

Derleme

Antidepresanların Allerji Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Deri Prik Testi Üzerine Etkileri

S.R. IŞIK*, G. KARAKAYA*, A.F. KALYONCU*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, ANKARA

Deri testleri allerji hastalıklarına neden olan allerjenleri belirlemede yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Epidermal ve intradermal olmak üzere iki çeşit deri testi vardır. Bazı ilaçlar derinin duyarlılığını azaltabilir. Kısa ve uzun etkili antihistaminiklerin yanında trisiklik antidepresanların da deri prik testini etkileme özellikleri vardır. Trisiklik antidepresanların bu özellikleri H_1 reseptör antagonizminden kaynaklanmaktadır. Bu ajanların deri prik testini baskılama süreleri ile ilgili birkaç çalışma bulun-

maktadır. Ancak günümüzde psikiyatride sadece depresyonda değil, diğer bazı nedenlerle de trisiklik antidepresanlar dışında selektif serotonin geri alım inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunların bir kısmının tartışmalı olsa da H_1 reseptör antagonizm özellikleri olduğu ileri sürülmesine rağmen, deri prik testi duyarlılığı üzerine etkileriyle ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Allerji, Antidepresanlar, Deri testleri.

The Effect of Antidepressants on Skin Prick Tests Used for The Diagnosis of Allergic Diseases

Skin tests are the methods for determining the causes of allergic diseases. Skin prick and intradermal tests are two major methods that are routinely used. Some of the drugs can affect the sensitivity of the skin. Besides short and long acting antihistamines, tricyclic antidepressants may suppress the response to skin prick test. H_1 antagonism is the cause of this suppression. There were only a few studies about the durati-

on of the suppression of these drugs. In daily clinical practice selective serotonin reuptake inhibitors are being commonly used for the treatment of depression and other psychiatric disorders. The H_1 blocking effect of the selective serotonin reuptake inhibitors is not clear and there are no studies about the suppression of the response to skin prick tests.

Key Words: Allergy, Antidepressants, Skin tests.

Yazışma Adresi: Dr. S.R. IŞIK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, ANKARA
e-posta: ranaisik@hotmail.com

Allerji, “immünolojik mekanizmalarla oluşan, organizmanın allerjen adı verilen ve kendinden olmayan çevresel moleküllere karşı gösterdiği aşırı duyarlılık reaksiyonu” olarak tanımlanabilir^[1]. Allerji kelimesi, Yunanca’dan “allos” kelimesinden köken alır ve “diğer” anlamına gelir ve ilk kez 1906 yılında von Pirquet tarafından kullanılmıştır^[2]. Allerjideki immünolojik reaksiyonlar allerjenlere karşı oluşan spesifik IgE antikorlarına bağlıdır^[3]. Mast hücreleri ve bazofillerin yüzeylerindeki spesifik IgE aracılığıyla aktive olarak allerjik hastalıkları oluşturan reaksiyonlar gelişmektedir. Bu hücrelerin aktivasyonu ile histamin ve diğer mediatörlerin salınımı allerjik inflamasyona neden olmaktadır^[2-4].

Genel çevresel allerjenlere karşı B lenfositlerinin artmış miktarda IgE antikorunun oluşması “atopi” olarak isimlendirilir^[4]. Atopi kelimesi ise Yunanca “atopos” kelimesinden köken almış olup, ilk kez 1923 yılında Coca ve Cooke tarafından astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi genetik yatkınlıkla karakterize allerjik hastalıkları tanımlamak için kullanılmıştır^[5].

Allerji deyimi, pek çok sağlık problemi için günlük pratikte çok sık kullanılmaktadır. Allerjik hastalıkların birçok semptom ve bulguları vardır, ancak allerjik olmayan durumlar da benzer semptom ve bulgulara yol açabilmektedir. Bu semptom ve bulguların %60-70’i allerjik nedenlere bağlı olmayabilir^[6]. Hastaların çoğu sadece öyküye dayanarak ampirik olarak tedaviye alınmaktadır. Deri veya kanda yapılan testlerle semptomların IgE aracılıklı olup olmadığı araştırılıp hastanın tedavisi ve takibi ona göre yapılmalıdır.

