimum 0 ile maksimum 32 değerleri arasında değişmekteydi. Ortalama ise $10,59 \pm 8,59$ 'du (Tablo 17). Hastaların %37,1'inde (26 hasta) ≤ 6 puan hastalık kontrol altında, %35,7'sinde (25 hasta) hafif şiddetli ürtiker, %20'sinde (14 hasta) orta şiddetli ürtiker ve %7,1'inde (5 hasta) şiddetli ürtiker sınıfında yer almaktaydı (Tablo 18).

Hasta sayısı n= 70	ÜAS7
Ortalama	10,59
Standart sapma	8,59
Minimum	0
Maksimum	32

Tablo 17: Hastaların ÜAS7 ortalaması ve standart sapma değerleri

ÜAS7	Sayı	Yüzde %
≤ 6 (Hastalık kontrol altında)	26	37,1
7-15 (Hafif şiddetli ürtiker)	25	35,7
16-27 (Orta şiddetli ürtiker)	14	20
28-42 (Şiddetli ürtiker)	5	7,1
Toplam	70	100

Tablo 18: Hastalık şiddetine göre sınıflama

ÜAS7 bekarlarda evlilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,02$). Bekarlarda ortalama $16,75 \pm 12,97$ iken evlilerde ise $8,67 \pm 5,12$ ' idi. Diğer demografik özelliklerle anlamlı farklılık izlenmedi. Anjioödemli olmayan hastalarda ÜAS7 ortalaması $12,61 \pm 9,33$, anjioödemli olan hastalarda ise $9,24 \pm 7,88$ ' idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,10$).

Ürtiker alt tipleri olan kronik spontan ürtikerli hastalarda ÜAS7 ortalaması $10,37 \pm 8,51$ iken kronik indüklenabilir ürtikerlilerde $11,90 \pm 9,38$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,6$). ÜAS7 değeri dermografizmlili hastalarda $8 \pm 5,4$, basınç ürtikeri olanlarda $9,50 \pm 3,53$, kolinerjik ürtikeri olan hastada 32, akuajenik ürtiker olan hastada 23 ve soğuk+akuajenik ürtikeri olan hastada ise 5 idi (Tablo 19).

Ürtiker tipi	Hasta sayısı	UAS7
Kronik spontan ürtiker	60	10,37
Kronik indüklenebilir ürtiker	10	11,9
1. Dermografizm	5	8
2. Basınç	2	9,5
3. Kolinerjik	1	32
4. Akuajenik	1	23
5. Akuajenik +soğuk	1	5
TOPLAM	70	10,59

Tablo 19: Ürtiker tiplerine göre hasta sayısı ve ÜAS 7 değerleri

Hastaların kullandıkları ilaçlara göre ÜAS7 değerlerine bakıldığında; düzensiz antihistaminik kullanan hastalarda $15,4 \pm 8,13$, düzenli antihistaminik kullanan hastalarda $14,63 \pm 8,67$ omalizumab kullanan hastalarda $3,76 \pm 3,03$, antihistaminik+omalizumab kullanan hastalarda ise $7,94 \pm 7,12$ olarak bulundu. Gruplar arasında farklılığa bakıldığında düzensiz antihistaminik ile düzenli antihistaminik kullanan gruplar arasında farklılık saptanmaz iken diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 20).

Kullanılan ilaç	UAS7	P değeri
Düzensiz antihistaminik	15,4±8,13	0,75
Düzenli antihistaminik	14,63±8,67	
Düzensiz antihistaminik	15,4±8,13	<0,001
Omalizumab	3,76±3,03	
Düzensiz antihistaminik	15,4±8,13	0,004
Antihistaminik+omalizumab	7,94±7,12	
Düzenli antihistaminik	14,63±8,67	<0,001
Omalizumab	3,76±3,03	
Düzenli antihistaminik	14,63±8,67	0,018
Antihistaminik+omalizumab	7,94±7,12	
Omalizumab	3,76±3,03	0,04
Antihistaminik +omalizumab	7,94±7,12	

Tablo 20: Kullanılan ilaç gruplarına göre ÜAS7 değerleri

Hasta grubunun yaşam kalitesi DYKİ anketi ile değerlendirilmiş olup ortalaması 6,93±4,44'tü ve 0-20 değerleri arasında değişmekteydi. Hastaların %12,9'unda (9 hasta) hayat kalitesi etkilenmemiş, %25,7'sinde (18 hasta) hafif düzeyde etkilenmiş, %41,4'ünde (29 hasta) orta düzeyde etkilenmiş ve %20'sinde (14 hasta) ağır düzeyde etkilenmiş olarak tespit edildi. Hastaların büyük çoğunluğu 6-10 puan aralığındaydı ve yaşam kaliteleri orta düzeyde etkilenmiş olarak değerlendirildi. Yaşam kalitesi çok ağır düzeyde etkilenen hasta ise saptanmadı (Tablo 21).

DYKİ	Sayı	Yüzde
0-1 (Hayat kalitesi etkilenmemiş)	9	12,9
2-5 (Hafif düzeyde etkilenmiş)	18	25,7
6-10 (Orta düzeyde etkilenmiş)	29	41,4
11-20 (Ağır düzeyde etkilenmiş)	14	20
21-30 (Çok ağır düzeyde etkilenmiş)	0	0
Toplam	70	100

Tablo 21: Hasta sayısının DYKİ değerlerine göre sınıflandırılması

DYKİ demografik özelliklerle karşılaştırıldığında bekarlarda $12,25 \pm 3,77$, evlilerde $7,33 \pm 3,38$ olup bekar hastalarda evlilere göre yaşam kalitesinin anlamlı düzeyde daha fazla etkilendiği saptandı ($p = 0,02$). DYKİ ile cinsiyet, sigara içme, iş durumu ve kronik hastalık varlığı arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Anjioödemli olan hastalarda DYKİ ortalaması $6,83 \pm 4,45$, anjioödemli olmayan hastalarda ise $7,07 \pm 4,50$ olarak belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,8$). Kronik spontan ürtikerli hastalarda DYKİ ortalaması 6,53 iken kronik indüklenabilir ürtikerlilerde ise 9,3 olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0,06$). Kronik indüklenabilir ürtiker alt tiplerinde ise bu değer dermografizmli hastalarda 7,40, basınç ürtikerli hastalarda 8, kolinerjik ürtikerli hastada 16, akuajenik ürtikerli hastada 15 ve akuajenik+soğuk ürtikerli hastada 9 olarak bulundu.

Kullanılan ilaç gruplarına göre DYKİ kıyaslandığında düzensiz antihistaminik kullananlarda $15,40 \pm 8,13$, düzenli antihistaminik kullananlarda $14,63 \pm 8,67$ omalizumab kullananlarda $3,76 \pm 4,03$, antihistaminik+omalizumab kullananlarda ise $7,94 \pm 7,12$ olarak belirlendi. Gruplar arasında farklılığa bakıldığında düzensiz antihistaminik ile düzenli antihistaminik kullanan ve omalizumab ile antihistaminik+omalizumab kullananlar arasında farklılık saptanmaz iken diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 22).

Kullanılan ilaç	DYKİ	P değeri
Düzensiz antihistaminik	15,40±8,13	0,89
Düzenli antihistaminik	14,63±8,67	
Düzensiz antihistaminik	15,40±8,13	<0,001
Omalizumab	3,76±4,03	
Düzensiz antihistaminik	15,40±8,13	0,004
Antihistaminik+omalizumab	7,94±7,12	
Düzenli antihistaminik	14,63±8,67	0,001
Omalizumab	3,76±4,03	
Düzenli antihistaminik	14,63±8,67	0,007
Antihistaminik+ omalizumab	7,94±7,12	
Omalizumab	3,76±4,03	0,58
Antihistaminik + omalizumab	7,94±7,12	

Tablo 22: Kullanılan ilaç grubuna göre DYKİ değerleri

Kronik ürtikerli hastaların uyku kalitesini belirlemek için uygulanmış olan Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ortalaması 7,64±3,31 olup, 1-16 değerleri arasında değişmekteydi. Sağlıklı kontrol grubunda ise PUKİ ortalaması 4,21±2,61 olup 0-13 değerleri arasındaydı (Tablo 23). PUKİ değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu ($p<0,001$).

