T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

AKUT VE KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİNİN KAYGI DÜZEYİNE ETKİSİ

Dr. İsmail Şahin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

AKUT VE KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİNİN KAYGI DÜZEYİNE ETKİSİ

Dr. İsmail Şahin

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Sevim Baysak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim; adil, hakkaniyetli ve yol gösterici yaklaşımıyla bizlere güven veren tez danışmanım, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevim Baysak'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca derin bilgi birikimi, mesleki tecrübesi ve hekimlik yaklaşımıyla eğitimime büyük katkı sağlayan, hekimliğinin yanı sıra hastalarına gösterdiği özen, sabır ve şefkat ile bana örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Şirin Yaşar'a,

Bilgi birikimi ve klinik deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum; öğretici yaklaşımı, içten desteği ve asistan hekimlerin gelişimine gösterdiği özenle mesleki gelişimime değerli katkılar sunan kıymetli hocam Prof. Dr. İlkin Zindancı'ya,

Tez çalışmam sürecinde değerli görüş ve önerileriyle çalışmama katkı sağlayan psikiyatri uzmanı Sayın Doç. Dr. Meliha Zengin Eroğlu'na,

Hekimlik pratiğine dair kendisinden çok şey öğrendiğim; desteğini ve samimiyetini her zaman hissettiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli ağabeyim Uzm. Dr. Emrah Ergin'e,

Kliniğimizin düzenli ve uyumlu şekilde işleyişinde büyük emekleri olan, çalışma ortamımıza değer katan tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize,

Asistanlık sürecimin yoğun, zorlu ve güzel günlerini birlikte paylaştığım, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım çok kıymetli eşkıdemlerime ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde sevgilerini, emeklerini ve koşulsuz desteklerini yanımda hissettiğim; varlıkları ile bana güç veren, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmail ŞAHİN

İstanbul/2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. TANIM 2
2.2. TARİHÇE 2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ 2
2.4. ETİYOLOJİ 3
2.4.1. Akut Ürtiker Etiyolojisi 3
2.4.2. Kronik Spontan Ürtiker Etiyolojisi 4
2.4.3. Kronik İndüklenebilir Ürtiker Etiyolojisi 4
2.4.4. Diğer Tetikleyici ve Alevlendirici Faktörler 5
2.5. PATOGENEZ 5
2.5.1. Hücresel Elemanlar ve Mediyatörlerin Rolü 5
2.5.2. Otoimmünitenin Rolü 6
2.5.3. Enfeksiyonların Rolü 7
2.5.4. Pıhtılaşma (Koagülasyon) Sisteminin Rolü 7
2.5.5. Fiziksel Kuvvetler, İlaçlar ve Non-İmmünolojik Etkileşimlerin Rolü 8
2.5.6. Ürtikerde Psikolojik Stres, Anksiyete ve Depresyon ile İlişkili Nöroimmün Mekanizmalar 9
2.6. SINIFLANDIRMA 10
2.6.1. Akut Ürtiker 11
2.6.2. Kronik Ürtiker 11
2.6.2.1. Kronik spontan ürtiker 11

2.6.2.2. Kronik indüklenebilir ürtiker 12
2.6.2.2.1. Semptomatik dermografizm (Urticaria factitia) 12
2.6.2.2.2. Soğuk ürtikeri 12
2.6.2.2.3. Sıcak ürtikeri 13
2.6.2.2.4. Gecikmiş basınç ürtikeri 13
2.6.2.2.5. Solar ürtiker 13
2.6.2.2.6. Vibratuar (titreşim) anjiyoödemi 14
2.6.2.2.7. Kolinerjik ürtiker 14
2.6.2.2.8. Kontakt (temas) ürtikeri 14
2.6.2.2.9. Akuajenik ürtiker 15
2.7. KLİNİK BULGULAR 15
2.8. TANI 15
2.8.1. Akut Ürtikerde Tanısal Değerlendirme 16
2.8.2. Kronik Spontan Ürtikerde Tanısal Değerlendirme 16
2.8.3. Kronik İndüklenebilir Ürtikerde Tanısal Değerlendirme 18
2.9. HİSTOPATOLOJİ 19
2.10. AYIRICI TANI 20
2.11. HASTALIK AKTİVİTESİ, ETKİSİ VE KONTROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ 21
2.12. TEDAVİ 23
2.12.1. Tetikleyici Faktörlerden ve Altta Yatan Nedenlerden Kaçınma 23
2.12.2. Farmakolojik Tedavi Algoritması 24
2.12.2.1. Antihistaminikler 26
2.12.2.2. Omalizumab 26
2.12.2.3. Dupilumab 27
2.12.2.4. Remibrutinib 27
2.12.2.5. Siklosporin 28
2.12.3. Ürtiker Tedavisinde Diğer ve Alternatif Tedavi Seçenekleri 28
2.13. ÜRTİKER İLE ANKSİYETE VE DEPRESYON İLİŞKİSİ 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ 31
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ 31

3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 31
3.2.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri 32
3.3. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ VE VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 32
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 32
3.3.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi 32
3.3.3. Kaygı Düzeyinin Değerlendirilmesi 33
3.3.4. Depresif Belirti Düzeyinin Belirlenmesi 33
3.3.5. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi 34
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 34
3.5. ETİK KURUL ONAYI 35
3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇLAR 65
7. KAYNAKÇA 67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE **:** Angiotensin-Converting Enzyme (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)

ADGRE2 **:** Adhesion G Protein-Coupled Receptor E2 (Adhezyon G Proteini Kenetli Reseptör E2)

AH **:** Antihistaminik

APAAACI **:** Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (Asya Pasifik Alerji, Astım ve Klinik İmmünoloji Derneği)

AÖ **:** Anjiyoödem

AÜ **:** Akut Ürtiker

BDI **:** Beck Depression Inventory (Beck Depresyon Envanteri)

BTK **:** Bruton's Tyrosine Kinase (Bruton Tirozin Kinaz)

CGRP **:** Calcitonin Gene-Related Peptide (Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid)

CRH **:** Corticotropin-Releasing Hormone (Kortikotropin Salıcı Hormon)

CRP **:** C-Reactive Protein (C-Reaktif Protein)

DHEA-S **:** Dehydroepiandrosterone Sulfate (Dehidroepiandrosteron Sülfat)

DYKİ **:** Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi

EAACI **:** European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi)

ESH **:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EuroGuiDerm **:** European Dermatology Forum Guidelines (Avrupa Dermatoloji Forumu Kılavuzları)

FcεRI **:** High-Affinity Immunoglobulin E Receptor (Yüksek Afiniteli İmmünoglobulin E Reseptörü)

GA²LEN **:** Global Allergy and Asthma European Network (Küresel Alerji ve Astım Avrupa Ağı)

HPA **:** Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis (Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksen)

Ig **:** Immunoglobulin (İmmünoglobulin)31

IL **:** Interleukin (İnterlökin)

KİÜ **:** Kronik İndüklenebilir Ürtiker

KSÜ **:** Kronik Spontan Ürtiker

KÜ **:** Kronik Ürtiker

MRGPRX2 **:** Mas-Related G Protein-Coupled Receptor X2 (Mas İlişkili G Proteini Kenetli Reseptör X2)

NSAİİ **:** Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

STAI-S **:** State Anxiety Inventory (Durumluk Kaygı Envanteri)

STAI-T **:** Trait Anxiety Inventory (Sürekli Kaygı Envanteri)

SYK **:** Spleen Tyrosine Kinase (Dalak Tirozin Kinaz)

TLR **:** Toll-Like Receptor (Toll Benzeri Reseptör)

TNF **:** Tumor Necrosis Factor (Tümör Nekroz Faktörü)

TPO **:** Thyroid Peroxidase (Tiroid Peroksidaz)

ÜAS **:** Ürtiker Aktivite Skoru

ÜKT **:** Ürtiker Kontrol Testi

UV **:** Ultraviolet (Ultraviyole)

VAS **:** Visual Analog Scale (Vizüel Analog Skala)

VIP **:** Vasoactive Intestinal Peptide (Vazoaktif İntestinal Peptid)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Ürtikerin süre ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılması.....11
Tablo 2: Kronik spontan ürtikerde önerilen tanısal inceleme 17
Tablo 3: Ürtikerin ayırıcı tanısına girebilen hastalıklar 21
Tablo 4: Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) 22
Tablo 5: Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı.....36
Tablo 6: AÜ ve KSÜ Hastalarının Tanımlayıcı Klinik Özellikleri.....37
Tablo 7: Çalışma gruplarında kaygı ve depresif belirti puanlarının karşılaştırılması 38
Tablo 8: AÜ grubunda VAS ve ÜAS1 skorlarının tanımlayıcı istatistikleri.....40
Tablo 9: AÜ grubunda VAS, ÜAS1, kaygı ve depresif belirti puanları arasındaki korelasyonlar 40
Tablo 10: AÜ grubunda kaşıntı VAS kategorilerine göre kaygı ve depresif belirti puanlarının karşılaştırılması 41
Tablo 11: KSÜ grubunda ÜAS7 ve DLQI skorlarının tanımlayıcı istatistikleri.....42
Tablo 12: KSÜ grubunda ÜAS7, DLQI, kaygı ve depresif belirti puanları arasındaki korelasyonlar 43
Tablo 13: KSÜ grubunda ÜAS7 kategorilerine göre kaygı, depresif belirti ve yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırılması.....44
Tablo 14: AÜ, KSÜ ve sağlıklı kontrol gruplarında BDE puan kategorilerine göre kaygı puanlarının karşılaştırılması 45
Tablo 15: KSÜ grubunda antihistaminik ve omalizumab kullanım durumuna göre ÜAS7, DLQI, kaygı ve depresif belirti puanlarının karşılaştırılması 46
Tablo 16: AÜ ve KSÜ gruplarında anjiyoödem öyküsüne göre ölçek puanlarının karşılaştırılması 47
Tablo 17: AÜ ve KSÜ gruplarında uyku bozukluğu bildirimine göre ölçek puanlarının karşılaştırılması 48
Tablo 18: AÜ ve KSÜ gruplarında cinsiyete göre ölçek puanlarının karşılaştırılması 49
Tablo 19: AÜ ve KSÜ gruplarında çalışma durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması 50

Tablo 20: AÜ ve KSÜ gruplarında medeni duruma göre ölçek puanlarının karşılaştırılması 51
Tablo 21: AÜ, KSÜ ve sağlıklı kontrol gruplarında eğitim durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması 52
Tablo 22: AÜ, KSÜ ve sağlıklı kontrol gruplarında gelir düzeyine göre ölçek puanlarının karşılaştırılması 53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Ürtikerde önerilen tedavi algoritması.....25
Şekil 2: Kaygı ve depresif belirti puanlarının gruplara göre dağılımı (Ort ± SS) 39
Şekil 3: AÜ grubunda kaygı ve depresif belirti puanlarının VAS gruplarına göre dağılımı (Ort ± SS).....41
Şekil 4: KSÜ grubunda ÜAS7 kategorilerine göre kaygı, depresif belirti ve yaşam kalitesi puanlarının dağılımı (Ort ± SS).....44

ÖZET

AKUT VE KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİNİN KAYGI DÜZEYİNE ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada akut ürtikerli (AÜ) ve kronik spontan ürtikerli (KSÜ) hastalarda hastalık aktivitesi ile kaygı düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi ve iki grubun ortalama ölçek puanlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca her iki grubun kaygı düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. KSÜ grubunda yaşam kalitesi ile kaygı ve depresif belirti düzeyleri arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli analitik kesitsel bir çalışmadır. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, AÜ ve KSÜ tanısı alan hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Hastalık aktivitesi AÜ grubunda 1 günlük Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS1) ve Görsel Analog Skala (VAS) kaşıntı skoru ile, KSÜ grubunda ise 7 günlük Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS7) ile değerlendirildi. Kaygı düzeyi, Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri'nin durumluk ve sürekli kaygı alt ölçekleri olan STAI-S ve STAI-T ile, depresif belirti düzeyi Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile, yaşam kalitesi ise Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) ile değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizlerinde t-testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA), ki-kare testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. AÜ ve KSÜ grupları birbirleriyle ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 74 AÜ hastası, 87 KSÜ hastası ve 88 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 249 katılımcı dahil edildi. AÜ grubunda STAI-S, STAI-T ve BDE ortalama puanları sırasıyla 40,45, 43,03 ve 12,08 olarak saptanırken, KSÜ grubunda bu puanlar sırasıyla 39,37, 43,66 ve 10,91, kontrol grubunda ise 33,90, 36,49 ve 7,06 olarak bulundu. STAI-S, STAI-T ve BDE puanları hem AÜ hem de KSÜ gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). AÜ grubunda

VAS skoru ile STAI-S, STAI-T ve BDE puanları arasında ÜAS1 skoru ile ise STAİ-S puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. KSÜ grubunda ÜAS7 skoru; DLQI, STAI-S, STAI-T ve BDE puanları ile anlamlı pozitif yönde korelasyon gösterdi. DLQI puanı ile STAI-S, STAI-T ve BDE puanları arasında da anlamlı pozitif ilişki bulundu. KSÜ grubunda ÜAS7'ye göre hastalık aktivitesi daha yüksek olan gruplarda kaygı ve BDE puanlarının daha yüksek olduğu saptandı. Anjiyoödem (AÖ) öyküsü ve uyku bozukluğu bildiren hastalarda ilgili psikometrik ölçek puanlarının daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Akut ve kronik ürtiker hastalarında kaygı ve depresif semptom düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Akut ürtikerde kaşıntı şiddetinin, kronik ürtikerde ise hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesindeki bozulmanın kaygı ve depresif semptom düzeyleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca AÜ grubunda günlük hastalık şiddeti ile durumluk kaygı düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar, ürtiker hastalarında psikolojik etkilenmenin önemli olduğunu ve psikolojik belirtilerin klinik değerlendirme sürecinde göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut Ürtiker, Kronik Ürtiker, Hastalık Aktivitesi, Kaygı, Depresyon, Yaşam Kalitesi.

ABSTRACT

THE EFFECT OF DISEASE ACTIVITY ON ANXIETY LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC URTICARIA

Aim: This study aimed to investigate the relationship between disease activity and anxiety level in patients with acute urticaria (AU) and chronic spontaneous urticaria (CSU), and to compare the mean scale scores of the two groups. In addition, anxiety levels in both groups were compared with those of a healthy control group. The relationship between quality of life and anxiety and depressive symptom levels was also evaluated in the CSU group.

Materials and Methods: This was a single-center analytical cross-sectional study. Patients aged 18 years and older who were diagnosed with AU or CSU and presented to the Dermatology and Venereology outpatient clinic of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, as well as healthy volunteers who agreed to participate in the study, were included. Disease activity was evaluated using the 1-day Urticaria Activity Score (UAS1) and Visual Analog Scale (VAS) itch score in the AU group, and the 7-day Urticaria Activity Score (UAS7) in the CSU group. Anxiety level was assessed using the State and Trait Anxiety Inventory subscales, STAI-S and STAI-T; depressive symptom level was assessed using the Beck Depression Inventory (BDI); and quality of life was assessed using the Dermatology Life Quality Index (DLQI). The t-test, one-way analysis of variance (ANOVA), chi-square test, and Pearson correlation analysis were used for statistical analyses. The AU and CSU groups were compared with each other and with the healthy control group. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 249 participants were included in the study, consisting of 74 patients with AU, 87 patients with CSU, and 88 healthy controls. In the AU group, the mean STAI-S, STAI-T, and BDI scores were 40.45, 43.03, and 12.08, respectively; in the CSU group, these scores were 39.37, 43.66, and 10.91, respectively; and in the control group, they were 33.90, 36.49, and 7.06, respectively. STAI-S, STAI-T, and

BDI scores were significantly higher in both the AU and CSU groups compared with healthy controls ($p<0.001$). In the AU group, a significant positive correlation was found between the VAS score and STAI-S, STAI-T, and BDI scores, while a significant positive correlation was found between the UAS1 score and the STAI-S score. In the CSU group, the UAS7 score showed a significant positive correlation with DLQI, STAI-S, STAI-T, and BDI scores. A significant positive relationship was also found between the DLQI score and STAI-S, STAI-T, and BDI scores. In the CSU group, anxiety and BDI scores were found to be higher in groups with higher disease activity according to UAS7. Patients with a history of angioedema (AE) and those reporting sleep disturbance had higher scores on the relevant psychometric scales.

Conclusion: Anxiety and depressive symptom levels were found to be higher in patients with acute and chronic urticaria compared with healthy controls. It was observed that itch severity in acute urticaria, and disease activity and impairment in quality of life in chronic urticaria, were associated with anxiety and depressive symptom levels. In addition, a significant relationship was found between daily disease severity and state anxiety level in the AU group. These results suggest that psychological impairment is important in patients with urticaria and that psychological symptoms should be considered during the clinical evaluation process.

Keywords: Acute Urticaria, Chronic Urticaria, Disease Activity, Anxiety, Depression, Quality of Life.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker, genellikle ani başlangıçlı, kaşıntılı, eritemli ve ödemli papül ve plaklardan oluşan sık görülen dermatolojik bir hastalıktır (1). Hastalığın süresine göre ürtiker; akut ve kronik olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Akut ürtiker (AÜ) altı haftadan kısa süreli olan ve genellikle kendini sınırlayan bir durumdur. Kronik ürtiker (KÜ) ise altı haftadan uzun süren, tekrarlayıcı ve tedaviye dirençli olabilen bir tablodur. KÜ, bir tetikleyici ajanın rol oynadığı kronik indüklenebilir ürtiker (KİÜ) ve etiyolojide belirli bir tetikleyicinin bulunmadığı kronik spontan ürtiker (KSÜ) olarak iki alt grupta incelenir (2).

Ürtiker yalnızca deriye sınırlı bir hastalık olarak değerlendirilmemelidir. Hastalık sürecinde lezyonların öngörülemeyen şekilde tekrarlaması, yoğun kaşıntının eşlik edebilmesi, uyku düzeninin olumsuz etkilenmesi, sosyal izolasyon gibi sorunlar hastalarda yaşam kalitesini bozabilmekte ve psikolojik yükü artırabilmektedir. Lezyonların görünür bölgelerde yer alması ve kaşıntı hastalarda kaygı, utanç ve hayal kırıklığı gibi duygulara neden olabilmektedir. Bu nedenle ürtiker hastalarının değerlendirilmesinde hastaların kaygı düzeyi, depresif belirtileri ve yaşam kalitesi etkilenimleri de önem taşımaktadır (3,4).

Mevcut literatüre bakıldığında, KÜ hastalarında anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik komorbiditelerin sık görülebildiği ve hastalık aktivitesinin arttığı dönemlerde hastaların kaygı düzeylerinin de anlamlı biçimde arttığı bildirilmektedir (5,6). Bununla birlikte, ürtikerin psikolojik etkilerine yönelik çalışmaların büyük çoğunluğu KÜ üzerine yoğunlaşmıştır. Hastalık aktivitesi ile kaygı düzeyi arasındaki ilişkinin AÜ hastalarında değerlendirildiği çalışmalar ise oldukça sınırlıdır.

Bu çalışmada, AÜ ve KÜ tanılı hastalarda hastalık aktivitesi ile kaygı ve depresif semptom düzeyleri arasında ilişkinin değerlendirilmesi ve bu düzeylerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca AÜ ve KÜ gruplarının ortalama ölçek puanlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, ürtiker hastalarında hastalık süresi ve hastalık aktivitesi ile psikolojik etkilenme arasındaki ilişkinin incelenerek hastalığın psikososyal boyutunun daha iyi anlaşılmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Ürtiker, deride aniden ortaya çıkan, çoğunlukla aynı gün içerisinde kendiliğinden gerileyen, kaşıntılı, eritemli ve ödemli plaklarla karakterize yaygın görülen bir deri hastalığıdır. Bu tabloya eşlik edebilen anjiyoödem (AÖ) ise göz kapakları, dudaklar ve dil gibi gevşek deri bölgelerini etkileyen, kaşıntıdan ziyade yanma hissinin ön planda olduğu bir ödem tablosudur. AÖ lezyonları, ürtiker plaklarına göre daha derin yerleşimlidir ve daha yavaş gerileme göstermektedir (1). Altı haftadan kısa süren ve genellikle kendini sınırlayan klinik tablolar akut ürtiker (AÜ) olarak tanımlanır. Altı haftadan uzun süren, tekrarlayıcı ve tedaviye dirençli olabilen vakalar ise kronik ürtiker (KÜ) olarak adlandırılmaktadır (2).

2.2. TARİHÇE

Tarihsel kökeni antik dönemlere kadar uzanan ürtiker tablosuna, milattan önce 1000-200 yılları arasında yazıldığı düşünülen klasik Çin tıbbına ait metinlerde "Feng Yin Zheng" (rüzgar tipi gizli döküntü) ismiyle rastlanmaktadır. Hipokrat ise, sivrisinek ısırıklarının ve ısırgan otu temasının neden olduğu kaşıntılı ve kabarık lezyonları tanımlamak amacıyla Yunancada ısırgan otu anlamına gelen "knido" kelimesinden esinlenerek "knidosis" olarak adlandırmıştır. Günümüzde kullanılan "ürtiker" terimi ise ilk olarak 18. yüzyılda kullanılmış olup, Latincede ısırgan otu anlamına gelen "urtica" kelimesinden türetilmiştir. Daha sonraki yıllarda hastalığın klinik özellikleri daha ayrıntılı incelenmiş ve çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır (7).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker, dünya genelinde sık görülür ve prevalansı bölgesel olarak farklılık gösterir (8). 2017 yılına ait küresel hastalık yükü verilerine göre, dünya genelinde ürtiker prevalansının yaklaşık 86 milyon ve yıllık insidansının ise 160 milyon civarında olduğu saptanmıştır (9). Genel popülasyondaki bireylerde herhangi bir ürtiker türünün yaşam boyu prevalansı yaklaşık %20'dir (10).

Ürtikerin epidemiyolojik özellikleri hastalığın akut veya kronik olmasına göre farklılık göstermektedir. Literatür verilerine göre AÜ'nün yaşam boyu prevalansı %6

ile %19 arasında değişmektedir. Bu oranın özellikle 5 yaş altı çocuklarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir (9,11). AÜ olgularının çoğunluğu 1 hafta içerisinde gerileme gösterse de olguların yaklaşık %40'ının kronikleşme potansiyeli taşıdığı saptanmıştır (12). KÜ'nün ise küresel çapta yaşam boyu prevalansı %4,4 olarak bildirilmektedir (4). Türkiye Ürtiker Kılavuzu'na göre ise KÜ, ülkemizde toplumun yaklaşık %1'ini etkilediği bildirilmektedir. (13).

Kronik ürtiker, özellikle de KSÜ tipi, 30 yaş üstü kadınlarda daha yüksek sıklıkta görülmektedir (4,9,14). KÜ vakalarının çoğunluğunu (%60-90) KSÜ oluşturmaktadır (1). KİÜ ise tüm KÜ vakalarının yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır (15). En sık karşılaşılan KİÜ alt tipleri semptomatik dermografizm, kolinerjik ürtiker ve soğuk ürtikeridir (12,16,17). Akuajenik ürtiker, solar ürtiker, kontakt ürtiker veya vibratuar anjiyoödem gibi tipler ise oldukça nadir görülmektedir (KÜ vakalarının %2-3'ünden az) (12).

Hastaların bir kısmında (yaklaşık %10-50) KSÜ ve KİÜ birlikteliği görülebilmektedir. Bu kapsamda en sık semptomatik dermografizm ve geç basınç ürtikeri birlikteliği izlenmektedir (4,16). Hastalığın seyri incelendiğinde KSÜ'nün ortalama hastalık süresinin yaklaşık 1-4 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir. Buna karşın KİÜ'ler ise genellikle daha uzun süreli seyretmektedir. Ortalama hastalık süresi semptomatik dermografizmde 2-5 yıl, kolinerjik ürtikerde 3-8 yıl ve soğuk ürtikerinde ise 2-9 yıl olarak raporlanmaktadır (12).

2.4. ETİYOLOJİ

Ürtiker etiyolojisinden sorumlu birçok faktör vardır. Bu faktörler hastalığın akut veya kronik olmasına ve tetikleyici faktörlerin varlığına (spontan veya indüklenebilir) göre farklılık göstermektedir.

2.4.1. Akut Ürtiker Etiyolojisi

Akut ürtiker etiyolojisinde en sık karşılaşılan faktörler; ilaçlar, gıdalar, viral enfeksiyonlar, stres, paraziter enfeksiyonlar, arı sokması ve lateks gibi temas alerjenleridir (18). Özellikle çocukluk çağında hastalığın en sık nedeni adenovirüs ve enterovirüs gibi etkenlerin yol açtığı viral enfeksiyonlardır. A grubu beta hemolitik streptokoklar ve Mycoplasma pneumoniae gibi bakteriyel ajanlar da AÜ tablosuna yol

açabilmektedir (19). Sık görülen diğer tetikleyiciler arasında penisilin veya sülfonamid grubu antibiyotikler ile non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) öne çıkmaktadır (18). Besinsel faktörler incelendiğinde; süt, yumurta, fıstık, fındık, balık ve kabuklu deniz ürünleri gibi gıdaların tip 1 hipersensitivite reaksiyonları aracılığıyla hastalığı tetikleyebildiği bildirilmektedir (11).

2.4.2. Kronik Spontan Ürtiker Etiyolojisi

Kronik spontan ürtikerli hastaların yaklaşık yarısında kesin bir neden ortaya konulamaz ve belirgin bir tetikleyici saptanamaz (20). Nedeni bilinen vakalarda ise etiyolojideki en önemli faktör otoimmünitedir. Hastalığın patogenezinde tip 1 ve tip 2b otoimmünite olmak üzere iki ana otoimmün mekanizma tanımlanmıştır. Tip 1 otoimmünitede otoalerjenlere karşı immünoglobulin E (IgE) tipinde otoantikorlar rol oynar. Tip 2b otoimmünitede ise mast hücreleri yüzeyindeki IgE'ye veya yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) karşı IgG yapısında otoantikorlar rol oynamaktadır (21). Bu otoimmün zemin nedeniyle KSÜ, başta Hashimoto tiroiditi olmak üzere pek çok otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir (22).

Kronik enfeksiyonlar (örneğin *Helicobacter pylori*, diş veya ürogenital sistem enfeksiyonları ve parazitler), genellikle primer bir nedenden ziyade klinik tabloyu alevlendirici faktörler olarak rol oynayabilmektedirler (23).