ALLERJİK HASTALIKLARDA TANI YÖNTEMLERİ

Allerjik hastalıklar yaygın olup, Batı toplumlarında prevalansı giderek artarak tüm yaş gruplarında morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu hastalıklar; bronş astımı, allerjik rinit, atopik dermatit, ilaç allerjileri, metal allerjisi, arı allerjisi, ürtiker, anjiyoödem, lateks allerjisi, besin allerjileri ve anafilaksi gibi pek çok patolojik durumu içermektedir.

Allerji hastalıklarının tanısı sırasıyla ayrıntılı bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri basamaklarını içerir^[6,7]. Deri testleri bunların arasında en yaygın kullanılanlardan biridir.

Deri testleri ilk kez 1867 yılında Blackley tarafından uygulanıp 1873 yılında bulguları yayınlanmıştır^[8]. 1908 yılında Mantoux intradermal testi, 1924 yılında Lewis ve Grant’da prik testi tanımlanmıştır^[9,10]. Bu metotlar büyük modifikasyonlara uğramadan yıllarca kullanılmış olup, yakın geçmişte standardizasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır^[11,12].

Deri testleri allerjik hastalıkların tanısını desteklemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. IgE aracılığıyla gelişen hastalıkların tanısı için ilk yapılacak test olarak önerilmektedir^[13-15]. Artmış IgE yanıtının klinik tanımı olan atopi serumda IgE antikorlarının varlığının tespiti veya pozitif deri testi ile ispatlanabilir^[16,17]. IgE birçok organda olduğu gibi deride de mast hücrelerindeki yüksek afiniteli FcεRI reseptörüne bağlı olarak bulunmaktadır^[1]. Kişinin duyarlılığı olan antijenin deriye uygulanması ile IgE aracılığıyla gelişen allerjik reaksiyonun sonucu olarak deride ödem ve çevresinde eritem gelişir. Bu erken Tip 1 immün reaksiyondur^[17]. Deri testlerindeki mekanizmanın başlangıcını antijen içeren solüsyonun stratum korneumun altına ulaştırılması oluşturur. Epidermal, yani deri prik testi (DPT) ve intradermal test olmak üzere iki tip deri testi vardır^[3].

DPT ilk kez 1873 yılında Blackley tarafından tanımlanan çizme testinden geliştirilmiştir. Çizme (scratch) testinde deride abrazyon oluşturularak derinin yüzey tabakasına allerjen solüsyonu uygulanmaktadır^[18]. Çizme testi travmatik ve ağrılı olması nedeni ile çok tercih edilmemektedir. İntradermal deri testi ise belli miktarda (0.01-0.05 mL) allerjen solüsyonunun dermis tabakasına hipodermik iğne ile uygulanmasıdır. Blackley’in başlattığı çizme testinden yola çıkarak geliştirilen DPT’de allerjen derinin üst tabakasının lansetle delinmesi yoluyla uygulanmaktadır. İntradermal teste göre daha az invaziv, yan etkisinin az ve daha az ağrılı olması, güvenilirliği, uygulama kolaylığı ve daha az miktarda allerjen solüsyonunun kullanılması nedeni ile DPT sık tercih edilmektedir^[3,13,19]. Hastanın öyküsüne rağmen DPT negatif bulunmuşsa uygun koşullar sağlanarak intradermal deri testi yapılması önerilmektedir.

DPT sırasında allerjenleri içeren solüsyonlar hastanın ön kol volar yüzüne veya sırtına 3 cm aralıklarla damlatılarak derinin üst taba-

kasına uygulanmalıdır^[18]. DPT sırasında allerjenler damlatılarak derinin üst tabakasına az miktarda allerjen uygulanmaktadır. 1975 yılında Pepys tarafından tek kullanımlık ince bir iğne veya pratikte sıklıkla kan lanseti kullanılan metot bildirilmiştir^[20]. Lansetle allerjen ekstresi içeren damlanın içinden yaklaşık 20° açı yapılarak epidermise ulaşılır ve lansetin ucu epiderminin bir kısmını kaldıracak şekilde ve kanamaya yol açmadan yukarı doğru çekilir. Her allerjen için ayrı lanset uygulanması önerilmektedir. Daha sonra 1979 yılında Österballe ve Weeke tarafından yeni ve standart bir DPT tekniği bildirilmiştir^[21]. Bu tekniğe göre 1 mm boyutunda ucu ve bu ucun üzerinde daha fazla penetrasyonu engelleyen çıkıntıları olan bir lanset kullanılmaktadır. Bu metotla lanset 90° açıyla allerjen damlasının içinden geçirilerek deriye batırılır ve allerjenin dokuya yayılması sağlanır^[21]. Günlük pratikte bu metot tercih edilmekle birlikte, çok sayıda benzer metotlar ileri sürülmüştür^[11,12,18,19].

