

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**BİYOLOJİK AJAN ALMASI PLANLANMIŞ KRONİK ÜRTİKER
TANILI HASTALARDA TEDAVİ SONRASI YANITIN,
ANTİ NÜKLEER ANTİKOR PROFİLİNİN POZİTİF/NEGATİF
OLMASI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslınur AKINCI ALTUNDAL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ

MANİSA, 2019

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinin en önemli kademesi olan ve meslek hayatımın bundan sonraki kısmını şekillendirecek uzmanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleki eğitimin burada sonlanmayıp, aslında yeni başladığının farkında olarak;

Çalışmalarım sırasında öneri ve yardımlarıyla tezimin şekillenmesini ve oluşmasını sağlayanengin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Prof. Dr. Cengiz Kırmaz'a,

Tez verilerime katkılarından dolayı Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Talat Ecemiş'e, istatistik tecrübesiyle yardımlarından dolayıUzm. Dr.Alper Tunga Özdemir'e,

Asistanlık eğitim sürecimde iyi kötü her anımı paylaştığım, keyifle çalışmama vesile olan tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel ekibimize,

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve varlıkları ile bana güç veren başta annem olmak üzere canım aileme,değerli eşim Dr. Bekir Altundal'a,

Yürekten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Aslınur AKINCI ALTUNDAL

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ	IV
ŞEKİL DİZİNİ.....	V
GRAFİK DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3.Etiyoloji	3
2.4. Ürtiker Sınıflaması	4
2.5. Ürtiker Patogenezi	4
2.6. Otoimmün Ürtiker	6
2.6.1. Patofizyoloji ve Sınıflama	6
2.6.2. Kompleman Sisteminin Rolü	9
2.6.3.Otoimmün Ürtiker ve Tiroid Otoimmünitesi.....	9
2.6.4.Otoimmün Ürtiker Tanı Testleri	11
2.7. Antinükleer Antikor ve Anti Nükleer Antikor Profili	11
2.8. Otoimmün Ürtiker ve Anti Nükleer Antikor İlişkisi.....	14
2.9. Ürtiker Tedavisi.....	15
III.GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Otolog Serum Deri Testinin Yapılışı	20
3.2. Hastalığın Şiddetinin Değerlendirilmesi	20
3.3. ANA ve ANA Profili Değerlendirilmesi	21
3.4. İstatiksel Analiz	22

IV.BULGULAR	23
V.TARTIŞMA.....	36
VI. SONUÇ.....	40
VII. ÖZET	41
VIII. SUMMARY	43
IX. KAYNAKLAR.....	45
EKLER	
EK 1: Etik Kurul İzin Yazısı.....	54
EK 2: Ürtiker Aktivite Skoru	55

TABLO DİZİNİ

Tablo 1	: Kronik Ürtiker Sınıflaması	4
Tablo 2	: Yaygın görülen ANA paternleri ve ilişkili oldukları otoimmün hastalıklar	12
Tablo 3	: Kronik ürtiker tedavi algoritması	18
Tablo 4	: Ürtiker aktivite skoru değerlendirilmesi	21
Tablo 5	:OSDT pozitif ve negatifliği ANA ilişkisi	23
Tablo 6	: Kronik spontan ürtiker hastalarında ve ANA pozitif grupta ANA profil dağılımı.	24

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1	: İmmünolojik ve non-immünolojik mast hücre degranülasyonu	6
Şekil 2	: Tip 1 otoimmünite ve Tip 2 otoimmünitede görev alan hücre ve reseptörler	8
Şekil 3	: Omalizumab Etki Mekanizması.....	17



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1	: OSDT (+) ve OSDT (-) hastalarınbaşlangıç (0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS karşılaştırması	25
Grafik 2	: ANA pozitif (+) ve ANA negatif (-) hastaların başlangıç (0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS karşılaştırması	26
Grafik 3	: 1.Grup OSDT (-) ANA (-) hastaların başlangıç(0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS değerlendirilmesi	27
Grafik 4	: 2.Grup OSDT (-) ANA (+) hastaların başlangıç(0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS değerlendirilmesi	28
Grafik 5	: 3.Grup OSDT (+) ANA (+) hastaların başlangıç(0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS değerlendirilmesi	29
Grafik 6	: 4.Grup OSDT (+) ANA (-) hastaların başlangıç(0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS değerlendirilmesi	30
Grafik 7	: G1; OSDT (-) ANA (-) hastalar ile G2; OSDT (-) ANA (+) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorlarının karşılaştırılması	31
Grafik 8	: G1; OSDT (-) ANA (-) hastalar ile G3; OSDT (+) ANA (+) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorlarının karşılaştırılması	32
Grafik 9	: G1; OSDT (-) ANA (-) hastalar ile G4; OSDT (+) ANA (-) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorlarının karşılaştırılması	33
Grafik 10	: G2; OSDT (-) ANA (+) hastalar ile G3; OSDT (+) ANA (+) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorlarının karşılaştırılması	34
Grafik 11	: G3; OSDT (+) ANA (+) hastalar ile G4; OSDT (+) ANA (-) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorlarının karşılaştırılması	35

KISALTMALAR

ANA	: Anti Nükleer Antikor
AMA- M2	: Anti Mikrozomal Antiikor – M2
CENP-B	: Sentomer-iliskili protein B
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
DFS-70	: Dense fine speckled (yoğun ince benekli) -70
Ds DNA	: Çift Zincirli Deoksiribo Nükleik Asit
ELISA	: Enzime-Bağlı Immun Sorbent Deneyi
IgE	: İmmünglobulin E
IgG	: İmmünglobulin G
IgG1	: İmmünglobulin G1
IgG2	: İmmünglobulin G2
IgG3	: İmmünglobulin G3
IgG4	: İmmünglobulin G4
KSÜ	: Kronik Spontan Ürtiker
KOÜ	: Kronik Otoimmün Ürtiker
PCNA	: Proliferatif hücre nükleer antijeni
RNP	: Ribonükleoprotein
Sm	: Smith
SS-A	: Sjögren Sendrom Antijen A
SS-B	: Sjögren Sendrom Antijen B

I. GİRİŞ

Ürtiker, deriden kabarık, basmakla solan, etrafı kızarık, sınırları belirgin kaşıntılı döküntülerdir. Kronik ürtikerde ise semptomlar ataklar halinde 6 haftadan daha uzun süre görülmektedir. Yaşamı boyunca her dört kişiden biri en az bir kez ürtiker geçirmesi öngörülmektedir (1).

Kronik ürtiker etyolojisinde mast hücreleri ve bazofiller üzerinde antijenin (alerjen) antijene spesifik IgE'ye bağlanmasının hücrelerin degranüle olmasına ve histamin ve diğer vazoaaktif mediyatörlerin salınmasına neden olduğu ve bunun da klinik semptomları uyandırdığı bilinmektedir (2). Bununla birlikte, kronik ürtikerli hastaların çoğunda mast hücresi veya bazofil aktivasyonu için spesifik bir allerjen saptanmamıştır (2). Bu nedenle kronik ürtikerde altta yatan otoimmün patofizyoloji üzerinde durulmaktadır (3). Otolog serum deri testi ve immunassay yöntemlerle otoimmün mekanizmaların tespit edilebileceği kabul edilmiş ve buna yönelik çalışmalar yapılmıştır. Şiddetli kronik ürtikeri olan hastaların çoğunda, otolog serum intradermal enjeksiyonunun cilt üzerindeki tepksi mast hücre degranülasyonu ortaya çıkardığı gösterilmiştir (4,5). Hide ve arkadaşları IgE yokluğunda doğrudan yüksek afiniteli IgE reseptörüne α (Fc ϵ RI α) alt birimine etki ederek histamin salınımını indükleyen yüksek afiniteli IgE reseptörüne (Fc ϵ RI) karşı yeni otoantikorların varlığını göstermişlerdir (2).

Fiebiger ve arkadaşları da in vitro olarak western blot çalışmalarında rekombinant Fc ϵ RI α 'yı kullanarak, % 37 kronik ürtikerli hastaların IgG serum örneğinin Fc ϵ RI α -ya karşı IgG otoreaktivitesi gösterdiğini bulmuşlardır (6). Literatürdeki bu çalışmalar anti-Fc ϵ RI ve anti-IgE otoantikorları ve pozitif otolog serum deri testinin varlığı arasındaki korelasyonu ortaya koymuş, kronik idiyopatik ürtikerde otoimmün patogeneze basamağını daha da kuvvetlendirmiştir (7).

Tiroid otoimmünitesi ile otoimmün kronik ürtiker arasında ilişki, birçok çalışmada incelenmiş ve aralarında pozitif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalıklarında hipertiroidi ile kronik ürtiker birlikteliği, hipotiroidisi olan hastalara göre daha sık bulunmuştur. Diğer

tarafından kronik ürtikerli olan hastalarda %5-34 anti tpo ve anti tg pozitifliği ile hastanın ötiroid olduğu, %5-10 olarak da kliniğinde belirgin tiroid hastalığı olduğu görülmektedir (8,9).

Viswanathan ve arkadaşları kronik ürtikerli vakalarda %29 ANA pozitifliği olduğu ve refrakter kabul edilen (ikinci kuşak antihistaminik ilaçların dört katına kadar çıkılan dozlarına yanıt vermeyen) olgularda ANA pozitifliği ve antihistamin ve lökotiren antagonist tedavisi ile olan ilişki incelenmiştir. ANA pozitif olan hastalarda refrakter hastalığın daha sık görüldüğü çalışmaya yansımıştır (10). 2015 yılında yapılan bir başka çalışma da ise ANA otoantikor dışında ki diğer anti nükleer antikorlarda (anti SS-A 52 kDa'luk alt birimi, anti SS-A 60 kDa'luk alt birimi, anti SS-B, anti Smith, scleroderma 70, anti dsDNA, romatoid faktör, C3, C4, anti topoizomerase antikor, anti jo-1 vb.) diğer otoimmün hastalıkların tanı ve tedavi kılavuzları göz önünde bulundurularak dahil edilmiş ve çalışma sonucunda otoimmün hastalıkları olan bireylerde antihistaminik kullanımına direnç gözlenmiştir (11). Refrakter kronik ürtikerin bir üst basamak tedavisinde immunomodülatör (siklosporin), sistemik steroid ve biyolojik ajan olarak omalizumab kullanılmaktadır (12).

Bizim çalışmamızda otoimmün kronik ürtikerli vakalarda diğer otoimmün markerların pozitifliğinin değerlendirilmesi, biyolojik ajan alması planlanmış hastalarda tedavi sonrası ürtiker aktivite skoruna göre değerlendirilme yapılarak ANA profili pozitifliği/negatifliğinin semptomlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ürtiker, aniden ortaya çıkan, dermisin yüzeysel kısmını tutan, plak ve yamalarlakarakterize, immunolojik ve nonimmunolojik mekanizmalarla oluşan kutanöz vasküler bir reaksiyondur. Birçok nedene bağlı oluşabilmekle beraber etiyojide %10-20 neden bulunmaktadır. Ürtiker hastaları döküntülerle, anjiödemle ya da her ikisi ile birlikte başvurabilirler(13). Anjiyoödem subkütanöz ve/veya mukozal dokuların geçici, gode bırakmayan sınırlanmış şişliğidir(13,14). Gastrointestinal sistemi ve solunum yolunu hedef alarak, karın ağrısı, astım, solunum problemleri, hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanabilir ya da anafilaksi ve hipotansiyon meydana gelebilir. Semptomların süresine göre akut ve kronik ürtiker olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Akut ürtiker genellikle 2-3 hafta içerisinde kendiliğinden geçer. Kronik ürtikerde ise semptomlar 6 haftadan daha uzun sürmektedir (14).

2.2. Epidemiyoloji

Küresel nüfusta yaşam boyunca ürtiker görülme oranı yaş aralığı ve örnekleme yöntemine bağlı olarak %1 ile %30 aralığında farklılık göstermektedir. Genel olarak ürtiker kadınlarda daha sık görülmektedir. Kronik ürtiker ise en sık 20-40 yaşlarında ve kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülmekte ve insanların neredeyse %1'ini etkilemektedir(15).

2.3.Etiyoloji

Ürtiker etiyojisinde sorumlu tutulan birçok faktör vardır. Akut ürtikerin etiyojisinde en sık karşılaşılan nedenler; ilaçlar, gıdalar ve enfeksiyonlardır. Kronik ürtiker ele alındığında ise gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, fungal), parazitik efestasyonlar, maligniteler, dermatolojik, otoimmün ve diğer ek hastalıklar listeye eklenmekte, fakat %40-50 neden bulunamamaktadır (16).

2.4. Ürtiker Sınıflaması

Ürtiker, akut ürtiker ve kronik ürtiker olarak ikiye ayrılır. Kronik ürtiker semptomların 6 haftadan daha uzun ve haftada en 2 kez tekrar etmesidir. Daha önce kronik idiyopatik ürtiker olarak adlandırılırken yeni sınıflamada kronik spontan ürtiker teriminin kullanılması önerilmektedir. Kronik ürtiker, kronik spontan ürtiker (KSÜ), kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) ve kronik uyarılabilir ürtiker olarak üçe ayrılmaktadır(17), (Tablo-1).

