



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ
HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

KRONİK ÜRTİKER ŞİDDETİ İLE ANKSİYETE DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

**Dr. Gunay MAMMADOVA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Varol Lütfü AKSUNGUR**

ADANA-2024



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ
HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

KRONİK ÜRTİKER ŞİDDETİ İLE ANKSİYETE DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

**Dr. Gunay MAMMADOVA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Varol Lütfü AKSUNGUR**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Tez öğrencisi olabilme şansına eriştiğim, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, çalışma disiplini benimsemeye çalıştığım, tezimin her aşamasında yanımda olduğunu ve desteğini sonuna kadar hissettiğim, hem mesleki olarak, hem hayata dair bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, tez danışmanım, çok değerli ve saygıdeğer Prof. Dr. Varol Lütfü AKSUNGUR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, yetişmemde sonsuz emekleri olan, uzmanlığa hazırlık sürecimizde iyi bir hekim olmanın önünü bizlere açan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Yaşargül DENLİ'ye, Prof. Dr. Mehmet KARAKAŞ'a, Prof. Dr. Sühan GÜNAŞTI TOPAL'a, Doç. Dr. Bilge FETTAHLIOĞLU KARAMAN'a,

Eğitim sürecimin büyük çoğunluğunda birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübelerini aktararak bana katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Aydın YÜCEL'e ve Uzm. Dr. Dilek DAŞGIN'a,

Tez çalışmamın veri toplama süreci boyunca hoşgörülü ve sabırlı yaklaşımıyla yardım ve desteğini benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum çok değerli Uzm. Dr. Ali GÜZELSOY'a,

Çalışmam boyunca beni her zaman destekleyen değerli arkadaşım Dr. Lütfullah ÇELİK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta asistan arkadaşlarım olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm çalışanlarına,

Bugüne gelmemi sağlayan, hiçbir emeğini esirgemeyen, iyi kötü her günde yanımda olan, önce iyi bir insan sonra iyi bir hekim olmamı aşıl原因 kıymetli aileme,

Sonsuz minnet, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gunay MAMMADOVA

2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ürtiker Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyoloji	4
2.4. Patofizyoloji.....	5
2.5. Ürtiker Sınıflandırma.....	5
2.6. Akut Ürtiker	5
2.7. Kronik Ürtiker.....	6
2.7.1. Kronik Spontan Ürtiker.....	6
2.7.2. Kronik İndüklenebilir Ürtiker	7
2.7.2.1. Semptomatik Dermografizm.....	7
2.7.2.2. Soğuk Ürtiker.....	8
2.7.2.3. Sıcak Ürtiker	8
2.7.2.4. Gecikmiş Basınç ile İndüklenebilir Ürtiker	8
2.7.2.5. Solar Ürtiker	9
2.7.2.6. Vibrasyon Ürtikeri	10
2.7.2.7. Kolinerjik ürtiker	10
2.7.2.8. Kontakt Ürtiker	11
2.7.2.9. Akuajenik Ürtiker	12
2.8. Risk Faktörleri	12
2.9. Tanı	13
2.10. Tedavi.....	13
2.11. Anksiyete Bozuklukları.....	14

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
4. BULGULAR.....	18
4.1. Tek Değişkenli Analizler.....	18
4.1.1. Demografik Özellikler	18
4.1.2. Ürtikerin Özellikleri.....	18
4.1.3. Anksiyete Skoru	19
4.2. İki Değişkenli Analizler	19
4.3. Çok Değişkenli Analiz	21
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇLAR.....	28
7. KAYNAKLAR	31

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.Kronik indüklenabilir ürtiker sınıflandırması.....	6
Tablo 2. Ürtiker aktivite skoru	16
Tablo 3. Beck anksiyete ölçeği.....	16
Tablo 4. Anksiyete skoru ile yaş, ürükerin süresi ve ürtiker aktivite skoru arasındaki korrelasyon katsayıları.....	22
Tablo 5. Cinsiyete, etiyolojik araştırma için laboratuvar incelemelerinin gerekliliğine ve oral antihistaminlere dirence göre oluşturulan gruplarda anksiyete skoru ortalamalarının karşılaştırılması.....	22
Tablo 6. Anksiyete skorunun bağımlı değişken olduğu çoklu lineer regresyon analizi.....	22

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Ürtiker aktivite skoru ve anksiyete skoru dağılımları.....	19
Şekil 2. Anksiyete skoru ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiler.....	20
Şekil 3. Anksiyete skoru ile ürtikerin süresi ve etiyolojik araştırma için	20
Şekil 4. Anksiyete skoru ile oral antihistaminlere direnç	21



ÖZET

Kronik Ürtiker Şiddeti ile Anksiyete Düzeyi Arasındaki İlişki

Amaç: Bu çalışmada, kronik ürtikerden mustarip yetişkin hastalarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, laboratuvar tetkiki parametreleri ile aldığı tedavi ve hastalık şiddeti faktörlerinin psikometrik ölçekler de kullanılarak anksiyete düzeyi ile arasında olan ilişkiyi ortaya koymak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniğinde Ekim 2023- Aralık 2023 döneminde yürütüldü. Bu poliklinikte izlenen hastalar arasından kronik ürtiker tanılı, 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaşları, cinsiyetleri ve ay cinsinden hastalık süreleri kaydedildi. Kronik ürtikerin etiyolojisinin araştırılmasında rutin laboratuvar incelemelerinin gereksiz olduğunu ileri sürenlerin görüşlerine uygun olarak çalışmaya alınan hastalarda rutin laboratuvar incelemeleri istenmedi. Hastalar görmekte oldukları tedaviye göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup, yalnız tekli veya ikili oral antihistamin kullanan hastalardan oluşuyordu. İkinci grup ise böyle bir tedaviye yanıt vermeyen dolayısıyla başka ilaçlar da kullanmak zorunda kalan hastaları kapsıyordu.

Bulgular: Yaşları 18-67 yıl arasında değişen ve yaş ortalaması 38,5 (SD $\pm$ 12,1) yıl olan 45 hastanın dahil edildiği çalışmamızda hastaların 36'sı (% 80,0) kadın, 9'u (% 20,0) erkek idi. Hastaların hastalık süreleri 3-180 ay arasında değişmekle birlikte ortalama hastalık süresi 30,0 (SD $\pm$ 37,7) ay olarak belirlendi. Anamnez ve fizik muayene bulguları hastaların 28'inde (% 62,2) herhangi bir etiyolojik nedeni düşündürmedi. Diğer 17 (% 37,8) hastanın anamnez ve fizik muayene bulgularına göre bazı laboratuvar tetkikleri araştırıldı. Araştırma sonucunda yalnız bir hastada kan T4 düzeyi yüksek bulundu. Tedavi yöntemi olarak 32 (% 71,1) hastaya yalnız oral antihistamin; 18 (% 40) hastaya tekli oral antihistamin, 14 (%31,1) hastaya ikili oral antihistamin tedavisi uygulandı. Geri kalan 13 (% 28,9) hastada oral antihistamin tedavisine yanıt alınmadığı tedavi amaçlı başka ilaçlar kullanıldı. Çalışmamızda yedi günlük ürtiker kaşıntı skoru 0-21 arasında değişiyordu ve ortalaması 8,6 (SD $\pm$ 5,6); yedi günlük ürtiker kabartı skoru 0-18 arasında değişiyordu ve ortalaması 6,4 (SD $\pm$ 4,6); kaşıntı ve kabartı skorlarının toplamı olan yedi günlük ürtiker aktivite skoru 0-34 arasında değişiyordu ve ortalaması 15,1 (SD $\pm$ 9,6); Beck anksiyete skoru, 3-34 arasında değişiyordu ve ortalaması 16,6 (SD $\pm$ 9,2) olarak belirlendi. Çalışmamızda Beck anksiyete skoru ile ürtikerin süresi ve yedi günlük ürtiker aktivite skoru arasında ileri düzeyde anlamlı, üstelik sağlam pozitif bir korrelasyon vardı.

Sonuç: Kronik ürtikerli hastalarda sıklıkla psikiyatrik bozukluklar görülmektedir. Bu, ürtiker tedavisine ek olarak herhangi bir potansiyel psikiyatrik bozukluğun derhal tanınmasını ve yönetilmesini içeren multidisipliner bir terapötik yaklaşıma olan ihtiyacın altını çizmektedir. Çalışmamızda kronik ürtikerli hastalarda ürtiker aktivite skoru ve yedi günlük ürtiker aktivite skoru ile Beck anksiyete skoru arasında anlamlı

ilişkinin olduğu saptandı. Psikiyatrik bozuklukların kronik ürtiker ile bağımsız olarak birlikte mi yoksa ürtiker başlangıcından sonra mı ortaya çıktığını ve herhangi bir psikolojik veya psikiyatrik müdahalenin kronik ürtiker kontrolünde yardımcı olup olamayacağını değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Ürtiker, Ürtiker Aktivite, Beck Anksiyete, Yedi Günlük Ürtiker Aktivite



ABSTRACT

The Relationship Between Chronic Urticaria Severity and Anxiety Level

Objective: In this study, it was aimed to reveal the relationship between age, gender, disease duration, laboratory test parameters, treatment and disease severity factors and anxiety level in adult patients suffering from Chronic Urticaria by using psychometric scales.

Material and Method: This study was carried out in the outpatient clinic of the Department of Dermatology and Venereal Diseases, Faculty of Medicine, Çukurova University between October 2023 and December 2023. Among the patients followed up in this outpatient clinic, patients aged 18 years and older with chronic urticaria were included in the study. The age, gender and duration of the disease in months of the patients included in the study were recorded. In accordance with the opinions of those who argue that routine laboratory examinations are unnecessary in investigating the etiology of chronic urticaria, routine laboratory examinations were not requested in the patients who were included in the study. The patients were divided into two groups according to the treatment they were receiving. The first group consisted of patients who used only single or dual oral antihistamines. The second group included patients who did not respond to such treatment and therefore had to use other drugs.

Findings: In our study, which included 45 patients aged between 18 and 67 years with a mean age of 38.5 (SD $\pm$ 12.1) years, 36 (80.0%) were female and 9 (20.0%) were male. Although the disease duration of the patients ranged from 3 to 180 months, the mean disease duration was 30.0 (SD $\pm$ 37.7) months. Anamnesis and physical examination findings did not suggest any etiological cause in 28 (62.2%) of the patients. Some laboratory tests were investigated according to the anamnesis and physical examination findings of the other 17 (37.8%) patients. As a result of the research, blood T4 level was found to be high in only one patient. Only oral antihistamine was used in 32 (71.1%) patients as a treatment method; 18 (40%) patients received single oral antihistamine therapy and 14 (31.1%) patients received dual oral antihistamine therapy. In the remaining 13 (28.9%) patients, there was no response to oral antihistamine therapy and other drugs were used for therapeutic purposes. In our study, the seven-day urticaria pruritus score ranged from 0-21 and the mean was 8.6 (SD $\pm$ 5.6); the seven-day urticaria relief score ranged from 0 to 18 and had a mean of 6.4 (SD $\pm$ 4.6); The seven-day urticaria activity score, which is the sum of pruritus and fluff scores, ranged from 0 to 34 and had a mean of 15.1 (SD $\pm$ 9.6); The Beck anxiety score ranged from 3 to 34 and the mean was 16.6 (SD $\pm$ 9.2). In our study, there was a highly significant, and robust, positive correlation between the Beck anxiety score and the duration of urticaria and the seven-day urticaria activity score.

Conclusion: Psychiatric disorders are frequently seen in patients with Chronic Urticaria. This underscores the need for a multidisciplinary therapeutic approach that includes prompt recognition and management of any potential psychiatric disorder in

addition to urticaria treatment. In our study, it was found that there was a significant relationship between urticaria activity score and seven-day urticaria activity score and Beck anxiety score in patients with Chronic Urticaria. Further studies are needed to assess whether psychiatric disorders occur independently of Chronic Urticaria or after the onset of urticaria, and whether any psychological or psychiatric interventions can be helpful in controlling Chronic Urticaria.

Keywords: Urticaria, Urticaria Activity, Beck Anxiety, Seven-Day Urticaria Activity



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik ürtiker, kısa sürede gelip-geçici olsalar da aylar veya yıllar boyunca yineleyen, kaşıntılı kabartılar ile kendini gösteren bir hastalıktır. Kronik kaşıntının başka psikolojik bozuklukların yanında anksiyeteye de neden olabildiği bilinmektedir.¹ Kronik ürtiker ile anksiyete arasındaki ilişki, değişik anksiyete ölçekleri ile araştırılmıştır.