Duyarlı kişilerde uygulanan antijen deri mast hücrelerindeki yüksek afiniteli Fcε reseptörlerine bağlı bulunan IgE antikorlarına bağlanarak, bu hücrelerde degranülasyona yol açar ve histamin ve triptaz olmak üzere belirli sitokinlerin salınmasına ve sentezine neden olur^[1-3]. Allerjenin uygulanmasından yaklaşık beş dakika sonra histamin salınımı başlar ve 30 dakikada pik seviyesine ulaşır. On beş dakika içinde de eritem ve ödemden oluşan erken tip reaksiyon gelişir^[3,18]. Bu eritem ve ödemin ana mediatörü histamin olmasına rağmen tek mediatör değildir. Nörojenik ve hücreli yapılar da erken reaksiyonun oluşmasına katkı sağlamaktadırlar. Substans P, nörokinin A ve kalsitonin genle ilişkili peptid de insanda ödem ve eriteme yol açar. Histamin akson refleksi yoluyla substans P salınımını tetikler, bu nöromediatör de derideki mast hücrelerinden histamin salınımına yol açarak erken reaksiyonu artırır^[3,22]. Deride oluşan bu durum sıklıkla yarım saat sonra düzeler. Bazen mast hücre degranülasyonundan sonra sentezlenen ve salınan diğer mediatörlerin etkisiyle 6-24 saat sonra da geç tip deri reaksiyonu gelişebilir. Ancak günlük pratikte DPT sonuç değerlendirilmesinde geç tip deri reaksiyonu kullanılmamaktadır.

DPT'lerde kütanöz reaktiviteyi etkileyebilecek faktörleri de değerlendirebilmek için negatif

ve pozitif kontroller de kullanılmalıdır^[18,23]. Negatif kontrol allerjen solüsyonundaki dilüentten oluşmaktadır ve kullanılan DPT cihazının travmatik etkisini de kontrol etmek için yapılmaktadır. Pozitif kontrol olarak histamin veya mast hücreye sekresyon yapıcı özelliği olan kodein veya compound 48/80 gibi solüsyonlar kullanılabilir. Ancak günlük pratikte histamin (1 mg/mL) içeren solüsyonlar önerilmekte ve kullanılmaktadır^[3,18]. Histaminin kendisi de deride ödem ve eritem oluşturduğu için DPT'de bu ödem referans olarak alınmaktadır^[3].

DPT'nin değerlendirilmesinde allerjenler ve pozitif kontrol olarak kullanılan histaminin oluşturduğu ödemin boyutunun ölçümünde çeşitli metotlar uygulanmıştır. Günlük pratiğimizde ödemin en geniş çapı ve bunu orta noktadan dik kesen ikinci çapın ortalaması, toplamı veya çarpımı kullanılmaktadır. 3 mm'nin üzerindeki ortalama çap veya 7 mm²'nin üzerindeki alan pozitif sonuç olarak kabul edilmektedir^[3,18]. Ödem ve eritemdeki kan akımını belirleyen lazer doppler tekniği veya ödemin alanını, kalınlığını ve hacmini ölçen ultrason gibi metotlar da bilimsel amaçlarla kullanılmaktadır^[24].

DPT SONUÇLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Deri reaksiyonunu birçok faktör etkileyebilmektedir. Allerjen solüsyonunun kalitesi, allerjenin uygulandığı bölge, yaş, ırk, mevsimsel özellikler, atopik dermatit, kronik renal yetmezlik, diyabetik nöropati gibi patolojik durumlar ve kullanılan bazı ilaçlar DPT sonucunu etkileyebilir ve yanlış negatifliğe yol açabilir^[3,25,26].