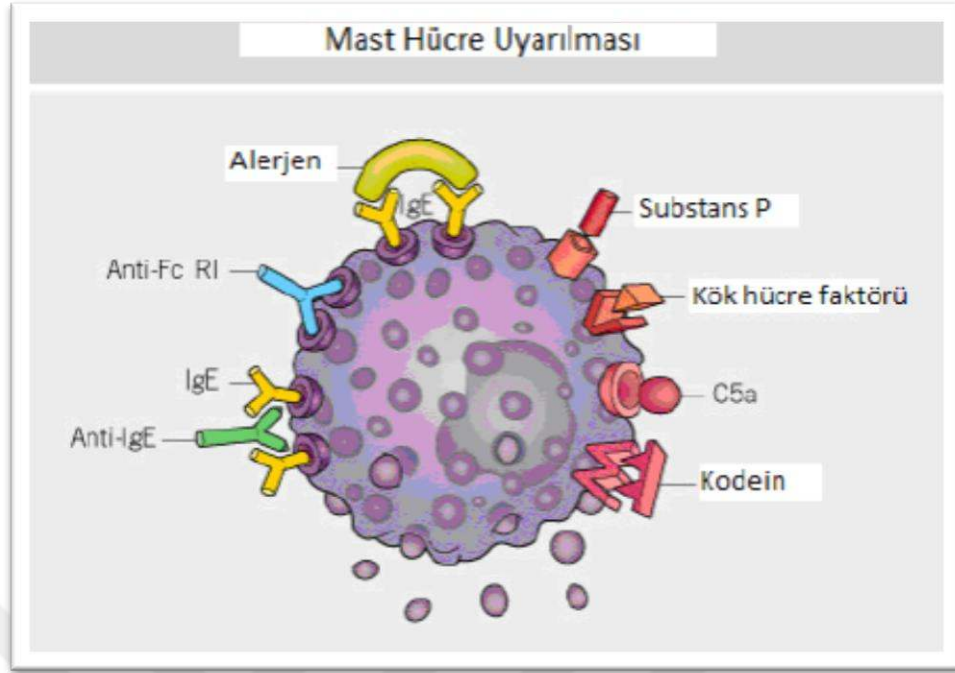
Tablo 1: Kronik Ürtiker Sınıflaması

	Alt Tip	Tetikleyici Faktör
Kronik Spontan Ürtiker		Stres, enfeksiyon, ilaçlar vb.
KronikOtoimmün Ürtiker		Bilinmiyor.
Kronik Uyarılabilir Ürtiker	Akuajenik Ürtiker Kolinerjik Ürtiker Soğuk/sıcak Ürtikeri Vibratuar Ürtiker Geç BasınçÜrtikeri Solar Ürtiker Dermografizm Kontakt Ürtiker	Su ile temas Egzersiz ve emosyonel Soğuk havuzda yüzme/sıcak duş Titreşimli cihaz kullanımı Oturmak, yatmak, sıkı giysiler Güneş ışığı Minör travma Metal vb. ile temas

2.5. Ürtiker Patogenezi

Kronik ürtiker oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da çeşitli teoriler üzerinde durulmaktadır. Patogeneizde deride dermal tabakada yoğunlaşmış olan mast hücreleri primer görev almaktadır. Mast hücreleri vücutta yaygın olarak bulunan, özellikle vücuda yabancı madde girişine karşı savunma hattında yer alan ilk hücrelerden olması nedeni ile dış

ortamla ilişkisi olan deri, sindirim ve solunum sistemi submukozasında yoğunlaşmış hücrelerdir (18). Ayrıca ürtikerli deri dokusundan yapılan biyopsilerde granüle mast hücrelerinin dışında, T yardımcı hücre 1(Th1), T yardımcı hücre 2(Th2), nötrofil, eozinofil ve bazofiller saptanması patogeneizde diğer hücrelerin rol oynadıklarını göstermektedir (19). Mast hücre ve bazofil membranlarında 1 alfa, 1beta ve 2 gama zincirinden oluşan polipeptit yapıda yüksek afiniteli IgE reseptörleri (FcεRI) bulunmaktadır. Antijene spesifik IgE'nin Fc bölgesi, FcεRI'nın alfa zincirine çapraz bağlanarak mast hücreleri ve bazofilleri aktive etmektedirler (20). Ayrıca opiatlar, C5a, kök hücre faktörü ve bazı nöropeptidler (substans P, vazodilatatif intestinal peptid vb.) FcεRI'dan bağımsız olarak mast hücre üzerinde bazı spesifik reseptörelere bağlanarak degranülasyona neden olabilmektedir (21), (Şekil-1). İmmunolojik ve immunolojik olmayan faktörlerin etkisiyle aktive olan mast hücrelerinden histamin, platelet aktive edici faktör (PAF), sitokinler gibi mediyatörlerin salınması ile hem erken hem geç faz reaksiyonları oluşmaktadır. Aktive olmuş mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonu sonucu salınan histamin ve diğer vazodilatatif mediyatörlerin etkisi ile vazodilatasyon ve eritem, damar geçirgenliğinde artması ve büyük plazma proteinlerinin dokuya geçmesi sonucu ödem, akson refleksi sonucu ise eritemin genişlemesi meydana gelmektedir (12).



Şekil 1: İmmünolojik ve non-immünolojik mast hücre degranülasyonu (21)

2.6. Otoimmün Ürtiker

Günümüzde kronik idiyopatik ürtiker tanımının yerini, kronik spontan ürtiker terimi almıştır. Kronik spontan ürtiker olgularının ise yapılan çalışmalarda %30-40'ında hastalığın otoimmünite zemininde geliştiği saptanmıştır (9).

2.6.1. Patofizyoloji ve Sınıflama

Kronik ürtikerin (KÜ) immün kaynaklı olabileceğine dair ilk çalışma 1962 yılında Rorsman tarafından yapılmış ve KÜ hastalarında bazofillerin aktif görev alması ile dokuya migrasyonu sonucu kan dolaşımında bazopeni görüldüğü saptanmıştır (22,23). Kronik ürtiker etiyolojisinde çoğunlukla tetikleyen eksojen allerjen bulunamaması nedeni ile endojen faktörlerin tetiklediği otoimmün ürtiker fikri doğmuş ve hastaların kendi serumlarına olan tepkileri ölçülmüştür. 1986 yılında Grattan ve ark.'ları kronik ürtiker hastalarının bir kısmında hasta serumunun intradermal enjeksiyonu ile

enjeksiyon yerinde kaşıntı ve kızarıklık, histolojik olarak da mast hücre degranülasyonu oluştuğunu saptamışlardır (24). Otolog serum deri testi olarak anılan bu uygulama sonucunda serumda histamin salgılatıcı faktörlerin bulunduğu gösterilmiştir.

Gruber ve arkadaşları KÜ'li hastaların serumlarında IgE antikor insidansının artmış olduğunu göstermişler, Hide ve arkadaşları ise IgE yokluğunda FcεR1α'ya karşı yönlendirilen IgG tipi antikorların artmış olduğunu saptamışlardır (25).

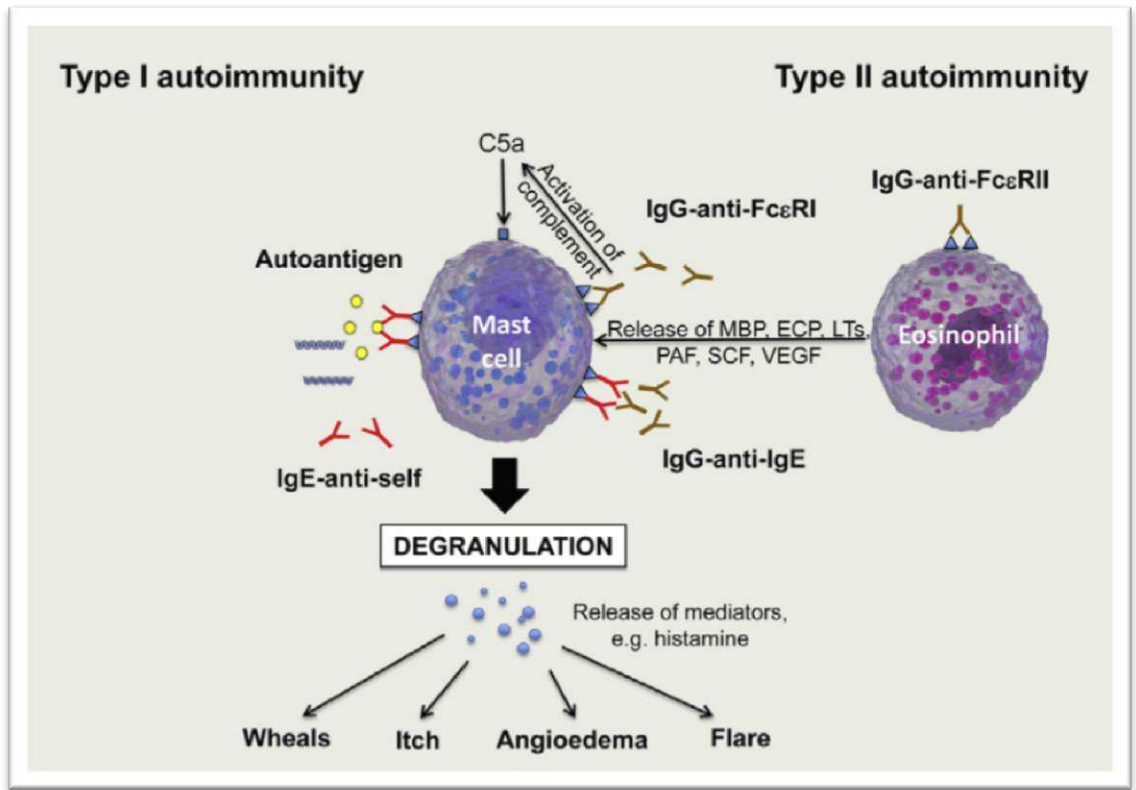
Fiebiger ve arkadaşları da in vitro olarak western blot çalışmalarında rekombinant FcεR1α'yı kullanarak, % 37 kronik ürtikerli hastaların IgG serum örneğinin FcεR1α'ya karşı IgG otoreaktivitesi gösterdiğini bulmuşlardır (6). Yine Ferrer, Kinet ve Kaplan kronik ürtiker hastalarında Western Blot yöntemi ile anti- FcεR1α antikorlarını ve 68 hastanın %48'inde bazofillerden histamin salınımı saptamışlardır (26). Fiebiger ve arkadaşları bir başka çalışmalarında ise 281 kronik ürtikerli olgunun %38'inde; pemfigus vulgarisli olguların %39'unda; dermatomiyozitlilerin %36'sında; sistemik lupus eritematozus hastalarının %20'sinde ve bülloz pemfigoidli olguların %13'ünde ELISA yöntemi ile anti-FcεR1α antikorlar bulmuşlardır (27). Sadece antikor pozitif hastaların serumunda bazofillerden histamin salınımını gözlemlemişlerdir. Salınımın gözlemlendiği serumlardaki antikorların %91'i kompleman fikse edebilen IgG1 ve IgG3 tipinde iken; salınımın gözlenmediği serumlardaki antikorların çoğu IgG2 ve IgG4 tipindedir (27).

Tong ve arkadaşları çalışmalarında %60 IgE reseptörünün α subünitine karşı IgG yapısında antikorlar (anti- FcεR1α), daha az bir oranda (%10) IgE' nin Fc bölgesine karşı IgG yapısında antikorlar (anti IgE) olduğunu ve bazofilleri veya mast hücrelerini aktive edebilen otoantikorlar henüz net bilinmeyen mediyatörlerinde olabileceğini bildirmişlerdir (3). Kermani ve arkadaşları da benzer şekilde IgG yapısında olmayan mast hücrelerine özgül histamin saldırgan faktör tanımlamışlardır. Ayrıca periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından yapılan sitokin yapısında bir

faktörün bazofillerden histamin salınımına ve bazofil, T hücresi ve eozinofillerden sitokin sekresyonuna yol açtığı bildirilmiştir (28, 29, 30).

Sınıflama;

Kronik otoimmün ürtiker tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Tip 1 otoimmün mekanizmada otoalerjenler IgE otoantikorlarını çapraz bağlayarak mast hücresi ve bazofilleri aktive ederler. Tip 2 otoimmün mekanizmada ise IgG otoantikorlar tamamlayıcı C5a ve CD88/C5aR reseptörünü içerebilen IgE ve FcεRI reseptörlerine bağlanarak mast hücresi ve bazofilleri aktive edebilir ayrıca önce eozinofilleri uyarıp daha sonra mast hücre degranülasyonuna sebep olabilirler (31).



Şekil 2: Tip 1 otoimmünite ve Tip 2 otoimmünitede görev alan hücre ve reseptörler (31)

Otoimmün mekanizmalarında dışındaKÜ'nün insan lökosit antijeni HLA-DR4 ve HLA-DQ8 alelleri ile genetik bir ilişkiye sahip olduğu da gösterilmiştir (32).

2.6.2. Kompleman Sisteminin Rolü

Otoantikor bağımlı histamin salınımında komplemanın rolü olduğu bildirilmiştir. Ürtikerli hastaların serumlarının ısıtılarak komplemanın inaktive edilmesi sonrası bazofil aktivasyonunun ortadan kaybolduğu gösterilmiştir (27). Bazofillerde aktivasyon kaybı C5a'yı inhibe edici peptid yoluyla da olabilmektedir. Ferrer ve ark. (33), yaptıkları bir çalışmada mast hücrelerinden histamin salınımının kompleman aktivasyonu ile olduğunu desteklemişlerdir. Bu çalışmada kutanöz mast hücreleri hasta serumu, komplemanın inaktive edildiği serum ve hasta serumundan ayrılmış IgG otoantikorları ile inkübe edilmiştir. Mast hücreleri hasta serumu ile inkübe edildiğinde histamin salgılamışlardır. Fakat hasta serumunda ayrılmış IgG otoantikorları ile karşılaştıklarında histamin salınımı olmamıştır. Aynı şekilde komplemanın inaktif olduğu hasta serumu ile de mast hücrelerinden histamin salınımı olmamıştır. IgG otoantikorları normal seruma eklendiğinde ise histamin salınımı olmuştur. Bunun yanında IgG otoantikorları komplemanın eksik olduğu seruma eklendiğinde ise histamin salınımı olmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda mast hücrelerinin IgG otoantikorları tarafından degranüle edilebilmesi için IgE reseptörüne bağlanması gerektiği ve klasik komplemanın kaskadının aktive olması gerektiği anlaşılmıştır. C5a reseptörleri sadece derideki mast hücrelerinde bulunur; akciğer ve barsak mukozasında bulunmaz. Fonksiyonel otoantikorların neden sadece deri bulgularına yol açtığı bu şekilde açıklanabilir (27).