Engin ve arkadaşları, 2008 yılında Beck Anksiyete Envanteri (Beck Anxiety Inventory) ile kronik idyopatik ürtikerli hastalarda sağlıklı kişilere göre daha yüksek skorlar elde etmiştir.² Tat, 2019 yılında Hastane Anksiyete-Depresyon Skalası (Hospital Anxiety-Depression Scale) ile kronik ürtikerli hastalarda sağlıklı gönüllülere göre anksiyeteyi daha sık bulmuştur.³

Huang ve arkadaşları, 2021 yılında Jeneralize Anksiyete Bozukluğu 2-maddeli Ölçeği (Generalized Anxiety Disorder 2-item Scale) ile¹ Teila ise 2022 yılında Jeneralize Anksiyete Bozukluğu 7-maddeli Ölçeği (Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale) ile⁴ kronik ürtikerli hastalarda kontrol grubuna göre anksiyete düzeyini veya sıklığını daha yüksek saptamıştır. Durumsal-Kişiliksel Anksiyete Envanteri'ne (State-Trait Anxiety Inventory) gelince, Sheehan-Dare ve arkadaşları, 1990 yılında kronik ürtiker ile anksiyete arasında bir ilişki bulamazken,⁵ Emre ve Tazegül 2021 yılında,⁶ ardından Gürok ve arkadaşları 2022 yılında⁷ bir birliktelik gözlemiştir.

Kronik ürtikerli hastalarda kontrol grubuna göre daha çok anksiyete gözleendiği gibi, kronik ürtikerin şiddeti ile anksiyete düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğu da belirlenmiştir. Örnek olarak Tat'ın,³ Emre ve Tazegül'ün,⁶ Gürok ve arkadaşlarının⁷ çalışmaları verilebilir.

“Durumsal-Kişiliksel Anksiyete Envanteri (State-Trait Anxiety Inventory)” adından da anlaşılacağı üzere, anksiyete kabaca ikiye ayrılabilir. Birincisi, kişinin belirli bir günde gösterdiği anksiyete düzeyidir. İkincisi ise kişinin genel olarak anksiyeteye eğilimi, bir başka deyişle kişilik özelliği olarak anksiyeteye yatkınlığıdır. Beck Anksiyete Envanteri'nin ölçtüğü ise biraz değişiktir. Bu envanter, “uzamış durumsal anksiyete ölçeği” olarak sayılmaktadır.⁸ Bu nedenle, alevlenmeler ve sönmeler ile dalgalı bir gidiş gösteren kronik ürtikerin şiddeti ile anksiyete arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak açısından Beck Anksiyete Envanteri daha özel bir konumdadır.

PubMed’de “urticaria” ve “anxiety” terimleriyle tarama yapınca, iki yüzü aşkın yayın ile karşılaşılır. Tarama, “urticaria activity score” ve “anxiety” terimleriyle yinelenince, bu kez yaklaşık yirmi yayın bulunur. Ancak tarama, “urticaria activity score” ve “Beck Anxiety Inventory” terimleriyle iyice kısıtlanınca, yalnız birkaç yayın elde edilir. İşte bu yüzden, uygulamaya daha iyi ışık tutması için, kronik ürtikerin son bir haftalık şiddeti ile anksiyetenin son bir haftalık durumu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak, bugün için önemini yitirmemiş bir gerekliliktir. Bu çalışma, böyle bir gerekliliğe katkı sağlamak için yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürtiker Tanımı ve Tarihçesi

Latince “urtica” (“yakmak”) kelimesinden gelen ürtiker, kabartılar, anjiyoödem veya her ikisinin kombinasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Kurdeşen olarak da bilinen ürtiker derinin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilen, kaybolup tekrarlama niteliğinde olan, kaşıntının da eşlik ettiği, eritemli, ödemli plakların görüldüğü inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Ayrıca, ürtiker vakalarının yaklaşık %40’ında anjiyoödem varlığının eşlik ettiği bildirilmiştir. Ürtiker etiyolojisinde enfeksiyonlar, ilaçlar gibi birçok faktörün yanı sıra psikojenik faktörler ve solunum yolu alerjenleri de yatmaktadır. Ürtikerin yaşam boyu prevalansı genel popülasyonda %20’ye varabilmekle birlikte, bu bireylerin yaklaşık %3’ü altı haftadan uzun süren kronik belirtilere sahip olabilmektedir.⁹

2.2. Epidemiyoloji

Ürtiker alt tipleri kendi içinde farklı popülasyonlarda farklı prevalanslara sahip olabilmektedir. Akut ürtikerin prevalansı 5 yaş altı çocuklarda en yüksektir, buna karşın özellikle kronik spontan ürtiker, 30 yaş üstü kadınlarda daha yaygındır. Ayrıca, genel popülasyon içerisinde, yaşam süresince ürtikerin prevalansı, yaş grupları ve örnekleme metodolojilerine bağlı olarak %1 ile %30 arasında değişkenlik gösterdiği de bildirilmiştir. Mevcut literatürde, prevalansın %1 ile %5 arasında olduğu rapor edilmiştir. Hastalığın semptomları bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir; bazı bireylerde sadece ürtiker (%40), bazılarında ise sadece anjiyoödem (%11) görülürken, bir kısmında ise her iki durum birlikte (%49) rapor edilmiştir. Toplumsal cinsiyet açısından incelendiğinde, ürtikerin kadınlarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir, özellikle Kronik ürtiker vakalarında kadın-erkek oranı yaklaşık 2:1 olarak tespit edilmiştir.¹⁰

Kronik ürtiker, çocuklar ve yetişkinler arasında yaygın olarak görülmekte olup yıllık 1,2 milyon vakayı aşan bir prevalansa sahiptir. Kronik ürtikerin prevalansı, genel popülasyonda % 0.5 ile %1 arasında değişmektedir, ancak kesin oranlar coğrafi konum, yaş, cinsiyet ve incelenen popülasyona bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Yaş ve

cinsiyet dağılımı ile ilgili olarak, kronik ürtikerin her iki cinsiyette de görülebileceğini, ancak kadınlarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir.¹¹

2.3. Etiyoloji

Ürtikerin etiyolojisi çoğu zaman belirsizdir, ancak otoimmünite, enfeksiyonlar, alerjiler ve bazı ilaçların tetikleyici olabileceği düşünülmektedir. Ürtikerin etkili tedavisi için klinik semptomların, etiyolojinin ve tetikleyici faktörlerin doğru tanısı önem taşımaktadır.

Etiyolojik faktörler, durumun akut veya kronik olarak sınıflandırılmasına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Akut ürtikerin başlıca nedeninin çocuklarda gıdalar, yetişkinlerde ise ilaçlar olduğu bilinmektedir. Ayrıca, akut ürtikerin diğer nedenleri arasında en sık bilinenler, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı, IgE aracılı olmayan mast hücre aktivatörleri, kontakt alerjenleri, böcek ısırıkları, bazı gıdalar, ilaç reaksiyonları ve buna ek olarak viral ile parazitik enfeksiyonlardır. Bununla birlikte, non-steroidal anti-inflamatuvarlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve nöromusküler blokerlerin yetişkinlerde akut ürtikerin potansiyel tetikleyicileri olarak daha fazla rolü olabileceği bildirilmiştir. Akut ürtiker etiyolojisinde başlıca üst solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar önemli yer tutmaktadır. Ayrıca, bu durum akut ürtiker vakalarının yaklaşık %35-40'ını oluşturmaktadır. Yiyecekler ve enfeksiyon, 13-18 yaş arası çocuklara göre 13 yaş altı çocuklarda daha sık akut ürtikere neden olabilmektedir. Ancak, enfeksiyon faktörlerinin ortaya çıkma sıklığı, yaş ilerledikçe azalma eğilimindedir. Buna ek olarak, polen ve toz akarları gibi inhalan alerjenler, diyet, stres, Hymenoptera sokmaları ve fiziksel faktörler başta olmak üzere daha düşük prevalansa sahip çeşitli nedenler akut ürtikere neden olabilir.¹²

Mevcut literatüre göre, kronik ürtikerin kesin etiyolojisi net olmamakla birlikte bireylerin yarısından fazlasında altta yatan neden belirlenememiştir ve bu da tanı ve tedaviyi zorlaştırmaktadır. Kronik spontan ürtiker tanısı alan bireylerin %28'inde otoimmün bozukluklar gözlenirken, bunlar arasında otoimmün tiroid hastalıklarının yaklaşık %25'lik bir oran ile en yaygın olduğu saptanmıştır. Bunlar, hipotiroidizmle birlikte veya hipotiroidizm olmadan Hashimoto tiroiditini içerir. Ayrıca, hastaların

yaklaşık %2'lik kısmında diyabet, otoimmün gastrit, romatoid artrit, ve vitiligo bildirilmiştir.¹³

2.4. Patofizyoloji

Ürtiker patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte ürtikerin, genellikle mast hücreleri ve bazofillerin aşırı aktivasyonu sonucu salınan histamin ve diğer proinflamatuar medyatörler aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık % 40'ında, IgE reseptörüne karşı, bazofilleri ve mast hücrelerini aktive ederek histamin salgılayan bir IgG otoantikoruna bulunur. Kronik ürtikerin temeli, mast hücrelerinin ve bazofillerin aktif hale gelmesi ile vücutta histamin, lökotrienler ve diğer proinflamatuar medyatörlerin salınımına yol açabilmesine dayanmaktadır. Diğer teoriler arasında, doku mast hücreleri ve bazofillerin yanı sıra diğer serolojik faktörlerdeki anormallikler bulunur. Otoimmün teoriye göre, kronik spontan ürtiker hastalarının yaklaşık %30-40'ında, dolaşımdaki IgG tipi otoantikorlar, IgE veya yüksek afiniteye sahip IgE reseptörlerine bağlanarak mast hücreleri ve bazofilleri aktive eder. Bu aktivasyon sonucu, histamin gibi inflammatuar mediyatörler salınır ve tipik ürtiker belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur.¹⁴

2.5. Ürtiker Sınıflandırma

Deride ortaya çıkan belirtilerin süresi değişmekle birlikte semptomların altı haftadan daha kısa veya daha uzun süre devam etmesine ve tetikleyici uyarıların varlığına veya yokluğuna bağlı olarak hastalık akut veya kronik olarak sınıflandırılır.

2.6. Akut Ürtiker

Akut ürtiker, tipik olarak altı haftadan daha kısa süren ürtiker belirtilerinin varlığıyla karakterize edilir. Talarico R. ve ark.¹⁵ tarafından yapılan çalışmaya göre, akut ürtikerin şiddeti yaş ve cinsiyete göre değişkenlik göstermekte olup erkek çocuklarda ve okul öncesi dönemdeki çocuklarda daha sık rastlanmaktadır. Aynı çalışmada, en sık görülen etiyolojik faktörün enfeksiyon kaynaklı olduğu, genel popülasyonda akut ürtiker görülme oranı %1 ile %5 arasında değişmekte olup çocuklarda bu oranın

%6,7'ye kadar çıkabildiği ve çocuklarda, akut ürtikerin görülme oranı kronik ürtikere göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir.¹⁶

2.7. Kronik Ürtiker

Kronik ürtiker, derinin üst tabakasında ani olarak beliren ve genellikle birkaç saatte kaybolan, altı haftadan uzun süren, tekrarlayan kabartıların görüldüğü bir hastalıktır. Ortaya çıkan kabartılar, sıklıkla şiddetli kaşınmaya yol açar ve bireyin yaşam kalitesini ciddi anlamda düşürebilir. Kronik ürtikerin sınıflandırması, iki şekilde ortaya çıkabilir: Kronik spontan (idiyopatik) ürtiker, herhangi bir dış tetikleyiciye ihtiyaç duymadan gelişirken; kronik indüklenabilir ürtiker, fiziksel tetikleyiciler gibi dış faktörlerle tetiklenebilir (Tablo 1).¹⁷ Kronik indüklenabilir ürtiker, fiziksel ürtikerin yaygın bir formu olan dermografizm, soğuk, sıcak, güneş ışığı, titreşim ve basınç gibi fiziksel uyaranlarla tetiklenerek gelişebilir. Kronik ürtiker, sadece fiziksel belirtilerle sınırlı kalmayıp psikolojik ve sosyal yaşam üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Kaşıntıya maruz kalma ve deride ortaya çıkan kabartılar uyku bozukluklarına, iş ve okul performansında düşüşe ve sosyal ortamlardan izole yaşama yol açabilir.

