

ARAŞTIRMA MAKALESİ

 **Ragıp Ertaş¹**
 **Kemal Erol²**

¹ Kayseri Şehir Hastanesi,
Dermatoloji Bölümü,
Kayseri, Türkiye
² Kayseri Şehir Hastanesi,
Romatoloji Bölümü,
Kayseri, Türkiye

Yazışma Adresi:
Kemal Erol
Muhsin Yazıcıoğlu Bulvarı,
Kayseri Şehir Hastanesi,
Romatoloji bölümü, Genel
Hastane, Kocasinan,
Kayseri, Türkiye
Tel: +90 507 428 68 68
Email: erolk.md@gmail.com

Geliş Tarihi: 31.01.2019
Kabul Tarihi: 10.03.2019
DOI: 10.18521/ktid.520277

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Kronik Spontan Ürtikerli Hastalarda Kronik Yaygın Ağrı Sıklığı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

ÖZET

Amaç: Kronik spontan ürtiker (KSÜ), düşük yaşam kalitesi ile seyreden, kronik, yaygın ve zorlayıcı bir hastalıktır. Bu çalışmanın temel amacı, KSÜ hastalarında, Kronik Yaygın Ağrının (KYA) varlığını araştırmak ve KYA ile KSÜ arasında klinik özellikler, laboratuvar belirteçler, hastalık aktivite skorları ile dermatoloji yaşam kalitesi indeksi (DYKİ) arasındaki olası bağlantıyı ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: KSÜ' lü 91 hasta, KYA varlığı açısından üçüncü basamak polikliniğinde değerlendirildi. KSÜ' lü hastalarda, KYA (en az üç ay boyunca dört kadran ve aksiyel olmak üzere beş vücut bölgesinden dördünde veya daha fazlasında ağrı) varlığı romatoloji polikliniğinde değerlendirildi. Ayrıca, hastaların anti-nükleer antikor (ANA), eritrosit sedimentasyon hızı, CRP (C-reaktif protein), B12, total IgE ve anti-TPO test sonuçları da analiz edildi. Hastalar hastalığın başlangıcı ve süresi, eşlik eden morbiditeleri, anjiödem varlığı, atopi öyküsü ve uykudan uyandıran gece kaşıntısı yönüyle test edildi. Hastaların hastalık aktivitesini ortaya koymak için ürtiker kontrol testi (UKT), ürtiker aktivite skoru (UAS) ve hekim ve hastaların genel sağlık durumunu ayrı ayrı değerlendirdiği görsel analog skala kullanıldı. Ayrıca, hastaların yaşam kalitesi dermatolojik hastalık yaşam kalite indeksi (DYKİ) ile ilişkisi yorumlandı.

Bulgular: KSÜ' lü 91 hastadan 23'ünde (25.3%) KYA mevcuttu. KYA +, KSÜ' lü hastalarda anlamlı yüksek Doktor Global değerlendirme skoru ($p=0.003$), Hasta global değerlendirme skoru ($p=0.005$), UAS ($p=0.046$), DYKİ ($p<0.001$) ve düşük UCT skorları bulundu. KYA' lı 23 hastanın dokuzunda, eşlik eden hastalık olarak astım (39.1%) bulundu ($p=0.005$).

Sonuç: Ürtiker hastalarında KYA'nın varlığı, hastaların yaşam kalitesini ve hastalık skorlarını olumsuz yönde etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Spontan Ürtiker, Kronik Yaygın Ağrı, Ürtiker Kontrol Testi, Ürtiker Aktivite Skoru, Yaşam Kalite İndeksi

The Frequency of Chronic Widespread Pain and Its Impact on Quality of Life in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria

ABSTRACT

Objective: Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a chronic, common and debilitating disease and associated with severely impaired quality of life (QoL). The main aim of this study is to explore the presence of Chronic Widespread Pain (CWP) in patients with CSU and to reveal the possible associations between CWP and CSU on the clinical features, laboratory markers and urticaria activity scores with QoL.