	Sayı	PUKİ Ortalama	Standart sapma
Hasta	70	7,64	3,31
Kontrol	67	4,21	2,61

Tablo 23: Hasta ve kontrol grubunun PUKİ ortalamaları

Hastaların %72,9'unda (51 kişi) $PUKİ \geq 6$ zayıf uyku kalitesi ve %27,1'inde (19 kişi) $PUKİ < 6$ olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise PUKİ değeri %17,9'unda (12 kişi) ≥ 6 zayıf uyku kalitesi ve %82,1'inde (55 kişi) < 6 olarak saptandı (Tablo 24).

PUKİ	Hasta		Kontrol	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
<6	19	27,1	55	82,1
≥6 zayıf uyku kalitesi)	51	72,9	12	17,9
Toplam	70	100	67	100

Tablo 24: Hasta ve kontrol grubunun uyku kalitesine göre dağılımı

Hasta ve kontrol grubunun PUKİ alt bileşenlerine göre dağılımı aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Pittsburgh komponent 1	Hasta		Kontrol	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
0	9	26,5	25	73,5
1	23	39,7	35	60,3
2	28	80	7	20
3	10	100	0	0
Toplam	70	51,1	67	48,9

Tablo 25: Pittsburgh komponent 1 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Pittsburgh komponent 2	Hasta		Kontrol	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
0	12	35,3	22	64,7
1	32	47,1	36	52,9
2	18	75	6	25
3	8	72,7	3	27,3
Toplam	70	51,1	67	48,9

Tablo 26: Pittsburgh komponent 2 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Pittsburgh	Hasta		Kontrol	
komponent 3	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
0	46	54,8	38	45,2
1	18	47,4	20	52,6
2	5	38,5	8	61,5
3	1	50	1	50
Toplam	70	51,1	67	48,9

Tablo 27: Pittsburgh komponent 3 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Pittsburgh	Hasta		Kontrol	
komponent 4	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
0	56	48,7	59	51,3
1	11	64,7	6	35,3
2	2	66,7	1	33,3
3	1	50	1	50
Toplam	70	51,1	67	48,9

Tablo 28: Pittsburgh komponent 4 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Pittsburgh	Hasta		Kontrol	
komponent 5	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
0	3	18,8	13	81,2
1	60	52,6	54	47,4
2	7	100	0	0
3	0	0	0	0
Toplam	70	51,1	67	48,9

Tablo 29: Pittsburgh komponent 5 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Pittsburgh	Hasta		Kontrol	
komponent 6	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
0	58	46,4	67	53,4
1	8	100	0	0
2	2	100	0	0
3	2	100	0	0
Toplam	70	51,1	67	48,9

Tablo 30: Pittsburgh komponent 6 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Pittsburgh	Hasta		Kontrol	
komponent 7	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
0	5	17,2	24	82,8
1	14	37,8	23	62,2
2	14	50	14	50
3	10	100	0	0
4	9	75	3	25
5	18	90	2	10
6	2	66,7	1	33,3
Toplam	70	51,1	67	48,9

Tablo 31: Pittsburgh komponent 7 puanlarının hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Hastaların PUKİ alt bileşenlerinin ortalamaları sırasıyla komponent 1 $1,56 \pm 0,89$, komponent 2 $1,31 \pm 0,89$, komponent 3 $0,44 \pm 0,69$, komponent 4 $0,26 \pm 0,58$, komponent 5 $1,06 \pm 0,37$, komponent 6 $0,26 \pm 0,65$, komponent 7 $2,76 \pm 1,61$ olarak saptandı.

Kontrol grubunun PUKİ alt bileşenlerine bakıldığında ise komponent 1 $0,73\pm0,64$, komponent 2 $0,85\pm0,76$, komponent 3 $0,58\pm0,76$, komponent 4 $0,16\pm0,51$, komponent 5 $0,81\pm0,39$, komponent 6 0, komponent 7 $1,10\pm1,18$ 'idi.

Hasta ve kontrol grubunun PUKİ alt bileşenleri karşılaştırıldığında komponent 3 (uyku süresi) ve 4 (uyku etkinliği) dışında diğer tüm komponentler hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu (Tablo 32).

	Hasta	Kontrol	P değeri
PUKİ toplam	$7,64\pm3,31$	$4,21\pm2,61$	$<0,001$
Komponent 1 (Subjektif uyku kalitesi)	$1,56\pm0,89$	$0,73\pm0,64$	$<0,001$
Komponent 2 (Uyku latansı)	$1,31\pm0,89$	$0,85\pm0,76$	0,01
Komponent 3 (Uyku süresi)	$0,44\pm0,69$	$0,58\pm0,76$	0,68
Komponent 4 (Uyku etkinliği)	$0,26\pm0,58$	$0,16\pm0,51$	0,61
Komponent 5 (Uyku bozukluğu)	$1,06\pm0,37$	$0,81\pm0,39$	0,001
Komponent 6 (Uyku ilacı kullanımı)	$0,26\pm0,65$	0	0,006
Komponent 7 (Gündüz fonksiyonları)	$2,76\pm1,61$	$1,10\pm1,18$	$<0,001$

Tablo 32: PUKİ alt tiplerinin hasta ve kontrol grubuna göre ortalamaları

Hasta grubunun PUKİ değeri ile demografik özellikler karşılaştırıldığında kadınlarda PUKİ ortalaması $8,28 \pm 3,34$, erkeklerde ise $6,35\pm2,90$ olup kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p= 0,02$). Hastaların PUKİ değerleri ile medeni durumu, sigara içme ve iş durumu arasında anlamlı fark bulunmadı. Kronik hastalığın eşlik ettiği ürtikerli hastalarda PUKİ ortalaması $10,63\pm2,66$ iken kronik hastalığı olmayanlarda ise $7,26\pm3,20$ olarak tespit edildi.

İki grup arasında kronik hastalık eşlik edenler lehine anlamlı düzeyde yükseklik vardı ($p=0,006$) (Tablo 33).

		PUKİ	Standart sapma	P değeri
Cinsiyet	Kadın	8,28	3,34	0,02
	Erkek	6,35	2,90	
Medeni durum	Evli	7,61	3,28	0,90
	Bekar	7,71	3,45	
Sigara içme	Evet	8,27	3,12	0,28
	Hayır	7,35	3,38	
İş durumu	Çalışan	7,20	3,96	0,40
	Çalışmayan	7,89	2,90	
Kronik hastalık	Var	10,63	2,66	0,006
	Yok	7,26	3,20	

Tablo 33: Demografik özelliklere göre PUKİ ortalamaları

Anjioödemli olan hastalarda PUKİ ortalaması $7,81\pm3,25$ anjioödemli olmayan hastalarda ise bu değer $7,39\pm3,43$ olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p= 0,61$).

Kronik spontan ürtikerli hastalarda PUKİ ortalaması $7,55\pm3,30$, kronik indüklenabilir ürtikerde ise $8,20\pm3,45$ ' idi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p= 0,5$). İndüklenabilir ürtiker alt tiplerinde PUKİ değerleri dermografizmde 8, basınç ürtikerinde 9,5, kolinerjik ürtikerde 9, akuajenik ürtikerde 16, akuajenik+kolinerjik ürtikerde 6 olarak tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubunun mesleklere göre PUKİ ortalamaları Tablo 34'de verilmiştir.