2.4.3. Kronik İndüklenebilir Ürtiker Etiyolojisi

Bu grupta yer alan ürtiker formları, temel olarak fiziksel veya spesifik çevresel uyaranlara maruziyet sonucunda ortaya çıkmaktadır. Derinin çizilmesi (semptomatik dermografizm), soğuk maruziyeti (soğuk ürtikeri), sıcak maruziyeti (sıcak ürtikeri), basınç uygulanması (geç basınç ürtikeri), güneş ışığına maruziyet (solar ürtiker) ve titreşim (titreşim anjiyoödemi) gibi uyaranlar çeşitli fiziksel ürtiker formlarının gelişmesine yol açmaktadır. Terleme veya vücut ısısında artış (kolinerjik ürtiker), su teması (akuajenik ürtiker) ve belirli maddelerle temas (kontakt ürtiker) ise fiziksel olmayan ürtiker alt tiplerinin etiyolojisinde rol oynamaktadır (1).

2.4.4. Diğer Tetikleyici ve Alevlendirici Faktörler

Özellikle aspirin ve diğer NSAİİ'lerin, KÜ hastalarının yaklaşık %30'unda klinik alevlenmelere neden olabildiği bilinmektedir (24). Ek olarak, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ürtiker tablosundan bağımsız olarak AÖ gelişimini tetikleyebildiği rapor edilmiştir (25). İlaç maruziyetinin yanı sıra, psikososyal stres de hastalığın seyrini etkileyen ve hastalığı alevlendirebilen önemli bir unsur olarak değerlendirilmektedir. Ancak strese bağlı alevlenmelerin altta yatan patofizyolojik mekanizmaları henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır (26).

2.5. PATOGENEZ

2.5.1. Hücresel Elemanlar ve Mediyatörlerin Rolü

Ürtiker, patogenezinde mast hücrelerinin baskın rol oynadığı bir hastalıktır. Hastalığın gelişimi esas olarak mast hücrelerinin aktivasyonu ve degranülasyonu ile meydana gelmektedir (10). Mast hücreleri çeşitli mekanizmalarla aktive olabilmektedir. Bunlardan biri olan IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarında, mast hücre yüzeyindeki FcεRI reseptörüne bağlı alerjene özgül IgE moleküllerinin alerjen ile çapraz bağlanması sonucunda aktivasyon gerçekleşmektedir. Bunun dışında, IgE'ye veya FcεRI'ye karşı gelişen otoantikorlar da mast hücre aktivasyonuna neden olabilir. Ayrıca kompleman 5a (C5a), kök hücre faktörü ve Mas ilişkili G protein kenetli reseptör X2'ye (MRGPRX2) bağlanan P maddesi, opioidler ve bazı ilaçlar gibi uyaranlar FcεRI'den bağımsız olarak mast hücrelerini aktive edebilmektedir (27). Hücresel düzeyde ise mast hücre aktivasyonu, FcεRI'nin uyarılmasını takiben Bruton tirozin kinaz (BTK) ve dalak tirozin kinaz (SYK) gibi hücre içi sinyal iletim yolaklarının devreye girmesiyle gerçekleşmektedir (28).

Mast hücrelerinin aktivasyonu sonrası histamin başta olmak üzere trombosit aktive edici faktör, lökotrienler, prostaglandinler ve interlökin (IL)-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-31 gibi çeşitli sitokinler salgılanır. Bu mediyatörlerin salınımı üç temel patofizyolojik değişikliğe yol açar. Duyusal sinir uçlarının bu mediyatörlerle uyarılması kaşıntı ve yanma hissine neden olurken, dermal mikrodolaşımda meydana gelen vazodilatasyon deride eritem gelişimine neden olmaktadır. Bunun yanında, artmış vasküler geçirgenlik sonucunda plazmanın interstisyel alana ekstravazasyonu

meydana gelmekte ve lokal ödem ile karakterize ürtikeryal kabarıklıklar ortaya çıkmaktadır (1). Ayrıca histamin, tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-8'in etkisiyle endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmaktadır. Bunun sonucunda bazofiller, eozinofiller, nötrofiller ve yardımcı T (Th) hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin dolaşımdan lezyon bölgelerine geçişi kolaylaşmaktadır (29). KSÜ'de hastalığın şiddeti ile korele olarak kanda bazopeni görülebilmektedir. Bu durumun, kan bazofillerinin lezyon bölgelerine aktif göç etmesinin sonucu olduğu düşünülmektedir (30). Eozinofiller de patogenezde rol oynamaktadır ve eozinopeni KSÜ hastalarında şiddetli hastalık için bir risk faktörüdür. Eozinofil granül proteinlerinden olan majör bazik protein ve eozinofil peroksidaz, MRGPRX2 reseptörünü uyararak doğrudan histamin salınımına neden olabilirler (31).

2.5.2. Otoimmünitenin Rolü

Kronik spontan ürtikerli hastaların önemli bir kısmında patogenezde temel olarak otoimmün süreçler rol oynamaktadır. Tip 1 otoimmünite ve tip 2b otoimmünite hastalığın gelişiminde rol oynayan başlıca mekanizmalardır. Tip 1 otoimmünite veya otoalerjide, hastanın immün sistemi tiroid peroksidaz (TPO), IL-24 ya da çift sarmallı DNA gibi endojen antijenlere karşı IgE yapısında antikorlar üretir. Bu IgE antikorları, mast hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak mast hücre aktivasyonuna ve degranülasyonuna neden olmaktadır. Tip 2b otoimmünitede ise, mast hücre yüzeyinde bulunan IgE antikorlarına veya IgE'nin bağlandığı FcεRI reseptörüne karşı IgG yapısında otoantikorlar gelişir. Bu otoantikorlar, mast hücrelerini ve bazofilleri doğrudan aktive ederek daha şiddetli bir klinik tabloya ve tedaviye direnç gelişmesine neden olabilmektedir (21,32).

Otoimmün ve hümoral faktörler, fiziksel uyaranların tetiklediği indüklenebilir ürtiker formlarında da rol oynamaktadır. Pasif transfer deneyleri ve/veya omalizumab tedavisinin etkinliği, semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve kolinerjik ürtikerde otoalerjik IgE aracılı mast hücre aktivasyonunu düşündürmektedir (12). Soğuk ürtikeri patogenezinde IgE otoantikorlarının, soğuk uyaranı sonrasında deriden salınan bir proteine karşı gelişebileceği ileri sürülmüştür (33). Solar ürtikerde, henüz tanımlanmamış bir kutanöz prekürsörün belirli bir dalga boyundaki ışıkla aktive olarak fotoalerjen haline gelip, mast hücre degranülasyonuna neden olduğu

düşünülmektedir (34). Kolinerjik ürtiker patogenezine yönelik son çalışmalarda, ekrin ter bezlerine ve/veya muskarinik asetilkolin reseptörü M3'e karşı gelişen otoimmün yanıtın rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu mekanizmanın dokuda asetilkolin düzeylerinde artışa yol açarak mast hücre degranülasyonunu tetikleyebileceği öne sürülmektedir (35).

2.5.3. Enfeksiyonların Rolü

Özellikle çocukluk ve genç erişkinlik çağında AÜ'nün en sık nedeni viral (özellikle üst solunum yolu virüsleri, herpes virüsleri, adenovirüsler veya rotavirüsler) ve bakteriyel enfeksiyonlardır (19). Bakteriyel enfeksiyonlarda patojenlere ait moleküler yapılar, mast hücreleri üzerinde bulunan toll benzeri reseptör-2 (TLR-2) ve toll benzeri reseptör-4'ü (TLR-4) aktive edebilir. Bunun yanı sıra kompleman sistemini uyararak özellikle C5a gibi anafilotoksinler üzerinden mast hücre degranülasyonuna neden olabilir (27). Viral enfeksiyonların ise güçlü bir sistemik inflamatuar yanıt oluşturarak ürtiker gelişimini tetiklediği belirtilmektedir. Enfeksiyonla ilişkili AÜ ataklarında sistemik inflamasyon belirteçleri olan C-reaktif protein (CRP), D-dimer, interlökin-6 (IL-6) ve C-C motif kemokin ligandı 8 (CCL8) düzeylerinde artış görülebilmektedir (36). KÜ'de ise enfeksiyöz ajanların doğrudan patojenik rolü akut formdaki kadar belirgin değildir. *Helicobacter pylori* ve paraziter enfeksiyonların KÜ ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda bulgular çelişkilidir (37). KSÜ'de patojenlerin doğrudan etkisinden ziyade, derideki inflamatuvar yanıtın süreklilik kazanmasının patogenezde daha belirgin rol oynadığı düşünülmektedir. Deri lezyonlarında tip 1 (IFN-γ) ve tip 2 (IL-4, IL-5) sitokinlerin birlikte bulunduğu, ek olarak kaşıntı ve inflamasyonda katkı sağlayan IL-31, IL-33 ve timik stromal lenfopoietin (TSLP) gibi medyatörlerin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (38).

2.5.4. Pıhtılaşma (Koagülasyon) Sisteminin Rolü

Kronik spontan ürtiker patogenezinde otoimmünitenin yanı sıra pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu da rol oynamaktadır. İnflamatuvar mikroçevrede bulunan histamin, vasküler endotelyal büyüme faktörü, TNF, IL-6, IL-33 ve IL-1β gibi mediyatörler eozinofiller ve dermal mikrovasküler endotel hücrelerinde doku faktörü ekspresyonunu artırabilmektedir. Artan doku faktörü, ekstrinsik koagülasyon yolunu

aktive ederek Faktör Xa ve trombin oluşumunu tetikleyebilmektedir (39). Sonuçta trombin düzeyi artar ve fibrinoliz mekanizmasının hızlanması sonucu D-dimer seviyelerinde yükselme meydana gelir. Trombin, vasküler geçirgenliği artırmasının yanı sıra mast hücrelerini doğrudan uyararak da ürtiker patogenezine katkıda bulunabilmektedir (40).

2.5.5. Fiziksel Kuvvetler, İlaçlar ve Non-İmmünolojik Etkileşimlerin Rolü

Mast hücrelerinin IgE aracılı klasik yollar dışında uyarılması da ürtiker patogenezinde önemli yer tutmaktadır. NSAİİ kullanımı sonrası gelişen ürtiker ve/veya AÖ, IgE aracılı ya da T hücre aracılı immün mekanizmalarla ortaya çıkabileceği gibi siklooksijenaz-1 enziminin inhibisyonu sonrasında lökotrien düzeylerinde meydana gelen artış sonucu da gelişebilmektedir (41). Nöromüsküler blokerler ve florokinolon grubu antibiyotikler, MRGPRX2 aracılığı ile IgE'den bağımsız mast hücre aktivasyonu yaparak AÜ veya anafilaktoid reaksiyonları tetikleyebilir (42). Morfin ve kodein gibi bazı opioidler ise mast hücrelerini doğrudan aktive edebilir (43).

Kronik indüklenebilir ürtikerler içinde yer alan fiziksel ürtikerlerde, derinin mekanik ve termal uyaranlara karşı yanıt eşiğinin azaldığı ve bunun sonucunda mast hücre aktivasyonunun kolaylaştığı düşünülmektedir. Geç basınç ürtikerinin, diğer KİÜ tiplerinden farklı olarak dermiste belirgin lökosit infiltrasyonu ve histamin dışında birçok proinflamatuvar mediyatörlerin (IL-1, IL-6, IL-3 ile TNF-α gibi) rol oynadığı, non-immünolojik bir mekanizmayla geliştiği düşünülmektedir (44). Kontakt ürtiker, immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalarla meydana gelebilmektedir (45). Herediter vibratuvar anjiyoödem ise adhezyon G proteini kenetli reseptör E2 (ADGRE2) geninde otozomal dominant geçişli işlev kazanımı mutasyonu ile ilişkilidir. Bu durumun mast hücrelerini titreşime bağlı degranülasyona duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir (46).

2.5.6. Ürtikerde Psikolojik Stres, Anksiyete ve Depresyon ile İlişkili Nöroimmün Mekanizmalar

Ürtiker ile anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin altında yatan patogenetik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, bu ilişkinin stresle tetiklenen karmaşık nöroimmünolojik ve psikolojik etkileşimler aracılığıyla işleyen çift yönlü bir beyin-deri ekseni üzerinden geliştiği düşünülmektedir (47,48). Bu ilişki stres hormonları, nöropeptidler, enflamatuvar sitokinler ve fiziksel semptomların karşılıklı etkileşimiyle şekillenen çift yönlü bir nöroimmün döngü çerçevesinde değerlendirilmektedir. Psikolojik stres ve anksiyete durumunda merkezi sinir sisteminde glutamaterjik ve noradrenerjik aktivite artmaktadır ve buna eşlik eden nöroendokrin ve immün yanıtlar sonucunda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen ve sempatik-adrenomedüller sistem aktive olmaktadır (49). Akut stres durumunda adrenal kortikal ve medüller yanıtlar birlikte aktive olur; bunun sonucunda kortizol ve katekolamin salınımı artar. Buna karşılık, stresin kronikleşmesi HPA ekseninde yetersiz yanıta veya duyarsızlaşmaya yol açmaktadır. Bunun sonucunda kortizol düzeylerinde azalma ve kortizol/dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) oranında bozulma görülebilir (50). Fizyolojik koşullarda kortizol proinflamatuvar sitokin yanıtını baskılayıcı etki gösterir. Kortizol düzeylerindeki azalma ile IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin salınımının kolaylaştığı düşünülmektedir. Bu nedenle kronik stres, mast hücreleri ve bazofillerden mediyatör salınımının artmasıyla karakterize KÜ tablosunun ortaya çıkmasına veya alevlenmesine katkıda bulunabilir (47,50). Bunun yanında KÜ hastalarının lezyonel deri bölgelerindeki mast hücrelerinde kortikotropin salıcı hormon reseptörü-1 (CRH-R1) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Lokal kutanöz CRH sisteminin aktivasyonu sonucu CRH'nin CRH-R1 üzerinden mast hücrelerini uyararak degranülasyon ve damar geçirgenliğinde artışa neden olabileceği; böylece ürtiker lezyonlarının gelişimine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (51)

Derideki duyusal sinir uçları ile mast hücreleri arasında anatomik ve fonksiyonel bir iletişim vardır (52). Psikolojik stres durumunda, derideki duyusal sinir uçlarından P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi nöropeptidlerin salınımı artabilir. Stresle ilişkili bu nöropeptidler, mast hücreleri üzerindeki MRGPRX2 gibi özgül reseptörler aracılığıyla IgE'den

bağımsız yolaklarla mast hücrelerini aktive edebilirler. Mast hücre aktivasyonu sonucunda histamin ve triptaz gibi mediyatörlerin salınımı ile sinir büyüme faktörü (NGF) gibi nörotrofik faktörlerin üretimi artabilir. Bu moleküllerin etkisiyle de kutanöz sinir uçları uyarılmakta ve nöropeptid salınımı kolaylaşabilmektedir. Nöronlar ile mast hücreleri arasındaki bu karşılıklı aktivasyon ilişkisi inflamatuvar yanıtın sürdürülmesine katkıda bulunan bir döngü oluşturmakta ve bu durum nörojenik inflamasyon olarak adlandırılmaktadır (52,53).

Ürtikerde mast hücre aktivasyonu ve kronik inflamatuvar yanıtla birlikte IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artabilir. Bu sitokinlerin kan-beyin bariyeri geçirgenliğini etkileyerek merkezi sinir sistemi işlevlerini etkileyebileceği düşünülmektedir (47,54). Bu sitokinler, beyinde triptofan-kinürenin yolağını aktive ederek triptofan metabolizmasını değiştirebilir. Bu durum serotonin sentezinde azalmaya ve nöroaktif kinürenin metabolitlerinde artışa neden olarak duygu durum ve kaygı belirtilerine katkıda bulunabilir (47). Sonuçta bu immün sinyallerin kutanöz inflamasyon ile depresyon ve anksiyete gibi belirtiler arasındaki çift yönlü ilişkiye biyolojik temel oluşturduğu düşünülmektedir (55).

2.6. SINIFLANDIRMA

Ürtiker, hastalık süresine göre akut ve kronik; belirgin tetikleyicilerin varlığına göre ise spontan ya da indüklenebilir olarak sınıflandırılmaktadır (56) (Tablo 1).

Tablo 1. Ürtikerin süre ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılması

Akut Ürtiker (< 6 hafta)	**Kronik ürtiker (≥6 hafta)**	
	Kronik Spontan Ürtiker	**Kronik İndüklenebilir Ürtiker**
		Semptomatik Dermografizm Soğuk Ürtikeri Sıcak Ürtikeri Gecikmiş Basınç Ürtikeri Solar Ürtiker Vibratuar (Titreşim) Anjiyoödem Kolinerjik Ürtiker Kontakt (Temas) Ürtiker Akuajenik Ürtiker

Not**:** Kocatürk Göncü ve ark., Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016'dan uyarlanmıştır (13).

2.6.1. Akut Ürtiker

Ani gelişen, kaşıntılı ve eritemli kabarıklıklarla seyreden ürtiker semptomlarının süresinin altı hafta veya daha kısa sürmesi akut ürtiker olarak tanımlanır. AÜ'ye AÖ de eş zamanlı olarak eşlik edebilmektedir (12). Ayrıca AÜ, anafilaksinin erken dönem bulgularından biri olarak ortaya çıkabilmektedir. AÜ hastalarında ürtikeryal semptomların yanında solunum, gastrointestinal veya nörolojik semptomların varlığı veya hipotansiyon gibi hemodinamik instabilite bulgularının eşlik etmesi durumunda anafilaksi mutlaka ekarte edilmelidir (57).

2.6.2. Kronik Ürtiker

Altı haftadan daha uzun süren ürtiker, anjioödem veya her ikisinin birlikte görülmesi kronik ürtiker olarak tanımlanmaktadır (12). KÜ'de semptomlar her gün ya da hemen her gün görülebileceği gibi, değişken süreli remisyon dönemlerinin ardından aralıklı bir seyir de gösterebilir. KÜ hastalarında, birden fazla KÜ alt tipi eş zamanlı olarak bulunabilir (56).

2.6.2.1. Kronik Spontan Ürtiker: Hastalığın gelişiminde herhangi bir tetikleyici faktör rol oynamıyorsa ve hastalık kendiliğinden bir seyir gösteriyorsa bu durum kronik spontan ürtiker (KSÜ) olarak adlandırılır. KSÜ, tek başına ya da AÖ ile

birlikte görülebilir. Ataklar, aylar veya yıllar süren tam remisyon dönemlerinin ardından tekrarlayabilir (4,58).

2.6.2.2. Kronik İndüklenebilir Ürtiker: İndüklenebilir ürtiker, ürtika, anjioödem veya her ikisinin birlikte gelişimine neden olan spesifik bir tetikleyicinin varlığı ile karakterize bir ürtiker formudur (12). Bu spesifik tetikleyiciler bireysel eşik düzeylerine ulaştığı zaman semptomlar ortaya çıkarken, tetikleyici bulunmadığında semptom gelişmemektedir (56). Güncel uluslararası sınıflamaya göre fiziksel ürtikerler ve fiziksel olmayan ürtikerler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Fiziksel ürtikerler daha sık görülmekte olup semptomatik dermografizm, gecikmiş basınç ürtikeri, egzersiz kaynaklı ürtiker, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, solar ürtiker ve vibratuar ürtiker alt tiplerini içermektedir. Fiziksel olmayan ürtikerler ise kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtiker alt tiplerini kapsamaktadır (59).

2.6.2.2.1. Semptomatik Dermografizm *(Urticaria Factitia)*: Fiziksel ürtikerlerin en sık görülen formudur. Genellikle kaşıma, sürtme veya çizme gibi mekanik uyaranlar sonrasında deride yazı yazılmış izlenimi veren lineer ürtiker plakları ile kendini gösterir. Pantolon kemer hattı, manşet veya yaka teması gibi uyaranlar tetikleyici olabilir. Dermografizmin en sık görülen iki tipi basit dermografizm ve semptomatik dermografizmdir. Basit dermografizm daha sık görülmekte olup asemptomatiktir ve genellikle 6-7 dakika içinde ortaya çıkar, 15-30 dakika sonra gerilemeye başlar (60). Semptomatik dermografizm ise daha nadir görülür ve kaşıntılı lezyonlarla seyreder. Reaksiyon genellikle 5 dakikadan daha kısa sürede gelişir, 5-10 dakikada pik yapar ve çoğunlukla 30-60 dakika içinde kaybolur (61).

2.6.2.2.2. Soğuk Ürtikeri: Fiziksel ürtikerlerin sık görülen alt tiplerinden biridir ve derinin soğuk nesne, sıvı ya da hava ile teması sonrasında dakikalar içinde gelişen ürtika ve/veya anjioödem ile karakterizedir. Genellikle genç atopik erişkinlerde görülür. Soğuk ürtikerinin sıklığı coğrafi farklılıklar gösterebilmekte olup soğuk iklime sahip bölgelerde daha sık geliştiği bildirilmektedir (62). Edinsel soğuk ürtikeri; viral, bakteriyel, paraziter enfeksiyonlar, besin ve ilaç intoleransları,

Hymenoptera sınıfı böcek sokmaları ile ilişkili olabilmektedir. Ayrıca monoklonal kriyoglobulinemi tipleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra düşük kompleman C1 inhibitörü ve kompleman C4 düzeyleri ile de ilişkili olgular da tanımlanmıştır (63).

Lezyonlar genellikle soğuk teması olan bölgelerle sınırlı kalır. Ancak soğuk suda yüzme gibi deride geniş yüzeyli soğuk maruziyetlerinde sistemik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonlar anafilaksi benzeri tablo ile seyrederek dispne, hipotansiyon, bilinç kaybına yol açabilir. Nadiren ölümcül seyredebilir (64).

2.6.2.2.3. Sıcak Ürtikeri: Sıcak bir uyaranın deri ile doğrudan teması sonrasında dakikalar içinde gelişen ürtika veya kaşıntılı eritem ile karakterizedir. Fiziksel ürtikerler grubunun nadir görülen bir tipidir. Klinik olarak ısının temas ettiği deri alanıyla sınırlı lokalize form ya da reaksiyonun temas bölgesi dışındaki deri bölgelerine yayılım gösteren jeneralize form şeklinde görülebilir. Hastalık genellikle uzun seyirlidir. Tanı sırasında ortalama hastalık süresi yaklaşık 2 yıldır (65).

2.6.2.2.4. Gecikmiş Basınç Ürtikeri: Deriye uygulanan basıncı takiben ortalama 4-6 saatlik bir gecikmenin ardından ortaya çıkan eritemli ve çoğu zaman ağrılı ödem ile seyreden bir KİÜ formudur (66). Gecikmiş basınç ürtikeri, yaşam kalitesini ciddi ölçüde bozabilmesi, sıklıkla gözden kaçabilmesi ve tedaviye dirençli seyredebilmesi nedeniyle klinik açıdan önem taşımaktadır. Lezyonlar genellikle kaşıntılı, ağrılı veya her iki özellikte olabilir. Belirgin ödem birkaç saat, hatta günler boyunca devam edebilir. Semptomları tetikleyen durumlar arasında dar kıyafet giyilmesi, sert zeminde uzun süre oturma, ayakta durma, uzun süreli yürüme (özellikle ayak tabanı), ağır yük taşıma (avuç içleri ve eller) ve yastık basısı (yüz bölgesi) yer almaktadır (62). Nadiren halsizlik, grip benzeri semptomlar ve artralji gibi sistemik bulgular görülebilir. Hastaların çoğunda diğer KİÜ alt tiplerinin (özellikle semptomatik dermografizm) ve/veya AÖ'nün eşlik edebildiği bildirilmektedir (66).

2.6.2.2.5. Solar Ürtiker: Genellikle doğrudan güneş ışığına maruziyet sonrasında dakikalar içinde gelişen ürtika ile karakterizedir. Solar ürtikerde tetikleyici çoğu zaman ultraviyole (UV)-A ışığıdır. Bunun dışında görünür ışık veya UV-B ışığı

da tetikleyici olabilmektedir. Başlangıç yaşı, atopi öyküsü ve reaksiyondan sorumlu ışığın dalga boyu hastalar arasında değişkenlik gösterebilir. Güneş ışığına maruziyetin yoğunluğu arttıkça semptomların şiddeti de artmaktadır (67).

2.6.2.2.6. Vibratuar (Titreşim) Anjiyoödemi: Deriye titreşimli bir uyaran uygulanmasını takiben dakikalar içinde lokalize ödem ve eritem gelişmesi ile karakterizedir. Lezyonlar genellikle yaklaşık 30 dakika sürer. Fiziksel ürtikerin oldukça nadir görülen bir alt tipidir. Titreşim anjiyoödemi edinilmiş veya herediter olabilir. Edinilmiş form genellikle daha hafif seyirlidir ve gecikmiş basınç ürtikeri ile semptomatik dermografizmle birliktelik gösterebilir. Herediter form ise otozomal dominant kalıtım göstermekte olup ADGRE2 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir (46).

2.6.2.2.7. Kolinerjik Ürtiker: Fiziksel egzersiz, sıcak banyo veya emosyonel stres gibi terlemeyi uyaran tetikleyicilere maruziyetten sonra gelişen, çapı 1-3 mm olan ve çevresinde eritemli hale bulunan, kaşıntılı, çok sayıda papüler ürtika (pinpoint ürtika) ile karakterizedir. Bu tetikleyicilere ek olarak soğuk ortamdan sıcak ortama geçiş, alkol kullanımı ve baharatlı yiyecekler de kolinerjik ürtikeri tetikleyebilmektedir (68). Genç erişkinlerde daha sık görüldüğü ve atopik diyatezle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca jeneralize hipohidroz ile de ilişkili olabildiği bildirilmiştir (69). Lezyonlar daha çok vücudun üst yarısında görülmekle birlikte alt ekstremiteleri de tutabilmektedir. Bazı olgularda ise jeneralize hale gelebilmektedir. Baş ağrısı, senkop, çarpıntı, hırıltılı solunum gibi sistemik belirtiler ve AÖ de eşlik edebilmektedir. Bununla birlikte ağır egzersizin tetiklediği kolinerjik ürtikerin anaflaksiye kadar ilerleyebildiği bildirilmiştir (70).

2.6.2.2.8. Kontakt (Temas) Ürtikeri: Bir dış uyaranın deri veya mukozaya temasını takiben temas bölgesinde hızla gelişip saatler içinde kaybolan ürtika ile karakterizedir. Lokalize eritemli ve ödemli ürtikeryal plaklardan jeneralize ürtiker ve anaflaksiye kadar değişen klinik bulgular gösterebilir (71).

Kontakt ürtiker, immünolojik (IgE aracılı) ve non-immünolojik kontakt ürtiker olmak üzere iki ayrı formda görülebilir. Non-immünolojik kontakt ürtiker daha sık görülmekte olup ani başlangıçlıdır ve tetikleyici ajana önceden maruziyet gerektirmez.