Methods: There were assessed the 91 patients with CSU for CWP in a tertiary outpatient clinic. CWP (pain in four or more out of five bodily regions, i.e., the four quadrants and axially at least for three months) was defined in a rheumatology outpatient clinic in patients with CSU. We also analyzed the test results of anti-nuclear antibody (ANA), blood sedimentation rate, CRP (C-reactive protein), B12, total IgE, and anti-TPO. Patients were specified for their onset and duration of disease, comorbidities, the occurrence of angioedema and history of atopy, and nocturnal pruritus with disturbed sleep. Patients disease activity were detected by the urticaria control test (UCT), urticaria activity score (UAS) and visual analog scale of physician and patient's global assessment. Furthermore, patients completed a questionnaire to assess the quality of life (QoL) for dermatologic diseases.

Results: 91 patients with CSU assigned for CWP, 23 (25.3%) were positive. CWP + patients with CSU had significantly higher physician global assessment score ($p=0.003$), Patients global assessment score ($p=0.005$), UAS ($p=0.046$), dermatologic QoL ($p<0.001$) and lower UCT ($p=0.005$) scores. Nine of 23 CWP + patients had asthma (39.1%) as a comorbidity ($p=0.008$).

Conclusion: The presence of CWP in patients with urticaria may have a negative impact on the quality of life of the patients and disease scores.

Keywords: Chronic Spontaneous Urticaria, Chronic Widespread Pain, Urticaria Control Test Urticaria Activity Score, Quality of Life (QoL)

GİRİŞ

Kronik spontan ürtiker, anjioödemle birlikte ya da anjioödem olmaksızın, ürtikeryal plaklar ile karakterize kronik bir hastalık olmasına ek olarak yaşam kalitesini bozan (1), kompleks, multiple etyolojiye sahip bir hastalıktır (2,3). Tedavisinde dört kata kadar arttırılabilen ikinci kuşak antihistaminler kullanılmakta olup, yüksek doz anti-histaminlere dirençli hastalarda daha önce astım tedavisinde kullanılan, Omalizumab (anti-IgE) tedavisinin verilmeye başlaması ile ürtikerin yüksek oranda kontrol altına alınması mümkün hale gelmiştir (4). Halen hastaların 15-30% kadarı Omalizumab'a yanıt vermemekte olup, bu hastaların yüksek tedavi skorları ile yaşam kaliteleri ciddi bir şekilde düşüktür (3,5,6).

Kronik yaygın ağrı (KYA) fibromiyaljinin en önemli bulgusu olmakla birlikte başka hastalıklar ile beraber ya da kendi başına bulunabilir (7). KYA'nın toplumda sağlıklı bireylerde görülme sıklığı yaklaşık olarak 9-11% 'dir (8,9). Fakat bu sıklık kişilerin cinsiyet ve sosyoekonomik durumları ile bağlantılı olarak bulunmuştur (9). Ayrıca çeşitli hastalıkların ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etkisi bilinmektedir (10,11) Daha önce literatürde KSÜ'nün de fibromiyalji birlikteliğine yönelik az sayıda çalışma olmasına rağmen, KSÜ ile KYA birlikteliğini gösteren herhangi bir çalışma yoktur (12). Çalışmamız bu yönüyle literatürde ilk ve gelecek çalışmalara yön gösterecek niteliktedir.

Bu çalışmanın amacı, KSÜ hastalarında, KYA varlığını ve olası sıklığını araştırmak olup, KSÜ'lü hastalarda, KYA'sı olan hastalarla olmayanlar arasında var olması muhtemel klinik farklar ve laboratuvar belirteçleri, hastalık aktivite skorları ile dermatoloji yaşam kalitesi indeksi (DYKİ) arasındaki bağlantıyı ortaya koymaktır.

MATERYAL VE METOD

Kayseri Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi Ürtiker polikliniğine Kasım 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında ardı sıra başvuran KSÜ'lü 91 hasta değerlendirildi. KSÜ'lü hastalarda, KYA (en az üç ay boyunca dört kadran ve aksiyel olmak üzere beş vücut bölgesinden dördünde veya daha fazlasında ağrı) varlığı açısından Romatoloji polikliniğinde değerlendirildi.