Bazı ilaçlar histamin ve allerjenle oluşacak deri reaksiyonunu baskılayarak oluşacak ödem ve eritemi etkilemektedir ve bu da testin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Antihistaminikler, ketotifen ve özellikle trisiklik antidepressanlar olmak üzere bazı antidepressanlar DPT'ye duyarlılığı etkileyen ilaçlar arasında sayılabilir^[3,18,23,25,27]. Kısa süreli oral steroid tedavisi DPT'de derinin histamin ve allerjen duyarlılığını değiştirmemektedir. Uzun süreli steroid histaminin indüklediği vasküler reaktiviteyi etkilememesine rağmen derideki mast hücre cevaplarını etkileyebilmektedir. Buna rağmen uzun süreli oral steroid kullanan hastalarda DPT yapılabilir. Deriye lokal uygulanan steroidler ise DPT sonuçlarını baskılayabilmektedir. Bu nedenle DPT öncesi ke-

silmesi önerilmektedir. İnhaler steroidlerin DPT'deki baskılayıcı etkileri araştırılmamıştır, ancak oral steroidlere göre oldukça az sistemik etkileri olduğu için test sonuçlarını etkilemediği düşünülmektedir. Teofilin deri reaksiyonlarını çok az azaltmasına rağmen testten önce kullanılabilir. Kısa etkili beta-adrenerjik agonist ilaçlar DPT duyarlılığını etkilemezken, sistemik terbutalin ise klinik anlamda önemsiz derecede azaltabilmektedir^[3,18,25].

Nifedipin, montelukast ve zafirlukast DPT sırasında gelişebilecek ödeme baskılayıcı etkileri olmayan ilaçlardır^[3,28-30]. H₂ reseptör antagonistlerinin DPT'yi baskılayıcı özelliklerinin olmadığı bildirilmesine rağmen ranitidinle yapılan bir çalışmada, DPT sırasında allerjenlere ve histamine karşı gelişen eritem, ödem ve kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir^[3,25,31].

Antidepresanlar günlük pratikte sık kullanılan ilaçlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 1. Antidepresanların sınıflandırılması ve etki mekanizmaları.

Sınıfı	Mekanizması	Jenerik ismi
Yeni antidepresanlar		
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)	Selektif olarak presinaptik nöronal membranda 5-HT geri alımını inhibe eder	Fluoksetin Fluvoksamin Paroksetin Sertralin Sitalopram
Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri	5-HT ve norepinefrin alımının potent ve dopamin geri alımının zayıf inhibitörleri	Venlafaksin Mirtazapin Milnasipran
Norepinefrin geri alım inhibitörleri	Sadece norepinefrin geri alımını inhibe eder	Viloksazin Reboksetin
Monoamin oksidaz A reversibl inhibitörleri (MAO-A)	MAO-A selektif olarak reversibl inhibe ederek norepinefrin, 5-HT ve dopamin konsantrasyonlarını artırır	Moklobemid Brofaromin
5-HT ₂ reseptör antagonistleri	Miks serotonin etkileri	Nefadazon Ritanserine
5-HT _{1a} reseptör antagonistleri	Serotonin 5-HT _{1a} parsiyel agonisti	Gepiron İpsapiron Tandospiron Felsinoksan
GABAmimetikler	GABA _A ve GABA _B reseptör agonistleri	Fengabin
Eski antidepresanlar		
Miks serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri	Serotonin ve norepinefrin aktivitesini potansiye ederler	Amitriptilin Klomipramin Doksepin İmipramin Trimipramin
Birinci kuşak trisiklik antidepresanlar		
İkinci kuşak trisiklik antidepresanlar		Desipramin Nortriptilin
Tetrasiklik antidepresanlar		Maprotilin
Triazolopiridinler	Miks serotonin etkileri	Trazodon
MAO inhibitörleri	Selektif olmayan MAO-A ve B inhibitörleri	Fenelzin Tranilsipromin

Antidepresanların Etki Mekanizmaları ve DPT Üzerindeki Etkileri

Antidepressanlar santral sinir sisteminde çeşitli reseptörlere bağlanarak etkilerini göstermektedir. Bu ilaçlar H_1 ve H_2 histamin, muskarinik asetil kolin, α_1 , α_2 ve β noradrenerjik ve serotonin reseptörlerine farklı derecelerde bağlanmaktadır. Antidepresanların bir kısmının mekanizmalarına ve tarihçelerine göre sınıflandırılması Tablo 1'de özetlenmiştir^[32].