Tetikleyiciler arasında kozmetik maddeler, ilaçlar, benzoik asit, sinnamik alkol veya aldehit, sorbik asit ve Peru balsamı en sık sorumlu tutulan ajanlardır. Non-immünolojik kontakt ürtikerde semptomlar temas bölgesi ile sınırlıdır (45,71). İmmünolojik kontakt ürtiker ise lateks, çim polenleri, gıdalar, antibiyotikler gibi tetikleyicilere karşı önceden duyarlanmış hastalarda görülen IgE aracılı bir hipersensitivite reaksiyonudur. Semptomlar dakikalar ila saatler içinde gelişir ve deri bulgularına ek olarak sistemik bulgular görülebilir (71).

2.6.2.2.9. Akuajenik Ürtiker: Derinin herhangi bir sıcaklıktaki su ile teması sonrasında gelişen ürtika ile karekterizedir. Nadir görülen bir ürtiker formudur. Lezyonlar su teması sonrasında genellikle 20-30 dakika sonra ortaya çıkar ve genellikle 30-60 dakika içinde kaybolur. Tipik olarak yaklaşık 1-3 mm çapında, punktat ve folikülosentrik yerleşimli ürtikalar şeklinde izlenir. Lezyonlar daha çok gövde ve kollarda izlenmekte olup avuç içi ve ayak tabanları tutulmamaktadır (72).

2.7. KLİNİK BULGULAR

Ürtiker, "ürtika" adı verilen tipik lezyonlar ve/veya AÖ ile seyreden bir hastalıktır. Ürtika; değişik boyut ve şekillerde, keskin sınırlı, ortası soluk, eritemli ve ödemli kabarıklıklardır (papül ve/veya plak). Lezyonlara şiddetli kaşıntı, bazen de yanma hissi eşlik etmektedir. 30 dakika ila 24 saat içerisinde tamamen iz bırakmadan kaybolur (56). AÖ ise deri veya mukozalarda ortaya çıkan, eritemli ya da deri renginde derin yerleşimli ödematöz şişlikler şeklinde izlenir. AÖ'de kaşıntıdan çok yanma, karıncalanma ve bazen ağrı ön plandadır. Ürtikalara göre daha yavaş geriler ve tam düzelme 72 saate kadar sürebilir (56).

Ürtiker alt tiplerinde farklı tetikleyiciler sonrasında genellikle benzer klinik bulgular görülür. Geç basınç ürtikeri hariç indüklenebilir ürtikerler, genellikle tetikleyiciyle temastan dakikalar sonra ortaya çıkarlar ve kısa sürede kaybolurlar (73).

2.8. TANI

Tüm ürtiker hastalarında tanısal değerlendirmenin ilk basamağını ayrıntılı bir tıbbi anamnez ve fizik muayene oluşturur. Hastalığın süresi, atakların sıklığı, lezyonların şekli, yerleşimi ve dağılımı, olası tetikleyiciler, daha önceden uygulanan

tedavilere yanıt, kişisel veya ailesel atopi öyküsü, eşlik eden hastalıklar, meslek ve boş zaman aktiviteleri ile hastalığın yaşam kalitesine etkisi anamnezde detaylı bir şekilde ele alınmalıdır (74,75). Ürtiker alt tipine bağlı olarak sonraki aşamada ileri tanısal testlere geçilebilir.

2.8.1. Akut Ürtikerde Tanısal Değerlendirme

Akut ürtiker genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olduğundan rutin laboratuvar incelemesi önerilmez. Ayrıntılı bir öykü, potansiyel tetikleyicileri belirlemek için çoğu zaman yeterlidir. Ancak tip 1 besin alerjisine bağlı AÜ ve ilaç hipersensitivitesi şüphesi bulunan olgularda deri prick testleri ve serum spesifik IgE antikor testleri yapılabilir (56).

2.8.2. Kronik Spontan Ürtikerde Tanısal Değerlendirme

Uluslararası EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI ürtiker kılavuzuna göre, KSÜ'nün tanısal incelemesi 7C yaklaşımı ele alınarak yapılmaktadır (56). Bu yaklaşım aşağıdaki başlıklardan oluşmaktadır;

1. "Confirm" (Doğrulama): Tanının doğrulanması ve ayırıcı tanıların dışlanması.
2. "Cause" (Neden): Tip I otoimmün KSÜ ve tip IIb otoimmün KSÜ belirteçlerinin araştırılması.
3. "Cofactors" (Kofaktörler): Hastalığı tetikleyen, agreve eden ve modifiye eden kofaktörlerin belirlenmesi.
4. "Comorbidities" (Komorbiditeler): Komorbid hastalıkların belirlenmesi.
5. "Consequences" (Sonuçlar): Uyku bozukluğu, emosyonel stres, cinsel işlev bozukluğu gibi KSÜ'nün sonuçlarının belirlenmesi.
6. "Components" (Bileşenler): Hastalık seyri ve tedaviye yanıta ilişkin belirteçler gibi bileşenlerin değerlendirilmesi.
7. "Course" (Seyir): KSÜ hastalık yükü, aktivitesi ve kontrol düzeyinin düzenli izlenmesi (56,76).

Kronik spontan ürtiker tanısında ayrıntılı anamnez, fizik muayene, temel tarama testleri yapılmalı ve gerekli durumlarda ise ileri tetkiklere başvurulmalıdır. Hastalar ayrıca hastalık aktivitesi ve hastalık kontrol testleri ile de değerlendirilmelidir (56).

Kronik ürtiker düşünülen hastalarda temel laboratuvar değerlendirmesi tam kan sayımı, CRP ve ESH kapsamaktadır. Ek olarak, omalizumab tedavisi düşünülen olgularda tedaviye yanıtı öngörmek amacıyla total IgE ve anti-TPO IgG düzeylerinin değerlendirilmesinin temel laboratuvar testlerine eklenmesi önerilmektedir (56,77) (Tablo 2). Ürtiker hastalarında tam kan sayımı çoğunlukla normal sınırlardadır. Ancak eozinofili gibi belirli hücre tiplerinde artış saptanması durumunda, altta yatan atopik hastalıklar veya diğer ilişkili durumlar açısından ek incelemeler yapılmalıdır. ESH ve CRP düzeyleri de genellikle normal sınırlardadır. Bununla birlikte bu parametrelerde artış saptanması ürtikeryal vaskülit veya otoinflamatuvar bir hastalık için uyarıcı olabilir (78).

KSÜ'de anamnez, fizik muayene ve temel test sonuçlarına göre, gerekli durumlarda tablo 2'de belirtilen ileri tanısal araştırmalar yapılabilir.

Tablo 2. Kronik spontan ürtikerde önerilen tanısal inceleme

Rutin Tanısal Tetkikler (Tüm hastalar için önerilir)	**İleri Tanısal İnceleme (Anamneze dayalı olarak önerilir)**
• Tam Kan Sayımı • ESH ve/veya CRP • Total IgE • Anti-TPO IgG	• Şüphelenilen tetikleyicilerden kaçınma, • Aşağıdaki durumlar için tanısal testler: i) Enfeksiyonlar (örn. *Helicobacter pylori*) ii) Fonksiyonel otoantikorlar (örn. Otolog Serum Deri Testi, Bazofil Aktivasyon Testi) iii) Tiroid Fonksiyonları (Tiroid hormonları ve otoantikorlar) iv) Alerjik Hastalıklar için deri testleri ve/veya alerjenden kaçınma testi (örneğin eliminasyon diyeti) v) Eşlik eden KİÜ varlığında provokasyon testleri vi) Sistemik Hastalıklar için tetkik (örneğin triptaz) vii) Diğer (örneğin herediter anjioödemi dışlamak için deri biyopsisi veya laboratuvar testi) viii) Sadece AÖ fenotipine sahip hastalarda C4 (tarama) ve C1-İnhibitör (antijen ve fonksiyon) testi istenebilir.

Not: EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI uluslararası ürtiker kılavuzundan uyarlanmıştır (56).

2.8.3. Kronik İndüklenebilir Ürtikerde Tanısal Değerlendirme

Belirli fiziksel veya çevresel tetikleyicilerle ortaya çıkan bu grubun tanısal değerlendirmesinde; ayırıcı tanıların dışlanması, KİÜ alt tipinin ve tetikleyicilerin belirlenmesi ile tetikleyici eşik değerlerinin saptaması amaçlanmaktadır. Bu amaçla ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmalı ve provokasyon testlerinden yararlanılmalıdır. Hastalık aktivitesinin ve tedavi yanıtının daha iyi değerlendirilebilmesi için tetikleyici eşik değerlerinin provokasyon testleri ile belirlenmesi önerilmektedir (45).

KİÜ alt tiplerinin tanısının doğrulanması amacıyla uluslararası standartlar çerçevesinde kullanılan provokasyon testleri aşağıdaki gibidir.

- **Soğuk ürtikeri:** Buz küpü kapalı bir plastik torba içinde deri üzerine 5 dakika süreyle uygulanır ve oluşan yanıt değerlendirilir. Derinin yeniden ısınma aşamasında, genellikle yaklaşık 10 dakika içerisinde ürtika gelişmesi pozitif yanıt olarak kabul edilir. Alternatif olarak TempTest® cihazı kullanılarak kritik sıcaklık eşiği belirlenebilir (33,79).
- **Sıcak ürtikeri:** Provakasyon testi, kademeli olarak artan sıcaklıklarda (44°C'ye kadar) ısıtılmış bir silindirin deri yüzeyine 30 saniye ile 5 dakika arasında temas ettirilmesiyle gerçekleştirilir. Alternatif olarak TempTest® cihazı kullanılarak kritik sıcaklık eşiği belirlenebilir (65,79).
- **Semptomatik dermografizm:** Künt veya düzgün bir cisimle (dil spatulası, tükenmez kalemin kapalı ucu gibi) veya özel olarak geliştirilen dermografometre cihazı kullanılarak derinin çizilmesi sonrası birkaç dakika içinde ürtika gelişmesi pozitif test sonucu olarak kabul edilir (60).
- **Gecikmiş basınç ürtikeri:** Omuza 15 dakika süreyle 7 kg veya önkol volar yüzüne 5 kg ağırlığında uygulanarak basınç provokasyonu gerçekleştirilir. Alternatif olarak 100 g/mm² basınca ayarlanmış dermografometre 70 saniye uygulanabilir. Uygulamadan 4-6 saat sonra ortaya çıkan gecikmiş ürtika yanıtı pozitif kabul edilir (80,81).
- **Akuajenik ürtiker:** Vücut ısısındaki su ile duş veya banyo sonrasında ya da 35-37 °C suyla ıslatılmış bir kompres veya havlunun hastanın gövdesine 20-30 dakika süreyle uygulanmasını takiben, temas alanında ürtika gelişmesi testin pozitif olduğunu göstermektedir (45).

- **Kolinerjik ürtiker:** Sıcak bir ortamda vücut ısısını terleme eşiğine kadar yükseltmek amacıyla hastaya eforlu egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) yaptırılır ve 42°C'de 10 dakika süreyle sıcak banyo provokasyonu uygulanır. Provokasyon sonrasında kaşıntılı, küçük ürtikeryal papüllerin gelişmesi durumunda test sonucu pozitif kabul edilir. Ayrıca sıcak banyo testinin pozitif saptanması, kolinerjik ürtiker tanısını desteklemekte ve egzersize bağlı anafilaksi ile ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır (45,56).
- **Solar ürtiker:** Deriye UV veya görünür ışık dalga boyları kullanılarak fototest yapılır. Maruziyeti takiben 10 dakika içinde ürtiker lezyonlarının gelişmesi pozitif test sonucu olarak kabul edilir (45,82).

2.9. HİSTOPATOLOJİ

Hastaların büyük çoğunluğunda tanı klinik olarak kolaylıkla konulabilmekle birlikte, şüpheli durumlarda histopatolojik inceleme amacıyla biyopsi alınabilir. Ürtiker lezyonlarının histopatolojik incelenmesinde üst ve orta dermiste interstisyel ödem, mast hücre degranülasyonu, postkapiller venüllerde ve lenfatik damarlarda dilatasyon ile vasküler geçirgenlik artışı başlıca bulgular olarak izlenmektedir. AÖ'de ise benzer histopatolojik değişiklikler daha derin tabakalarda, özellikle alt dermis ve subkutan dokuda görülmektedir. Lezyonlu bölgede, başta CD4+ T lenfositler olmak üzere eozinofiller, nötrofiller, bazofiller ve makrofajlardan oluşan değişken yoğunlukta mikst perivasküler infmatuvar infiltrasyon saptanabilmektedir (45,83).

Histopatolojik bulgular, hastalığın süresine ve biyopsinin alındığı bölgeye (lezyonlu deri veya sağlam deri) göre farklılık gösterebilir. Ayrıca farklı ürtiker alt tiplerinde ek histopatolojik özellikler saptanabilmektedir. Örneğin AÜ'de lökosit infiltrasyonu daha belirgin olup, özellikle nötrofiller ön plandadır. Gecikmiş basınç ürtikerinde ise retiküler dermiste eozinofil ağırlıklı infiltrasyon dikkat çekmektedir (83). KSÜ'de sağlam deride de endotelyal adezyon moleküllerinde artmış ekspresyon, eozinofil infiltrasyonu, sitokin ekspresyonunda değişiklikler ve mast hücre sayısında hafif-orta derecede artış olduğu gösterilmiştir (43,84).

2.10. AYIRICI TANI

Ürtiker ayırıcı tanısında, klinik olarak ürtika benzeri lezyonlarla seyreden çeşitli hastalıklar yer almaktadır. Bu hastalıklar geniş bir spektrum oluşturmakta olup tablo 3'te özetlenmiştir. Ayırıcı tanıda ilk dışlanması gereken hastalıklardan biri ürtikeryal vaskülittir. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar klasik ürtikerden farklı olarak 24 saatten uzun sürmekte ve gerilerken yerlerinde pigmentasyon ya da purpura bırakabilmektedir. Lezyonlarda kaşıntıdan çok ağrı veya yanma hissi ön plandadır. Ayrıca ateş, eklem ağrısı ve halsizlik gibi sistemik bulgular da eşlik edebilir. Ürtikeryal vaskülitin histopatolojisinde lökositoklazi, fibrinoid nekroz ve eritrosit ekstravazasyonu gibi vaskülit ile uyumlu bulgular saptanabilmektedir (85).

AÖ'ün eşlik etmediği, yalnızca ürtika plakları ile seyreden hastalarda Schnitzler sendromu ya da kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar gibi otoinflamatuvar hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu hastalıklarda görülen ürtika benzeri plaklar genellikle antihistaminik tedaviye yanıt vermez. Otoinflamatuvar sendromlar, "nötrofilik ürtikeryal dermatoz" olarak tanımlanan ayrı bir klinikopatolojik tablo şeklinde ortaya çıkabilir. Bu tablonun histopatolojik incelemesinde damar duvarı nekroz izlenmezken, lökositoklazi, belirgin perivasküler ve interstisyel nötrofil infiltrasyonu dikkat çeker (86,87). Ürtiker plaklarının eşlik etmediği AÖ atakları olan hastalarda bradikinin aracılı herediter ve kazanılmış AÖ'ler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (56). Ayrıca ACE inhibitörleri de bradikinin düzeyini artırarak AÖ gelişmesine yol açabilmektedir (25).

Tablo 3. Ürtikerin ayırıcı tanısına girebilen hastalıklar

- Ürtikeryal vaskülit
- Mast hücresi bozuklukları (Makülopapüler kutanöz mastositoz [ürtiker pigmentoza], deri tutulumlu indolent sistemik mastositoz ve mast hücresi aktivasyon sendromu)
- Bradikinin aracılı anjiyoödem (Herediter anjiyoödem, ilaç kaynaklı anjiyoödem)
- Otoinflamatuvar sendromlar (Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar, ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom, Muckle-Wells sendromu ve neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık)
- Schnitzler sendromu
- Gleich sendromu
- Wells sendromu
- Hematolojik maligniteye bağlı eozinofilik dermatoz
- Hipereozinofilik sendromlar
- Atopik dermatit
- Büllöz pemfigoid (prebüllöz evre)
- Eritema multiforme
- Fiks ilaç erüpsiyonu
- Subakut kutanöz lupus eritematozus
- Gebeliğin kaşıntılı ürtikeryal papül ve plakları
- Erişkin başlangıçlı Still hastalığı
- Böcek ısırığı reaksiyonu
- Polimorf ışık erüpsiyonu
- Kontakt dermatit

Not: Giménez-Arnau ve ark. ve EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI uluslararası ürtiker kılavuzundan uyarlanmıştır (56,88).

2.11. HASTALIK AKTİVİTESİ, ETKİSİ VE KONTROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Güncel kılavuzlar, ürtiker hastalarının her muayenede hastalık aktivitesi, hastalık kontrolü ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi önermektedir. Bu amaçla klinik izlem ve araştırmalarda, geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş, standartlaştırılmış hasta bildirimli sonuç ölçütleri (Patient-Reported Outcome Measures, PROMs) kullanılmaktadır. Hastanın bu ölçütlere verdiği yanıtlara doğrultusunda tedavide gerekli değişiklikler yapılarak optimum tedavi sonucuna ulaşılması hedeflenmektedir (56,89). Kullanılan başlıca ölçütler arasında Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS ve bunun haftalık toplam skoru olan ÜAS7), Kolinerjik Ürtiker Aktivite Skoru (CholUAS), Anjiyoödem Aktivite Skoru (AAS), Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Ölçeği (CU-Q2oL / KÜYKA), Anjiyoödem Yaşam Kalitesi Ölçeği (AE-QoL), Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) ve Anjiyoödem Kontrol Testi (AECT) yer almaktadır (56)

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçüt ÜAS'tır. Bu yöntem, hastanın günlük olarak ürtiker plaklarının sayısını ve kaşıntının şiddetini

değerlendirmesine dayanmaktadır. Günlük skorların bir ay süreyle kaydedilmesi ürtikerin dalgalı klinik seyri hakkında bilgi verir. ÜAS7 ise yedi ardışık gün boyunca kaydedilen günlük skorların toplamı olup günlük pratikte daha sık kullanılmaktadır (90) (Tablo 4). AÖ gelişen hastalarda ise hastalık aktivitesi AAS ile değerlendirilebilmektedir (91). Hem ürtika hem de AÖ atakları görülen hastalarda ise hastalık aktivitesinin kapsamlı değerlendirilmesi için ÜAS7 ve AAS birlikte kullanılmalıdır.

Tablo 4. Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS)

Puan	Kabarıklıklar	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (24 saatte <20 kabarıklık)	Hafif (mevcut ancak rahatsız edici değil)
2	Orta (24 saatte 20-50 kabarıklık)	Orta (rahatsız edici ancak günlük aktiviteleri veya uykuyu engellemiyor)
3	Şiddetli (24 saatte >50 kabarıklık veya geniş birleşik alanlar)	Şiddetli (günlük aktiviteleri veya uykuyu engelleyecek düzeyde rahatsız edici kaşıntı)
ÜAS7 (Yedi Günlük Ürtiker Aktivite Skoru), 0 ile 42 arasında değişen toplam puan üzerinden değerlendirilir. Skorun ≤6 olması iyi kontrollü, 7–15 arası olması hafif, 16–27 arası olması orta, 28–42 arası ise şiddetli ürtiker olarak sınıflandırılır.		

Not: Kocatürk Göncü ve ark., Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016'dan uyarlanmıştır (13).

Kronik ürtiker hastalarında hastalık kontrol düzeyini değerlendirmek için Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) kullanılmaktadır. Bu test, her biri 0 ile 4 arasında puan alan dört sorudan oluşan ve geriye dönük dört haftalık hatırlama süresine sahip bir ölçektir (ÜKT7 versiyonunda bu süre yedi gündür). Toplam skor 0 ile 16 arasında değişmekte olup 0 en kötü kontrolü, 16 ise tam kontrolü gösterir. Eşik değer 12'dir ve ÜKT <12 ise kötü kontrollü, ÜKT ≥12 ise iyi kontrollü hastalık olarak değerlendirilir (92). AÖ atakları olan hastalarda ise hastalık kontrolünü ölçmek amacıyla Anjioödem Kontrol Testi kullanılmaktadır. ÜKT'ye benzer şekilde dört sorudan oluşmakta olup dört haftalık ve üç aylık hatırlama süreleri olan iki ayrı versiyonu mevcuttur. Bu testte iyi kontrollü hastalık için eşik değer 10'dur (56).

Ürtiker hastalarında, özellikle KÜ olgularında yaşam kalitesi fiziksel, psikolojik, sosyal ve duygusal açılardan önemli ölçüde etkilenmektedir (4). Hastalığın öngörülemeyen ve dalgalı seyri, ani gelişen ataklar ile şiddetli kaşıntı, yaşam kalitesini

bozan başlıca faktörlerdir. AÜ'de yaşam kalitesini en fazla olumsuz etkileyen semptomun kaşıntı olduğu bildirilmiştir (93). Kaşıntının yol açtığı uykusuzluk, yorgunluk ve konsantrasyon güçlüğü de yaşam kalitesinin bozulmasına katkıda bulunmaktadır (2,3). Bunun yanı sıra ürtiker; okul ve iş performansında azalma, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma, kişilerarası ilişkilerde ve cinsel yaşamda olumsuz etkilenme gibi sosyal yaşamı da etkileyen sonuçlara yol açabilmektedir (2).

Hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, klinik uygulamalarda ve araştırmalarda KÜ hastalarında kronik ürtiker yaşam kalite ölçeği, AÖ'sü bulunan hastalarda (ürtiker olsun veya olmasın) ise AÖ yaşam kalite ölçeği kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, dermatolojik hastalıklarda yaşam kalitesi değerlendirmek amacıyla geliştirilen Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) de KÜ çalışmalarında yaygın olarak kullanılan ölçütlerden biridir (56).

2.12. TEDAVİ

Ürtiker tedavisinin temel amacı, semptomların en etkili ve en güvenli şekilde tamamen ortadan kaldırılması ve hastanın yaşam kalitesinin normale dönmesini sağlayacak tam hastalık kontrolüne (ÜAS= 0 ve ÜKT= 16) ulaşılmasıdır (94). Ürtiker tedavisine yaklaşım; altta yatan nedenlerin belirlenerek ortadan kaldırılmasını, tetikleyicilerden uzak durulmasını, bazı indüklenebilir ürtiker tiplerinde tolerans gelişmesini ve mast hücrelerinden mediyatör salınımını baskılanmaya yönelik farmakolojik tedavileri kapsamaktadır. Hastalık aktivitesine göre tedavinin basamaklandırılması, gerekli durumlarda tedavi basamağının yükseltilmesi veya azaltılması önerilmektedir (56).

2.12.1. Tetikleyici Faktörlerden ve Altta Yatan Nedenlerden Kaçınma

Tetikleyici faktörlerden uzak durmak tedavide önemli bir basamak olsa da hastalığın asıl nedenini bulup tamamen ortadan kaldırmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır (56). Bu nedenle hastalarda olası tetikleyicilerin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve bu tetikleyicilere yönelik önlemler alınması önem taşımaktadır. Atakları tetikleme riski olması nedeniyle özellikle NSAİİ ve aspirin gibi şüpheli ilaçlar kesilmeli veya uygun alternatifleri ile değiştirilmelidir (13,56). Psikolojik stresin ürtiker ataklarını alevlendirebilmesi nedeniyle stres yönetimi de tedavinin bir parçası

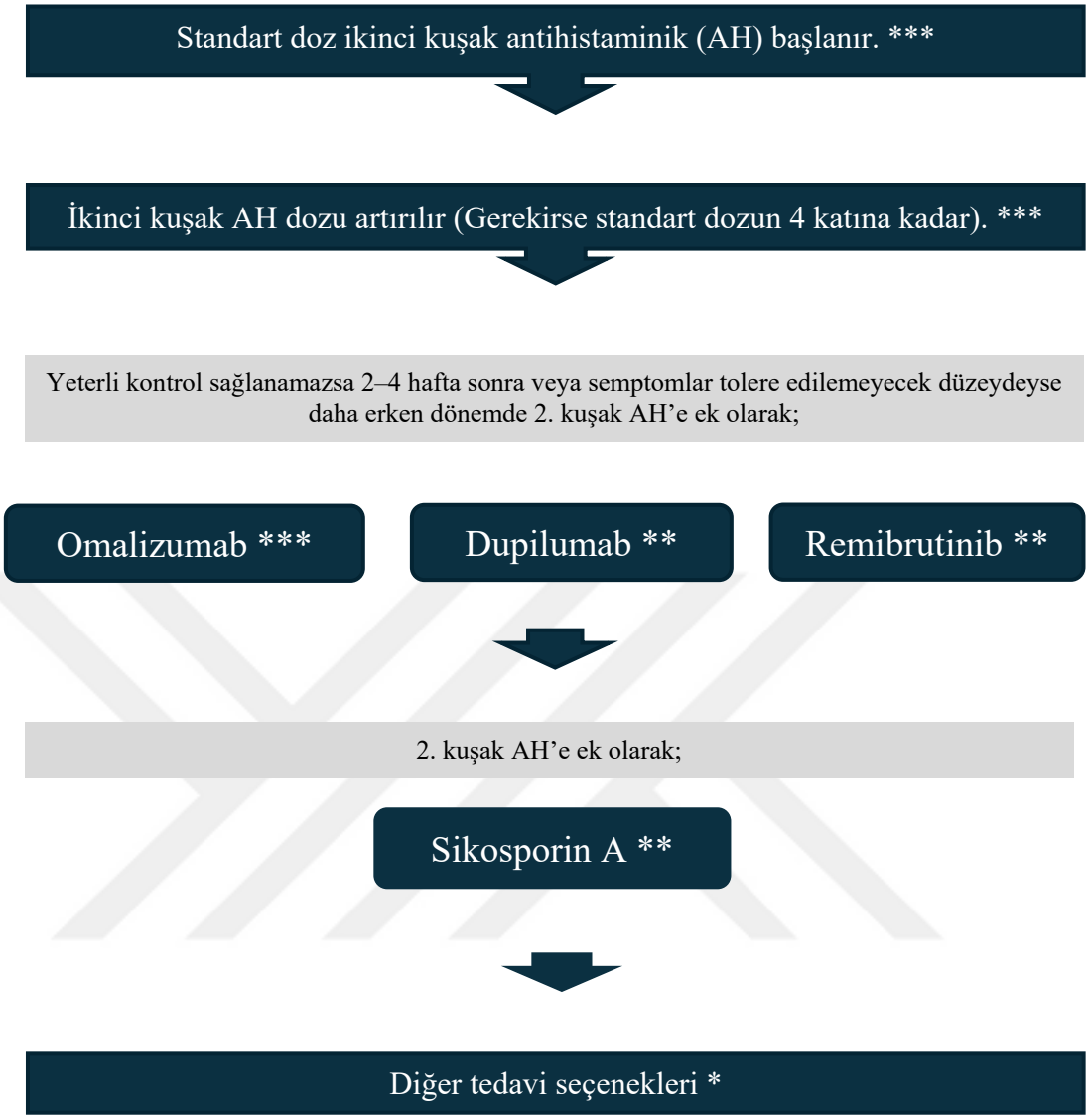
olarak düşünülmelidir (26). Ayrıca düşük psödoalerjen veya düşük histamin içeren diyet uygulamalarının bazı olgularda semptom kontrolünde faydalı olabileceği bildirilmiştir (95).