Antinükleer antikorlar, HEp-2 (EUROIMMUN, AG, Lübeck, Almanya) kullanılarak geleneksel immunfloresan mikroskopisi ile analiz edildi. ANA pozitifliği için sınır değer, merkezimizin laboratuvar standardına göre 1/100 antikor titresi olarak kabul edildi. Olası klinik önemi nedeniyle sitoplazmik yapıların ve mitoz boyanması durumu "pozitif ANA" olarak kabul edildi. Hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) düzeyi, total IgE, düzeyi ve anti-TPO varlığı değerlendirildi. Total IgE seviyeleri, nefelometrik yöntemle (BN™ II Sistemi, Siemens, Almanya) kantitatif analiz ile ölçüldü. CRP ölçümleri nefelometrik olarak (Siemens BN I)

yapıldı ve Westergren metodu (Alifax) ile kan sedimentasyon hızı ölçüldü. Serum anti-TPO varlığı kemilüminesan immünolojik testlerle (Beckman-Coulter, Woerden, Hollanda) belirlendi.

Hastalar hastalığın başlangıcı ve süresi, eşlik eden morbiditeleri, anjioödem varlığı, atopi öyküsü ve uykudan uyandıran gece kaşıntısı yönüyle değerlendirildi. Hastaların hastalık aktivitesini ortaya koymak ve kontrol altında olup olmadığını belirlemek için ürtiker kontrol testi (UKT), ürtiker aktivite skoru (UAS) ve hekim ve hastaların ayrı ayrı genel durumlarını değerlendirdiği görsel analog skala kullanıldı. KSÜ aktivitesi, modifiye ürtiker aktivite skoru (UAS) kullanılarak değerlendirildi. UAS, ziyaret gününde önceki gün için ve o gün için günlük UAS olarak hesaplandı. Hastalar ve doktorlar ayrıca önceki aydaki ürtiker semptomların ciddiyetini, 10 cm'lik bir görsel analog skala kullanarak değerlendirdi; bu skorlamada 0, hiçbir semptom bulunmamasına karşılık geliyorken; 10, en yüksek semptom varlığını belirtir.

Ayrıca, hastaların diğer demografik verileri dahil anket ile 10 soruluk dermatolojik hastalık yaşam kalite indeksi (DYKİ) ile değerlendirildi.

Hastaların tanı ve tedavileri, mevcut EAACI / GA²LEN / EDF / WAO kılavuzuna uygun olarak konularak, uygun tedavi yaklaşımları uygulandı (2). Hastalarımız birinci basamak tedavide standart dozda antihistamin ve ikinci basamak tedavide ise, standart dozun dört katına kadar antihistamin tedavisi aldılar (2). Güncel kılavuzda belirtilen yüksek dozda antihistamin tedavisine cevap vermeyen hastalar, anti-histamin dirençli olarak kabul edildi (2).

İstatistiksel analiz: Parametrik değişkenler ortalama ± standart sapma olarak, parametrik olmayan değişkenler ise medyan ve çeyrekler arası aralıklar (alt ve üst çeyrekler) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov Smirnov testi ve histogram analizi kullanıldı. Varyansların homojenliğinin değerlendirilmesinde Levene testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için olgu sayısı ve yüzde kullanıldı. İki bağımsız parametrik değişken grubu, Student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametrik olmayan değişkenler için Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik veriler, Ki-kare ile analiz edildi. İstatistiksel olarak anlamlı farkları göstermek için 0,05 veya daha düşük P değerleri anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların 23 (%25.3)'ü erkek ve 68 (%74.7)'i kadındı. Hastaların %62.6 da KSÜ ile birlikte anjioödem saptandı.

KSÜ'lü 91 hastadan 23'ünde (%25.3) KYA vardı. KYA olan ürtikerli hastalarda, KYA olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek DGD (p=0.003), HGD (p=0.005), UAS

(p=0.046), DYKİ (p<0.001) ve düşük UKT skorları bulundu (Tablo 1). KYA'lı 23 hastanın dokuzunda, eşlik eden hastalık olarak astım (%39.1) bulundu

(Tablo 1, p=0.005). Uygulanan diğer ikili karşılaştırma ve analizlerde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1, 2).