2.6.3.Otoimmün Ürtiker ve Tiroid Otoimmünitesi

Tiroid hastalığı (hipotiroidi ya da hipertiroidi) olanlarda ürtiker görölme sıklığı düşük olmakla beraber, Tiroid otoimmünitesinin kronik ürtiker hastalarında görölme sıklığı %5-34 olarak seyretmektedir. Bu hastalar anti

mikrozomal antikor veya anti tiroglobulin antikor pozitifliği mevcut fakat klinik olarak genelde ötiroiddir. %5-10'luk kısımda ise belirgin tiroid hastalığı bildirilmiştir(7,34-36). Yine Zauli ve arkadaşları çalışmalarında, 122 hastanın 55'inin (% 45) tiroid otoimmüniteye sahip olduğunu, bu hastalardan 41'inin klinik olarak ötiroid saptamışlardır (35). Kikuchi ve arkadaşları ise kronik ürtikerli 282 hastayı prospektif olarak incelemişlerdir. Hastalarının 55'inin (%19,5) anti- FcεRI otoantikorları olan hastalarda tiroid otoimmünitesi bulunduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada Anti-FcεRI otoantikorları olmayan hastalarda tiroid otoimmünite oranının, genel popülasyondan beklenebilecek oranda (%10,9) olduğunu iddia etmişlerdir(37).

Fusari ve ark. %29'unda tiroid otoimmünitesi olan kronik ürtikerli 82 hasta bildirmişlerdir. Hastalarına otolog serum cilt testi uygulamışlar ve tiroid otoimmünitesi olan hastalarında %62, olmayan hastalarında ise %39 pozitiflik saptamışlardır(7). Toubi ve arkadaşları da 5 yıldır takip edilen kronik ürtikerli 139 hastanın prospektif bir çalışmasında tiroid otoimmünitesi pozitif olan hastaların %52'sinde hastalık süresinin daha uzun olduğunu gözlemlemişlerdir (38). Bu nedenle, genel olarak tiroid otoimmünitesi ile anti-FcεRI otoantikorlarının varlığı arasında bir ilişki olduğu kabul edilir.

Tiroid otoimmünitesi ile kronik ürtiker arasındaki ilişkinin mekanizması tam bilinmemekle beraber birkaç hipotez ileri sürülmüştür. Spontan ya da enfeksiyon sonrası gelişen tiroid dokusundaki inflamasyona bağlı salınan antijenlerin immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (36). Ayrıca Kronik otoimmün ürtikerli hastalarda anti-FcεRI otoantikorlarının mast hücresi ve bazofiller üzerindeki C5a'yı etkileyerek kompleman sistemini aktive ettiği bilinmektedir(9). Tiroid otoimmünitesinde de antikorlar kompleman sistemini aktive etme eğilimindedir (39). Bu nedenle tiroid otoimmünitesinin kronik otoimmün ürtikerde sinerjistik etki ile hücrelerin aktive olması için gerekli eşik seviyesini aşağıya çektiği düşünülmektedir(8).

Tiroid bezindeki inflamasyonun ve antijen salınımının azaltılması ile (cerrahi, antitiroid tedavi ya da tiroid hormon replasmanı) ürtiker semptomları azalabilmektedir. Ancak tiroid süpresif tedavinin ötiroid ve antitiroid antikor

pozitif hastalarda kronik ürtiker seyrini değiştirip değiştirmeyeceği henüz tam olarak bilinmemektedir(36).

2.6.4.Otoimmün Ürtiker Tanı Testleri

KOÜ patogenezinde yer alan antikorlar, OSDT, bazofillerden histamin salınım testi, Western Blot ve ELİSA yöntemi ile saptanabilmektedir. ELİSA ve Western Blot testleri in vitro olarak serumdaki otoantikorların ölçülmesi olanağı sağlamaktadır. Fakat otoantikorların işlevsel olup olmadığı hakkında bilgi verememektedir (40).Bağ doku hastalıkları gibi otoantikorların görev aldığı hastalıklarla ayırım yapamadığı için özgüllüğü düşüktür (41). Bu nedenle KOÜ tanısında araştırma testleri olarak kullanılmaktadır. Bugün için en yararlı in vitro test otoantikora bağlı bazofil ve deri mast hücrelerinden histamin salınımının gösterilmesidir (42).

OSDT, bazofil histamin salınımını en iyi gösteren in vivo testtir. Sabroe ve arkadaşları çalışmalarında OSDT'nin dolaşımdaki fonksiyonel otoantikorların varlığını gösteren ve %70 duyarlılık ve %80 özgüllüğe sahip klinik bir test olduğunu belirtmişlerdir. OSDT, daha çok antihistaminik tedaviye dirençli refrakter kronik ürtiker ile ilişkilendirilmiş ve fiziksel ürtiker ya da sağlıklı olgularda gösterilmemiştir (43). Ayrıca yapılan çalışmalarda OSDT ile atak sıklığı, bireysel atakların süresi, kabarıklıkların şiddeti ve bölgesel tutulum gibi klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (44,45).

2.7.Antinükleer Antikor ve Anti Nükleer Antikor Profili

Anti nükleer antikorlar (ANA)hücre çekirdeğinde bulunan farklı antijenleri hedefleyen geniş bir antikor grubudur. Antikorların hedefindeki antijenler hücre siklusunda yer alır ve tüm çekirdekli hücrelerde bulunurlar (46-48).

İndirekt immünfloresan (IIF) yöntemi 1957 de kullanıma girmiş ve ANA tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. ANA-IIF yönteminde

böbrek ve karaciğer dokusu denenmiş fakat en uygun substrat olarak Hep-2 (insan epitelyal karsinom hücresi) seçilmiştir. Güncel kılavuzlarda 1/160 titre sınır değeri olarak alınmaktadır. Ülkemizde birçok ülkede olduğu gibi sistemik otoimmün hastalık taraması 1/100 dilüsyonla yapılmaktadır(49-52).

ANA tanısında floresan boyanma paternine göre alt sınıflar (homojen, granüler, nükleolar, sentromer, nükleer membran ve sitoplazmik boyanma paterni) belirlenmiştir. Bu paternlerin belli hastalıklarla ilişkili oldukları bulunmuştur. Boyanma paternine göre bir sonraki basamakta doğrulayıcı testlere yönlendirmektedir (48), (Tablo-1).

Tablo 2: Yaygın görülen ANA paternleri ve ilişkili oldukları otoimmün hastalıklar

PATERNLER	HEDEF ANTİKORLAR	KLİNİK
Homojen	Ds DNA, Histonlar, Nükleozom	SLE, İlaça Bağlı Lupus, RA, Sistemik Skleroz, Antifosfolipit Sendromu
Benekli (granüler)	SSA/Ro SSB/La Scl-70 Mi-2 DFS-70 U1-RNP Sm	Sjögren Sendromu SLE Sistemik Skleroz Miks Bağ Doku Hastalığı
Sentromer	Sentromerik proteinler CENP-B	Sistemik Skleroz Sjögren Sendromu Enfeksiyonlar (viral ve mikoplazma)
Nükleolar	PM/Scl, RNA-polimeraz, U3-RNP, Th/To	Sistemik Skleroz Polimiyozit/ Dermatomyozit RA
Sitoplazmik	Ribozomal P proteini Jo-1 tRNA sentetaz	SLE, Primer Biliyer Siroz, İntersitisyel akciğer hastalıkları

ANA profilinde yer alan antikorlar;

Anti-Ds DNA, çift iplikli DNA'ya karşı antikorları temsil etmektedir. DNA'daki pürin ve pirimidin antijenlerine karşı oluşmaktadır. SLE için yüksek özgüllükte olmakla beraber diğer bağ doku hastalıklarında da düşük titrede saptanabilir (53,54).

Histonlar, deoksiribonükleoprotein oluşumu için DNA ile kompleks yapan küçük, temel nükleer proteinlerdir. Bu antikorlar en sık SLE, ilaca bağlı lupus ve romatoid artritte görülmekle birlikte miks bağ dokusu hastalığı (MBDH), Sjögren ve sistemik skleroziste de rapor edilmektedir (55).

Sm antijeni Smith isimli hastanın serumunda tanımlanması nedeni ile bu isimle anılmaktadır (56). Sm ve ribonükleoprotein (RNP) antijenleri immünolojik olarak birbirine çok yakın olup küçük RNA kompleksleridir. Kısaltmaların başındaki "U" ibaresi ise nükleer olduğunu ifade etmektedir. Anti-Sm, SLE için özgüdür. Anti-RNP ise SLE, MBDH, Sjögren, RA, sistemik skleroz ve polimiyozit gibi birçok bağ doku hastalığında saptanabilir (57).

SSA/Ro antijeni, sitoplazmik non nükleik asit antijenidir. 60 ve 52 kilodalton (kd) molekül ağırlığında polipeptid kompleksleri içermektedir. SLE ve Sjögren hastalarında pozitif saptanmaktadır. SSB/La antijeni, çözünür sitoplazmik RNA-protein antijenidir. Genelde anti-SSA ile birlikte SLE ve Sjögren hastalarında pozitif olabilmektedir (58).

Scl-70 antijeni, temel kromozomal non histon proteinidir ve 70 kd ağırlığındadır. Sistemik skleroz hastalarının yaklaşık %30'unda pozitif saptanmaktadır (59).

Sentromer, kromozomun kinetokor bölgesinde lokalizedir ve kromatin ipliklerin tutunmasını sağlar. Sentromer antikorları CENP-B, CENP-A, CENP-C ve daha nadir olarak CENP-D'ye karşıdır. İmmünoblot testlerde genellikle CENP-B proteinine karşı antikor varlığı değerlendirilir (48). Anti sentromer, sklerodermanın bir varyantı olan CREST Sendromunda, primer biliyer sirozda ve yine SLE, MBDH hastalarında pozitif saptanmaktadır (59).

Jo-1 antijeni, özgül aminoasit-tRNA sentetaz molekülü olup, protein sentezi sırasında aminoasitleri aktive ederek kendilerine özgül tRNA moleküllerine bağlanmalarını sağlar. Anti-Jo-1 polimiyozit ve dermatomiyozitli hastalarda %4-30 oranında saptanmaktadır (58,60).

Proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA), DNA polimeraz delta proteinine karşı antikordur. Siklus bağımlı olması nedeni ile sadece proliferen olan hücrelerde görülür. SLE için yüksek özgüllüğü olmasına rağmen ancak %2-3 SLE hastasında saptanmaktadır (61).

Anti mitokondrial antikor M2'nin hedef antijenleri mitokondri iç membranında yerleşmiş olan pirüvat dehidrojenazdır. Primer biliyer siroz hastalarında %90, skleroderma hastalarında %40 pozitiflik saptanmaktadır (59).

ANA profiline son yıllarda ortaya çıkan ve üzerinde çalışmalar devam eden anti-DFS70 (LEDGF: lens epiteli büyüme faktörüne karşı gelişen antikor) eklenmiştir. Vücutta tüm hücrelerde bulunabilir. Klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda sağlık bireylerde %2-30 oranında pozitif olabileceği, ANA pozitif saptanan olgularda pozitif olması durumunda otoimmün romatolojik hastalıklardan uzaklaşılabilirliği ile ilgili yayınlar mevcuttur(62).

2.8. Otoimmün Ürtiker ve Anti Nükleer Antikor İlişkisi

Antinükleer antikor (ANA) hücre çekirdeğine karşılık gelen antijenlere karşı yönlendirilen bir grup otoantikor grubudur ve sistemik veya organa özgül otoimmün bozuklukları olan birçok hastada bulunur(63).

2010 yılında Krupa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 127 kronik spontan ürtikerli hastada %51 oranında OSDT pozitifliği ve OSDT pozitif olan hastaların %8' inde ANA pozitifliği saptanmıştır (64). ANA pozitifliği saptanan olgulara otoimmün hastalığa yönelik ileri tetkik yapılmış ve 2 hastaya SLE tanısı konulmuştur.

Confino-Cohen ve arkadaşları 2012 yılında kronik spontan ürtiker ile bazı otoimmün hastalıklar (hipotiroidi, hipertiroidi, romatoid artrit, tip 1 dm, SLE, çöliak hastalığı, sjögren) arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve 12,778 kronik ürtikerli hastada 248 (%3,4) ANA pozitifliği saptamıştır. Kontrol grubunda ise bu oran %0,3'tür. Yine aynı çalışmada Sjögren ve SLE hastalığının kronik ürtiker hastalarında prevalansının daha yüksek olduğunu ve ANA pozitifliği ile eşlik ettiğini göstermişlerdir (65).

Viswanathan ve arkadaşları yine 2012 yılında 195 kronik spontan ürtikerli hastayı çalışmalarına dahil etmişler ve %29'unda ANA pozitifliği tespit etmişlerdir. Ayrıca hastalarını refrakter ve kontrol altında olmak üzere ikiye ayırmışlardır. Refrakter hastalarda %50 ANA pozitifliği saptamışlardır. Böylelikle tedaviye dirençli kronik ürtiker ile ANA arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ve ilk basamakta ANA çalışılmasının immünmodülatör tedavilere geçiş için yön gösterebileceğini belirtmişlerdir (10).

Magen ve arkadaşları ise çalışmalarında kronik spontan ürtiker ve ANA pozitifliği olan hastalarda otoimmün komorbidite prevalansını analiz etmişler ve 3222 ANA pozitif hastanın 91'inde kronik spontan ürtiker ile birliktelik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda ANA profili çalışmışlardır. Çalışmalarına sistemlerinde mevcut olan anti-SSA 60 kd ve 52 kd, anti-SSB, anti-Sm, anti-Sm/RNP, RNP-A, RNP-68 kd, anti-Scl 70, CENP-B, anti ds-DNA, anti Jo-1, anti Ribozomal P Proteini ve anti kromatin otoantikörlerini dahil etmişler, en anlamlı yüksekliği anti-SSA (%17)ve SSB (%14) açısından bulmuşlar fakat romatizmal hastalık prevalansında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Yine bu hastaların antihistaminik tedavisine dirençli olduğunu bildirmişlerdir (11).