Eski antidepressanlar mikst serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri olan trisiklik antidepressanlar (TSA), tetrasiklinler ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleridir^[32].

TSA'nın H_1 ve H_2 reseptör antagonist özellikleri vardır. İlk TSA olan imipramin hidroklorid başlangıçta antihistaminik olarak kullanılmak üzere sentez edilmiştir^[33]. İn vitro çalışmalarda da Richelson doksepinin H_1 ve muskarinik asetil kolin reseptörlerinin en potent antagonistleri olduğunu ve desipraminin ise daha az potent olduğunu göstermiştir^[34]. Doksepin hidroklorid desipramine göre H_1 reseptörleri bloke etmede 8 bin kez daha fazla potenttir^[27]. Doksepin ve desipraminin DPT'de histamin duyarlılığını baskılayıcı etkilerinin süresini araştıran bir çalışmada, doksepinin daha uzun süreli baskıladığı gösterilmiştir^[27]. Sullivan in vivo çalışmasıyla histamine cevap olarak oluşan ödemde doksepinin de etkili olduğunu desteklemiştir^[35]. Goldsobel de kronik idiyopatik ürtikerde doksepinin etkili olduğunu göstermiştir^[36]. TSA'ların H_1 reseptör bloke edici potansiyelleri Tablo 2'de gösterilmiştir^[33].

Tablo 2. Trisiklik antidepressanların H_1 reseptör bloke edici potansiyelleri.

İlaç	H_1 reseptör bloke edici potansiyeli
İmipramin	Düşük
Amitriptilin	Yüksek
Trimipramin maleat	Yüksek
Doksepin HCl	Yüksek
Klomipramin	Orta
Desipramin	Çok düşük
Nortriptilin	Düşük
Protriptilin	Düşük

Amoksapin, maprotriptilin trazodon gibi trisiklik olmayan antidepressanların çeşitli derecelerde H_1 reseptör antagonizm özellikleri vardır^[33].

Yeni antidepressanlar ise selektif serotonin inhibitörleri, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri, noradrenalin geri alımının inhibitörleri, GABAmimetikler, MAO-A reversibl inhibitörleridir^[32].

Günümüzde TSA dışında psikiyatride sadece depresyonda değil, diğer bazı başka psikiyatrik endikasyonlarla da yeni kuşak antidepressanlardan selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) sık kullanılmaktadır. Bazı yayınlarda SSRI'lerden sitalopram, esitalopram, fluoksetin gibi sık kullanılan antidepressanların H_1 reseptör antagonizmaları düşük olduğu ileri sürülürken, bazı yayınlarda ise tartışmalı olsa da H_1 reseptör antagonizm özellikleri olduğu ileri sürülmektedir^[37-40]. Bu grup içindeki sitalopramın, esitalopramın H_1 reseptörlerine en fazla afinitesi olduğu ileri sürülmektedir^[39,40]. Fluoksetinin ise sitalopram ve esitaloprama göre daha az H_1 afinitesi olduğu ileri sürülmektedir^[39,40]. Depresyonun tedavisi için kullanılan bu ilaçların günlük pratikte DPT'yi baskılayabildiği görülmesine rağmen bu konu in vivo olarak çok fazla çalışılmamıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi bu konudaki çalışmalar az sayıda olup, eski kuşak antidepressanlardan trisikliklerledir^[27]. Bu nedenle antidepressanların DPT üzerine baskılayıcı etkileri ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Averbeck M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon JC. Immunologic principles of allergic disease. JDDG 2007;1015-28.
2. Kay AB. Allergy and allergic diseases. N Engl J Med 2001;344:33-7.
3. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques, and interpretation. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse W (eds). Allergy: Principles and Practice. 5th ed. St Louis: Mosby Year Book, 2003:631-42.
4. Douglass JA, O'Hehir RE. Diagnosis, treatment and prevention of allergic disease: The basics. MJA 2006;185:228-33.
5. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitivities. J Immunol 1923;8:163-82.