Kronik indüklenebilir ürtiker hastalarında basınç, soğuk veya sıcaklık gibi spesifik tetikleyicilere maruziyetin azaltılması önerilmektedir. Bununla birlikte, birçok hastada tetiklenme eşiklerinin düşük olması nedeniyle semptomlardan tamamen kaçınmak güç olabilmektedir (1). Eşlik eden *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, barsak parazitleri ya da diş ve üriner sistem kaynaklı kronik enfeksiyonların tedavi edilmesi bazı hastalarda ürtiker kontrolüne katkı sağlayabilmektedir (56,96). Ayrıca diğer tedavilere dirençli ve otoantikor pozitif KSÜ hastalarında plazmaferez ile dolaşımdaki otoantikorların uzaklaştırılması veya siklosporin gibi bazı immünsüpresif tedavilerin uygulanması klinik yarar sağlayabilmektedir (97).

2.12.2. Farmakolojik Tedavi Algoritması

Ürtiker tedavisinde kullanılan güncel ilaçlar, mast hücre mediyatörlerini, mast hücre degranülasyonunu veya otoantikorlar gibi aktivatörleri hedef almaktadır. Geliştirilme sürecinde olan yeni tedaviler ise tip 2 immün yanıtın modülasyonu, inhibitör reseptörler üzerinden mast hücre aktivitesinin baskılanması veya mast hücre sayısının azaltılması gibi hedeflere yönelmektedir (1).

Güncel uluslararası EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI ürtiker kılavuzunda önerilen farmakolojik tedavi algoritması şekil 1'de yer almaktadır (56).



*** Güçlü öneri

** Koşullu öneri

* Standart tedavi olarak öneri yapılamayan seçenekler

Şekil 1. Ürtikerde önerilen tedavi algoritması

Not: EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI uluslararası ürtiker kılavuzundan sadeleştirilerek uyarlanmıştır (56).

2.12.2.1. Antihistaminikler: H1-antihistaminikler (AH), histaminin H1 reseptörlerine ters agonist etki göstererek histamin aracılı yanıtı inhibe eden ilaçlardır. Birinci kuşak H1-AH'lerin sedasyon ve antikolinerjik etkilerinin belirgin olması, çeşitli ilaçlarla etkileşime girebilmeleri, bilişsel ve psikomotor fonksiyonları olumsuz etkileyebilmeleri nedeniyle güncel kılavuzlarda kullanımı önerilmemektedir (56,98). Buna karşın ikinci kuşak H1-AH'ler, daha düşük sedasyon ve antikolinerjik etki göstermeleri nedeniyle daha iyi bir güvenlilik profiline sahiptir. Bu nedenle standart dozda ürtiker tedavisinde birinci basamak olarak kullanılmaktadırlar (12,56). Ürtikerde etkinliği gösterilmiş ikinci kuşak AH'ler arasında bilastin, setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin ve rupatadin bulunmaktadır (1).

Akut ürtiker olgularının büyük çoğunda semptom kontrolünün sağlanması için yalnızca ikinci kuşak AH tedavisi yeterli olmaktadır (99). Günlük standart doz AH tedavisine yeterli yanıt alınamayan, hastalarda farklı AH'lerin birlikte kullanımından ziyade mevcut AH tedavisinin dozunun artırılması önerilmektedir. Standart dozla yeterli klinik yanıt alınamayan olgularda AH dozu standart dozun dört katına kadar artırılabilir (56,99,100). AH'lerin sadece gereksinim halinde kullanımından ziyade, semptom kontrolünün sürdürülebilmesi için düzenli olarak her gün kullanılması önerilmektedir (101).

2.12.2.2. Omalizumab: Yüksek doz ikinci kuşak AH tedaviye yanıt vermeyen KÜ hastalarında, güncel kılavuzlarda bir sonraki basamak tedavi olarak önerilen hedefe yönelik bir anti-IgE monoklonal antikordur (56,102). Omalizumab, serbest IgE'ye bağlanarak dolaşımdaki IgE düzeyini azaltır. Bunun sonucunda bazofiller ve mast hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli FcεRI reseptörleri aşağı regüle olmaktadır. Bu durum mast hücre aktivasyonu ve histamin salınımının azalmasına neden olarak ürtiker semptomlarında gerileme sağlamaktadır (103). Gerçek yaşam verilerini içeren 67 çalışmanın meta-analizinde, omalizumab tedavisi ile tam yanıt oranı yaklaşık %70 olarak saptanmıştır ve tedavinin düşük yan etki oranları ile iyi tolere edildiği bildirilmiştir (104).

Omalizumab için önerilen standart doz, serum IgE düzeyinden ve vücut ağırlığından bağımsız olarak 4 haftada bir 300 mg subkutan uygulamadır (56,105).

Standart doz tedaviye yanıt vermeyen hastalarda endikasyon dışı olarak dozun 600 mg'a kadar artırılması ve/veya uygulama aralığının 2 haftaya düşürülmesi önerilebilmektedir (103). KSÜ'de otoimmünitenin tipine göre omalizumab tedavisine verilen yanıt farklılık gösterebilmektedir. Tip 1 otoimmünite ile ilişkili olan (yüksek IgE / anti-TPO IgG oranı) hastalarda daha hızlı ve daha iyi yanıt alınırken, tip 2b otoimmünite ile ilişkili olan durumlarda daha yavaş yanıt, kısmi yanıt ya da yanıtsızlık görülebilir (88). Ayrıca bazofil histamin salınım testi ve otolog serum deri testi pozitif bulunan hastalarda omalizumab tedavisine yanıtının daha geç ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (106).

Hastalık kontrol altına alındıktan sonra tedavide uygulama sıklığının kademeli olarak azaltılması veya dozun düşürülmesi önerilmektedir (51). Tedavinin kesilmesini ardından nüks gelişen hastalarda omalizumab tedavisinin yeniden başlanmasıyla çoğu olguda tekrar etkinlik sağlanabildiği bildirilmiştir (107).

2.12.2.3. Dupilumab: AH tedavisine yanıt vermeyen KSÜ hastalarında araştırılan ajanlardan biri olan Dupilumab, IL-4 ve IL-13 sinyal yolaklarını inhibe eden bir anti-IL-4Rα monoklonal antikordur. Faz 3 çalışmaların sonuçları, KSÜ tedavisindeki etkinliğinin omalizumaba kıyasla daha sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, mevcut veriler dupilumabın düşük başlangıç serum IgE seviyelerine sahip hastalarda da etkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca astım ve atopik dermatit gibi eşlik eden hastalıkları olan olgularda ek yarar sağlayabileceği bildirilen dupilumab bazı ülkelerde ürtiker tedavisi için onay almıştır (108,109).

2.12.2.4. Remibrutinib: Selektif Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü olan remibrutinib, oral yolla kullanılan ve KSÜ tedavisi için geliştirilen yeni hedefe yönelik ajanlardan biridir. Özellikle yüksek doz AH ve omalizumab tedavilerine yetersiz yanıt veren hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilen bu tedavinin rutin laboratuvar takibi gerektirmemesi önemli avantajları arasında yer almaktadır. Mevcut veriler, en uygun doz rejiminin günde iki kez 25 mg olduğunu düşündürmektedir (110).

2.12.2.5. Siklosporin: T hücre aktivasyonunu baskılayan immünsüpresif bir ajandır. Tip 2 yardımcı T hücreleri (Th2) tarafından salgılanan sitokinlerinin üretimini inhibe ederek mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını azaltır. AH ve omalizumab tedavilerine yetersiz yanıt veren şiddetli ve dirençli KSÜ olgularında 3-5 mg/kg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir (111). Siklosporinin özellikle otoimmünite belirteçleri bulunan ve total IgE düzeyi düşük bulunan Tip 2b otoimmün KSÜ hastalarında daha etkili olabileceği düşünülmektedir (56). Ancak uzun süreli kullanımın sırasında ortaya çıkan advers etkiler nedeniyle standart tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır. Nefrotoksisite, hipertansiyon ve dislipidemi en önemli yan etkileri arasındadır. Bu nedenle tedavi süresince hastaların kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve gerekli laboratuvar parametreleri açısından düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (1,111).

2.12.3. Ürtiker Tedavisinde Diğer ve Alternatif Tedavi Seçenekleri

Ürtiker tedavisinde lökotrien reseptör antagonistlerinin etkinliğini destekleyen kanıtların düzeyi düşüktür. Bu grup ilaçlar arasında en fazla veri montelukast için bulunmaktadır. H1-AH tedaviye lökotrien reseptör antagonistlerinin eklenmesinin ürtiker aktivitesinde sınırlı bir iyileşme sağlayabildiği ve yan etki sıklığında anlamlı bir artışa yol açmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, montelukast kullanımına bağlı olarak nadiren ortaya çıkabilen nöropsikiyatrik (depresyon, anksiyete gibi) yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (112).

Topikal kortikosteroidler ürtiker tedavisinde genellikle etkili değildir. AÜ ve KSÜ'nün şiddetli alevlenmelerinde kısa süreli olarak sistemik kortikosteroid tedavisi kullanılabilir. Erişkinlerde önerilen doz, prednizon eşdeğeri olarak 20-50 mg/gün olup tedavi süresinin 10 günü aşmaması önerilmektedir. Uzun süreli kullanım ise ciddi yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir (1,16,74).

Tedavi algoritmasında yer almamakla birlikte, vaka serileri veya düşük kanıt düzeyli çalışmalarla desteklenen çeşitli tedavi yaklaşımları da bulunmaktadır. Bu tedaviler arasında dapson, metotreksat, kolşisin, hidroksiklorokin, sulfasalazin, mikofenolat mofetil, plazmaferez, fototerapi ve interferon yer almaktadır (56,113). Ayrıca refrakter olgularda TNF-α inhibitörleri ve intravenöz immünoglobulin (IVIG)

tedavileri de kullanılabilmekle birlikte, bu tedavilere ilişkin kanıt düzeyi sınırlıdır (114).

Kolinerjik, soğuk ve solar ürtiker gibi KİÜ tiplerinde tolerans indüksiyon tedavisi yaralı olabilmektedir. Ancak gelişen tolerans genellikle birkaç gün ile sınırlıdır. Toleransın sürdürülebilmesi için tetikleyici uyarana her gün eşik düzeyde maruziyet gerekmekte olup, bu durum ise yöntemin uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır (45,56,115).

2.13. ÜRTİKER İLE ANKSİYETE VE DEPRESYON İLİŞKİSİ

Anksiyete, bireyin nedeni tam olarak bilinemeyen içsel veya dışsal bir tehdit algısına karşı belirsizlik, korku ve endişe yaşadığı, sıklıkla bedensel belirtilerin de eşlik ettiği olumsuz bir alarm durumudur. Belirli bir düzeydeki anksiyete, bireyi olası tehditlere karşı hazırlayan fizyolojik bir korunma mekanizması olarak kabul edilmektedir. Ancak anksiyetenin günlük yaşam işlevselliğini bozacak seviyede olması, mevcut tehdite karşı orantısız olması veya süreklilik göstermesi durumunda patolojik olarak değerlendirilmektedir. Özellikle gelecekte meydana gelebilecek olayların ne zaman gelişeceği, gerçekleşme olasılığı ve olası sonuçlarının şiddetine ilişkin belirsizlik anksiyeteyi artıran temel etkenlerden biridir (116,117).

Anksiyete bozuklukları, dünya genelinde en sık görülen psikiyatrik bozukluk gruplarından biridir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazladır. Yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, sosyal anksiyete bozukluğu, özgül fobiler ve agorafobi başlıca anksiyete bozukluğu alt tipleri arasında yer almaktadır (116). Depresyon ise çökkün duygudurum, ilgi ve istek kaybı, uyku ve iştah değişiklikleri, değersizlik düşünceleri ile bilişsel işlevlerde bozulma gibi belirtilerle seyreden önemli bir psikiyatrik bozukluktur (118).

Dermatolojik hastalıklar, deriye ait fiziksel bulguların yanı sıra önemli psikolojik ve psikososyal sonuçlara da yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda dermatoloji hastalarının en az %30'unda klinik olarak anlamlı bir psikiyatrik veya psikolojik morbiditenin bulunduğu gösterilmiştir. KÜ yalnızca deri bulgularıyla sınırlı olmayıp, hastalarda yaşam kalitesini etkileyen çeşitli sistemik ve psikiyatrik sorunlarla da ilişkili olabilmektedir. Otoimmün hastalıklar, metabolik sendrom ve alerjik hastalıklar KÜ'ye en sık eşlik eden komorbiditeler arasında yer alırken; depresyon,

anksiyete, cinsel işlev bozuklukları ve uyku bozuklukları da sık bildirilen durumlar arasında yer almaktadır (119,120). Yapılan çalışmalarda KÜ hastalarında herhangi bir psikiyatrik komorbiditenin eşlik etme sıklığının yaklaşık %31 olduğu bildirilmiştir. Bunula birlikte uyku bozukluklarından sonra en sık görülen psikiyatrik komorbiditelerin anksiyete bozuklukları olduğu gösterilmiştir (47).

AÜ ile psikolojik etkilenmeler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar KÜ'ye yönelik çalışmalara kıyasla daha sınırlıdır. Bununla birlikte, AÜ hastalarında da anksiyete belirtilerinin görülme sıklığının, sağlıklı bireylere göre daha yüksek olabileceği bildirilmiştir. Bu ilişkinin HPA ekseni, mast hücre aktivasyonu ve inflamatuvar süreçler gibi psikonöroimmünolojik mekanizmalarla açıklanabileceği öne sürülmektedir (54).

KÜ hastalarında yapılan çalışmalar, kaşıntı şiddeti, uyku bozuklıkları, yaşam kalitesi ve psikolojik durum arasında birbirini etkileyen karmaşık ve çift yönlü ilişkiler bulunduğu gösterilmiştir. Bu karşılıklı etkileşimin, atakların ne zaman gelişeceğine ilişkin belirsizliğin kaygıyı artırması ve artan kaygının kaşıntı algısını şiddetlendirmesi ile açıklanabileceği bildirilmektedir. Kaşıntı şiddetindeki artışın psikolojik durumu daha da olumsuz etkilemesiyle, hastalık belirtileri ve psikolojik etkilenme arasında kendini besleyen bir kısır döngü oluşabileceği öne sürülmektedir (121,122). Bununla birlikte, KÜ'nün uzun süreli ve tekrarlayıcı ataklarla seyretmesi, lezyonlara yoğun ve süreğen kaşıntının eşlik etmesi ve uyku kalitesinin bozulması gibi faktörlerin hastaların günlük aktiviteleri ve sosyal işlevselliğini olumsuz etkileyerek yaşam kalitesinde bozulmaya yol açtığı bildirilmektedir. Yaşam kalitesindeki bu bozulmanın da anksiyete ve depresif belirtilerin ortaya çıkmasına veya şiddetlenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca KÜ hastalarında huzursuzluk ve irritabilite gibi belirtilerin gelişebileceği de bildirilmiştir (123).

Sonuç olarak, ürtiker ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki çok boyutlu, çift yönlü ve biyopsikososyal özellikler taşıyan karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle ürtiker hastalarının değerlendirilmesi ve tedavisinde hastalığın psikolojik boyutunu da ele alan multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi önem taşımaktadır (54).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Araştırmamız tek merkezli, analitik ve kesitsel olarak tasarlanmış bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmanın evrenini, Şubat 2026–Mayıs 2026 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran 18 yaş ve üzeri AÜ ve KSÜ tanılı erişkin hastalar ile çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllüler oluşturdu. Çalışma süresi içinde dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 74 AÜ hastası 87 KSÜ hastası ve 88 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 249 katılımcı çalışmaya dahil edildi.

Akut ürtiker grubu semptomları altı haftadan kısa süredir devam eden hastalardan; KSÜ grubu ise semptomları altı hafta veya daha uzun süredir devam eden hastalardan oluştu. Sağlıklı kontrol grubu ise hasta grupları ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip, bilinen ürtiker öyküsü ve kronik dermatolojik hastalık öyküsü bulunmayan gönüllülerden seçildi.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olmak,
- Hasta grupları için klinik olarak AÜ veya KSÜ tanısı almış olmak,
- Sağlıklı kontrol grubu için herhangi bir ürtiker öyküsü veya kronik dermatolojik hastalık öyküsü bulunmamak,
- Önceden tanı konmuş ağır psikiyatrik veya nörolojik hastalık (örn. depresyon, psikotik bozukluk) öyküsü bulunmaması,
- Ciddi sistemik hastalık (örn. aktif malignite, ileri evre organ yetmezliği) olmaması,
- Anketleri okuyup anlayacabilecek ve araştırmacı ile iletişim kurabilecek bilişsel yeteneğe sahip olmak,
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyarak imzalamış olmak.

3.2.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altında ve 65 yaş üzerinde olmak,
- Önceden tanı konmuş ağır psikiyatrik hastalık (örn. majör depresyon, psikotik bozukluk) öyküsü bulunması,
- Ciddi sistemik hastalık varlığı (örn. aktif malignite, ileri evre organ yetmezliği),
- Gebelik veya emzirme döneminde olmak,
- Anketlerin uygulamasını engelleyecek düzeyde bilişsel yetersizlik veya dil engelinin bulunması.

3.3. VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ VE VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar öncesinde çalışma hakkında bilgilendirildi ve kendilerinden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı (EK-1). Araştırma verileri katılımcıların öz bildirimlerine dayanan anketler ve klinik değerlendirmeler aracılığıyla toplandı. Bu amaçla veri toplama sürecinde sosyodemografik veri formu ve dört farklı standardize ölçek kullanıldı.

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan bu formda katılımcıların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim durumu, mesleği, çalışma durumu, ekonomik gelir durumu, ek hastalıkları, düzenli kullandığı ilaçlar, psikiyatrik hastalık öyküsü, alerji öyküsü, sigara ve alkol kullanımı kaydedildi. Ürtiker tanılı hastalarda ayrıca hastalık süresi, semptom sıklığı, AÖ varlığı, semptomların uyku düzenine ve konsantrasyon üzerine etkisi, ailede ürtiker öyküsü ve daha önce kullanılan tedaviler sorgulanarak kayıt altına alındı (EK-2).

3.3.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Kronik spontan ürtiker grubunda hastalık aktivitesi, yaygın olarak kullanılan ve kılavuzlarda önerilen ÜAS7 ile değerlendirildi (13). ÜAS7 skorlamasında son yedi gün içerisindeki kaşıntı şiddeti ve kabarıklık sayısının nicel olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır. Kaşıntı şiddeti ve kabarıklık sayısı her gün için 0 ile 3 arasında puanlanmakta olup, elde edilen günlük puanların toplamı ile 7 günlük skor (ÜAS7)

elde edildi. ÜAS7 için maksimum skor 42'dir. ÜAS7 skorunun ≤6 olması iyi kontrollü hastalık, 7–15 olması hafif şiddette hastalık, 16–27 olması orta şiddette hastalık ve 28–42 olması şiddetli hastalık olarak değerlendirilmektedir (56) (Tablo 4).

Akut ürtiker grubunda hastalık aktivitesi, başvuru anındaki klinik bulgular dikkate alınarak 1 günlük Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS1) ile değerlendirildi. Bu kapsamda kabarıklık sayısı ve kaşıntı şiddeti puanlandı. ÜAS7'nin son yedi güne ait semptomların değerlendirilmesini gerektirmesi ve AÜ hastalarında sıklıkla semptom süresinin yedi günden kısa olması nedeniyle, AÜ grubunda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ÜAS7 kullanılmadı. Ayrıca AÜ hastalarında, kaşıntı şiddeti Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi. Hastalardan kaşıntı şiddetlerini 0 ile 10 arasında puanlamaları istendi. Bu ölçekte 0 puan kaşıntı olmamasını, 10 puan ise en şiddetli kaşıntıyı ifade etmekteydi. VAS skorunun 0–4 olması hafif, 5–6 olması orta ve 7–10 olması şiddetli kaşıntı olarak değerlendirildi.

3.3.3. Kaygı Düzeyinin Değerlendirilmesi

Hasta gruplarında ve sağlıklı kontrol grubunda anlık kaygı düzeyini değerlendirme amacı ile 20 maddeden oluşan Durumluk Kaygı Ölçeği (STAI-S) ve genel kaygı eğilimini değerlendirmek amacıyla ise 20 maddeden oluşan Sürekli Kaygı Ölçeği (STAI-T) kullanıldı (EK-3). Her bir ölçekten elde edilen toplam puanlar 20 ile 80 arasında değişmektedir. Yüksek puanlar artmış kaygı düzeyini, düşük puanlar ise düşük kaygı düzeyini göstermektedir. Ölçek, Spielberger ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Öner ve Le Compte tarafından yapılmıştır (124).

3.3.4. Depresif Belirti Düzeyinin Belirlenmesi

Katılımcıların depresif belirti düzeylerini değerlendirmek amacıyla hasta gruplarına ve sağlıklı kontrol grubuna Beck Depresyon Envanteri (BDE) uygulandı. Ölçek, depresyon açısından riski belirlemek ve depresif belirtilerin şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Yirmi bir maddeden oluşan bu öz bildirim ölçeğinde her madde için 0 ile 3 puan arasında derecelendirilen dört yanıt seçeneği bulunmaktadır (EK-4). Ölçekten elde edilen toplam puan 0 ile 63 arasında değişmektedir. Yüksek puanlar daha yüksek düzeyde depresif belirtilere işaret

etmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır (125).

3.3.5. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Deri hastalıklarının yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla geliştirilen Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DYKİ, DLQI), çalışmamızda yalnızca KSÜ grubuna uygulandı. AÜ grubunda semptom süresi yedi günden kısa olan hastalar bulunması nedeniyle DLQI değerlendirmesi yapılmadı. DLQI, yaşam kalitesinin farklı boyutlarını değerlendiren 10 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir (EK-5). Ölçekte yer alan her bir madde, yaşam kalitesinin belirli bir alanına ilişkin sorgulama içermektedir. Cevap seçenekleri "hiç", "hafif", "çok" ve "çok fazla" şeklinde olup sırasıyla 0,1,2 ve 3 puan olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca "ilgili değil" yanıtı da 0 puan olarak puanlanmaktadır. Tüm maddelerden elde edilen puanların toplamı ile 0 ile 30 arasında değişen bir toplam skor hesaplanmaktadır. Yüksek skorlar, yaşam kalitesinindeki bozulmanın daha belirgin olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Öztürkcan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (126).

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık "skewness" ve basıklık "kurtosis" katsayıları ile değerlendirilmiş; ayrıca örneklem büyüklüğü ve dağılım grafikleri birlikte yorumlanmıştır. Çarpıklık ve basıklık değerlerinin ±1.5 sınırları içerisinde yer alması normal dağılım varsayımının kabulü için yeterli görülmüştür (127). Bunun yanında histogram, Q-Q grafikleri ve merkezi eğilim ölçümleri de incelenerek veri dağılımlarının parametrik test varsayımlarını karşılayıp karşılamadığı değerlendirilmiştir.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplar t-Testi, üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

kullanılmıştır. ANOVA sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan durumlarda grup farklılıklarının hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Tukey post hoc testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson Ki-Kare testi (χ^2) kullanılmış; beklenen hücre frekanslarının yetersiz olduğu durumlarda uygun düzeltmeler dikkate alınmıştır.

Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkilerin belirlenmesinde Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon katsayılarının yorumlanmasında 0.00–0.24 arası zayıf, 0.25–0.49 arası düşük-orta, 0.50–0.74 arası orta-güçlü ve ≥0.75 düzeyi güçlü ilişki olarak değerlendirilmiştir (128).

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Tez çalışmasının yürütülebilmesi için gerekli kurum onayı, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 07.07.2025 tarihli kurul kararı ile verildi (EK-6). Bu çalışma için etik kurul onayı, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.01.2026 tarihli HNHEAH-GOAEK 2026/2 HNEAH-GOAEK/KK/2026/2 sayılı karar ile alındı (EK-7). Araştırma, Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar ilkelerine uygun şekilde yürütüldü.

3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi, verilerin analizi ve sonuçların yorumlanması sürecinde araştırmacıların tarafsızlığını etkileyebilecek herhangi bir kişisel, kurumsal veya finansal çıkar ilişkisi bulunmamaktadır. Araştırma süreci bilimsel tarafsızlık ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Bu nedenle çalışma ile ilişkili herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemektedir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Şubat 2026–Mayıs 2026 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, 18 yaş üzerindeki AÜ ve KSÜ tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Çalışma kapsamında 74 AÜ hastası, 87 KSÜ hastası ve 88 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 249 katılımcı değerlendirildi.