Tablo 1. KSÜ'lü hastalarda Kronik yaygın ağrı varlığına göre klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Kronik yaygın Ağrı (+) (n=23)	Kronik Yaygın ağrı (-) (n=68)	p
Yaş	40.78 ±10.651	39.1±14.253	0.606 [†]
Kadın	19 (%82.6)	49 (%72.1)	0.314 [¶]
Anjiödem (+)	17 (%73.9)	40 (%58.8)	0.196 [¶]
Hastalık başlangıç yaşı	34.26±10.49	35.23±14.06	0.764 [†]
Hastalık süresi (ay)	40 (12-120)	24 (10.25-60.0)	0.112 [‡]
Enfeksiyon ile ürtiker artışı (+)	1 (%4.3)	9 (%13.2)	0.236 [¶]
Stres ile ürtiker artışı (+)	15 (%68.2)	49 (%72.1)	0.727 [¶]
Hipertansiyon (+)	2 (%8.7)	9 (%13.2)	0.564 [¶]
Diyabet (+)	3 (%13)	9 (%13.2)	0.981 [¶]
Troid hastalığı (+)	4 (%17.4)	12 (%17.6)	0.978 [¶]
Astım (+)	9 (%39.1)	9 (%13.4)	0.008[¶]
Atopi (+)	12 (%52.2)	33 (%48.5)	0.763 [¶]
Uykudan uyandıran kaşıntı (+)	12 (%52.2)	35 (%51.5)	0.953 [¶]
Anti-histamine yanıtı (+)	10 (%43.5)	35 (%51.5)	0.508 [¶]
Doktor Aktivite skoru	3 (2-6)	2 (1-3)	0.003[‡]
Hasta Aktivite skoru	5 (3-7)	2 (1-5)	0.005[‡]
UAS	4 (2-5)	3 (2-4)	0.046[‡]
UKT skoru	7 (3-10)	10 (7.25-13.0)	0.005[‡]
DYKİ	14 (10-18)	4 (2-10)	<0.001[‡]

Kısaltmalar: ANA, antinuclear antibody; KSU, kronik spontan ürtiker; IQR, interquartile range (alt çeyrek –üst çeyrek). [†]T-test; [¶]Chi²-test; [‡]Mann-Whitney U test

Tablo 2. KSÜ'lü hastalarda Kronik yaygın ağrı varlığına göre bazı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kronik Yaygın Ağrı (+)	Kronik Yaygın ağrı (-)	p
IgE (IU/ml), median (IQR)	206.0 (40.1-342.7)	111.5 (57.3-221.5)	0.152 [‡]
Sedimentation hızı (mm/h), median (IQR)	11 (5-20)	9 (5-19)	0.984 [‡]
C-Reaktif Protein (mg/L), median (IQR)	3.28 (3-3.95)	3.28 (2.0-7.5)	0.751 [‡]
Anti-TPO (IU/ml) (+)	4 (%17.4)	10 (%14.7)	0.758 [¶]
ANA (+)	6 (%26.1)	14 (%20.6)	0.582 [¶]

Kısaltmalar: ANA, antinuclear antibody; KSU, kronik spontan ürtiker; IQR, interquartile range (alt çeyrek –üst çeyrek). [¶]Chi²-test; [‡]Mann-Whitney U test