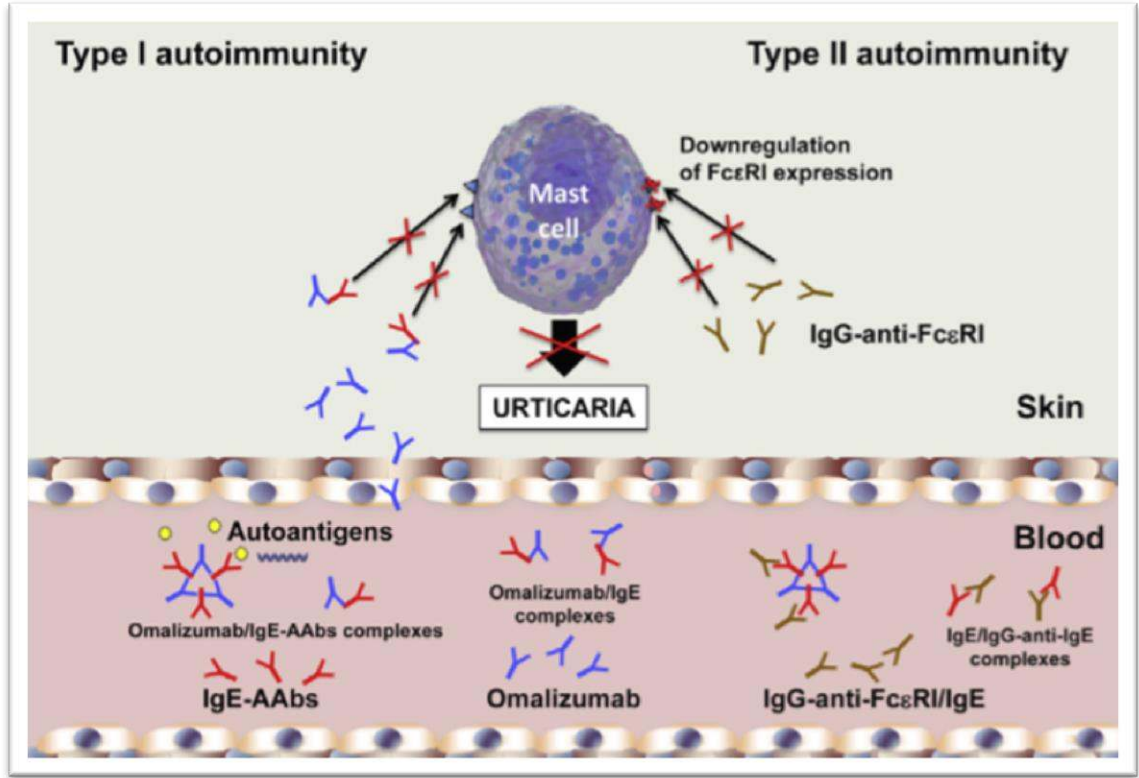
2.9. Ürtiker Tedavisi

Kronik spontan ürtiker tedavisi çoğunlukla semptomların kontrolüne yöneliktir ve basamak tedavisi uygulanmaktadır. Semptomların ana mediyatörü olan histamin (H1) reseptörüne karşı aktif olan antihistaminikler tedavinin temelini tutar (12,17,66).

Antihistaminikler birinci ve ikinci kuşak olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Birinci kuşak antihistaminikler histamin reseptörleri dışında asetilkolin, serotonin v.b. diğer bazı nörotransmitter reseptörlerle etkileşim sonucu antikolinergik etkinlik göstermekte, kan-beyin bariyeri geçişi nedeni ile sedatif etkili olabilmektedir. Yapılarına hidrofilik gruplar sokularak bileşiklerin kan-beyin bariyerini aşmaları zorlaştırılmış, sedatif etkileri en aza indirilmiş yeni bileşikler ise ikinci kuşak antihistaminiklerdir (66).

Yan etkilerinin azlığı nedeni ile ikinci kuşak tercih edilmektedir. İlk basamak tedavi sonrası yanıt alınamayan olgularda ikinci basamak tedavi olarak antihistaminiklerin 4 kata kadar yüksek doz kullanımları önerilmektedir. 2-4 hafta kullanıma rağmen semptomların devam etmesi durumunda kronik ürtikerin tedaviye dirençli olduğu kabul edilir ve üçüncü basamak tedaviye geçilir(12), (Tablo-3).

Omalizumab IgE humanize monoklonal antikorudur. Refrakter Kronik spontan ürtiker tedavisinde üçüncü basamak olarak kullanılmaktadır. Diğer indüklenabilir ürtiker tedavilerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Kronik spontan ürtiker patofizyolojisinde yer alan IgE Fc parçalarına yüksek affinite göstererek bağlanır ve mast hücre üzerindeki FcεRI reseptör sayısını azaltır. Böylece bazofil ve mast hücre uyarılmasını ve degranülasyonunu engellemektedir (67-73),(Şekil-3).



Şekil 3: Omalizumab Etki Mekanizması (31)

ASTERIA çalışmasında (çok merkezli, çift kör, randomize ve plasebo kontrol kollu) omalizumabın KSÜ tedavisinde optimal doz aralığı belirlenebilmesi için 75 mg, 150 mg, 300 mg ve 600 mg dozları denenmiştir. Optimal doz olarak dört haftada bir subkutan uygulanmak üzere 300 mg olduğu sonucuna varılmıştır. KSÜ tedavisinde yan etki profili düşük ve tolere edilebilirlik seviyesi yüksek olarak bulunmuştur (69). Ancak otoimmün ürtiker patofizyolojisinde IgG (G1 ve G3) tipi otoantikorlar olduğu düşünüldüğünde KOÜ için etkinliği tartışmalıdır.

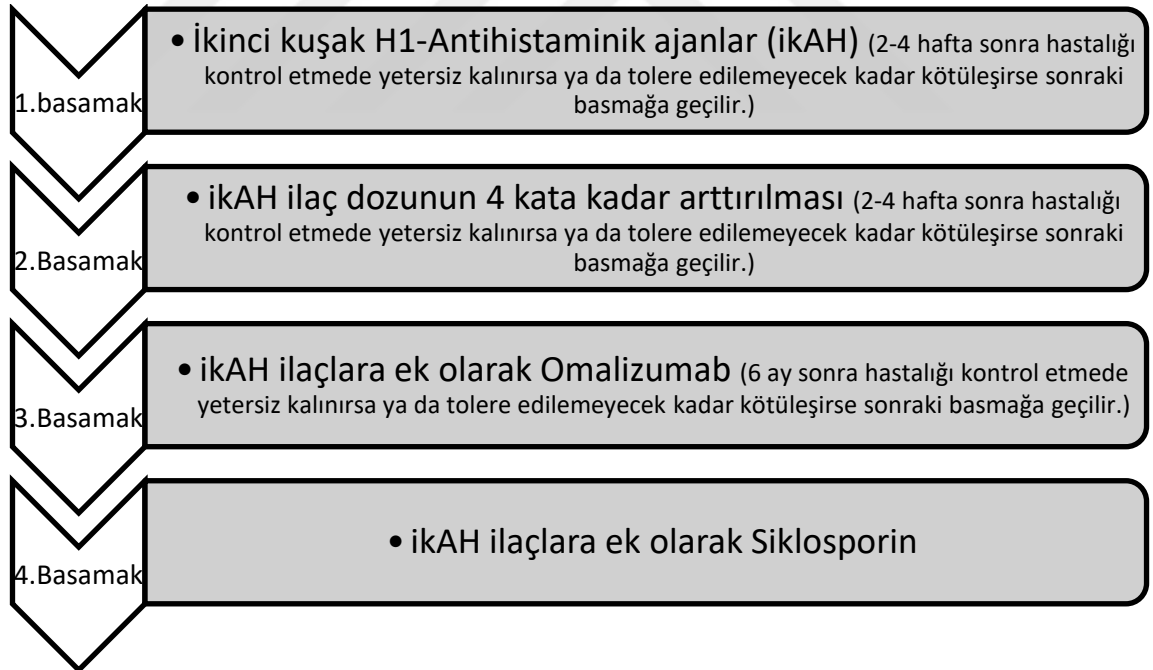
Lökotrien reseptör antagonistleri kronik ürtiker alt gruplarında özellikle NSAİİ ve aspirin kullanımı ile ilişkili ürtiker ve gecikmiş basınç ürtikeri olan olgularda antihistaminiklerle kombine halde kullanımı faydalı olabilmektedir (74-78).

Kortikosteroidler kronik ürtikerin şiddetli alevlenmelerinde semptomları geçici baskılanması için alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır. Fakat uzun

sürekli tedavi önerilmemektedir. Yine topikal steroidli kremlerin kronik ürtiker tedavisinde yeri yoktur (12).

Siklosporin ise BSCAI Kronik Ürtiker ve Anjioödem Tedavi Rehberi'nde omalizumab ile 3.basamak tedavide diğer seçenek olarak belirtilirken son kılavuzlarda omalizumab tedavisine yanıt vermeyen hastalarda önerilmektedir (12,17), (Tablo-3). Siklosporin T lenfositlerinin uyarısına bağlı B lenfositleri tarafından antikor oluşumunu ve Th1 lenfosit yanıtlarını baskılayarak hücresel immüniteyi inhibe eder (79). Ayrıca direkt olarak bazofil ve mast hücre degranülasyonunu engellediği in vitro olarak gösterilmiştir (80,81). Hipertrikoz, diş eti hiperplazisi, nörolojik ve GİS semptomları en sık görülen yan etkileridir. Nefrotoksik ve hipertansiyon yan etkisi açısından hastalar yakın takip edilmelidir (82).

Tablo 3: Kronik ürtiker tedavi algoritması (12)



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları Erişkin Alerji İmmünoloji Bilim Dalı ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ile birlikte yapılmıştır. Tıp fakültesi etik kurul yönetimi tarafından onaylanmış ve 2018-183 nolu proje olarak bilimsel araştırmalar projeler komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları Erişkin Alerji İmmünoloji polikliniğine başvuran dirençli kronik ürtiker ile uyumlu semptomları olan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışma öncesi hastalar bilgilendirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bilgilendirilmiş yazılı onam formları alınarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmamıza EAACI/GA²LEN/EDF/WAO güncel kılavuzuna göre antihistaminik tedavi dozu 4 kata kadar çıkılmasına rağmen remisyon sağlanamayan ve tedavide bir sonraki basamak olan biyolojik ajan (omalizumab) tedavisine geçilmesi planlanan refrakter kronik ürtikeri olan 100 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya;

- Akut ürtikeri olan,
- Otoimmün bağ doku hastalığı tanısı olan,
- Akut romatolojik yakınmaları olan,
- Son 2 hafta içinde enfeksiyon öyküsü olan,
- -Son 3 hafta içerisinde prednol vb. immünsüpresif tedavi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kronik ürtikeri açıklayacak herhangi bir neden saptanamayan olgularımıza ürtikerin aktif olduğu dönemde otolog serum deri testi (OSDT) uygulanmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların serum örneklerinden ANA testi çalışılmış, ANA pozitif gelen hastaların serumlarından ayrıca ANA profili çalışılmıştır. Olguların araştırma başlangıcında ve aradan geçen 6 aylık tedavi süreci sonrası tedaviye yanıtları ürtiker aktivite skoru ile değerlendirilmiştir.

3.1. Otolog Serum Deri Testinin Yapılışı

OSDT uygulanmadan önce hastaların kullandığı 1.kuşak antihistaminikler en az 3 gün önce, 2.kuşak antihistaminikler en az 7-10 gün önce kesildi. Test öncesinde anaflaksi riskine karşı adrenalin, enjektabl prednisolon ve antihistaminikler hazır bulunduruldu. Hastalardan steril şartlarda alınan 5cc venöz kan, steril cam tüp içerisinde oda ısısında 30 dakika bekletildi. Daha sonra santrifüj cihazında 2000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Bu hazırlanmış serumdan 50 µL bir insülin enjektörüne alınarak, ön kolun volar yüzüne intradermal olarak enjekte edildi. Otolog serumun enjekte edildiği bölgeden 5'er cm uzağa sırasıyla pozitif kontrol olarak 10 µL'lik histamin ve negatif kontrol olarak 50µL serum fizyolojik intradermal enjekte edilmiştir. Otuz dakika sonra oluşan eritem ve endurasyon değerlendirildi. Endurasyonun en geniş çapı ve bu çapa dik gelen çapı ölçülmüştür (83). Eritem ve endurasyon Sabroe ve ark.'ının tanımladığı şekilde derecelendirilmiştir. Buna göre: Derece 0: Derinin serum fizyolojikle oluşan kızarıklığa yakın renkte kızarmasıdır. Hafif pembe ya da deri renginde olması beklenir. Derece 1: Serum fizyolojiğin enjekte edildiği bölge deri renginde iken otolog serumun pembe renk oluşturmasıdır. Derece 2: Serum fizyolojiğin enjekte edildiği bölge deri renginde iken, otolog serumun histamine eşdeğer kırmızı renk oluşturmasıdır(43). Pozitif test reaksiyonu: Otolog serumun oluşturduğu eritemin derece 2 olması ve aynı zamanda endurasyon çapının serum fizyolojiğin oluşturduğu endurasyon çapından 1.5mm büyük olması olarak değerlendirilmiştir. Bütün otolog serum deri testleri tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır.

3.2. Hastalığın Şiddetinin Değerlendirilmesi

Ürtiker aktivite skoru (ÜAS), KSÜ aktivitesinin ölçülmesinde altın standarttır. ÜAS, hasta tarafından her gün doldurulur ve kabarıklık sayısını ve kaşıntı şiddetini içerir. Ürtikeryal plak sayısı (plak sayısı skoru; 0=yok,1=20'den az, 2=20-50 arası, 3=50'den çok) ve kaşıntı şiddetinin (kaşıntı skoru; 0=kaşıntı yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) skorlarının

toplanmasıyla derecelendirilmektedir (12). ÜAS7 yedi günlük ürtiker aktivite skoru toplamıdır ve minimum: 0 maksimum: 42 değerleri arasındadır (12,48).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların omalizumab tedavisi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası hastalık şiddetini ÜAS7 ile değerlendirildi (Tablo-4). Çalışmamızda ÜAS olarak kısaltılmıştır.

