

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi

Dr. Öğr. Üyesi HÜLYA ALBAYRAK

REMİSYONDA OLAN VE AKTİF HASTALIK
BULGULARI OLAN KRONİK ÜRTİKERLİ
HASTALARDA ANKSİYETE, DEPRESYON VE
SERUM 25 HİDROKSİVİTAMİN D DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Birol KALDAN

TEKİRDAĞ-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Hülya ALBAYRAK ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Emin YANIK'a, tez savunmama yaptıkları kıymetli katkıları ile Doç. Dr. Sevilay KILIÇ ve Dr. Öğr. Üyesi Selda IŞIK MERMUTLU'ya, eğitim süresince birlikte çalıştığım sevgili çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem Fatma KALDAN babam Hasan KALDAN kardeşim Bingöl KALDAN ve sevgili eşim Seda PARLAK KALDAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Birol KALDAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÜRTİKER.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.3.1. İlaçlar:.....	4
2.1.3.2. Enfeksiyonlar.....	5
2.1.3.3. Besinler.....	5
2.1.3.4. Sistemik hastalıklar.....	5
2.1.3.5. Psikojenik faktörler.....	5
2.1.3.6. Fiziksel uyaranlar	7
2.1.4. Sınıflandırma	7
2.2.4.1 Kronik spontan ürtiker.....	8
2.2.4.2 Kronik indüklenebilir ürtiker.....	8
2.2.4.2.1 Semptomatik dermografizm.....	8
2.2.4.2.2 Kazanılmış soğuk ürtikeri	8
2.2.4.2.3 Geç basınç ürtikeri	8
2.2.4.2.4 Solar ürtiker	9
2.2.4.2.5 Sıcak ürtikeri.....	9
2.2.4.2.6 Vibratuar anjiyoödem	9
2.2.4.2.7 Kolinergik ürtiker	9
2.2.4.2.8 Kontakt ürtiker	10
2.2.4.2.9 Akuajenik ürtiker	10
2.1.5. Patogenez.....	10
2.1.5.1 Ürtiker patogenezinde hücre ve mediyatörler	10
2.1.5.2 Mast hücre aktivasyonu	11
2.1.5.3 Otoimmünite ilişkisi	11

2.5.1.4. D vitamininin rolü	12
2.1.6. Tanı.....	13
2.1.6.1. Akut ürtiker tanısı.....	13
2.1.6.2. Kronik ürtiker tanısı.....	13
2.1.7. Ayırıcı Tanı	15
2.1.8. Ürtiker Şiddetinin Değerlendirilmesi	15
2.1.9. Ürtiker Tedavisi.....	16
2.1.9.1. Farmakolojik tedavi.....	18
2.1.9.2. Çocuklarda ürtiker tedavisi.....	21
2.1.9.3. Gebelik ve laktasyonda ürtiker tedavisi.....	21
2.2. DEPRESYON, ANKSİYETE VE D VİTAMİNİ	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR.....	46
7. ÖZET.....	48
8. KAYNAKLAR.....	52

SİMGE VE KISALTMALAR

AÖ	Anjiyoödem
AÜ	Akut ürtiker
KİÜ	Kronik İndüklenebilir Ürtiker
KSÜ	Kronik Spontan Ürtiker
IL	İnterlökin
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IG	İmmünglobulin
KÜ	Kronik Ürtiker
NSAİİ	Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaç
H. Pylori	Helicobakter Pylori
PTSB	Post-travmatik Stres Bozukluğu
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
UV	Ultraviyole
PGD2	Prostaglandin D2
LTE4	Lökotrien E4
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
TNF	Tümör Nekroze Edici Faktör
TG	Transglutaminaz
Th	T helper
TSLP	Timik Stromal Lenfopoetin
FcεRI	Yüksek afiniteli IgE reseptör α zincir
TPO	Tiroidperoksidaz
ASST	Autolog Serum Skin Test
VDR	Vitamin D Reseptörü
IFN	İnterferon
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
CRP	C-Reaktif Protein
CBC	Tam Kan Sayımı
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
ÜAS	Ürtiker Aktivite Skoru
SSS	Santral Sinir Sistemi

IVIG	Intravenöz İmmünglobulin
HPA	Hipotalamo-pituiter-adrenal
MDB	Major Depresif Bozukluk
SSRI	Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörü
SNRI	Serotonin Noradrenalin Gerialım İnhibitörü
GABA	Gama aminobütirik asit
BAÖ	Beck Anksiyete Ölçeği
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
SERT	Serotonin Transport Protein
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.Kronik Ürtiker Sınıflaması (9)	8
Tablo 2.2.Ürtikerde Önerilen Tanı Testleri (9)	14
Tablo 2.3.Ürtiker ayırıcı tanısı (3).....	15
Tablo 2.4.Ürtiker aktivite skoru	16
Tablo 4.1.Hastalara ilişkin bulguların dağılımı	30
Tablo 4.2.Ürtiker aktivite derecesi ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi ...	32
Tablo 4.3.Ürtiker aktivite derecelerine göre bazı parametrelerin karşılaştırılması	33
Tablo 4.4.Ürtiker aktivite skoru ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi.....	34
Tablo 4.5.D vitamini düzeyi ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi	34
Tablo 4.6.Ürtiker aktivite derecesi (7-42) baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli ...	35
Tablo 4.7.Hastalara ilişkin bazı bulgulara göre Ürtiker aktivite düzeyinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.8.Hastalara ilişkin bazı bulgulara göre Anksiyete skorunun karşılaştırılması	37
Tablo 4.9.Hastalara ilişkin bazı bulgulara göre Depresyon skorunun karşılaştırılması	38
Tablo 4.10.Hastalara ilişkin bazı bulgulara göre D vitamini düzeyinin karşılaştırılması	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.Ürtiker için önerilen tedavi algoritması (3).....	19
---	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker eritemli, ödemli, 24 saat içerisinde gerileyen, kaşıntı ve yanma hissinin eşlik edebildiği, değişken çaplı lezyonlarla karakterize bir hastalıktır. Dermisin alt katmanlarının ve subkutisin ödeminden kaynaklanan, ani gelişen, muköz membranların tutulumunun sık görüldüğü ve rezolüsyon süresi 72 saati bulabilen anjiyoödem(AÖ) tablosu da ürtikere eşlik edebilmektedir (1).

Ürtiker sınıflaması, hastalık süresine ve tetikleyici faktörlerin varlığına bağlı olarak yapılmıştır. Altı haftadan kısa süren tablolar “akut ürtiker” (AÜ), altı hafta ve daha fazla süren tablolar “kronik ürtiker” olarak adlandırılır. Kronik ürtiker ise “kronik indüklenebilir ürtiker” (KIÜ) ve “kronik spontan ürtiker” (KSÜ) olarak 2’ye ayrılır (2). Kronik ürtiker tanısı için tedavisiz dönemde haftada en az iki atak olması gerekmektedir. Altı haftadan uzun süren, ancak haftada ikiden daha az atak gelişen durumlar için “epizodik kronik ürtiker” tanımı kullanılabilir (3).

KSÜ’li hastalarda yapılan tüm testlere rağmen %60-80’inde etiyoloji saptanamamaktadır. Bununla birlikte bilinen sebepler arasında ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, parazitik enfestasyonlar, enfeksiyonlar, maligniteler, kronik inflamasyon ile seyreden otoimmün durumlar, psikiyatrik komorbiditeler bulunmaktadır (3,4). Patogeneze yönelik çalışmalar hala devam etmekte ve önemini korumaktadır.

D vitamini epitel hücreleri, mast hücreleri, monositler, makrofajlar, T ve B hücreleri üzerinde nükleer D vitamin reseptörü ve plazma membran reseptörlerine bağlanarak doğal ve adaptif immün sistem üzerinde immünmodülatör etkiler göstermektedir. İnterlökin (IL)-1, IL-6, IL-12, IL-23, interferon-γ üretimini inhibe etmektedir (5). KSÜ'li hastalarda IL-1, IL-6, IL-12 serum seviyelerinin artışı yapılan çalışmalarda dikkati çekmiştir (6). D vitamini mast hücrelerinde interselüler adezyon molekülü 3 (ICAM-3) ekspresyonunu artırarak mast hücrelerinin proliferasyonunu, apoptozunu, fonksiyon ve sitokin üretimini modüle etmektedir (7). Tüm bu literatür verileri bize D vitamininin kronik ürtiker etiolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Ruh sağlığı ve kronik ürtiker ilişkisi 1930'lardan beri dikkati çekmiştir. İlerleyen zamanlarda psikolojik faktörlerin önemiyle çalışmalar hız kazanmış; anksiyete, depresyon ve kişilik yapısının pek çok çalışmada hastalığı etkilediği görülmüştür (8).

Biz de bu bilgileri referans alarak kliniğimizde kronik ürtiker ile takip edilen hastaları; remisyonda olan hastalar ve aktif hastalık bulguları olan hastalar olarak iki gruba ayırıp her bir hasta grubundan 35 hasta seçerek serum 25OH Vitamin D seviyeleri ile depresyon ve anksiyete düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRTİKER

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Ürtiker, kaşıntılı ve ödemli ‘ürtika’ olarak adlandırılan papül ve plaklar veya AÖ ile ya da her ikisinin birden gelişimiyle kendini gösteren bir hastalıktır. Ürtikeryal plaklar; refleks eritem ile çevrili, çeşitli boyutlarda olabilen; kaşıntı ve/veya yanma hissini eşlik edebildiği; cildin normal yapısına 30 dakika ile 24 saatte döndüğü karakteristik üç özelliğe sahiptir. AÖ ise dermis, subkutis veya mukozada ani gelişen, belirgin eritemli veya cilt renginde ödem; kaşıntıdan ziyade yanma hissini baskınlığı; ürtikeryal plaklardan daha geç ve 72 saate kadar uzayabilen normale dönebilme özellikleri ile karakterizedir (3,9).

Ürtiker milattan önce 4. yy’da Hipoccrates tarafından fark edilip ısırğan anlamına gelen ‘nettle’ olarak isimlendirilmiştir. Roma döneminde daha çok hastalığın yanma şikayeti üzerine yoğunlaşıldı ve Plinus tarafından ‘uredo’ olarak adlandırıldı. 10. yy’da Hali Ben Abbas plakların deri seviyesinden kabarıklığından yola çıkarak dağ veya yükselti anlamına gelen ‘essera’ ismini kullanmıştır. 17. yy sonlarına kadar bu isim kullanılmış olup son olarak 1972’de Frank tarafından literatüre ‘urticaria’ tanımını dahil edilmiştir (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ürtiker epidemiyolojisine yönelik veriler coğrafik dağılımlar, örneklem metotları, yaş dağılımları gibi nedenlerden ötürü çok çeşitli olarak karşımıza çıkmaktadır. Ömür boyu prevalansı, çalışmalara göre %1 ile %24 arasında değişmektedir (11). Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada %8.3 olarak bulunmuştur (12). Avrupa'da hayatın herhangi bir döneminde ürtiker gelişim oranı %12-24 olarak bulunmuştur, anlık prevalans ise %0.1-0.6 aralığındadır. Kronik ürtiker en sık 25-55 yaş aralığındadır (13,14). Amerika sağlık veritabanında 1 yıllık dönemde kronik ürtiker prevalansı %0.08 olarak kaydedilmiştir (15).

Akut ürtiker ve kronik ürtiker kadınlarda daha yaygındır. Birçok çalışmada erkek/kadın oranı ½ olarak bulunmuştur, ancak bu farklılık çocuk ve yaşlılarda bariz değildir (16,17). Bütün ürtiker tipleri çocuklarda erişkinlere göre daha az görülmektedir, prevalansı %3.4-5.4 olarak saptanmıştır. Birleşik Krallık'ta çocukluk çağı kronik ürtiker prevalansı %0.1-0.3 olarak bulunmuştur (18,19). Kronik ürtiker, akut ürtiker gelişen bireylerin %20-45'inde gelişmektedir (16,20). Fiziksel ürtikerler arasında en sık görüleni %40-73 ile semptomatik dermografizm olarak bulunmuştur (21).

2.1.3. Etiyoloji

2.1.3.1. İlaçlar: Değişik mekanizmalarla ürtikere neden olabilmekteler, bunlardan en iyi bilineni immunglobulin (Ig) E aracılıklı allerjik reaksiyon olarak ortaya çıkan akut jeneralize ürtikerdir. Akut ürtiker IgE aracılıklı veya nonimmünolojik mekanizmalarla tetiklenebilmektedir. Nonimmünolojik mekanizmalarla ürtikere neden olan ilaçlar, daha önce bir sensitizasyon gerektirmeden mast hücreleri üzerinden mediyatör salınımı ile etki ederler. Opiatlar, kodein, amfetamin, polimiksin B, atropin, hidralazin, pentamidine ve radyokontrast maddeler bu grup ilaçlardandır. Ürtikeryal lezyonlar çoğunlukla ilaçla karşılaştıktan birkaç saat veya gün sonra ortaya çıkıp, ilacın kesilmesini takip eden birkaç günde gerilerler. İmmünolojik aracılıklı ilaç reaksiyonu ise bir duyarlanma periyodu gerektirir. İlaç ile ilk karşılaşmadan sonra genellikle 18-21 gün sonra duyarlanma gerçekleşir ve daha sonraki ilk karşılaşmada dakikalar içerisinde IgE aracılıklı tip 1 allerjik reaksiyon meydana gelir. Beta-laktamlara karşı gelişen reaksiyon, bu grubun en bilinen örneğidir (22).

Kronik ürtiker (KÜ) ise mastositlerin nonspesifik aktivasyonu sonucu gelişen nonallerjik reaksiyon olarak düşünülmektedir. Ürtikeryal reaksiyonu indükleyen mekanizmalar IgE aracılıklı olmamaktadır, diğer bir deyişle ilaçlar allerjik KÜ nedeni olmamaktadır. Bununla birlikte ilaçlar kronik ürtiker sürecinde ataklardan sorumlu olabilmektedir. Aspirin, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ), kodein ve morfin mast

hücrelerine direk etki ederek kronik ürtiker ataklarına en sık neden olan ilaçlar olarak bilinmektedir. Topikal ilaçlar da jeneralize ürtikere ve daha nadir olmakla birlikte anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilmektedir (23).

2.1.3.2. Enfeksiyonlar: Enfeksiyonların ürtiker oluşumunda rolü uzun yıllardır tartışılmakla birlikte, enfeksiyon prosesi ile mast hücre aktivasyonu arasındaki patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Akut ürtiker etiolojisinde yer alan en sık nedenler arasında olduğu bilinmekle birlikte özellikle çocukluk çağı AÜ vakalarının %57'sinde sıklıkla viral üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları olmak üzere enfeksiyonlar etiolojide sorumlu bulunmuştur (24). Hepatitler, sitomegalo virüs, Ebstein-Barr virüs, Helikobakter pylori (H. Pylori), parazitler, dental enfeksiyonlar gibi birçok enfeksiyon KÜ etiolojisinde yer alabilmektedir (25).

Çalışmalar ile H.pylori enfeksiyonu ile KÜ arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. H.pylori'nin gastrointestinal epitelde vasküler permeabiliteyi artırması sonucu allerjenlerle karşılaşmayı kolaylaştırdığı düşünülmektedir, ayrıca H.pyloriye karşı gelişen immün reaksiyon ile ciltte histamin salınımı tetiklenmektedir (26).

2.1.3.3. Besinler: Gıda maddeleri KÜ etiolojisinde nadir olarak görülür ve %2'nin altında bildirilmiştir. Besin katkı ve koruyucu katkı maddelerinin ise olguların en fazla %3-4'üne neden olduğu düşünülmektedir (27). Bazı hastalar koruyucu olarak kullanılan benzoatlar ve besinlerdeki doğal salisilatlarla karşı reaksiyon gösterirler (28).

2.1.3.4. Sistemik hastalıklar: Kronik ürtikere IgM makroglobulinemisi eşlik edebilmektedir. Kollajen vasküler hastalıklar, Lupus Eritematozus, Sjögren sendromu kronik ürtikere neden olabilmekle birlikte bu grupta genel olarak ürtikeryal vaskülitte karşılaşılır . Hipotiroidizm ve hipertiroidizm kronik ürtikere sıklıkla eşlik edebilir (29). Lenfoma, kazanılmış C1 inhibitör esteraz eksikliğine neden olarak anjiyoödem gelişmesine sebep olabilir (30).

2.1.3.5. Psikojenik faktörler: Dermatolojik ve allerjik hastalıklar ile psikojenik durumların ilişkisi uzun yıllardır çeşitli araştırmalara konu olmuştur. 1940'lı senelerde Clarke'ın bir hastaneler arası konferansta "Allerjinin mental etkileri çok az dikkati çekmiştir ancak sinir sisteminin allerjik hastalıklarla birçok ilişkisi bulunmaktadır; hatta astım, ürtiker, anjiyonörotik ödem ve migrenin primer olarak sinir sistemi hastalığı olduğu düşünülmektedir." dediği kayıtlara geçmiştir (31). Yakın zamanlarda yapılmış yayınlarda da

KÜ ile depresyon ve anksiyete başta olmak üzere psikiyatrik hastalıklar arasında açık bir ilişki olduğu gösterilmiştir (32).