	Hasta PUKİ		Kontrol PUKİ	
	Sayı	Ortalama	Sayı	Ortalama
Çalışmayan	47	7,94	21	5,05
Çiftçi	3	4,67	-	-
Serbest	7	6,71	2	3,50
İşçi	6	6,33	6	4,17
Esnaf	1	8,0	-	-
Memur	1	9,0	1	4,0
Güvenlik görevlisi	1	6,0	-	-
Öğretmen	2	10,0	1	3,0
Hemşire	2	10,0	8	3,63
Doktor	-	-	17	4,41
Sekreter	-	-	11	3,0

Tablo 34: Hasta ve kontrol grubunun mesleklere göre dağılımı ve PUKİ ortalamaları

Tedavide kullanılan ilaca göre PUKİ ortalamaları düzensiz antihistaminik kullananlarda $8,10 \pm 2,75$, düzenli antihistaminik kullananlarda $9,38 \pm 3,13$, omalizumab kullananlarda $5,94 \pm 2,88$, antihistaminik+omalizumab kullananlarda ise $7,18 \pm 3,76$ olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,002$) (Tablo 35).

Tedavide kullanılan ilaç	PUKİ ortalaması	Standart sapma	P değeri
Düzensiz antihistaminik	8,10	2,75	0,002
Düzenli antihistaminik	9,38	3,13	
Omalizumab	5,94	2,88	
Omalizumab+antihistaminik	7,18	3,76	

Tablo 35: Tedavide kullanılan ilaçlara göre PUKİ ortalamaları

Hastaların PUKİ değeri ile UAS7 ve DYKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunurken hastaların yaşı, hastalık süreleri ve tedavi süreleri ile arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 36).

	UAS7	DYKİ	Yaş	Hastalık süresi	Tedavi süresi
PUKİ p değeri	<0,001	<0,001	0,23	0,72	0,91

Tablo 36: Hastaların PUKİ değeri ile ÜAS7, DYKİ, yaş, hastalık ve tedavi süresi karşılaştırması

Hasta grubunda PUKİ değeri <6 olanlarda DYKİ değeri 3,68 iken PUKİ ≥ 6 (zayıf uyku kalitesi) olanlarda DYKİ değeri 8,14 olarak bulundu uyku kalitesi zayıf olanlarda DYKİ anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,001$). PUKİ değeri < 6 olanlarda ÜAS7 6,53 iken uyku kalitesi zayıf (PUKİ ≥ 6) olanlarda ise ÜAS7 12,1 idi ve uyku kalitesi zayıf olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik mevcuttu ($p < 0,001$) (Tablo 37).

PUKİ	ÜAS7 ortalaması	DYKİ ortalaması
< 6 puan	6,53 $\pm$ 5,54	3,68 $\pm$ 2,82
≥ 6 puan (zayıf uyku kalitesi)	12,10 $\pm$ 9,06	8,14 $\pm$ 4,34

Tablo 37: Hastaların uyku kalitesine göre ÜAS 7 ve DYKİ ortalamaları

5.TARTIŞMA

Ürtiker, eritemli, kaşıntılı, yüzeysel dermisi tutan, farklı boyutlarda papül ve plakların görüldüğü geçici kutane vasküler bir reaksiyondur (1). Akut ürtikerde lezyonlar 6 haftadan kısa sürerken, kronik ürtikerde ise 6 hafta veya daha uzun süre devam eder (7).

Genel olarak ürtikerin toplumdaki prevalansı %1-5 arasında değişmekle birlikte kadın/erkek oranı 2/1'dir (5). Choonhakarn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 71 kronik spontan ürtiker hastasının %83,1'i kadın, %16,9'u erkekti (109).

Çalışmamızda ise hastaların %67,1'i (47 hasta) kadın, %32,9'u (23 hasta) erkekti ve kadın/erkek oranı 2,04'tü ve literatür verileri ile benzerdi.

Kronik ürtiker en sık 20-40 yaş aralığında görülmektedir (24). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak ortalama yaş 34,23 olarak bulundu.

Kronik ürtikerde ortalama hastalık süresi 2-5 yıldır. Hastaların %30-%50'sinde 1 yıl içinde spontan remisyon oluşmakta %20'sinde ise, hastalık 5 yıldan daha uzun sürmektedir (21).

Nikolaos Syrigos ve arkadaşlarının yaptığı dirençli kronik spontan ürtikeri olan 20 hastanın yer aldığı çalışmada ortalama hastalık süresi 21,8 aydı (110). Çalışmamızda yer alan kronik ürtikerli hastaların ortalama hastalık süresi 37,1 aydı. Bu süre daha önceki çalışmalarda yer alan bilgilerle uyumlu olarak bulundu.

Kronik ürtiker hastalarının hastalık şiddetini değerlendirmek için 'Ürtiker Aktivite Skoru' kullanılmaktadır ve 7 günlük ürtiker aktivite skorunun toplamı da ÜAS7 olarak tanımlanmaktadır (70).

Büyüköztürk ve ark. yaptığı çalışmada birinci basamak ve ikinci basamak tedavilere dirençli 12 kronik spontan ürtikerli hastanın tedavi öncesi ÜAS7 değeri 34,4 olarak belirlendi (112).

Hawro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2.kuşak antihistaminik doz arttırımına dirençli 130 kronik ürtiker hastasının omalizumab tedavisi öncesi ve

sonrası ÜAS7 değerleri karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ÜAS7 24,1 tedavi sonrası ise 11,3 olarak tespit edilmişti (113).

Bizim yaptığımız çalışmada ise hastalarımızın %71,4'ü düzenli tedavi (düzenli antihistaminik, omalizumab ve antihistaminik+omalizumab) almaktaydı ve ÜAS7 ortalamaları 10,59'ıdi. Literatürdeki bu veriler ile çalışmamızdaki veri arasındaki farklılık Büyüköztürk ve ark. ile Hawro ve ark. çalışmalarındaki hastaların hepsinin dirençli kronik ürtiker hastası olmalarından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızda ÜAS7 bekarlarda evlilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,02$). Bekarlarda ortalama $16,75 \pm 12,97$, evlilerde $8,67 \pm 5,12$ 'ıdi. Yaş, sigara içme ve iş durumu, hastalık süresi, tedavi süresi, kronik hastalık varlığı ile arasında korelasyon saptanmadı. Anjioödem eşlik ettiği hastalarda ÜAS7 9,24 iken, eşlik etmeyen hastalarda 12,61'ıdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0,10$). Kronik spontan ürtikerli hastalar ile kronik indüklenabilir ürtikerli hastalar arasında ÜAS7 açısından anlamlı fark bulunmadı.

Kronik deri hastalıkları kaşıntı, görünüş, ve tedaviye bağlı kısıtlanmalar gibi farklı yollarla sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde değişikliklere neden olur. Farklı deri hastalıkları günlük fonksiyonlar, meslek, boş zaman, psikolojik durum ve sosyal yaşam gibi yaşam kalitesinin çeşitli komponentleri üzerine etkili olur (66).

Kronik ürtiker hastalarında görülen uyku bozukluğu, kaşıntılı lezyonlar yorgunluk, sosyal izolasyon, enerji kaybı, emosyonel/seksüel zorluklar, meslek ve ev işlerinde yaşanan kısıtlanmalar kişilerin yaşam kalitesini bozmaktadır (114).

Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 131 kronik ürtiker tanılı hastaya uygulanan DYKİ anketi sonucunda hastaların ortalama DYKİ değerleri 9,93'ıdi (115).

Bizim çalışmamızda DYKİ ortalaması 6,93'tü. Hastaların %12,9'unda hayat kalitesi etkilenmemiş, %25,7'sinde hafif düzeyde, %41,4'ünde orta düzeyde ve %20'sinde hayat kalitesi ağır düzeyde etkilenmiş olarak tespit edildi. Hastaların büyük çoğunluğunun yaşam kaliteleri orta düzeyde etkilenmişti ve çok ağır düzeyde etkilenen hasta ise yoktu.

Ue ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadınlarda, 30 yaşın üzerinde olanlarda ve hastalığı 1 yıldan uzun süren hastalarda yaşam kalitesinin anlamlı olarak daha fazla etkilendiği bulunmuştu (116).

Yaptığımız çalışmada ortalama DYKİ değeri bekarlarda 12,25, evlilerde 7,33 olup bekarlarda evlilere göre yaşam kalitesi anlamlı düzeyde daha fazla etkilendiği saptandı ($p=0,02$). Cinsiyet, sigara içme ve iş durumu, kronik hastalık varlığı, hastalık süresi ve tedavi süresi ile arasında ise anlamlı farklılık görülmedi.