Tablo 1. Kronik indüklenabilir ürtiker sınıflandırması¹⁷

Fiziksel Ürtikerler	Fiziksel Olmayan Ürtikerler
Semptomatik Dermografizm	Kolinerjik Ürtiker
Soğuk Ürtiker	Kontakt Ürtiker
Gecikmiş Basınç Ürtikeri	Akuajenik Ürtiker
Sıcak Ürtiker	
Solar Ürtiker	
Vibrasyon Ürtikeri	

2.7.1. Kronik Spontan Ürtiker

Kronik spontan ürtiker, genel popülasyonun %1-%5 kadarını etkileyen, tanımlanabilir bir dış neden olmadan altı haftadan uzun süre boyunca kabartıların, anjiyoödem ve her ikisinin birden ortaya çıkmasıyla karakterize edilen bir durumdur. Tedavinin birinci basamağını H1 reseptör antagonistleri oluşturmakla birlikte yeterli yanıt alınmadığında doz artışı yapılabileceği belirtilmiştir. Ancak, doz artışından da yeterli yanıt alınamadığı takdirde ise lökotrien reseptör agonistleri, omalizumab ve immünoşüpresif tedavilerin uygulaması önerilmiştir. Soğuk, sıcak veya basınç gibi spesifik tetikleyicilere yanıt olarak ortaya çıkan indüklenabilir ürtiker, kronik spontan

ürtiker ile birlikte hastada var olabilir ve tanı ve tedavi açısından ek zorluklar ortaya çıkarabilir.¹⁸

2.7.2. Kronik İndüklenebilir Ürtiker

Kronik indüklenebilir ürtiker, altı haftayı aşan bir süre boyunca devam eden kaşıntılı kızarıklıkların ve/veya anjiyoödem varlığıyla karakterize olabilmektedir. Soğuk, sıcak, egzersiz, basınç, güneş ışığı, titreşim, su ve benzeri belirli fiziksel veya çevresel uyaranlar tarafından tetiklenebilir. Daha yaygın olarak gecikmiş basınç ürtiker/anjiyoödem, kolinerjik ürtiker ve dermografizm görülürken, daha seyrek olarak ise sıcaklık, fiziksel efor, suya ya da güneş ışığına maruz kalma ile titreşimle tetiklenen ürtiker/anjiyoödem türleri görülebilmektedir.¹⁹

2.7.2.1. Semptomatik Dermografizm

Semptomatik dermografizm, kaşıntı, yanma hissi ve cilde etki eden hafif baskı ya da çizime bağlı olarak doğrusal kabartıların gelişmesiyle karakterize edilir. İndüklenebilir kronik ürtiker formları içerisinde en yaygın olanıdır. Kabartılar deriye kesme kuvvetinin uygulanmasından birkaç saniye veya birkaç dakika sonra belirebilmektedir ve kabartıların deride varlığı genellikle 1,5 ila 2 saat arasında sürebilmektedir. Semptomatik dermografizm, özellikle genç yetişkinlerde sıkça görülmekle birlikte genel popülasyonun yaklaşık %2-5 arasında görülme oranı ile en çok gözlenen kronik indüklenebilir/fiziksel ürtiker türüdür.

Semptomatik dermografizmin kesin nedeni tam olarak anlaşılmamakla birlikte derinin mast hücrelerinin fiziksel uyarılara aşırı reaksiyon vermesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dermal mast hücrelerinin degranülasyonu ile histamin ve diğer proinflatuar medyatörlerinin salınımı ve buna bağlı olarak deride kabartı, kaşıntı ve kızarıklığa neden olan bir vasküler permeabilite artışı gerçekleşebilmektedir.⁵⁵ Birinci basamak tedavi olarak ikinci nesil H1 antihistaminlerini kullanmaları önerilmekle birlikte yeterli kontrol sağlanamayan hastalara günlük standart dozun 4 katına kadar artırılabilirdiği bildirilmiştir.²⁰

2.7.2.2. Soğuk Ürtiker

Soğuk ürtiker, cildin ve/veya mukozanın soğuması ile oluşan kabartılar ve/veya anjiyoödem ile karakterize edilen kronik indüklenmiş ürtikerin bir alt türüdür. Ayrıca, en sık rastlanan ikinci kronik indüklenebilir ürtiker türüdür. Hastalığın çoğunlukla yetişkinlikte ve özellikle 30'lu ya da 40'lı yaşlarda geliştiği bildirilmiştir. Soğuğa bağlı ürtikerin görülme sıklığının %0,05 olduğu tahmin edilmektedir ve soğuk iklime sahip ülkelerde daha yüksek oranlar olduğu gözlemlenmektedir. Her iki cinsiyetten insanları etkileyebilse de orta yaşlara sahip kadınlarda daha sık rastlandığı rapor edilmiştir.²¹

2.7.2.3. Sıcak Ürtiker

Sıcak ile indüklenebilir ürtiker olarak da bilinen sıcak ürtiker, sıcağa maruz kalındığında tetiklenebilen nadir bir fiziksel ürtiker formudur. Bu durum, sıcak su veya doğrudan güneş ışığı gibi sıcak uyaranlara maruz kalındıktan sonra deride gelişen kaşıntılı eritem ve belirgin kabartılar gibi semptomlarla ortaya çıkar. Genellikle 25-45 yaş arası kadınlarda rastlanmaktadır. Lokalize sıcak ürtikerin prevalansı nadirdir ve 200.000 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir. Ancak, nadir olmasına rağmen, etkilenen kişilerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi önemli olabilir; bu da etkili teşhis ve tedavinin önemini vurgulamaktadır. Tanısı genellikle provokasyon testi yani sıcak uygulama testi ile doğrulanır; bu testte ısıtılmış bir nesne uygulanır. Bunun dışında, ürtiker lezyonları oluşumu gözlenene kadar hastanın elleri ılık sudan başlanarak sıcaklık dereceleri kademeli olarak artırılan sıcak suya daldırılır. Ürtiker lezyonlarının indüklenmesi için ortalama eşik değeri 44°C olmak üzere testte uygulanacak sıcaklık derecesi ve süresi her hastada farklılık gösterebilmektedir. Sıcak ürtikerin tedavisinde, non-sedatif antihistaminlerin tek başına ya da H2 reseptör blokörleri ile birlikte uygulanmasının etkili olduğu gözlenmiş olup bazı vakalarda omalizumab tedavisinin de yaşam kalitesine olumlu etki ettiği saptanmıştır.²²

2.7.2.4. Gecikmiş Basınç ile İndüklenebilir Ürtiker

Gecikmiş basınç ürtikeri, derinin basınca maruz kalmasını takiben kabartı oluşumu ile karakterize edilen nadir görülen kronik indüklenebilir ürtiker türüdür. Uzun süreli basınca maruz kalan bölgeler deride 4-6 saat kadar sonra kabartı ve kızarıklık

şeklinde ortaya çıkar ve bu durum 72 saate kadar sürebilmektedir. Gecikmiş basınç ürtikerinin patofizyolojisinde, histaminin yanı sıra interlökin-6, interlökin-3, interlökin-1 ve tümör nekrotizan faktör gibi çeşitli pro-inflamatuvar medyatörlerin etkisiyle gelişen immünolojik bir süreç sonucu oluştuğu bildirilmiştir. Tedavide antihistaminler ilk sırada yer alsa da antihistaminlere direnç gözlenebilmektedir. Kulthanan K. ve ark. yaptıkları meta-analiz çalışmasında, antihistaminlere direnç gözlenen olgularda, lökotrien reseptör antagonistlerinin ve omalizumab kullanımının yarar sağlayabileceğini belirtmişlerdir.²³

2.7.2.5. Solar Ürtiker

Solar ürtiker, güneş ışığına veya yapay ışık kaynaklarına maruz kalmayla tetiklenen, maruz kalan ciltte hızla eritem ve kabartıların ortaya çıkmasına neden olan nadir bir fiziksel ürtiker şeklidir. Diğer ürtiker türlerinden farklı olarak solar ürtiker, özellikle ultraviyole ve bazen görünür ışık tarafından indüklenebilir. Güneşten gelen tetikleyici elektromanyetik dalga boylarına maruziyetin ardından, aniden kaşıntı veya yanma belirtileri ortaya çıkabilmekte ve bunu, 24 saate kadar devam edebilen deride geçici kızarıklık ve/veya kabartıların oluşumu takip edebilmektedir. Ayrıca, tekrar maruz kalındığında, semptomların çoğunlukla 5 ila 15 dakika arasında tekrar edebildiği ve bazen de bu durumun 1 saatten daha uzun sürebildiği bildirilmiştir. Solar ürtikerin patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte ürtikeri tetikleyici dalga boyuna maruz kalma sonrası immün aracılı yanıt ortaya çıkmaktadır. Bu yanıtın, vazodilatasyona ve ürtikerin karakteristik kabartılarına ve alevlenmelerine yol açan, mast hücrelerinden histamin ve diğer aracılardan salınmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Solar ürtiker için tedavi stratejileri semptomları azaltmayı ve alevlenmeleri önlemeyi amaçlar. Birinci basamak tedaviler fototerapi ve antihistaminler içerir. Tedavide, non-sedatif antihistaminlerin tek başına ya da H2 reseptör blokörü antihistaminleri ile birlikte kullanılabileceği bildirilmiştir. Abbas ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, her 4 haftada bir 150 mg ile 600 mg arasında değişen dozlarda anti-IgE monoklonal antikoru olan omalizumabın, yüksek doz antihistaminlere dirençli hastalarda önemli iyileşme gösterdiği ve bazı hastalarda sadece 1 aylık tedaviden sonra olumlu sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir.²⁴

2.7.2.6. Vibrasyon Ürtikeri

Vibrasyon ürtikeri veya vibratuar anjiyoödem olarak adlandırılmakta olup anjiyoödem veya her ikisinin gelişimi ile karakterize nadir görülen kronik indüklenabilir bir ürtiker türüdür. Vibrasyon uyaranlarına yanıt olarak hızlı bir şekilde lokalize kabartı ve kızarıklık gelişebilmektedir. Vibrasyon ile indüklenabilir ürtikerin kesin nedeni ve mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak mast hücrelerinin aktivasyonu ve titreşimlere yanıt olarak histamin salınımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. ADGRE2 genindeki yanlış anlamlı varyant nedeniyle vibrasyona yanıt olarak mast hücrelerinden pro-inflamatuar medyatörler salınır ve bu medyatörler ürtikere neden olur. Bu yüzden bu varyantın varlığı vibrasyon ürtikeri gelişmesi açısından önemli role sahiptir. Antihistaminler, özellikle de sedatif olmayan histamin H1 reseptör antagonistleri, hastaların yaklaşık %60'ında etkili olduğu bildirilen birinci basamak tedavilerdir.²⁵

2.7.2.7. Kolinerjik Ürtiker

Kolinerjik ürtiker, genellikle egzersiz, banyo sonrasında ya da emosyonel stres durumlarına tepki olarak vücut sıcaklığının artmasından sonra kaşıntılı, beyaz renkli veya eritemli, ödemli plakların ortaya çıkmasıyla karakterize bir kronik indüklenabilir ürtiker kliniğidir. Egzersize başlanılmasından yaklaşık 5-6 dakika sonra oluşmaya başlar ve semptomlar yaklaşık 12 ila 25 dakika boyunca giderek artış gösterir. Hastalarda, anjiyoödem, solunum ile ilgili semptomlar ya da anafilaksiye giden şiddetli semptomların da sıklıkla kolinerjik ürtikere eşlik edebileceği gözlenmiştir. Kolinerjik ürtiker tanısı için provokasyon testleri uygulanmaktadır. Bunlar, vücut sıcaklığının artırılması amacıyla koşu bandı veya sabit bisiklet kullanımı gibi egzersizler ya da yaklaşık olarak 42°C'de 15 dakika süreli olarak sıcak banyo gibi yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Kolinerjik ürtiker tedavisinin ilk basamağını H1 reseptör antagonistleri oluşturur, ancak birçok hastanın standart dozlara hafif ila orta derecede yanıt verebildiği saptanmış olmakla birlikte dirençli vakalarda dozun arttırılmasının, hastalık aktivitesini iyileştirmede katkısı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, doz artışına rağmen iyileşme göstermeyen hastalarda H2 reseptör antagonistlerinin uygulanmasının etkili olduğu bildirilmiştir.²⁶