TARTIŞMA

Çalışmamızda KYA sıklığının KSÜ'li hastalarda yüksek oranda olduğunu bulduk. Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde KYA sıklığı sağlıklı popülasyonda ortalama %9 civarı bulunmuştur (9). Andrews ve ark. meta-analizlerinde çalışmalarda farklı sonuçların çıkmasındaki ana nedenin cinsiyet arasındaki farklılığın ve çalışmalardaki farklı sosyoekonomik duruma sahip hasta popülasyonlarının olduğunu belirtmişlerdir (9). Biz bu çalışmada KSÜ'li hastalarda yaklaşık KYA sıklığını %25 olarak bulduk. KSÜ kadın cinsiyette daha sık olması nedeniyle, çalışma hastalarımızın büyük bir kısmını kadın hastalar olmasına rağmen, çalışmamızda yapılan analizde kadın ve erkek cinsiyet arasında KYA varlığı açısından anlamlı bir

fark saptanmadı. Hastaların sosyoekonomik durumları çalışmamızda değerlendirilmemiş olup, KSÜ'li hastalarda çıkan bu yüksek oranın hastaların yalnızca sosyoekonomik durumuna bağlanması zor görülmektedir. Ayrıca KSÜ'de daha önce üzerinde durulmamış KYA'nın klinik skor ve yaşam kalite anketiyle paralellik göstermesi de bunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Buna rağmen, bu durumun daha net ortaya çıkarılması için geniş çaplı, kontrol grubunun dahil edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KYA, fibromyaljinin önemli bir bileşeni olmakla birlikte fibromyalji olmaksızın hastalarda KYA bulunabilir. KYA ile KSÜ arasındaki bağlantıyı gösteren çalışma yoktur. Ülkemizde

yapılan iki çalışma ile ürtiker hastalarında fibromyalji sıklığının hafif derecede arttığı ama kontrol grubu ile istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (12,13). Buna rağmen, Yener ve ark. UAS'nin, fibromyaljinin varlığı ile anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili olduğu ve UAS'nin, FMS'nin semptom süresi, hassas nokta sayısı ve VAS skorları ile korele olduğunu göstermişlerdir (13). Bu çalışmayı destekler şekilde, biz de çalışmamızda fibromyaljinin ana bileşeni olan KYA'nın UAS, UKT, VAS skorları ve DYKİ ile yakın ilişkili olduğunu tespit ettik. Bu bulgunun, KSÜ'de KYA varlığını değerlendirmenin klinik önemini yansıttığını ve hastanın yaşam kalitesi üzerine olası etkisini göstermesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Spekülatif bir yaklaşım olarak, hastalarda diğer klinik ve laboratuvar bulgularından bağımsız olarak var olan KYA'nın yaşam kalitesini azaltan bir etken olarak kötü prognostik faktör olabileceği düşünülebilir. Bu hipotezin daha geniş çaplı, çok merkezli çalışmalar ile ayrıca desteklenmesi gereklidir.

Torresani ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kronik ürtikerli hastada fibromyalji sendromu hastaların %70,6'ında ve kontrol grubunda %16'sında bulunmuştur (14). Bu yüksek oranı, fibromyaljili hastaların disfonksiyonel kutanöz sinir liflerinin, sırayla dermal mikro damar dilatasyonu ve plazma ekstrasvazasyonunu tetikleyerek nöropeptidleri serbest bırakabileceği hipotezini ileri sürerek açıklamışlar ve ayrıca, bazı nöropeptitlerin, sinir uçlarını uyaran ve böylece pozitif geri bildirim sağlayan mast hücre degranülasyonu tetiklediğini iddia ederek nörojenik kökenli cilt enflemasyonunun patofizyolojide etken olabileceğini ortaya atmışlardır (14). Bu bahsedilen hipotezlerin daha ileri ve prospektif laboratuvar çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on quality of life. *Br J Dermatol.* 1997 Feb 1;136(2):197-201.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy [Internet].* 2018 Jul 1;73(7):1393-414. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13397>
3. Ertaş R, Özyurt K, Yıldız S, et al. Adverse reaction to omalizumab in patients with chronic urticaria: flare up or ineffectiveness? *Iran J Allergy, Asthma Immunol.* 2016;15(1):82-6.
4. Ertaş R, Özyurt K, Karakükçü Ç, et al. Evaluation of platelet parameters and neutrophil/lymphocyte ratio during omalizumab treatment in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Turkish J Med Sci.* 2018;48(6):1255-62.
5. Ertaş R, Özyurt K, Atasoy M, et al. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(3):705-12.
6. Ertaş R, Özyurt K, Özlü E, et al. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol [Internet].* 2017;140(6). Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674917313519>
7. Häuser W, Perrot S, Sommer C, et al. Diagnostic confounders of chronic widespread pain: not always fibromyalgia. *Pain reports [Internet].* 2017 Apr 30;2(3):e598-e598. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29392213>