6. Kurukulaaratchy RJ, Mathewss S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005;60:1280-6.
7. Durham SR, Church MK. Principles of allergy diagnosis. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM (eds). *Allergy*. 3rd ed. China: Mosby Year Book, 2006:3-16.
8. Blackley C. Hay fever: Its causes, treatment and effective prevention; experimental researches. 2nd ed. Baillieres, Tindal and CO, London: 1873.
9. Mantoux C. Intradermoréaction de la tuberculose. *CR Acad Sci* 1908;147:355.
10. Lewis T, Grant R. Vascular reactions of the skin to injury. *Heart* 1926;13:219-25.
11. Basomba A, Sastre A, Peláez A, Romar A, Campos A, Garcia-Villalmanzo. Standardization of the prick test. *Allergy* 1985;40:395-9.
12. Dreborg SKG. Skin testing in allergen standardization and research. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2001;21:329-54.
13. Carr WW. Improvements in skin -testing technique. *Allergy and Asthma Proc* 2006;27:100-3.
14. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position Paper: Immunotherapy *Allergy* 1993;48(Suppl 14):7-35.
15. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C ve ark. Standart skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe-a survey from the GA²LEN network. *Allergy* 2005;60:1287-300.
16. Johansson SG, Bieber T, Dahl R ve ark. Revised nomenclature for allergy global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
17. Dreberg S. Skin tests for diagnosis of IgE mediated allergy. *Allergy* 1989;44(Suppl 10):31-7.
18. Dreberg S. Methods for skin testing. *Allergy* 1989;44(Suppl 10):22-30.
19. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(Suppl 1):6-12.
20. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975;14:412-7.
21. Österballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979;34:209-12.
22. Dreberg S. Pathophysiology of skin tests. *Allergy* 1989;44(Suppl 10):13-21.
23. Li JT. Allergy testing. *Am Fam Physician* 2002;66:621-4.
24. Serup J. Diameter, thickness, area, and volume of skin-prick histamine wheals. Measurement of skin thickness by 15 MHz A-mode Ultrasound. *Allergy* 1984;39:359-64.
25. Nelson HS. Variables in allergy skin testing. *Allergy Proc* 1994;15:265-8.
26. Bordignon V, Burastero SE. Age, gender and reactivity to allergens independently influence skin reactivity to histamine. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:129-35.
27. Rao KS, Menon PK, Hilman BC, Sebastian CS, Bairnsfather L. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine induced wheal and flare reactions in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:752-7.
28. Rivas MF, Puyana J, Quirce S, dela Hoz B, Cuesta J, Losada E. Effect of nifedipine on skin prick tests. *Allergol et Immunopathol* 1990;18:79-82.
29. Kupczyk M, Kuprys I, Górski P, Kuna P. The effect of montelukast (10 mg daily) and loratadine (10 mg daily) on wheal, flare and itching reactions in skin prick tests. *Pulm Pharm and Thera* 2007;20:85-9.
30. Cuhadaroglu C, Erelel M, Kiyan E, Ece T, Erkan F. Role of zafirlukast on skin prick test. *Allergol et immunopathol* 2001;29:66-8.
31. Kupczyk M, Kuprys I, Bochenska-Marciniak M, Górski P, Kuna P. Ranitidine (150 mg daily) inhibits wheal, flare, and itching reactions in skin-prick tests. *Allergy and Asthma Proc* 2007;28:711-5.
32. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Agulair C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: Evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000;132:743-56.
33. Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN. Antidepressant drugs in dermatology. *Arch Dermatol* 1987;123:647-52.
34. Richelson E. Tricyclic antidepressants and histamine H₁ receptors. *Mayo Clin Proc* 1979;54:669-74.
35. Sullivan TJ. Pharmacologic modulation of the whealing response to histamine in human skin: Identification of doxepin as a potent in vivo inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:260-7.
36. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC ve ark. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:867-73.
37. Baumann P. Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(Suppl 1):5-11.
38. Gupta MA, Gupta AK. The use of antidepressant drugs in dermatology. *J Eur Acad Derm and Vener* 2001;15:512-8.
39. Carrasco JL, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: An overview. *Int J Clin Pract* 2005;59:1248-34.
40. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: Human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001;50:345-50.