2.7.2.8. Kontakt Ürtiker

Kontakt ürtiker, tetikleyici ajanla temas sonrasında deride kabartılar oluşumu ile karakterize kronik indüklenabilir ürtiker türüdür. Tetikleyici ajan ile temas sonrası yaklaşık 20-30 dakika içinde ortaya çıkabilmekte ve bazen saatler içinde bazen de 24 saati bulan süreler içerisinde kabartıların kaybolabildiği belirtilmiştir. Kontakt ürtiker lezyon oluşumu gelişim mekanizmasına bağlı olarak immünolojik, non-immünolojik olarak sınıflandırılır. Buna ek olarak, literatürde belirsiz tip diğer adıyla indetermine tipin de sınıflandırmaya eklendiği yayınlar mevcuttur. Non-immünolojik kontakt ürtikere neden olabilecek maddeler arasında kozmetikler, endüstriyel kimyasallar, bitkiler ve gıdalar gibi günlük kullanılan ürünlerde bulunan çeşitli kimyasallar bulunmaktadır. Bunlar arasında; tarçın aroması içeriğinde bulunabilen sinamik aldehit, bazı topikal kullanılan ve bazı kozmetik ürünlerin içeriğinde rastlanabilen benzoik asit ve saç toniklerinde yer alan nikotinik asit esterleri yer alabilmektedir. İmmünolojik kontakt ürtiker, deriye temas etmiş olan spesifik alerjenlere karşı vücudun IgE aracılı hipersensitivite sonucu gelişir. Dolayısıyla temel olarak bu durum, non-immünolojik kontakt ürtikere farklı olarak, histaminin aracılık ettiği IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişmektedir. İmmünolojik kontakt ürtiker, ayrıca, hipersensitiviteye bağlı sistemik semptomların da ortaya çıkmasına neden olabilir.²⁷

Belirsiz olarak da adlandırılan indetermine tip kontakt ürtiker, etiyolojisi kesin olmayan hem immünolojik hem de non-immünolojik faktörlerin rol oynayabildiği ürtiker formudur. Bu tip ürtiker formunun tanısında klinik gözlem ve hastanın kontakt madde maruziyet öyküsü önemlidir. Birçok saç beyazlatma ürünlerinde bulunan amonyum persülfat maddesi bu tip ürtikere bir örnektir. Bu madde, vücutta lokal ve sistemik reaksiyonlar aracılığıyla kronik kontakt ürtikere neden olabilmektedir. Tedavide, H1 reseptör antagonisti ve H2 reseptör antagonisti antihistaminlerin kullanımı önerilmektedir. Ayrıca, prostaglandinler ve lökotrienler de immünolojik kontakt ürtiker patogeneğinde yer aldığından non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara da yanıt görülebilmektedir. Herhangi bir zamanda temas durumu oluşabileceğinden hastalarda gelişebilecek anafilaktik reaksiyonu önlemek amacıyla antihistamin ve subkutan epinefrin kullanımı konusunda hastaların bilinçlendirilmesi önerilmektedir.²⁸

2.7.2.9. Akuajenik Ürtiker

Su teması ile indüklenabilir ürtiker olarak da bilinen akuajenik ürtiker, herhangi bir sıcaklıktaki su ile temas gerçekleştiğinde lokalize şekilde genellikle anında veya birkaç dakika içinde ortaya çıkabilen kronik indüklenabilir ürtikerin nadir bir türüdür. Akuajenik ürtikerde, suyun sıcaklığı gibi fiziksel özelliğine bakılmaksızın suyla temas sonrası kabartı ve kaşıntı gelişimi görülmektedir. Su ile temas sonrası 20 dakika ila 2 saat arasında bazen ise daha fazla sürede kaybolan kaşıntılı kabartılarla ortaya çıkar. Bu reaksiyon tipik olarak suya maruz kalındıktan birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve değişen sürelerde devam edebilir. Su ile yapılan provokasyon testi veya histopatolojik inceleme aracılığı ile tanı konulabilmektedir. Su ile provokasyon testi, oda sıcaklığındaki nemli bir bezin 20 dakika boyunca hastanın cildine uygulanarak yapılmaktadır.²⁹ Akuajenik ürtikerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır. Bunlardan birisi, su ile sebum veya sebase bezleri arasındaki etkileşimin, perifoliküler bölgedeki mast hücrelerinin degranülasyonunu indükleyerek histamin ve diğer pro-inflamatuar medyatörlerin salınımına yol açmasıdır. Tahmin edilen diğer mekanizmada ise, epidermal tabakada hidrofilik bir antijenin bulunduğunu ve bu antijenin su yoluyla dermise geçerek mast hücrelerinden histamin salınımına yol açtığı öne sürülmüştür.³⁰ Akuajenik ürtiker için tedavi seçenekleri sınırlıdır; sistemik antihistaminler ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Diğer tedavi yöntemleri arasında antikolinergikler, fototerapi ve bariyer kremler yer almaktadır.

2.8. Risk Faktörleri

Yapılan araştırmalar, kronik spontan ürtikerin enfeksiyon, gıda alerjisi, otoimmünite ve düşük D vitamini seviyesi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, kronik ürtikerin hastanın bulunduğu çevre, iklim, sosyal yaşam, sosyo-ekonomik durum gibi yaşam tarzı faktörleri ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir. Potansiyel tetikleyiciler arasında polen gibi çevresel alerjenler, küf kaynaklı sporlar, toz akarları, hayvan tüyleri, fındık, yumurta, balık, deniz ürünleri, mantar ve bezelye gibi gıda ürünleri, ışık, basınç, su ve özellikle çocuklarda enfeksiyonlar ve soğuk veya sıcak maddeler gibi fiziksel faktörler bulunmaktadır. Kronik ürtiker besinler, enfeksiyonlar ve

ilaçlarla ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, vakaların %80'inden çoğunda herhangi bir neden bulunamamıştır.³¹

2.9. Tanı

Kronik ürtikerin tanısı için çoğu vakada spesifik neden bulunmasa da klinik öykü fizik muayeneye dayanmaktadır. Ayrıca, bazı durumlarda altta yatan nedenleri ekarte etmek için ek testler gerekebilir. Bu testler arasında hemogram, sedimantasyon hızı ve tiroid fonksiyon testleri yer alabilmektedir. Kronik spontan ürtikere bağlı semptomlar, gün içinde değişen sirkadiyen ritimlere bağlı olarak ortaya çıkabilirler. Bu semptomlar özellikle akşam ve gece saatlerinde daha belirgin hale gelmektedir. Bu durumun, mast hücrelerinin aktivasyonunda gözlenen sirkadiyen değişikliklerle ve hastalığın temel patogenezindeki farklılıklarla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Özellikle, geceleri ortaya çıkan semptomlar, kronik spontan ürtikerin otoimmün endotipi ile ilişkilendirilmiştir.³²

2.10. Tedavi

Ürtiker tedavisi, genellikle yaşam kalitesini artırmaya ve semptomları kontrol altına almaya yöneliktir. Tedavi yönetimi, hastalığın şiddetine ve hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisine bağlı olarak değişebilmektedir. Güncel kılavuzlar, ilk basamak tedavi olarak genellikle ikinci kuşak H1 reseptör antagonisti antihistaminlerin kademeli artan dozlarını içermektedir. İkinci basamak tedavi olarak ikinci kuşak H1 reseptör antagonisti antihistaminlere yanıt vermeyen hastalar için antihistamin dozunun dört katına kadar artırılabilceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, uygulanan tedaviye mevcut antihistamin dışında ikinci kuşak H1 reseptör antagonisti antihistamin eklenmesi veya dozun dört katından fazla arttırılması önerilmemektedir. Güncel kılavuza göre 2. kuşak H1 reseptör antagonisti antihistamin dozunun 4 katı doz ile 2-4 hafta içinde tedaviye yanıt alınamadığında omalizumab gibi monoklonal antikorların ve hatta siklosporin gibi immünosüpresif ilaçların kullanımını da içeren daha ileri tedavilere geçilmektedir. Ayrıca, akut ürtiker alevlenmelerinin yönetimi için prednizon veya prednizolon gibi sistemik kortikosteroidlerin günlük kg başına 0,5 ila 1 mg olarak daha şiddetli vakalarda üç ila on gün süreyle uygulanabildiği rapor edilmiştir. Uzun süreli tedavi gerekliliği, kronik ürtikerin en büyük zorluklarından biri olabilmektedir. Bununla birlikte, sıklıkla tedaviye başlangıç döneminde iyi yanıt alınıp zamanla tedavi yanıtının azalabileceği

konusunda hastaların bilgilendirilmesi ve tedavi başarısı ile tedavinin tolere edilebilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla hastaların iki ila altı hafta aralıklarla düzenli takip edilmesi önerilmektedir. Kronik spontan ürtikerin tedavisinde montelukast ve zafirlukast gibi lökotrien reseptör antagonistlerinin kullanımını destekleyen kanıtlar mevcuttur. Buna ek olarak, başlangıç tedavi seçeneklerinin yeterli olmadığı durumlarda lökotrien reseptör antagonistlerinin de tedaviye eklenebileceği bildirilmiştir.³³

2.11. Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete, bireylerin günlük yaşamlarında sıkça karşılaştıkları ve genellikle belirsizlik, endişe veya korku hissinin gözlemlendiği bir hastalıktır. Anksiyete bozuklukları, toplumda oldukça yaygındır ve bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bu bozukluklar, spesifik fobiler, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu ve genelleştirilmiş anksiyete bozukluğu gibi çeşitli formlarda ortaya çıkabilmektedir. Anksiyete bozukluklarının etiyolojisine ilişkin genel kabul gören teoriler karmaşık olmakla birlikte genelde genetik yatkınlık, çevresel ve psikolojik faktörlerin anksiyete bozukluklarına neden olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörler arasında, travmatik olaylar, stresli yaşam ve çocukluk çağındaki zorluklar da anksiyete bozukluklarının gelişiminde önemli etkenler olarak bildirilmiştir. Psikolojik açıdan anksiyete bozukluklarıyla mücadele eden bireylerde, olumsuz düşünme tarzları, düşük özsaygı ve problem çözme becerilerinde yetersizlik hissi görülebilir.³⁴

Anksiyete bozukluklarının tedavisi bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir ve genellikle psikoterapi, ilaç tedavisi veya her ikisinin kombinasyonunu içerir. Bilişsel davranışçı terapi, anksiyete bozukluklarının tedavisinde altın standart olarak kabul edilir, bireylerin anksiyeteye yol açan düşünce ve davranış kalıplarını tanımlamalarına ve bu davranışları değiştirebilmeleri açısından önerilmektedir. Farmakolojik tedavi olarak, anksiyete semptomlarını yönetmek için selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri önerilmektedir.³⁵

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniğinde Ekim 2023- Aralık 2023 döneminde yürütüldü. Bu poliklinikte izlenen, kronik ürtiker tanılı, 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya alındı. Kronik ürtiker, “en az altı hafta boyunca en az iki gün ürtiker semptomlarının olması” olarak tanımlandı.³⁶

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet ve ay biriminden hastalık süreleri kaydedildi. Kronik ürtikerin etiyolojisinin araştırılmasında rutin laboratuvar incelemelerinin gerekmediğini ileri sürenlerin görüşlerine uygun olarak ³⁷, çalışmaya alınan olgularda rutin laboratuvar incelemeleri yapılmadı. Anamnez ve fizik muayene bulguları olası etiyolojik nedenleri düşündürüyorsa, uygun laboratuvar incelemeleri istendi.

Hastalar görmekte oldukları tedaviye göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup, yalnız oral antihistamin kullanan hastalardan oluşuyordu. İkinci grup ise böyle bir tedaviye yanıt vermemiş, dolayısıyla başka ilaçlar da kullanmak zorunda kalmış hastaları kapsıyordu.