Tablo 5. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı

Değişken	Kategori	Akut Ürtiker		Kronik Ürtiker		SağlıklıKontrol		p
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	58	%78,4	56	%64,4	62	%70,5	X^2=3.791 p=0.150
	Erkek	16	%21,6	31	%35,6	26	%29,5	
Medeni Durum	Evli Olmayan	35	%47,3	42	%48,3	42	%47,7	X^2=0.016 p=0.992
	Evli	39	%52,7	45	%51,7	46	%52,3	
Eğitim Düzeyi	İlkokul-Ortaokul	11	%14,9	14	%16,1	8	%9,1	X^2=8.594 p=0.072
	Lise	25	%33,8	18	%20,7	17	%19,3	
	Üniversite	38	%51,4	55	%63,2	63	%71,6	
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	27	%36,5	27	%31,0	21	%23,9	X^2=3.096 p=0.213
	Çalışıyor/Öğrenci	47	%63,5	60	%69,0	67	%76,1	
Gelir Düzeyi	20.000 TL Altı	33	%44,6	23	%26,4	25	%28,4	X^2=9.517 p=0.147
	20-50.000 TL	16	%21,6	28	%32,2	21	%23,9	
	50-100.000 TL	21	%28,4	27	%31,0	31	%35,2	
	>100.000 TL	4	%5,4	9	%10,3	11	%12,5	
Sigara	Hayır	44	%59,5	55	%63,2	49	%55,7	X^2=7.450 p=0.114
	Evet, Düzenli	28	%37,8	31	%35,6	31	%35,2	
	Bırakmış	2	%2,7	1	%1,1	8	%9,1	
Alkol	Hayır	59	%79,7	62	%71,3	61	%69,3	X^2=4.881 p=0.300
	Evet, Düzenli	0	%0,0	2	%2,3	4	%4,5	
	Ara Sıra	15	%20,3	23	%26,4	23	%26,1	
		Ort	**SS**	**Ort**	**SS**	**Ort**	**SS**	**F/p**
Yaş		36,28	14,50	34,57	12,79	34.62	13,20	0.407/0.666

Not: Kategorik veriler n (%), yaş değişkeni ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Karşılaştırmalarda ki-kare testi ve tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı Tablo 5'te sunulmuştur. AÜ grubunun %78,4'ü, KSÜ grubunun %64,4'ü ve kontrol grubunun %70,5'i kadınlardan oluşmaktaydı. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (χ^2=3,791; p=0,150). AÜ grubunun yaş ortalaması 36,28±14,50 yıl, KSÜ grubunun 34,57±12,79 yıl ve sağlıklı kontrol grubunun 34,62±13,20 yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (F=0,407; p=0,666). Medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu, gelir düzeyi, alkol kullanımı ve sigara kullanımı bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Genel olarak çalışma grupları, sosyodemografik özellikler bakımından birbirine benzer bir dağılım gösterdi.

Tablo 6. AÜ ve KSÜ Hastalarının Tanımlayıcı Klinik Özellikleri

Değişken	Kategori	Akut Ürtiker		Kronik Ürtiker	
		n	%	n	%
Ek Hastalık Öyküsü	Yok	49	%66.2	62	%71.3
	Var	25	%33.8	25	%28.7
Alerji Öyküsü	Yok	62	%83.8	72	%82.8
	Var	12	%16.2	15	%17.2
Ailede Ürtiker Öyküsü	Hayır	60	%81.1	71	%81.6
	Var	14	%18.9	16	%18.4
Semptom Sıklığı	Her Gün	41	%55.4	14	%16.1
	Haftada Birkaç Kez	33	%44.6	42	%48.3
	Ayda Birkaç Kez	0	%0.0	21	%24.1
	Nadiren	0	%0.0	10	%11.5
Anjiyoödem Öyküsü	Yok	54	%73.0	57	%65.5
	Var	20	%27.0	30	%34.5
Uyku Bozukluğu Bildirimi	Yok	44	%59.5	48	%55.2
	Var	30	%40.5	39	%44.8
Antihistaminik Kullanımı	Hayır	26	%35.1	10	%11.5
	Evet	48	%64.9	77	%88.5
Omalizumab Kullanımı	Hayır	74	%100.0	50	%57.5
	Evet	0	%0.0	37	%42.5
		Ort	**SS**	**Ort**	**SS**
Hst. Başlangıç Yaşı		36.28	14.50	30.30	12.17
Hst. Süresi (Gün)		11.24	3.69	—	—
Hst. Süresi (Ay)		—	—	46.29	45.07

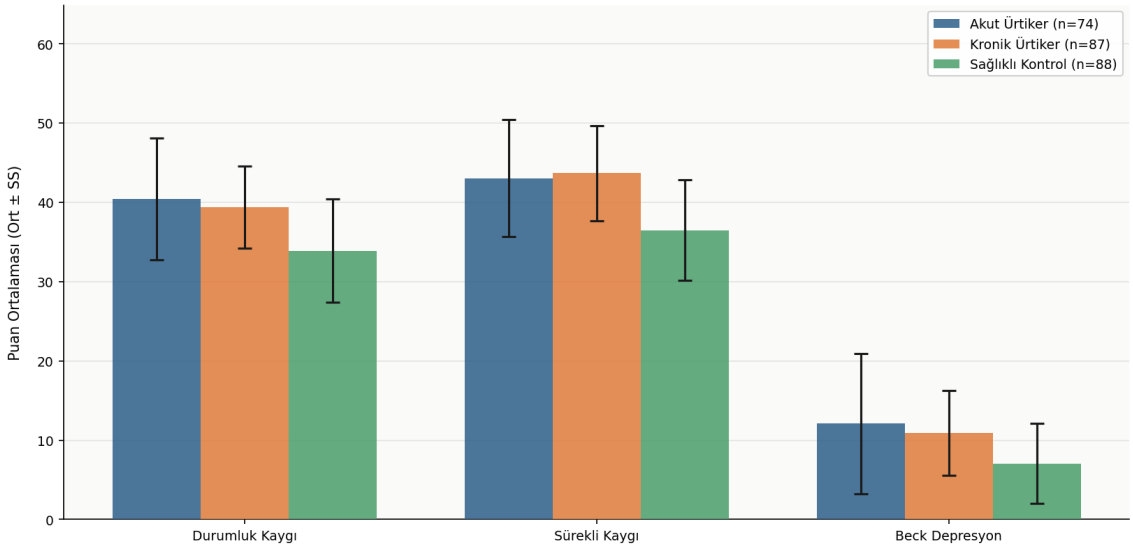
Not: Veriler n (%) veya Ort.±SS olarak sunulmuştur. Hastalık süresi AÜ'de gün, KÜ'de ay cinsindendir.

Akut ve kronik ürtiker hastalarının tanımlayıcı klinik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir. AÜ grubunda ek hastalık varlığı %33,8, alerji öyküsü %16,2 ve ailede ürtiker öyküsü %18,9 oranında saptandı. KSÜ grubunda ise ek hastalık varlığı %28,7, alerji öyküsü %17,2 ve ailede ürtiker öyküsü %18,4 oranındaydı. AÖ öyküsü AÜ grubunda %27,0, KSÜ grubunda %34,5 oranında mevcuttu. Uyku bozukluğu bildirimi AÜ grubunda %40,5, KSÜ grubunda %44,8 oranınında saptandı. Semptom sıklığı değerlendirildiğinde, AÜ grubunda hastaların %55,4'ünde semptomların her gün, %44,6'sında haftada birkaç kez görüldüğü saptandı. KSÜ grubunda ise semptomlar hastaların %16,1'inde her gün, %48,3'ünde haftada birkaç kez, %24,1'inde ayda birkaç kez ve %11,5'inde nadiren görülmekteydi. AH kullanımı AÜ grubunda %64,9, KSÜ grubunda %88,5 olarak saptandı. KSÜ grubunda omalizumab kullanımı hastaların %42,5'inde saptandı. Hastalık başlangıç yaşı AÜ grubunda 36,28±14,50 yıl, KÜ grubunda 30,30±12,17 yıl olarak saptandı. Hastalık süresi AÜ grubunda 11,24±3,69 gün, KSÜ grubunda ise 46,29±45,07 ay idi.

Tablo 7. Çalışma gruplarında kaygı ve depresif belirti puanlarının karşılaştırılması

Değişken	AÜ Ort±SS	KSÜ Ort±SS	Kontrol Ort±SS	F	p	η^2	Fark
Durumluk Kaygı (STAI-S)	40.45±7.68	39.37±5.18	33.90±6.55	24.649	<0.001	0.167	AÜ>Kontrol; KÜ>Kontrol
Sürekli Kaygı (STAI-T)	43.03±7.37	43.66±6.02	36.49±6.31	31.578	<0.001	0.204	AÜ>Kontrol; KÜ>Kontrol
Beck Depresyon Envanteri (BDE)	12.08±8.87	10.91±5.35	7.06±5.05	13.586	<0.001	0.099	AÜ>Kontrol; KÜ>Kontrol

Not: Veriler Ort±SS olarak sunulmuştur. Tek yönlü varyans analizi ve post hoc Tukey testi kullanılmıştır. Fark: anlamlı ikili karşılaştırmalar; η^2: eta-kare etki büyüklüğü.



Şekil 2. Kaygı ve depresif belirti puanlarının gruplara göre dağılımı (Ort ± SS)

Çalışma gruplarında durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti puanlarının karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir. Durumluk kaygı (STAI-S) puanı AÜ grubunda 40,45±7,68, KSÜ grubunda 39,37±5,18 ve sağlıklı kontrol grubunda 33,90±6,55 olarak saptandı. Gruplar arasında durumluk kaygı puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($F=24,649$; $p<0,001$; $\eta^2=0,167$). Yapılan post hoc analizde, durumluk kaygı puanlarının hem AÜ grubunda hem de KSÜ grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi.

Sürekli kaygı (STAI-T) puanı ise AÜ grubunda 43,03±7,37, KSÜ grubunda 43,66±6,02 ve sağlıklı kontrol grubunda 36,49±6,31 olarak saptandı. Gruplar arasında sürekli kaygı puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($F=31,578$; $p<0,001$; $\eta^2=0,204$). Yapılan post hoc analizde, sürekli kaygı puanlarının hem AÜ ve hem de KSÜ grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü.

Beck Depresyon Envanteri (BDE) puan ortalaması AÜ grubunda 12,08±8,87, KSÜ grubunda 10,91±5,35 ve sağlıklı kontrol grubunda 7,06±5,05 olarak saptandı. Gruplar arasında BDE puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($F=13,586$; $p<0,001$; $\eta^2=0,099$). Yapılan post hoc analizde BDE puanının AÜ ve KSÜ gruplarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü.

Post-hoc Tukey analizinde AÜ ve KSÜ grupları arasında ise durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 8. AÜ grubunda VAS ve ÜAS1 skorlarının tanımlayıcı istatistikleri

Değişken	N	Ort±SS	Min	Maks
VAS Skoru	74	6.27±1.75	2.00	10.00
ÜAS1 Skoru	74	3.73±1.17	1.00	6.00

Not: Veriler ortalama ± standart sapma (Ort ± SS), minimum ve maksimum değerler olarak verilmiştir. VAS: Vizüel Analog Skala; ÜAS1: 1 günlük Ürtiker Aktivite Skoru.

Akut ürtiker grubunda VAS skoru kaşıntı şiddetini, ÜAS1 skoru ise bir günlük ürtiker aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanıldı. AÜ grubunda VAS skoru ortalaması 6,27±1,75 olup, skorlar 2,00 ile 10,00 arasında değişmekteydi. ÜAS1 skoru ortalaması 3,73±1,17 olarak saptanırken, ÜAS1 skorları 1,00 ile 6,00 arasında değişmekteydi (Tablo 8).

Tablo 9. AÜ grubunda VAS, ÜAS1, kaygı ve depresif belirti puanları arasındaki korelasyonlar

Değişken	1	2	3	4	5
VAS Skoru (1)	—				
ÜAS1 Skoru (2)	0.748**	—			
Durumluk Kaygı (3)	0.548**	0.355**	—		
Sürekli Kaygı (4)	0.432**	0.158	0.719**	—	
BDE (5)	0.241*	0.170	0.570**	0.573**	—

Not: Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Değerler korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir. *p<0,05; **p<0,01. VAS: Vizüel Analog Skala; ÜAS1: 1 günlük Ürtiker Aktivite Skoru.

Akut ürtiker grubunda VAS, ÜAS1, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 9'da gösterilmiştir. AÜ grubunda VAS skoru ile ÜAS1 skoru arasında güçlü, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (r=0,748; p<0,01). VAS skoru; durumluk kaygı (r=0,548; p<0,01), sürekli

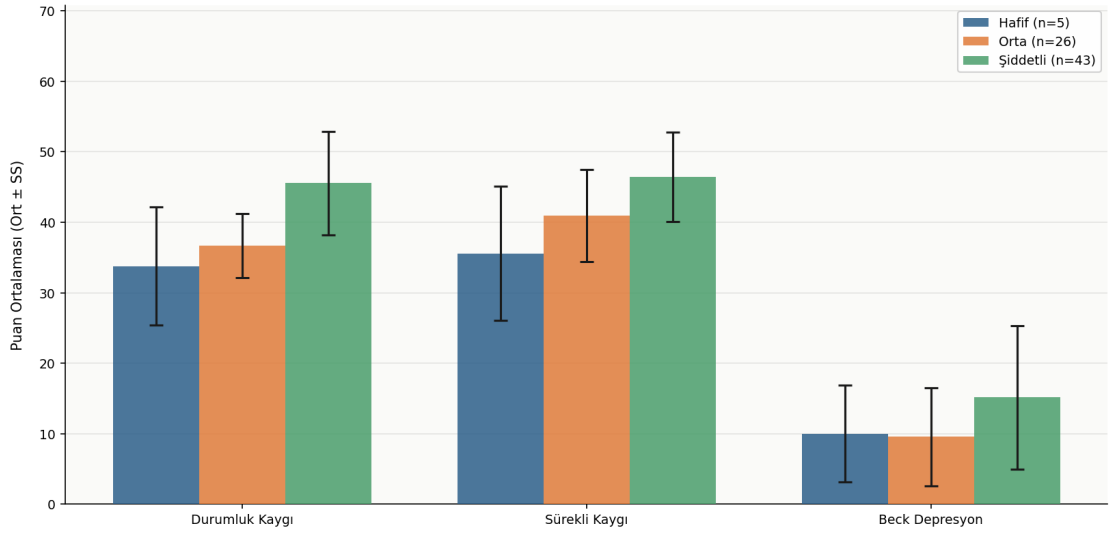
kaygı (r=0,432; p<0,01) ve BDE puanı (r=0,241; p<0,05) ile pozitif yönde korele bulundu.

ÜAS1 skoru ile durumluk kaygı puanı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (r=0,355; p<0,01). Buna karşın, ÜAS1 skoru ile sürekli kaygı ve BDE puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Durumluk kaygı ile sürekli kaygı (r=0,719; p<0,01) ve BDE puanı (r=0,570; p<0,01) arasında; sürekli kaygı ile BDE puanı arasında da pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (r=0,573; p<0,01).

Tablo 10. AÜ grubunda kaşıntı VAS kategorilerine göre kaygı ve depresif belirti puanlarının karşılaştırılması

Değişken	Hafif Ort±SS	Orta Ort±SS	Şiddetli Ort±SS	F	p	η^2	Fark
Durumluk Kaygı	33.80±8.35	36.69±4.54	45.55±7.33	20.706	<0.001	0.368	Şiddetli>Hafif; Şiddetli>Orta
Sürekli Kaygı	35.60±9.53	40.92±6.54	46.45±6.33	9.308	<0.001	0.208	Şiddetli>Hafif; Şiddetli>Orta
BDE	10.00±6.86	9.56±6.94	15.15±10.17	3.850	0.026	0.098	Şiddetli>Orta

Not: Veriler Ort±SS olarak sunulmuştur. Tek yönlü varyans analizi ve post hoc Tukey testi kullanılmıştır. VAS: hafif 1–4, orta 5–7, şiddetli 8–10. Fark: anlamlı ikili karşılaştırmalar; η^2: eta-kare etki büyüklüğü.



Şekil 3. AÜ grubunda kaygı ve depresif belirti puanlarının VAS gruplarına göre dağılımı (Ort ± SS)

Akut ürtiker grubunda VAS kategorilerine göre kaygı ve depresif belirti puanlarının karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir. VAS skoru AÜ hastalarında kaşıntı şiddetini değerlendirmek için kullanılmış olup hafif (1–4), orta (5–7) ve şiddetli (8–10) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Durumluk kaygı puanı hafif VAS grubunda 33,80±8,35, orta VAS grubunda 36,69±4,54 ve şiddetli VAS grubunda 45,55±7,33 olarak saptandı. VAS grupları arasında durumluk kaygı puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($F=20,706$; $p<0,001$; $\eta^2=0,368$). Yapılan post hoc analizde şiddetli VAS grubunun durumluk kaygı puanı hafif ve orta VAS gruplarına göre daha yüksek bulundu.

Sürekli kaygı puanı hafif VAS grubunda 35,60±9,53, orta VAS grubunda 40,92±6,54 ve şiddetli VAS grubunda 46,45±6,33 idi. VAS grupları arasında sürekli kaygı puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($F=9,308$; $p<0,001$; $\eta^2=0,208$). Yapılan post hoc analizde şiddetli VAS grubunun sürekli kaygı puanı hafif ve orta VAS gruplarından daha yüksek bulundu.

Beck Depresyon Envanteri puanı hafif VAS grubunda 10,00±6,86, orta VAS grubunda 9,56±6,94 ve şiddetli VAS grubunda 15,15±10,17 olarak saptandı. VAS grupları arasında BDE puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($F=3,850$; $p=0,026$; $\eta^2=0,098$). Yapılan post hoc analizde şiddetli VAS grubunun BDE puanı orta VAS grubuna göre daha yüksek bulundu

Tablo 11. KSÜ grubunda ÜAS7 ve DLQI skorlarının tanımlayıcı istatistikleri

Değişken	N	Ort±SS	Min	Maks
ÜAS7 Skoru	87	11.56±6.71	0.00	34.00
DLQI	87	7.62±3.88	0.00	15.00

Not: Veriler ortalama ± standart sapma (Ort ± SS), minimum ve maksimum değerler olarak verilmiştir. ÜAS7: 7 günlük Ürtiker Aktivite Skoru; DLQI: Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi; SS: standart sapma.

ÜAS7 skoru KSÜ hastalarında yedi günlük hastalık aktivitesini, DLQI ise dermatolojik hastalığa bağlı yaşam kalitesi etkilenimini değerlendirmek amacıyla kullanıldı. KSÜ grubunda ÜAS7 skoru ortalaması 11,56±6,71 olup, skorlar 0,00 ile 34,00 arasında değişmekteydi. Bu değer ÜAS7 sınıflamasına göre hafif hastalık aktivitesi aralığında yer almaktaydı. DLQI toplam puanı ortalaması 7,62±3,88 olarak

saptanırken, skorlar 0,00 ile 15,00 arasında değişmekteydi. DLQI sınıflamasına göre grup ortalaması orta düzey etkilenme aralığındaydı (Tablo 11).

Tablo 12. KSÜ grubunda ÜAS7, DLQI, kaygı ve depresif belirti puanları arasındaki korelasyonlar

Değişken	1	2	3	4	5
ÜAS7 Skoru (1)	—				
DLQI (2)	0.444**	—			
Durumluk Kaygı (3)	0.485**	0.561**	—		
Sürekli Kaygı (4)	0.518**	0.490**	0.700**	—	
BDE (5)	0.303**	0.498**	0.449**	0.595**	—

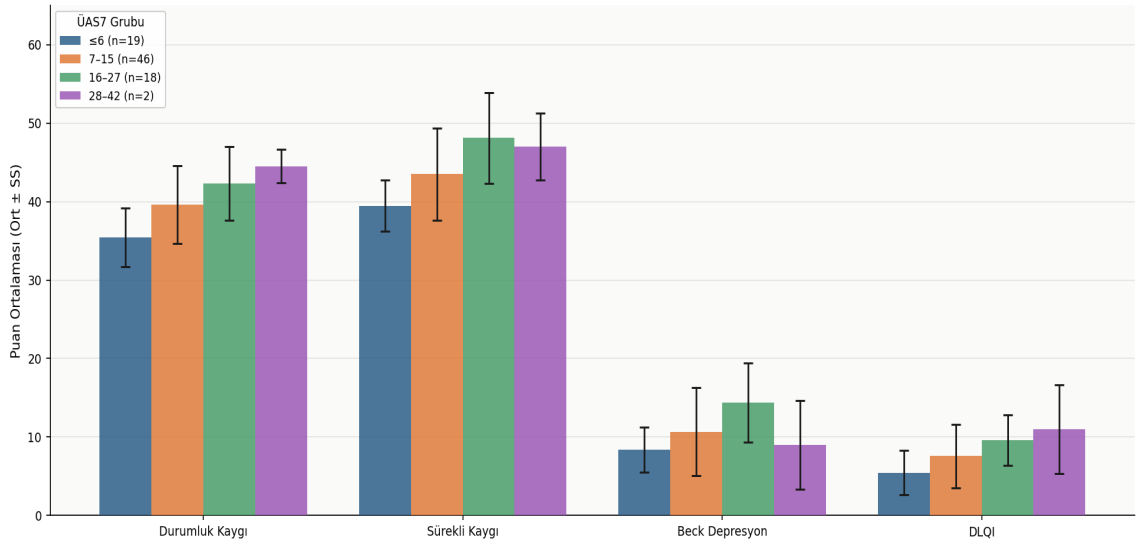
Not: Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Değerler korelasyon katsayısı (r) olarak verilmiştir. *p<0,05; **p<0,01. ÜAS7: 7 günlük Ürtiker Aktivite Skoru; DLQI: Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi.

Kronik spontan ürtiker grubunda ÜAS7, DLQI, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 12'de gösterilmiştir. KSÜ grubunda ÜAS7 skoru ile DLQI puanı (r=0,444; p<0,01), durumluk kaygı puanı (r=0,485; p<0,01), sürekli kaygı puanı (r=0,518; p<0,01) ve BDE puanı (r=0,303; p<0,01) arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. DLQI puanı ile durumluk kaygı puanı (r=0,561; p<0,01), sürekli kaygı puanı (r=0,490; p<0,01) ve BDE puanı (r=0,498; p<0,01) arasında pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon saptandı. Durumluk kaygı ile sürekli kaygı puanları arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (r=0,700; p<0,01). Ayrıca BDE puanı ile durumluk kaygı (r=0,449; p<0,01) ve sürekli kaygı puanları (r=0,595; p<0,01) arasında da pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

Tablo 13. KSÜ grubunda ÜAS7 kategorilerine göre kaygı, depresif belirti ve yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırılması

Değişken	İyi kontrollü ÜAS7≤6, n=19 Ort±SS	Hafif ÜAS7: 7–15 n=48 Ort±SS	Orta ÜAS7: 16–27 n=18 Ort±SS	Şiddetli ÜAS7: 28–42 n=2 Ort±SS	F	p	η^2
Durumluk Kaygı	35.42±3.72	39.60±4.98	42.33±4.70	44.50±2.12	7.857	<0.001	0.221
Sürekli Kaygı	39.47±3.24	43.50±5.89	48.11±5.77	47.00±4.24	8.219	<0.001	0.229
BDE	8.37±2.85	10.69±5.63	14.39±5.07	9.00±5.66	4.599	0.005	0.143
DLQI	5.47±2.80	7.58±4.04	9.61±3.20	11.00±5.66	4.512	0.006	0.140

Not: Veriler ortalama ± standart sapma (Ort ± SS) olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. ÜAS7 kategorileri: iyi kontrollü ≤6, hafif 7–15, orta 16–27, şiddetli 28–42. η^2: eta-kare etki büyüklüğü; ÜAS7: 7 günlük Ürtiker Aktivite Skoru; DLQI: Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi.



Şekil 4. KSÜ grubunda ÜAS7 kategorilerine göre kaygı, depresif belirti ve yaşam kalitesi puanlarının dağılımı (Ort ± SS)

Kronik spontan ürtiker grubunda ÜAS7 kategorilerine göre kaygı, depresif belirti ve yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırılması Tablo 13'te gösterilmiştir. KSÜ grubu ÜAS7'ye göre iyi kontrollü (≤6), hafif (7–15), orta (16–27) ve şiddetli (28–42)

olmak üzere dört gruba ayrıldı. ÜAS7'ye göre hastaların 19'u iyi kontrollü, 48'i hafif, 18'i orta ve 2'si şiddetli hastalık aktivitesi grubunda yer almaktaydı. ÜAS7 kategorileri arasında durumluk kaygı ($F=7,857$; $p<0,001$; $\eta^2=0,221$), sürekli kaygı ($F=8,219$; $p<0,001$; $\eta^2=0,229$), BDE ($F=4,599$; $p=0,005$; $\eta^2=0,143$) ve DLQI puanları ($F=4,512$; $p=0,006$; $\eta^2=0,140$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ÜAS7 kategorisi yükseldikçe durumluk kaygı ve DLQI puan ortalamalarında kademeli bir artış izlendi. Sürekli kaygı ve BDE puanlarında ise iyi kontrollü gruptan orta hastalık aktivite grubuna doğru artış eğilimi gözlendi. Şiddetli hastalık aktivitesi grubunda yer alan hasta sayısının sınırlı olması (n=2), bu gruba ilişkin değerlendirmelerin dikkatle yorumlanmasını gerektirmektedir.

Tablo 14. AÜ, KSÜ ve sağlıklı kontrol gruplarında BDE puan kategorilerine göre kaygı puanlarının karşılaştırılması

Grup	Değişken	BDE <12 Ort±SS	BDE ≥12 Ort±SS	t	p	Cohen d
Akut Ürtiker	Durumluk kaygı	36.98±5.78	45.26±7.45	-5.384	<0.001	1.268
	Sürekli kaygı	39.16±5.46	48.39±6.28	-6.735	<0.001	1.587
Kronik Ürtiker	Durumluk kaygı	37.61±4.58	42.70±4.63	-4.906	<0.001	1.107
	Sürekli kaygı	41.00±4.57	48.70±5.19	-7.130	<0.001	1.608
Sağlıklı Kontrol	Durumluk kaygı	32.53±5.85	40.06±6.07	-4.627	<0.001	1.279
	Sürekli kaygı	35.29±5.95	41.88±5.08	-4.103	<0.001	1.134

Not: Veriler Ort±SS olarak verilmiştir. BDE: Beck Depresyon Envanteri. BDE puanı <12 ve ≥12 olarak iki gruba ayrılmıştır. Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Cohen d: etki büyüklüğü.

Çalışma gruplarında BDE puan kategorilerine göre durumluk ve sürekli kaygı puanlarının karşılaştırılması Tablo 14'te gösterilmiştir. BDE kesme puanı 12 olarak alınmış; BDE puanı <12 olanlar düşük depresif belirti düzeyi, BDE puanı ≥12 olanlar yüksek depresif belirti düzeyi olarak sınıflandırılmıştır. AÜ grubunda 43 hastanın BDE puanı <12, 31 hastanın BDE puanı ≥12 idi. KSÜ grubunda bu sayılar sırasıyla 57 ve 30; sağlıklı kontrol grubunda ise 72 ve 16 olarak saptandı. Her üç grupta da BDE puanı ≥12 olan bireylerde durumluk ve sürekli kaygı puanları BDE puanı <12 olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$).