Juhlin tarafından 1981'de yapılmış çalışmada KÜ tanılı 330 hastanın %16 (n=53)'ünün psikiyatrik hastalık nedeniyle ilaç kullanma öyküsü olduğu saptanmıştır (33). Picardi ve ark. (34) 2579 dermatoloji hastasını dahil ederek psikiyatrik bozukluk prevalansı araştırdıkları bir çalışmada 29 KÜ hastasının psikiyatrik vaka oranı %34.5 olarak bulunmuştur. Staubach ve ark.(35) tarafından 2011'de yapılmış bir çalışmada KÜ tanılı hastalarda mental bozukluk prevalansı ve spektrumu sorgulanmış ve çalışmaya 100 ürtiker hastası dahil edilmiştir. Bu hastaların 48'inin bir veya birden fazla mental bozukluğa sahip olduğu kaydedilmiştir. En sık saptanan rahatsızlık %30 ile anksiyete olarak görülmüş, bunu depresyon ve somatoform bozukluklar takip etmiştir. Agorafobi, KÜ hastalarında görülen en sık anksiyete bozukluğu olarak bulunmuştur.

Benzer şekilde, Sorour ve ark. (36) tarafından Mısırlı hastalarda, kronik dermatolojik hastalıklar ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki incelenmiş, çalışmaya 110 kronik ürtiker hastası dahil edilmiş, anksiyete %43.6 (n=48), depresyon %35.46(n=39), intihar düşüncesi %19.09(n=21), uyku bozukluğu %51.8 (n=57), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) %2.7 (n=3) ve seksüel bozukluk %21.82(n=24) oranlarında saptanmıştır. Uğuz ve ark.(37) tarafından 89 KÜ hastası ile 64 hastane personeli ve akrabalarının kontrol olarak alındığı bir çalışmada, KÜ hastalarının %49.4'ü en az bir psikiyatrik hastalığın tanı kriterini karşılıyorken bu oran kontrol grubunda %12.5 olarak bulunmuştur. 2017'de Chu ve ark. (38) Tarafından Tayvan popülasyonundan KÜ prevalansı, insidansı ve komorbiditeleri araştırılmış. 177,789 KÜ hastasında psikiyatrik bozukluk prevalansı %8.53(n=56,195) saptanmışken kontrol grubuna alınan 996,356 sağlıklı gönüllüde %4.56(n=45,449) olarak bulunmuştur. Sukan ve ark. (39) 50 vitiligo hastası, 50 KÜ hastası ile 50 sağlıklı kontrol grubunu seksüel disfonksiyon yönünden karşılaştırmış ve özellikle kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı sonuçlar bulmakla birlikte seksüel disfonksiyon oranı KÜ'de vitiligodan yüksek bulunmuştur. Chung ve ark. (40) KÜ ile post travmatik stres bozukluğu (PTSB), stres, psikiyatrik komorbiditeler ve kişilik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, 100 KÜ hastası ile 60 tip 1 allerjik reaksiyon tarifleyen hastanın kontrol grubu olarak yer aldığı çalışmada, KÜ hastalarında PTSB oranı allerjik gruba göre 1.89 kat daha yüksek bulunmuştur. Tuna ve ark. (41) tarafından 130 KÜ hastası ile 100 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada

huzursuz bacak prevalansı değerlendirilmiş, sonuç olarak KÜ'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır.

1995 yılında bildirilmiş bir vaka sunumunda, çoklu antihistaminik kombinasyonlarına dirençli seyreden bir KÜ hastasında yapılan testler sonucunda yüksek oranda anksiyete ve depresyon saptanmış, ürtiker tedavisine ek olarak aldığı psikoterapi sonrası hem psikiyatrik semptomlar hem ürtikeryal şikayetlerde gerileme olmuştur (42). Gupta ve ark. (43) tarafından düzenli olarak sistemik steroid ihtiyacı duyan dirençli KÜ hastalığı ve aynı zamanda panik bozukluğu olan 2 hastanın sunulduğu vakada; tedaviye sertralin ve fluoksetin eklendikten sonra her iki hastalığın da belirgin iyileşme gösterdiği bildirilmiştir. Mehta ve ark. (44) psöriazis ve KÜ hastalarında psikiyatrik hastalık değerlendirmesi yapılan bir çalışmada 50 KÜ hastasını değerlendirerek en sık psikiyatrik komorbiditenin depresyon olduğunu bildirmişler, depresyonu da sırasıyla panik bozukluk, intihar düşüncesi, OKB ve alkol bağımlılığı izlemiştir.

2.1.3.6. Fiziksel uyaranlar: Sıcak, soğuk, basınç, titreşim, sürtünme, su, terleme gibi faktörler ürtiker etiyojisinde yer almaktadır (45).

2.1.4. Sınıflandırma

Güncellenen 2018 EAACI/GA²LEN/EDF/WAO ürtiker kılavuzuna göre sınıflamanın hastalık süresine bağlı yapılması üzerine konsensus birliğine varılmıştır. Buna göre ürtikeryal şikayetlerin 6 haftadan daha kısa sürmesi akut ürtiker, daha uzun sürmesi kronik ürtiker olarak tanımlanmaktadır. Ürtikeryal plaklara anjiyoödem eşlik edebilir veya etmeyebilir. Diğer bir sınıflandırma şekli ise spesifik bir indükleyici sebebin gösterilemediği spontan ürtiker ve öncül faktörün görüldüğü indüklenabilir ürtikerdir (9).

Ürtikeryal vaskülit, ürtikerya pigmentoza, otoinflamatuvar sendromlar (kriyopirin ilişkili periyodik sendrom, Schnitzler sendromu), mast hücre aracılı olmayan anjiyoödem (bradikinin ilişkili anjiyoödem) gibi ürtiker ve/veya anjiyoödem ile karşımıza çıkabilen ancak farklı patofizyolojik özelliklere sahip hastalıklar çıkarılarak oluşturulan kronik ürtiker sınıflaması aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 2.1.Kronik Ürtiker Sınıflaması (9)

Kronik Spontan Ürtiker	Kronik indüklenabilir ürtiker
Belirli bir neden olmaksızın >6 hafta süresince ürtiker ve/veya anjiyoödem ataklarının devam etmesi	Semptomatik dermografizm
	Soğuk ürtikeri
	Geç basınç ürtikeri
	Solar ürtiker
	Sıcak ürtikeri
	Vibratuar anjiyoödem
	Kolinerjik ürtiker
	Kontakt ürtiker
	Akuajenik ürtiker

2.2.4.1 Kronik spontan ürtiker: En sık görülen kronik ürtiker tipidir (46). KSÜ enfeksiyon, gıda ve ilaç intoleransı, koagülasyon kaskad aktivasyonu, genetik predispozisyon ve otoimmüniteyle tetiklenen mast hücre kaynaklı bir hastalık olarak düşünülmektedir (47).

2.2.4.2 Kronik indüklenbilir ürtiker

2.2.4.2.1 Semptomatik dermografizm: Genel popülasyonda %5 prevalans ile en sık fiziksel ürtiker tipi olarak değerlendirilmektedir. Semptomatik dermografizm hafif şiddetli basınç, sürtünme veya çizilmeye verilen abartılı yanıt olarak tanımlanmaktadır. Provokasyon sonrası 10 dk içerisinde, en az ≥ 3 mm'lik, kaşıntılı, palpe edilebilir bir kabarıklık oluşumu mevcutsa, yanıt pozitif olarak kabul edilir. Genellikle plaklar uyarının kaybolmasından sonra dakikalar içerisinde geriler (48).

2.2.4.2.2 Kazanılmış soğuk ürtikeri: İkinci en sık fiziksel ürtiker tipidir. Soğuk hava, sıvı veya katılara temas sonrası gelişen lezyonlarla karakterizedir. Kadınlarda daha sık görülür ve şiddetli vakalarda anafilaksi görülebilir (49). Tanı amacıyla, önkol cildi üzerinde geleneksel buz küpü testi, soğuk paketler/soğuk su banyoları ve Temp-Test kullanılabilir. Soğuk provokasyon testi 5 dakika boyunca uygulanmalıdır. Test bölgeleri gözlenmeye devam edilmelidir, lezyonlar testin sonlanmasından 10 dakika sonraya kadar çıkabilmektedir. Test bölgelerinde palpasyonla hissedilir ve açık şekilde görülür plaklar ortaya çıkması durumunda pozitif kabul edilir (50).

2.2.4.2.3 Geç basınç ürtikeri: Basınç uyarısını takiben belirgin eritemli, ödemli lezyonların görülmesiyle karakterizedir. Basınçla indüklenen lezyonlar takribi 4-6 saat sonra

ortaya çıkar. Şişkinlikler el ve ayak bölgesinde olursa, anjiyoödemden ayırlamayabilir. Şunu not etmek gerekir ki geç basınç ürtikeri olan hastaların birçoğu aynı zamanda KSÜ ve anjiyoödem de geliştirmektedir (50). 135 KSÜ hastasının dahil edildiği bir çalışmada, hastalara basınç testi uygulanmış ve %40'ının pozitif sonuç verdiği gözlenmiştir (51). Tanısı için yaygın olarak kum torbası testi uygulanır. 7 kg ağırlığındaki materyal omuz, uyluk veya önkola 15 dakika boyunca uygulanır ve test bölgeleri ürtikeryal lezyon gelişimi açısından 24 saat boyunca takip edilir (50).

2.2.4.2.4 Solar ürtiker: %0.08 ile ürtiker çeşitleri arasından nadir görülenlerindedir. Çoğu solar ürtiker hastasında tetiklenme UV-A ile olmaktadır, daha nadiren UV-B ile de reaksiyon gelişebilmektedir. Atopi ile ilişkili bir kadın baskınlığı görülmekle birlikte, cilt pigmentasyon tipleriyle arasında bir korelasyon bulunamamıştır (52).

2.2.4.2.5 Sıcak ürtikeri: Çok nadir görülen fiziksel ürtiker çeşididir ve lokal ısı maruziyetini takiben hızlıca halkasal plaklar ve yanma gözlenir. Atipik ailesel ve pediatrik vakalar bildirilmiştir. Plaklar genellikle 1-3 saat sürer (50).

2.2.4.2.6 Vibratuar anjiyoödem: Çok nadir görülen bu fiziksel ürtiker türü tipik olarak lokal vibrasyon sonrası gelişen anjiyoödem ile karakterizedir. Vibratuar anjiyoödem dental girişimler sonrası veya horlama ile gelişebildiği bildirilmiştir (52).

2.2.4.2.7 Kolinjerjik ürtiker: Egzersiz veya sıcak banyo gibi pasif ısınma yöntemleri ile indüklenen kaşıntılı, kızarıklık, ürtikeryal papüllerle karakterizedir. Emosyonel stres ve sıcak, baharatlı yiyecekler de semptomları provoke edebilmektedir. Tipik olarak gövde ve ekstremitelere yerleşimli, küçük, 15-60 dakika gibi kısa süreli lezyonlar görülür. Kolinjerjik ürtiker, egzersiz ile indüklenen anafilaksiden ayırt edilmez. Egzersizle indüklenen anafilakside palmar, plantar, kulak gibi distal bölgelerde pruritus ile başlayıp, flushing ve geniş ürtikeryal plaklara evrilen lezyonlar görülür. Önemli bir ayırt edici özellik ise sıcak banyo gibi pasif ısınma yöntemlerinin egzersizle indüklenen anafilaksiyi tetiklememesidir. Özellikle erken başlangıçlı yaşlı kolinjerjik ürtikerde atopi yatkınlığı gösterilmiştir.

Tanı için provokasyon testi uygulanmaktadır, bisiklet gibi orta şiddetli bir egzersizi takiben tipik lezyonların gelişmesi ile tanı konulur. Testten en az 24 saat sonra 42 derece sıcaklıktaki banyoda 15 dakika beklenerek egzersizle indüklenen anafilaksi dışlanır (50).

2.2.4.2.8 Kontakt ürtiker: Gıdalar, bitkisel ve hayvansal ürünler, lateks, ilaçlar, kozmetik ürünleri, endüstriyel kimyasallar vs. ile temas sonrası hızlıca gelişip birkaç saatte gerileyen ürtikeryal reaksiyonu tarifler. Lokalize olabileceği gibi IgE aracılı mekanizma ile hayatı tehdit edebilen reaksiyonlara neden olabilir. Neden olan maddeye tekrar eden temaslar sonrası egzema benzeri lezyonlar da gelişebilir (52).

2.2.4.2.9 Akuajenik ürtiker: Nadir görülen bir kronik indüklenbilir ürtiker varyantıdır. Hastalarda su, ter veya gözyaşına temastan sonra 1-3mm çaplı folikülozentrik yerleşimli papüller ve ardından 20-30 dakika sonra daha geniş plaklar gelişir. Akuajenik ürtiker yaşam kalitesini belirgin olarak etkiler (52).

2.1.5. Patogenez

Ürtiker yaygın bir hastalık olmasına rağmen patogenezini net olarak aydınlatılamamıştır. Son yayınlar, ilgili mediyatör ve hücreleri karakterize etmek, mast hücre aktivasyon mekanizmasını tanımlamak ve KSÜ ile ilişkili otoimmün mekanizmayı araştırmak üzere üç başlık altında yoğunlaşmıştır.

2.1.5.1 Ürtiker patogenezinde hücre ve mediyatörler: Kızarıklık, ödem ve kaşıntı; sinir uçlarının stimülasyonu ile gerçekleşen mast hücre aktivasyonu, degranülasyonu ve vazodilatasyon, artmış damar permeabilitesi ve dokuya sıvı geçişinin klinik yansımasıdır. Mast hücreleri histamin, sitokin, kemokin gibi önceden oluşturulmuş ve aktiflenmiş mediyatörler içeren çok sayıda elektrodens granüller barındırır (53). Bunların salınımını prostaglandin D2 (PGD2), lökotrien E4 (LTE4) ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi arakidonik asit metabolitlerinin oluşumu takip eder (54). Mast hücreleri tarafından sentezlenen mediyatörler arasında tümör nekroze edici faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1, IL-4, IL-5, IL-8, IL-16, transglutaminaz (TG)-2 KSÜ hastalarının deri ve periferel dolaşımlarında saptanmıştır (55). Bu mediyatörler eozinofiller, nötrofiller ve T hücreleri için kemoatraktan olarak rol alır. Ürtikeryal lezyonlar monosit, eozinofil, bazofil ve CD4⁺ T hücrelerinden oluşan miks perivasküler infiltrat içerir. T helper (Th) 2 yanıtını başlatan IL-33, IL-25 ve timik stromal lenfopoetin (TSLP) gibi mediyatörler; IL-3 ve IL-4 ile birlikte lezyonlu cilt bölgesinde saptanmıştır (56). Vasküler endotelial büyüme faktörü, matriks metalloproteinaz-9 ve IL-6 gibi bazı diğer mediyatörler de KSÜ hastalarının periferel dolaşımında yüksek olarak bulunmuştur (57).

Son çalışmalar ürtikerde bazofillerin rolü üzerine yoğunlaşmıştır. KSÜ hastalarında hem periferik bazopeni hem de değişmiş bazofil yüksek afiniteli IgE reseptör α zincir (Fc ϵ RI) aktivitesi dökümente edilmiştir (58). KSÜ hastalarında hastalık aktivitesindeki aralıklı iyileşmeler artmış bazofil sayıları ve IgE bağımlı histamin salınımı ile ilişkilidir (59). Bu hastaların serumlarında artmış IL-31 seviyeleri de saptanmıştır. IL-31 bazofillerden salınır ve bazofil kemotaksisini ve IL-4, IL-13 salınımını stimüle eder (59). Allerjik sensitizasyon, serum otoreaktivitesi ve bazofil reaktivitesiyle korelasyonu bulunan CD63 ekspresyonu KSÜ hastalarında bazofiller üzerinde artmış olarak bulunmuştur (60).

KSÜ hastalarında lezyonlu cilt bölgesinde ve lezyonsuz bölgelerde persiste olabilen eozinofili gösterilmiştir. Bu gözlem, mikrovasküler değişiklikler ve artmış mast hücre sayıları ile birlikte non-lezyonel deri bölgesinin sonraki ataklar için öncül teşkil edeceğini düşündürmüştür (61). KÜ'de eozinofillerin diğer bir rolünün doku faktör ekspresyonu nedeniyle koagülasyon sisteminin aktivasyonu olduğu ileri sürülmüştür (62).

2.1.5.2 Mast hücre aktivasyonu: KSÜ hastalarının %40'ında Fc ϵ RI ve/veya komplement stabilleyici IgG1 ve IgG3 subtiplerinin IgE bölgelerine karşı otoantikolar bulunmuştur (63). Otoantikoların hedeflerine bağlanması komplement aktivasyonu ile sonuçlanır ve bunu C5a formasyonu izler. C5a mast hücreleri üzerindeki reseptörüne bağlanarak hücre aktivasyonunu ve degranülasyonunu sağlar (64).

KSÜ'de koagülasyon kaskadı aktive olmuş ve intrinsik-ekstrinsik yolların her ikisi de mekanizmaya dahil olmuştur (65). CD23 ile aktive edilmiş eozinofillerden aşırı eksprese edilen doku faktörleri tetikleyici olarak tanımlanmıştır. KÜ hastalarından alınan serum örneklerinde IgE ve IgG'den bağımsız olarak mast hücre degranülasyonu ve vasküler permeabilite geçirgenlik artışı gösterilmiştir (65).

2.1.5.3 Otoimmünite ilişkisi: Otoimmünitenin KSÜ'de nedensel bir rol aldığına dair artan kanıtlar mevcut (47). Tip 1 (otoantijenlere karşı IgE-otoantikor; tiroidperoksidaz(TPO) gibi) ve tip 2 (IgE veya Fc ϵ RI karşı IgG otoantikor) otoimmünite aynı hastadan ziyade farklı KSÜ subpopülasyonları ile ilişkili görünmektedir. Farklı kronik ürtiker alt tiplerinde düşük veya yüksek anti-TPO IgE antikorlarının görülmüş olması, IgE antikorları ile otolog serum deri testi (ASST) arasında korelasyon bulunmaması, IgE'den ziyade IgG ile hastalık aktivitesi/şiddeti arasında korelasyon bulunması ve omalizumab tedavisine değişken cevapların alınması bu tezi desteklemektedir (47).