Tablo 4: Ürtiker aktivite skoru değerlendirilmesi

Ürtiker Aktivite Skoru		
Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 kabarıklık/ 24 saat)	Hafif (Var ama sıkıntı yaratmıyor)
2	Orta(20-50 kabarıklık/ 24 saat)	Orta (Sıkıntı yaratıyor ama günlük aktivite ya da uykuyu etkilemiyor)
3	Şiddetli(>50 /24 saat yada geniş birleşmiş kabarıklık alanları)	Şiddetli(Normal günlük aktivite ya da uykuyu bozacak kadar şiddetli kaşıntı)

Toplam en yüksek 42, en düşük 0 olacak şekilde skorlama belirlendi. ÜAS7 ≤ 6 ise iyi kontrollü, 7-15 arası hafif, 16-27 arası orta, 28-42 arası şiddetli ürtiker olarak değerlendirilmiştir (12,84).

3.3. ANA ve ANA Profili Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 5 cc kan alındı, 4000 rpm/dakika hızda 10 dakika santrifüjlenerek serum ayrıldı ve ependorf tüplerine aktararak testlerin çalışma gününe kadar (-) 80 C°'da saklandı. ANA-IIF testi için insan HEp-2 hücrelerinin ve maymun karaciğer hücrelerinin yer aldığı IIFT Mosaic Basic Profile 3A® (Euroimmun®, Lübeck, Almanya) testi kullanılmıştır. Testler üretici firmanın önerdiği şekilde 1/100 dilüsyonda

çalışılmıştır. Değerlendirme, flöresan mikroskopta (Eurostar II®, Euroimmun®) kullanılarak yapılmıştır. Flöresan yoğunluğu semi-kantitatif olarak dört seviye üzerinden yapıldı. ANA'lara ait patern değerlendirmelerin sınıflandırılması ve isimlendirilmesinde ANA paternleri için uluslararası konsensüs (ICAP) dikkate alınmıştır (50). Pozitif ANA sonuçlarına ait serumlarda, ANA testinden bir gün sonra ANA'yı belirlemek amacıyla ekstraktabl nükleer antijenlerin (ENA) profil olarak kullanıldığı (ENA profil olarak isimlendirilen) lineimmünoasassay (LIA) testi çalışılmıştır. LIA testi için SS-A, Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, CENP-B, dsDNA, nükleozom, histon, nRNP/Sm, Sm, ribosomal P-proteini, AMA M2, DFS70 ve PCNA antijenlerinin yer aldığı EUROLINE ANA Profile 3 plus DSF70® (Euroimmune®, Lübeck, Almanya) test kiti üretici firmanın önerdiği prosedürle, 1/100 dilüsyonda çalışılmıştır. Sonuçlar ve antikor yoğunluğu sinyalleri EuroLineScan® yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Çalışmada kullanılan kitler bilimsel araştırmalar projeler komisyonu tarafından desteklenmiştir.

3.4. İstatiksel Analiz

Hastalardan elde edilen ÜAS ve laboratuvar test sonuçlarına ait veriler ortalama $\pm$ SD olarak değerlendirildi ve GraphPad Prism V.7. (California, USA) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Hastalar OSDT pozitif ve negatif, ANA pozitif ve negatif olmalarına göre gruplara ayrıldı. Tüm grupların verilerinin homojen dağılımda olup olmadıkları "column statistic" analizi yapılarak belirlendi. Shapiro-Wilk normality test sonuçlarına göre $p > 0.05$ değerine sahip olan grupların dağılımı homojen olarak kabul edildi. Homojen dağılıma sahip gruplar için parametrik, olmayanlar için nonparametrik analiz yöntemi uygulandı. İkili karşılaştırmalarda "student t test" istatistik yöntemi kullanıldı. Bulunan sonuçlar $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi. Grupların istatistik verilerinin karşılaştırma grafikleri için GraphPad Prism V.7. (California, USA) yazılımı kullanıldı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya İç Hastalıkları Erişkin Alerji-İmmünoloji polikliniğine başvurmuş ve kronik spontan ürtiker tanısı almış olan, antihistaminik tedaviye dirençli ve omalizumab tedavisine geçilmesi planlanılmış, 28 erkek (%28), 72 kadın (%72) olan 100 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 38,9 yıl (18-71)'dir. OSDT(+) olan 44 hasta, OSDT(-) olan 56 hasta vardır. Çalışmaya alınan refrakter kronik ürtiker vakalardan periferik kan alınarak öncelikle OSDT uygulanmış ardından ANA çalışılmıştır.

OSDT(+) olan 44 hastanın 14'ünde ANA pozitif, OSDT (-) olan 56 hastanın 16'sında ANA pozitif saptanmıştır. OSDT pozitifliği ve negatifliği ile ANA pozitifliği arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0.273).

Tablo 5: OSDT pozitif ve negatifliği ANA ilişkisi

	OSDT (+)	OSDT (-)
ANA (+)	16 (%36,3)	14 (%25)
ANA (-)	28 (%63,6)	42 (%75)
TOPLAM	44 (%100)	56 (%100)

Hastaların semptomları tedavi öncesi ve sonrası ÜAS ile değerlendirilmiştir. Tüm hastaların başlangıç semptomları ÜAS Başlangıç skoru ortalama 37,25± 6,59 iken 6ay omalizumab tedavisi sonrası ÜAS ortalama 10,55±10,07 saptanmıştır (p<0.001).

Çalışmamızda ANA(+) olan 30 hasta, ANA(-) olan 70 hasta vardır.

ANA pozitif gelen hastalarda ANA profili antikorları SS-A, Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, sentromer, dsDNA, nükleozom, histon, nRNP/Sm, Sm, ribosomal P-proteini, AMA M2, DFS70 ve PCNA çalışılmıştır.

ANA (+) 30 hastada %9,9 Anti-SS-A pozitifliği, % 3,3 Anti-SS-B,%6,6 Anti-Ro-52, %3,3 CENP-B, %3,3 Anti ds-DNA, %3,3 Anti-Histon, %3,3 Anti-

nRNP/SM, %6,6 Anti ribosomal P-proteini, %3,3 Anti AMA M2, %40 Anti DFS70 pozitifliği saptanmıştır. Diğer antikorlarda pozitiflik saptanmamıştır.

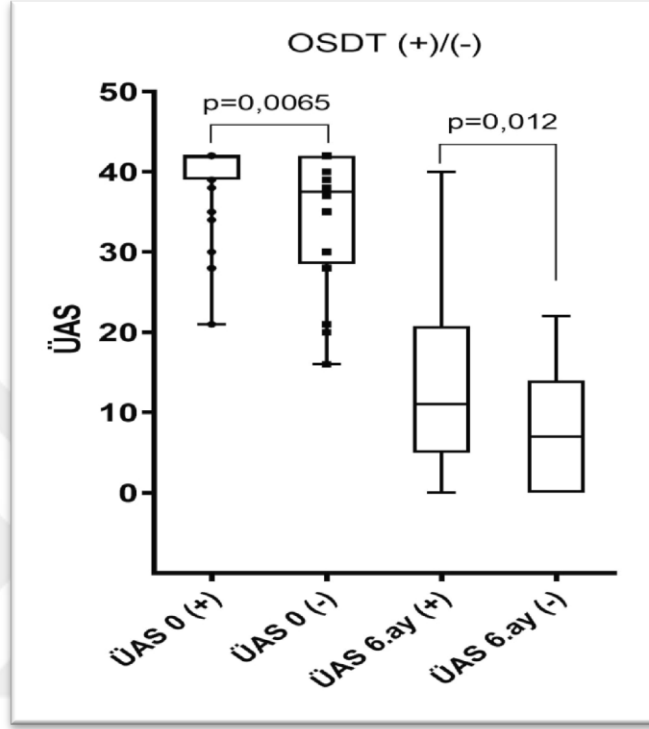
Tablo 6: Kronik spontan ürtiker hastalarında ve ANA pozitif grupta ANA profil dağılımı.

ANA PROFİL	ANA(+) G2,G3 *(N:30)	KSÜ**(N:100)
SS-A	3 (%9,9)	3(%3)
SS-B,	1 (%3,3)	1 (%1)
Ro-52,	2 (%6,6)	2 (%2)
Scl-70,	0	0
PM-Sclx	0	0
Jo-1x	0	0
Sentromer	1 (%3,3)	1 (%1)
dsDNA,	1 (%3,3)	1 (%1)
nükleozom,	0	0
Histon	1(%3,3)	1 (%1)
nRNP/Sm	1 (%3,3)	1 (%1)
Sm	1 (%3,3)	1 (%1)
ribosomal P-proteini,	2 (%6,6)	2 (%2)
AMA M2	1 (%3,3)	1 (%1)
DFS70	12 (%40)	12 (%12)
PCNA	0	0

*G2: OSDT (-) ANA (+) hastalar, G3: OSDT (+) ANA (+) hastalar

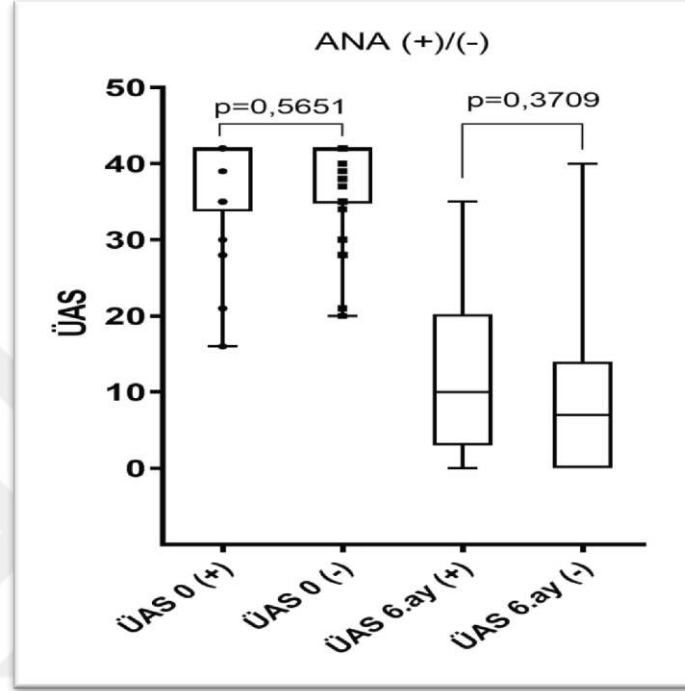
** KSÜ:Çalışmaya alınan Kronik Spontan Ürtikerli hastaların tümü

Hastalar 1.grup OSDT (-), ANA (-), 2.grup OSDT (-), ANA (+), 3.grup OSDT (+), ANA (+), 4.grup OSDT (+), ANA (-) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.



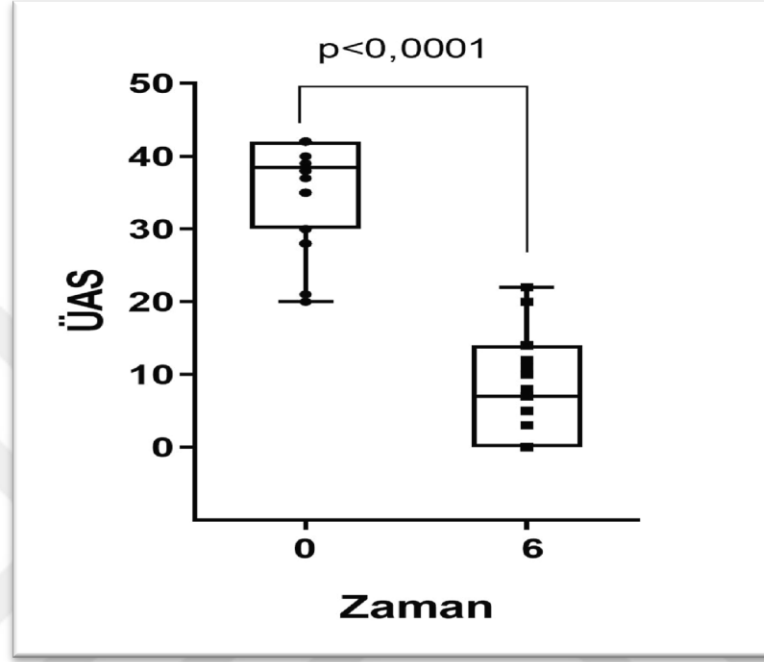
Grafik 1: OSDT (+) ve OSDT (-) hastaların başlangıç (0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS karşılaştırması

OSDT (+) (%44) hastalar ile OSDT (-) (%56) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$, $p=0,0012$).



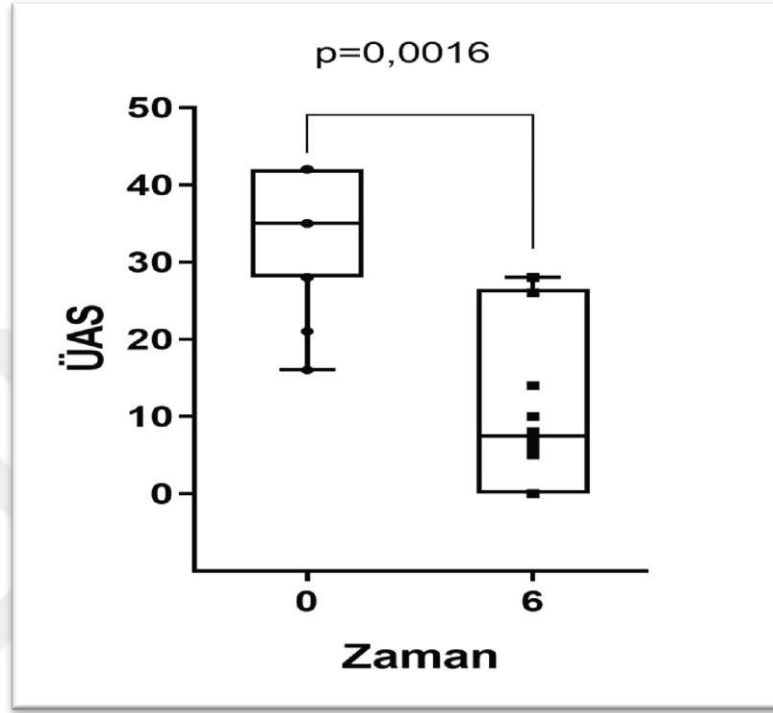
Grafik 2: ANA pozitif (+) ve ANA negatif (-) hastaların başlangıç (0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS karşılaştırması

ANA (+) (%30) hastalar ile ANA (-) (%70) hastaların tedaviye başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorları değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0,565$, $p=0,370$).