Silva ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 100 kronik ürtiker tanılı hasta incelenmiş olup bu hastaların %82'sine anjioödem eşlik etmekteydi. Ortalama DYKİ değeri 13,5 olarak belirlendi. Anjioödemi olan hastalarda 14,3, anjioödemi olmayanlarda ise 9,9 olan DYKİ değeri anjioödemi olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (117).

Kutluhan ve arkadaşlarının yapmış oldukları ve akut ürtikerli 100 hastanın yer aldığı prospektif çalışmada lezyonları yaygın olan hastalarda anjioödem daha fazla eşlik ettiği, istatistiksel olarak daha yüksek yüzdede sistemik semptomların bulunduğu, daha şiddetli pruritus ve yüksek DYKİ skorlarına sahip oldukları saptanmıştır (118).

Ue ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 62 kronik ürtikerli hastada DYKİ ile anjioödem arasında anlamlı ilişki saptanmamıştı (116).

Çalışmamızda anjioödem eşlik ettiği hastalarda DYKİ 6,83 iken, eşlik etmeyen hastalarda ise 7,07 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,8$). Literatürde bu durumla ilgili farklı veriler bulunmaktadır. Bunun nedeni kronik ürtikerli hastalarda anjioödem tanısı konulurken hastanın anjioödem tarifinin ve doktorun tanı koymasındaki farklılıklardan kaynaklanabilmektedir.

Poon ve arkadaşlarının yaptığı 142 kronik ürtiker hastasının bulunduğu çalışmada fiziksel ürtikeri olan hastaların dermatolojik yaşam kalitelerinin daha fazla etkilendiği tespit edilmişti. Gecikmiş basınç ürtikerli ve kolinerjik ürtikerli hastalarda daha yüksek DYKİ skorları saptanmıştı (119).

Ue ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik spontan ürtikerli hastalar ile fiziksel ürtikerli veya miks klinik alt tipleri arasında yaşam kalitesi açısından anlamlı farklılık yoktu (116).

Çalışmamızda kronik spontan ürtikerli hastalarda DYKİ 6,53 iken kronik indüklenabilir ürtiker hastalarında ise 9,30'du ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$). Kronik indüklenabilir ürtiker alt tiplerinde kolinerjik ürtikerli hastalarda DYKİ skoru daha yüksek bulundu. Literatürde çalışmamızla benzer ve farklı sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttu.

Kronik idiyopatik ürtikerli (kronik spontan ürtikerli) hastalarda yaşam kalitesi bozukluğu akneli hastalarla benzer, vitiligolu hastalardan ise daha yüksek bulunmuştur (119).

Basra ve ark. DYKİ skorlarını derleyerek oluşturdukları çalışmalarında DYKİ 7,16-13,4 aralığındaydı ve ortalaması 9,8'di. Ürtiker için bulunan DYKİ değeri hidradenitis suppurativa için olandan daha düşük olup, akne vulgaris, alopesi, Behçet hastalığı, darier hastalığı, piyoderma gangrenozum ve vitiligodan ise daha yüksekti (120).

Kronik idiyopatik ürtiker, psoriasis ve atopik dermatitli erişkin hastalarla yapılan prospektif bir çalışmada kronik idiyopatik ürtikerle ilişkili fiziksel rahatsızlık ile günlük yaşamdaki kısıtlanmalar psoriazisten daha fazla bulunmuştur (10).

Ürtiker hastalarında yaşam kalitesi ileri derecede olumsuz etkilenmektedir. Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılan ürtiker aktivite skoru ile birlikte yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılması tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, farklı tedavi seçeneklerinin karşılaştırılmasında ve tedavilerin planlanmasında önemli göstergelerdendir.

Uyku insan yaşamının yaklaşık üçte birini kaplayan aktif bir süreçtir bununla birlikte dermatolojik hastalıkların uyku ile ilişkisinin araştırıldığı çok az çalışma bulunmaktadır (102).

Klinik olarak uyku ile dermatolojik hastalıklar arasında çeşitli seviyelerde ilişki tespit edilmiştir. Termoregülasyon ve uyku başlangıcı gibi normal uyku fizyolojisinde derinin rolü bulunmaktadır. Pruritus, hiperhidroz, termoregülasyon bozukluğu gibi kutanöz semptomlar uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkilidir (104).

Kan-beyin bariyerini geçen klasik birinci kuşak H1 antihistaminiklerin neden olduğu sedasyon histaminin uyanmayı teşvik edici bir madde olduğunu gösteren ilk belirtilerden biridir (10).

Kronik rtiker hastalarında; uyku ve yaşam kalitesini etkileyen pruritusun en önemli semptom olması, histaminin uyanmayı teşvik edici bir madde olması ve mast hücrelerinin uyarımı ile histamin ile birlikte IL-1, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının uyku üzerine olan etkileri göz önünde bulundurularak bu çalışmada kronik ürtikerli hastaların uyku kalitesinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yaptığımız çalışmada kronik ürtikerli hastaların uyku kalitesinin, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer olan sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha kötü olduğunu saptadık. Hasta grubunda total PUKİ ortalaması 7,64 iken kontrol grubunda ise bu değer 4,21’idi ($p<0,001$). Hastaların %72,9 ‘unda $PUKİ\geq 6$ zayıf uyku kalitesi ve %27,1’inde ise $PUKİ<6$ olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise %17,9’unda $PUKİ\geq 6$ zayıf uyku kalitesi ve %82,1’inde $PUKİ<6$ olarak saptandı.

Tuna ve arkadaşlarının yaptıkları huzursuz bacak sendromu ile ürtiker arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada 130 kronik spontan ürtikerli hasta ile 100 sağlıklı kontrol grubunun PUKİ değerleri hasta grubunda 8,04 kontrol grubunda ise 5,09’idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştı. Hastaların %51,5’inde kontrol grubunun ise %29’unda zayıf uyku kalitesi bulunmuştı (121).

Bu çalışmada çalışmamızdakine benzer PUKİ ortalaması saptanırken bizim çalışmamızda zayıf uyku kalitesi olan hastaların oranı daha yüksekti.

Melikoğlu psoriaziste uyku kalitesi ve uyku kalitesinin hastalık şiddeti ile olan ilişkisini incelediği çalışmasında 58 plak psoriazisli hasta ile 58 kişiden oluşan kontrol grubunu karşılaştırmıştı. Çalışmada hastalarda PUKİ ortalaması 7,01’idi ve %60,3 oranında zayıf uyku kalitesi tespit edilmişti. Kontrol grubunda ise PUKİ değeri 4,18’idi ve %10,3 ‘nde zayıf uyku kalitesi mevcuttu (122).

Biçici ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psoriazisli 73 hastanın PUKİ ortalaması 5,30, aynı sayıda sağlıklı kontrol grubunkine ise 2,94’idi. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ykseklilik mevcuttu (123).

Luca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 102 psoriasis tanılı hastanın PUKİ ortalaması 4,4' idi. Hastaların %38,2'sinde $PUKİ \geq 5$ olarak tespit edilmişti. Çalışmada yer alan hastaların %76,5'i remisyondaydı. Bu çalışmada PUKİ ortalamasının ve zayıf uyku kalitesine sahip olan hastaların oranının düşük olması psoriasis ve uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi, çoğunlukla kaşıntı ve ağrı üzerine yönlendirmektedir (124).

Gezer ve arkadaşlarının psöriatik artritli 41 hasta ile 38 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada PUKİ ortalaması hastalarda 9,70 iken kontrol grubunda 4,05 olarak saptanmıştı. Hastaların %85,4'ünde zayıf uyku kalitesi tespit edilmişti (125).

Yano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 112 atopik dermatitli hastanın PUKİ ortalaması 7,3'tü ve hastaların %62,5'inde zayıf uyku kalitesi tespit edilmişti (126).

Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplam 92 kronik pruritus tanılı hastanın 31'ine klasik antihistaminikler, 61'ine yeni kuşak antihistaminikler verilmiş tedavi öncesi PUKİ değerleri klasik antihistaminik alanlarda 6,90 iken yeni kuşak antihistaminik alanlarda ise bu değer 6,22' idi (127).