Yakın zamanlı bir meta-analizde ürtiker hastalarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla tiroid otoantikörleri saptanması ile KÜ ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişki açıkça gösterilmiştir (66). Bir çalışmada KÜ hastalarının %54'ünde anti-TPO IgE bulunmuştur (67) ve anti-TPO IgE aracılığıyla mast hücre aktivasyonu geliştiği ileri sürülmüştür (68).

2.5.1.4. D vitamininin rolü: D vitamini vücutta kalsiyum-fosfor metabolizması üzerine etki edip kemik gelişiminde önemli rol oynayan lipofilik bir hormondur. Besinlerden ekzojen veya güneş ışığı yardımıyla deriden endojen olarak elde edilir. Besinlerle alınan D₂ ve endojen sentezlenen D₃ formun her ikisi de karaciğere gelerek 25-hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃'e dönüşür. Bu iki form dolaşımdaki major D vitamini formu olup serum düzeylerinin ölçülmesinde kullanılır. Daha sonra böbreklere gelerek 1-ohidroksilaz aracılığıyla aktif formları olan 1,25(OH)₂D₂ ve 1,25(OH)₂D₃'e dönüşür. Biyolojik etkilerini nükleer bir reseptör olan, vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir (69-71)

Kemik fizyolojisindeki rolünün yanı sıra epitel hücreleri, mast hücreleri, dendritik hücreler, monositler, makrofajlar, T ve B hücreleri üzerinde nükleer reseptörüne bağlanarak kutanöz immünitede de rol alır. Doğal immün sistemde, katelisidin, β-defensin gibi antimikrobiyal peptitlerin sentezini stimüle ederek antimikrobiyal defansın gelişimine katkı sağlar. In-vitro çalışmalarda fizyolojik konsantrasyonlarda verilen 25(OH)D₃'ün T hücrelerini aktive ederek CYP27B1 sentezlendiği ve aktif formu olan 1,25(OH)₂D₃'e dönüştüğü görülmüştür. D vitamini Th1 hücrelerinden sitokin salınımını inhibe ederek, dendritik hücre maturasyonu ve Th1 proliferasyonunu süprese eder (72).

Proinflamatuvar Th17 sitokin salınımını bloklayarak ve T hücrelerinden IL-2 üretimini azaltarak düşük cevap mekanizmasını indükler, B lenfosit fonksiyonlarını inhibe ederek IgE üretimini azaltır. D vitamini ICAM-3 ekspresyonunu artırarak mast hücrelerinin proliferasyonunu, apoptozunu, farklılaşmasını, sitokin üretimini ve fonksiyonunu modüle eder. Ayrıca D vitamini CD4⁺ T hücrelerinin reglatuvar T hücrelerine dönüşümüne katkıda bulunur, reglatuvar T hücreleri pro-allerjik mekanizmaları süprese ederler (73).

Son zamanlarda literatürde D vitamini ile gıda allerjisi, rinosinüzit, astım, atopik dermatit ve egzema gibi allerjik hastalıklar arasında ilişki bulunduğu dair çok sayıda veri birikmiştir. Bazı çalışmalar D vitamininin allerjik hastalıkları baskıladığını ve allerji

tedavisinde potansiyel olarak kullanılabileceğini ileri sürmüştür (74). Bununla birlikte D vitamininin tam olarak hangi mekanizma ile kronik süreci baskıladığı bilinmemektedir. Multiple skleroz, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda düşük vitamin seviyeleri, artmış hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur ve hayvan çalışmalarında D vitamini verilmesiyle inflamatuvar barsak hastalığı, diyabet, sistemik lupus eritematozus semptomlarının iyileştiği gösterilmiştir (74).

D vitamininin antiinflamatuvar etkileri de vardır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dendritik hücre migrasyonu, maturasyonu ile IL-12 ve IL-23 üretimini inhibe eder. VDR yoksun farelerin lenf bezlerinde dendritik hücre sayılarında artış görülmüştür (75). Antijen sunumu için gerekli uyarıcı moleküller olan CD40, CD80, CD86 ile sınıf II majör doku uygunluk kompleksinin ekspresyonunu azaltır ve monositlerin dendritik hücrelere diferansiyasyonunu engeller. D vitamini dendritik hücrelerin salgıladığı IL-12'yi inhibe eder. IL-12 immün sistemi Th1 fenotipine kaydıran önemli bir sitokindir, inhibisyonu ile immün cevap Th2 yönüne kayar. Böylece Th1 aracılı otoimmün hasar önlenmiş olur (76).

D vitamininin IgE düzeylerine etkisi de araştırılmış, hücre kültürlerinde uyarılmış B lenfositlerinden $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ varlığında IgE salınımının azaldığı gösterilmiştir (77). Ürtiker hastaları ile yapılan çalışmalarda serum D vitamin düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin oranda düşük olduğu gösterilmiştir (78). Bir çalışmada ise D vitamin değerleri düşük olan ürtiker hastalarının %70'inde replasman sonrasında kutanöz şikayetlerde azalma gözlenmiştir (79).

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Akut ürtiker tanısı: AÜ kendi kendini sınırlar ve genellikle tanısız test gerektirmez. İstisna olarak sensitize hastalarda tip 1 gıda allerjisi ve tetikleyici faktör olarak NSAİİ şüphesi durumunda allerji testi ve sebep olan faktörden kaçınmak için hasta eğitimi gerekebilir (9).

2.1.6.2. Kronik ürtiker tanısı: KSÜ'de tanısız çalışmalar; ayırıcı tanıları dışlamak, hastalık şiddet, aktivite ve kontrolünü değerlendirmek ve ataklara neden olan tetikleyici faktörleri belirlemek amaçlarıyla yapılır. Ürtikeryal lezyonlar ve AÖ bazı başka durumlarda da görülebilir. AÖ olmaksızın sadece ürtiker görülen hastalarda ürtikeryal vaskülit ve Schnitzler sendromu, kriyopirin ilişkili periyodik sendrom gibi otoinflamatuvar hastalıklar dışlanmalıdır. AÖ görülüp ürtikeryal lezyonları olmayan hastalarda ise bradikinin aracılıklı-

anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile tetkiklenen AÖ gibi- AÖ düşünülmelidir. Hastalık aktivitesi, yaşam kalitesi ve hastalık kontrol verileri tedavi kararlarını yönlendirmek, hastaların hastalık yükünü daha iyi anlamak ve gittikçe önem kazanan dökümantasyon çalışmalarını kolaylaştırmak, geliştirmek ve standartlaştırmak için vazgeçilmezdir (9).

Tablo 2.2.Ürtikerde Önerilen Tanı Testleri (9)

Ürtiker Tipi	Rutin Test	Ayrıncı Tanı Testi
Akut ürtiker	Yok	Yok
Kronik spontan ürtiker	CBC*, Sedimentasyon/CRP**,	Enfeksiyon testleri (H.pylori), Fonksiyonel otoantikorlar (otolog serum deri testi), Tiroid bezi hastalıkları (tiroid hormon ve antikorları) TSH***, Deri allerji testleri, Deri biyopsisi
Kronik indüklenebilir ürtiker		
Soğuk Ürtikeri	Soğuk provokasyon testi	CBC, sedimentasyon/CRP, özellikle enfeksiyonların dışlanması
Geç basınç ürtikeri	Basınç testi	Yok
Sıcak ürtikeri	Isı provokasyon testi	Yok
Solar ürtiker	UV, değişik dalga boylarında ışınlar uygulanması	Foto-dermatozların dışlanması
Semptomatik dermografizm	Dermografizm tetiklenmesi	CBC, Sedimentasyon/CRP
Vibratuar anjiyoödem	Vibrasyon ile provokasyon	Yok
Akuajenik ürtiker	Provokasyon testi	Yok
Kolinerjik ürtiker	Provokasyon testi	Yok

*: Tam kan sayımı, **: Tiroid stimüle edici hormon, ***: C-reaktif protein

Son yıllarda farklı ürtiker subtiplerinin nedenlerini saptamaya yönelik birçok ilerleme kaydedilmiştir. Tanımlanmış olan bu nedenler arasında, yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı otoimmün aracılık, ilaçlara ve gıdalara karşı psödoallerji (non-allerjik hipersensitivite reaksiyonu), akut ve kronik enfeksiyonlar bulunmaktadır. Bununla birlikte farklı subtiplerde,

altta yatan nedenlerin sıklığında önemli farklılıklar vardır. Bu sebeple tüm hastalarda, bütün bu olası sebepleri araştırmak gereksizdir, ancak detaylı bir anamnez alınması gerekmektedir (9). Tanıya yönelik bu çalışmalar tabloda özet halinde sunulmuştur (Tablo 2).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Ürtikerin ayırıcı tanısında ürtika ve AÖ ile seyreden diğer hastalıklar düşünülmelidir. Ürtikeryal vaskülit ilk ayırt edilmesi gereken hastalıklardandır. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar 24 saatten daha uzun sürer ve iyileşen lezyonlar yerlerinde pigmentasyon veya purpura bırakırlar. Hastalarda ateş, sedimentasyon yüksekliği, artralji, artrit, hipokomplementemi bulunabilir. Patolojik incelemesinde lökositoklastik vaskülit bulguları görülür (80). Ürtiker ayırıcı tanısı tablo halinde özetlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 2.3. Ürtiker ayırıcı tanısı (3)

Dermatolojik hastalıklar <ul style="list-style-type: none">-Ürtikeryal vaskülit-Hereditör/kazanılmış anjiyoödem ve bradikinin ilişkili diğer anjiyoödem tabloları-Mastositozlar-Wells sendromu-Büllöz pemfigoid, prebüllöz evre-Anafilaksi-Eritema multiforme-Polimorf ışık erüpsiyonu
Oto-enflamatuvar hastalıklar <ul style="list-style-type: none">-Schnitzler sendromu-Kriyopirinopatiler-Hiper IgD sendromu-Ailevi akdeniz ateşi
Sitokinlerle ilişkili anjiyoödem sendromları <ul style="list-style-type: none">-Gleich sendromu-Clarkson sendromu-Eozinofilili epizodik olmayan anjiyoödem

2.1.8. Ürtiker Şiddetinin Değerlendirilmesi

Kronik ürtikerde hastalık aktivitesi hem klinik olarak hem de basit bir skorlama sistemi olan ürtiker aktive skoru (ÜAS7) ile değerlendirilmelidir (Tablo 4). ÜAS7 hastadan

alınan ürtika ve kaşıntı semptom bilgilerinin puanlanmasına dayanır. Son 7 günün toplam skorlamasıyla elde edilen ÜAS7'nin rutin klinik pratikte kullanılmasıyla, hastalık aktivitesi ve tedaviye cevap verileri kolaylıkla elde edilebilmekte ve farklı merkezlerin çalışma sonuçlarını kıyaslayabilmek için imkan sağlanmaktadır (4).

Tablo 2.4.Ürtiker aktivite skoru

Skor	Kabarıklık	Pruritus
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20/24 saat)	Hafif(Var ama sıkıntı yaratmıyor)
2	Orta (20-50/24 saat)	Orta (Sıkıntı yaratıyor ama günlük aktiviteyi ve uykuyu etkilemiyor)
3	Ağır (>50/ 24 saat)	Ağır (Günlük aktiviteyi ve uykuyu etkileyecek kadar şiddetli)

2.1.9. Ürtiker Tedavisi

Tedavinin amacı hastalık tamamen ortadan kaybolana kadar kontrolün sağlanmasıdır. Altta yatan nedenlerin tanımlanması ve eliminasyonu, başlatıcı faktörlerden kaçınma, tolerans induksiyonu ve mast hücre mediyatörlerinin salınımını ve etkisini önlemek amacıyla medikal tedaviye başvurulması KÜ tedavisinin temel basamaklarını oluşturur (9).

Altta yatan nedenin elimine edilmesi için, kesin tanımlamak temel gereksinimdir. Bununla birlikte birçok KÜ vakasında nedenin saptanması oldukça zordur, örneğin enfeksiyonlar bir neden, agreve edici faktör veya tamamen alakasız olabilmektedir. Şüpheli ajan veya nedenin eliminasyonu ile semptomların gerileyip, tekrar karşılaşma ile alevlenme olduğunun çift-kör kontrollü çalışma ile görülmesi, kesin olarak neden olduğunun kanıtlanmasının tek yoludur. Ürtikerin spontan remisyonu her an olabilir ve şüpheli ajanın eliminasyonu koincidental olarak bu vakte denk gelebilir (9).

İlaçlardan şüphelenildiği durumlarda tamamen kesilmeli veya kesilmesi mümkün olmuyorsa ajanın başka bir grubu ile değiştirilmesi gerekmektedir. NSAİİ gibi nonallerjik hipersensitivite reaksiyonlarına neden olan ilaçlar yalnızca başlatıcı faktör değil aynı zamanda daha önce mevcut olan KSÜ semptomlarını agreve ederek de rol oynarlar bu nedenle kesilmiş olmaları sadece bazı hastalarda tam bir kontrol sağlamaktadır (9).

Fiziksel uyarandan kaçınma, KIÜ tedavisinde arzulanan ancak çoğunlukla başarılması zor olmaktadır. Normal günlük yaşamdaki maruziyeti tanımak ve kontrol etmek için hastayı ilgili uyarının fiziksel özellikleri hakkında detaylıca bilgilendirmek gerekir. Bu nedenle, örneğin gecikmiş basınç ürtikerinde ve semptomatik dermatografizmde basıncın alan başına kuvvet olarak tanımlandığının bilinmesi ve basınç ürtikeri için ağır torbaların sapının genişletilmesi veya semptomatik dermatografizm durumunda sürtünmenin azaltılması gibi önlemler alınması semptomların önlenmesinde yardımcı olabilir. Solar ürtiker için tetikleyici dalga boyunun tanımlanması, uygun güneş koruyucu veya UV-A filtreli ampüllerin seçimi açısından önemlidir (9).

KIÜ aksine, KSÜ çeşitli enflamatuvar veya enfeksiyöz süreçlerle ilişkili olarak raporlanmıştır. H. Pylori gibi gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve nazofarinks bakteriyel enfeksiyonları, uygun bir şekilde tedavi edilmesi gereken hastalıklar arasındadır (81). Bağırsak parazitleri gelişmiş toplumlarda nadir olarak görülse de tanımlandıkları durumda elimine edilmeleri gerekmektedir. İntestinal kandidiyazis geçmişte önemli bir neden olarak görülmüş olsa da son çalışmalarla bu bilgi desteklenememiştir (82). Enfeksiyöz hastalıkların yanı sıra çeşitli diğer hastalıklardan kaynaklanan kronik iflamatuvar süreçler de KSÜ'de potansiyel tetikleyici olarak tanımlanmıştır. Gastrit, reflü özefajit, safra yolu veya safra kesesi inflamasyonu bu süreçler arasındadır (83).

IgE aracılıklı gıda allerjisi KSÜ etiolojisinde çok nadir olarak yer almaktadır. Tanımlandıkları durumda, mümkün olduğunca diyetten çıkarıldıkları durumda 24 saatten daha kısa süre içerisinde hastalık semptomlarında rahatlama gözlenir. Bazı KSÜ hastalarında doğal gıda maddelerine ve gıda katkı maddelerine karşı psödoallerjik reaksiyon gözlenmiştir. Sadece düşük oranlarda psödoallerjen içeren doğal ve yapay gıdalar içeren diyet uygulandığında bu hastalarda hastalık semptomlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir (84). Bu diyetler henüz tartışmalıdır ve iyi tasarlanmış çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarla henüz kanıtlanmamıştır; bununla birlikte kullanıldıklarında yararlı etkileri görülmeden 2-3 hafta boyunca devam ettirilmeleri gerekmektedir (9).

Bazı ürtiker subtiplerinde tolerans gelişiminin uyarılması faydalı olabilmektedir. Soğuk ürtiker, kolinerjik ürtiker, solar ürtiker örnek olarak gösterilebilir. UV-A ile uygulanacak kızarıklık tedavisinin solar ürtikerde 3 gün içinde fayda sağladığı gösterilmiştir (85). Bununla birlikte tolerans indüksiyonu yalnızca birkaç gün sürmektedir bu nedenle eşik seviyesinde daimi günlük maruziyet gerekmektedir. Soğuk ürtiker hastalarında günlük soğuk

duş uygulaması gibi indüksiyon yöntemleri de hastalar tarafından sıklıkla reddedilmektedir (9).

2.1.9.1. Farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedavinin temel prensibi tam semptomatik rahatlamayı sağlamaktır. Bir diğer prensip ise ihtiyaç olduğu kadar fazlaca ve olabildiğince düşük miktarda kullanmaktır. Bu nedenle seçilen tedavi ve genişliği tedavi boyunca farklılık gösterebilmektedir.