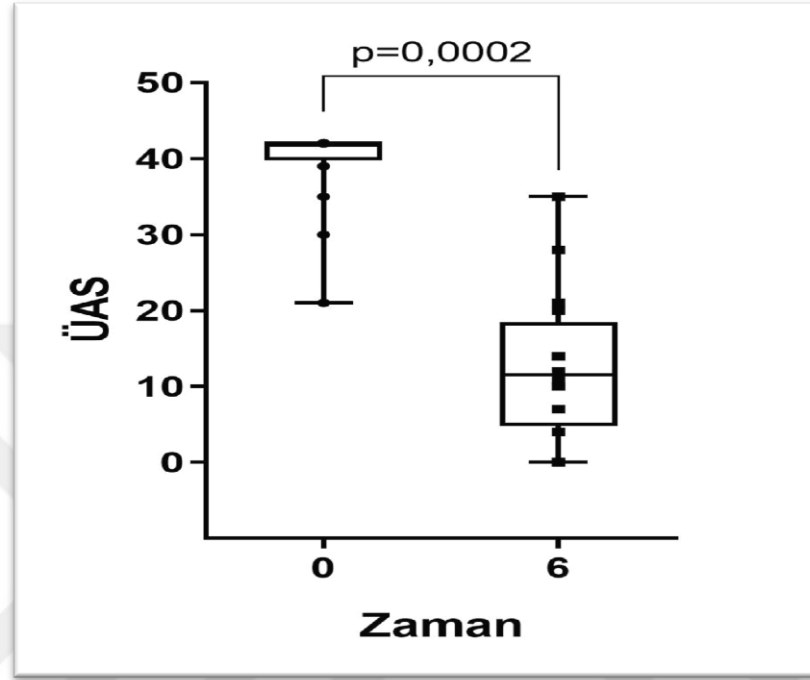
Grafik 3: 1.Grup OSDT (-) ANA (-) hastaların başlangıç(0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS değerlendirilmesi

1.Grup OSDT (-) ANA (-) hastaların omalizumab tedavisi öncesi ÜAS skoru ortalama $36,3 \pm 6,5$, altı aylık tedavi sonrası ÜAS skoru ortalama $6,9 \pm 6,8$ saptanmıştır ($p<0,0001$).



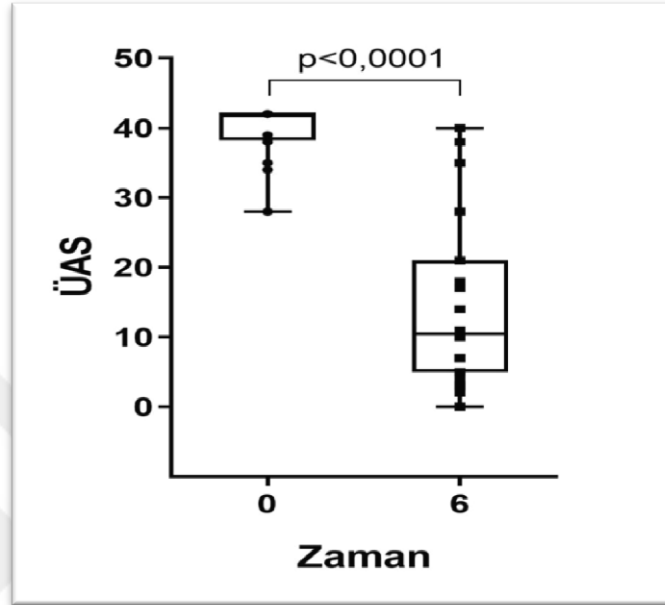
Grafik 4: 2.Grup OSDT (-) ANA (+) hastaların başlangıç(0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS değerlendirilmesi

2.Grup OSDT (-) ANA (+) hastaların omalizumab tedavisi öncesi ÜAS skoru ortalama $33,6 \pm 8,4$, altı aylık tedavi sonrası ÜAS skoru ortalama $11,4 \pm 11,3$ saptanmıştır ($p=0.016$).



Grafik 5: 3.Grup OSDT (+) ANA (+) hastaların başlangıç(0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS değerlendirilmesi

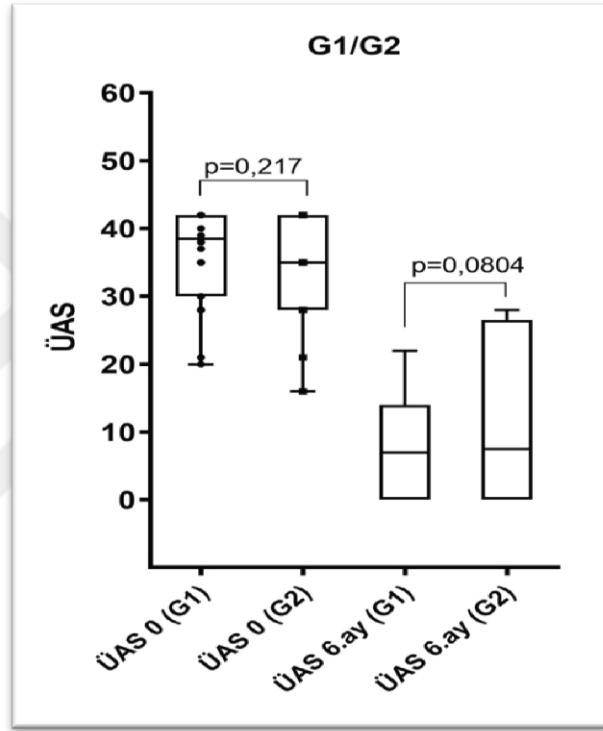
3.Grup OSDT (+) ANA (+) hastaların omalizumab tedavisi öncesi ÜAS skoru ortalama $39,3 \pm 5,9$, altı aylık tedavi sonrası ÜAS skoru ortalama $12,5 \pm 9,8$ saptanmıştır ($p=0,0002$).



Grafik 6: 4.Grup OSDT (+) ANA (-) hastaların başlangıç(0) ve tedavi sonrası 6.ay ÜAS değerlendirilmesi

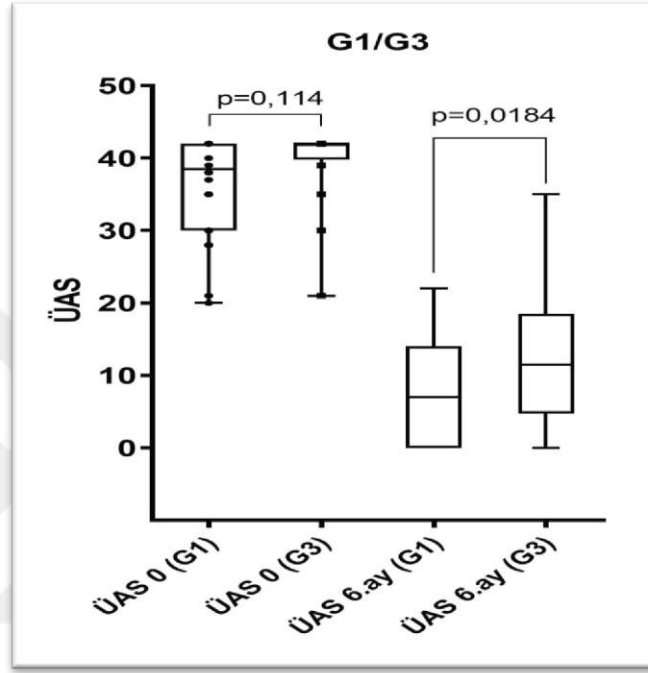
4.Grup OSDT (+) ANA (-) hastaların omalizumab tedavisi öncesi ÜAS skoru ortalama $39,2 \pm 5,1$, altı aylık tedavi sonrası ÜAS skoru ortalama $14,4 \pm 12$ saptanmıştır ($p<0,0001$).

1.Grup OSDT (-) ANA (-) hastalar ile 2.Grup OSDT (-) ANA (+) hastaların başlangıç skorları ile tedavi sonrası yanıtlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,0804$).



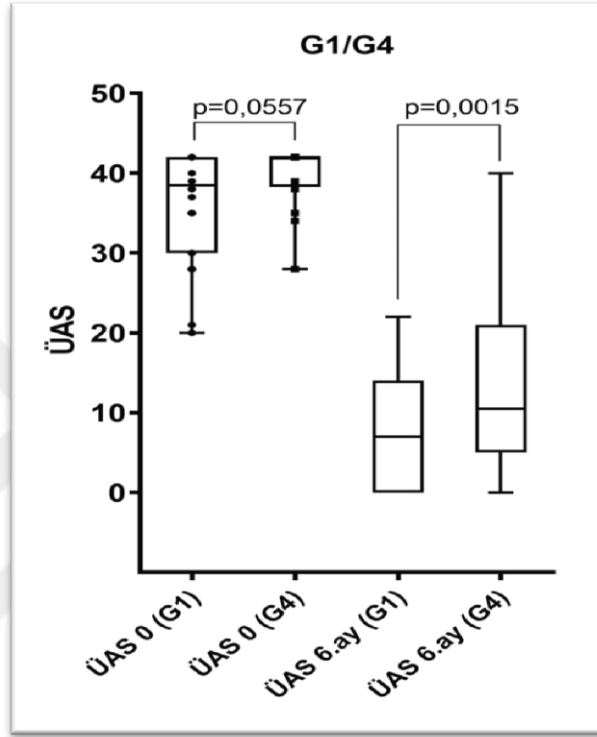
Grafik 7: G1; OSDT (-) ANA (-) hastalar ile G2; OSDT (-) ANA (+) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorlarının karşılaştırılması

1.Grup OSDT (-) ANA (-) hastalar ile 3.Grup OSDT (+) ANA (+) hastaların başlangıç skorları ile anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi sonrası 3.grup hastaların ÜAS skorlarının 1.gruba göre anlamlı ve yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,0184).



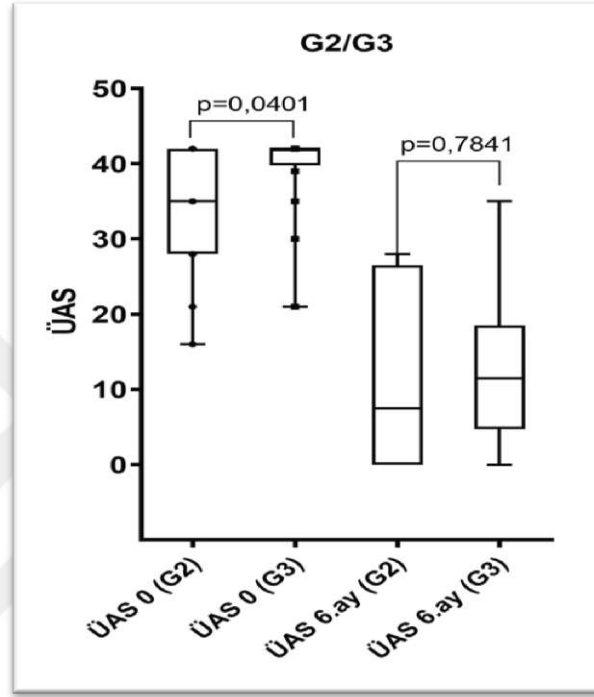
Grafik 8: G1; OSDT (-) ANA (-) hastalar ile G3; OSDT (+) ANA (+) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorlarının karşılaştırılması

1.Grup OSDT (-) ANA (-) hastalar ile 4.Grup OSDT (+) ANA (-) hastaların başlangıç skorları ile anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi sonrası 4. grup hastaların ÜAS 1.gruba göre anlamlı ve yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,0015$).



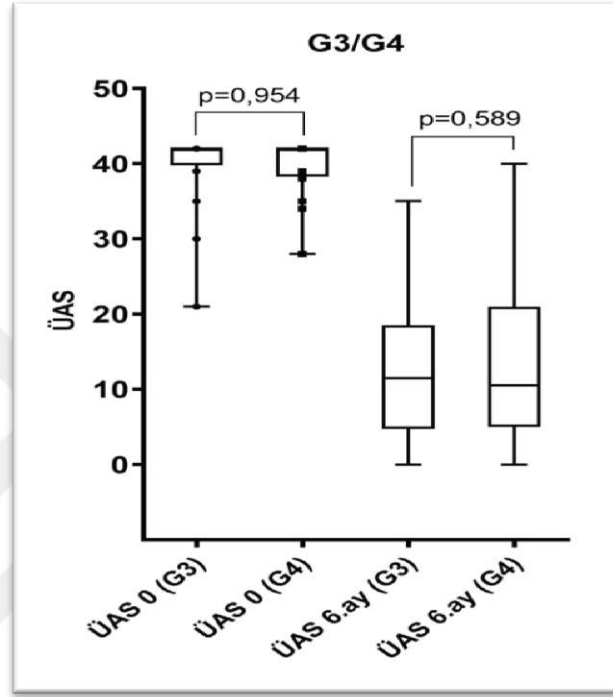
Grafik 9: G1; OSDT (-) ANA (-) hastalar ile G4; OSDT (+) ANA (-) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorlarının karşılaştırılması

2.Grup OSDT (-) ANA (+) hastalar ile 3.Grup OSDT (+) ANA (+) hastaların başlangıç skorları değerlendirildiğinde 3.grup hastaların daha şiddetli semptomları varken tedavi sonrası yanıtlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,784$)



Grafik 10: G2; OSDT (-) ANA (+) hastalar ile G3; OSDT (+) ANA (+) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorlarının karşılaştırılması

3.Grup OSDT (+) ANA (+) hastalar ile 4.Grup OSDT (+) ANA (-) hastaların başlangıç skorları ile tedavi sonrası skorlarının birbirine yakın olduğu anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu durum OSDT pozitif hastalarda tedavinin ANA pozitifliğinden etkilenmediğini göstermiştir.