Konda ve arkadaşlarının çalışmasında prurigo nodularisli 39 hasta ve kontrol grubunun PUKİ değerleri sırasıyla 5,59 ile 4,46' idi. Hastaların %53,8'inde kontrol grubunda ise %30,8'inde zayıf uyku kalitesi tespit edilmişti. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştı (128).

Yazmalar ve arkadaşlarının yaptığı Behçet hastalarında uyku kalitesinin değerlendirildiği çalışmada hastaların PUKİ değeri 7,91 iken kontrol grubunun ise 4,58' idi ve hastaların %59,8'inde zayıf uyku kalitesi belirlenmişti (129).

Tuna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik spontan ürtikerli hastalarda kontrol grubuna göre PUKİ'nin tüm alt komponentlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştı (121).

Bizim çalışmamızda ise PUKİ alt bileşenleri açısından hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında hastalarda komponent 1 (subjektif uyku kalitesi), komponent 2 (uyku latansı), komponent 5 (uyku bozukluğu), komponent 6 (uyku ilacı kullanımı) ve komponent 7 (gündüz fonksiyonları) anlamlı derecede daha

yüksekti. Komponent 3 (uyku süresi) ve komponent 4 (uyku etkinliği) açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda Tuna ve ark. çalışmasından farklı olarak uyku süresi ve uyku etkinliği komponentleri hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermemişti.

Melikoğlu'nun çalışmasında psoriasisli hastaların subjektif uyku kalitesi, uyku etkinliği ve gündüz fonksiyonları kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla etkilenmişti (122).

Gezer ve arkadaşlarının psöriatik artritli hastalar ile yaptığı çalışmada hastalarda uyku ilacı kullanımı komponenti dışındaki tüm komponentlerde anlamlı yükseklik tespit edilmişti (125).

Özdemir ve arkadaşlarının kronik prurituslu hastalarda antihistaminik tedavisi öncesi ve sonrası PUKİ alt bileşenleri açısından anlamlı farklılık yalnızca uyku latansı ve uyku bozukluğu komponentlerinde saptanmıştı (127).

Yazmalar ve arkadaşlarının Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada uyku süresi ve uyku ilacı kullanımı komponentleri dışında diğer tüm komponentler kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştu (129).

Bizim çalışmamızda uyku kalitesi ile hastaların sosyodemografik özellikleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında kadınlarda PUKİ ortalaması 8,28 erkeklerde ise 6,35 olup kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ($p=0,02$). PUKİ değeri ile yaş, medeni durum, sigara içme ve iş durumu, hastalık süresi ve tedavi süresi arasında ilişki saptanmadı. Kronik hastalığın eşlik ettiği ürtikerli hastalarda PUKİ ortalaması 10,63 iken kronik hastalığı olmayanlarda ise 7,26 olarak tespit edildi. İki grup arasında kronik hastalık eşlik edenler lehine anlamlı düzeyde yükseklik vardı ($p=0,006$). Anjioödemli olan hastalarda PUKİ değeri 7,81 iken olmayanlarda 7,39 olup bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kronik spontan ürtikerli hastalar ve kronik indüklenabilir ürtikerli hastaların PUKİ ortalamaları sırasıyla 7,55 ve 8,20 idi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, kronik hastalıklara sahip olmak uyku kalitesini etkileyen faktörlerdir (130,131). Bu literatür bilgisiyle benzer olarak hastalarımızda kadınlarda ve kronik hastalığı olanlarda uyku kalitesi

anlamalı derecede daha fazla etkilenmişti ancak yaş ve sigara kullanımı ile anlamalı ilişki yoktu.

Biçici ve arkadaşlarının psoriasisli hastalarla yaptıkları çalışmada hasta grubunda cinsiyet, eğitim durumu, evlilik durumu, iş durumu, sosyo-ekonomik durum, aile yapısı, eşlik eden kronik hastalık varlığı, sigara ve alkol kullanma durumu, hastalık süresi, yaş gibi sosyodemografik özelliklerin anlamalı olarak uyku kalitesini etkilemediği saptanmıştı (123).

Gezer ve arkadaşlarının çalışmasında medeni durum ile uyku kalitesi arasında anlamı bir ilişki saptanmamış olup postmenopozal hastalarda PUKİ değeri istatistiksel olarak anlamalı düzeyde yüksek bulunmuştu (125).

Gimenéz-Arnau ve arkadaşlarının yaptığı kronik idiyopatik/spontan ürtikerli hastalarda omalizumab tedavisi ile uykuda düzelmenin araştırıldığı randomize çift kör plasebo kontrol grubu ile olan çalışmada uyku değerlendirmesinde MOS- (Sleep Scale Medical Outcomes Study Sleep Scale) ve SPI-II (Sleep Problem Index II) ölçeklerini kullanmışlardır. MOS-Uyku Skalası, SPI-II skorlarının 4. hafta ölçümlerinde uykuda iyileşme görülmüş ve bu iyileşme 12. haftaya ve 24. haftaya kadar devam ettiği gösterilmişti (132).

Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik pruritusta klasik antihistaminik kullananlarla yeni kuşak antihistaminik kullananlar arasında toplam PUKİ değeri açısından farklılık saptanmamıştı (127)

Çalışmamızda tedavide kullanılan ilaçların uyku kalitesi ile ilişkisi incelendiğinde PUKİ ortalamaları düzensiz antihistaminik kullananlarda 8,10, düzenli antihistaminik kullananlarda 9,38, omalizumab kullananlarda 5,94 ve antihistaminik+omalizumab kullananlarda ise 7,18 olarak bulundu. Farklı tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamalı fark vardı ($p=0,002$).

Bizim çalışmamızda omalizumab kullanan grupların uyku kalitesinin daha iyi olduğu saptandı.

Pruritus, kronik spontan ürtikerli hastaların kardinal semptomlarından ve uyku bozukluklarının en önemli nedenlerinden biridir. KSÜ'li hastalarda pruritus şiddeti, uyku kalitesinde bozulma ile anlamalı şekilde ilişkilidir (133).

Tuna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik spontan ürtikerli hastalarda uyku kalitesi ile ürtiker aktivite skoru (ÜAS) arasında anlamlı korelasyon gösterilmişti (121).

Kronik ürtikerli hastalarda hastalık şiddetini gösteren ÜAS7 hesaplanırken kaşıntı ve ürtikeryal plak sayısı göz önünde bulundurulmaktadır. Bu nedenle hastalık şiddetinin uyku kalitesi üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer olarak uyku kalitesi, hastalık şiddetini gösteren ÜAS7 ile korelasyon göstermekteydi. ($p<0,001$). PUKİ değeri <6 olanlarda ÜAS7 6,53, PUKİ ≥ 6 olanlarda ise ÜAS7 12,1 idi ve uyku kalitesi zayıf olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Stinco ve ark.'nın yaptığı çalışmada psoriazisli hastalarda hastalık şiddeti PAŞİ ile değerlendirilmiş ve PAŞİ ile PUKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştı (134). Bir başka çalışmada ise PAŞİ ile PUKİ değeri arasında korelasyon gösterilmişti (122). Sonuç olarak literatürde psoriazisli hastalarda uyku kalitesi ile ilişkili çalışmalarda hastalık şiddeti ile uyku kalitesi arasındaki ilişki ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttu.

Ürtiker ve/veya anjioödemli hastalar kaşıntı dışında başka rahatsızlıklara da sahiptir. Kaşıntı, uyku siklusunda değişiklik yapmakla birlikte yaşam kalitesi çalışmalarında belirtilen diğer faktörler üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir (10). Çalışmamızda uyku kalitesi ile dermatolojik yaşam kalite indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı. ($p<0,001$). PUKİ <6 olanlarda DYKİ değeri 3,68 iken PUKİ ≥ 6 (zayıf uyku kalitesi) olanlarda DYKİ değeri 8,14 olarak bulundu uyku kalitesi zayıf olanlarda DYKİ anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Çalışmamızdaki veriler gösterdi ki kronik ürtikerli hastalarda uyku kalitesi sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak daha kötüydü. PUKİ alt bileşenlerinden subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz fonksiyonları hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti. Kronik ürtikerli hastaların hastalık şiddetini gösteren Ürtiker aktivite skoru ile uyku kalitesini değerlendirdiğimiz PUKİ değeri arasında pozitif korelasyon vardı. Dermatolojik yaşam kalitesi daha fazla etkilenen hastalarda uyku kalitesi daha kötüydü. Ayrıca

hastaların tedavide kullandıkları ilaçların da uyku kalitesi üzerine etkili olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızın kısıtlılık noktaları hasta örneklemimizin küçük olması ve uyku kalitesinin bir anket aracılığıyla değerdendirilmesi olabilir. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği ile hasta kendi uyku kalitesini değerdendirirken, polisomnografi gibi objektif bir ölçümün de olması daha sağlıklı sonuçlara ulaşılmasına katkıda bulunacaktır.



6.SONUÇLAR

Ürtiker dünyada sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir ve prevalansı %1-5 oranında değişmektedir. Kronik ürtiker 6 haftadan daha uzun süren bilinen veya bilinmeyen bir nedene bağlı anjioödem de eşlik edebildiği spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır.

Uyku insan yaşamının yaklaşık üçte birini kaplayan aktif bir süreçtir bununla birlikte dermatolojik hastalıkların uyku ile ilişkisi ile ilgili çok az çalışma mevcuttur. Dermatolojik hastalıklarla birlikte olan uyku bozukluğu hastanın yaşam kalitesini bozabilir ve ciddi bir psikopatoloji ile ilişkilendirilebilir.

Klinik olarak uyku ile dermatolojik hastalıklar arasında çeşitli seviyelerde ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızda da kronik ürtikerli hastalarda uyku kalitesi ve uyku kalitesi ile hastalık şiddeti ve dermatolojik yaşam kalite indeksi arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmamıza yaşları 18 ile 60 arasında değişen 70 hasta ile yaşları 22-51 arasında olan 67 sağlıklı kişi dahil edildi. Kronik ürtikerli hastalarda uyku kalitesi kontrol grubuna göre daha kötüydü. Hasta grubunun PUKİ ortalaması 7,64, kontrol grubunun ise 4,21 idi. Hastaların %72,9'unda kontrol grubunun ise %17,9'unda zayıf uyku kalitesi saptandı.

Yaptığımız çalışmada PUKİ alt bileşenleri açısından hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında hastalarda subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz fonksiyonları anlamlı derecede daha yüksekti. Uyku süresi ve uyku etkinliği açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda PUKİ değeri kadınlarda ve kronik hastalık eşlik edenlerde daha yüksekti, PUKİ değeri ile yaş, medeni durum, sigara içme ve iş durumu, hastalık süresi, tedavi süresi arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda kronik spontan ürtiker ile kronik indüklenabilir ürtiker arasında PUKİ değeri açısından farklılık saptanmadı. Anjioödem varlığının da uyku kalitesi üzerine etkisi olmadığı tespit edildi.

Çalışmamızda tedavide kullanılan ilaçların uyku kalitesi ile ilişkisi incelendiğinde PUKİ ortalamaları düzensiz antihistaminik kullananlarda 8,10, düzenli antihistaminik kullananlarda 9,38, omalizumab kullananlarda 5,94 ve antihistaminik+omalizumab kullananlarda ise 7,18 olarak bulundu. Tedavide kullanılan ilaçlarla uyku kalitesi arasında anlamlı ilişkisi olduğu saptandı.

Çalışmamızda ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) ve dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) PUKİ değeri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermekteydi. Uyku kalitesi zayıf olanlarda ÜAS7 12,10, DYKİ 8,14 iken uyku kalitesi iyi olanlarda ÜAS7 6,53 ve DYKİ ise 3,68' idi.

Sonuç olarak çalışmamızda kronik ürtikerli hastaların uyku kalitesinin sağlıklı kontrol gruplarına göre daha fazla etkilendiği, hastalık şiddeti ve dermatolojide yaşam kalite indeksi skoru arttıkça PUKİ değerinin de arttığı saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Soter AN, Kaplan AP.(2003). Urticaria and anjioedema. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. (eds), 6th ed, McGraw- Hill, New York, p.1129-1143.
2. Charlesworth EN. Urticaria and anjioedema: A Clinical spectrum. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76:484-489.
3. Sheldon JM, Mathews KP, Lovell RG. The vexing urticaria problem: Present concepts of etiology and management. J Allergy 1954;25(6):525-560.
4. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema A review of 554 patients. Br J Dermatol 1969;81(8):588-597.
5. Önder M, Taşkapan O. 2008. Ürtiker ve Serum Hastalığı. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, s.265-268.
6. Champion RH. Urticaria: then and now. Br J Dermatol 1988;119: 427-36.
7. Soter NA. Acut and chronic articularia and anjioedema. J Am Acad Dermatol 1996; 25:146-154.
8. Wedi B. Urticaria. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6:306-17.
9. İşçimen A, Göksüğü N. Ürtiker ve anjioödem etyoloji ve patogeneiz. Dermatose 2002 ;1:43-51.
10. Weldon DR. Quality of life in patients with urticaria. Allergy Asthma Proc 2006; 27:96-99.
11. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. Br J Dermatol 2003;148(3):501-6.
12. Arıcan Ö, Kutluk R. Ürtikerde etyopatogeneiz. Kartal Devlet Hastanesi Derg 2005;16(1):46-5.

13. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and Treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:465-474.
14. Diepgen TL. Early Treatment of the Atopic Child Study Group: Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: A multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 month. *Pediatrics Allergy Immunol* 2002;13(4):278-286.
15. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
16. Amar SM, Dreskin SC. Urticaria. *Prim Care* 2008; 35:141-157.
17. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria: A review. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10:9-2.
18. Fonacier LS, Dreskin SC, Leung DY. Allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2):S138-149.
19. Winters M: Initial evaluation and management of patients presenting with acute urticaria or angioedema. American Academy of Emergency Medicine (AAEM); 2006, Position Statement. Available at: http://www.aaem.org/positionstatements/clinical_practice_guidelines.php Accessed December 14, 2010.
20. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI): BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:631-650.
21. Saini S. (2014). Chronic urticaria. Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history. [Electronic Journal],www.uptodate.com.
22. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.

23. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-47.
24. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
25. Lang DM. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:10-6.
26. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19-23.
27. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924-935.
28. Dibbern DA, Dreskin SC. Urticaria and angioedema: an Overview. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24:141-162.
29. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:645-657.
30. Black AK, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:424-6.
31. Murphy GM, Zollman PE, Greaves MW, Winkelmann RK. Symptomatic dermographism (factitious urticaria) - passive transfer experiments from human to monkey. *Br J Dermatol* 1987;116:801-4.
32. Neittaanmaki JJ. Cold urticaria: Clinical findings in 270 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:636-44.
33. Wallengren LB. Heterozygous α 1-antichymotrypsin deficiency may be associated with cold urticaria. *Allergy* 1992;47:456-8.

34. William DJ, Timothy GB, Dirk ME.2008. Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji. Çeviren: Aydemir EH. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti., İstanbul. syf 150-155.
35. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: Historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1990;85:965-81.
36. Brockow K: Time for more clinical research on non-steroidal antiinflammatory drug-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2013;43:5-7.
37. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol 2015;136:245-51.
38. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. Arch Intern Med 2005;165:1637-42.
39. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema-a dangerous new epidemic. Acta Derm Venereol 2014;94:260-4.
40. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010. J Allergy Clin Immunol 2011;127:326-35.
41. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2002;109:343-8.
42. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. Allergy 2010;65:78-83.

43. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:168-71.
44. Burova GP, Mallet AI, Greaves MW. Is H.pylori a cause of chronic urticaria? *Br J Dermatol* 1998; 139:42.
45. Bakos N, Fekete B, Prohaszka Z, Fust G, Kalabay L. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa Helicobacter pylori-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy* 2003; 58:663-667.
46. Kılıç G, Güler N, Tamay Z. Alerjinin Bilinmez Sorununa Tanısal Yaklaşım: Kronik Ürtiker ve Anjioödem. *Çocuk Dergisi* 2009;9(2):68-75.
47. Huang SW. Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatol* 2009;50:85-7.
48. Siddique N, Pereira BN, Hasan AS. Hepatitis C and urticaria: cause and effect? *Allergy* 2004; 59:668.
49. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianeas NG, Tiblalexi D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2005; 125(5):952-955.
50. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-13.
51. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32:420-3.
52. Topal İO, Duman H, Güngör Ş, Ülkümen PK, Durmuşcan M, Topdi Y. Ürtikerli Hastalarda Tiroid Otoimmunitésinin Araştırılması. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2014;12(3):103-107.
53. Stockli SS, Bircher AJ. Generalized pruritus in a patient sensitized to tobacco and cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:303-4.

54. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:428-36.
55. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (Eds). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2008. p.330-43.
56. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001;144(4):708-14.
57. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006:139-56.
58. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133(8):1003-8.
59. Grattan CE, Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007;157(6):1116-23.
60. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008;29(5):433-8.
61. Orfan NA, Kolski GB: Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993;71:205-12; quiz 12-5.
62. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:73-88.
63. Kozel MMA, Moein MC, Mekkes JR, Meinardi MM, Bossuyt PM, Bos JD. Evaluation of a clinical guideline for the diagnoses of physical and chronic urticaria and angioedema. *Acta Derm Venereol* 2002;10:220-225.
64. Taşpınar MO. Urticaria: The Classification and Approach to the Patient. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015 ;8(1):1-6.

65. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A. The autologous serum skin test: A Screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology* 1999; 140:446-452.
66. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005;152(2):289-95.
67. Köse O, Gür AR. Dermatolojide yaşam kalitesi ve ölçümü. *T Klin Dermatoloji* 2000;10:270-274.
68. Finlay AY and Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:210-216.
69. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
70. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20-4.
71. Ortonne JP. Chronic urticaria: a comparison of management guidelines. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2683-93.
72. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1053.e1e16.
73. Powell RJ, Leech SC, Till S, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015;45:547-65.
74. Staubach P, Dechene M, Metz M, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011;91:557-61.
75. Chow SK. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pac Allergy* 2012;2:149-60.

76. Erkılnç AC. Urticaria and antihistamines. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8(1):67-75.
77. Kiremitçi Ü. Antihistaminikler ve Dermatolojide Kullanımı. *İstanbul Tıp Dergisi* 2004; 4: 25-28.
78. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D'Orazio N. Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. *Curr Med Chem* 2007;14:1966-77.
79. Maurer M, Church MK, Goncalo M, Sussman G, Sanchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29 Suppl 3:16-32.
80. Marone G, Triggiani M, Cirillo R, et al. Cyclosporin A inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C4 from human lung mast cells. *Ric Clin Lab* 1988; 18:53-59.
81. Wershil BK, Furuta GT, Lavigne JA, et al. Dexamethasone and cyclosporin A suppress mast cell-leukocyte cytokine cascades by multiple mechanisms. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:323- 324.
82. Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H. Comparison of short- and longterm cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004;15:164-8.
83. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409-13.
84. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478-82.
85. Toda S, Takahagi S, Mihara S, Hide M. Six cases of antihistamine resistant dermographic urticaria treated with oral ciclosporin. *Allergol Int* 2011;60:547-50.
86. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003;149:214-5.

87. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The antiinflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459-65.
88. Babu KS, Arshad SH, Holgate ST. Omalizumab, a novel anti-IgE therapy in allergic disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1:1049-58.
89. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:406-11.
90. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med* 2009;103:1098-113.
91. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase-a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011;6:14794.
92. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.
93. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
94. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150:288-90.
95. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R et al. The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50.
96. Erdem T. Ürtikerli Hastaya Yaklaşım. *Turk J Dermatol* 2014; 3: 178-82.

97. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: Current and future therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:481–8.
98. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: A useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 2010;162:191–4.
99. Sharpe GR, Shuster S. In dermographic urticaria H2 receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H1 antagonists alone. *Br J Dermatol*. 1993;129:575–9.
100. Utaş S. Kronik Ürtiker Etyopatogenezi ve Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Int Med* 2005; 1(6):22-27.
101. Taşkapan O. Akut ürtiker ve anjioödem. *Türkiye Klinikleri J Surg Med* 2006; 2(3):1-5.
102. Thorburn PT, Riha RL. Skin disorders and sleep in adults: where is the evidence? *Sleep Med Rev* 2010;14:351-8.
103. Scheer FAJL, Shea SA. Fundamentals of the circadian system. In: Amlaner CJ, Fuller PM, editors. *Basics of sleep guide*, 2nd ed Westchester, IL: Sleep Research Society; 2009. p.199-210.
104. Singareddy R, Moin A, Spurlock L, et al. Skin picking and sleep disturbances: relationship to anxiety and need for research. *Depress Anxiety* 2003;18:228-32.
105. Ranjbaran Z, Keefer L, Stepanski E, Farhadi A, Keshavarzian A. The prevalence of sleep abnormalities to chronic inflammatory conditions. *Inflamm Res* 2007;56:51-7.
106. Church M, Lichtenstein LM, Simon H-U. Effector cells of allergy. In: *Allergy*. Holgate ST, Church MK, Lichstein LM. (eds), 2nd ed., Mosby, London,2001. p.303-324.

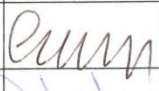
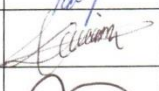
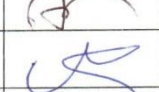
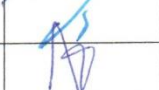
107. Kitao A, Nobuhara S, Kore-Eda S, Takahashi K, Nishigor C, Miyachi Y. Persistent urticaria - urticarial reaction caused by late phase reaction? Eur J Dermatol 2001;11:440–442.
108. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. Türk Psikiyatri Derg 1996;7:107-11.
109. Choonhakarn C, Chaowattanapanit S, Julanon N. The treatment outcomes and dose de - escalation of desloratadine up - dosing in chronic spontaneous urticaria. Int J dermatol. 2018 Apr;57(4):423-427.
110. Syrigos N, Grapsa D , Zande M, Tziotou M, Syrigou E. Treatment response to omalizumab in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. Int J dermatol. 2018 Apr;57(4):417-422.
111. Kaplan AP. Clinical practice Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med 2002; 346:175-9.
112. Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, Kocatürk E, Çolakoğlu B, Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in spontaneous urticaria patients. A real life survey. Journal of Dermatology 2012;39:439-442.
113. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling- Oberhag A, Staubach P, et al. The Urticaria Activity Score – Validity, Reliability and Responsiveness. J Allergy Clin Immunol Pract 2017 Nov 8 ; 2198(17) : 30751-1.
114. Lachapelle JM, Decroix J, Henrijean A, RoquetGravy PP, De Swerdt A, Boonen H, et al. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20(3):288-92.
115. Liu JB, Yao MZ, Si AL , Xiong LK, Zhou H. Life quality of Chinese with chronic urticaria as assessed by the dermatolgy life quality index. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012 Oct; 26(10) : 1252-7.