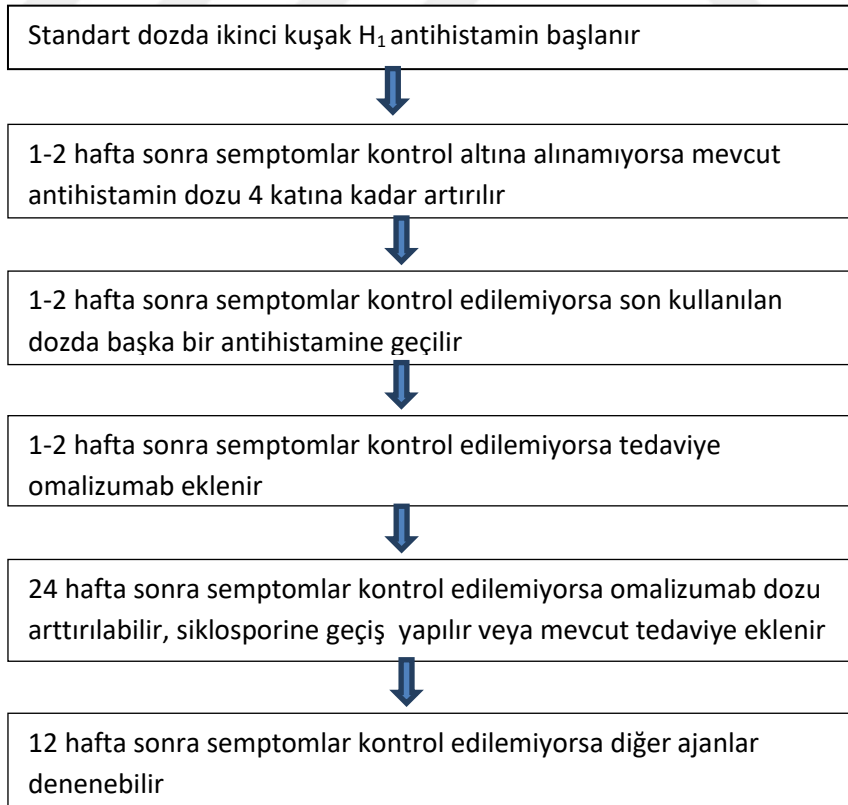
Semptomatik tedaviyi amaçlayan tedavilerde ana seçenek histamin, PAF gibi mediyatörlerin hedef dokudaki etkisini azaltmaktır. Ürtikerin birçok semptomu ödemden sorumlu olan endotel hücreleri ve kaşıntıdan sorumlu olan sinir hücreleri üzerinde bulunan H₁ reseptörlerine bağlanan histaminden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle H₁-antihistaminikler ile devamlı tedavi çok önemlidir. KÜ'de H₁ antihistaminiklerin devamlı kullanımı yalnızca klinik çalışmalarla değil, bu ilaçların etki mekanizmalarıyla da desteklenmektedir; invers agonist olarak etki eder ve H₁ reseptörünün inaktif durumuna afinite duyarlar. PAF, lökotrienler, sitokinler gibi diğer mast hücre mediyatörleri ve bazofil, lenfosit, eozinofilden oluşan selüler infiltrat da sürece dahil olabilir. Bunlar kısa bir kortikosteroid tedavisine tamamen cevap verip antihistaminiklere dirençli olabilir (86).

Farmakoterapiye dair bu genel yaklaşımlar akut ve kronik ürtikerin her formu için geçerlidir. KIÜ'de KSÜ'den farklı olarak, soğuk ürtikerinde olduğu gibi tedaviyi devamlı olarak değil ihtiyaç zamanlarında almak daha faydalı olarak görülmektedir. Hasta eğer tetikleyici faktörü tahmin edebiliyorsa, örneğin yaz döneminde yüzme aktivitesinden 2 saat önce antihistaminik kullanması faydalı olacaktır (9).

Antihistaminikler ürtiker tedavisinde 1950'lerden beri kullanılmaktadır. Eski birinci kuşak antihistaminikler antikolinergik ve santral sinir sisteminde (SSS) sedatif etkileri ile SSS üzerinde etki eden analjezikler, hipnotikler, sedatifler gibi ilaçlarla etkileşimleriyle ön plana çıkmaktadır. Uyku düzeni üzerinde etkileri ile öğrenme ve performansı da etkilemektedirler. Bozukluk özellikle çoklu görevleri ve sürüş gibi karmaşık sensorimotor fonksiyonları yerine getirirken belirgin olur. Hem çocuklarda hem erişkinlerde birinci kuşak antihistaminiklerin uzun süre kullanılmaması güçlü bir şekilde önerilmektedir (87). Bu ciddi yan etkilerine dayanılarak dünyanın yeni kuşak antihistaminiklere ulaşamayan bölgeleri hariç olarak, tedavinin birinci basamağında birinci kuşak antihistaminiklerin kullanılmasına karşı çıkmaktadır. Birinci nesil antihistaminiklerin yan etkileri en çok prometazin, difenhidramin,

ketotifen ve klorfenamin için belirgindir ve iyi anlaşılmıştır. Kan beyin bariyerini penetre edip SSS'de H₁ reseptörlerine bağlanarak histaminin nörotransmitter etkilerine müdahale ederler (88).

Modern ikinci kuşak antihistaminiklerin geliştirilmesi ile antikolinergik etkileri olmayan ve minimal sedatif ilaçlar elde edilmiştir. Son birkaç dekatta üretilen kayda değer sayıdaki yeni kuşak antihistaminikler ile ilaç güvenliği konusunda da ciddi ilerlenme sağlanmıştır. Bütün antihistaminikler ürtikere spesifik olarak test edilmemiştir ancak setirizin, levosetirizin, desloratidin, feksofenadin, loratidin, ebastin, bilastin gibi nonsedatif antihistaminikler mevcuttur. İkinci kuşak antihistaminikler, güvenlik profillerine dayanılarak ürtikerin semptomatik tedavisinde ilk basamakta yer alırlar (9). Hastalarda daha yüksek dozlarda ikinci kuşak antihistaminik kullanımının yararını gösteren çalışmalar mevcuttur, benzer sonuçlar birinci kuşak antihistaminikler için de elde edilmiştir (89,90). Bu çalışmalar bilastin, setirizin, desloratidin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin ve rupatidin için önerilen dozun dört katına kadar artırılmasıyla verifiye edilmiştir (79). Özetle, bu çalışmalar standart dozlara cevap vermeyen ürtiker hastaların antihistamin dozunun artışından fayda göreceğini önermektedir (Şekil 1).



Şekil 2.1.Ürtiker için önerilen tedavi algoritması (3)

Omalizumab (anti IgE) KSÜ tedavisinde etkili ve güvenli bir ajan olarak bulunmuştur (91). Aynı zamanda kolinerjik ürtiker, solar ürtiker, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, gecikmiş basınç ürtikeri, semptomatik dermografizm gibi KIÜ tipleri için de etkili olduğu raporlanmıştır (92). KSÜ’de omalizumab anjiyoödem gelişimini önler, yaşam kalitesini kayda değer bir oranda artırır, uzun dönem kullanım için uygun ve kesilme sonrası relaps tedavisinde tedavisinde de etkilidir (93). KÜ’de aylık 150-300mg dozlarında etkindir ve doz IgE seviyesinden bağımsızdır (91). KSÜ’de önerilen doz 4 haftada 300mgdır.

Siklosporin A mast hücre mediyatör salınımı üzerinde direkt etkiye sahiptir (94). Siklosporin A ile ikinci kuşak H₁ antihistamin kombinasyonunun etkinliği plasebo-kontrol çalışmaları ile gösterilmiştir. Geniş yan etki profili nedeniyle KSÜ’de uzun dönem kullanımı önerilememektedir (95). Siklosporin A yalnızca omalizumab ve antihistamin bütün doz kombinasyonlarına dirençli hastalar için önerilebilmektedir. Bununla birlikte kortikosteroidler ile karşılaştırıldığında uzun dönemde daha iyi bir risk/yarar oranına sahiptir.

Bazı randomize kontrollü çalışmalarda lökotrien reseptör antagonistlerinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar sadece aspirin ve gıda katkı maddesi intoleransı bulunan veya ASST pozitif hastalar çalışma dışı bırakılarak elde edilen farklı popülasyonlara ait veriler içerdiğinden karşılaştırma yapmak zor olmuştur. Genel olarak lökotrien reseptör antagonistlerinin ürtikerde etkin kullanımının kanıt düzeyi düşüktür ancak en iyi veriler montekulast içindir (9).

Topikal kortikosteroidler birçok allerjik deri hastalığında sıklıkla ve başarılı bir şekilde kullanılmıştır ancak ürtiker tedavisinde yer bulamamıştır. Sistemik steroid gereksinimi olan olgular için 20-50mg/gün prednizon uzun dönem kullanımda oluşacak yan etkiler göz önüne alınarak verilebilir. Ülkeye göre değişebilmekle birlikte steroidler KÜ için lisanslıdır. AÜ ve KSÜ atakları için maksimum 10 güne kadar kısa dönem oral kortikosteroid kullanımı hastalık aktivite ve süresini düşürmek için yararlıdır (9).

Antihistaminikler üreticilerin önerdiği dozajın dört katına çıkarken ürtiker ile takipli hastaların büyük çoğunluğunda semptomatik iyileşme sağlayacaktır, kalan cevapsız hastalar için ise alternatif tedavi ihtiyacı vardır. Alternatif tedaviye geçmeden önce 1 ile 4 hafta zaman tanımak tam yanıt görülmesi açısından önerilendir. Ürtiker şiddeti zamana göre değişebileceği ve herhangi bir dönemde spontan remisyon olabileceğinden, her 3-6 ayda bir mevcut tedavinin devamı veya alternatif tedavi için tekrar değerlendirme gerekir (9).

H₂ antagonistleri ve dapson önceki rehberlerde olsa da, tavsiye edilmek için düşük kanıt düzeyine sahiptirler ancak uygun fiyatlarından dolayı bazı ülkelerde kullanımına devam edilmektedir. Sülfasalazin, metotreksat, interferon, plazmaferez, fototerapi, intravenöz immünglobulin (IVIG) düşük kanıt düzeyine veya yalnızca kısıtlı vaka bildirilerine sahiptir. Yayınlanmış kanıtların azlığına rağmen bu tedaviler bireysel olarak gereklilik halinde hastalara verilebilir (96). TNF- α antagonistleri ve IVIG vaka bildirilerinde başarılı şekilde kullanılmış olsa da özel merkezlerde son basamak tedaviler olarak önerilmektedir (97). KSÜ ve semptomatik dermatografizm için UV-B, UV-A ve PUVA mevcut antihistaminik tedavisine ek olarak 1-3 ay süreyle hastalara verilebilir (98). Traneksamik asit ve sodyum kromoglikat KSÜ'de, nifedipin semptomatik dermatografizmde, kolşisin ve indometazin gecikmiş basınç ürtikerinde denenmiş ve kanıt düzeyi düşük bulunarak kullanımı kesilmiştir (99,100).

2.1.9.2. Çocuklarda ürtiker tedavisi: Birçok klinisyen allerjisi olan çocuklarda sedatize edici H₁ antihistaminikleri, daha uzun süreli tecrübelerine ve güvenlik profillerine dayanarak yeni kuşak antihistaminlere göre daha sık tercih etmektedir. Ayrıca birçok ülkede modern ikinci kuşak antihistaminiklerin 6 aydan küçük çocuklar için kullanımı lisanslanmamıştır, bu sebeplerle çoğu doktor birinci kuşak ilaçları reçete etmektedir. Son rehberlerde ise infant ve çocuklarda birinci kuşak antihistaminiklerin kullanılmamasına dair güçlü öneride bulunulmuştur. Çocuklarda da erişkinlere benzer birinci basamak tedavi algoritması önerilmiştir (9). Pediatrik popülasyonda yalnızca etkinliği ve güvenliği kanıtlanmış tedaviler kullanılmalıdır. Setirizin, desloratidin, feksofenadin, bilastin, loratadin, levosetirizin, rupatadin iyi çalışılmış ve çocuklarda uzun dönem güvenlik profilleri kanıtlanmıştır (101). Buna ek olarak çocuklarda seçilecek ikinci kuşak H₁ antihistaminik jenerasyonu, yaşa ve şurup formunun varlığına bağlı olarak değişmektedir. En düşük lisanslı yaş ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Omalizumab ise 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda 150-300 mg/ ay dozda kullanılabilir. Uygulama ve takibi yetişkinlerdeki gibidir. Siklosporin ise antihistamin tedavisine yanıtız çocuk hastalarda yetişkinlerde olduğu gibi kullanılmış ve oldukça etkili bulunmuştur, ancak kullanımının endikasyon dışı olduğu unutulmamalıdır (3).

2.1.9.3. Gebelik ve laktasyonda ürtiker tedavisi: Özellikle ilk trimesterde gebelerde genel olarak herhangi bir sistemik tedavi verilmesinden kaçınılmaktadır. Belirtilmelidir ki ürtikerde artmış histamin seviyelerinin gebelikteki olası olumsuz etkileri henüz çalışılmamıştır. Tedavi ile ilgili olarak, gebelik sırasında kullanılan ikinci nesil antihistaminiklere bağlı doğumsal defekt bildirilmemiştir. Bununla birlikte sadece setirizin

için küçük ölçekli bir çalışma (102) ile loratadin için geniş bir metaanaliz (103) bulunmaktadır. Bununla birlikte ikinci kuşak antihistaminikler reçetesiz olarak alınabilmektedir ve ürtiker ile allerjik rinit için sıklıkla kullanılmaktadır, birçok kadının da gebelik konfirme edilmeden veya gebeliğin başlarında bu ilaçları kullandığı tahmin edilmektedir. Klorfeniramin, loratadin, setirizin ve levosetirizin için gebelik kategorisi B olarak belirlenmiştir. Diğer tüm antihistaminlerde ise gebelik kategorisi C'dir. Tüm antihistaminiklerin düşük oranda anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Bu dönemde ikinci kuşak antihistaminiklerin kullanımı önerilmektedir. Anne sütünde oldukça düşük miktarlarda saptandığı için, emzirme dönemindeki kadın hastaların ürtiker tedavisinde loratadin ve setirizin tercih edilebilir (104,105).

2.2. DEPRESYON, ANKSİYETE VE D VİTAMİNİ

Santral sinir sisteminde VDR ve 1- α hidroksilaz enzimi hem nöronlarda hem de glia hücrelerinde bulunmaktadır (106). İnsan beyinde reseptör ve enzim için en güçlü immünohistokimyasal boyanma ise hipotalamus ve substantia nigradaki büyük nöronlarda görülmüş olsa da prefrontal korteks, singulat girus, hipokampus ve putamende de yoğun immünoreaktivite gözlenmiştir (106).

Sıçanlarla yapılan bir çalışmada 1,25(OH)₂ D ve 25(OH) D kan beyin bariyerinden transportunun kısıtlı olduğu görülmüş olsa da (107), 25(OH)D'nin insan beyin parenkiminde dihidroksi formuna dönüştürüldüğüne dair kanıtlar mevcuttur (106). SSS'de 1,25(OH) D sıklıkla nöroprotektif fonksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Nörotropik faktör üretimi ve salınımını (107), hücre bölünmesi ve apoptozunu (108), tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz ekspresyonunu artırarak monoaminlerin biyosentezini ve mitokondrial fonksiyonları modüle eder (109,110). Preklinik çalışmalarda 1,25(OH)D'nin beyinde antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olduğu da tanımlanmıştır (111). Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada kültüre edilmiş sıçan nöronlarında 1,25(OH)D'nin serotonin geri alınımını ve monoamin oksidaz (monoamin degradasyonundan sorumlu enzim) ekspresyonunu inhibe ettiği raporlanmış, böylece antidepresanlarla benzer şekilde çalıştığı öne sürülmüştür (112). D vitamininin nöroimmünomodülasyon, oksidatif stres ve nöroplastisite gibi beyin fonksiyonları için öneminden yola çıkılarak psikiyatrik hastalıklarda da rolünün olabileceği düşünülmüştür (113).

Depresyon, mod düşüklüğü, azalmış özbakım, normal olarak zevk alınan aktivitelerden zevk alınmaması, yorgunluk gibi özelliklerle karakterize nöropsikiyatrik bir

bozukluktur. Günlük yaşamı oldukça etkileyen bu durum, kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat daha yaygın görülmektedir (114).

Depresif bozukluğun patofizyolojisi karmaşık olmakla birlikte, depresif semptomların gelişmesinde anahtar rol oynayabilecek nörotrofik destek ve nörogenezde hasar, nöroinflamasyon, biyoenerjetik sinyalde bozulma, oksidatif stres gibi birkaç mekanizma öne sürülmüştür (115). Tüm bu değişimler hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksta bozulmaya, periferel makrofaj ve santral glial aktivasyona, hiperkortizolemi ve buna bağlı sinaptik plastisite, dendritik büyüme ve sinaptik iletişimde hasarlanmaya neden olacak kronik bir stresten kaynaklanabilmektedir (116). D vitamininin nöroimmünomodülasyon ve nöroplastisitede rol alarak oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir (111) ve bu doğrultuda depresif semptomların önlenmesinde veya tedavisinde potansiyel olarak kullanılabilmesine dair araştırmalar yapılmıştır. Bu yaklaşım özellikle önemlidir, çünkü major depresif bozukluk (MDB) tedavisinde geleneksel antidepresanların sınırlı etkililik ve yan etkilerle ilgili birçok dezavantajı vardır (117).

Hafif düzeyli strese maruz bırakılan ve depresif davranışlar sergileyen sıçanlarda 4 hafta sonunda hipokampüste 25(OH)D ve VDR seviyelerinde artış görülmüş ve kompensatuar mekanizmalardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (118). Ardışık deksametazon uygulanması sonucu sıçanlarda, beyinde VDR ekspresyonunda değişimle birlikte depresif davranışlar görülmüştür (119). Yüksek doz glukokortikoide maruz kalan sıçanların prefrontal korteks ve hipokampuslarında VDR ve CYP27B1 ile CYP24A1 (Vitamin D katabolizmasında rol alan enzimler) ekspresyonlarında azalma ve düşük doz deksametazonla karşılaşanlarda prefrontal kortkste VDR ekspresyonunda artış ile hipokampusta CYP27B1/CYP24A1/VDR ekspresyonunda azalma raporlanmıştır (119). Bu çalışmalar beyinde D vitamini metabolizmasının, major depresyonun en önemli çevresel nedenlerinden biri olan stres tarafından regüle edildiğini düşündürmektedir.