Grafik 11: G3; OSDT (+) ANA (+) hastalar ile G4; OSDT (+) ANA (-) hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorlarının karşılaştırılması

V. TARTIŞMA

Altı haftadır devam eden, haftada en az iki kez tekrarlayan ürtiker “kronik ürtiker” olarak adlandırılır. Kronik ürtiker tanısında öncelikle fiziksel, alerjik, psödoalerjik ve enfeksiyöz nedenler dışlanır. Nedeni bulunamayan olgular ise kronik idiyopatik ürtiker olarak adlandırılır (40,85). Son zamanlarda kronik idiyopatik ürtiker tanımından ise vazgeçilmekte, bunun yerine kronik spontan ürtiker tanımı önerilmektedir. Kronik ürtikerli olguların %50’den fazlası bu gruba girmektedir (12)

Kronik ürtiker etyolojisinde mast hücreleri ve bazofiller üzerinde antijenin (alerjen) antijene spesifik IgE’ye bağlanmasının hücrelerin degranüle olmasına ve histamin ve diğer vazoaaktif mediyatörlerin salınmasına neden olduğu ve bunun da klinik semptomları uyandırdığı bilinmektedir (4). Bununla birlikte, kronik ürtikerli hastaların çoğunda mast hücresi veya bazofil aktivasyonu için spesifik bir allerjen saptanmamıştır (4). Bu KSÜ’lü olguların bir kısmında mast hücrelerinin ve bazofillerin yüksek afiniteli IgE reseptörünün α alt birimine karşı (anti-Fc ϵ RI) ya da IgE’ye karşı IgGtipinde otoantikolar tespit edilmiştir. Kronik otoimmün ürtiker olarak adlandırılan bu olgulardaki otoantikolar fonksiyonel olarak aktiftir ve sağlıklı donörlerin bazofillerinden ve derideki mast hücrelerinden in vitro olarak histamin salınımına neden olmaktadır. Bu antikolar otolog serum deri testi ile saptanmaktadır (43). Kronik ürtikerle ilgili önemli gelişmelerden biri hastaların yaklaşık %30-50’sinin otoimmüniteyle ilişkili olması ve bu grup hastalığın spontan değil kronik otoimmün ürtiker olarak adlandırılmasıdır.

Öncelikle KOÜ’lü olguların ayrımı için maliyeti yüksek ve uygulanımı zor olan bazofil salınım testi yerine otolog serum deri testini tercih ettik. OSDT duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, maliyeti düşük, güvenlive bazofil histamin salınım aktivitesi ile en iyi paralellik gösteren in vivo test yöntemidir(41).

Kronik ürtiker tedavisinde basamak tedavisi uygulanmaktadır. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO güncel kılavuzuna göre antihistaminiklerin 4 kata kadar kullanıldığı fakat remisyon sağlanamayan hastalar refrakter kronik

ürtiker olarak belirtilmektedir. Refrakter hastalarda üçüncü basamak (omalizumab) ve dördüncü basamak (siklosporin) tedaviye geçilmesi önerilmektedir (12).

Literatüre bakıldığında Sabroe ve arkadaşları çalışmalarında kronik idiyoPATİK ürtiker hastalarında OSDT pozitifliğini %60, Confino ve arkadaşları % 53, Fusari ve arkadaşları %46, Krupa ve arkadaşları %50 olarak bulmuşlardır (7,64,65,86). Bizim çalışmamızda literatürdeki verilere benzer olarak OSDT pozitifliği %44 bulunmuştur.

Çalışmalarda benzer şekilde OSDT pozitif olan hastalarda atakların daha uzun süreli ve şiddetli olduğu, antihistaminik tedaviye daha dirençli olduğu belirtilmiştir (64,86). Bizim çalışmamızdaki vakalar da antihistaminik tedavisine dirençliydi ve OSDT pozitif hastaların başlangıç semptomları daha şiddetliydi. OSDT pozitif hastalarımızda 6.ay omalizumab tedavisi sonrası semptomlar OSDT negatif olanlara göre daha dirençliydi. Bu sonuçlar neticesinde çalışmamızda tedaviye yanıtta kritik parametrenin OSDT pozitifliği olduğu görülmektedir. KSÜ hastaların ilk tanı anında tedaviye direncin ön göstergesi olarak OSDT yapılması önerilebilir.

Otoimmün ürtiker ile tiroid otoimmünitesi arasında pozitif korelasyon olması, otoimmün bağ doku hastalıkları ile kuvvetli ilişkisi olan ANA ve ANA profil antikorlarının da otoimmün ürtiker patofizyolojisinde yer alabileceği düşüncesini doğurmuştur. Confino ve arkadaşları çalışmalarında kronik spontan ürtikerli 12,778 hastada ANA pozitifliğini %3,4, Krupa ve arkadaşları kronik spontan ürtikerli 150 hastada %3,9 bulmuşlardır (64,65). Viswanathan ve arkadaşları iserefrakter KSÜ'lü hastalarda ANA pozitifliğini %50 bulmuşlardır (10). Bizim çalışmamızda ise olgular refrakter KSÜ hastalarında ANA pozitifliği %30 bulunmuştur.

Krupa ve arkadaşları çalışmalarında 127 hastada OSDT pozitifliğini %50 bulmuşlar, OSDT(+) hastalarında ANA pozitif 5 hasta (%7,7) tespit etmişlerdir. OSDT (-) hastalarında ise ANA pozitifliği saptamamışlar bu nedenle OSDT ve ANA arasında orta derece anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir ($p=0,026$), (64). Bizim çalışmamızda farklı olarak OSDT (+) ve

OSDT (-) hastalarda ANA pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ANA pozitifliğinin OSDT pozitif ya da negatifliğine etki etmediği görülmüştür.

Magen ve arkadaşları çalışmalarında ANA pozitif olan hastaların anti histaminik tedaviye daha az yanıt verdiğini belirtmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda refrakter KSÜ hastaların 6 aylık omalizumab tedavisi sonrası yanıtlar ile ANA pozitifliği arasında direkt ilişki saptanmamıştır.

Yine Magen ve arkadaşları çalışmalarında ANA pozitif hastaları ile ANA negatif hastalarının tedavi öncesi ürtiker aktivite skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamışlardır (11).Bizim çalışmamızda da benzer olarak başlangıç skorlarında farklılık saptanmamıştır.

Confino ve arkadaşları çalışmalarında anti dsDNA pozitifliğini bayan hastalarında %0,2 bulmuşlar ve kontrol grubuna göre değerlendirdiklerinde anlamlı farklılık saptamışlardır ve SLE prevalansının kronik ürtikeri olan hastalarda daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yine Sjögren ve RA içinde aynı çıkarımda bulunmuşlardır (65).Magen ve arkadaşları ANA pozitif KSÜ'lü hastalarında ANA profili çalışmışlar anti dsDNA pozitifliğini %9,9, anti SSA %11, anti SSB %14 olarak bildirmişler ve diğer ANA profil antikorlarında anlamlı yükseklik saptamamışlardır. Anti SSA ve anti SSB pozitif olan hastaların antihistaminik tedavilere daha dirençli olduğunu belirtmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda ANA pozitif olan 1 vakamızda anti dsDNA, 3 vakamızda anti SSA, 1vakamızda anti SSB saptanmıştır. Pozitiflik saptanan bu olguların yeterli sayıda olmaması nedeni ile tedaviye yanıt açısından karşılaştırma yapılmamıştır. Diğer antikor profili dağılımı tablo-6'da belirtilmiştir.

ANA profili içerisinde yer alan anti DFS70 antikorunun işlevi günümüzde tam olarak aydınlatılamamış ve çalışmalar devam etmektedir (62). ANA pozitif hastalarımızda anti DFS70 12 (%40) hastada pozitif bulunmuştur. Fakat tedavi öncesi ve sonrası ÜAS değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. KSÜ olguların tedaviye yanıtları ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür.

Overlap (çakışma) sendromubirden fazla otoimmün hastalığın bir arada görülmesini ifade etmek için kullanılmaktadır. Bu sendromdaotoimmün

hastalıklar farklı zamanlarda ortaya çıkarak kesişebilmektedir (65). Ayrıca otoimmün hastalıklarda otoantikor belirteçlerin klinik semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce pozitifleşebildiği bilinmektedir (87). Literatürdeki çalışmalar retrospektif ve uzun süreleri içermekte ve bu verileri desteklemektedir (11,65). Bu bilgiler ışığında kronik spontan ürtikerin otoimmün hastalık grubundan olabileceğini belirtmişlerdir (65). Çalışmamızda otoantikor pozitif olan hastaların çalışma süresince otoimmün bağ doku hastalıklarına ait klinik semptomlar tespit edilmemiştir. Fakat çalışmamız prospektiftir ve kısa zaman dilimini içermiştir. Bu nedenle otoantikor pozitif çıkan hastaların klinik gözlem ve takibinin yapılmasına karar verilmiştir.



VI. SONUÇ

Kronik spontan ürtiker hastalarında ANA pozitif ya da negatifliğinin biyolojik tedavi sonrası yanıt ile ilişkisini değerlendirmeyi planladığımız çalışmamızda, tedavi sonrası yanıtın ANA pozitifliğinden direkt etkilenmediği görülmüştür.

Kronik spontan ürtiker hastalarında olası otoimmünite varlığını göstermesi nedeni ile otolog serum deri testi de uyguladığımız hastalarda OSDT pozitif ya da negatif olması ile ANA pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır. OSDT pozitif hastaların omalizumab tedavisi sonrası klinik septomlarında gerilemenin daha az olduğu görülmüştür. OSDT pozitif hastaların antihistaminik tedavisine de daha dirençli olduğu göz önüne alınırsa kronik spontan ürtiker vakalarında tedavi sonrası yanıtın prediktif göstergesi olarak ilk tanı anında OSDT uygulanması önerilebilir.

Kronik spontan ürtiker vakalarında başlangıçta ayırıcı tanı için ANA değerlendirilebilir. Fakat çalışmamıza göre biyolojik ajan tedavisine yanıt açısından ANA pozitifliğinin ön görü sağlamadığını söyleyebiliriz.

VII. ÖZET

Amaç: Refrakter kronik spontan ürtikerli vakalarda OSDT ve ANA pozitifliğinin değerlendirilmesi ve biyolojik ajan alması planlanmış hastalarda tedavi sonrası ürtiker aktivite skoruna göre değerlendirilme yapılarak ANA profili pozitifliği/negatifliğinin semptomlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İç Hastalıkları Erişkin Alerji-İmmünoloji polikliniğine başvurmuş ve kronik spontan ürtiker tanısı almış olan, EAACI/GA²LEN/EDF/WAO güncel kılavuzuna göre antihistaminik tedavi dozu 4 kata kadar çıkılmasına rağmen remisyon sağlanamayan ve tedavide bir sonraki basamak olan biyolojik ajan (omalizumab) tedavisine geçilmesi planlanan 100 hasta(28 erkek, 72 kadın) alınmıştır. Çalışmaya alınan vakalardan periferik kan alınarak öncelikle OSDT uygulanmış ardından ANA çalışılmıştır. ANA pozitif gelen hastaların serumlarından ayrıca ANA profili çalışılmıştır. Olguların araştırma başlangıcında ve aradan geçen 6 aylık tedavi süresi sonrası tedaviye yanıtları ürtiker aktivite skoru ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 38,9 yıl (18-71)'dir. Tüm hastaların başlangıç semptomları ÜAS Başlangıç skoru ortalama 37,25±6,59 iken 6 ay omalizumab tedavisi sonrası ortalama 10,55±10,07 saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası ÜAS t test ile değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0.001). OSDT(+) olan 44 hasta, OSDT(-) olan 56 hasta vardır. OSDT(+) olan 44 hastanın 14'ünde ANA pozitif, OSDT (-) olan 56 hastanın 16'sında ANA pozitif saptanmıştır. OSDT pozitifliği ve negatifliği ile ANA pozitifliği arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0.273). ANA (+) 30 hastada %9,9 Anti-SS-A pozitifliği, % 3,3 Anti-SS-B, %6,6 Anti-Ro-52, % 3,3 CENP-B, % 3,3 Anti ds-DNA, % 3,3 Anti-Histon, %3,3 Anti-nRNP/SM, % 6,6 Anti ribosomal P-proteini, % 3,3 Anti AMA M2 % 40 Anti DFS70 pozitifliği saptanmıştır. Anti DFS70 pozitif saptanan 12

hastanın tedavi öncesi ve sonrası ÜAS değerlendirilmesinde anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diğer antikorlarda pozitiflik saptanmamıştır. Yeterli sayıda pozitif vaka olmaması nedeni ile tedavi sonrası yanıt değerlendirilememiştir. OSDT (+) (%44) hastaların tedavi öncesi ve sonrası ürtiker aktivite skorları OSDT (-) (%56) olanlara göre değerlendirildiğinde anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.006$, $p=0.0012$). ANA (+) (%30) hastaların tedaviye başlangıç ve tedavi sonrası ürtiker aktivite skorları ANA (%70) olanlara göre değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.565$, $p=0.370$).

Sonuç: Kronik spontan ürtikerli OSDT pozitif vakalarda semptomların tedavi öncesi daha şiddetli ve tedavi sonrası yanıtta da daha dirençli olduğu gözlemlenmiştir. ANA pozitifliğinin tek başına tedaviye yanıtı etkilemediği görülmüştür. Kronik spontan ürtiker vakalarında tedavi sonrası yanıtın ön göstergesi olarak ilk tanı anında OSDT uygulanması önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Kronik spontan ürtiker, Otolog serum deri testi, Anti nükleer antikor, ANA profili

VIII. SUMMARY

Aim: The aim of this study was to investigate the positivity of autolog serum skin test (ASST) and anti-nuclear antibody (ANA) in patients with refractory chronic spontaneous urticaria (CSU) who were planned to receive biological agent [Anti-IgE(Omalizumab)]therapy, and to investigate the effect of ANA profile positivity / negativity on the symptoms assessed after the treatment by using urticaria activity score (UAS).