Tablo 15. KSÜ grubunda antihistaminik ve omalizumab kullanım durumuna göre ÜAS7, DLQI, kaygı ve depresif belirti puanlarının karşılaştırılması

Tedavi	Değişken	Hayır Ort±SS	Evet Ort±SS	t	p	Cohen d
Antihistaminik Kullanımı (n=77)	ÜAS7 Skoru	8.50±6.00	11.96±6.72	-1.548	0.125	0.520
	DLQI	6.40±4.70	7.78±3.77	-1.058	0.293	0.355
	Durumluk Kaygı	36.70±6.27	39.71±4.96	-1.753	0.083	0.589
	Sürekli Kaygı	44.80±6.49	43.51±5.98	0.637	0.526	0.214
	BDE	11.70±5.01	10.81±5.41	0.496	0.621	0.167
Omalizumab Kullanımı (n=37)	ÜAS7 Skoru	12.78±6.52	9.92±6.69	2.002	0.049	0.434
	DLQI	8.48±4.53	6.46±2.39	2.470	0.016	0.536
	Durumluk Kaygı	40.90±5.87	37.30±3.06	3.401	0.001	0.738
	Sürekli Kaygı	46.40±5.86	39.95±3.89	5.813	<0.001	1.261
	BDE	12.88±6.18	8.24±1.91	4.408	<0.001	0.956

Not: Veriler Ort±SS olarak verilmiştir. Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Cohen d: etki büyüklüğü.

Kronik spontan ürtiker grubunda AH ve omalizumab kullanım durumuna göre ÜAS7, DLQI, kaygı ve BDE puanlarının karşılaştırılması Tablo 15'te gösterilmiştir. KSÜ grubunda AH kullanan hasta sayısı 77 olarak saptandı. AH ve omalizumab kullanan hasta sayısı ise 37 olarak bulundu. AH kullanım durumuna göre ÜAS7, DLQI, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Omalizumab kullanım durumuna göre yapılan değerlendirmede ise omalizumab kullanan hastalarda ÜAS7 skoru, DLQI puanı, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları omalizumab kullanmayan hastalara göre daha düşük bulundu. Bu değişkenlerin tamamında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 16. AÜ ve KSÜ gruplarında anjiyoödem öyküsüne göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Grup	Değişken	Anjiyoödem Yok Ort±SS	Anjiyoödem Var Ort±SS	t	p	Cohen d
Akut Ürtiker	VAS skoru	5.49±1.43	7.80±1.26	-6.833	<0.001	1.679
	ÜAS1 skoru	3.29±1.02	4.60±0.96	-5.347	<0.001	1.314
	Durumluk kaygı	37.96±5.56	45.32±8.95	-4.353	<0.001	1.070
	Sürekli kaygı	41.84±7.35	45.36±6.97	-1.984	0.051	0.488
	BDE	10.31±7.21	15.56±10.79	-2.494	0.015	0.613
Kronik Ürtiker	ÜAS7 skoru	10.40±5.76	13.77±7.86	-2.277	0.025	0.514
	DLQI	6.93±3.80	8.93±3.75	-2.347	0.021	0.529
	Durumluk kaygı	38.00±4.67	41.97±5.17	-3.630	<0.001	0.819
	Sürekli kaygı	41.84±5.16	47.10±6.10	-4.239	<0.001	0.956
	BDE	9.82±4.76	12.97±5.86	-2.700	0.008	0.609

Not: Veriler Ort±SS olarak verilmiştir. Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Cohen d: etki büyüklüğü.

Akut ürtiker grubunda 20 hastada, KSÜ grubunda ise 30 hastada AÖ öyküsü mevcuttu. AÜ grubunda AÖ öyküsü olan hastalarda VAS, ÜAS1, durumluk kaygı ve BDE puanları daha yüksek bulundu. Sürekli kaygı puanı açısından ise anlamlı farklılık saptanmadı. KSÜ grubunda ise AÖ öyküsü olan hastalarda ÜAS7, DLQI, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 16).

Tablo 17. AÜ ve KSÜ gruplarında uyku bozukluğu bildirimine göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Grup	Değişken	Uyku Bozukluğu Yok Ort±SS	Uyku Bozukluğu Var Ort±SS	t	p	Cohen d
Akut Ürtiker	VAS skoru	5.36±1.45	7.60±1.25	-6.888	<0.001	1.631
	ÜAS1 skoru	3.16±0.96	4.57±0.94	-6.245	<0.001	1.479
	Durumluk kaygı	37.75±6.47	44.40±7.69	-4.019	<0.001	0.952
	Sürekli kaygı	41.64±8.02	45.07±5.84	-2.006	0.049	0.475
	BDE	10.16±6.67	14.90±10.88	-2.324	0.023	0.550
Kronik Ürtiker	ÜAS7 skoru	10.04±6.06	13.44±7.06	-2.413	0.018	0.520
	DLQI	6.65±4.02	8.82±3.39	-2.691	0.009	0.580
	Durumluk kaygı	37.85±5.05	41.23±4.76	-3.182	0.002	0.686
	Sürekli kaygı	42.29±4.93	45.33±6.83	-2.409	0.018	0.519
	BDE	10.25±5.19	11.72±5.49	-1.279	0.205	0.276

Not: Veriler Ort±SS olarak verilmiştir. Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Cohen d: etki büyüklüğü. Uyku bozukluğu bilgisi hasta bildirimi esas alınarak değerlendirilmiştir.

Akut ürtiker grubunda 30 hasta, KSÜ grubunda ise 39 hasta uyku bozukluğu bildirmiştir. AÜ grubunda uyku bozukluğu bildirimi olan hastalarda VAS, ÜAS1, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. KSÜ grubunda ise uyku bozukluğu bildirimi olan hastalarda ÜAS7, DLQI, durumluk kaygı ve sürekli kaygı puanları anlamlı olarak daha yüksek saptandı. BDE puanı açısından ise anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 18. AÜ ve KSÜ gruplarında cinsiyete göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Grup	Değişken	Kadın Ort±SS	Erkek Ort±SS	t	p	Cohen d
Akut Ürtiker	VAS skoru	6.33±1.70	6.06±1.98	0.533	0.596	0.150
	ÜAS1 skoru	3.81±1.19	3.44±1.09	1.127	0.264	0.318
	Durumluk kaygı	40.26±7.92	41.12±6.94	-0.397	0.692	0.112
	Sürekli kaygı	42.67±7.55	44.31±6.73	-0.786	0.434	0.222
	BDE	11.74±8.90	13.31±8.96	-0.624	0.534	0.176
Kronik Ürtiker	ÜAS7 skoru	12.21±6.28	10.39±7.37	1.221	0.226	0.273
	DLQI	8.00±3.79	6.94±4.02	1.228	0.223	0.275
	Durumluk kaygı	39.80±5.13	38.58±5.26	1.056	0.294	0.236
	Sürekli kaygı	44.20±5.61	42.68±6.68	1.129	0.262	0.253
	BDE	11.18±5.51	10.42±5.08	0.632	0.529	0.142

Not: Veriler Ort±SS olarak verilmiştir. Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Cohen d: etki büyüklüğü.

Akut ve kronik spontan ürtiker gruplarında cinsiyete göre ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 18'te gösterilmiştir. AÜ grubunda cinsiyete göre VAS skoru, ÜAS1 skoru, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. KSÜ grubunda da cinsiyete göre ÜAS7 skoru, DLQI puanı, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 19. AÜ ve KSÜ gruplarında çalışma durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Grup	Değişken	Çalışmıyor Ort±SS	Çalışıyor/Öğrenci Ort±SS	t	p	Cohen d
Akut Ürtiker	VAS skoru	7.48±1.34	5.57±1.58	5.261	<0.001	1.270
	ÜAS1 skoru	4.22±1.12	3.45±1.12	2.868	0.005	0.692
	Durumluk kaygı	45.30±8.57	37.66±5.51	4.668	<0.001	1.127
	Sürekli kaygı	46.07±7.09	41.28±7.01	2.821	0.006	0.681
	BDE	15.11±10.88	10.34±7.04	2.290	0.025	0.553
Kronik Ürtiker	ÜAS7 skoru	11.59±5.15	11.55±7.34	0.027	0.978	0.006
	DLQI	7.93±3.56	7.48±4.04	0.490	0.626	0.113
	Durumluk kaygı	39.22±5.34	39.43±5.14	-0.175	0.861	0.041
	Sürekli kaygı	43.52±5.98	43.72±6.08	-0.141	0.888	0.033
	BDE	12.56±6.86	10.17±4.37	1.960	0.053	0.454

Not: Veriler Ort±SS olarak verilmiştir. Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Cohen d: etki büyüklüğü.

Akut ürtiker grubunda 27 hasta çalışmıyor, 47 hasta çalışıyor/öğrenci durumundaydı. KSÜ grubunda ise 27 hasta çalışmıyor, 60 hasta çalışıyor/öğrenci durumundaydı. AÜ grubunda çalışmayan hastalarda VAS, ÜAS1, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. KSÜ grubunda çalışma durumuna göre değerlendirilen ölçek puanları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 20. AÜ ve KSÜ gruplarında medeni duruma göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Grup	Değişken	Evli olmayan Ort±SS	Evli Ort±SS	t	p	Cohen d
Akut Ürtiker	VAS skoru	6.20±2.08	6.33±1.42	-0.324	0.747	0.076
	ÜAS1 skoru	3.54±1.24	3.90±1.10	-1.303	0.197	0.303
	Durumluk kaygı	39.17±8.47	41.59±6.80	-1.360	0.178	0.317
	Sürekli kaygı	43.11±8.86	42.95±5.84	0.096	0.924	0.022
	BDE	10.69±8.51	13.33±9.11	-1.287	0.202	0.300
Kronik Ürtiker	ÜAS7 skoru	13.10±7.52	10.13±5.55	2.099	0.039	0.450
	DLQI	8.10±4.12	7.18±3.63	1.103	0.273	0.237
	Durumluk kaygı	39.88±5.12	38.89±5.24	0.892	0.375	0.191
	Sürekli kaygı	45.48±5.89	41.96±5.69	2.837	0.006	0.609
	BDE	11.52±5.73	10.33±4.96	1.039	0.302	0.223

Not: Veriler Ort±SS olarak verilmiştir. Bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Cohen d: etki büyüklüğü.

Hasta gruplarının medeni durum dağılımına bakıldığında AÜ grubunda 39 evli, 35 evli olmayan hasta mevcuttu. KSÜ grubunda ise 45 evli, 42 evli olmayan hasta mevcuttu. AÜ grubunda medeni duruma göre değerlendirilen ölçek puanları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. KSÜ grubunda ise evli olmayan hastalarda ÜAS7 skoru ve sürekli kaygı puanı evli hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Diğer ölçek puanları açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 20).

Tablo 21. AÜ, KSÜ ve sağlıklı kontrol gruplarında eğitim durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Grup	Değişken	İlkokul-Ortaokul Ort±SS	Lise Ort±SS	Üniversite Ort±SS	F	p	η^2
Akut Ürtiker	VAS skoru	6.64±0.81	6.24±1.83	6.18±1.92	0.283	0.754	0.008
	ÜAS1 skoru	3.64±0.81	3.96±1.21	3.61±1.24	0.724	0.488	0.020
	Durumluk kaygı	44.27±9.32	41.12±7.93	38.89±6.71	2.319	0.106	0.061
	Sürekli kaygı	45.36±5.68	42.68±7.81	42.58±7.55	0.644	0.528	0.018
	BDE	17.64±8.89	11.76±9.74	10.68±7.83	2.771	0.069	0.072
Kronik Ürtiker	ÜAS7 skoru	10.43±5.40	13.00±7.39	11.38±6.81	0.628	0.536	0.015
	DLQI	6.79±2.75	7.94±4.12	7.73±4.08	0.401	0.671	0.009
	Durumluk kaygı	39.29±5.11	40.33±4.34	39.07±5.48	0.399	0.673	0.009
	Sürekli kaygı	42.86±5.75	46.06±6.27	43.07±5.91	1.849	0.164	0.042
	BDE	10.79±4.64	13.67±6.37	10.04±4.92	3.299	0.042	0.073
Sağlıklı Kontrol	Durumluk kaygı	34.75±5.37	31.12±5.80	34.54±6.75	1.945	0.149	0.044
	Sürekli kaygı	37.75±2.92	34.88±6.67	36.76±6.52	0.765	0.468	0.018
	BDE	8.62±6.23	8.18±4.52	6.56±5.03	1.115	0.333	0.026

Not: Veriler Ort±SS olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. η^2: eta-kare etki büyüklüğü.

Akut ürtiker, KSÜ ve sağlıklı kontrol gruplarında eğitim durumuna göre ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 21'de gösterilmiştir. AÜ grubunda 11 hasta ilkokul-ortaokul, 25 hasta lise ve 38 hasta üniversite mezunuydu. KSÜ grubunda bu sayılar sırasıyla 14, 18 ve 55; sağlıklı kontrol grubunda ise 8, 17 ve 63 olarak saptandı. AÜ grubunda eğitim durumuna göre VAS skoru, ÜAS1 skoru, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. KSÜ grubunda eğitim durumuna göre ÜAS7 skoru, DLQI puanı, durumluk kaygı ve sürekli kaygı puanları açısından anlamlı farklılık bulunmazken, BDE puanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda eğitim durumuna göre durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 22. AÜ, KSÜ ve sağlıklı kontrol gruplarında gelir düzeyine göre ölçek puanlarının karşılaştırılması

Grup	Değişken	<20.000 TL Ort±SS	20.000–50.000 TL Ort±SS	50.000–100.000 TL Ort±SS	>100.000 TL Ort±SS	F	p	η²
Akut Ürtiker	VAS skoru	6.36±1.80	6.69±1.30	5.67±1.93	7.00±1.63	1.416	0.245	0.057
	ÜAS1 skoru	3.61±1.20	3.75±1.06	3.86±1.15	4.00±1.83	0.268	0.848	0.011
	Durumluk kaygı	40.79±8.39	41.50±8.25	39.29±6.98	39.50±1.29	0.294	0.830	0.012
	Sürekli kaygı	43.18±6.32	45.31±8.96	40.81±7.65	44.25±6.29	1.198	0.317	0.049
	BDE	11.39±9.75	15.50±10.37	10.95±6.16	10.00±5.35	1.046	0.378	0.043
Kronik Ürtiker	ÜAS7 skoru	12.00±5.86	12.86±8.09	10.48±6.21	9.67±5.32	0.850	0.471	0.030
	DLQI	7.83±4.03	7.93±3.40	6.96±4.49	8.11±3.26	0.378	0.769	0.013
	Durumluk kaygı	39.57±4.44	39.18±5.84	39.04±5.37	40.44±4.77	0.185	0.906	0.007
	Sürekli kaygı	44.30±4.52	43.96±7.06	42.85±6.44	43.44±5.15	0.271	0.846	0.010
	BDE	12.39±7.06	11.32±5.12	9.22±4.01	10.89±3.55	1.572	0.202	0.054
Sağlıklı Kontrol	Durumluk kaygı	36.40±5.57	34.19±5.66	32.29±7.37	32.18±6.66	2.193	0.095	0.073
	Sürekli kaygı	37.96±6.29	37.43±4.51	35.39±7.45	34.45±5.35	1.318	0.274	0.045
	BDE	8.00±5.43	7.90±4.57	6.29±5.10	5.45±4.82	1.097	0.355	0.038

Not: Veriler Ort±SS olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. η^2: eta-kare etki büyüklüğü.

Akut ürtiker, KSÜ ve sağlıklı kontrol gruplarında gelir düzeyine göre ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 22'de gösterilmiştir. AÜ grubunda gelir düzeyine göre VAS skoru, ÜAS1 skoru, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. KSÜ grubunda gelir düzeyine göre ÜAS7 skoru, DLQI puanı, durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE puanları açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Sağlıklı kontrol grubunda da gelir düzeyine göre durumluk kaygı, sürekli kaygı ve BDE Envanteri puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Dermatolojik hastalıkların yalnızca kutanöz belirtilerle sınırlı kalmadığı, bireylerin psikolojik işlevselliği üzerinde de önemli etkiler oluşturabildiği bilinmektedir. Ürtiker, psikokütanöz etkileşimlerin belirgin olduğu dermatozlar arasında yer almakta ve bu yönüyle dikkat çekmektedir (129). Literatürde kaygı ve depresyonun ürtiker hastalarında sık görülen psikiyatrik komorbiditeler arasında yer aldığı bildirilmektedir (47). Çalışmamızda da hem AÜ hem de KSÜ hastalarında durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. AÜ grubunda kaşıntı şiddeti ve günlük hastalık aktivitesinin özellikle durumluk kaygı ile ilişkili olduğu görülürken, KSÜ grubunda hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi etkilenimi ile kaygı ve depresif belirti düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Bu bulgular, hem AÜ hem de KSÜ'de psikolojik etkilenmenin önemli olduğunu ve hastalık şiddeti arttıkça psikolojik yükün de artabileceğini düşündürmektedir.

Çalışma gruplarının sosyodemografik özellikleri değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu, gelir düzeyi, sigara ve alkol kullanımı açısından hasta grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grupların sosyodemografik özellikler bakımından benzer dağılım göstermesi psikolojik değişkenler açısından elde edilen bulguların olası sosyodemografik karıştırıcı etkenlerden daha az etkilenerek yorumlanabilmesine olanak sağlamaktadır. Bu durum, gruplar arasında gözlenen farklılıkların daha güvenilir biçimde hastalıkla ilişkili faktörlere atfedilebilmesini desteklemektedir.

Çalışmamızda AÜ grubunda yaş ortalaması 36,28±14,50 yıl, KSÜ grubunda ise 34,57±12,79 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmamız yalnızca erişkin hastaları içerdiğinden, AÜ grubunda elde edilen yaş dağılımının literatürde bildirilen erişkin hasta profiliyle uyumlu olduğu görülmektedir. Melikoğlu ve ark.'nın AÜ ve AÖ tanılı 284 hastayı değerlendirdikleri çalışmada ortalama yaş 42,7±15,6 yıl olarak bildirilmiş; Sánchez-Borges ve ark. da AÜ'nün daha çok orta yaş grubundaki bireylerde görüldüğünü belirtmiştir (130,131). KSÜ grubunda saptadığımız yaş ortalaması da KÜ'nün erişkin yaş grubunda sık görüldüğünü bildiren literatür verileriyle uyumludur. Jankowska-Konsur ve ark.'nın 1091 KÜ hastasını içeren çok merkezli çalışmasında

hastaların en sık 31–40 yaş grubunda yer aldığı bildirilmiş; Özçeker ve ark.'nın erişkin KSÜ hastalarında yaptığı değerlendirmede ise ortalama yaş 40,3±13,8 yıl olarak saptanmıştır (132,133). Çalışmamızda elde edilen yaş ortalamasının bu çalışmalarla benzerlik göstermesi, hasta grubumuzun yaş özellikleri açısından literatürde tanımlanan ürtiker popülasyonunu temsil ettiğini düşündürmektedir.

Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda AÜ grubunda kadın hasta oranı %78,4, KSÜ grubunda ise %64,4 olarak saptanmıştır. Bu bulgumuz ürtiker hastalarında kadın predominansını bildiren çalışmalarla uyumludur. Güvenç ve ark.'nın erişkin AÜ hastalarını değerlendirdikleri çalışmada kadın hasta oranı %64,1 olarak bildirilmiş; Berk ve ark.'nın çalışmasında da ürtiker/AÖ tanılı hastaların %60,4'ünün kadın olduğu saptanmıştır (134,135). Çalışmamızda AÜ grubundaki kadın oranının bu çalışmalara kıyasla daha yüksek olması ise örneklem büyüklüğü, başvuru davranışlarındaki farklılıklar ve çalışmanın tek merkezli yapısı gibi faktörlerle ilişkili olabilir. KSÜ grubunda saptanan kadın ağırlıklı dağılım da literatürde bildirilen verilerle uyumludur. Fricke ve ark.'nın KÜ prevalansını değerlendiren sistematik derleme ve meta-analizinde kadınların erkeklere göre daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (14). Erişkin KÜ hastalarını değerlendiren güncel klinik-demografik bir çalışmada da kadın hasta oranı %72 olarak saptanmıştır (136). Bu veriler, çalışmamızda gözlenen kadın predominansının KÜ'nün bilinen epidemiyolojik özellikleriyle uyumlu olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda AÜ grubunda ortalama hastalık süresi 11,24±3,69 gün, KSÜ grubunda ise 46,29±45,07 ay olarak saptanmıştır. AÜ grubunda saptanan ortalama hastalık süresi, AÜ'nün çoğunlukla kısa süreli ve kendini sınırlayan klinik seyriyle uyumludur. Nitekim AÜ hastalarında yapılan çalışmalarda olguların önemli bir bölümünde semptomların ilk birkaç hafta içinde gerilediği bildirilmektedir (93). KSÜ grubunda ise hastalık süresinin ortalama 46 ayın üzerinde olması, KSÜ'nün aylar hatta yıllar sürebilen kronik seyriyle uyumludur. Literatürde de KSÜ hastalarında hastalık süresinin geniş bir aralıkta değişebildiği ve hastalığın remisyon ve alevlenmelerle dönemleriyle seyredebildiği bildirilmektedir (137).

Semptom sıklığı açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda AÜ grubunda hastaların %55,4'ünde semptomların her gün, %44,6'sında ise haftada birkaç kez görüldüğü saptanmıştır. Bu bulgu, AÜ hastalarının başvuru döneminde yüksek ve

yakın zamanlı bir semptom yüküne sahip olduğunu göstermektedir. AÜ'de semptom sıklığını doğrudan değerlendiren çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, akut dönemde ürtiker lezyonlarının gün içinde tekrarlayan ataklar şeklinde ortaya çıkabildiği ve hastaların yaşam kalitesini etkileyebildiği bilinmektedir (93).

Kronik spontan ürtiker grubunda semptom sıklığı daha heterojen bir dağılım göstermiştir. Hastaların %16,1'inde semptomlar her gün görülürken, %48,3'ünde haftada birkaç kez, %24,1'inde ayda birkaç kez ve %11,5'inde ise nadiren ortaya çıkmıştır. Uluslararası ürtiker kılavuzlarında, KÜ'nün günlük veya hemen her gün görülen semptomlarla seyredebildiği gibi, intermittan ve tekrarlayıcı bir klinik seyir de gösterebileceği belirtilmektedir (56). Benzer şekilde, Jankowska-Konsur ve ark.'nın 1091 KÜ hastasını içeren çok merkezli çalışmasında, ürtiker lezyonlarının ortaya çıkma sıklığının her gün, haftada birkaç kez, ayda birkaç kez veya daha seyrek olacak şekilde değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (132). Bu bulgular, çalışmamızda gözlenen semptom sıklığı dağılımının KÜ'nün heterojen ve dalgalı klinik seyriyle uyumlu olduğunu desteklemektedir.

Anjiyoödem öyküsü açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda AÜ grubunda hastaların %27 'sinde, KSÜ grubunda ise %34,5'inde AÖ öyküsü bulunduğu saptanmıştır. Literatürde AÜ'de AÖ sıklığının çalışmalar arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (93,130). Bu değişkenlikler; hasta seçimi, çalışma tasarımı ve AÖ'nün değerlendirilme yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda KSÜ hastalarında saptanan AÖ sıklığına benzer şekilde, Örnek ve ark. KÜ hastalarında AÖ sıklığının %33–67 arasında değiştiğini bildirmiştir. (138). Maurer ve ark. ise KSÜ hastalarının önemli bir bölümünde ürtiker plaklarına AÖ'nün eşlik ettiği ve bu durumun hastalık yükünü artırdığı vurgulamıştır (139). Bu nedenle AÖ, ürtikerde hastalık yükünü artıran önemli bir klinik özellik olarak değerlendirilmelidir.

Ürtikerde uyku bozukluğu, özellikle kaşıntı ve semptomların gece saatlerinde artış göstermesi nedeniyle sık bildirilen bir yakınmadır. Çalışmamızda hastalığa bağlı uyku bozukluğu, AÜ grubundaki hastaların %40,5'inde, KSÜ grubundaki hastaların ise %44,8'inde saptanmıştır. Literatürde ürtiker hastalarında uyku kalitesinin bozulmasının hastalık aktivitesi, kaşıntı şiddeti, yaşam kalitesinde azalma ve psikolojik etkilenim ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93,122). KSÜ grubunda uyku

bozukluğu oranının daha yüksek bulunması, hastalığın kronik ve tekrarlayıcı seyri nedeniyle semptomların uzun süre devam etmesine ve buna bağlı olarak uyku kalitesinin daha fazla etkilenmesine bağlı olabilir. Bununla birlikte, gruplar arasındaki farkın sınırlı olması, uyku bozukluğunun yalnızca kronik döneme özgü olmayıp, akut dönemde de önemli bir klinik sorun olduğunu düşündürmektedir.

Kronik spontan ürtiker grubunda hastaların %42,5'inin omalizumab tedavisi aldığı saptanmıştır. Omalizumab, AH tedaviye rağmen semptomları devam eden KSÜ hastalarında önerilen ileri basamak tedavi seçeneklerinden biridir (56). Çalışmamızda omalizumab kullanım oranının görece yüksek bulunması, hasta grubumuzun üçüncü basamak bir dermatoloji merkezinden seçilmiş olması ve bu nedenle daha dirençli ya da tedavi gereksinimi devam eden hastaların çalışmada daha fazla temsil edilmesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızın temel bulgularından biri hem AÜ hem de KSÜ grubunda durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti puanlarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmasıdır. AÜ ve KSÜ grupları arasında kaygı ve depresif belirti düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın bulgularına benzer şekilde, Emre ve Tazegül'ün KÜ hastalarında anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesini değerlendirdikleri çalışmada da durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (123). Benzer şekilde Engin ve ark. ile Kocaman Yıldırım ve ark. da kronik idiyopatik ürtiker hastalarında anksiyete ve depresif belirti ölçek puanlarının kontrollere göre yüksek bulunduğunu göstermiştir (5,140). Huang ve ark.'nın sistematik derleme ve meta-analizinde ise KÜ hastalarında anksiyete ve depresyon riskinin sağlıklı bireylere göre belirgin biçimde arttığı bildirilmiştir (55). KÜ'de uzun süreli semptom yükü, hastalığın tekrarlayıcı ve öngörülemeyen seyri, yeni atak beklentisi, uyku kalitesinde bozulma ve yaşam kalitesindeki azalma gibi faktörlerin kaygı ve depresif belirtilerin ortaya çıkmasına veya şiddetlenmesine katkıda bulunabileceği bilinmektedir (47).