Farelerde 1µg/kg dozunda intragastrik D vitamini uygulaması zorunlu yüzme testinde lökomotor aktivitede değişikliğe neden olmadan, antidepresan benzeri etki ile tutarlı olarak immobilite süresinde azalmaya neden olmuştur (120). Bu bilgilere ek olarak Fedotova ve ark. tarafından sterilize edilmiş sıçanlarda, 14 günlük D vitamini enjeksiyonunun zorunlu yüzme testinde antidepresan benzeri davranış değişikliğine neden olduğu gösterilmiştir (121). Aynı çalışma içerisinde, subkutan D vitamini (yüksek doz, 5mg/kg/gün) ve 17 betaöstradiolün birlikte uygulanması da yumurtalıkları alınmış sıçanlarda antidepresan benzeri bir etki

göstermiştir. Bu bulgulara paralel olarak, barajlarda D vitamini düşüklüğü hayvan yavrularında anksiyete, anhedoni ve kongitif bozukluk oluşturmuştur (122). Yakın zamanlı bir çalışmada Vitamin D₃'ün sıçanlarda akut uygulamasının zorunlu yüzme testi ve kuyruk süspansiyon testinde önemli değişikliklere neden olmamasına rağmen; 7 gün boyunca ardışık uygulamanın depresyon benzeri davranışa ve 21 gün boyunca uygulanan kortikosteroid nedenli artmış oksidatif strese başarılı bir şekilde karşı koyduğu raporlanmış ve D vitamininin antidepresan etkinliğinin oksidatif stresi modüle etme kapasitesinden ileri gelebileceği öne sürülmüştür (123).

Vitamin D desteğinin major depresyon tedavisinde monoterapi veya klasik farmakoterapiye adjuvan olarak değerlendirildiği çalışmalar bildirilmiştir. Birçoğu yalnız başına alındığında (124) veya fluoksetin ile birlikte alındığında (125) yararlı etkilerinin olduğunu raporlamıştır. Bu pozitif sonuçlarla birlikte, Vitamin D desteğinin primer olarak major depresyon tanısı olmayan ancak depresif semptomlar ile birlikte obezite, multiple skleroz, Chron hastalığı, tip 2 diabetes mellitus gibi komorbiditeleri olan hastalar üzerinde de etkileri bildirilmiştir. Vitamin D'nin antiinflamatuvar etkileri ve glukoz homeostazında önemli bir rolü olduğu düşünüldüğünde, takviyesiyle metabolik ve antiinflamatuvar olaylar arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülebilir (126).

Vitamin D'nin, major depresyonun mevsimsel paternde tekrarlayan bir tipi olan mevsimsel affektif bozuklukta etiyolojik rolü araştırılmış, semptomların çoğunlukla sonbahar ve kış aylarında alevlenip, ilkbahar ile birlikte rahatladığı gösterilmiştir (127). Kerr ve ark. 185 sağlıklı kadın ile yaptıkları çalışmada mevsimsel olarak D vitamini seviyelerinde ve depresyon skorlamasında farklılık olduğunu bildirmiştir (128). Premkumar ve ark. Antartika yerlilerinde 1 yıl süren bir çalışma ile depresyon ve düşük D vitamini seviyesi arasında ilişki olduğunu bulmuştur (129). Bazı çalışmalarda vitamin D takviyesi ile birlikte olumlu sonuçlar bildirilmiş olsa da, birçoğunda takviye ile birlikte mevsimsel affektif bozukluk arasında olumlu sonuçlar bildirilememiştir. 250 kadının yer aldığı bir örnekleme, 1 yıllık 400 IU D vitamininin mevsimsel olarak depresyon skorlamasını etkilemediği görülmüştür (130). Bu nedenle, D vitamini seviyelerinin güneş ışığına bağlı olarak mevsimsel şekilde dalgalanması ve VDR'nin sirkadyen ritimlerin beyinde kontrol merkezi olan hipotalamusta bulunmasına rağmen; D vitamininin mevsimsel afektif bozukluk için tedavide veya önlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağını anlaşılmaması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anksiyete, kötü şeyler olacağı beklentisinden kaynaklanan, negatif, belirsiz ve memnun olunmayan duygusal durumu tarifler (131). Bazen anksiyete duygusal davranışın normal bir tarafını temsil eder ve organizmaların adaptasyonu ve hayatta kalmasında kilit bir role sahip olarak olası tehditlere yönelik hızlı bir müdahaleye zemin hazırlar. Kaygı bozuklukları, ayrılık anksiyetesi, selektif mutizm, özgül fobi, sosyal fobi, panik bozukluk, agorafobi ve yaygın anksiyete bozukluğunu kapsar (132). Bu kategorilerin her birinde klinik özellikler farklıdır ancak tamamında anksiyetenin somatik, kognitif ve davranışsal yansımaları bireyin günlük hayatını etkiler.

Anksiyete bozukluğu yaygın bir psikiyatrik durumdur ve global prevalansı %5,3 ile 10,4 arasında değişmektedir (133). Patolojik olarak endişeli bireylerin büyük çoğunluğu yeterli tedaviyi almamaktadır. 1950'lerin ortalarından beri, çoğu anksiyete bozukluğunun tedavisi için geliştirilen ve onaylanan ilaçlar benzodiazepinler olmuştur. Genellikle iyi tolere edilmiş olsalar da kronik kullanımları sonrası olumsuz ve sedatif etkilerinin yanında bağımlılık da gelişebilmektedir. Bu nedenlerden dolayı mevcut klinik uygulamalar ile, antidepresanların yerine, özellikle trisiklik antidepresanların, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) kullanımı önerilmektedir (134). Bu terapötik cephaneliğe rağmen, mevcut ilaçların hastalığın tüm spektrumlarına ve tüm hastalara etkili olmaması, hastaların tedaviye uyumunu azaltan yan etkilerinin olması nedeniyle anksiyete bozukluğunun tedavisi etkisiz kalmaktadır. Anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılacak terapötik stratejilerin gelişebilmesi için, hastalığın biyolojik temelini ve emosyonel durumu regüle eden nöral döngülerin daha iyi anlaşılması gerekmektedir (135).

Anksiyete çoğunlukla γ aminobütirik asit (GABA) kaynaklı azalmış inhibitör sinyal veya artmış glutaminerjik nörotransmisyon kaynaklı aşırı uyarılma ile ilişkilidir. Anksiyete bozukluğunun patogeneğinde yer alan diğer nörotransmitterler kolesistokin, galanin, nöropeptit Y, oskitosin, vazopressin ve kortikotropin salıcı hormonu içermektedir (136). Oksidatif stres ve inflamasyonun anksiyete bozukluğunun patofizyolojisindeki yeri tanımlanmıştır (137). Yakın zamanda yapılan bir inceleme, oksidatif stres ve nöroinflamasyona karşı koyan bileşiklerin anksiyete tedavisine aday olabileceğinin altını çizmiştir (138). Bu bağlamda antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile D vitamini anksiyete bozukluğu tedavisi çalışmalarında değerlendirilecek bir ajan olarak karşımızda durmaktadır.

Kronik vitamin D₃ uygulamasının, yumurtalıkları alınmış dişi sıçanlarda anksiyolitik benzeri etkiler ortaya çıkardığı ve eşliğinde hipokampusta serotonin ve dopamin seviyelerinde artış olduğu görülmüştür (139). D vitamini diyetinin kemirgenlerin yükseltilmiş labirentteki davranışlarına etkisi çelişkilidir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 10 hafta boyunca D vitamininden fakir diyetle beslenen fareler yükseltilmiş artı labirentin açık kollarında anlamlı ölçüde daha uzun süre geçirmiş, bu davranışsal gözlemlerin GABA'nın daha yüksek beyin seviyeleriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Diğer yandan D vitamini fakir diyet nedeniyle serum 25(OH) D seviyeleri düşük olan fareler, yükseltilmiş artı labirentin açık kollarına girişte gecikme ile anksiyete ilişkili davranışlar sergilemiştir (122).

Pan ve ark. maternal vitamin D₃ eksikliği olan yavru sıçanlarda artmış sosyal tımarlama aktivitesi ile anksiyete ile ilişkili davranış eğilimi bildirmiştir (123). Bununla birlikte postnatal vitamin D₃ eksikliği ve erişkin aşırı doz alımının etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, hipokampal öğrenme ve hafızada hasarlanma görülmekle birlikte açık saha ve karanlık-aydınlık oda testleri ile kuyruk süspansiyon testi ve zorunlu yüzme testinde anksiyete ile ilişkili davranış şekli bildirilmemiştir (140). Sonuç olarak, bazı çalışmalar D vitamininin olası anksiyolitik profiline işaret etmesine rağmen, diğerleri D vitamini seviyelerinin ile anksiyete ile ilişkili davranış şeklini açıklayamamıştır. Bu nedenle kaygılı hayvan modellerinde D vitamininin rolünü ve altta yatan mekanizmalarının daha iyi anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Farklı popülasyonlarla, anksiyete ilişkili semptomlar için yapılan birçok klinik çalışmada D vitamini seviyeleri ile anksiyete arasında anlamlı ilişki saptanmış olsa da (141), serum seviyeleri ile kaygı semptomları arasında ilişki bulunmadığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur (142). Benzer şekilde, bazı çalışmalar D vitamini takviyesinin düşük kaygı seviyesiyle ilişkili olduğunu raporlarken (143), diğerlerinde takviye ile anksiyete düşüklüğü arasında anlamlı fark bulunamamıştır (144).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.03.2020 tarih ve 2020.56.03.06 sayılı protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve kronik ürtiker tanısı almış olan 70 hasta alındı. Hastalara araştırmanın amacı ve konusu hakkında detaylı bilgi verilip onamları alındı.

Araştırmaya dahil edilme ölçütleri:

- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
- 18 yaş ve üzeri olmak
- Anket doldurabilecek bilişsel fonksiyona sahip olmak
- Okur-yazar olmak
- Kronik ürtiker tanısı almış olmak

Araştırmadan dışlama ölçütleri:

- Son 1 yıl içerisinde psikiyatrik tedavi almış olmak
- Son 3 ay içerisinde D vitamini replasman tedavisi almış olmak

Hastaların öncelikle detaylı anamnezleri alınarak, dermatolojik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, medeni durum, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, kullandığı tedavi, ek sistemik hastalık varlığı, anjiyoödem eşlik edip etmediği sorgulandı ve kaydedildi. Eşlik eden emosyonel faktörler Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) üzerinden değerlendirildi. Hastalık şiddetini değerlendirmek için tüm hastalarda Ürtiker Aktivite Skoru7 (ÜAS7) hesaplandı. ÜAS7, yedi günlük ürtiker aktivite skoru toplamı olup kabartı sayısı ve kaşıntı şiddetini içeren iki komponentten oluşmaktadır. ÜAS Tablo 4'te gösterilmiştir. Hasta grubu, ÜAS7'ye göre iki grupta değerlendirildi. ÜAS 6 ve daha altında skorlamaya sahip hastalar remisyonda kabul edilip, 6'nın üzerindeki değerlendirmeye sahip hastalar aktif ürtikeryal şikayetleri bulunan hastalar olarak kabul edildi. Her iki gruba BAÖ, BDÖ uygulanıp, serum 25(OH) Vitamin D seviyeleri ölçüldü.

Agilent 1260 Infinity-2 cihazı ile 25(OH) Vitamin D seviyesi HPLC metodu kullanılarak biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür. EDTA'lı tüplerle gelen numuneler 10 dakika santrifüj edildi ve her hastadan 475 µL plazma, ependorflarla pipetlenip plazmanın üzerine sırayla 500 µL reaktif 1 ve 500 µL reaktif 2 eklendi. Her hasta 20 saniye vortexlenip 12000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Ependorflarda oluşan iki fazdan üstteki faz alınıp insert viollere 280 µL pipetlendi ve hazırlanan numuneler analiz edildi.

Beck Depresyon Ölçeği, depresyonda görülen bedensel, duyuşsal, bilişsel belirtileri ölçmek için kullanılan bir değerlendirme ölçeğidir. Sağlıklı bireylerde ve hasta gruplarında uygulanabilmektedir. Ölçeğin amacı ise depresyon tanısı koymak değil, depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin şiddetini ölçmektir. 21 sorudan oluşan anketin her sorusu için 4 cevap seçeneği bulunmaktadır. Her soru, verilen cevaba göre 0 ile 3 arasında puan almakta olup, toplam puan 0-63 arasındadır. Toplam puanın yüksek oluşu, depresyon şiddetini göstermektedir. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (145).

Beck Anksiyete Ölçeği, bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılır. 21 belirti kategorisinin her birinde 4 seçenek bulunur. Her bir madde 0 ile 3 arasında puan alır ve toplam puan 0-63 arasındadır. Ölçekten alınan puanın yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini göstermektedir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (146).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 24) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olan ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişken arasındaki ilişkilerin incelenmesinde beklenen Pearson- χ^2 ve süreklilik düzeltmesi çapraz tabloları kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Ürtiker aktivite skorunu etkileyen faktörlerin belirlenmesinde Binary (ikili) Lojistik Regresyon: Backward LR modeli kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 4.1.Hastalara ilişkin bulguların dağılımı

Değişken (N=70)	n	%
Yaş sınıfları [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 38,47 \pm 11,57$ (yıl)]		
<30	20	28,6
30-39	18	25,7
40-49	19	27,1
≥ 50	13	18,6
Cinsiyet		
Erkek	21	30,0
Kadın	49	70,0
Medeni durum		
Evli	47	67,1
Bekar	23	32,9
Hastalık başlangıç yaşı [$\bar{X} \pm S.S. \rightarrow 38,47 \pm 11,57$ (yıl)]		
<30	22	31,4
30-39	24	34,3
40-49	13	18,6
≥ 50	11	15,7
Hastalık süresi		
<1 yıl	22	31,4
1-4 yıl	34	48,6
>4 yıl	14	20,0
Alınan tedavi		
Anti histaminik	19	27,1
Omalizumab	33	47,2
Anti histaminik + Omalizumab	18	25,7
Ek hastalık		
Yok	52	74,3

Var	18	25,7
Hipotiroidi	7	29,2
Hipertansiyon	8	33,3
DM	4	16,7
Astım	4	16,7
Malignite	1	4,1
Ürtiker/anjioödem		
Ürtiker	34	48,6
Ürtiker + anjioödem	36	51,4
Ürtiker aktivite derecesi		
0-6	35	50,0
7-42	35	50,0
Anksiyete skoru		
0-7	17	24,2
8-15	23	32,9
16-25	14	20,0
26-63	16	22,9
Depresyon skoru		
1-10	43	61,4
11-16	14	20,0
≥17	13	18,6
D vitamini düzeyi		
≤20 (düşük)	53	75,7
21-29 (yetersiz)	14	20,0
≥30 (yüksek)	3	4,3

Hastaların yaş ortalamasının $38,47 \pm 11,57$ (yıl) olduğu tespit edilmiş ve 20 hastanın (%28,6) <30 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. 49 hastanın (%70,0) kadın, 21 hastanın (%30) erkek olduğu ve hastaların 47'sinin (%67,1) evli olduğu görülmüştür.

Hastaların 24'ünün (%34,3) 30-39 yaş aralığında hastalığa yakalandığı ve 34'ünün (%48,6) 1-4 yıldır hastalığı olduğu belirlenmiştir.

Hastaların 33'ünün (%47,2) tedavisinin Omalizumab olduğu ve 52 hastanın (%74,3) ek hastalığının olmadığı belirlenmiştir. 36 hastanın (%51,4) ürtiker + anjioödem olduğu görülmüştür.

Hastaların 35'inin (%50,0) ürtiker aktivite derecesinin 7-42 olduğu, 23'ünün (%32,9) anksiyete skorunun 8-15, 43'ünün (%61,4) depresyon skorunun 1-10 ve 53'ünün (%75,7) D vitamini düzeyinin ≤20 (düşük) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.2. Ürtiker aktivite derecesi ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Ürtiker aktivite Değişken (N=70)	0-6 (n=35)		7-42 (n=35)		Toplam (N=70)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Erkek	14	40,0	7	20,0	21	30,0	$\chi^2=2,449$ p=0,118
Kadın	21	60,0	28	80,0	49	70,0	
Medeni durum							
Evli	21	60,0	26	74,3	47	67,1	$\chi^2=1,036$ p=0,309
Bekar	14	40,0	9	25,7	23	32,9	
Alınan tedavi							
Anti histaminik	5	14,3	14	40,0	19	27,1	$\chi^2=10,273$ p=0,006
Omalizumab	23	65,7	10	28,6	33	47,2	
AH + Oma	7	20,0	11	31,4	18	25,7	
Ek hastalık							
Yok	28	80,0	24	68,6	52	74,3	$\chi^2=0,673$ p=0,412
Var	7	20,0	11	31,4	18	25,7	
Ürtiker/anjioödem							
Ürtiker	18	51,4	16	45,7	34	48,6	$\chi^2=0,057$ p=0,811
Ürtiker + anjioödem	17	48,6	19	54,3	36	51,4	
D vitamini düzeyi							
≤20 (düşük)	22	62,8	31	88,6	53	75,7	$\chi^2=7,100$ p=0,029
21-29 (yetersiz)	10	28,6	4	11,4	14	20,0	
≥30 (yüksek)	3	8,6	-	-	3	4,3	

*İki nitel değişken arasındaki ilişkilerin incelenmesinde beklenen Pearson- χ^2 ve süreklilik düzelmesi çapraz tabloları kullanılmıştır.