Ürtikerin şiddeti, 2014 yılında Zuberbier tarafından³⁸ tanımlanmış olan “Ürtiker Aktivite Skoru” (Urticaria Activity Score) kullanılarak belirlendi. Ürtiker aktivite skoru, hasta tarafından kabartı sayısının ve kaşıntı şiddetinin değerlendirilmesine dayanır (Tablo 2). Son yirmi dört saat içinde kabartı olmamışsa günlük kabartı skoru 0, yirmiden az kabartı olmuşsa 1, yirmi ile elli arasında kabartı olmuşsa 2, elliden çok kabartı olmuşsa 3 olarak sayılır. Son yirmi dört saat içinde kaşıntı yoksa günlük kaşıntı skoru 0, kaşıntı var ancak rahatsız edici değilse 1, rahatsız edici ancak günlük aktiviteyi de uykuyu da bozmuyorsa 2, günlük aktiviteyi veya uykuyu bozuyorsa 3 olarak sayılır. Bu çalışmada hastalar, yedi gün boyunca günlük olarak bu skorları kaydetti. Kaydedilen gerek kabartı gerekse kaşıntı skorları toplanarak ürtiker aktivite skoru elde edildi. Dolayısıyla ürtiker aktivite skoru, 0 ile 42 arasında değerler aldı.

Tablo 2. Ürtiker aktivite skoru

Kabartı sayısı/24 saat	Skor	Kaşıntı	Skor
0	0	Yok	0
<20 lezyon	1	Var ama rahatsız edici değil	1
20-50 lezyon	2	Rahatsız edici ama günlük aktiviteyi ve uykuyu bozmuyor	2
>50 lezyon	3	Günlük aktivite veya uykuyu bozuyor	3

Anksiyete düzeyi, 1988’de Beck tarafından³⁹ tanımlanmış olan “Beck Anksiyete Envanteri” (Beck Anxiety Inventory) kullanılarak belirlendi (Tablo 3). Bu envanterde insanların kaygılı olduklarında yaşadıkları 21 belirti vardır. Bu belirtilere ayrı ayrı 0-3 arası skorlar verilir. Ürtiker aktivite skoru, hastalara ilk muayenede verilen bir formun hasta tarafından yedi gün boyunca doldurulması ve sekizinci gün yapılan ikinci muayeneye getirilmesiyle belirlenirken, anksiyete skoru için Beck anksiyete envanteri, ikinci muayenede belirtilerin tek tek sorulması ve hastadan yanıtlarının alınmasıyla dolduruldu. Söz konusu belirtilerden biri son bir hafta içinde olmamışsa o belirtinin skoru 0, olmuş ancak hastayı pek etkilememişse 1, hasta için hoş olmayıp ancak katlanılabilir düzeyde ise 2, hasta için dayanılması çok zor ise 3 olarak sayıldı. Tüm belirtilerin skorları toplanarak anksiyete skoru elde edildi. Dolayısıyla anksiyete skoru, 0 ile 63 arasında bir değer aldı. Dolayısıyla Beck Anksiyete Ölçeği, 0 ile 63 arasında bir değer aldı.

Tablo 3. Beck anksiyete ölçeği

Belirtiler		
Uyuşma veya karıncalanma	Dengeyi kaybetme duygusu	Nefes almada güçlük
Sıcak veya ateş basmaları	Dehşete kapılma	Ölüm korkusu
Bacaklarda halsizlik-titreme	Sinirlilik	Korkuya kapılma
Gevşeyememe	Boğulmuş gibi olma hissi	Midede hazımsızlık
Çok kötü şeyler olacak hissi	Ellerde titreme	Baygınlık
Baş dönmesi veya sersemlik	Titreklik	Yüzün kızarması
Kalp çarpıntısı	Kontrolü kaybetme korkusu	Sıcaktan bağımsız terleme
Skorlar ve hastanın yanıtları		
0	Olmadı.	
1	Oldu ancak beni pek etkilemedi.	
2	Hoş değildi ancak katlanabildim.	
3	Dayanmakta çok zorlandım.	

Analizde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, etiyolojik araştırma için laboratuvar incelemelerinin gerekli olup olmaması, kronik ürtikerin yalnız başına oral antihistamin tedavisine yanıt verip vermemesi ve ürtiker aktivite skoru bağımsız değişkenler olarak, anksiyete skoru ise bağımlı değişken olarak kullanıldı. Analiz üç aşamada

gerçekleştirildi. Birinci aşamada tüm değişkenler yalnız başlarına ele alındı. Böylece değişken kategorik ise sıklığı belirlendi. Değişken sayısal ise başta ortalama olmak üzere deskriptif istatistiksel değerler elde edildi.

İkinci aşamada bağımsız değişkenler, ayrı ayrı bağımlı değişken ile karşılaştırıldı. Bağımsız değişken kategorik ise t-testi, sayısal ise Pearson korelasyon testi uygulandı. Üçüncü aşamaya gelince, bir önceki aşamada anlamlı ($p < 0.05$) veya sınırda anlamlı ($0.05 \leq p < 0.10$) sonuç veren değişkenlerin bağımsız değişkenler olarak ele alındığı, anksiyete skorunun ise bağımlı değişken olarak kullanıldığı çok değişkenli lineer regresyon testi yapıldı. Bu testler için SPSS yazılımının 25. versiyonu kullanıldı.

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 13.10.2023 tarih 17 sayılı kararı ile onaylandı. Çalışmaya alınan tüm hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastalardan yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı.

4. BULGULAR

4.1. Tek Değişkenli Analizler

4.1.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 45 hasta alındı. Hastaların yaşları, 18-67 yıl arasında değişiyordu. Ortalama olarak 38.5 (SD $\pm$ 12.1) yıl idi. Medyan yaş 39.0 (birinci çeyreklik dilim 32.0, üçüncü çeyreklik dilim 45.5) yıl olarak bulundu. Hastaların 36'sı (%80.0) kadın, 9'u (%20.0) erkek idi.

4.1.2. Ürtikerin Özellikleri

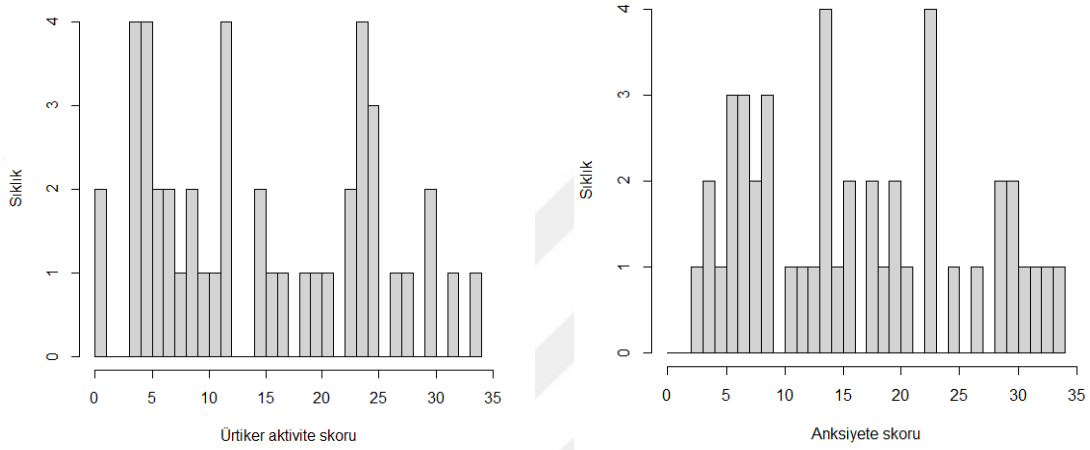
Hastaların hastalık süreleri, 3-180 ay arasında değişiyordu. Ortalama olarak 30.0 (SD $\pm$ 37.7) ay idi. Medyan hastalık süresi 12.0 (birinci çeyreklik dilim 6.0, üçüncü çeyreklik dilim 36.0) ay olarak bulundu.

Anamnez ve fizik muayene bulguları, hastaların 28'inde (%62.2) herhangi bir olası etiyolojik nedeni düşündürmedi. Dolayısıyla bu hastalardan herhangi bir laboratuvar incelemesi istenmedi. Geriye kalan 17 (%37.8) hastada ise anamnez ve fizik muayene bulgularına göre birtakım olası etiyolojik nedenler düşünüldü. On yedi hastanın 8'inde idrar yolu enfeksiyonu şüphesi ile tam idrar tahlili, 6'sında hipertiroidi şüphesi ile kan serbest tiroksin ve TSH düzeyleri, 3'ünde bağırsak parazitozu şüphesi ile gaitada amip-parazit aranması istendi. Yapılan bu incelemelerde yalnız bir hastada kan serbest tiroksin düzeyi yüksekliği saptandı.

Hastaların 32'si (%71.1) tedavi olarak yalnız oral antihistamin kullanıyordu. On sekiz hasta tekli oral antihistamin, on dört hasta ikili oral antihistamin tedavisi altındaydı. Geri kalan 13 (%28.9) hastada oral antihistamin tedavisine yanıt olmadığı için tedavide başka ilaçlar kullanılmaya başlanmıştı. On hasta oral antihistamin tedavisine ek olarak omalizumab kullanıyordu. İki hastanın tedavisi, yalnız başına omalizumab ile yürütülüyordu. Bir hastada ise oral antihistaminlere ek olarak dapson tedavisi verilmişti.

Yedi günlük ürtiker kaşıntı skoru, 0-21 arasında değişiyordu. Ortalama olarak 8.6 (SD $\pm$ 5.6) idi. Medyan kaşıntı skoru 7.0 (birinci çeyreklik dilim 4.0, üçüncü çeyreklik dilim 13.0) olarak bulundu. Yedi günlük ürtiker kabartı skoru, 0-18 arasında

değişiyordu. Ortalama olarak 6.4 (SD $\pm$ 4.6) idi. Medyan kabartı skoru 5.0 (birinci çeyreklik dilim 3.0, üçüncü çeyreklik dilim 10.0) olarak bulundu. Kaşıntı ve kabartı skorlarının toplamı olan ürtiker aktivite skoru, 0-34 arasında değişiyordu. Ortalama olarak 15.1 (SD $\pm$ 9.6) idi. Medyan ürtiker aktivite skoru 12.0 (birinci çeyreklik dilim 6.0, üçüncü çeyreklik dilim 24.0) olarak bulundu.



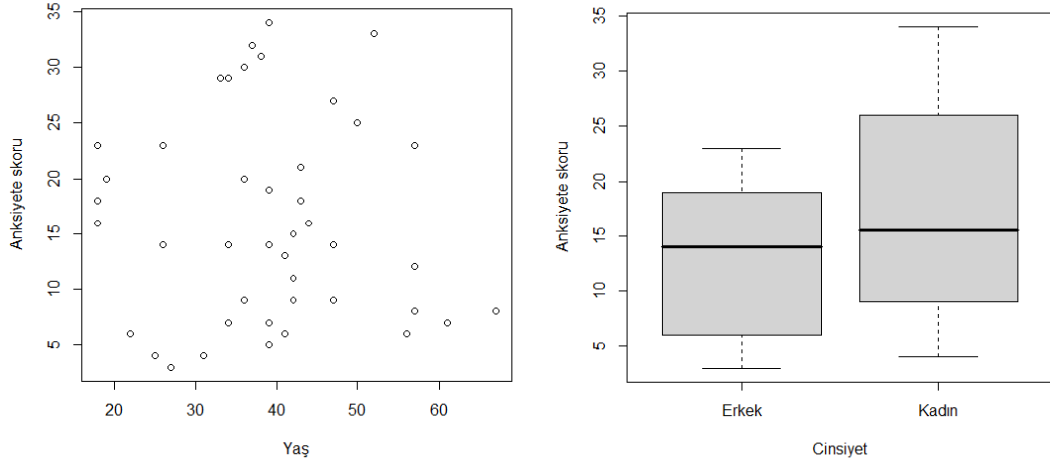
Şekil 1. Ürtiker aktivite skoru ve anksiyete skoru dağılımları

4.1.3. Anksiyete Skoru

Anksiyete skoru, 3-34 arasında değişiyordu. Ortalama olarak 16.6 (SD $\pm$ 9.2) idi. Medyan anksiyete skoru 15.0 (birinci çeyreklik dilim 8.0, üçüncü çeyreklik dilim 23.0) olarak bulundu. Gerek ürtiker aktivite **skoru** gerekse anksiyete skoru dağılımları, Şekil 1’de görülmektedir.