O'Donnell ve ark. kronik ürtikerde yaşam kalitesi üzerine yaptıkları çalışmada kronik ürtikerdeki ağrı durumunu iskemik kalp hastalıklarındaki ağrı ile karşılaştırarak KSÜ'lü hastaların %15.8 oranında ağrıdan mustarip olduklarını göstermişlerdir (1). Bizim çalışmamızda KYA sıklığı daha yüksek oranda görülmüştür. Bu durum her iki çalışmadaki yöntem farklılıkları, ağrı için değerlendirme kriterlerinin farklı oluşu ile açıklanabilir.

Kato ve ark. büyük hasta popülasyonunda KYA ile beraberliği olabilecek hastalıkları ortaya koydukları çalışmada, KYA'nın, tipini belirtmeksizin alerjik hastalıklarda ve ayrıca astımda daha sık olarak görüldüğünü ortaya koymuşlardır (15). Bu duruma otonomik disfonksiyon ve/veya sitokin anormalliklerin neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (15). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KSÜ ile KYA'nın birlikte görüldüğü 23 hastanın 9'unda (%39.1) astım varlığı saptandı, halbuki bu oran KYA'nın eşlik etmediği KSÜ'lü hastalarda %13.4 idi.

Çalışmamızın tek merkezli olması ve fibromyalji, yorgunluk gibi benzer komorbid durumların değerlendirilmemiş olması, ayrıca kontrol grubunun bulunmaması çalışmamızın kısıtlamaları olmasına rağmen çalışmamızda birçok klinik faktörün, laboratuvar değerleri ile geniş bir şekilde değerlendirilmiş olması çalışmamızın güçlü yönü olarak görülebilir.

Sonuç olarak, KSÜ'lü hastalarda kronik yaygın ağrı sıklığı artmıştır. Kronik yaygın ağrısı olan hastalarda hastalık skorlarının daha yüksek olması ve yaşam kalitesinin daha kötü olması nedeniyle, KSÜ'lü hasta değerlendirilirken KYA göz ardı edilmemelidir.

8. Croft P, Rigby AS, Boswell R, et al. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol* [Internet]. 1993 Apr;20(4):710—713. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/8496870>
9. Andrews P, Steultjens M, Riskowski J. Chronic widespread pain prevalence in the general population: A systematic review. *Eur J Pain* [Internet]. 2018 Jan;22(1):5—18. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejp.1090>
10. Ozlu E, Ertaş R , Özyurt K , et al . "Effects of Isotretinoin Treatment on Sleep and Quality of Life in Patients with Acne Vulgaris". *Konuralp Tıp Dergisi* 10 (2018): 65-73
11. Özel A, Tütün Yümin E, Tuğ T, et al. "Effects of Quadriceps Muscle Strength and Kinesiophobia on Health Related Quality of Life in Elderly Women and Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease". *Konuralp Tıp Dergisi* 10 (2018): 333-340
12. Hapa A, Özdemir O, Ersoy Evans S, et al. Kronik ürtikerli hastalarda fibromiyalji sendromu sıklığının değerlendirilmesi. *Turkderm* [Internet]. 2012 Dec 15;46(4):202–5. Available from: http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=urkderm&plng=tur&un=TURKDERM-81489
13. Yener M, Erturan I, Ceyhan AM, et al. The evaluation of prevalence of fibromyalgia in patients with chronic urticaria. *Med Sci Monit* [Internet]. 2013 Sep 11;19:757–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24022252>
14. Torresani C, Bellafiore S, et al. Chronic urticaria is usually associated with fibromyalgia syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):389–92.
15. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, et al. Chronic Widespread Pain and Its Comorbidities: A Population-Based Study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 Aug 14;166(15):1649–54. Available from: <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.15.1649>.