Ürtiker aktivite derecesi ile cinsiyet, medeni durum, ek hastalık ve ürtiker/anjioödem durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Ürtiker aktivite derecesi ile alınan tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=10,273$; $p=0,006$). Ürtiker aktivite derecesi 0-6 olan 23 hastanın (%65,7) Omalizumab, 7-42 olan 14 hastanın (%40,0) anti histaminik tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Anti histaminik ve AH + Oma alanların ağırlıklı olarak 7-42 ürtiker aktivite derecesinde olduğu, Omalizumab tedavisi alanların ağırlıklı olarak 0-6 ürtiker aktivite derecesinde olduğu belirlenmiştir.

Ürtiker aktivite derecesi ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=7,100$; $p=0,029$). Ürtiker aktivite derecesi 0-6 olan 10 hastanın (%28,6) yetersiz düzeyde D vitamininin olduğu, 7-42 olan 31 hastanın (%88,6) düşük düzeyde D vitamininin olduğu tespit edilmiştir. Düşük düzeyde D vitamini olan hastaların ağırlıklı olarak ürtiker aktivite derecesinin 7-42 olduğu, yetersiz ve yüksek olanların ise ağırlıklı olarak 0-6 ürtiker aktivite derecesinde olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.3.Ürtiker aktivite derecelerine göre bazı parametrelerin karşılaştırılması

Ürtiker aktivite derecesi Değişken (N=70)	0-6 (n=35)		7-42 (n=35)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş	38,31±12,14	39,0 [18,0-64,0]	38,63±11,15	38,0 [18,0-60,0]	t=-0,113 p=0,911
Hastalık başlangıç yaşı	36,34±12,35	37,0 [17,0-63,0]	36,46±11,96	37,0 [17,0-59,0]	t=-0,039 p=0,969
Hastalık süresi (ay)	31,51±32,16	24,0 [2,0-144,0]	30,23±32,63	24,0 [2,0-120,0]	Z=-0,636 p=0,525
Anksiyete skoru	12,37±11,36	10,0 [0,0-58,0]	20,11±10,06	20,0 [0,0-44,0]	Z=-3,579 p=0,000
Depresyon skoru	8,46±7,80	8,0 [0,0-38,0]	12,31±8,21	11,0 [0,0-34,0]	Z=-2,360 p=0,018
D vitamini	19,97±7,86	19,0 [5,0-46,0]	11,97±6,14	11,0 [5,0-27,0]	Z=-4,365 p=0,000

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri); normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Ürtiker aktivite derecesine göre yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi (ay) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Ürtiker aktivite derecesine göre anksiyete skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-3,579$; $p=0,000$). 7-42 ürtiker aktivite derecesinde olanların anksiyete skoru, 0-6 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Ürtiker aktivite derecesine göre depresyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,360$; $p=0,018$). 7-42 ürtiker aktivite derecesinde olanların depresyon skoru, 0-6 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Ürtiker aktivite derecesine göre D vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-4,365$; $p=0,000$). 0-6 ürtiker aktivite derecesinde olanların D vitamini düzeyi, 7-42 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tablo 4.4.Ürtiker aktivite skoru ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon* (N=70) Değişken	Ürtiker aktivite skoru	
	r	p
Anksiyete skoru	0,417	0,000
Depresyon skoru	0,270	0,024
D vitamini düzeyi	-0,415	0,000

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Anksiyete ve depresyon skoru ile ürtiker aktivite skoru arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Anksiyete ve depresyon skoru arttıkça, ürtiker aktivite skoru artacaktır. Aynı şekilde, anksiyete ve depresyon skoru azaldıkça, ürtiker aktivite skoru azalacaktır.

D vitamini düzeyi ile ürtiker aktivite skoru arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,415$; $p=0,000$). D vitamini düzeyi arttıkça, ürtiker aktivite skoru azalacaktır. Aynı şekilde, D vitamini düzeyi azaldıkça, ürtiker aktivite skoru artacaktır.

Tablo 4.5.D vitamini düzeyi ile bazı parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Korelasyon* (N=70) Değişken	D vitamini düzeyi	
	r	p
Anksiyete skoru	-0,155	0,200
Depresyon skoru	-0,121	0,320

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Anksiyete ve depresyon skoru ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.6.Ürtiker aktivite derecesi (7-42) baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven	
							Alt	Üst
Alınan tedavi*			7,420	2	0,024			
Anti histaminik	-0,322	0,956	0,113	1	0,736	0,725	0,111	4,719
Omalizumab	-2,122	0,911	5,420	1	0,020	0,120	0,020	0,715
Anksiyete skoru	0,078	0,032	5,929	1	0,015	1,081	1,015	1,150
D vitamini düzeyi	-0,233	0,064	13,234	1	0,000	0,792	0,699	0,898
Sabit	3,496	1,400	6,233	1	0,013			
*Referans kategori: AH + Oma			CCR=81,4% $\chi^2_{(8)}=7,530$; p=0,481					

Tüm etkisi olabilecek tahmini parametreler kullanılarak, Ürtiker aktivite derecesi baz alınarak yapılan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; optimal model tabloda verilmiştir. Mevcut modelde; alınan tedavinin, Ürtiker aktivite derecesini (7-42) etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Aldığı tedavi omalizumab olanların, AH + Oma olanlara göre Ürtiker aktivite derecesi (7-42) olma riski %88 daha azdır (OR=0,120; 1-OR=0,880). Anksiyete skorunun Ürtiker aktivite derecesini (7-42) etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Anksiyete skoru 1 birim arttığında, Ürtiker aktivite derecesi (7-42) olma riski %8,1 artacaktır (OR=1,081). D vitamini düzeyinin Ürtiker aktivite derecesini (7-42) etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). D vitamini düzeyi 1 birim arttığında, Ürtiker aktivite derecesi (7-42) olma riski %20,8 azalacaktır (OR=0,792; 1-OR=0,208).

Tablo 4.7.Hastalara ilişkin bazı bulgulara göre Ürtiker aktivite düzeyinin karşılaştırılması

Değişken (N=70)	n	Ürtiker aktivite düzeyi		İstatistiksel analiz*
		$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş sınıfları				
<30	20	15,40±16,89	5,0 [0,0-42,0]	
30-39	18	15,56±14,15	15,0 [0,0-42,0]	$\chi^2=1,338$ p=0,720
40-49	19	10,53±12,40	6,0 [0,0-42,0]	
≥50	13	11,77±12,52	5,0 [0,0-30,0]	
Cinsiyet				
Erkek	21	8,81±12,38	4,0 [0,0-42,0]	Z=-1,703 p=0,089
Kadın	49	15,43±14,51	14,0 [0,0-42,0]	
Hastalık başlangıç yaşı				
<30	22	16,73±17,03	9,5 [0,0-42,0]	
30-39	24	12,58±13,85	10,0 [0,0-42,0]	$\chi^2=1,469$ p=0,689
40-49	13	9,46±9,97	6,0 [0,0-28,0]	
≥50	11	13,45±12,90	14,0 [0,0-30,0]	
Hastalık süresi				
<1 yıl	22	16,55±13,68	16,0 [0,0-42,0]	$\chi^2=2,767$ p=0,251
1-4 yıl	34	11,26±13,56	5,5 [0,0-42,0]	
>4 yıl	14	13,86±16,30	7,0 [0,0-42,0]	
Ek hastalık				
Yok	52	12,50±14,18	6,0 [0,0-42,0]	Z=-0,927 p=0,354
Var	18	16,17±14,11	17,0 [0,0-42,0]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Kruskall-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Yaş sınıfları, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve ek hastalık varlığına göre ürtiker aktivite düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 4.8.Hastalara ilişkin bazı bulgulara göre Anksiyete skorunun karşılaştırılması

Değişken (N=70)	n	Anksiyete skoru		İstatistiksel analiz*
		$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş sınıfları				
<30	20	14,75±9,92	13,0 [0,0-32,0]	$\chi^2=1,571$ p=0,666
30-39	18	18,56±13,73	15,5 [2,0-58,0]	
40-49	19	17,11±9,87	14,0 [4,0-44,0]	
≥50	13	14,08±12,36	10,0 [0,0-32,0]	
Cinsiyet				
Erkek	21	13,48±8,55	12,0 [0,0-33,0]	Z=-1,090 p=0,276
Kadın	49	17,43±12,23	15,0 [0,0-58,0]	
Hastalık başlangıç yaşı				
<30	22	15,50±9,78	15,5 [0,0-32,0]	$\chi^2=1,560$ p=0,669
30-39	24	18,17±12,89	14,0 [2,0-58,0]	
40-49	13	16,38±9,93	14,0 [6,0-44,0]	
≥50	11	13,36±12,92	7,0 [0,0-32,0]	
Hastalık süresi				
<1 yıl	22	15,73±9,51	12,5 [5,0-44,0]	$\chi^2=0,009$ p=0,995
1-4 yıl	34	17,03±13,32	14,0 [0,0-58,0]	
>4 yıl	14	15,14±9,10	15,0 [0,0-29,0]	
Ek hastalık				
Yok	52	14,83±10,28	13,0 [0,0-44,0]	Z=-1,647 p=0,100
Var	18	20,33±13,47	18,5 [3,0-58,0]	

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında "Kruskall-Wallis H" test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Yaş sınıfları, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve ek hastalık varlığına göre anksiyete skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 4.9.Hastalara ilişkin bazı bulgulara göre Depresyon skorunun karşılaştırılması

Değişken (N=70)	n	Depresyon skoru		İstatistiksel analiz*
		$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş sınıfları				
<30	20	9,75±7,05	9,0 [0,0-30,0]	
30-39	18	9,56±6,90	9,0 [0,0-21,0]	$\chi^2=1,937$ p=0,586
40-49	19	12,95±10,31	11,0 [0,0-38,0]	
≥50	13	8,77±8,03	9,0 [0,0-28,0]	
Cinsiyet				
Erkek	21	10,76±7,27	10,0 [0,0-30,0]	Z=-0,546
Kadın	49	10,22±8,61	9,0 [0,0-38,0]	p=0,585
Hastalık başlangıç yaşı				
<30	22	10,18±6,99	9,5 [0,0-30,0]	$\chi^2=5,603$ p=0,133
30-39	24	10,04±7,66	9,0 [0,0-34,0]	
40-49	13	14,23±9,97	12,0 [3,0-38,0]	
≥50	11	7,00±8,54	3,0 [0,0-28,0]	
Hastalık süresi				
<1 yıl	22	11,59±7,95	10,5 [0,0-28,0]	$\chi^2=1,728$ p=0,421
1-4 yıl	34	10,03±9,22	9,0 [0,0-38,0]	
>4 yıl	14	9,36±5,77	9,0 [0,0-22,0]	
Ek hastalık				
Yok	52	9,71±6,98	9,0 [0,0-30,0]	Z=-0,586
Var	18	12,33±10,98	10,0 [0,0-38,0]	p=0,558

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Kruskall-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Yaş sınıfları, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve ek hastalık varlığına göre depresyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 4.10.Hastalara ilişkin bazı bulgulara göre D vitamini düzeyinin karşılaştırılması

Değişken (N=70)	n	D vitamini düzeyi		İstatistiksel analiz*
		$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [Min-Max]	
Yaş sınıfları				
<30	20	16,20±8,22	16,0 [5,0-35,0]	$\chi^2=0,642$ p=0,887
30-39	18	16,67±9,72	15,5 [5,0-46,0]	
40-49	19	14,89±7,56	14,0 [5,0-32,0]	
≥50	13	16,23±6,37	17,0 [5,0-27,0]	
Cinsiyet				
Erkek	21	17,09±5,28	17,0 [7,0-25,0]	Z=-1,341
Kadın	49	15,49±9,03	14,0 [5,0-46,0]	p=0,180
Hastalık başlangıç yaşı				
<30	22	16,73±8,03	17,5 [5,0-35,0]	$\chi^2=0,775$ p=0,855
30-39	24	15,67±9,72	14,5 [5,0-46,0]	
40-49	13	15,23±5,76	15,0 [5,0-24,0]	
≥50	11	16,00±7,47	16,0 [5,0-29,0]	
Hastalık süresi				
<1 yıl	22	14,23±6,16	13,0 [7,0-29,0]	$\chi^2=1,391$ p=0,499
1-4 yıl	34	17,18±9,35	18,0 [5,0-46,0]	
>4 yıl	14	15,79±7,36	14,5 [6,0-32,0]	
Ek hastalık				
Yok	52	16,29±8,43	16,0 [5,0-46,0]	Z=-0,458
Var	18	15,06±7,13	15,0 [5,0-29,0]	p=0,647

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); üç veya daha fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında “Kruskall-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Yaş sınıfları, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve ek hastalık varlığına göre D vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

5. TARTIŞMA

D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki bilinen etkilerinin yanı sıra doğal ve kazanılmış immün sistemi modifiye edici rolü vurgulanmaya başlanmıştır. Çeşitli tiplerdeki bağışıklık sistem hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması ile defensin ve katelisidin gibi antimikrobiyal ajanların ekspresyonu üzerindeki etkileri yoluyla patojenlere karşı mücadelede yadsınamaz bir role sahiptir.

D vitamini deride doku hasarında ve inflamasyonun regülasyonunda merkezi bir rol oynar; bu nedenle eksikliği mast hücre degranülasyonu ile sonuçlanacak aşırı bir inflamatuvar yanıtı neden olabilmektedir. D vitamini dendritik hücreler üzerinde CD40 ve CD80/86 gibi kostimülator moleküllerin ekspresyonunu inhibe eder ve böylece immatür ve tolerojenik dendritik hücreler aracılığıyla tolerans gelişimini indükler. T regülatuar hücrelerinin hem sayısını hem de immünsüpresif aktivitesini güçlendirir. Ek olarak, sitokin ağının bazı kısımları D vitamini seviyelerinden etkilenebilmektedir. D vitamini IL-12, IL-23, IL-1, IL-6, IFN- γ ve RANTES üretimini inhibe eder. Diğer bir taraftan regülatuar T hücreleri, dendritik hücreler ve ilginç olarak mast hücreleri aracılığıyla IL-10, TGF- β gibi tolerojenik sitokinlerin üretimini destekler. KÜ hastalarında dolaşımda IL-1, IL-6 ve IL-12 yüksek seviyeleri bulunmuştur. D vitamininin ayrıca kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerini güçlendirdiği raporlanmıştır. Ek olarak D vitamini deride glutatyon peroksidaz seviyelerini artırarak

keratinosit diferansiyasyonunu destekler, epidermal bariyerin bütünlüğünü güçlendirir ve UVB ile tetiklenen oksidatif hasarı düşürür.

Kronik ürtikerli hastalarda plak ve anjiyoödem oluşumunda mast hücrelerinin degranülasyonu ve salınabilirliği merkezi rol oynar. D vitamini ICAM-3 ekspresyonunu güçlendirerek mast hücrelerinin proliferasyonunu, apoptozunu, yayılım ve sitokin üretimini modüle eder.

D vitamini mast hücre prekürsörlerinde apoptozu indükleyip VDR aracılığı ile mast hücre diferansiyasyonunu çeşitli basamaklarda inhibe eder. Daha önce sıçanlarla yapılan in vivo çalışmalarda, VDR sinyal yolağının eksikliğinin hızlanmış mast hücre matürasyonu ve dermal mast hücre sayısında artış ile sonuçlandığı görülmüştür. D vitamini, KÜ etyolojisinde histamin-salgılatıcı faktör olarak bilinen IL-1 ve RANTES miktarlarını düşürür (147).

Çalışmamıza dahil edilen, yaşları 18-64 arasında değişen 70 hastanın %70'i kadın %30'u erkekti. Hastaların yaş ortalaması 38,4 ve kadın/erkek oranı ise 2,3 idi. Yaş ve cinsiyet dağılımı literatürdeki çalışmalar ile benzer bulunmuştur (148,149). KÜ en sık 20-40 yaş aralığında görülür ancak omalizumab tedavisine hastalığın daha geç aşamalarında ulaşılmasından dolayı bu tedaviyi kullanan hastalarda yaş ortalamasının daha yüksek olmasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda toplam hastalık süresi 2 ay-12 yıl arasında değişmektedir. Ürtiker aktivite derecesine göre hastalık süresi, yaş ve hastalık başlangıç yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Antihistaminik ve omalizumab tedavisi alan hastaların ürtiker aktivite derecesini yalnızca omalizumab tedavisi alan hastalara göre anlamlı oranda yüksek saptadık, bu durum mevcut tüm tedavilere dirençli olan hastaların klinik yansıması olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda, D vitamini düzeyi ile ürtiker aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptadık. Düşük aktivite derecesine sahip hastaların %28,6'sı yetersiz düzeyde D vitaminine sahipken yüksek ürtiker aktivite derecesine sahip hastalarda bu oran %88,6 olarak saptandı. D vitamini düzeyi 1 birim arttığında, hastaların yüksek aktivite derecesine sahip olma riskinin %20,8 azaldığı görüldü.

Polonya'da 2014 yılında yapılan bir çalışmada 35 KSÜ hastasının serum D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmada ürtiker şiddeti ile D vitamini düşüklüğü arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (150).