Buna karşın, çalışmamızda AÜ grubunda da kaygı ve depresif belirti puanlarının yüksek bulunması dikkat çekicidir. AÜ kısa süreli bir klinik tablo olmasına rağmen, ani başlangıç göstermesi, yoğun kaşıntıya neden olması, görünür deri lezyonlarıyla seyretmesi, tetikleyicinin çoğu zaman belirlenememesi ve AÖ gelişme

olasılığı nedeniyle hastalarda belirgin bir tehdit algısı oluşturabilmektedir. Bu nedenle, AÜ atağı sırasında özellikle durumluk kaygı düzeylerinde artış görülmesi beklenen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Bulgularımız, ürtikerde kaygı ve depresif belirti yükünün yalnızca hastalık süresiyle açıklanamayacağını, psikolojik etkilenimin hastalığın erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. AÜ grubunda sürekli kaygı puanlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması da bu değerlendirmeyi desteklemektedir. Kısa süreli bir klinik tablo olmasına rağmen AÜ'de sürekli kaygı düzeylerinin yüksek bulunması, psikolojik etkilenimin yalnızca hastalığın ortaya çıkardığı bir sonuç olmayabileceğini düşündürmektedir. Psikolojik stres ve kaygının mast hücre aktivasyonu, nöroimmün mekanizmalar ve nöroendokrin yanıtlar üzerinden ürtiker patogenezine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (53). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, ürtiker ile kaygı arasındaki ilişkinin çift yönlü olabileceği; kaygının yalnızca hastalığın bir sonucu değil, aynı zamanda hastalığın ortaya çıkışını veya alevlenmesini kolaylaştıran bir etken olarak da rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu bulgu, akut dönemde yüksek sürekli kaygı düzeylerine sahip hastaların kronikleşme açısından farklı bir risk profiline sahip olabileceğini de düşündürmektedir. Ancak çalışmamızın kesitsel tasarımı nedeniyle bu ilişkinin yönü ve niteliği hakkında kesin bir yorum yapmak mümkün değildir. Sürekli kaygının kronikleşme açısından öngörü değeri taşıyıp taşımadığının ortaya konabilmesi için AÜ hastalarının uzunlamasına izlendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut ürtiker ile psikiyatrik komorbiditeler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Magen ve ark.'nın geniş ölçekli popülasyon temelli olgu-kontrol çalışmasında AÜ hastalarında anksiyete bozukluğu ve uyum bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü bildirilmiş, ancak kaygı düzeyleri psikometrik ölçeklerle ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir (54). Bu açıdan çalışmamızda AÜ hastalarında durumluk ve sürekli kaygının standart psikometrik araçlarla değerlendirilmiş olması, AÜ'de psikolojik etkilenmenin daha ayrıntılı incelenmesine katkı sunmaktadır.

Akut ürtiker grubunda hastalık aktivitesi VAS kaşıntı skoru ve ÜAS1 ile değerlendirilmiş olup VAS skoru ortalaması 6,27±1,75, ÜAS1 skoru ortalaması ise 3,73±1,17 olarak saptanmıştır. Bu değerler, hastaların önemli bir kısmında başvuru

sırasında orta-şiddetli düzeyde semptom yükü bulunduğunu göstermektedir. VAS kaşıntı skoru ile durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti puanları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca VAS puanları hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırıldığında şiddetli kaşıntı bildiren hastalarda durumluk ve sürekli kaygı puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgular, AÜ'de kaşıntı şiddeti arttıkça psikolojik etkilenmenin de belirginleşebileceğini düşündürmektedir.

Akut ürtiker, ani başlangıç gösteren ve kısa sürede yoğun kaşıntı ile yaygın ürtiker plaklarına yol açabilen bir klinik tablodur. Bu süreçte kaşıntının şiddetli olması, hastada semptomların kontrol edilemeyeceği veya daha ciddi bir tabloya ilerleyebileceği yönünde bir tehdit algısı oluşturabilir. Bu bağlamda çalışmamızda VAS skoru ile kaygı düzeyi arasında saptanan anlamlı ilişki, akut dönemde kaşıntı şiddetinin hastaların o anki psikolojik yanıtıyla yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Benzer şekilde, ÜAS1 ile durumluk kaygı arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna karşın ÜAS1 ile sürekli kaygı ve depresif belirti düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. ÜAS1'in son 24 saate ait hastalık aktivitesini yansıtması göz önüne alındığında, bu bulgu akut semptom yükünün daha çok durumluk kaygı gibi anlık ve durumsal psikolojik tepkilerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sürekli kaygı ve depresif belirtiler ise daha kalıcı psikolojik özellikleri yansıttığından, tek günlük hastalık aktivitesiyle ilişkilerinin daha sınırlı kalması beklenebilir bir bulgudur.

Akut ürtiker hastalarında hastalık aktivitesi ile kaygı ve depresif belirti düzeyleri arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Mevcut literatürde AÜ'nün anksiyete ve diğer psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceğini gösteren veriler bulunmakla birlikte, bu çalışmalarda hastalık şiddeti genellikle ÜAS1 veya VAS gibi klinik aktivite ölçütleriyle ayrıntılı olarak ilişkilendirilmemiştir (54,141). Bu nedenle çalışmamızda VAS kaşıntı skoru ve ÜAS1 ile kaygı ve depresif belirti düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmiş olması, AÜ'nün psikolojik boyutunun anlaşılmasına katkı sağlayabilecek özgün bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda KSÜ grubunda hastalık aktivitesi ÜAS7 ile hesaplanmıştır. KSÜ grubunda ortalama ÜAS7 skoru 11,56±6,71 olarak saptanmış olup bu değer, grup

genelinde hafif düzeyde hastalık aktivitesine karşılık gelmektedir. Bununla birlikte, ÜAS7 skoru ile durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti puanları arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Ayrıca ÜAS7 kategorilerine göre yapılan değerlendirmede de bu ilişki desteklenmiş olup hastalık aktivitesi arttıkça kaygı ve depresif belirti düzeylerinin de arttığı görülmüştür. Bu bulgular, KSÜ'de semptom yükü artışının yalnızca fiziksel yakınmalarla sınırlı kalmadığını, psikolojik etkilenmeyi de artırdığını göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda ÜAS7'nin sürekli kaygı ile olan ilişkinin durumluk kaygıya göre daha güçlü olduğu saptanmıştır. Bu durum, son bir haftaya ait hastalık aktivitesinin anlık duygusal tepkilerden ziyade daha kalıcı kaygı özellikleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde de KSÜ'de hastalık aktivitesi ile kaygı ve depresif belirti düzeyleri arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Göçer Gürok ve ark.'nın KSÜ hastalarında yaptıkları çalışmada ÜAS7 skoru ile durumluk ve sürekli kaygı puanları arasında pozitif korelasyon saptanmış ve ÜAS7'nin sürekli kaygı ile olan ilişkisinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (142). Tat'ın çalışmasında ise ÜAS7 ile Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HADS) anksiyete puanı arasında pozitif ilişki saptanmış olması, farklı bir kaygı ölçeği kullanılmış olsa da hastalık aktivitesi ile kaygı düzeyi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (6). Öğütcü ve ark.'nın çalışmasında ise ÜAS7 skoru ile BDE ve BAE puanları arasında pozitif korelasyon bulunmuş; hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda depresyon ve anksiyete puanlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (143).

Kronik spontan ürtiker grubunda ortalama DLQI puanı 7,62±3,88 olarak saptanmış olup bu değer yaşam kalitesinin orta düzeyde etkilendiğini göstermektedir. ÜAS7 ile DLQI arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu bulgu, ASSURE-CSU çalışmasının KSÜ hastalarında yaşam kalitesinin belirgin şekilde etkilendiği ve bu etkilenmenin hastalık aktivitesi arttıkça belirginleştiği sonucuyla uyumludur (2). Ayrıca Stull ve ark. ile Emre ve Tazegül'ün KSÜ hastalarında yaptıkları çalışmada da hastalık aktivitesi ile yaşam kalitesi bozulması arasında pozitif ilişki bildirilmiştir (123,144). Bu sonuçlar, KSÜ'de yaşam kalitesi bozulmasının yalnızca hastalığın varlığıyla değil, semptom aktivitesinin düzeyiyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Ayrıca çalışmamızda DLQI puanları ile durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti puanları arasında da pozitif yönde anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgu, literatürdeki çalışmalar tarafından da desteklenmektedir. Oles-Krykowska ve ark., KSÜ'de tekrarlayan ürtiker plakları ve AÖ'nün dış görünüm, günlük aktivite, emosyonel durum ve sosyal aktiviteler üzerinde olumsuz etkiler oluşturabildiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada yaşam kalitesindeki bozulmanın hem durumluk hem de sürekli kaygı düzeyleriyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (145). Choi ve ark. da KSÜ hastalarında kaygı ve depresif belirtilerin sık olduğunu ve bu psikolojik belirti düzeylerinin yaşam kalitesiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (121). Bu sonuçlar, KSÜ'de hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve psikolojik etkilenimin birbirinden bağımsız süreçler olmadığını düşündürmektedir. Hastalık aktivitesi arttıkça yaşam kalitesi bozulmakta, yaşam kalitesindeki bozulma ise kaygı ve depresif belirti düzeylerindeki artışla birlikte seyretmektedir. Kaygı ve depresif belirtiler hastalık algısını, kaşıntıya odaklanmayı ve yaşam kalitesi etkilenimini artırabileceği gibi; artan semptom yükü ve yaşam kalitesi bozulma da psikolojik belirtilerin belirginleşmesine katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda elde edilen bir diğer bulgu, omalizumab kullanan KSÜ hastalarında ÜAS7 ve DLQI puanlarının omalizumab kullanmayan hastalara göre daha düşük bulunmasıdır. Omalizumab tedavisinin genellikle AH tedavisine yeterli yanıt vermeyen, daha dirençli hastalarda tercih edildiği göz önünde bulundurulduğunda, bu grupta daha düşük ÜAS7 ve DLQI puanlarının saptanmış olması dikkat çekicidir. Bu bulgu, omalizumab tedavisinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkileriyle ilişkili olabilir. Finlay ve ark., ASTERIA I, ASTERIA II ve GLACIAL çalışmalarının verilerini değerlendirerek omalizumab tedavisinin KSÜ hastalarında DLQI skorlarında anlamlı ve klinik olarak önemli iyileşme sağladığını bildirmiştir (146). Türkiye'den bildirilen gerçek yaşam verilerinde de omalizumab tedavisi sonrası DLQI skorlarında belirgin azalma saptanmış olup bu bulgular çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur (147).

Bunun yanı sıra çalışmamızda omalizumab tedavisi alan hastalarda kaygı ve depresif belirti puanlarının da daha düşük olduğu saptanmıştır. Omalizumab kullanan hastalarda gözlenen bu durum, daha iyi semptom kontrolüne bağlı kaşıntının azalması, atak beklentisinin hafiflemesi ve uyku ile günlük işlevselliğin iyileşmesi gibi

faktörlerle ilişkili olabilir. Nitekim Tan ve ark.'nın sistematik derleme ve meta-analizinde KSÜ hastalarında omalizumab tedavisi sonrası anksiyete ve depresyon skorlarında azalma olduğu bildirilmiştir (148). Can ve ark. da omalizumab tedavisi alan KSÜ hastalarında tedavi sonrası BDE skorlarında anlamlı azalma saptamış; Diluvio ve ark. ise omalizumab tedavisi sonrası DLQI skorlarıyla birlikte anksiyete skorlarında da düzelme olduğunu bildirmiştir (149,150). Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, omalizumab ile sağlanan etkin semptom kontrolünün yalnızca deri bulgularıyla sınırlı kalmayıp kaygı ve depresif belirti yükündeki azalmayla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte çalışmamızın kesitsel tasarımı, omalizumab tedavisi öncesi hastalık aktivitesinin bilinmemesi ve tedavi süresi ile tedavi yanıtının ayrı ayrı değerlendirilememiş olması nedeniyle, bu bulguların doğrudan tedavi etkisi olarak yorumlanması mümkün değildir. Konunun daha net ortaya konabilmesi için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hem AÜ hem de KSÜ'de AÖ öyküsü olan hastalarda kaygı ve depresif belirti puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. AÖ, ürtiker hastalarında hastalığın daha ciddi ve tehdit edici algılanmasına yol açabilen önemli bir klinik özelliktir. Özellikle yüz, dudak ve göz kapağı gibi görünür bölgelerde gelişen şişlikler dış görünümle ilişkili kaygıyı artırabilirken, orofarengeal tutulum olasılığı da solunum yolu güvenliği açısından endişe yaratarak psikolojik etkilenmeyi artırabilmektedir.

Literatürde de AÖ'nün ürtikerde yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve hastalık yükünü artıran önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir. Sussman ve ark.'nın ASSURE-CSU verilerini değerlendirdikleri çalışmada, AÖ'sü olan KSÜ hastalarında yaşam kalitesi, günlük aktiviteler, iş gücü kaybı ve sağlık hizmeti kullanımı üzerindeki olumsuz etkinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (151). AÖ ile kaygı düzeyleri arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. Bu kapsamda Badura-Brzoza ve Brzoza'nın çalışmasında, KSÜ hastalarında AÖ varlığının daha düşük tutarlılık duygusu düzeyleriyle ilişkili olduğu, tutarlılık duygusu düzeyleri azaldıkça ise kaygı düzeyi puanlarının arttığı bildirilmiştir (152).

Çalışmamızda, hem AÜ hem de KSÜ hastalarında uyku bozukluğu bildirenlerde kaygı ve depresif belirti puanlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Uyku kalitesindeki bozulma gündüz yorgunluğu, dikkat ve konsantrasyon güçlüğü, irritabilite, işlevsellikte azalma ve psikolojik dayanıklılıkta zayıflamaya yol açarak

hastalık yükünü artırabilmektedir (122). Ayrıca yetersiz veya bölünmüş uyku, hastaların semptomlara yönelik farkındalığını artırarak hastalığın daha şiddetli algılanmasına ve kaygı düzeylerinin yükselmesine katkıda bulunabilir. Bu bulgumuz literatürdeki verilerle de uyumludur. Özdemir Çetinkaya ve ark., kötü uyku kalitesine sahip KSÜ hastalarında ÜAS7, depresif belirti, anksiyete ve yaşam kalitesi skorlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (153). Sánchez-Díaz ve ark. ise kötü uyku kalitesinin daha kötü hastalık kontrolü, daha düşük yaşam kalitesi ve artmış anksiyete-depresyon riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (122). Bununla birlikte çalışmamızda uyku bozukluğu hasta beyanına dayalı olarak değerlendirilmiş olup uyku kalitesi geçerlik ve güvenirliği gösterilmiş bir ölçek ile incelenmemiştir. Bu durum bulgunun bulguların yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda AÜ hastalarında kadın ve erkekler arasında durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. KSÜ grubunda ise kadın hastalarda hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi etkilenimi ve kaygı puanları sayısal olarak daha yüksek izlenmekle birlikte, bu farklılık istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Literatürde KSÜ'nün kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte, cinsiyetin kaygı, depresif belirti ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisine ilişkin sonuçlar değişkenlik göstermektedir (6,154). Bu bulgu, çalışmamızda psikolojik etkilenimin cinsiyetten ziyade hastalık aktivitesi, semptom yükü, AÖ, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesi etkilenimi gibi klinik değişkenlerle daha yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Medeni durum açısından değerlendirildiğinde, AÜ grubunda evli ve evli olmayan hastalar arasında durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti puanları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. KSÜ grubunda ise durumluk kaygı, depresif belirti ve yaşam kalitesi puanları evli ve evli olmayan hastalar arasında benzer bulunurken, evli olmayan hastalarda sürekli kaygı puanlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sınırlı fark, evli olmayan KSÜ hastalarında sosyal desteğin azalması ve hastalıkla baş etme sürecinde yaşanan güçlüklerle ilişkili olabilir. Genel olarak değerlendirildiğinde, medeni durumun psikolojik etkilenim üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu görülmektedir. KSÜ grubunda saptanan sürekli kaygı

düzeylerindeki farklılığın ise daha geniş örneklemli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle tek merkezli ve kesitsel tasarımı nedeniyle elde edilen bulguların genellenebilirliği ve değişkenler arasındaki nedensel ilişkilerin değerlendirilmesi sınırlıdır. Bu nedenle kaygı ve depresif belirti düzeylerinin ürtikerin bir sonucu mu, hastalık öncesinde var olan bir psikolojik yatkınlığın göstergesi mi olduğu ya da hastalıkla karşılıklı etkileşim içinde bulunup bulunmadığı kesin olarak ortaya konulamamaktadır. Özellikle AÜ grubunda saptanan yüksek kaygı düzeylerinin hastalığın ilerleyen dönemdeki seyri ve kronikleşme ile ilişkisini değerlendirebilmek için uzunlamasına prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca psikolojik değerlendirmede kullanılan ölçeklerin öz bildirim esasına dayanması, yapılandırılmış psikiyatrik görüşme yapılmamış olması ve bazı klinik değişkenlerin hasta beyanına göre değerlendirilmesi sonuçların yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Son olarak AÜ'de hastalık aktivitesini değerlendirmede KÜ'de kullanılan ÜAS7'ye benzer, standardize edilmiş ve yaygın kullanılan bir ölçüm aracının bulunmaması çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır.

Buna karşın çalışmamızın önemli güçlü yönleri bulunmaktadır. AÜ, KSÜ ve sağlıklı kontrol gruplarının birlikte değerlendirilmesi, psikolojik etkilenimin karşılaştırmalı olarak incelenmesine olanak sağlamıştır. Ayrıca hem durumluk hem de sürekli kaygının değerlendirilmesi, özellikle AÜ'de psikolojik etkilenimin daha ayrıntılı incelenmesini mümkün kılmıştır. Hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve psikolojik belirti düzeylerinin birlikte ele alınması da ürtiker hastalarında klinik ve psikolojik yük arasındaki ilişkinin daha bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesine katkı sağlamıştır.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada AÜ ve KSÜ hastalarında hastalık aktivitesi ile durumluk kaygı, sürekli kaygı, depresif belirti düzeyleri ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya 74 AÜ hastası, 87 KSÜ hastası ve 88 sağlıklı birey dahil edilmiştir.
2. Hem AÜ hem de KSÜ grubunda durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ve iki hasta grubu arasında ise bu parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. AÜ ve KÜ'nün aynı klinik spektrumun süreye göre ayrılan farklı görünümleri olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu bulgu ürtikerde psikolojik etkilenimin hastalık süresinden bağımsız olarak ortaya çıkabildiğini düşündürmektedir.
3. AÜ grubunda yalnızca durumluk kaygı değil, sürekli kaygı düzeyleri de sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, AÜ hastalarında psikolojik etkilenmenin yalnızca hastalığın akut stresine bağlı olmayabileceğini ve bazı bireylerde önceden var olan kaygı özelliklerinin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
4. Hastalık aktivitesi açısından AÜ grubunda VAS kaşıntı skoru ve ÜAS1 ile durumluk kaygı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanırken, KSÜ grubunda ÜAS7 ile durumluk kaygı, sürekli kaygı ve depresif belirti düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Ayrıca KSÜ grubunda yaşam kalitesi bozuldukça hastalık aktivitesi, kaygı ve depresif belirti düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, ürtikerde hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve psikolojik etkilenimin birbiriyle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.
5. KSÜ grubunda omalizumab tedavisi alan hastalarda hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi etkilenimi ve kaygı ile depresif belirti düzeylerinin omalizumab tedavisi almayan hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgu, KSÜ'de daha iyi hastalık kontrolünün daha düşük psikolojik belirti yükü ve daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
6. Her iki hasta grubunda da AÖ öyküsü olan ve uyku bozukluğu bildiren hastalarda kaygı ve depresif belirti puanlarının daha yüksek bulunması, bu klinik özelliklerin ürtikerde psikolojik yükü artıran önemli faktörler arasında yer alabileceğini

düşündürmektedir. Buna karşın cinsiyet, eğitim düzeyi ve medeni durum gibi sosyodemografik etkenlerin psikolojik belirti düzeyleri ile anlamlı bir ilişki göstermediği bulunmuştur.

7. Sonuç olarak, ürtiker hastalarında psikolojik etkilenim hem akut hem de kronik dönemde belirgin olup hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve psikolojik belirti yükü birbiriyle etkileşim içinde ilerleyen süreçler olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle ürtiker hastalarının değerlendirilmesinde yalnızca dermatolojik bulguların değil, kaygı ve depresif belirti düzeyleri ile yaşam kalitesinin de birlikte ele alındığı bütüncül bir yaklaşımın benimsenmesi önem taşımaktadır.
8. Özellikle AÜ grubunda saptanan yüksek sürekli kaygı düzeyinin hastalığın kronikleşmesi açısından öngörü değeri taşıyıp taşımadığının belirlenebilmesi için AÜ hastalarının uzunlamasına izlendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA^{2}LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022 Mar 1;77(3):734–66. doi:10.1111/ALL.15090 PubMed PMID: 34536239.
2. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. Allergy. 2017 Dec 1;72(12):2005–16. doi:10.1111/ALL.13209 PubMed PMID: 28543019.
3. Weldon D. Quality of life in patients with urticaria and angioedema: Assessing burden of disease. Allergy Asthma Proc. 2014 Jan;35(1):4–9. doi:10.2500/aap.2014.35.3713 PubMed PMID: 24433591.
4. Gonçalo M, Gimenéz-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. Br J Dermatol. 2021 Feb 1;184(2):226–36. doi:10.1111/BJD.19561 PubMed PMID: 32956489.
5. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Özdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Jan;22(1):36–40. doi:10.1111/J.1468-3083.2007.02324.X PubMed PMID: 18181971.
6. Tat TS. Higher Levels of Depression and Anxiety in Patients with Chronic Urticaria. Med Sci Monit. 2019;25:115–20. doi:10.12659/MSM.912362 PubMed PMID: 30609422.
7. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. Clin Dermatol. 2014;32(3):420–3. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.11.009 PubMed PMID: 24767190.
8. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. Int Arch Allergy Immunol. 2020 May 1;181(5):321–33. doi:10.1159/000507218 PubMed PMID: 32224621.
9. Peck G, Hashim MJ, Shaughnessy C, Muddasani S, Elsayed NA, Fleischer AB. Global Epidemiology of Urticaria: Increasing Burden among Children, Females and Low-income Regions. Acta Derm Venereol. 2021 Apr 1;101(4). doi:10.2340/00015555-3796 PubMed PMID: 33847367.
10. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C, et al. S3 Guideline Urticaria. Part 1: Classification and diagnosis of urticaria – German-language adaptation of the international S3 Guideline. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 2023 Jan 1;21(1):81–93. doi:10.1111/DDG.14906;ISSUE:ISSUE:DOI PubMed PMID: 36721941.
11. Jadhav R, Alcala E, Sirota S, Capitman J. Risk Factors for Acute Urticaria in Central California. Int J Environ Res Public Health. 2021 Apr 1;18(7). doi:10.3390/IJERPH18073728 PubMed PMID: 33918433.

12. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. Nat Rev Dis Primers. 2022 Dec 1;8(1). doi:10.1038/s41572-022-00389-z PubMed PMID: 36109590.
13. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye ürtiker tani ve tedavi kilavuzu-2016. Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi. 2016;50(3):82–98. doi:10.4274/turkderm.22438
14. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. Allergy. 2020 Feb 1;75(2):423–32. doi:10.1111/ALL.14037 PubMed PMID: 31494963.
15. Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: Review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. Postgrad Med. 2015 Jan 1;127(6):565–70. doi:10.1080/00325481.2015.1045817 PubMed PMID: 25959894.
16. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. World Allergy Organization Journal. 2012;5(11):125–47. doi:10.1097/WOX.0b013e3182758d6c
17. Seo JH, Kwon JW. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. Korean J Intern Med. 2019 Mar 1;34(2):418–25. doi:10.3904/KJIM.2017.203 PubMed PMID: 29742892.
18. Comert S, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. Allergol Immunopathol (Madr). 2013 Jul;41(4):239–45. doi:10.1016/J.ALLER.2012.05.007 PubMed PMID: 23041256.
19. Huang SW. Acute urticaria in children. Pediatr Neonatol. 2009 Jun;50(3):85–7. doi:10.1016/S1875-9572(09)60041-3 PubMed PMID: 19579753.
20. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. Front Immunol. 2019;10(MAR). doi:10.3389/FIMMU.2019.00627 PubMed PMID: 30984191.
21. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2022 Jun 1;149(6):1819–31. doi:10.1016/J.JACI.2022.04.010 PubMed PMID: 35667749.
22. Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM, Guzman-Avilan RI, Canseco-Villarreal JI, Arias-Cruz A. Chronic urticaria and thyroid pathology. World Allergy Organ J. 2020 Mar 1;13(3). doi:10.1016/J.WAOJOU.2020.100101 PubMed PMID: 32180891.
23. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Oct;4(5):387–96. doi:10.1097/00130832-200410000-00010 PubMed PMID: 15349038.
24. Brockow K. Time for more clinical research on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis. Clin Exp Allergy. 2013 Jan;43(1):5–7. doi:10.1111/CEA.12051 PubMed PMID: 23278875.

25. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema--a dangerous new epidemic. Acta Derm Venereol. 2014;94(3):260–4. doi:10.2340/00015555-1760 PubMed PMID: 24285044.
26. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychological Stress and Chronic Urticaria: A Neuro-immuno-cutaneous Crosstalk. A Systematic Review of the Existing Evidence. Clin Ther. 2020 May 1;42(5):771–82. doi:10.1016/J.CLINTHERA.2020.03.010 PubMed PMID: 32360096.
27. Muñoz-Estrada VF, Maldonado-Domínguez ED. [Acute urticaria]. Rev Alerg Mex. 2024 Jul 1;71(3):189–204. doi:10.29262/RAM.V71I3.1364 PubMed PMID: 39625800.
28. Gilfillan AM, Tkaczyk C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. Nat Rev Immunol. 2006 Mar;6(3):218–30. doi:10.1038/NRI1782 PubMed PMID: 16470226.
29. Criado PR, Fachini R, Criado J, Miot HA, Martinez B, Abdalla Z, et al. Chronic spontaneous urticaria: update on pathogenesis and therapeutic implications. An Bras Dermatol. 2025 Sep 1;100(5):501198. doi:10.1016/J.ABD.2025.501198 PubMed PMID: 40845419.
30. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. J Invest Dermatol. 2008;128(8):1956–63. doi:10.1038/JID.2008.55 PubMed PMID: 18356810.
31. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan 1;8(1):318-325.e5. doi:10.1016/J.JAIP.2019.08.025 PubMed PMID: 31472293.
32. Asero R, Marzano A V., Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Cugno M. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Immunol. 2020 Jun 1;200(3):242–9. doi:10.1111/CEI.13428 PubMed PMID: 32115683.
33. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, Bizjak M, Terhorst-Molawi D, Košnik M, et al. Cold urticaria - What we know and what we do not know. Allergy. 2021 Apr 1;76(4):1077–94. doi:10.1111/ALL.14674 PubMed PMID: 33249577.
34. De Dios-Velázquez Á, González-De Arriba M, Beteta-Gorriti V, Macías E, Campanón-Toro V, Dávila I. Effectiveness of omalizumab in severe solar urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Mar 1;116(3):260–2. doi:10.1016/J.ANAI.2015.12.023 PubMed PMID: 26803538.
35. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Sakabe JI, Kabashima-Kubo R, Hino R, et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. J Invest Dermatol. 2014;134(1):276–9. doi:10.1038/JID.2013.244 PubMed PMID: 23748235.
36. Liu Z, Al-Quran L, Tong J, Cao X. Analysis of clinical features and inflammatory-related molecules with the disease in acute infectious urticaria. Arch Dermatol Res. 2023 Sep 1;315(7):1915–25. doi:10.1007/S00403-023-02564-Y PubMed PMID: 36853509.
37. Başkan EB, Türker T, Gülten M, Tunali S. Lack of correlation between Helicobacter pylori infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. Int J Dermatol. 2005 Dec;44(12):993–5. doi:10.1111/J.1365-4632.2005.02280.X PubMed PMID: 16409261.

38. Oliver ET, Saini SS. Chronic Spontaneous Urticaria: Etiology and Pathogenesis. Immunol Allergy Clin North Am. 2024 Aug 1;44(3):421–38. doi:10.1016/j.iac.2024.03.002 PubMed PMID: 38937007.
39. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. Allergy. 2014;69(6):683–91. doi:10.1111/ALL.12389 PubMed PMID: 24673528.
40. Farres MN, Refaat M, Melek NA, Ahmed EE, Shamseldine MG, Arafa NA. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. Allergol Immunopathol (Madr). 2015 Mar 1;43(2):162–7. doi:10.1016/J.ALLER.2014.04.002 PubMed PMID: 25088671.
41. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. 2020 Mar 1;75(3):561–75. doi:10.1111/ALL.14032 PubMed PMID: 31469167.
42. Kühn H, Kolkhir P, Babina M, Düll M, Frischbutter S, Fok JS, et al. Mas-related G protein-coupled receptor X2 and its activators in dermatologic allergies. J Allergy Clin Immunol. 2021 Feb 1;147(2):456–69. doi:10.1016/J.JACI.2020.08.027 PubMed PMID: 33071069.
43. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. Immunol Rev. 2018 Mar 1;282(1):232–47. doi:10.1111/IMR.12632 PubMed PMID: 29431202.
44. Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. Dermatol Ther. 2009 Nov;22 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.1111/J.1529-8019.2009.01268.X PubMed PMID: 19891688.
45. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. Allergy. 2016 Jun 1;71(6):780–802. doi:10.1111/ALL.12884 PubMed PMID: 26991006.
46. Kulthanan K, Ungprasert P, Tapechum S, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, Munprom K, et al. Vibratory Angioedema Subgroups, Features, and Treatment: Results of a Systematic Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Feb 1;9(2):971–84. doi:10.1016/J.JAIP.2020.09.009 PubMed PMID: 32961312.
47. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Allergy. 2019;9(1). doi:10.1186/S13601-019-0278-3 PubMed PMID: 31462988.
48. Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the “brain-skin connection.” Trends Immunol. 2006 Jan;27(1):32–9. doi:10.1016/J.IT.2005.10.002 PubMed PMID: 16269267.
49. Yang S, Chen L, Zhang H, Song Y, Wang W, Hu Z, et al. Beyond the itch: the complex interplay of immune, neurological, and psychological factors in chronic urticaria. J Neuroinflammation. 2025 Dec 1;22(1). doi:10.1186/S12974-025-03397-4 PubMed PMID: 40069822.

50. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res. 2002 Oct 1;53(4):865–71. doi:10.1016/S0022-3999(02)00429-4 PubMed PMID: 12377295.
51. Kim JE, Cho BK, Cho DH, Park HJ. Expression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in common skin diseases: evidence of its association with stress-related disease activity. Acta Derm Venereol. 2013;93(4):387–93. doi:10.2340/00015555-1557 PubMed PMID: 23462974.
52. Tomaszewska K, Słodka A, Tarkowski B, Zalewska-Janowska A. Neuro-Immuno-Psychological Aspects of Chronic Urticaria. J Clin Med. 2023 May 1;12(9). doi:10.3390/JCM12093134 PubMed PMID: 37176575.
53. Xiang YK, Türk M, Ojeda IC, Elieh-Ali-Komi D, Salman A, Kocatürk E. Psychological Stress and Urticaria: Pathophysiologic and Therapeutic Updates. Current Treatment Options in Allergy 2024 11:4. 2024 Sep 20;11(4):194–210. doi:10.1007/S40521-024-00375-8
54. Magen E, Merzon E, Ashkenazi S, Weizman A, Manor I, Magen I, et al. Anxiety and nonpsychotic mental disorders in acute urticaria. Brain Behav Immun Health. 2025 Oct 1;48:101088. doi:10.1016/J.BBIH.2025.101088 PubMed PMID: 40896412.
55. 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 Feb 27;7. doi:10.3389/FMED.2020.00039 PubMed PMID: 32175322.
56. Zuberbier T, Abdul Hameed Ansari Z, Abdul Latiff AH, Abuzakouk MM, Agcaoili-De Jesus MS, Agondi RC, et al. The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. Allergy. 2026;0:1–51. doi:10.1111/ALL.70210
57. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. J Am Acad Dermatol. 2018 Oct 1;79(4):599–614. doi:10.1016/J.JAAD.2018.01.020 PubMed PMID: 30241623.
58. Sánchez J, Pite H, Gómez RM, Ansotegui IJ, Canonica GW, Dávila I, et al. Chronic spontaneous urticaria remission definition and therapy stepping down: World Allergy Organization position paper. J Allergy Clin Immunol. 2025 Mar 1;155(3):1050-1056.e2. doi:10.1016/J.JACI.2024.11.039 PubMed PMID: 39732405.
59. Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: A systematic review of treatment options. J Allergy Clin Immunol. 2018 May 1;141(5):1726–34. doi:10.1016/J.JACI.2018.01.031 PubMed PMID: 29438771.
60. Dice JP. Physical urticaria. Immunol Allergy Clin North Am. 2004 May;24(2):225–46. doi:10.1016/j.iac.2004.01.005 PubMed PMID: 15120149.
61. Taşkapan O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Jan;20(1):58–62. doi:10.1111/J.1468-3083.2005.01372.X PubMed PMID: 16405609.
62. Pozderac I, Lugović-Mihić L, Artuković M, Stipić-Marković A, Kuna M, Ferček I. Chronic inducible urticaria: Classification and prominent features of physical and non-physical types.

Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2020;29(3):141–8. doi:10.15570/ ACTAAPA. 2020. 29 PubMed PMID: 32975301.

63. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. Clin Exp Dermatol. 2007 May;32(3):241–5. doi:10.1111/J.1365-2230.2007.02376.X PubMed PMID: 17355280.
64. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. Pediatrics. 2004;113(4). doi:10.1542/PEDS.113.4.E313 PubMed PMID: 15060259.
65. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. Br J Dermatol. 2016 Sep 1;175(3):473–8. doi:10.1111/BJD.14543 PubMed PMID: 26973062.
66. Lawlor F, Black AK. Delayed pressure urticaria. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24(2):247–58. doi:10.1016/j.iac.2004.01.006 PubMed PMID: 15120150.
67. Du-Thanh A, Debu A, Lalheve P, Guillot B, Dereure O, Peyron JL. Solar urticaria: a time-extended retrospective series of 61 patients and review of literature. Eur J Dermatol. 2013 Mar;23(2):202–7. doi:10.1684/EJD.2013.1933 PubMed PMID: 23587746.
68. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Jan;26(1):114–6. doi:10.1111/J.1468-3083.2011.04017.X PubMed PMID: 21371134.
69. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. Clin Auton Res. 2018 Feb 1;28(1):103–13. doi:10.1007/S10286-017-0418-6 PubMed PMID: 28382552.
70. Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic Urticaria with Anaphylaxis: An Underrecognized Clinical Entity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Mar 1;4(2):284–91. doi:10.1016/J.JAIP. 2015.09.021 PubMed PMID: 26619922.
71. Bhatia R, Alikhan A, Maibach HI. CONTACT URTICARIA: PRESENT SCENARIO. Indian J Dermatol. 2009 Jul 1;54(3):264. doi:10.4103/0019-5154.55639 PubMed PMID: 20161861.
72. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. J Asthma Allergy. 2016 Nov 29;9:209. doi:10.2147/JAA.S91505 PubMed PMID: 27942227.
73. Maurer M, Bonnekoh H, Grekowitz E, Kiefer L, Munoz M, Pereira MP, et al. An algorithm for the diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria, 2024 update. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2024 Sep 1;79(9):2573–6. doi:10.1111/ALL. 16250 PubMed PMID: 39056446.
74. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(5):1270-1277.e66. doi:10.1016/J.JACI.2014.02.036 PubMed PMID: 24766875.
75. Ben-Shoshan M, Kanani A, Kalicinsky C, Watson W. Urticaria. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2024 20:3. 2024 Dec 9;20(3):64-. doi:10.1186/s13223-024-00931-6

76. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria—What to Test and Why. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 Jun 1;9(6):2274–83. doi:10.1016/J.JAIP.2021.03.049 PubMed PMID: 33857657.
77. Kolkhir P, Kovalkova E, Chernov A, Danilycheva I, Krause K, Sauer M, et al. Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Nov 1;9(11):4138-4146.e8. doi:10.1016/J.JAIP.2021.07.043 PubMed PMID: 34363991.
78. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Jun 1;29 Suppl 3(S3):38–44. doi:10.1111/JDV.13200 PubMed PMID: 26053294.
79. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Oct 1;29(10):2043–5. doi:10.1111/JDV.12739 PubMed PMID: 25266078.
80. Muñoz M, Kiefer LA, Pereira MP, Bizjak M, Maurer M. New insights into chronic inducible urticaria. Curr Allergy Asthma Rep. 2024 Aug 1;24(8):457–69. doi:10.1007/S11882-024-01160-Y PubMed PMID: 39028396.
81. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. J Am Acad Dermatol. 1993;29(6):954–8. doi:10.1016/0190-9622(93)70273-V PubMed PMID: 8245260.
82. Hide M, Hiragun M, Hiragun T. Diagnostic tests for urticaria. Immunol Allergy Clin North Am. 2014 Feb;34(1):53–72. doi:10.1016/J.IAC.2013.09.009 PubMed PMID: 24262689.
83. Haas N, Toppe E, Henz BM. Microscopic morphology of different types of urticaria. Arch Dermatol. 1998;134(1):41–6. doi:10.1001/ARCHDERM.134.1.41 PubMed PMID: 9449908.
84. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. Br J Dermatol. 2014 Sep 1;171(3):505–11. doi:10.1111/BJD.12991 PubMed PMID: 24665899.
85. Marzano AV, Maronese CA, Genovese G, Ferrucci S, Moltrasio C, Asero R, et al. Urticarial vasculitis: Clinical and laboratory findings with a particular emphasis on differential diagnosis. J Allergy Clin Immunol. 2022 Apr 1;149(4):1137–49. doi:10.1016/J.JACI.2022.02.007 PubMed PMID: 35396080.
86. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: an entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Apr 1;34(4):685–90. doi:10.1111/JDV.15984 PubMed PMID: 31562783.
87. Bonnekoh H, Krause K, Kolkhir P. Chronic recurrent wheals - If not chronic spontaneous urticaria, what else? Allergol Select. 2023 Jan 1;7(1):41–50. doi:10.5414/ALX02375E PubMed PMID: 36644011.

88. Giménez-Arnau AM, Manzanares N, Podder I. Recent updates in urticaria. Med Clin (Barc). 2023 Nov 24;161(10):435–44. doi:10.1016/J.MEDCLI.2023.06.026 PubMed PMID: 37537021.
89. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015 Jan 1;15(3):220–6. doi:10.1097/ACI.0000000000000163 PubMed PMID: 25899695.
90. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. Allergy. 2018 Jan 1;73(1):251–5. doi:10.1111/ALL.13271 PubMed PMID: 28815631.
91. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. Allergy. 2013 Sep 1;68(9):1185–92. doi:10.1111/ALL.12209 PubMed PMID: 23919330.
92. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, Metz M, Hawro T, Zuberbier T, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. J Allergy Clin Immunol. 2017 Dec 1;140(6):1710-1713.e11. doi:10.1016/J.JACI.2017.04.050 PubMed PMID: 28625805.
93. Kulthanan K, Chiawsirikajorn Y, Jiamton S. Acute Urticaria: Etiologies, Clinical Course and Quality of Life. Asian Pac J Allergy Immunol. 2008;26:1–9.
94. Bernstein JA, Giménez-Arnau A, Maurer M, Staubach P, Barbier N, Hua E, et al. Why a Complete Response Is the Treatment Aim in Chronic Spontaneous Urticaria. J Clin Med. 2023 May 1;12(10). doi:10.3390/JCM12103561 PubMed PMID: 37240667.
95. Akoglu G, Atakan N, Çakır B, Kalayci O, Hayran M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. Arch Dermatol Res. 2012;304(4):257–62. doi:10.1007/S00403-011-1203-3 PubMed PMID: 22200952.
96. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010 Aug;10(4):362–9. doi:10.1097/ACI.0B013E32833C79D7 PubMed PMID: 20610979.
97. Aleksandraviciute L, Malinauskiene L, Cerniauskas K, Chomiciene A. Plasmapheresis: Is it a potential alternative treatment for chronic urticaria? Open Medicine. 2021 Jan 1;17(1):113. doi:10.1515/MED-2021-0399 PubMed PMID: 35071772.
98. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, Van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. Allergy. 2010 Apr;65(4):459–66. doi:10.1111/J.1398-9995.2009.02325.X PubMed PMID: 20146728.
99. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2016 Dec 1;175(6):1153–65. doi:10.1111/BJD.14768 PubMed PMID: 27237730.

100. Kim MA, Choi JH, Shin YS, Park HS, Ye YM. Efficacy of Second-Line Treatments in Chronic Urticaria Refractory to Standard Dose Antihistamines. Allergy Asthma Immunol Res. 2023 Jul 1;15(4):496–511. doi:10.4168/AAIR.2023.15.4.496 PubMed PMID: 37153977.
101. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. Allergy. 2009 Apr;64(4):605–12. doi:10.1111/J.1398-9995.2008.01913.X PubMed PMID: 19133920.
102. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenéz-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med. 2013 Mar 7;368(10):924–35. doi:10.1056/NEJMOA1215372 PubMed PMID: 23432142.
103. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. Clin Rev Allergy Immunol. 2020 Aug 1;59(1):38. doi:10.1007/S12016-020-08794-6 PubMed PMID: 32418171.
104. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. JAMA Dermatol. 2019 Jan 1;155(1):29–38. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2018.3447 PubMed PMID: 30427977.
105. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(3). doi:10.1016/J.JACI.2011.06.010 PubMed PMID: 21762974.
106. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar 1;139(3):1059-1061.e1. doi:10.1016/J.JACI.2016.07.047 PubMed PMID: 27838346.
107. 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(3):288–90. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2013.8705 PubMed PMID: 24477320.
108. Maurer M, Casale TB, Saini SS, Ben-Shoshan M, Giménez-Arnau AM, Bernstein JA, et al. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. J Allergy Clin Immunol. 2024 Jul 1;154(1):184–94. doi:10.1016/J.JACI.2024.01.028 PubMed PMID: 38431226.
109. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2486–96. doi:10.1056/NEJMOA1804092 PubMed PMID: 29782217.
110. Maurer M, Berger W, Giménez-Arnau A, Hayama K, Jain V, Reich A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2022 Dec 1;150(6):1498-1506.e2. doi:10.1016/J.JACI.2022.08.027 PubMed PMID: 36096203.

111. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Mar 1;6(2):586–99. doi:10.1016/J.JAIP.2017.07.017 PubMed PMID: 28916431.
112. Rayner DG, Liu M, Chu AWL, Chu X, Guyatt GH, Oykhman P, et al. Leukotriene receptor antagonists as add-on therapy to antihistamines for urticaria: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Allergy Clin Immunol. 2024 Oct 1;154(4):996–1007. doi:10.1016/J.JACI.2024.05.026 PubMed PMID: 38852861.
113. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria "beyond" guidelines: a practical algorithm. Clin Exp Allergy. 2017 Jun 1;47(6):710–8. doi:10.1111/CEA.12944 PubMed PMID: 28452145.
114. Sand FL, Thomsen SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. J Allergy (Cairo). 2013 Sep 18;2013:130905. doi:10.1155/2013/130905 PubMed PMID: 24167521.
115. Beissert S, Ständer H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. J Am Acad Dermatol. 2000 Jun;42(6):1030–2. doi:10.1016/S0190-9622(00)90299-8 PubMed PMID: 10827409.
116. Craske MG, Stein MB. Anxiety. Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):3048–59. doi:10.1016/S0140-6736(16)30381-6 PubMed PMID: 27349358.
117. Grupe DW, Nitschke JB. Uncertainty and Anticipation in Anxiety: An integrated neurobiological and psychological perspective. Nat Rev Neurosci. 2013 Jul;14(7):488. doi:10.1038/NRN3524 PubMed PMID: 23783199.
118. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2022 Mar 18. doi:10.1176/APPI.BOOKS.9780890425787
119. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. Am J Clin Dermatol. 2003;4(12):833–42. doi:10.2165/00128071-200304120-00003 PubMed PMID: 14640776.
120. Rayner DG, Gou D, Weiler L, Irelewuyi L, Xiong G, Wang E, et al. Prevalence of Mental Health Symptoms in Chronic Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. Allergy. 2025 Aug 1;80(8):2392. doi:10.1111/ALL.16482 PubMed PMID: 39873233.
121. Choi GS, Nam YH, Park CS, Kim MY, Jo EJ, Park HK, et al. Anxiety, depression, and stress in Korean patients with chronic urticaria. Korean J Intern Med. 2020;35(6):1507–16. doi:10.3904/KJIM.2019.320 PubMed PMID: 32450676.
122. Sánchez-Díaz M, Rodríguez-Pozo JÁ, Latorre-Fuentes JM, Salazar-Nievas MC, Alejandro ML, Arias-Santiago S. Sleep Quality as a Predictor of Quality-of-Life and Emotional Status Impairment in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: A Cross-Sectional Study. International Journal of Environmental Research and Public Health 2023, Vol 20, Page 3508. 2023 Feb 16;20(4):3508. doi:10.3390/IJERPH20043508 PubMed PMID: 36834203.

123. EMRE E, TAZEGUL G. Evaluation of Anxiety, Depression and Quality of Life in Patients with Chronic Urticaria. Asthma Allergy Immunology. 2022 Feb 15;19(1):006–11. doi:10.2191 1/AAI.543
124. Öner N, Le Compte A. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları; 1983.
125. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. Psikoloji Dergisi / Türk Psikoloji Dergisi. 1989;7(23):3–13.
126. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Turhan Şahin M. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. Int J Dermatol. 2006 Nov;45(11):1300–7. doi:10.1111/J.1365-4632.2006.02881.X PubMed PMID: 17076710.
127. Tabachnick BG., Fidell LS., Ullman JB. Using multivariate statistics. Pearson; 2019. 832 p.
128. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. Turk J Emerg Med. 2018 Sep 1;18(3):91–3. doi:10.1016/J.TJEM.2018.08.001 PubMed PMID: 30191186.
129. Ferreira BR, Jafferany M. Classification of psychodermatological disorders. J Cosmet Dermatol. 2021 Jun 1;20(6):1622–4. doi:10.1111/JOCD.14112 PubMed PMID: 33783948.
130. Melikoglu M, Pala E, Bayraktar M. Etiological causes in patients with acute urticaria and angioedema: A cross-sectional study. Allergol Immunopathol (Madr). 2022 Dec 21;50(SP2):15–23. doi:10.15586/AEI.V50ISP2.784 PubMed PMID: 36562173.
131. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Demographic and clinical profiles in patients with acute urticaria. Allergol Immunopathol (Madr). 2015 Jul 1;43(4):409–15. doi:10.1016/J.ALLER.2014.04.010 PubMed PMID: 25183635.
132. Jankowska-Konsur A, Reich A, Szepietowski J. Clinical characteristics and epidemiology of chronic urticaria: a nationwide, multicentre study on 1091 patients. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii. 2019;36(2):184–91. doi:10.51 14/ADA.2019.84594
133. Özçeker D, Can PK, Terzi Ö, Ornek SA, Değirmentepe EN, Kızıltac K, et al. Differences between adult and pediatric chronic spontaneous urticaria from a cohort of 751 patients: Clinical features, associated conditions and indicators of treatment response. Pediatr Allergy Immunol. 2023 Feb 1;34(2). doi:10.1111/PAI.13925 PubMed PMID: 36825740.
134. Güvenç U, Taşlıdere N, Dizman D. Evaluation of Etiology in Patients Who Admitted to Dermatology Outpatient Clinic with Acute Urticaria. Eurasian Journal of Critical Care. 2023 Sep 6;5(2):52–5. doi:10.55994/EJCC.1293105
135. Berk Y, Eray O, Yiğit Ö, Sayraç N, Alpsoy E. Urticaria-Angio Edema; Profile of the Patients in the Emergency Department and Factors Detecting Revisits. Turk J Emerg Med. 2012;12(4):175–8. doi:10.5505/1304.7361.2012.58751
136. Geraldez MFE, Kwong-Buizon S. Clinicodemographic Profile of Adult Patients With Chronic Urticaria in an Allergy Specialty Clinic. Philippine Journal of Allergy, Asthma and Immunology. 2024 Dec 28;24(2). doi:10.70552/pjaai.24.2.10983

137. Stepaniuk P, Kan M, Kanani A. Natural history, prognostic factors and patient perceived response to treatment in chronic spontaneous urticaria. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2020 16:1. 2020 Jul 15;16(1):63-. doi:10.1186/S13223-020-00459-5
138. Ornek S, Kocaturk E. Angioedema Indicates a Different Endotype of Chronic Spontaneous Urticaria. Asthma Allergy Immunology. 2022 Aug 1;20(2):107–13. doi:10.21911/aai.684
139. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. p. 317–30. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x PubMed PMID: 21083565.
140. Yıldırım NK, Özkan M, Özkan S, Oflaz SB, Gelincik A, Büyüköztürk S. RELATIONSHIP AMONG ALEXITHYMIA, ANXIETY, AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA. Nobel Medicus [Internet]. 2010 May 4 [cited 2026 May 21];8(22):46–51. Available from: https://www.nobelmedicus.com/en/article/312
141. Laguna Vargas E, Peña Payero ML, Vargas Márquez A. Influencia de la ansiedad en diversas patologías dermatológicas. Actas Dermosifiliogr. 2006;97(10):637–43. doi:10.1016/S0001-7310(06)73484-6 PubMed PMID: 17173825.
142. Gürok NG, Gürok MG, Öztürk S. Could distress tolerance levels be associated with the severity of chronic spontaneous urticaria? Turkderm Turkish Archives of Dermatology and Venereology. 2022;56(4):178–82. doi:10.4274/turkderm.galenos.2022.46793
143. Ogutcu M, Cildag S, Sargin G, Senturk T. Anxiety and Depression Levels in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria and Their Relationship with Disease Activity. Asthma Allergy Immunology. 2025;23(1):048–54. doi:10.21911/aai.2024.681
144. Stull DE, McBride D, Houghton K, Finlay AY, Gnanasakthy A, Balp MM. Assessing Changes in Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria: Comparisons of Patient-Reported Outcomes Using Latent Growth Modeling. Advances in Therapy 2016 33:2. 2016 Jan 30;33(2):214–24. doi:10.1007/S12325-016-0282-0 PubMed PMID: 26833304.
145. Oles-Krykowska A, Badura-Brzoza K, Brzoza ZK. Relationship between quality of life and anxiety aspects in chronic spontaneous urticaria. Advances in Dermatology and Allergology. 2019. doi:10.5114/ada.2019.85811
146. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, Antonova EN, Balp MM, Zazzali J, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Oct 1;31(10):1715–21. doi:10.1111/JDV.14384 PubMed PMID: 28573683.
147. Bulur I, Baskan EB, Ozdemir M, Balevi A, Göncü EK, Altunay I, et al. The efficacy and safety of Omalizumab in refractory chronspontaneous urticaria: Real-life experience in Turkey. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2018;27(3):121–6. doi:10.15570/actaapa.2018.25 PubMed PMID: 30244261.
148. Tan MG, Bailey AMJ, Dorus B, Kirchhof MG. Clinical Impacts of Omalizumab on the Psychiatric Comorbidities of Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-

Analysis. J Drugs Dermatol. 2024 Apr 1;23(4):e116–7. doi:10.36849/JDD.7919 PubMed PMID: 38564395.

149. Can PK, Etikan P, Degirmentepe EN, Kocaturk E. Depression scores change significantly after omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. Asian Pac J Allergy Immunol. 2024 Jun 1;42(2):132–7. doi:10.12932/ap-180920-0965 PubMed PMID: 33638627.
150. Diluvio L, Piccolo A, Marasco F, Vollono L, Lanna C, Chiaramonte B, et al. Improving of psychological status and inflammatory biomarkers during omalizumab for chronic spontaneous urticaria. Future Sci OA. 2020 Oct 1;6(9):FSO618. doi:10.2144/FSOA-2020-0087 PubMed PMID: 33235810.
151. Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. Allergy. 2018 Aug 1;73(8):1724. doi:10.1111/ALL.13430 PubMed PMID: 29460968.
152. Badura-Brzoza K, Brzoza Z. Angioedema Coexisting Chronic Spontaneous Urticaria Negatively Influences Patients' Sense of Coherence, What Results in Susceptibility to Anxiety Symptoms Occurrence. Journal of Clinical Medicine 2021, Vol 10, Page 2852. 2021 Jun 28;10(13):2852. doi:10.3390/JCM10132852
153. Ozdemir Cetinkaya P. Sleep Disturbance and Psychological Stress: Two Interconnected Conditions in Chronic Spontaneous Urticaria. SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital. 2025;35–43. doi:10.14744/semb.2024.54871
154. Kocatürk E, Salameh P, Asero R, Bizjak M, Gimenez-Arnau A, Grattan C, et al. Sex matters in CSU: Women face greater burden and poorer urticaria control, especially in midlife—CURE insights. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2025 Jan 1;40(1):67. doi:10.1111/JDV.70027 PubMed PMID: 40965122.