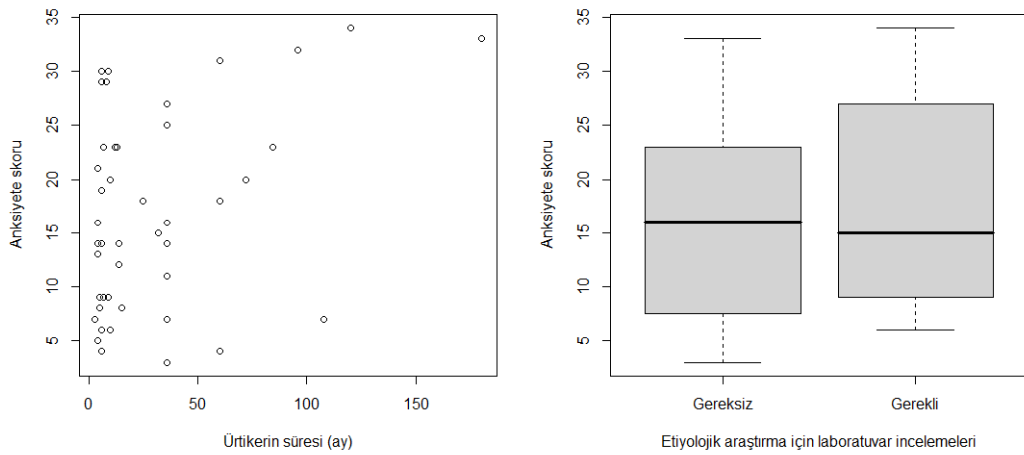
4.2. İki Değişkenli Analizler

Anksiyete skoru ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiler, Şekil 2’de görülmektedir. Yaş ile anksiyete skoru arasında önemsiz negatif bir korelasyon vardı ($r = -0.10$, $p \approx 0.530$). Anksiyete skoru ortalaması, erkeklerde 12.6 (SD $\pm$ 7.4) iken, kadınlarda 17.6 (SD $\pm$ 9.4) idi. Ancak aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p \approx 0.109$).



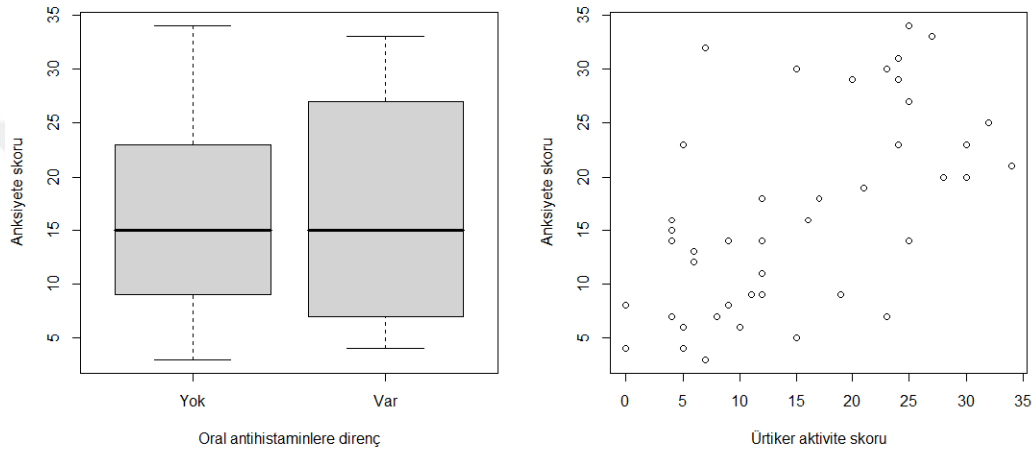
Şekil 2. Anksiyete skoru ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiler

Anksiyete skoru ile ürtikerin süresi ve etiyolojik araştırma için laboratuvar incelemelerinin gerekliliği arasındaki ilişkiler, Şekil 3’te görülmektedir. Ürtikerin süresi ile anksiyete skoru arasında anlamlı, ancak zayıf pozitif bir korelasyon vardı ($r = +0.38$, $p \approx 0.010$). Anksiyete skoru ortalaması, etiyolojik araştırma için laboratuvar incelemelerinin gerekli olmadığı olgularda 16.0 (SD ± 8.8) iken, gerekli olduğu olgularda 17.5 (SD ± 10.0) idi. Ancak aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p \approx 0.600$).



Şekil 3. Anksiyete skoru ile ürtikerin süresi ve etiyolojik araştırma için Laboratuvar incelemelerinin gerekliliği arasındaki ilişkiler

Anksiyete skoru ile oral antihistaminlere direnç ve ürtiker aktivite skoru arasındaki ilişkiler, Şekil 4'te görülmektedir. Anksiyete skoru ortalaması, oral antihistaminlere dirençli olmayan olgularda 16.5 (SD $\pm$ 8.7) iken, dirençli olan olgularda 16.8 (SD $\pm$ 10.7) idi. Ancak aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p \approx 0.930$). Ürtiker aktivite skoru ile anksiyete skoru arasında ileri düzeyde anlamlı, üstelik sağlam pozitif bir korelasyon vardı ($r = +0.61$, $p < 0.001$).



Şekil 4. Anksiyete skoru ile oral antihistaminlere direnç ve ürtiker aktivite skoru arasındaki ilişkiler

4.3. Çok Değişkenli Analiz

Anksiyete skoru ile yaş, ürükerin süresi ve ürtiker aktivite skoru arasındaki korelasyon katsayıları, Tablo 4'te verilmiştir. Cinsiyete, etiyolojik araştırma için laboratuvar incelemelerinin gerekliliğine ve oral antihistaminlere dirence göre oluşturulan gruplarda anksiyete skoru ortalamalarının karşılaştırılması, Tablo 5'de sunulmuştur. Bu tablolarda da görüldüğü gibi, anksiyete skoru ile anlamlı veya sınırda anlamlı ilişkisi olan değişkenler, yalnız ürtikerin süresi ve ürtiker aktivite skoru idi. Bu iki değişken bağımsız değişkenler, anksiyete skoru ise bağımlı değişken olarak kullanılarak çoklu lineer regresyon analizi yapıldı.

Tablo 4. Anksiyete skoru ile yaş, ürterin süresi ve ürter aktivite skoru arasındaki korelasyon katsayıları

Değişken	Korelasyon katsayısı	p değeri
Yaş	-0,10	$\approx 0,530$
Ürtikerin süresi	+0,38	$\approx 0,010$
Ürtiker aktivite skoru	+0,61	$<0,001$

Tablo 5. Cinsiyete, etiyolojik araştırma için laboratuvar incelemelerinin gerekliliğine ve oral antihistaminlere dirence göre oluşturulan gruplarda anksiyete skoru ortalamalarının karşılaştırılması

Gruplar	Ortalamlar	p değeri
Erkek - kadın	12,6 $\pm$ 7,4 - 17,6 $\pm$ 9,4	$\approx 0,109$
Laboratuvar incelemeleri gereksiz - gerekli	16,0 $\pm$ 8,8 - 17,5 $\pm$ 10,0	$\approx 0,600$
Oral antihistaminlere direnç yok - var	16,5 $\pm$ 8,7 - 16,8 $\pm$ 10,7	$\approx 0,930$

Çoklu lineer regresyon analizinin sonuçları, Tablo 6’da görülmektedir. Anksiyete skoru ile ürterin süresi ve ürter aktivite skoru arasındaki ilişkiyi sayısallaştıran bu model, bir bütün olarak anlamlıydı ($R^2 = 0.43$, $p < 0.001$). Ürtikerin süresi ile anksiyete skoru arasında anlamlı pozitif bir ilişki vardı ($p \approx 0.037$). Ürtikerin süresinde her bir aylık artış ile anksiyete skoru yaklaşık 0.063 puan artıyordu. Ürtiker aktivite skoru ile anksiyete skoru arasında bu kez ileri düzeyde olan anlamlı pozitif bir ilişki vardı ($p < 0.001$). Ürtiker aktivite skorunda her bir puanlık artış ile anksiyete skoru yaklaşık 0.528 puan artıyordu.

Tablo 6. Anksiyete skorunun bağımlı değişken olduğu çoklu lineer regresyon analizi

	Katsayı	Standart hata	p değeri
Intercept	6.714	2.048	≈ 0.002
Ürtikerin süresi	0.063	0.029	≈ 0.037
Ürtiker aktivite skoru	0.528	0.114	< 0.001

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya kronik ürtikerli 45 hasta alındı. Hastaların anksiyete düzeyleri, Beck Anksiyete Envanteri (Beck Anxiety Inventory) ile ölçüldü. Hastaların ve hastalıklarının birtakım özelliklerinin anksiyete düzeyini etkileyip etkilemediği araştırıldı. Ürtikerin süresi ve şiddeti arttıkça anksiyete düzeyinin de arttığı saptandı. Bu bulgunun klinik önemine geçmeden önce ürtiker ve anksiyete üzerine yapılmış çalışmalara bakmakta yarar vardır.

Sheehan-Dare ve arkadaşları, 1990 yılında kronik idiyopatik ürtikerli 34 dermatoloji polikliniği hastasını öteki poliklinik hastaları ile karşılaştırmıştır.⁵ Anksiyete ölçeği olarak Durumsal-Kişiliksel Anksiyete Envanteri'ni (State-Trait Anxiety Inventory) kullanmıştır. Gerek durumsal gerekse kişiliksel anksiyete skorlarının genel toplumdaki üst %90'lık olasılık sınırını aşması açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulmamıştır.

Engin ve arkadaşları, 2008 yılında kronik idiyopatik ürtikerli 73 hastayı 34 sağlıklı kişi ile karşılaştırmıştır.² Anksiyete ölçeği olarak Beck Anksiyete Envanteri'ni (Beck Anxiety Inventory) kullanmıştır. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek anksiyete skorları gözlemiştir. Bununla birlikte anksiyete skoru ile hastalık süresi ve ürtiker aktivite skoru arasında ilişki saptamamıştır.

Hergüner ve arkadaşları, 2011 yılında kronik idiyopatik ürtikerli 27 çocuk hastayı 27 sağlıklı çocuk ile karşılaştırmıştır.⁴⁰ Anksiyete ölçeği olarak çocuklar için düzenlenmiş olan Durumsal-Kişiliksel Anksiyete Envanteri'ni (State-Trait Anxiety Inventory) kullanmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre psikiyatrik tanıları daha sık bulmuştur. En sık psikiyatrik bozukluklar, sosyal anksiyete bozukluğu, ayrılık anksiyetesi bozukluğu ve spesifik fobi olmuştur. Ayrıca kişiliksel anksiyete skorları, kronik idiyopatik ürtikerli çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tat, 2019 yılında kronik ürtikerli 50 hastayı 60 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırmıştır.³ Anksiyete ölçeği olarak Hastane Anksiyete-Depresyon Ölçeği'ni (Hospital Anxiety-Depression Scale) kullanmıştır. Anksiyete skorunun 10'u geçmesini kontrol grubunda yalnız %6.7 oranında, oysa hasta grubunda %48 oranında saptamıştır. Anksiyete skoru ortalamasını kontrol grubunda 6.42 (SD $\pm$ 3.02) olarak, hasta grubunda ise 10.82 (SD $\pm$ 4.29) olarak bulmuştur. Tüm bu farkların istatistiksel açıdan anlamlı

olduğu gösterilmiştir. Çalışmacı, ayrıca yedi günlük ürtiker aktivite skorunu da değerlendirmiştir. Bu skorun ortalaması, 23.14 (SD $\pm$ 13.40) olarak bulunmuştur. Ayrıca ürtiker aktivite skoru ile anksiyete skoru arasında pozitif bir korelasyon da gösterilmiştir ($r = 0.40$, $p \approx 0.004$).

Emre ve Tazegül, 2021 yılında kronik ürtikerli 105 hastayı 86 kontrol ile karşılaştırmıştır.⁶ Anksiyete ölçeği olarak Durumsal-Kişiliksel Anksiyete Envanteri'ni (State-Trait Anxiety Inventory) kullanmıştır. Durumsal anksiyeteyi hasta grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık olarak iki kat daha sık bulmuştur. Bu sıklıklar, sırasıyla %63.4 ve %35.1 olarak belirlenmiştir. Çalışmacılar, anksiyete skorları ile ürtiker aktivite skoru arasındaki korelasyonu da ölçmüştür. Ürtiker aktivite skoru, gerek durumsal anksiyete skoru gerekse kişiliksel anksiyete skoru ile pozitif ancak önemsiz korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r = 0.19$ ve $r = 0.12$).

Tzur Bitan ve arkadaşları, 2021 yılında İsrail'de kronik spontan ürtiker ve anksiyete birlikteliği üzerine ulusal çapta bir kohort çalışması yayımlamıştır.⁴¹ Bu çalışma, 12539 kronik spontan ürtikerli hastayı 60510 kontrol ile karşılaştırmıştır. Anksiyete sıklığı, kronik spontan ürtikerli hastalarda %9.6, kontrollerde ise %5.7 olarak bulunmuştur. Kronik spontan ürtiker ve anksiyete birlikteliği, en güçlü olarak 18-29 yaş grubunda ve sosyoekonomik durumu yüksek olanlarda gözlenmiştir.

Gürok ve arkadaşları, 2022 yılında kronik spontan ürtikerli 52 hastayı 50 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırmıştır.⁷ Anksiyete ölçeği olarak Durumsal-Kişiliksel Anksiyete Envanteri'ni (State-Trait Anxiety Inventory) kullanmıştır. Durumsal anksiyete skoru ortalamasını hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur (sırasıyla 40.94 ± 9.54 ve 32.16 ± 8.05). Kişiliksel anksiyete skoru ortalaması için de benzer bir durum gözlenmiştir (sırasıyla 46.48 ± 10.82 ve 41.02 ± 8.44). Çalışmacılar, anksiyete skorları ile ürtiker aktivite skoru arasındaki korelasyonu da ölçmüştür. Ürtiker aktivite skoru, durumsal anksiyete skoru ile zayıf, kişiliksel anksiyete skoru ile orta düzeyde pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r = 0.36$ ve $r = 0.57$).

Teila, 2022 yılında kronik ürtikerli 330 hastayı gelişigüzel seçilmiş 360 sağlıklı kişi ile karşılaştırmıştır.⁴ Anksiyete ölçeği olarak Jeneralize Anksiyete Bozukluğu 7-maddeli Ölçeği'ni (Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale) kullanmıştır.

Anksiyeteyi kontrol grubunda 52 kişide, oysa hasta grubunda 81 kişide saptamıştır. Odds oranını 1.93 (%95'lik güven aralığı 1.31-2.84) olarak bulmuştur.

Bangera ve arkadaşları, 2023 yılında kronik ürtikerli 30 hastayı 30 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırmıştır.⁴² Anksiyete ölçeği olarak Hamilton Anksiyete Derecelendirmesi Ölçeği'ni (Hamilton Anxiety Rating Scale) kullanmıştır. Orta veya şiddetli anksiyete belirtilerini kontrol grubunda %23.3 oranında, oysa hasta grubunda %46.7 oranında saptamıştır.

Huang ve arkadaşları, 2020 yılında kronik ürtiker ve anksiyete birlikteliğini konu edinmiş gözlemsel çalışmalar üzerine bir meta-analiz yayımlamıştır.⁴³ Buldukları on bir çalışmanın dördü Türkiye'den yapılmıştır. Bunlar arasında yukarıda sözü edilen, Engin ve arkadaşlarının,² Hergüner ve arkadaşlarının⁴¹ ve Tat'ın³ çalışmaları da yer almaktadır. Havuzlanmış odds oranı 3.99 (%95'lik güven aralığı 3.24-4.91) olarak bulunmuştur.

Buraya dek sözü edilen yayınları özetleyecek olursak, kronik ürtikerin anksiyete ile birlikteliği kesin görünmektedir. Ürtikerin şiddeti ile anksiyete düzeyinin karşılaştırılması ise yalnız Türkiye'de yapılmış olan dört çalışmada konu edilmiştir. Beck Anksiyete Envanteri'nin kullanıldığı Engin ve arkadaşlarının çalışmasında² bir ilişki saptanmamıştır. Oysa Hastane Anksiyete-Depresyon Ölçeği'nin kullanıldığı Tat'ın çalışmasında³, Durumsal-Kişiliksel Anksiyete Envanteri'nin kullanıldığı Emre ve Tazegül çalışmasında⁶, yine Durumsal-Kişiliksel Anksiyete Envanteri'nin kullanıldığı Gürok ve arkadaşlarının çalışmasında⁷ ürtiker aktivite skoru ile anksiyete düzeyi arasında önemsiz, zayıf veya orta düzeyde pozitif korelasyonlar gösterilmiştir.

Beck Anksiyete Envanteri'nin kullanıldığı bu çalışmada ise ürtiker aktivite skoru ile anksiyete düzeyi arasında sağlam pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Kısacası, bir çalışma dışında tüm çalışmalara göre ürtikerin şiddeti arttıkça az veya çok anksiyete düzeyi de artar. Ürtikerin süresi ile anksiyete düzeyinin karşılaştırılması ise yine Beck Anksiyete Envanteri'nin kullanıldığı Engin ve arkadaşlarının çalışmasıyla bu çalışmada konu edilmiştir. İki çalışmanın sonuçları tutarlı değildir. Bu nedenle ürtiker süresi ile anksiyete düzeyi arasındaki ilişkinin daha kapsamlı çalışmalarda yeniden ele alınmasında yarar vardır.

Son yedi günü değerlendiren, dolayısıyla uzamış durumsal anksiyeteyi ölçen Beck Anksiyete Envanteri'nin kullanılması, bu çalışma için doğru bir seçim olarak

görülmektedir. Çünkü ürtiker aktivite skoru ile de son yedi gündeki ürtikerin şiddeti değerlendirilmiştir. Ancak kronik ürtikerin dalgalanmalar gösterebilen gidişi göz önüne alınırsa, ürtikerin şiddeti ile anksiyete düzeyi arasındaki ilişkiyi konu edinmiş bir çalışmada ölçümlerin her bir hastada birden çok kez yapılması daha doğru olacaktır. Böylece yapılacak olan çok-düzeyle bir analiz (multilevel analysis) daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

Huang ve arkadaşları, 2021 yılında bir aracılık (mediation) analizi yayımlamıştır.⁴³ Sistemik hastalık öyküsü olmayan, ayrıca kronik spontan ürtiker dışında kaşıntılı hastalığı olmayan, ortalama yaşları 18.3 (SD $\pm$ 0.7) olan 2358 öğrenci çalışmaya alınmıştır. Bunların 395'i kronik spontan ürtikerli kişilerden, geri kalan 1965'i sağlıklı kontrollerden oluşmuştur. Anksiyete ölçeği olarak Jeneralize Anksiyete Bozukluğu 2-maddeli Ölçeği (Generalized Anxiety Disorder 2-item Scale) kullanılmıştır. Kaşıntının şiddeti, Sayısal Derecelendirme Ölçeği (Numeric Rating Scale) ile ölçülmüştür. Ayrıca Pittsburgh Uyku Kalite Endeksi (Pittsburgh Sleep Quality Index) ile uyku kalitesi değerlendirilmiştir. Kronik spontan ürtikerin anksiyete ile pozitif bir ilişkisinin olduğu, ancak bu ilişkinin kaşıntı üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir. Kaşıntının doğrudan anksiyeteyi artırmasının yanında, uyku bozukluğuna yol açarak da, bir başka deyişle uyku bozukluğu üzerinden de anksiyeteyi artırdığı ortaya konmuştur. Sonuçta “kronik spontan ürtiker → kaşıntı → uyku bozukluğu → anksiyete” biçiminde bir aracılık modeli önerilmiştir.

Huang ve arkadaşlarının bu çalışması,⁴³ kronik ürtikerde kaşıntı arttıkça, bir başka deyişle ürtikerin şiddeti arttıkça, bu çalışmada da gözlemlendiği gibi, anksiyetenin artacağı görüşünü doğrulamaktadır. Bu bulgunun klinik önemine gelince, kronik ürtikerli bir hastayı izleyen bir hekim, hastasında kabartılar ve kaşıntıların arttığı dönemlerde ona anksiyeteye yönelik önerilerde de bulunmalıdır. En azından dermatologların antihistamin olarak yaygın biçimde kullandıkları hidroksizin gibi ilaçların anksiyolitik etkilerinin de olduğunu anımsayarak, oral antihistamin tedavisini yeniden düzenlemeyi düşünmelidir.

Zabolinejad ve arkadaşları, 2019 yılında kronik spontan ürtikerli 30 hastayı 30 sağlıklı kontrol ile derideki serotonin taşıyıcı protein ekspresyonu açısından karşılaştırmıştır.⁴⁴ Enflamatuvar deri hastalıklarının patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen bu proteinin ekspresyonu, kronik spontan ürtikerli hastalarda gerek sıklık

gerekse yoğunluk açısından kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kontrol altına alınamamış, bir başka deyişle şiddetli hastalar, kontrol altına alınmış hastalara göre daha sık ve daha yoğun ekspresyon göstermiştir. Dahası Beck Anksiyete Envanteri (Beck Anxiety Inventory) ile ölçülen anksiyete skoru da gerek ekspresyon sıklığı ($r=0.528$, $p=0.003$) gerekse ekspresyon yoğunluğu ($r=0.555$, $p=0.001$) ile anlamlı pozitif korelasyonlar göstermiştir. Zhang ve arkadaşları, 2021 yılında yayımladıkları “İleri Biyo-işaretleyiciler: Ürtikerde Terapötik ve Diagnostik Hedefler” başlıklı derlemede Zabolinejad ve arkadaşlarının bulgularına da yer vermiştir.⁴⁵ Anksiyeteli kronik ürtikerli hastaları tedavi etmede serotonin taşıyıcı proteinin bir hedef olarak düşünülebileceğini ileri sürmüştür.

Zabolinejad ve arkadaşlarının çalışması⁴⁴ da ürtikerin şiddeti ile anksiyete düzeyi arasındaki ilişkiyi doğrular, üstelik patofizyolojik mekanizmalarını aydınlatır niteliktedir. Bu çalışmanın bulguları ile ilgili Zhang ve arkadaşlarının⁴⁵ yaptıkları yoruma gelince, yukarıda da belirtildiği gibi kronik ürtikerli bir hastada anksiyete olup olmaması, onun tedavisini yeniden düzenlemeyi gerektiren önemli bir konudur.

6. SONUÇLAR

Kronik ürtiker'in yetişkin hastalarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, laboratuvar tetkiki parametreleri ile tedavi ve hastalık şiddeti faktörlerinin psikometrik ölçekler kullanılarak anksiyete düzeyi ile arasında olan ilişkiyi belirlemeyi amaçladığımız çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir:

1. Yaşları 18-67 yıl arasında değişen ve yaş ortalaması 38,5 (SD $\pm$ 12,1) yıl olan 45 hastanın dahil edildiği çalışmamızda hastaların 36'sı (% 80,0) kadın, 9'u (% 20,0) erkek idi.
2. Hastaların hastalık süreleri 3-180 ay arasında değişmekle birlikte ortalama hastalık süresi 30,0 (SD $\pm$ 37,7) ay olarak belirlendi.
3. Anamnez ve fizik muayene bulguları hastaların 28'inde (% 62,2) herhangi bir etiyolojik nedeni düşündürmedi. Bu nedenle bu hastalardan bir laboratuvar tetkiki istenmedi. Diğer 17 (% 37,8) hastanın anamnez ve fizik muayene bulgularına göre bazı laboratuvar tetkikleri araştırıldı. Araştırma sonucunda yalnız bir hastada kan T4 düzeyi yüksek bulundu.
4. Tedavi yöntemi olarak 32 (% 71,1) hastaya yalnız oral antihistamin; 18 (%40) hastaya tekli oral antihistamin, 14 (%31,1) hastaya ikili oral antihistamin tedavisi uygulandı. Geri kalan 13 (%28,9) hastada oral antihistamin tedavisine yanıt alınmadığı tedavi amaçlı başka ilaçlar kullanıldı. Ayrıca 10 (%22,2) hastaya oral antihsitamin tedavisine ek olarak omalizumab tedavisi 2(%4,4) hastaya yalnızca omalizumab tedavisi; 1(%2,2) hastaya da oral antihistaminlere ek olarak dapson tedavisi uygulandı.
5. Çalışmamızda yedi günlük ürtiker kaşıntı skoru 0-21 arasında değişiyordu. Ortalama olarak 8,6 (SD $\pm$ 5,6) idi.
6. Çalışmamızda yedi günlük ürtiker kabartı skoru 0-18 arasında değişiyordu. Ortalama olarak 6,4 (SD $\pm$ 4,6) idi.
7. Çalışmamızda kaşıntı ve kabartı skorlarının toplamı olan yedi günlük ürtiker aktivite skoru, 0-34 arasında değişiyordu. Ortalama olarak 15,1 (SD $\pm$ 9,6) idi.
8. Çalışmamızda Beck anksiyete skoru, 3-34 arasında değişiyordu. Ortalama olarak 16,6 (SD $\pm$ 9,2) idi.

9. Çalışmamızda Beck anksiyete skoru ile yaş arasında önemsiz negatif bir korrelasyon vardı ($r = -0,10$, $p \approx 0,530$). Kronik ürtiker hastalarının farklı yaş grupları arasında Beck anksiyete skoru açısından anlamlı farklılıklar bulunmadı. Yaşa göre Beck anksiyete skoru ortalaması açısından anlamlı bir fark bulunamadı.
10. Çalışmamızda Beck anksiyete skoru ortalaması cinsiyete göre değerlendirildiğinde; erkeklerde 12,6 (SD $\pm 7,4$) iken, kadınlarda 17,6 (SD $\pm 9,4$) idi. Kronik ürtiker'li kadın hastaların Beck anksiyete puanları arasında erkeklere göre daha yüksek olduğu gözlenmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
11. Çalışmamızda Beck anksiyete skoru ile ürtikerin süresi arasında anlamlı, ancak zayıf pozitif bir korrelasyon olduğu tespit edildi ($r = +0,38$, $p \approx 0,010$). Beck anksiyete skoru ortalaması, etiyolojik araştırma için laboratuvar incelemelerinin gerekli olmadığı olgularda 16,0 (SD $\pm 8,8$) iken, gerekli olduğu olgularda 17,5 (SD $\pm 10,0$) idi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p \approx 0,600$).
12. Çalışmamızda Beck anksiyete skoru ortalaması, oral antihistaminlere dirençli olmayan olgularda 16,5 (SD $\pm 8,7$) iken, dirençli olan olgularda 16,8 (SD $\pm 10,7$) olarak saptandı. Ancak aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p \approx 0,930$).
13. Çalışmamızda Beck anksiyete skoru ile yedi günlük ürtiker aktivite skoru arasında ileri düzeyde anlamlı, üstelik sağlam pozitif bir korrelasyon vardı ($r = +0,61$, $p < 0,001$).
14. Çalışmamızda Beck anksiyete skoru ile yaş, ürtikerin süresi ve yedi günlük ürtiker aktivite skoru arasındaki karşılaştırmada; Beck anksiyete skoru ile anlamlı veya sınırda anlamlı ilişkisi olan değişkenler, yalnız ürtikerin süresi ve yedi günlük ürtiker aktivite skoru olduğu tespit edildi.
15. Çalışmamızda cinsiyete, etiyolojik araştırma için laboratuvar incelemelerinin gerekliliğine ve oral antihistaminlere dirence göre oluşturulan gruplarda Beck anksiyete skoru ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

16. Çalışmamızda Beck anksiyete skoru ile ürtikerin süresi ve yedi günlük ürtiker aktivite skoru arasındaki ilişkiyi sayısallaştıran modelin bir bütün olarak anlamlı olduğu saptandı ($R^2 = 0,43$, $p < 0,001$).
17. Çalışmamızda Ürtikerin süresi ile Beck anksiyete skoru arasında anlamlı pozitif bir ilişki vardı ($p \approx 0,037$). Ürtikerin süresinde her bir aylık artış ile Beck anksiyete skoru yaklaşık 0,063 puan artıyordu.
18. Çalışmamızda ürtiker aktivite skoru ile Beck anksiyete skoru arasında bu kez ileri düzeyde olan anlamlı pozitif bir ilişki vardı ($p < 0,001$). Ürtiker aktivite skorunda her bir puanlık artış ile Beck anksiyete skoru yaklaşık 0,528 puan artıyordu.
19. Çalışmamızın sonuçları, Kronik ürtiker’li hastaların anksiyete düzeylerinin hafif ve orta seviyede olduğunu göstermektedir. Yedi günlük ürtiker aktivite skoru (UAS7)’nin anksiyete üzerinde önemli bir etkisi olduğunu tespit ettik.
20. Çalışmamızı literatürde psikososyal faktörler ile Kronik ürtiker arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar ile birlikte değerlendirdiğimizde psikososyal faktörlerin Kronik ürtiker’in gelişiminde ve alevlenmesinde önemli olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte Kronik ürtiker’in alevlenmesi psikolojik komorbiditelerden kaynaklanabileceği gibi Kronik ürtiker’in kendisi nedeniyle de psikolojik sorunlar yaşanabilir.
21. Kronik ürtiker ile psikolojik sağlık arasındaki karmaşık ilişkiyi tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulurken, mevcut çalışmalar bu cilt durumunun yönetiminde ruh sağlığı hususlarının ele alınmasının önemini vurgulamaktadır. Birçok çalışma, olumsuz duygusal faktörlerin ürtiker¹⁹, dahil olmak üzere dermatolojik belirtiler üzerindeki etkisini göstermektedir. Ancak Kronik ürtiker ile anksiyete ve depresyon arasındaki bu ilişki hala iyi anlaşılmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. **Huang Y, Xiao Y, Zhang X, Li J, Chen X, Shen M.** A Meta-Analysis of Observational Studies on the Association of Chronic Urticaria with Symptoms of Depression and Anxiety. *Front Med (Lausanne)*. **2020**; 7:39.
2. **Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I.** The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2008**; 22(1):36-40.
3. **Tat TS.** Higher Levels of Depression and Anxiety in Patients with Chronic Urticaria. *Med Sci Monit*, **2019**; 25:115-120.
4. **Telia Z, Machavariani K, Telia AZ, Telia AA.** Anxiety And Depression In Predicting The Risk Of Chronic Spontaneous Urticaria (Csu) And Atopic Dermatitis (Ad). *Experimental and Clinical Medicine Georgia*, **2022**:7.
5. **Sheehan-Dare RA, Henderson MJ, Cotterill JA.** Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *The British journal of dermatology*, **1990**; 123(6):769-774.
6. **Emre E, Tazegul G.** Evaluation of Anxiety, Depression and Quality of Life in Patients with Chronic Urticaria. *Astım Allerji İmmünoloji*, **2021**; 19(1):6-11.
7. **Gürok Göçer N, Gürok M, Öztürk S.** Could distress tolerance levels be associated with the severity of chronic spontaneous urticaria? *Türkderm Türk deri hastalıkları ve frengi arşivi*, **2022**; 56(4):178-182.
8. **Hood A, Pulvers K, Spady TJ, Kliebenstein A, Bachand J.** Anxiety mediates the effect of acute stress on working memory performance when cortisol levels are high: a moderated mediation analysis. *Anxiety, Stress and Coping*, **2015**; 28(5), 545-562.
9. **Lee JH.** Impact of Chronic Urticaria on the Self-Assessed Health Status. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **2020**; 12(4):557.
10. **Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G.** The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatric dermatology*, **2004**; 21(2):102-108.

11. **Cassano N, Colombo D, Bellia G, Zagni E, Vena GA.** Gender-related differences in chronic urticaria. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia*. **2015**; 151(5):544-552.
12. **Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F.** Demographic and clinical profiles in patients with acute urticaria. *Allergologia et immunopathologia*. **2015**; 43(4):409-415.
13. **Kolkhir P, Altrichter S, Asero R, et al.** Autoimmune diseases are linked to type IIb autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. **2021**; 13(4):545.
14. **Kaplan A, Greaves M.** Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*. **2009**; 39(6):777-787.
15. **Talarico V, Marseglia GL, Lanari M, et al.** Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and predictive factors for its persistence in children. *European annals of allergy and clinical immunology*, **2021**; 53(2):80-85.
16. **Poowuttikul P, Pansare M, Kamat D, Seth D.** Approach to Children with Hives. *Pediatric annals*. **2021**; 50(5):191-197.
17. **He L, Yi W, Huang X, Long H, Lu Q.** Chronic urticaria: advances in understanding of the disease and clinical management. *Clinical reviews in allergy & immunology*. **2021**; 1-25.
18. **Du Thanh A.** Urticaires inductibles et urticaires chroniques spontanées. Elsevier; **2014**:570-579.
19. **Pozderac I, Lugović-Mihic L, Artuković M, Stipić-Marković A, Kuna M, Ferček I.** Chronic inducible urticaria: classification and prominent features of physical and non-physical types. *Children*. **2020**; 3:9.
20. **Maurer M, Fluhr JW, Khan DA.** How to approach chronic inducible urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. **2018**; 6(4):1119-1130.
21. **Deza G, Brasileiro A, Bertolín-Colilla M, Curto-Barredo L, Pujol RM, Giménez-Arnau AM.** Acquired cold urticaria: clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **2016**; 75(5):918-924.

22. **Bonnekoh H, Terhorst-Molawi D, Buttgereit T, Maurer M, Altrichter S.** Treatment of severe heat urticaria with omalizumab-report of a case and review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. **2020**; 34(9):489-491.
23. **Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Charoenpipatsin N, Maurer M.** Delayed pressure urticaria: a systematic review of treatment options. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. **2020**; 8(6):2035-2049.
24. **Abbas K, Shusterman A, Patel M, Sussman G.** Omalizumab as a potential treatment option for solar urticaria in patient's refractory to high dose antihistamines: a case series. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2020**; 145(2):74.
25. **Perera E, Sinclair R.** Evaluation, diagnosis and management of chronic urticaria. *Aust Fam Physician*. **2014**; 43(9):621-5.
26. **Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, et al.** Addition of lafutidine can improve disease activity and lead to better quality of life in refractory cholinergic urticaria unresponsive to histamine H1 antagonists. *Journal of dermatological science*. **2016**; 82(2):137-139.
27. **Hide M, Francis DM, Grattan C, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW.** Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *New England Journal of Medicine*. **1993**; 328(22):1599-1604.
28. **Bhatia R, Alikhan A, Maibach HI.** Contact urticaria: present scenario. *Indian J Dermatol*. Jul **2009**; 54(3):264-8.
29. **Joob B, Wiwanitkit V.** Aquagenic urticaria due to sea water contact. *Journal of Coastal Life Medicine*. **2016**; 4(4):334.
30. **Czarnetzki BM, Bretholt K-H, Traupe H.** Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **1986**; 15(4):623-627.
31. **Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al.** Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. **2017**; 9(3):212-219.
32. **Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M.** Urticaria. *Nature Reviews Disease Primers*. **2022**; 8(1):61.

33. **Morgan M, Khan DA.** Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. **2008**; 100(5):403-412.
34. **Clark DA, Beck AT.** *Cognitive therapy of anxiety disorders: Science and practice*. Guilford Press; **2011**.
35. **Farach FJ, Pruitt LD, Jun JJ, Jerud AB, Zoellner LA, Roy-Byrne PP.** Pharmacological treatment of anxiety disorders: Current treatments and future directions. *Journal of anxiety disorders*. **2012**; 26(8):833-843.
36. **Rani S, Singh S, Kumar D, Dabas S, Ritu K.** Assessment of depression, anxiety, and stress in chronic urticaria and its correlation with disease severity. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, **2022**; 128(3):330-331.
37. **Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al.** The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *The Journal of allergy and clinical immunology*, **2014**; 133(5):1270-1277.
38. **Zuberbier T, Maurer M.** Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunology and allergy clinics of North America*, **2014**; 34(1):141-147.
39. **Beck AT, Steer RA, Garbin MG.** Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* **1988**; 8:77-100.
40. **Hergüner S, Kiliç G, Karakoç S, Tamay Z, Tüzün U, Güler N.** Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *The British journal of dermatology*, **2011**; 164(6):1342-1347.
41. **Tzur Bitan D, Berzin D, Cohen A.** The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study. *Archives of dermatological research*, **2021**; 313(1):33-39.
42. **Bangera A, Singh M, Godse K, Patil S.** The incidence of depression and anxiety disorders in spontaneous chronic urticaria patients. *Qatar medical journal*, **2023**; 2:16.

43. **Huang Y, Xiao Y, Zhang X, Li J, Chen X, Shen M.** A Meta-Analysis of Observational Studies on the Association of Chronic Urticaria With Symptoms of Depression and Anxiety. *Frontiers in medicine*, **2020**; 7:39.
44. **Zabolinejad N, Molkara S, Bakhshodeh B, Ghaffari-Nazari H, Khoshkhui M.** The expression of serotonin transporter protein in the skin of patients with chronic spontaneous urticaria and its relation with depression and anxiety. *Archives of dermatological research*, **2019**; 311(10):825-831.
45. **Zhang Y, Zhang H, Du S, Yan S, Zeng J.** Advanced Biomarkers: Therapeutic and Diagnostic Targets in Urticaria. *International archives of allergy and immunology*, **2021**; 182(10):917-931.