Boonpiyathad ve ark. Tayland'da yaptıkları çalışmaya dahil ettikleri 60 KSÜ hastasında Vitamin D düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. (KSÜ'de ortalama 25(OH) vitamin D değeri: 15 ng/ml, kontrol grubunda: 30ng/ml). Ayrıca vitamin seviyeleri düşük hastalara 6 hafta boyunca günlük kolekalsiferol replasmanı yapılmış ve UAS7 düzeylerinde belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir (151). Woo ve ark. tarafından yapılan ve 72 KSÜ hastasının dahil edildiği bir çalışmada, ÜAS7 değerleri ile D vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmada orta ve şiddetli ÜAS7 skorlamasına sahip ürtiker hastalarında, hafif şiddetli ÜAS7 skorlamasındaki hastalara göre belirgin olarak düşük D vitamini seviyeleri gözlenmiştir (152).

Rorie ve arkadaşları tarafından yapılan çift-kör kontrollü bir çalışmada 42 KSÜ hastası 12 hafta boyunca 600 IU ve 4000 IU D vitamini ile tedavi edilmiş ve ÜAS7 değerlendirilmiş, çalışmanın sonucunda yüksek doz D vitamini ile tedavi edilen grupta 12. hafta sonunda skorlamada daha yüksek oranda azalma olduğu gözlenmiştir (153)

D vitamini ve kronik ürtiker üzerine yapılmış olan bu yakın zamanlı çalışmaların birçoğunda D vitamini ve kronik ürtiker arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yaptığımız çalışmada da ÜAS7 skorlaması 6 ve altında olan hastalarda yüksek olan hastalara göre anlamlı oranda yüksek D vitamini seviyeleri ölçülmüştür. Düşük ÜAS7 skorlamasına sahip 10 hastada (%28,8) D vitamini değeri 20 ng/ml altında iken bu sayı yüksek ÜAS7 skorlamasına sahip hastalarda 31 (%88,6) olarak görüldü. Güncel olarak D vitamini değerleri 30 ng/ml üzerinde yeterli olarak değerlendirilirken, 20-30 ng/ml arasında yetersiz ve 20 ng/ml altında düşük olarak nitelendirilmektedir. Çalışmamızda yalnızca 3 hastada (%4,3) D vitamini değeri yeterli düzeyde görülmüştür. Bu durum D vitamini seviyesinin genel olarak KÜ hastalarından düşük olmasından kaynaklanabileceği gibi; çalışmamızın kısıtlılıklarından olan yetersiz hasta sayısından ve birbiriyle karşılaştırılan her iki grubun da hasta olmasından, sağlıklı bireylerin dahil edilmemesinden de kaynaklanmış olabilir.

Dermatoloji hastalarının azımsanmayacak bir kısmında cilt hastalığının tedavisi için duygu durumunun da dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir. Ürtiker, emosyonel durumlarla sıkı ilişki içinde olan bir dermatolojik hastalıktır. Ülkemizde 2019 yılında yapılan bir çalışmaya 50 KÜ hastası ve 60 sağlıklı gönüllü dahil edilmiş olup iki grubun anksiyete ve depresyon skorlaması karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda ortalama anksiyete ve depresyon skorlaması sırası ile 10,82 ve 7,74 iken kontrol grubunda 6,42 ve 4,85 olarak bulunmuştur. Ayrıca anksiyete ve depresyon skorlaması ile ÜAS7 skorlaması arasında pozitif korelasyon

olduğu görülmüştür (154). İleriş ve ark tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise 43 kronik ürtiker hastası ve 27 sağlıklı bireye Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeği uygulanıp istatikselsel olarak değerlendirilmiş, kronik ürtiker ve kontrol grupları arasında depresyon sıklıkları bakımından anlamlı fark gözlenmezken, anksiyete skorları belirgin olarak yüksek görülmüştür (155).

Serotonin transport proteininin (SERT) inflamatuvar deri hastalıklarındaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada 30 KSÜ hastasından ve 30 sağlıklı bireyden SERT ekspresyonunu değerlendirmek amacıyla deri biyopsisi alınmış ve yalnızca hasta grubuna Beck depresyon ve Beck anksiyete ölçekleri uygulanmış, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek düzeylerde SERT ekspresyonu gözlenmiştir. KSÜ hastalarında SERT ekspresyon düzeyi ile depresyon skorlaması arasında anlamlı korelasyon saptanamazken, anksiyete şiddeti arasında pozitif korelasyon görülmüştür (156).

Çocuk hastalarda KSÜ ve anksiyete, depresyon arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada hasta grubunda %26,9 anksiyete ve %12,6 oranında depresyon görülürken; kontrol grubunda %3,6 oranında anksiyete saptanıp depresyon hiç saptanmamıştır. Hastalık süresi ve yaş ile anksiyete ve depresyon skorları arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (157).

Kronik ürtiker ile depresyon, anksiyete ve stres bozukluğu gibi psikiyatrik durumların ilişkili olabileceği hipotezi üzerinden, 30 KÜ hastasının dahil edildiği bir çalışmanın sonucunda; hastalarının çoğunun kütanöz bulgular oluşmadan 6 altı ay öncesinde stresör bir olay yaşadığı sonucu elde edilmiş. Depresyon düzeyi genel nüfusa kıyasla çok yüksek ve üç hastada şiddetli düzeyde görülmüş. Bu sonuçlara rağmen yalnızca 6 hasta uygun bir psikiyatrik tedavi almayı kabul etmiştir (158).

Omalizumab tedavisi ile KSÜ'de psikolojik durumların ve inflamatuvar biyomarkerlerin seyrini inceleyen bir çalışmada, omalizumab tedavisi alan 15 KÜ hastası ile 15 sağlıklı bireyin sonuçları karşılaştırılmış, tüm hastalarda tedavinin başlangıcında ve 6 ay sonrasında hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HADS), sedimentasyon hızı ve CRP düzeylerine bakılmıştır. Omalizumab tedavisi alan grupta 10 hastada bazal olarak anormal veya borderline anksiyete düzeyi ve 7 hastada bazal olarak anormal veya borderline depresyon düzeyi görülmüştür. 6 aylık omalizumab tedavisi sonrası daha önce anormal anksiyete sonuçları elde edilmiş olan 10 hastanın 6'sında ve normal depresyon skoru elde edilmiş 7 hastanın 2'sinde normal skorlamalar görülmüştür. İstatikselsel olarak anksiyete

skorunda anlamlı ($p<0.01$) bir değişim görölürken, depresyon skorunda anlamlı bir değişme görölmemiştir ($p>0.05$). Yine omalizumab tedavisi alan grupta sedimentasyon hızı ve CRP değerlerinin tedavi başlangıcına göre 6 ay sonraki değişimi incelendiğinde, sedimentasyon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenirken, CRP düzeyinde anlamlı bir değişim görölmemiştir (159).

Çalışmamızda da anksiyete ve depresyonun ürtiker aktivite skorunu etkileyen önemli parametreler olduğu göröldü. Anksiyete ve depresyon skoru ile ürtiker aktivite skoru arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Anksiyete skoru 1 birim arttığında, hastanın orta/yüksek ÜAS7 değerlerine sahip olma riski %8.1 artacaktır. Bu veriler daha önce incelenmiş olan literatür verileri ile uyumludur. Zabolinejad ve arkadaşları serotonerjik nöroendokrin sistem ile immün sistem arasında bir iletişim olabileceğini not edip, SERT ekspresyonunda değişim ile KSÜ patogenezi dahil olabileceğini göstermişlerdir. SSRİ aracılığıyla SERT ekspresyonunun modüle edilebileceğini ve böylece derinin romatolojik ve inflamatuvar hastalıklarında, KSÜ dahil olmak üzere, etkili bir tedavi alternatif olarak kullanılacaklarını iddia etmişlerdir. KSÜ hastalarında da SERT ekspresyon düzeyi ile hastalık şiddeti arasında güçlü düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (156). Thorslund ve arkadaşları psöriazis şiddeti ile SERT ekspresyonu arasında ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir (160). Bu sonuçlar SERT ekspresyon düzeyi ile inflamatuvar hastalıkların modüle edilebileceğini düşündürmektedir.

D vitamini eksikliğinin birçok psikiyatrik hastalığa yol açtığı bilinmektedir. Çocuklarda ve gençlerde güneşten yararlanma süresindeki azalmaya paralel şekilde depresyonun giderek yaygınlaştığı ve otizmde artış olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde yaşlı popölasyonda güneşlenme süresinin sınırlı olması sebebiyle D vitamini eksikliği riskinin arttığı ve depresyon görölme sıklığı ile D vitamini düzeyi arasında ilişki tespit edilmiştir (161). D vitamini replasmanı ile psikiyatrik durumların tedavisi hakkında yapılan prelinik çalışmalarda kısıtlı sonuçlar elde edilmiş olsa da; birçok klinik çalışmada D vitamini takviyesi ile anksiyete, depresyon semptomlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir, özellikle major depresif bozuklukta bu iyileşmenin daha güçlü olduğu görölmüştür. Literatürün gözden geçirildiği bir çalışmada da major depresif bozukluğu konu alan 13 çalışmanın 12'sinde D vitamini takviyesi ile olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (113). Bununla birlikte bazı çalışmalarda elde edilmiş heterojen sonuçlarda, belirgin psikiyatrik semptomların olmaması, D vitamini metabolizmasını değiştiren genetik polimorfizmler ve biyoyararlanım, takviye rejimindeki farklılıklar ve bazal 25(OH)D₃ seviyelerindeki farklılık sorumlu tutulmaktadır.

Çalışmamızda literatür verilerine paralel olarak ürtiker aktivite şiddeti ile D vitamini seviyeleri ve ürtiker aktivite şiddeti ile anksiyete, depresyon skoru arasında anlamlı ilişkinin bulunmasının yanı sıra; literatür verilerine uyuşmayan şekilde depresyon ve anksiyete skoru ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu duruma hasta sayımızın düşük olması neden olmuş olabilir. Ayrıca bu sonuçla birlikte D vitamininin ürtiker patogenezinde aldığı rolün, psikiyatrik komorbiditeleri şiddetlendirerek değil, doğrudan immün sistemi etkileyen yollar üzerinden olduğu görüşü desteklenmektedir.



6. SONUÇLAR

Kronik ürtiker, etyopatogenezi net olarak anlaşılamamış sık görülen dermatolojik bir hastalıktır. Çalışmamıza yaş ortalaması 38,4 olan ve %70'i kadın, %30'u erkek olmak üzere 70 hasta dahil edildi.

Ürtiker aktivite derecesi ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Düşük düzeyde D vitamini değerlerine sahip olan hastaların ağırlıklı olarak yüksek ÜAS7 grubuna dahil oldukları gözlemlendi.

Ürtiker aktivite derecesine göre yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi açısından anlamlı fark görülmedi.

Ürtiker aktivite derecesi ile anksiyete ve depresyon skorlaması arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Anksiyete ve depresyon skoru arttıkça ürtiker aktivite skorunun artacağı, anksiyete ve depresyon skoru azaldıkça ürtiker aktivite skorunun azalacağı tespit edildi.

Cinsiyet, medeni durum, ek hastalık varlığı ve eşlik eden anjiyoödem varlığı ile ürtiker aktivite derecesi arasında anlamlı ilişkinin olmadığı görüldü.

Anksiyete ve depresyon skoru ile D vitamin düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Çalışmamızda ürtiker etyopatogenezinde yer alabilecek çeşitli parametreler incelenmiş olup, bu parametrelerin aynı zamanda hastalık şiddetiyle de alakalı olduğu görülmüştür. Tedaviye dirençli kronik ürtiker vakalarında, hastalarda 25(OH)D₃ seviyelerine bakılması ve şikayet varlığında psikiyatrik muayeneye yönlendirilmesi neticesinde uygun tedavi ve D vitamini replasmanı ile hastalığın kontrol altına alınmasında klinisyenlere kolaylık sağlanacaktır.



7. ÖZET

Kronik ürtiker popülasyonun %1-5'ini etkileyen ve 6 haftadan uzun süren, ataklarla karakterize, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Çalışmamızda tedavi altında stabil seyreden hastalar ile aktif hastalık bulguları olan hastaların, 25(OH) vitamin D değerleri ile anksiyete ve depresyon skorlamaları değerlendirilmiştir.

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine 1 Nisan – 31 Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 70 kronik ürtiker hastasının ÜAS7 skorlaması değerlendirilip, tüm hastaların serum 25(OH) vitamin D düzeyleri ve Beck Depresyon Ölçeği ile Beck Anksiyete Ölçeği skorlamaları karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan 70 kronik ürtiker hastasının 49'u (%70) kadın, 21'i (%30) erkekti. Yaşları 18-64 arasında olup, yaş ortalaması ve standart sapması $38,47 \pm 11,57$ idi. D vitamini düzeyi ile ürtiker aktivite skoru arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,415$; $p=0,000$). Anksiyete skoru ile ürtiker aktivite skoru arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,417$; $p=0,000$). Depresyon skoru ile ürtiker aktivite skoru arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,270$; $p=0,024$). Depresyon ve anksiyete skoru ile 25(OH) D vitamini seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

D vitamini eksikliğinin kronik ürtiker etyolojisi ve ürtiker tedavisine cevabi etkilemesindeki rolünün geniş çaplı çalışmalarla kanıtlanması, hastalığın tedavisinde klinisyenlere kolaylık sağlayacaktır. Benzer şekilde anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukları bulunan hastaların ürtiker tedavisine bütüncül olarak yaklaşılması, standart tedavi algoritmasından ziyade hasta bazlı tedaviye yönelmek açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler; Kronik ürtiker, D vitamini, anksiyete, depresyon



EVALUATION OF ANXIETY, DEPRESSION AND SERUM 25(OH) VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA IN REMISSION AND SIGNS OF ACTIVE DISEASE

SUMMARY

Chronic urticaria is an inflammatory skin disease that affects 1-5% of the population and lasts longer than 6 weeks, characterized by attacks. In our study, 25(OH) vitamin D values and anxiety and depression scores of patients with stable progress under treatment and patients with active disease symptoms were evaluated.

The UAS7 scoring of 70 chronic urticaria patients who were admitted to Tekirdağ Namık Kemal University Hospital Dermatology and Veneral Diseases outpatient clinic between April 1 and October 31, 2020 and met inclusion and exclusion criteria were evaluated, and serum 25(OH) vitamin D levels of all patients and Beck Depression Scale and Beck Anxiety Scale scores were compared.

In all, 49 women (70%), 21 men (30%) and total of 70 patients were included in this study. Patients were between 18 and 64 years old (mean $38,47 \pm 11,57$ years). A statistically significant negative correlation was found between vitamin D level and urticaria activity score ($r = -0,415$; $p = 0,000$). A statistically significant positive correlation was found between anxiety score and urticaria activity score ($r = 0,417$; $p = 0,000$). A statistically significant positive correlation found between depression score and urticaria activity score ($r = 0,270$; $p = 0,024$).

No significant relationship was found between depression and anxiety score and 25(OH) vitamin D levels.

Evidence of the role of vitamin D deficiency in affecting the etiology of chronic urticaria and the response to urticaria treatment with large-scale studies will provide convenience to clinicians in treatment of the disease. Similarly, a holistic approach to the treatment of urticaria patients with psychiatric disorders such as anxiety and depression is important in order to turn to patient-based treatment rather than standard treatment algorithm.

Key words; chronic urticaria, vitamin D, anxiety, depression



8. KAYNAKLAR

1. Godse KV, Zavar V, Krupashankar D, Girdhar M, Kandhari S, Dhar S, et al. Consensus statement on the management of urticaria. *Indian J Dermatol*. 2011 Sep-Oct;56(5):485-9.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69(7): 868-887.
3. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan Nn, Başkan EBİl, Erdem T, Koca R, ve ark. The Turkish guideline for the diagnosis and management of urticaria-2016. *Turkderm* 2016; 50(3): 82-98
4. Cherrez Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata V, Cherrez S, Simancas-Racines D et al. Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience. *World Allergy Organ J*. 2018 Jan 3;11(1):1.
5. Rather S, Keen A, Sajad P. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in chronic urticaria and its association with disease activity: A case control study. *Indian Dermatol Online J* 2018;9:170-4

6. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008;20:709-16.
7. Babina M, Krautheim M, Grutzkau A, Henz BM. Human leukemic (HMC-1) mast cells are responsive to 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3): Selective promotion of ICAM-3 expression and constitutive presence of vitamin D(3) receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:1104-10.
8. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevritoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereo.* 2008;22(1):36-40.
9. Zuberbier T, Asero R, Bernstein J A, Brzoz Z, Hide M, Larenas-Linnemann D, et al. (2018). The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 73(7):1393-1414.
10. Czarnetzki BM. The history of urticaria. *Int J Dermatol* 1989;28:52-7
11. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al. Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact [in German]. *Hautarzt.* 2010;61:750-757.
12. Bilgili, M.E., H. Yildiz, and G. Sarici, Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sectional, retrospective study. *Journal of dermatological case reports*, 2013. 7(4): p. 108.
13. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14: 214-220.
14. Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergol.* 1972;27:236-240.
15. Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:98-102.
16. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:869-873.