Material and Method: One hundred patients (28 male and 72 female) with CSU followed by outpatient clinic of Celal Bayar University, Allergy and Immunology Division were included to the study according to the current guidelines of EAACI / GALEN / DF / WAO whose treatment were planned to switch to omalizumab as the result of insufficient remission with quadrupled dose of antihistaminic treatment. Autolog serum skin test and ANA tests were performed before omalizumab treatment. ANA profiles were also performed from the blood serum of the patients who were positive for ANA test. Patients' response to the treatment was evaluated by comparing the UASs at the beginning of the study and after 6 months of treatment.

Results: The mean age of the patients was 38.9(18-71) years. The mean initial UAS of all patients was 37.25 ± 6.59 and after 6 months of omalizumab treatment mean UAS was 10.55 ± 10.07 . There was a statistically significant difference between pre- and post-treatment UASs by using t-test ($p < 0.001$). 44 patients were ASST positive and 56 patients were ASST negative. Anti-nuclear antibody test was positive in 14 of 44 patients with positive ASST and in 16 of 56 patients with negative ASST. There was no statistical significance between ASST positivity/negativity together with ANA positivity ($p = 0.273$). Anti-nuclear antibody profile distribution were determined 9.9% Anti-SS-A, 3.3% Anti-SS-B, 6.6% Anti-Ro-52, 3.3% CENP-B, 3.3% Anti ds-DNA, 3.3% Anti-Histone, 3.3% Anti-nRNP / SM, 6.6% Anti ribosomal P-protein, 3.3% Anti AMA M2 40% Anti DFS70 in ANA positive CSU patients. Other antibody tests

of ANA profile were resulted negative. There were no significant correlations between evaluation of UASs of 12 patients with anti-DFS70 positivity before and after treatment. Since there were not enough positive cases in other ANA profiles, the response could not be evaluated after treatment. Urticaria activity scores of ASST positive (44%) patients were significantly higher than ASST negative (56%) patients. ($p=0.006$, $p=0.0012$). UASs of ANA positive (30%) patients were compared to patients with negative ANA (70%), no significant difference was found ($p=0.565$, $p=0.370$).

Conclusion: Symptoms of ASST positive patients with CSU were more severe before treatment and more resistant to treatment. There was no correlation between ANA positivity and post-treatment response. In patients with CSU, ASST may be recommended as a predictor of the treatment response.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria, Autologous serum skin test, Anti-nuclear antibody, ANA profile

IX. KAYNAKLAR

1. Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
aid.org.tr/hastaliklar/alerji-ve-bagisiklik-sistemi-hastaliklari/urtiker/2019
2. Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 328:1599 –1604, 1993.
3. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, et al. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 99:461– 465, 1997.
4. Grattan CEH, Boon AP, Eady RAJ, Winkelmann RK. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;93:198-204
5. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991;21:695-704
6. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the chain of Fc epsilon RI: A selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 96:2606 –2612, 1995.
7. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F and Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 60:256– 258, 2005.
8. Dreskin SC, and Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5:408–412, 2005
9. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:465-474; quiz 475. Evidence for a positive association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. Strong argument for a circumstantial and not causal relationship.
10. Viswanathan RK, Biagtan MJ, and Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 108:337–341.e1, 2012

11. Magen E, Waitman DA, Dickstein Y, Davidovich V, Kahan NR. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2015 Mar-Apr;36(2):138-44. doi: 10.2500/aap.2015.36.3829
12. T. Zuberbier¹ | W. Aberer² et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria *Allergy.* 2018;73:1393–1414.
13. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. Radonjic-Hoesli S et al. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2018) *Clinic Rev Allerg Immunol* (2018) 54:88–101
14. Saini SS. Urticaria and angioedema in Middleton's Allergy Principles and Practice. ed Adkinson NF et al. 8th ed. Philadelphia: 2014; 575-87
15. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7
16. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 2016;50:82-98 The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016
17. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema © 2015 John Wiley & Sons Ltd, *Clinical & Experimental Allergy*, 45 : 547–565
18. Schwartz LB. Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:190-204.
19. Saini, S. S. (2014). Chronic Spontaneous Urticaria. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 34(1), 33–52.
20. Fiebiger, E., Stingl, G., & Maurer, D. (1996). Anti-IgE and anti-FcεRI autoantibodies in clinical allergy. *Current Opinion in Immunology*, 8(6), 784–789. doi:10.1016/s0952-7915(96)80005-7
21. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology.* 2nd edition. USA Mosby 2008; 261-76
22. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergol* 1962;17:168-184.

23. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria (aiCSU): Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019 Jun 22. doi: 10.1111/all.13949. Schoepke N, Asero R, et al.)
24. Grattan, C.E.H., Wallington, T.B et al. (1986). A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *British Journal of Dermatology*, 114(5), 583–590. doi:10.1111/j.1365-2133.1986.tb04065.x
25. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, et al. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988;90(2): 213–7.
26. Ferrer M., Kinet JP., Kaplan AP. (1998): Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-FcεRI in chronic urticaria, *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101:672-76.
27. Fiebiger E., Hammerschmid F., Stingl G., Maurer D. Anti-FcεRI autoantibodies in autoimmune disorders. Identification of a structurefunction Relationship. *J Clin Invest*. 1998; 101: 243-51.
28. MacDonald SM., Rafnar T., Langdon J., et al. Molecular identification of an IgE-dependent histamine-releasing factor. *Science*. 1995; 269: 688–90.
29. Claveau J., Lavoie A., Brunet C., et al. (1993): Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 92: 132-37.
30. Vonakis BM., Sora R., Langdon JM., et al. (2003): Inhibition of cytokine gene transcription by the human recombinant histamine-releasing factor in human T lymphocytes. *J Immunol*. 2003; 171: 3742–750.
31. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(6):1772-1781 e1771.

32. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140(5):853–8.
33. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:169-72.
34. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119:636– 640.
35. Zauli D, Grassi A, Ballardini G, et al. Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:525–528
36. Rumbyrt JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:215–223
37. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:218.
38. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59:869–873.
39. Nielsen CH, Hegedus L, Leslie RG. Autoantibodies in autoimmune thyroid disease promote immune complex formation with self antigens and increase B cell and CD4pT cell proliferation in response to self antigens. *Eur J Immunol* 2004; 34:263–272.
40. Grattan CEH, Sabroe RA., Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:645-57.
41. Sabroe RA., Greaves MW. Chronic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on, *Br J Dermatol*. 2006; 154: 813-819

42. Kikuchi Y., Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria, *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107: 1056–62.
43. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):492-499.
44. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria?. *Allergy* 2008;63:777-80.
45. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan C. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: The autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-68.
46. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, et al. 2014. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 73:17-23
47. Meroni PL, Schur PH. 2010. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 69:1420–1422
48. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanları Derneği Otoantikorların laboratuvar tanısı rehberi Otoantikorların Tanı, Tedavi ve Hastalık izlemindeki rolleri sy.18 2015 klimud.org/public/uploads/content/files/OLTR_2.baski/pdf
49. Tan EM, Feltkamp TE, et al. 1997. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 40:1601-1611.
50. <https://www.anapatterns.org/>
51. Forslid J, Heigl Z, Jonsson J, Scheynius A. 1994. The prevalence of antinuclear antibodies in substrate. *Clin Exp Rheumatol.* 12:137-141
52. Tebo, A. E. (2017). Recent Approaches To Optimize Laboratory Assessment of Antinuclear Antibodies. *Clinical and Vaccine Immunology*, 24(12). doi:10.1128/cvi.00270-17

53. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ.
54. DÜRDAL ERSÖZ US, Antinükleer antikorlar ve hastalıklarla ilişkileri. Mikrobiyol bült. 26;379-389,1992)
55. Patterns of antihistone antibody specificity in systemic rheumatic disease. I Systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, primary sicca syndrome, and rheumatoid arthritis with vasculitis. Bernstein RM, Hobbs RN, Lea DJ, Ward DJ, Hughes GR. Arthritis Rheum. 1985 Mar;28(3):285-93.
56. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. J. Immunol. 1966. 96: 464-471. Tan EM, Kunkel HG. J Immunol. 2006 Feb 1;176(3):1297-304.
57. J Rheumatol. 1981 Jul-Aug;8(4):587-98. Mixed connective tissue disease - a subset with sequential clinical and laboratory features. Grant KD, Adams LE, Hess EV.
58. Antinuclear antibodies and disease specificity. Mongey AB, Hess EV. Adv Intern Med. 1991;36:151-69
59. Muro Y. Antinuclear antibodies. Autoimmunity 2005;38(1):3-9
60. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. Mathews MB, Bernstein RM. Nature. 1983 Jul 14-20;304(5922):177-9.
61. Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase-delta. Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonald-Bravo H. Nature. 1987 Apr 2-8;326(6112):515-7.
62. Conrad, K., Röber, N., Andrade, L. E. C., & Mahler, M. (2016). The Clinical Relevance of Anti-DFS70 Autoantibodies. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 52(2), 202–216. doi:10.1007/s12016-016-8564-5
63. Lyons R, Narain S, Nichols C, et al. Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. Ann NY Acad Sci 1050:217–228, 2005.

64. Krupa Shankar DS Ramnane M, Rajouria
EA. Etiological approach to chronic urticaria. Indian J Dermatol. 2010;55(1):33-8. doi: 10.4103/0019-5154.60348.
65. Confino-Cohen, R., Chodick, G., Shalev, V., Leshno, M., Kimhi, O., & Goldberg, A. (2012). Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(5), 1307–1313.
66. Church, M. K., & Maurer, M. (2014). Antihistamines. *Chemical Immunology and Allergy*, 302–310.
67. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S and Maurer M: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 128: 567-573.e1, 2011.
68. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202209.
69. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135(3):925
70. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-935.
71. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101109.
72. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1742-1750.

73. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fc epsilon RI expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:527–30.
74. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:134–40.
75. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1607–14.
76. Perez C, Sanchez-Borges M, Capriles E. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:1060–1.
77. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, Ferrannini A, Tursi A. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:212–3.
78. Minciullo PL, Saija A, Bonanno D, Ferlazzo E, Gangemi S. Montelukast-induced generalized urticaria. *Ann Pharmacother* 2004; 38:999–1001
79. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143:365–72
80. Cirillo R, Triggiani M, Siri L et al. Cyclosporin A rapidly inhibits mediator release from human basophils presumably by interacting with cyclophilin. *J Immunol* 1990; 144: 3891±7.
81. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 800±4.

82. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos PG, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: a one-year follow-up. *Acta Derm Venereol* 2011; 91:50–4.
83. Güncel Dermatoloji Dergisi, Ağustos 2016, Cilt: 1, Sayı: 1, Dr. İlgen Ertam
84. Teoman Erdem. Ürtikerli Hastaya Yaklaşım. *Turk J Dermatol* 2014; 3: 178-82
85. Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: clinical spectrum. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1996; 76:484-96.
86. R. A. Sabroe, C. E. H. Grattan, D. M. Francis, R. M. Barr, A. Kobza Black, and M. W. Greaves, “The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria,” *British Journal of Dermatology*, vol. 140, no. 3, pp. 446–452, 1999.
87. Rodriguez-Reyna, T.S.; Alarcon-Segovia, D. The different faces of shared autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2006, 5, 86–88.

EKLER

EK 1: Etik Kurul İzin Yazısı

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	27 / 06 / 2018/ 20.478.486 -		
ARAŞTIRMANIN ADI	Biyolojik Ajan Alması Planlanmış Kronik Ürtiker Tanılı Hastalarda Tedavi Sonrası Yanıtın, Anti Nükleer Antikor Profilinin Pozitif/Negatif Olması ile İlişkisinin Araştırılması		
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ - MCBÜ Tıp Fakültesi-İç Hastalıkları A.B.D-Allerji İmmunoloji B.D		
ARAŞTIRMA EKİBİ	Arş. Gör. Dr. Aslınur Akıncı,- Doç. Dr. Talat Ecemiş		
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ ☒	YÜKSEK LİSANS--DOKTORA TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	20 / 06 / 2018 / Tarih ve 28786 sayılı; araştırmanın multidisipliner bir tez araştırması olması nedeniyle aynı anabilim dalından birden fazla araştırmacı olmasının ilgili mevzuat açısından uygun olmadığı konulu düzeltme dilekçesi		
KARAR BİLGİLERİ	Düzeltilme dilekçesi incelenmiş; araştırma başvuru formu ve gerekli ekleri ile birlikte bilimsel ve Etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir		
Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Unvanı/Adı/Soyadı
Prof. Dr. Zeki ARI Tıbbi Biyokimya AD	☒	☐	Doç. Dr. Serdar TOK Spor Bilimleri Fakültesi
Prof. Dr. Murat DEMET Psikiyatri AD	☐	☐	Dr. Öğr. Üyesi Selim ALTAN Tıp Tarihi ve Etik AD
Prof. Dr. Betül ERSOY Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	☐	☐	Dr. Öğr. Üyesi Nurgül Güngör TAVŞANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü
Doç. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT Halk Sağlığı AD	☐	☒	Mukadder YILMAZER Avukat
Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD	☐	☐	Sivil Üye Hüseyin TUNÇAY
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. <u>Araştırmanız Her Hangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme – Denetleme" Görevi Gereği Lüzumu Halinde Haberli / Habersiz Olarak Denetlenebilir.</u> Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname – Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim. Prof. Dr. Zeki ARI Başkan			

EK 2: Ürtiker Aktivite Skoru

ÜRTİKER AKTİVİTE SKORU

Adı Soyadı:

Tarih:

Hasta No:

Telefon No:

Aşağıda yapılan tabloda hastanın, ürtikerin seyri, ürtikeri başlatan veya hafifleten faktörleri takip etmesi sağlanmıştır. Hastanın her gün 1)kaç tane ürtiker plağı oluştuğunu 2)

Kaşıntının şiddetini 3) Eşlik eden diğer semptomları 4) Ne zaman ilaç kullandığını belirtmesi gerekmektedir.

Gün	Tarih	Kabarıklık				Kaşıntı				Alerji hapi			Tetikleyici
		Yok	20'den az	20-50 arası	20'den çok	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Sabah	Öğle	Akşam	
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													