116. Ue AP, Souza PK, Rotta O, Furlani Wde J, Lima AR, Sabbag DS. Quality of life assessment in patients with chronic urticaria. *An Bras Dermatol* 2011 Sep – Oct ;86(5):897-904.
117. Silveiras MR, Fortes MR, Miot HA. Quality of life in chronic urticaria. a survey at a public university clinic , Botucatu (Brazil). *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011 Sep-Oct;57(5): 577-82.
118. Kulthanan K, Chiawsirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria. etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008;26(1):1-9.
119. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999;140(4):667-71.
120. Basra MK, Fenech R, Gatt RM et al. Dermatology Life Quality Index 1994-2007. a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159(5):997-1035.
121. Tuna S, Alan S, Samancı N, Karakaş AA. Is There an Association between Restless Legs Syndrome and Urticaria. *J Korean Med* 2016 ;31 :790-794
122. Melikoğlu M. Sleep Quality and its Association with Disease Severity in Psoriasis. *Eurasian J Med* 2017; 49: 124-7.
123. Biçici F, Hayta SB, Akyol M , Özçelik S, Çınar Z. Psoriasisli hastalarda uyku kalitesinin değerlendirilmesi. *Türk derm* 2015;49:208-12.
124. Luca M, Luca A, Musumeci ML, Fiorentini F, Micali G, Calandra C .Psychopathological Variables and Sleep Quality in Psoriatic Patients. *Int J Mol sci* 2016 Jul 21;17(7).
125. Gezer O, Batmaz İ, Sarıyıldız MA, Sula B, Uçmak D, Bozkurt M et al. Sleep quality in patients with psoriatic arthritis: *Int J Rheum Dis* 2017 Sep ;20(9) :1212-1218.

126. Yano C, Saeki H, Ishiuiji T, Ishiuiji Y, Sato J, Tofuku Y et al. Impact of disease severity on sleep quality in Japanese patient with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2013 Nov;72(2):195-7.
127. Özdemir PG, Karadağ AS, Selvi Y, Boysan M, Bilgili SG, Aydın A et al. Assessment of the effects of antihistamine drugs on mood, sleep quality, sleepiness and dream anxiety. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014 ;18:161-168.
128. Konda D, Chandrashekar L, Rajappa M, Kattimani S, Thappa DM, Ananthanarayanan PH. Serotonin and interleukin-6 : Association with pruritus severity, sleep quality and depression severity in Prurigo Nodularis. *Asian J Psychiatr* 2015 Oct ;17:24-8.
129. Yazmalar L, Batmaz İ, Sarıyıldız MA, Yıldız M, Uçmak D, Türkçü F et al. Sleep quality in patients with Behçet 's disease. *Int J Rheum Dis* 2017 Dec; 20(12):2062-2069.
130. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:10-5.
131. Abdülkadiroğlu Z, Bayramoğlu F, İlhan N. Sleep and sleep disorders. *Genel Tıp Dergisi* 1997;7:161-6.
132. Giménez-Arnau AM, Spector S, Antonova E, Trzaskoma B, Rosén K, Omachi TA et al. Improvement of sleep in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria treated with omalizumab: results of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Tranl Allergy*.2016 Aug 18;6:32.
133. Yosipovitch G, Ansari N, Goon A, Chan YH, Goh CL. Clinical characteristics of pruritus in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2002; 147: 32-6.
134. Stinco G, Trevisan G, Piccirillo F, et al. Psoriasis vulgaris does not adversely influence the quality of sleep. *G Ital Dermatol Venerol* 2013;148:655-9.

8.EKLER

Ek 1. Etik kurul onayı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
18					
KARAR					
Doç. Dr. Bilal SULA, Dr. Özlem DEVRAN GEVHER isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Kronik ürtiker hastalarında uyku kalitesi" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Sleep quality in patient with chronic urticaria" planned by Bilal SULA, Özlem DEVRAN GEVHER has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 13.10.2017		Saat (Hour): 14:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	Cemil GÖYA	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
8	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
9	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
10	Yrd. Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
11	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Ek 2. Kronik ürtiker hasta takip formu

Hasta kodu - kayıt tarihi		
Hasta adı ve soyadı		
Cinsiyet – Yaş		
Meslek		
Yaşadığı yer		
Medeni durum		
Sigara kullanımı		
Kronik hastalık		
Ürtiker tipi		
Anjioödem varlığı		
Hastalık süresi		
Kullandığı ilaç		
Tedavi süresi		

Ek 3. Ürtiker aktivite skoru

Aşağıda yapılan tabloda hastanın, ürtikerin seyri, ürtikeri başlatan veya hafifleten faktörleri takip etmesi sağlanmıştır. Hastanın her gün;

1) Kaç tane ürtiker plağı oluştuğu, 2) Kaşıntının şiddetini gösteren tablo

Gün	Tarih	Kabarıklık				Kaşıntı			
		Yok	Hafif 20'den az	Orta 20-50 arası	Ağır 50'den fazla	Yok	Hafif (Var Ama Rahatsız Etmiyor)	Orta (Sıkıntı Yaratıyor Ama Günlük Aktiviteyi ya da Uykuyu Etkilemiyor)	Şiddetli (Normal Günlük Aktivite ya da Uykuyu Bozacak Kadar Şiddetli Kaşıntı)
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									

Ek 4. Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1.Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?.....

2.Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?.....

3.Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?.....

4.Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)?

5.geçen ay içinde kötü uyudum çünkü	Hiç yok (0)	Haftada 1 ‘den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
a)30 dk içinde uykuya dalamadım				
b) Uykunun ortasında yada sabah çok erken uyandım				
c) Banyoyu kullanmak zorunda kaldım				
d) Rahat nefes alamadım				
e) Şiddetli horladım ya da öksürdüm				
f) Sıcak hissettim				
g) Soğuk hissettim				
h) Kötü rüya gördüm				
ı) Ağrım oldu				
j) Diğer nedenler				

	Hiç yok (0)	Haftada 1 ‘den az	Haftada 1-2 kere	Haftada 3 veya daha fazla
6.Geçen ay içinde uykuya yardım için ne sıklıkla ilaç aldınız				
7.Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanıkken , araç kullanma, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeniyle zorluk çektiniz				
8.Geçen ay içersinde ne kadar sıklıkla isteksizlik çektiniz				
	Çok iyi (0)	Oldukça iyi (1)	Oldukça kötü (2)	Çok kötü (3)
9.Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kaliteniz için yorumunuz				

Ek 5. Dermatolojide yaşam kalite indeksi

Dermatolojide yaşam kalite indeksi (DYKİ)				
Adı :				
Soyadı :				
Yaş :				
Cinsiyet:				
Tanı :				
Son 1 haftadır , cildinizde kaşıntı,ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi ? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok				
Son 1 haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı ? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok				
Son 1 haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok				
Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi ? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok				
Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz yapacağınız aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi ? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok				
Geçtiğimiz hafta içersinde, cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanıza engel oldu mu ? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok				
Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi? Evet Hayır				
Eğer hayır ise cildiniz iş hayatınızı veya çalışmanızda ne kadar problem olur? Çok Biraz Hiç olmaz				
Geçtiğimiz hafta içersinde, cildiniz ;partneriniz yakın arkadaşınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem olur mu ? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok				
Son 1 haftada cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu ? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok				
Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (zaman kaybı, evde karışıklık yaratması gibi) Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok				

Ek 6. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Aşağıda imzası olan ben ‘Kronik ürtiker hastalarında uyku kalitesi’ adlı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Ürtiker deriden kabarık kaşıntılı,kızarıklık ve genellikle kısa sürede kaybolan lezyonlarla seyreden bir hastalıktır.%80-90 nedeni bilinmeyen bu hastalık hastaların sosyal yaşamını etkilemekte, uyku bozukluğu ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle kronik ürtiker hastalarında uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla anket çalışması yapılacaktır.

Bu çalışmadan hasta istediği zaman çıkabilecektir.

- 1.Bu çalışmayı yürüten Dr.Özlem Devran Gevher tarafından çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi ve ne yapmam istendiği ile ilgili ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verildi.
2. Dr.Özlem Devran Gevher’e çalışmayla ilgili her soruyu sorma fırsatı buldum cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım.
3. Çalışmanın sonuçları hasta izni olmadan bilimsel çalışma amaçlı dahi olsa kullanılmayacaktır.
4. Hasta istediği zaman çalışmadan çıkabilir ve bilgilerini geri çekebilir.
- 5.Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

Hastanın Dr. Özlem Devran Gevher ‘e 24 saat ulaşabileceği telefon numarası :
0412 248 8001 - 4439

Okudum ve Onaylıyorum

Hastanın;

Adı Soyadı :

Adresi :

Tarih :

İmza :