17. Weller K, Schoepke N, Krause K, Ardelean E, Brautigam M, Maurer M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres: results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e8-16.
18. Konstantinou GN, Papadopoulos NG, Tavladaki T, Tsekoura T, Tsilimigaki A, Grattan CE et al. Childhood acute urticaria in northern and southern Europe shows a similar epidemiological pattern and significant meteorological influences. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:36-42
19. Kessel A, Bishara R, Amital A, Bamberger E, Sabo E, Grushko G, et al. Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are associated with the severity of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:221-225.
20. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol* 2016;174: 996-1004.
21. R. J. Powell , S. C. Leech , S. Till , P. A. J. Huber , S. M. Nasser, A. T. Clark BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:547-565.
22. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2006;30(1):19-23.
23. Mathelier-Fusade, P. (2003), *Ann Dermatol Venereol* 130, 31–34.
24. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009 Dec 1;5(1):10.
25. Wedi, B., U. Raap, and A. Kapp, Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004. 4(5): p. 387-96
26. Mogaddam, M. R., Yazdanbod, A., Ardabili, N. S., Maleki, N., & Isazadeh, S. (2015). Relationship between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. *Postepy dermatologii i alergologii*, 32(1), 15–20.
27. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:1-10.

28. Soter NA. Urticaria and angioedema. In: Champion RP, Burton JL, Eblg FJG, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill, 1999;1409-19.
29. Ertel, N.H., Hyperthyroidism and uricaria, *JAMA.*, 254(18), 2253-4, 1985.
30. Lindelöf, B., Singurgeirsson, B., Wahlgren, C.F., Eklund, G., Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients, *Br J Dermatol.*, 123(4), 453-6, 1990.
31. Clarke TW. The role of allergy in neuropsychiatry. *Psychiatr Q.* 1940;14:800–8.
32. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2019 Aug 23;9:42.
33. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol.* 1981;104:369–81.
34. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol.* 2000;143(5):983–91
35. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(5):557–61.
36. Sorour F, Abdelmoaty A, Bahary M, El Birqdar B. Psychiatric disorders associated with some chronic dermatologic diseases among a group of Egyptian dermatology outpatient clinic attendants. *J Egypt Women's Dermatol Soc.* 2017;14(1):31–6
37. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Axis I and axis II diagnoses in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Psychosom Res.* 2008;64:225–9.
38. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Lin EI, Tang CH. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Taiwan: a nationwide populationbased study. *J Dermatol Sci.* 2017;88(2):192–8
39. Sukan M, Maner F. The problems in sexual functions of vitiligo and chronic urticaria patients. *J Sex Marital Ther.* 2007;33:55–64.

40. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity, and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria. *Compr Psychiatry*. 2010;51:55–63.
41. Tuna S, Alan S, Samancı N, Karakaş AA. Is there an association between restless legs syndrome and urticaria? *J Korean Med Sci*. 2016;31:790–4.
42. Hashiro M. Psychosomatic treatment of a case of chronic urticaria. *J Dermatol*. 1995;22:686–9.
43. Gupta MA, Gupta AK. Chronic idiopathic urticaria associated with panic disorder: a syndrome responsive to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants? *Cutis*. 1995;56:53–4
44. Mehta V, Malhotra SK. Psychiatric evaluation of patients with psoriasis vulgaris and chronic urticaria. *German J Psychiatry*, 2007;10(4):104–10.
45. Arıcan Ö, Kutluk R. Ürtikerde etyopatogenez. *Kartal Devlet Hastanesi Derg* 2005;16(1):46-52.
46. 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*. 2011;66(3):317-30.
47. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M (2016) Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*
48. Dice JP (2004) Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 24:225–246
49. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F et al. (2016) The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—the EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 71:780–802
50. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1119-30.

51. 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;29:954-8.
52. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(1):88-101.
53. Wernersson S, Pejler G (2014) Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol* 14:478–494.
54. Kaplan AP, Horáková Z, Katz SI (1978) Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 61:350–354.
55. Hong GU, Ro JY, Bae Y, Kwon IH, Park GH, Choi YH et al. (2016) Association of TG2 from mast cells and chronic spontaneous urticaria pathogenesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 117: 290–297.
56. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S (2015) Elevations in Thelper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol* 172:1294–1302.
57. Tedeschi A, Asero R, Lorini M et al (2010) Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clin Exp Allergy* 40:875–881.
58. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS (2017) Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticarial. *Allergy* 72:519–533.
59. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rüdrieh U, Eiz-Vesper B, Haas H, Kapp A et al. (2017) Human basophils are differentially activated by and are a source of IL-31. *Clin Exp Allergy* 47: 499–508.
60. Chen Q, Zhai Z, Xu J, Chen W, Chen S, Zhong H et al. (2017) Basophil CD63 expression in chronic spontaneous urticaria: correlation with allergic sensitization, serum autoreactivity and basophil reactivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31:463–468.

61. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, Maurer M (2014) Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 171:505–511.
62. Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, Venegoni L, Asero R (2009) Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 148:170–174.
63. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschläger M et al. (1995) Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 96:2606–1262
64. Kikuchi Y, Kaplan AP (2002) A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 109:114–118
65. Bossi F, Frossi B, Radillo O, Cugno M, Tedeschi A, Riboldi P et al. (2011) Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy* 66:1538–1545.
66. Pan XF, Gu JQ, Shan ZY (2015) The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and metaanalysis. *Endocrine* 48:804–810.
67. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP (2003) Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 112: 218.
68. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M (2011) IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase—a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 6(4):e14794.
69. Lips P. (2006). Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*, 92:4–8.
70. Hendy GN, Hruska KA, Mathew S, Goltzman D. (2006). New insights into mineral and skeletal regulation by active forms of vitamin D. *Kidney Int*, 69:218–223.
71. Ersoy Evans S. (2010). Yorum: D vitamin ve otoimmünite arasında bir ilişki var mı? *J Am Acad Dermatol*, 7(3): 156-158.
72. Cheng HM, Kim S, Park GH, Chang SE, Bang S, Won CH, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE

- sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1048–1055.
73. Vassallo MF, Camargo CA Jr. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:217-22.
 74. Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL. Vitamin D and allergic disease: Sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients* 2012;4:13-28.
 75. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, et al. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol.* 2017;7:697.
 76. Gauzzi MC, Purificato C, Donato K, Jin Y, Wang L, Daniel KC, Maghazachi AA, Belardelli F, Adorini L, Gessani S. (2005). Suppressive effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impair.
 77. Van Etten E, Mathieu C. (2005). Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*,97:93-101.
 78. Heine, G., Anton, K., Henz, B. M., & Worm, M. (2002). 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. *European journal of immunology*, 32(12), 3395-3404.
 79. Thorp, Warren Ancheta, et al. "Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126.2 (2010): 413.
 80. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M: Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol* 2015;150:41-50.
 81. Weller KG, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M et al. Development, validation and initial results of the angioedema activity score. *Allergy* 2013; 68: 1185- 1192.
 82. 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;10:362-369.

83. Ergon MC, ilknur T, Yucesoy M, Ozkan S. Candida spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:740-743.
84. Bruno G, Andreozzi P, Graf U. Exercise-induced urticaria-angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. In: Vena GA, Puddu P, eds. *Proceedings of the international symposium on urticaria*. Bari, Milan: Editrice CSH; 1998: 85-89.
85. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A. A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;31:650-655.
86. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1030-1032.
87. 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;64:605-612.
88. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H₁-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459- 466.
89. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y. Brain histamine H₁ receptor occupancy of loratadine measured by positron emission tomography: comparison of H₁ receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:133-139.
90. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193:324-327.
91. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55:394-402.
92. 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;128:567-U195.
93. Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010;65:931-932.

94. Maurer M, Kaplan A, Rosen K, et al. The XTEND-CIU study: long term use of Omalizumab in Chronic Idiopathic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; in press.
95. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-804
96. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-709.
97. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria ‘beyond’ guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy* 2017;47:710-718.
98. Sand FL, Thomsen SF. TNF-alpha inhibitors for chronic urticaria: experience in 20 patients. *J Allergy (Cairo)* 2013;2013:130905.
99. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985;65:449-450.
100. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977;57:369-370.
101. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;120:403-408.
102. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:222-230.
103. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26:19-23
104. Schwarz EBMM, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31:775-788.

105. Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N: Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988;28:234-9.
106. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29(1):21–30.
107. Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *J Neurochem.* 1985;44(4):1138–41.
108. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *NeuroReport.* 1996;7(13):2171–5.
109. Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D₃ deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. *Dev Brain Res.* 2004;153(1):61–8
110. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Mol Brain Res.* 1996;36(1):193–6.
111. Moore ME, Piazza A, McCartney Y, Lynch MA. Evidence that vitamin D₃ reverses age-related inflammatory changes in the rat hippocampus. *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 4):573–7
112. Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, Kaneko I, Lucas DA, Haussler CA, et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018;13:19.
113. Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs.* 2019 Jul;33(7):619-637. doi: 10.1007/s40263-019-00640-4. PMID: 31093951.
114. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16065.

115. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46–56.
116. Price JB, Bronars C, Erhardt S, Cullen KR, Schwieler L, Berk M ve ark. Bioenergetics and synaptic plasticity as potential targets for individualizing treatment for depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;90:212–20.
117. Artigas F, Bortolozzi A, Celada P. Can we increase speed and efficacy of antidepressant treatments? Part I: general aspects and monoamine-based strategies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28(4):445–56.
118. Jiang P, Zhang WY, Li HD, Cai HL, Liu YP, Chen LY. Stress and vitamin D: altered vitamin D metabolism in both the hippocampus and myocardium of chronic unpredictable mild stress exposed rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(10):2091–8.
119. Jiang P, Xue Y, Li HD, Liu YP, Cai HL ve ark. Dysregulation of vitamin D metabolism in the brain and myocardium of rats following prolonged exposure to dexamethasone. *Psychopharmacology.* 2014;231(17):3445–51
120. Kawaura A, Kitamura Y, Tanida N, Akiyama J, Mizutani M, ve ark. Antidepressant-like effect of 1alpha-hydroxyvitamin D3 on mice in the forced swimming test. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2017;63(1):81–4.
121. Fedotova J, Dudnichenko T, Kruzliak P, Puchavskaya Z. Different effects of vitamin D hormone treatment on depressionlike behavior in the adult ovariectomized female rats. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:1865–72.
122. Fu L, Chen YH, Chen X, Xu S, Yu Z, Xu DX. Vitamin D deficiency impairs neurobehavioral development in male mice. *Physiol Behav.* 2017;179:333–9.
123. Camargo A, Dalmagro AP, Rikel L, da Silva EB, Simao da Silva KAB, Bertarello Zeni AL. Cholecalciferol counteracts depressive-like behavior and oxidative stress induced by repeated corticosterone treatment in mice. *Eur J Pharmacol.* 2018;833:451–61.
124. Sharif A, Vahedi H, Nedjat S, Mohamadkhani A, Hosseinzadeh Attar MJ. Vitamin D Decreases Beck Depression Inventory Score in Patients with Mild to Moderate

- Ulcerative Colitis: A DoubleBlind Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Dietary Suppl.* 2019.
125. Alavi NM, Khademalhoseini S, Vakili Z, Assarian F. Clin Nutr: Efect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients. A randomized clinical trial; 2018. p. 19.
 126. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: the odd couple. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(11):561–8.
 127. Wirz-Justice A. Seasonality in afective disorders. *Gen Comp Endocrinol.* 2018;258:244–9.
 128. Kerr DC, Zava DT, Piper WT, Saturn SR, Frei B, Gombart AF. Associations between vitamin D levels and depressive symptoms in healthy young adult women. *Psychiatry Res.* 2015;227(1):46–51.
 129. Premkumar M, Sable T, Dhanwal D, Dewan R. Vitamin D homeostasis, bone mineral metabolism, and seasonal afective disorder during 1 year of Antarctic residence. *Arch Osteoporos.* 2013;8:129.
 130. Harris S, Dawson-Hughes B. Seasonal mood changes in 250 normal women. *Psychiatry Res.* 1993;49(1):77–87.
 131. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):105–35.
 132. Kupfer DJ. Anxiety and DSM-5. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(3):245–6.
 133. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med.* 2013;43(5):897–910.
 134. Hoffman EJ, Mathew SJ. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mt Sinai J Med.* 2008;75(3):248–62.
 135. Farach FJ, Pruitt LD, Jun JJ, Jerud AB, Zoellner LA, RoyByrne PP. Pharmacological treatment of anxiety disorders: current treatments and future directions. *J Anxiety Disord.* 2012;26(8):833–43.

136. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemerof CB. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clin North Am.* 2009;32(3):549–75.
137. Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2(2):63–7.
138. Santos P, Herrmann AP, Elisabetsky E, Piato A. Anxiolytic properties of compounds that counteract oxidative stress, neuroinflammation, and glutamatergic dysfunction: a review. *Braz J Psychiatry.* 2019;41(2):168–78.
139. Fedotova J, Zarembo D, Dragasek J, Caprnda M, Kruzliak P, Dudnichenko T. Modulating effects of cholecalciferol treatment on estrogen deficiency-induced anxiety-like behavior of adult female rats. *Folia Med.* 2017;59(2):139–58.
140. Liang Q, Cai C, Duan D, Hu X, Hua W, Jiang P, et al. Postnatal vitamin D intake modulates hippocampal learning and memory in adult mice. *Front Neurosci.* 2018;12:141
141. Han B, Zhu FX, Yu HF, Liu S, Zhou JL. Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):5956
142. Huang JY, Arnold D, Qiu CF, Miller RS, Williams MA, Enquobahrie DA. Association of serum vitamin D with symptoms of depression and anxiety in early pregnancy. *J Women's Health.* 2014;23(7):588–95.
143. Tartagni M, Cicinelli MV, Tartagni MV, Alrasheed H, Matteo M, Baldini D, et al. Vitamin D supplementation for premenstrual syndrome-related mood disorders in adolescents with severe hypovitaminosis D. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(4):357–61.
144. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, PielerBruha E ve ark. Effects of vitamin D on patients with fbromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain.* 2014;155(2):261–8.
145. Hisli N: Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7:13.
146. Eren I, Sahin M, Tunc SE, Cure E, Civi II: Psychiatric symptoms and quality of life in patients with Behçet's disease. *Neurol Psychiatr Brain Res* 2006;13:169-74.

147. Movahedi M, Tavakol M, Hirbod-Mobarakeh A, Gharagozlou M, Aghamohammadi A et al. Vitamin D Deficiency in Chronic Idiopathic Urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 14(2):222-227.
148. Bulur I, Bulbul Baskan E, Ozdemir M, et al. The efficacy and safety of omalizumab in refractory chronic spontaneous urticaria: real-life experience in Turkey. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2018;27(3):121-6.
149. Cherrez-Ojeda I, Maurer M, Bernstein JA, et al. Learnings from real-life experience of using omalizumab for chronic urticaria in Latin America. *World Allergy Organ J* 2019;12(2):100011.
150. Grzanka, A., Machura, E., Mazur, B., Misiolak et al. (2014). Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of inflammation (London, England)*, 11(1), 2
151. Boonpiyat T, Pradulopongsa P, Sangasapavirya A. (2014). Vitamin D supplements improve urticaria symptoms and quality of life in chronic spontaneous urticaria patients. *Dermatoendocrinology*, e1:1-7.
152. Woo, Yu Ri, et al. "Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis." *Annals of dermatology* 27.4 (2015): 423-430.
153. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. (2014) Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a Randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 112(4):376-382.
154. Tat TS. Higher Levels of Depression and Anxiety in Patients with Chronic Urticaria. *Med Sci Monit.* 2019;25:115-120. Published 2019 Jan 4. doi:10.12659/MSM.912362
155. İleriş Oğuz Topal, İlknur Kıvanç Altunay, Sibel Mercan. Personality Disorders, Anxiety and Depression in the Patients with Chronic Urticaria. *J Clin Psy.* 2004; 7(4): 199-209
156. Zabolinejad N, Molkara S, Bakhshodeh B, Ghaffari-Nazari H, Khoshkhui M. The expression of serotonin transporter protein in the skin of patients with chronic spontaneous urticaria and its relation with depression and anxiety. *Arch Dermatol Res.* 2019 Dec;311(10):825-831

157. Karaman S, Karay E, Kutluğ Ş, Turedi B. The Relationship of Chronic Spontaneous Urticaria with Anxiety and Depression in Children. *J Pediatr Res* 2020;7:158-162.
158. Berrino AM, Voltolini S, Fiaschi D, Pellegrini S, Bignardi D, Minale P, Troise C, Maura E. Chronic urticaria: importance of a medical-psychological approach. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006 May;38(5):149-52. PMID: 17058846.
159. Diluvio, L., Piccolo, A., Marasco, F., Vollono, L., Lanna, C. Ve ark. (2020). Improving of psychological status and inflammatory biomarkers during omalizumab for chronic spontaneous urticaria. *Future science OA*, 6(9), FSO618.
160. Thorslund K, Amatya B, Dufva AE, Nordlind K. The expression of serotonin transporter protein correlates with the severity of psoriasis and chronic stress. *Arch. Dermatol. Res.* 305(2), 99–104 (2013).
161. Funda Yıldırım Baş, Osman Gürdal, Başak Aslı Çankaya, Fatma Türkyön, Havva Yavuz Karaoşman .D Vitamin Düzeyi İle Ruhsal Belirtiler İlişkisinin SCL-90 Belirti Tarama Listesi Analizi İle Değerlendirilmesi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi* (2019)



GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Remisyonda Olan ve Aktif Hastalık Bulguları Olan Kronik Ürtikerli Hastalarda Anksiyete, Depresyon ve Serum 25 Hidroksivitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi			
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğr. Üyesi Hülya Albayrak / TNKÜ Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları			
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	25.03.2020			
	Araştırma Protokol Numarası	2020.56.03.06			
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer:	
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	1.750 ₺			
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.				

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
		E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aysin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Uğur TOSUN	Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER
İmza: