



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKERİN HLA SINIF I VE SINIF II ANTİJENLERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

NESLİHAN DOĞAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Songül ÇİLDAĞ

AYDIN-2018

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKERİN HLA SINIF I VE SINIF II ANTİJENLERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
NESLİHAN DOĞAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Songül ÇİLDAĞ

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından TPF-17061 nolu kararı ile desteklenmiştir.

AYDIN-2018

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri ve katkıları olan, bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Songül ÇILDAĞ'a, İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri bulunan değerli ve saygıdeğer hocalarımdan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sabri BARUTÇA olmak üzere Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. M. Hadi YAŞA, Prof. Dr. Engin GÜNEY, Prof. Dr. A. Vahit YÜKSELEN, Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Prof. Dr. Nezih MEYDAN, Prof. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Prof. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU, Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL, Doç. Dr. Hakan AKDAM, Doç. Dr. Hilal BEKTAŞ UYSAL, Doç. Dr. Adil ÇOŞKUN, Dr. Öğr. Üyesi Altay KANDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Özlem OLTULU, Dr. Öğr. Üyesi Esin OKTAY, Dr. Öğr. Üyesi Gökhan SARGIN'a,

Tezimde büyük emeği olan ve yardımlarını esirgemeyen Biyokimya AD öğretim üyesi Prof. Dr. Çiğdem YENİSEY'e,

Asistanlık eğitimimde birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Her zaman anlayış ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim Metin DOĞAN'a,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen canım aileme,

Hayatıma renk ve umut katan biricik kızım Zeynep'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Neslihan DOĞAN

Aydın, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Sınıflandırma.....	3
2.3.1. Akut Ürtiker.....	4
2.3.2. Kronik Ürtiker.....	4
2.3.2.1. Kronik Spontan Ürtiker.....	4
2.3.2.2. İndüklenebilir Ürtiker.....	4
2.3.2.2.1. Fiziksel Ürtiker.....	5
2.3.2.2.1.1. Semptomatik Dermografizm.....	5
2.3.2.2.1.2. Soğukla İndüklenen Ürtiker.....	5
2.3.2.2.1.3. Basınç Ürtikeri.....	6
2.3.2.2.1.4. Solar Ürtiker.....	6
2.3.2.2.1.5. Sıcakla İndüklenen Ürtiker.....	6
2.3.2.2.1.6. Vibrasyonla İndüklenen Ürtiker.....	6
2.3.2.2.2. Kolinerjik Ürtiker.....	7
2.3.2.2.3. Akuajenik Ürtiker.....	7
2.3.2.2.4. Kontakt Ürtiker.....	7
2.4. Etyopatogenez.....	8
2.4.1. Etiyoloji.....	8
2.4.2. Patogenez.....	8
2.4.2.1. Mast Hücreleri.....	8
2.4.2.2. Bazofiller.....	11
2.4.2.3. Mast Hücreleri ve Bazofillerin Aktivasyonu.....	12

2.4.3. İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leukocyte Antigens-HLA).....	13
2.5. Tanı.....	15
2.5.1. Ayırıcı Tanı.....	18
2.5.2. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	18
2.6. Tedavi.....	19
2.6.1. Antihistaminikler.....	20
2.6.2. Omalizumab.....	21
2.6.3. Siklosporin.....	22
2.6.4. Kortikosteroidler.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Olgu Seçimi.....	23
3.2. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi.....	24
3.2.1. Kandan DNA İzolasyonu.....	24
3.2.1.1. DNA İzolasyon Protokolü.....	24
3.2.1.2. DNA Örneklerinin Konsantrasyonları ve Saflık Derecelerinin Belirlenmesi.....	25
3.2.1.3. Qubit Assays.....	25
3.2.2. HLA SSP Typing Kiti.....	26
3.2.3. Kitin Çalışıldığı Cihaz ve Malzemeler.....	27
3.2.3.1. PCR.....	27
3.2.3.2. Jel Elektroforezi.....	27
3.3. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. ÖZET.....	36
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	37
9. KAYNAKLAR.....	38
10. EKLER.....	54
10.1. Etik Kurul Onay Yazısı.....	54

TABLO DİZİNİ

Tablo I. Ürtiker sınıflaması

Tablo II. Mast hücre mediatörleri ve etkileri

Tablo III. Kronik idiyopatik ürtikerde öyküde sorulması gerekenler

Tablo IV. Uyarılabilir ürtikerlerde deri testleri

Tablo V. Ürtiker aktivite skoru

Tablo VI. Deney tüplerinin hazırlanması

Tablo VII. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Tablo VIII. HLA Sınıf I ve Sınıf II antijenlerin hasta ve kontrol grubundaki sıklığı

Tablo IX. HLA-A alellerinin fenotip sıklığı

Tablo X. HLA-DQB alellerinin fenotip sıklığı

Tablo XI. HLA-DRB1 alellerinin fenotip sıklığı

KISALTMALAR

anti- FcεRI: Yüksek afiniteli IgE reseptörlerine karşı antikor

AH: Antihistaminik

AÖ: Anjioödem

CRP: C-reaktif protein

DM: Diyabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

EAACI: European Academy of Allergology and Clinical Immunology

ECF: Eozinofil kemotaktik faktör

EDF: European Dermatology Forum

EDTA: Etilen diamin tetraasetik asit

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Fab: Fragment antigen-binding

FÜ: Fiziksel ürtiker

GA²LEN: Global Allergy and Asthma European Network

HIV: Human Immunodeficiency Virus- İnsan immün yetmezlik virüsü

HSP: Isı şok proteini

HT: Hipertansiyon

IFN: İnterferon

IgE: İmmünglobulin E

IgG: İmmünglobulin G

IL: İnterlökin

KAH: Koroner arter hastalığı

KİÜ: Kronik idiyopatik ürtiker

KSÜ: Kronik spontan ürtiker

KÜ: Kronik ürtiker

LT: Lökotrien

LTRA: Lökotrien reseptör antagonistleri

MHC: Major Histocompatibility Complex

NCF: Nötrofil kemotaktik faktör

NK: Natural killer cell- doğal öldürücü hücre

OSDT: Otolog serum deri testi

PAF: Platelet aktive edici faktör

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PG: Prostaglandin

RNA: Ribonükleik asit

Rpm: Revolutions per minute

RT-PCR: Revers-transkriptaz Polimeraz zincir reaksiyonu

TNF: Tümör nekrozis faktör

TSH: Tiroid stimulan hormon

UV: Ultraviyole

UVA: Ultraviyole-A

UVB: Ultraviyole-B

ÜAS: Ürtiker aktivite skoru

WAO: World Allergy Organization

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker, patogeneğinde mast hücrelerin rol aldığı; üst ve orta dermisi tutan, değişik büyüklüklerde eritemli, ödemli, kaşıntılı papül ve plaklardan oluşan, kutanöz vasküler bir reaksiyondur. Bu vasküler reaksiyon derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları da tutarsa anjioödem (AÖ) adını alır. Ürtikeryal lezyonlar aniden ortaya çıkıp 24 saat içinde kaybolurken, anjioödem kaybolması 72 saate kadar uzayabilir (1).

Lezyonların altı haftadan kısa süreli olması akut ürtiker, altı hafta veya daha uzun süre devam etmesi kronik ürtiker olarak tanımlanmaktadır. Kronik ürtikerin, kronik spontan ürtiker (kronik idiyopatik ürtiker - KIÜ) ve indüklenabilir ürtiker olmak üzere iki alt tipi vardır. İndüklenebilir ürtikerlerden herhangi biri kronik idiyopatik ürtikere eşlik edebileceği gibi, tek başına veya birkaç tanesi bir arada aynı hastada bulunabilir (1, 2). Akut ürtikerli olgularda sıklıkla etiyolojik bir neden saptanabilirken, kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %80'inde herhangi bir tetikleyici neden bulunamamıştır (1, 2). KIÜ etyopatogeneğine yönelik pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte, kesin olarak ispatlanmış bir neden ve mekanizma halen bilinmemektedir. Bu nedenle KIÜ etyopatogeneğine yönelik araştırmalar önemini korumaktadır (1-5).

Kronik idiyopatik ürtiker etiyolojisine yönelik çalışmalarda, olguların yaklaşık üçte birinde otoimmünite dikkati çekmektedir (1, 2, 4, 6-8). Son yıllarda Major Histocompatibility Complex (MHC) olarak da bilinen “Human Leukocyte Antigen; İnsan lökosit antijenleri (HLA)” sisteminde gerek Sınıf I gerekse de Sınıf II antijenlerinin, otoimmün hastalıklarla olan birliktelikleri dikkat çekmiştir. Bu antijenler son derece polimorfik olup bir popülasyondan diğerine değişen, farklı insidanslarda bulunmaktadır (9). Otoimmün hastalıklarda olduğu gibi otoimmün kökeni olduğu da düşünülen kronik idiyopatik ürtiker ile ilişkili olabilecek HLA antijenleri immün yanıt yeteneğini etkileyebilir, hastalığın etiyolojisi, prognozu ve potansiyel tedavisi için ipuçları verebilir.

Biz çalışmamızda kronik idiyopatik ürtiker hastalarında hastalık ile ilişkili HLA antijen varlığının olup olmadığını saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Ürtiker, üst ve orta dermisi tutan değişik büyüklüklerde eritemli, ödemli, kaşıntılı papül ve plaklardan oluşan kutanöz vasküler bir reaksiyondur. Mast hücreleri, histamin, lökotrienler ve prostaglandinler gibi inflamatuvar mediatörlerin degranülasyonuna yol açan immünolojik ve immünolojik olmayan mekanizmalarla aktive edilebilir. Bu mediyatörlerin salınımı ile pruritus, vasküler geçirgenlik ve ödem meydana gelir. Bu vasküler reaksiyon derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları da tutarsa anjioödem adını alır. Ürtikeryal lezyonlar aniden ortaya çıkan, değişen boyutta merkezi bir şişliğin bulunduğu, sınırları belirgin, eritemli, yanma hissi ve kaşıntıya yol açan lezyonlardır. Lezyonlar 24 saat içinde normal görünümüne dönerken, ciltte yumuşama özelliği vardır. Bazen lezyonlar daha kısa sürede kaybolabilir. Anjioödem kaybolması ise ürtikeryal lezyonlardan daha yavaştır ve 72 saate kadar uzayabilir (1-3, 8, 10). Son yıllarda patogenezi üzerine yapılan yeni çalışmalardan elde edilen verilerin ışığında, hastalığın “endojen” yönünün ağırlığını vurgulamak ve tanımsal bir birlik sağlamak açısından, “kronik idiyopatik ürtiker” ve “kronik otoimmün ürtiker” tanımlarından vazgeçilmiş, bunların yerine “kronik spontan ürtiker (KSÜ)” tanımı önerilmiştir. Belirlenebilir fiziksel veya diğer uyarıcıların varlığında ortaya çıkan ürtikerler de “uyarılabılır ürtiker” olarak tanımlanmaktadır (1, 2).

2.1. Tarihçe

Ürtiker kelimesi, latince *Urtica Dioica*'dan (ısırgan otu) gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca dikkat çeken bu hastalıktan Romalı Celsus, milattan önce 30 yıllarında “*Aspridito*” adıyla bahsetmiştir (3). Ürtiker kelimesini ilk olarak Johann Peter Frank 1792’de klasiği *De curandis hominum morbus epitome praelectionibus dicata*’da kullanmıştır. Thomas Bateman ve Robert Willan; Kutanoz Hastalıkların Pratik Bir Özetinde (1813), ürtiker alt tiplerini sınıflandırmaya çalışmıştır (11).

2.2.Epidemiyoloji

Yaşam boyu görülme sıklığı % 20 olan ürtikerin çoğunluğu akut ve kendini sınırlayıcı özellikte olup vakaların % 30’unda belirtiler daha uzun süre devam edebilir (1, 12, 13). KÜ prevalansı yaklaşık %0,5-1 olarak tahmin edilmektedir (14, 15). Kronik ürtiker

erişkinlerde daha sık gözlenmekte olup, kadınlar erkeklerden iki kat daha fazla etkilenmektedir (14, 16-21). Fakat bu oran, farklı fiziksel ürtiker (FÜ) tipleri için değişmektedir. Örneğin; dermatografizm ve soğuk ürtikeri kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, geç basınç ürtikeri erkeklerde daha sık görülür (22). Hastalık genellikle yaşamın üçüncü-beşinci dekadlarında başlar ve hastalık süresi genellikle 2-5 yıl arasında değişir (14, 19, 20, 23, 24). Tetikleyici ajanın tespit edilemediği hastalarda, bir yılda spontan remisyon oranı % 30-50 arasındadır (17, 25-27). Ancak semptomlar hastaların yaklaşık beşte birinde beş yıldan daha uzun sürer (17, 28).

2.3 Sınıflandırma

Bugüne kadar ürtikerin etiyoloji, süre ve patogeneziye göre çok değişik sınıflamaları yapılmıştır fakat günümüzde en çok klinik sınıflama kabul edilmektedir ve tablo I'de gösterilmektedir (1).

Tablo I. Ürtiker sınıflaması

Akut ürtiker (< 6 hafta)	Kronik ürtiker (> 6 hafta)
	❖ Kronik spontan ürtiker
	❖ İndüklenebilir ürtiker
	1. Fiziksel ürtiker
	▪ Semptomatik dermatografizm
	▪ Soğukla indüklenen ürtiker
	▪ Basınç ürtikeri
	▪ Solar ürtiker
	▪ Sıcakla indüklenen ürtiker
	▪ Vibrasyonla indüklenen anjioödem
	2. Kolinerjik ürtiker
	3. Akuajenik ürtiker
	4. Kontakt ürtiker

2.3.1. Akut Ürtiker

Altı haftadan daha kısa süreli, tek başına ya da anjioödemle eşlik ettiği spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır. Ürtikeryal lezyonlar, ani ortaya çıkan, yüzeysel dermisi tutan, değişik büyüklüklerde keskin sınırlı, santral kabarıklık ve etrafında refleks bir eritemle çevrili, çoğu zaman kaşıntılı, bazen yanma hissi veren, deride hiçbir iz bırakmadan 24 saat içinde kaybolan papül ve plaklarla karakterizedir. Anjioödem ise ani olarak gelişen, derin dermis, subkutan doku ve mukoza tutulumu ile seyreden, deri renginde ya da eritemli, kaşıntıdan ziyade ağrı, uyuşukluk ve batma hissi veren ve 24 saatten daha uzun sürede (ortalama 72 saatte) gerileyen lezyonlarla karakterizedir (1).

2.3.2. Kronik Ürtiker

Kronik spontan ürtiker ve indüklenabilir ürtiker olmak üzere iki alt tipi vardır. İndüklenebilir ürtiker; fiziksel ürtiker, kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker ve kontakt ürtiker olmak üzere 4 alt gruba ayrılır.

2.3.2.1. Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ)

Altı hafta ve daha uzun süreli, bilinen ya da bilinmeyen bir nedene bağlı ortaya çıkan, tek başına ya da anjioödemle eşlik ettiği spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır. Erişkinlerde ortalama hastalık süresi 2-5 yıl arasında değişmektedir. Hastaların %11-14'ünde 5 yıldan daha uzun sürer (14, 26, 28, 29). KSÜ'lerin %80'inde etiyoloji bilinmemektedir (4, 5).

2.3.2.2. İndüklenebilir Ürtiker

Semptomatik dermografizm, soğuk, basınç, güneş ışığı, sıcak ve vibrasyon gibi spesifik uyarılarla ortaya çıkan fiziksel ürtiker; egzersiz ve ısı değişiklikleri ile ortaya çıkan kolinerjik ürtiker; su teması ile ortaya çıkan akuajenik ürtiker ve kontakt ürtiker indüklenebilir ürtiker tipleridir (1). Basınç ürtikeri dışında gelişen diğer fiziksel ürtiker tiplerinde, uyarıdan sonra dakikalar içinde kaşıntı ve ürtiker papülleri gelişir ve uyarıcı stimulusun uzaklaştırılmasından sonra en geç iki saat içinde kaybolur (23). Genç erişkinlerde daha sık görülür. Tüm kronik ürtikerler içerisinde görülme sıklığı % 20-31 arasındadır. Fiziksel ürtiker tiplerinin birkaçı bir arada olabileceği için, herhangi bir fiziksel ürtiker varlığında diğer tiplerin varlığı da araştırılmalıdır (30).

2.3.2.2.1. Fiziksel Ürtiker

Fiziksel ürtikerlerin spontan ürtiker ve diğer indüklenabilir ürtiker formlarından ayırt edilmesi önemlidir. Bu tip ürtikerlerde sınıflandırma ana uyarana göre yapılmaktadır. Sıklıkla genç erişkinlerde görülen fiziksel ürtikerin prevalansı % 0,5 olarak bildirilmektedir (30, 31).

2.3.2.2.1.1. Semptomatik Dermografizm

En sık görülen fiziksel ürtiker tipi olup, genel popülasyonda görülme sıklığı % 5 oranındadır (32). Dermografi kelimesi deriye yazı yazılması anlamına gelir. Hafif kaşıma, ovalama veya giysilerin yaptığı bası gibi deri provokasyonunu izleyen saniye veya dakikalar içinde ortaya çıkan tablodur (30). Sert bir obje ile çizilen deride lineer ürtiker papüllerinin gelişmesi şeklinde görülür. Belirtiler tipik olarak bir buçuk ila iki saat sürmektedir (6, 31, 33, 34). Çoğu hastada, semptomlar giysilerin seçimi veya fiziksel aktivite ile uğraşma gibi günlük yaşamı önemli ölçüde etkiler. Kaşıntı ile birlikte olduğunda semptomatik dermografizm denir. Mukoza tutulumu olmaz. Hastalık ortalama 5-7 yıl kadar sürer (34).

2.3.2.2.1.2. Soğukla İndüklenen Ürtiker

Ürtikeryal lezyonlar soğukla temas sonrasında ortaya çıkar. Her yaşta görülmesine karşın genç erişkinlerde siktir. Kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla görülmektedir (31, 35). Primer, sekonder, refleks soğuk ürtikeri ve ailesel olarak görülebilir. Primer tipi solunum yolu enfeksiyonlarını, eklem bacaklı ısırmalarını ve Human Immunodeficiency Virus; İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunu takiben oluşabilir. Sekonder tipi daha nadir olup, kriyoglobülinemi, kriyofibrinojenemi gibi serum anormalliklerine bağlı ortaya çıkar. Raynoud fenomeni ve purpura eşlik edebilir. Soğuk ürtikerli hastalarda Hepatit B, C gibi viral enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar ve enfeksiyöz mononükleoz etiyolojide rol oynayabilir (35). Refleks soğuk ürtikerinde vücudun genel soğuması döküntüleri tetikleyebilir. Bazı soğuk ürtikerleri otozomal dominant geçişli herediter özellik gösterebilir. Ataklar soğuk gıda veya sıvıları aldıktan sonra, buz ile temastan sonra ya da ısı değişikliklerinden sonra dakikalar içerisinde oluşur. Ortalama hastalık süresi 4,8- 7,9 yıl kadardır (31, 35).

2.3.2.2.1.3. Basınç Ürtikeri

Karakteristik olarak basınç ürtiker papülleri, derinin basınca maruz kaldığı yerlerde; basınçtan 30 dakika-12 saatlik (ortalama 3-8 saat) gecikmeden sonra oluşmakta ve 24 saatten uzun süre (ortalama 48 saat) devam etmektedir. Genel popülasyonda görülme sıklığı % 2 oranındadır (36). Deri dışında üst hava yolları ve orofarinks gibi mukozalar da tutulabilir. Kaşıntının yanında şiddetli yanma ve ağrı eşlik eder. Halsizlik, artralji ve grip benzeri semptomlar eşlik edebilir. Bu nedenle yaşam kalitesini en fazla bozan ürtiker tipidir. Lezyonlar, kemer ve çorapların lastik yerlerinde ve ağır malzeme taşımakla avuç içlerinde, uzun süren egzersiz sonucu ayak tabanlarında, cinsel ilişki sonrası genital bölgede oluşur. Ortalama süresi 6-9 yıl arasında değişmektedir (35).

2.3.2.2.1.4. Solar Ürtiker

Görünür veya ultraviyole (UV) ışığa maruz kalan deri alanlarında ortaya çıkan ürtikeryal lezyonlarla karakterizedir. Nadir görülen bir fiziksel ürtiker formudur. Her yaşta görülebilmesine karşın 20-40 yaş arasındaki genç erişkin ve kadınlarda daha sık görülür. Deri tipi ile bir ilişki saptanmamıştır. Güneşle karşılaşmadan 5-10 dakika sonra ortaya çıkan, 24 saatten kısa sürede gerileyen ürtikeryal lezyonlar güneş gören deri alanlarına sınırlıdır. Direkt güneş ışığı gereklidir; ince giysilerle de oluşabilir (37). Solar ürtikere neden olan dalga boyları 250-700 nm gibi geniş bir spektrum içindedir. Ultraviyole-A (UVA), ultraviyole-B (UVB) ve görünen ışığa maruz kalınmasından sonra kanda histamin, eozinofil kemotaktik faktör (ECF) ve nötrofil kemotaktik faktör (NCF) artışı tanımlanmıştır (38, 39).

2.3.2.2.1.5. Sıcakla İndüklenen Ürtiker

En nadir görülen fizik ürtiker formlarından biridir. Sıcak temasından 5 dakika sonra başlayıp, 1 saate kadar sürebilir (40). Sıcak su, ısı veya güneş ışığı ile temas sonrası ortaya çıkar. Baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir (35).

2.3.2.2.1.6. Vibrasyonla İndüklenen Anjioödem

Edinsel ve herediter formu olan vibratuar anjioödem oldukça nadir bir hastalıktır (41). Koşma, masaj, motosiklete binme gibi vibratuar bir uyarıyı takiben dakikalar içinde, hastada kaşıntı ve şişlik oluşur; yaklaşık 30 dakika sürer (42). Döküntü olmayabilir, sadece cilt altı şişliklerle de seyredebilir. Edinsel formlar daha hafif seyreder, dermografizm ve gecikmiş

basınç ürtikeri eşlik edebilir. Ailevi formu otozomal dominant geçişlidir ve yoğun titreşimli uyarılar, yaygın eritem ve baş ağrısına neden olabilir (35).

2.3.2.2.2. Kolinerjik Ürtiker

Fiziksel ürtikerlerin % 30'unu, kronik ürtikerlerin ise % 7'sini oluşturur ve daha çok genç erişkinlerde görülür (43). Ataklar sıcak banyo, emosyonel stres ve egzersiz gibi terlemeyi indükleyen uyarılardan sonra, 15 dakika içinde ortaya çıkar. Alkol, baharatlı yiyecekler, soğuk odadan sıcak odaya hareket de kolinerjik ürtikeri tetikleyebilir. Ürtikeryal papüller en sık vücut üst yarısında olmakla birlikte, kol ve bacaklarda ya da jeneralize olabilir. Bazı hastalarda baş ağrısı, karın ağrısı, hırıltı, halsizlik gibi sistemik semptomlar görülebilmektedir (40). Hastalığın patogenezi hala net değildir. Ter bezlerinin sempatik innervasyonunun hastalığı başlattığı düşünülmektedir (44). Kolinerjik ürtikerli hastaların kanında histamin seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (45). Hastalığın prognozu genellikle iyidir fakat hastaların % 31'inde semptomlar ortalama 3-16 yıl kadar devam edebilir (43).

2.3.2.2.3. Akuajenik Ürtiker

Derinin herhangi bir ısıdaki su ile teması ile kaşıntı oluşabilir veya daha nadiren ürtiker gelişebilir. Lezyonlar kolinerjik ürtikeri anımsatır tarzda 1-3 mm noktasal lezyonlar şeklindedir. Su ile temastan sonra dakikalar içinde başlayıp, 2 saatten daha kısa sürede kaybolurlar (42).

2.3.2.2.4. Kontakt Ürtiker

Çeşitli maddelerin deriye direkt teması ile ürtiker oluşabilir. IgE aracılı immünolojik veya nonimmünolojik mekanizma ile oluşabilmektedir. IgE aracılı olduğunda erüpsiyon dakikalar içinde görülebilir ve sistemik belirtilerle birlikte olabilir. IgE aracılı olanlar genellikle allerjik rinit, atopik egzema veya astımı olan atopik bünyeli çocuklarda besinlerle, hayvanlarla veya lateks ile temas sonucu görülebilir. Bu hastalarda muz, avakado, kivi gibi meyvelerle çapraz reaksiyon görülebilir. İmmün aracılı olmayanlar ise gıda koruyucuları veya tatlandırıcıları ile temas ile görülebilir. Isırgan otu, artropot kılları ve bazı kimyasal maddeler mast hücrelerinden direkt histamin salınımına neden olabilirler (38).

2.4. Etyopatogenez

2.4.1. Etiyoloji

Ürtiker etiyojisinden sorumlu çok sayıda faktör vardır. Akut ürtikerde etiyojik nedeni tespit etmek kolayken, kronik ürtikerde etiyojik nedeni saptamak oldukça zordur (46). Akut ürtikerde çocuklarda en sık etiyojik nedeni enfeksiyonlar oluştururken, erişkinlerde ise en sık sebep ilaçlardır. Ürtikerde etiyojik faktörler; ilaçlar (örneğin, penisilinler, sülfonamidler, salisilatlar, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, kodein, antihistaminikler), gıdalar ve gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal ve parazitler) , aşılar, böcek ısırılmaları, kan ürünleri, penetre olan veya temas eden maddeler, solunum yolu ile giren alerjenler, otoimmün bozukluklar [sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, polimiyozit, tiroid otoimmünitesi ve diğer bağ dokusu hastalıkları gibi (7, 8, 47, 48)], amiloidoz, polisitemi vera, malign neoplaziler, soğuk ürtiker, kriyoglobulinemi, kriyofibrinojenemi, mastositoz, kalıtsal otoinflatuar sendromlar, emosyonel stres, fiziksel uyarılar ve gebelik sayılabilir. Kronik ürtikerin etiyojisi, hastaların en az %80-90'ında saptanamamıştır (6, 46, 49, 50). KÜ'li hastalarda, human lökosit antijeni (HLA) DR4 ve DQ8 gibi bazı HLA tiplerinin özellikle otoimmünite ile ilişkili olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır (46, 50, 51).

2.4.2. Patogenez

Ürtikerin patogenezini günümüzde hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ürtiker patogenezinde esas sorumlu hücre mast hücresi ve bazofil; mediatör ise histamindir (52). Kronik ürtiker patogenezinde rol oynayan diğer inflammatuar hücreler ise CD4+ ağırlıklı T lenfositler, nötrofiller, monositler ve eozinofillerdir (53, 54).

2.4.2.1. Mast hücreleri

Kemik iliğinden gelişen mast hücreleri deri, akciğer ve sindirim sisteminde yoğun olarak bulunmalarına rağmen, çeşitli dokulara da dağılmışlardır (55). Mast hücrelerinin, granüllerin proteaz içeriğine göre iki tipi vardır. Tc tipi mast hücreleri triptaz ve kimaz içerirler; T tipi mast hücreleri ise sadece triptaz içerir. Triptaz ve kimaz enzimi içeren mast hücreleri deri ve bağırsak mukozasında, sadece triptaz enzimi içeren mast hücreleri ise akciğer ve sindirim sistemi mukozasında daha fazla sayıda bulunur (56, 57). Deride bulunan mast hücreleri üzerinde C5a reseptör (CD88) ekspresyonunun pulmoner mast hücreleri üzerinde bulunmayışı otoimmün

kronik spontan ürtikerde pulmoner tutulumun neden olmadığını açıklar. Bu da dermal mast hücre aktivasyonun kompleman bağımlı olduğunu göstermektedir (58). Derideki mast hücreleri kan damarları ve deri eklerinin etrafında bulunurlar (55). Sitoplazmalarında çeşitli biyolojik aktif mediatörlere sahip membranlı granüller içerirler. Mast hücreleri vücutta bazofiller ile birlikte histamin içeren tek hücre grubunu oluşturmaktadır. Mast hücresi istirahat durumunda FcεRI reseptörlerini eksprese edebilen vücuttaki tek hücredir. Alerjene maruz kalınan birçok durumda primer ve en hızlı yanıt bazofil ve mast hücreleri tarafından oluşturulur. Bu hücrelerin aktivasyonları iki adet spesifik antijen ile bağlanmış IgE antikorunun, IgE antikoru ya da IgE reseptörüne karşı oluşan IgG antikoruna veya hücre yüzeyindeki reseptörlerine çapraz bağlanması sonucu gerçekleşir (59). Mast hücreleri aktive olduklarında çok sayıda mediatör salgılamaktadırlar (60). Mast hücre mediatörleri önceden üretilmiş mediatörler (primer) ve yeni üretilenler (sekonder) olmak üzere ikiye ayrılır. Primer olanlar; histamin, nötral proteazlar (triptaz, kimaz, karboksipeptidaz A), heparin, eozinofil kemotaktik faktör (ECF), nötrofil kemotaktik faktör (NCF), asit hidrolazlar ve oksidatif enzimlerdir. Sekonder olanlar ise prostaglandin (PG) D2, lökotrien (LT) C4, LTD4, LTE4, LTB4, platelet aktive edici faktör (PAF), tromboksan A2, adenosin, oksijen metabolitleri ve bradikininidir (60). Mast hücrelerinin primer ve sekonder mediatörleri ve etkileri Tablo II’de gösterilmiştir.

Tablo II. Mast hücre mediatörleri ve etkileri

Önceden üretilmiş mediatörler (primer)	Etkileri
• Histamin	Kaşıntı, vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, muköz sekresyon, lökosit agregasyonu, PG yapımı, gastrik asit salınımı, immün regülasyon
• Nötral proteazlar	
o Triptaz	C3 parçalanması, fibrinoliz, yüksek molekül ağırlıklı kininojen aktivasyonu
o Kimaz	Tip 4 kollajenin oluşumu, Anjiotensin I inhibisyonu
o Karboksipeptidaz A	Enzimsel dönüşüm
• Heparin	Antikoagülasyon, kompleman aktivasyonu
• Eozinofil kemotaktik faktör	Eozinofil kemotaksisi
• Nötrofil kemotaktik faktör	Nötrofil kemotaksisi
• Asit hidrolazlar	Enzimsel dönüşüm
• Oksidatif enzimler	Hücrel toksisite, LTC4 inaktivasyonu
Yeni üretilmiş mediatörler (sekonder)	Etkileri
• PGD2	Vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, trombosit agregasyon inhibisyonu
• Lökotrienler	
o LTC4, LTD4, LTE4	Damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, muköz sekresyon
o LTB4	Nötrofil kemotaksisi, adezyonu, aktivasyon ve degranülasyonu, damar geçirgenliği
•Platelet aktive edici faktör	Damar geçirgenliği, trombosit agregasyonu muköz sekresyonu, düz kas kasılması, eozinofil ve nötrofi kemotaksisi ve aktivasyonu
•Tromboksan A2	Düz kas kasılması, trombosit agregasyonu
• Adenozin	Düz kas kasılması
• Oksijen metabolitleri	Hücrel sitotoksisite
• Bradikinin	Bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon

Histamin mast hücre ve bazofillerden salınan ve ürtiker patogeneğinde temel rol oynayan mediatördür. Histaminin, birçok hücre tipinde bulunan membrana bağlı H1 ve H2 reseptörleri vardır. H1 histamin reseptörlerinin endotel ve düz kas hücrelerindeki aktivasyonu, kapiller geçirgenliğin artmasına yol açar. H2 histamin reseptörlerinin aktivasyonu arteriolar ve venül vazodilatasyonuna yol açar (61, 62). Histamin salınımına sebep olan en önemli mekanizma Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Doku mast hücrelerine ve bazofillere bağlanmış olan IgE antikorlar spesifik antijenle tekrar karşılaşp birleşince IgE antikorlar arasında çapraz bağlar oluşur. Bu çapraz bağların oluşması ile mast hücrelerinde degranülasyon olur ve hücre membranında fosfolipaz A2 uyarılarak araşidonik asit yapımı başlar. Degranülasyon ile histamin, eozinofil kemotaktik faktör (ECF), nötrofil kemotaktik faktör (NCF) ve nötral proteazlar salınır. Nötral proteazlar komplemanı ve kininojenleri parçalayarak diğer inflamatuvar mediatörlerin oluşmasını sağlarlar. Fosfolipaz A2' nin uyarılması ile membran fosfolipidlerinden araşidonik asitler sentezlenir. 5-lipoksijenaz yolu ile LT' ler oluşur. LTC4 ve D4 damar geçirgenliğini artırır; bunların salınımı histamine göre yavaş olduğundan "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A) olarak isimlendirilirler. LTB4 ise nötrofiller, eozinofiller ve monositler için kemotaktiktir. Siklooksijenaz yolu ile özellikle PGD2 üretilir ve vazodilatatör özelliktedir. Bunlardan başka mast hücrelerinde PAF yapımı da olur. PAF molar bazda ürtiker plağı oluşturmada histaminden 100 ile 1000 kat daha güçlüdür, fakat az miktarlarda salınır. Ürtiker plağı oluşmasında tüm bu mediatörlerin katkısı olmakla birlikte esas etkinin histaminle oluştuğu düşünülmektedir, çünkü antihistaminik tedavi ile belirgin klinik düzelme görölmektedir (63).

2.4.2.2. Bazofiller

Bazofiller de mast hücreleri gibi FcεRI ve sekretuar granüller içerir ve uyarıldığında histamin ve LTC4 salgırlar. Antijen uyarısından sonra kanda histamin salınımında iki aşamalı artış olmaktadır. Birinci artış ilk bir saat içerisinde ve mast hücre degranülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. İkinci artış ise yaklaşık 12 saat sonra gerçekleşir. Ortamda prostaglandin D2 veya triptaz seviyelerinde artışın olmaması histamin salınımının bazofillere bağlı olduğunu düşündürmektedir (64). Bazofillerin ürtiker oluşumunun erken fazında rolü olmadığı düşünülmektedir. Fakat geç faz reaksiyonlarda görüldüğü gibi, bazofiller dolaşımdan ürtiker lezyonlarına migrasyon yaparak bu lezyonları arttırmakta ve devamına neden

olmaktadır (65). Bu durum bazı kronik spontan ürtiker hastalarındaki bazofil sayısının azalmasını açıklamaktadır (66-68).

2.4.2.3. Mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu

Ürtikerde gerçekleşen mekanizma IgE aracılı mast hücre degranülasyonudur. Mast hücreleri ve bazofiller FcεRI içerirler. Bu reseptörler 1α, 1β, 2γ zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit zinciridirler. IgE'nin Fab bölgesi antijene, Fc bölgesi ise FcεRI'nin α zincirine bağlanır. Antijene spesifik IgE ile FcεRI'nin çapraz bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır (3). Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu olarak adlandırılan bu durum daha çok akut ürtiker vakaları için geçerli bir mekanizmadır. Tip 1 reaksiyon gelişimi üç basamakta olur:

- i. **Membran aktivasyonu:** Fab kısmına antijen bağlı IgE'nin, Fc kısmı FcεRI-α subünitine bağlanır ve mast hücre ve bazofil aktivasyonu gerçekleşir.
- ii. **Postreseptör intersellüler olaylar:** Membran aktivasyonu sonrası, glikoliz ve hücre içine kalsiyum akışı meydana gelir.
- iii. **Mediatör salınımı:** Mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu sonucu mediatörler salınır (35).

Ürtiker plakları, başta histamin olmak üzere birçok mediatöre bağlı gelişen, vazodilatasyon, damar geçirgenlik artışı ve akson refleksi sonucu eritemin genişlemesi ile ortaya çıkmaktadır (1-5, 10, 69).

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda daha önce KÜ olarak değerlendirilen olguların % 60'ında histamin salgılatıcı otoantikorların (IgG yapısındaki anti IgE veya FcεRI otoantikorları) veya faktörlerin (immünglobulin yapısında olmayan bir faktör, sitokin) varlığının gösterilmesi ile otoimmunitenin rolü olduğu düşünülmektedir (10, 53, 70-76). FcεRIα veya IgE'ye karşı oluşan fonksiyonel antikorlar; damar içinde bazofil, dokuda mast hücreleri tarafından histamin salınımına yol açar. Aktif mast hücresi ve bazofiller inflamatuvar mediyatör, kemokin ve sitokin salgırlar. Aynı zamanda düşük afiniteli (FcεRII) reseptöre bağlanan antikorlar ile aktiveleşen eozinofiller doku faktörü aracılığı ile koagülasyon yolağını başlatır. Yapılan bir çalışmada serum Anti-FcεRI ve anti-IgE antikor düzeyleri özellikle otolog serum deri testi (OSDT) pozitif olanlarda daha yüksek bulunmuştur (77). Ortalama trombosit hacminin artışı ile de kendini gösteren kronik inflamatuvar süreçler kronik ürtikerde patolojik

antikorların oluşumu ile ortak bir yolağa sahip olabilir (78). Kronik ürtiker patogeneğinde koagülasyon sisteminin trombin üretimi aracılığı ile aktifleşerek eozinofillerde koagülasyon doku faktörü ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (79-81). Kronik ürtiker hastalarında fragman 1+2, prothrombin ve D-dimer gibi koagülasyon ve fibrinoliz serum markerları hastalık şiddeti ile ilişkili olarak artış göstermektedir. Yapılan hayvan modelli çalışmalarda trombin doğrudan kapiller permeabiliteyi arttırmakta ve dolaylı olarak mast hücrelerinden pro-inflamatuar mediatörlerin salınımını sağlamaktadır (82, 83). Kompleman sisteminde C3 yokluğunda C5a miktarını arttırarak kaskadın ilk kısmını bypass etmektedir. Bazı kronik ürtiker hastalarında otoantikorlar ile koagülasyon kaskadı arasında bir sinerji olduğu düşünülmektedir (79). Atak döneminde lokal kutanöz infiltratta sistemik inflammatuar bulgular olan C-reaktif protein, interlökin-6 (IL-6) ve matriks metalloproteinaz 9 artışı eşlik eder (84, 85). Ayrıca otoimmün etiolojide önemli rol oynayan Th17 hücreleri ve IL-17 sitokin ailesi ile Treg hücreler de KÜ etyolojisinde araştırılmaktadır (54, 86). Trombinin ortaya çıkışı ile vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artış ve doğrudan mast hücre degranülasyonu görülür. Deride birbirlerine yakın olarak bulunan aktif T hücre-mast hücre teması, multifonksiyonel sitokin ve kemokin salınımı ile mast hücre aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır.

OSDT pozitif olanlarda HLA ve ailesel geçiş ile yakın ilişki vardır ve bu hastalarda normal topluma göre HLA-DRB1*04 ve onunla ilişkili alellerden biri olan DQB1*0302 daha yüksek oranda görülmektedir (87) . Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik ürtikerli hastalarda HLA antijenleri araştırılmış ve bazı alellerde genotip prevalansında artış olduğu gösterilmiştir.

2.4.3. İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leukocyte Antigens-HLA)

İlk kez lökositlerde gösterilmiş olmaları nedeniyle “İnsan Lökosit Antijenleri-Human Leukocyte Antigens (HLA)” olarak adlandırılan, HLA antijenlerinin oluşması, organizmada “Majör Histokompatibilite kompleksi-Major Histocompatibility Complex Gen Region (MHC)” adı verilen bir gen bölgesinin kontrolü altındadır. Kromozom 6p21’de lokalize, 4 mega baz büyüklüğündeki, majör doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri ya da diğer adıyla insan lökosit antijenleri (HLA) T hücrelerine antijen sunup onları aktive eden ve T hücre aracılı immün yanıtın yönünü belirleyen hücre yüzey molekülleridir. Bu moleküller özgünlüğü yüksek olmayan ve self antijen/yabancı antijen ayrımı yapamayan moleküllerdir. Antijene

özgün immün yanıt oluşmasında özgünlüğü oluşturan faktör MHC molekülü değil T hücresinin kendisidir (88-90). MHC üç ana lokustan meydana gelir. Bunlar sentromerden telomere doğru MHC Sınıf II, MHC Sınıf III ve MHC Sınıf I lokuslarıdır. MHC Sınıf I'de başta HLA A, B ve C olmak üzere HLA E, F, G, H ve X molekülleri kodlanır. Bu bölgedeki genler tarafından kodlanan HLA A, B ve C antijenleri antijen sunumundan sorumludur. MHC Sınıf II'de ise HLA DP, DM, DQ, DR ve TAP moleküllerini kodlayan genler yer alır. Bunlardan HLA DP, DQ ve DR antijen sunumundan sorumlu molekülleri kodlar. DM, TAP1 ve 2 tarafından kodlanan moleküllerin ise antijenin işlenmesi ve sunuma hazırlanması sürecinde önemli görevleri vardır. Diğerlerinin görevleri ise tam olarak bilinmemekle birlikte doğal öldürücü hücrelerin (NK) fonksiyonlarında rol aldıkları düşünülmektedir. MHC Sınıf III bölgesinde ise HLA molekülleri kodlanmaz, ancak inflamasyonda son derece önemli olan Tümör nekrozis faktör (TNF), kompleman 2 ve 4 (C2, 4), ısı şok proteini-70 (HSP-70) ve lenfotoksin kodlanır.

İnsanda çekirdekli hücrelerin yüzeyinde eksprese olan HLA sınıf I ve sınıf II genleri, hücre yüzey glikoproteinlerini (antijenleri) kodlamaktadırlar. MHC I moleküllerinin görevi virüsler, tümör antijenleri gibi intrasitoplazmik antijenleri CD8⁺ sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. MHC II molekülleri ise endositozla alınan bakterileri CD4⁺ yardımcı T hücrelerine sunar. HLA moleküllerinin temel görevi antijeni T lenfositlerine sunmak ve spesifik immün cevabı başlatmaktır. İmmünglobulin süpergen ailesinin bir üyesi olan HLA genleri, genomdaki en polimorfik genlerdir. Yüksek polimorfizm özeliği yanında MHC genlerinin kodominant kalıtım göstermesi ve bu genlerdeki mutasyonların devam ediyor olması toplumdaki bireyler arasında immünolojik olarak yüksek düzeyde çeşitlilik oluşmasına katkı sağlamaktadır (91-93).

HLA sınıf II antijenleri normalde dendritik hücre, epidermal Langerhans hücresi, makrofaj gibi antijen sunan hücrelerde, monosit, B lenfosit, aktive T lenfosit yüzeylerinde DR daha fazla olmak üzere DP ve DQ eksprese edilmektedir. Bazı hücrelerde HLA sınıf II antijenleri bulunmadığı halde anormal durumlarda antijeni eksprese ettiği gözlenmiştir. Bu anormal ekspresyonlar HLA ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Çeşitli deri ve deri dışı hastalıklarda IFN-gama, TNF-alfa ve IL-4 gibi sitokinlerle stimülasyon sonrası, epidermal keratinositler, kapiller endotelial hücre yüzeyleri, fibroblastlar, mast hücre yüzeyi, akrosyridgeal hücre ve sinir hücrelerinde (özellikle DR sınıfı olmak üzere) normalde bulunmayan HLA sınıf II moleküllerin ekspresyonu saptanmıştır (94, 95). KÜ'de temel rol oynayan dermal mast hücreleri ürtikeryal lezyonların primer efektör hücreleri olup özellikle IFN-gama, TNF-alfa ve IL-4 gibi pek çok sitokinden zengindir (96). İn vivo ve in vitro histamin

salınım aktivitesi olan hastalarda bulunan MHC sınıf I-Bw4 ve MHC sınıf II-DRB1*04 (DR4) ve bunun eşlik ettiği alel DQ*0302 (DQ8) genotip prevalansında artış görülmektedir (97, 98).

2.5. Tanı

Ürtikere tanısall yaklaşımında amaç ürtiker tipini ve alt tipini belirlemek ve özellikle uzun süreli veya şiddetli KSÜ'li hastalarda altta yatan nedenleri ortaya koymaktır. Hastayı değerlendirmede en önemli ve ilk adım; tam bir anamnez alınması, ayrıntılı fizik muayene yapılmasıdır. Hasta ilk değerlendirildiğinde öncelikle sık görülen nedenler açısından sorgulama yapılmalıdır. Kronik spontan ürtiker (kronik idiyopatik ürtiker) hastalarında öyküde sorulması gereken sorular Tablo III'te verilmektedir.

Tablo III. Kronik idiyopatik ürtikerde öyküde sorulması gerekenler (1)

✓ Hastalığın başlangıç zamanı
✓ Kabarıklıkların sıklığı, süresi, tetikleyen faktörler
✓ Gün içindeki seyri
✓ Hafta sonları, tatiller ve yurtdışı seyahatlerle ilişkisi
✓ Papüllerin şekil, boyut ve dağılımı
✓ Anjiyoödem ilişkisi
✓ Kaşıntı, acıma hissi gibi eşlik eden subjektif semptomlar
✓ Hastanın ve ailesinin ürtiker, atopi özgeçmişi
✓ Alerji, enfeksiyon ve eşlik edebilecek hastalıklar
✓ Psikosomatik ve psikiyatrik hastalıklar
✓ Cerrahi uygulamalar sırasında gelişen olaylar (örneğin lokal anestezi sonrası)
✓ Gastrointestinal problemler
✓ Fiziksel ajan veya egzersiz
✓ İlaç kullanımı [örneğin non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), enjeksiyonlar, hormonlar, aşılar, laksatifler, kulak-göz damlaları ve tamamlayıcı tedaviler]
✓ Gıda ile ilişkisi
✓ Menstrüel siklusla ilişkisi
✓ Sigara içme alışkanlığı (özellikle parfümlü tütün ve kenevir kullanımı)
✓ Meslek
✓ Hobiler
✓ Stres
✓ Emosyonel durum ve yaşam kalitesine etkisi
✓ Önceki tedaviler ve tedavi yanıtı
✓ Önceki tetkikler ve sonuçları

Sorgulama sonrasında hastalara fizik bakı ve bazı testler uygulanmalıdır. Akut ürtikerde herhangi bir rutin tanısal tetkikin yapılması gerekli değildir. Kronik ürtikerde öncelikle ürtiker alt tipi belirlenmelidir. Günümüzde kronik spontan ürtiker tanısında geniş kapsamlı tanısal testlerin yapılması önerilmemektedir (1, 99, 100). Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya C-reaktif protein (CRP) seviyesi istenmelidir. Hastanın öyküsüne göre genişletilmiş tanı testleri uygulanabilir. Buna göre (i) enfeksiyöz hastalıklar (bakteriyel, viral, parazitik veya fungal enfeksiyonlar, örneğin; *Helicobacter pylori*), (ii) total ve spesifik IgE düzeyleri, (iii) tiroid hormonları ve antikorları, (iv) deri testleri (fiziksel testler dahil), (v) psödoalerjiden fakir diyet, (vi) triptaz (şiddetli hastalık göstergesi olarak), (vii) otolog serum deri testi (OSDT) ve (viii) lezyonel deri biyopsi incelemeleri yapılabilir (4).

Fiziksel ürtiker tanısı öykü ve fizik bakı ile konulur ve birçok fiziksel ürtiker alt tipinde tanı, özgün deri provokasyon testleri ile doğrulanır. Tablo IV’te uyarılabilir ürtikerlerde yapılan deri testleri gösterilmektedir (34, 101-103). Şiddetli fiziksel ürtikeri olan olgularda testler sırasında sistemik bulgular gelişebileceğinden gerekli önlemlerin alınması önemlidir. Sık kullanılmalarına karşın, fiziksel ürtikerlerin tanısında kullanılan deri testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü tam olarak belirlenememiştir (34). Ayrıca test, en son ürtiker lezyonlarının ortaya çıktığı alanlara uygulanmamalıdır; çünkü bu deri alanlarında refrakter bir dönem izlenebilir. Fiziksel ürtiker tanısı alan olgularda provokasyon testleri ile süreç ve tedaviyle değişebilen bireysel tetikleyici eşik değerlerinin saptanması da önerilmektedir (104).

Tablo IV. Uyarılabilir ürtikerlerde deri testleri (1, 31, 34, 102, 105-109).

Soğuk ürtikeri	Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle ince plastik bir torbada eriyen buz küpü uygulanır ve 10 dakika sonra ürtikeryal lezyon gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Basınç ürtikeri	Omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne 7 kg ağırlık, 3 cm genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Sıcak ürtikeri	Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle 44 °C sıcaklığında termofor uygulanır. On dakika sonra ürtika (ürtikeryal lezyon) gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Solar ürtiker	Kalça bölgesine 6 J/cm ² UVA, 60 mJ/cm ² UVB ve görünür ışık (projektör) uygulanır. On dakika sonra ürtikeryal lezyon gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Semptomatik dermografizm	Ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi künt düzgün bir cisim (kapalı tükenmez kalem ucu, tahta spatula vs.) ile çizilir veya optimal yanıt için dermografometre kullanılarak yapılır. On dakika sonra ürtiker ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Titreşim anjiyoödem	Ön kol volar yüzüne 10 dakika süreyle titreşim aleti (1000 rpm) uygulanır. On dakika sonra anjiyoödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Akuajenik ürtiker	Yirmi dakika süreyle vücut ısısında ıslak giysi giydirilir. Otuz dakika içinde ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Kolinerjik ürtiker	Otuz dakika eforlu egzersiz(koşu bandı veya bisiklet) veya 42 °C sıcak banyo provokasyonu yapılır. Testten 10 dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Temas ürtikeri	Deri provokasyon testi (lateks ve besinlerle yapılan ve 20. dakikada değerlendirilen açık-kapalı yama testi, deri delme testi)

2.5.1. Ayırıcı Tanı

Ürtikerin ayırıcı tanısında ürtiker ve AÖ ile seyreden diğer hastalıklar düşünülmelidir (2). Ürtikeryal vaskülit ayırıcı tanıda ilk ayırt edilmesi gereken hastalıklardandır. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar 24 saatten daha uzun sürer ve iyileşirken purpura veya pigmentasyon bırakırlar. Ayrıca ürtikeryal vaskülitte ateş, artralji, artrit, karın ağrısı gibi sistemik semptomlar ile hematüri, proteinüri ve hipokomplementemi gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Şüpheli hastalarda tanıyı kesinleştirmek için deri biyopsisi yapılır. Ürtikeryal vaskülitte histopatolojide lökositoklastik vaskülit bulguları görülür (110). Kolinerjik ve akuajenik ürtikerin tipik küçük, monomorfik, kısa ömürlü ürtiker papülleri dışında, ürtiker papülünün lokalizasyonu, sayısı, şekli değişkendir ve sıklıkla ürtikerin ayırıcı tanısında yardımcı olmaz. Ürtikerin eşlik etmediği yalnızca AÖ atakları gözleniyorsa beraberinde karın ağrıları da eşlik ediyorsa mutlaka herediter veya kazanılmış AÖ dışlanmalıdır. Düşük C4 düzeyleri herediter ve edinsel anjioödem için nonspesifik bir tarama testidir. Şüpheli durumlarda C1 esteraz inhibitör düzeyini veya fonksiyonunu gösteren testlere başvurulması gerekir. Ürtikerin ayırıcı tanısında düşünülecek diğer önemli bir grup hastalık otoinflamatuvar hastalıklardır. Otoinflamatuvar hastalıkları düşündüren bulgular; yirmi dört saate kadar süren ürtikeryal ve/veya makülopapüler döküntüler (kaşıntılı/kaşıntısız), yirmi yaş öncesi başlangıç, ateş, eklem ağrısı, halsizlik gibi sistemik semptomlar, histopatolojide nötrofil hakimiyeti ve sistemik amiloidoz gelişimine eğilim olmasıdır (110-112).

2.5.2. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için yaygın olarak Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) kullanılmaktadır (113). ÜAS, kabarıklık sayısını ve kaşıntı şiddetini içerir ve hasta tarafından günlük kayıt yapılmalıdır. Hastanın vizitler arasında nasıl olduğunu değerlendirebilmek için son 7 günü içeren ÜAS7 skorlamasının kullanılması önerilmektedir. Ürtiker aktivite skoru Tablo V’te gösterilmektedir. ÜAS7’nin maksimum skoru 42’dir. (1). ÜAS’ın dezavantajı ise uyarılabilir ürtiker ve AÖ’yü değerlendirememesidir.

Tablo V. Ürtiker aktivite skoru (1)

Skor	Kabarıklık	Skor	Kaşıntı
0	Yok	0	Yok
1	Hafif (<20/24 saat)	1	Hafif (var ama rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50/24 saat)	2	Orta (rahatsız edici ama günlük aktivite yada uykuyu bozmuyor)
3	Şiddetli	3	Şiddetli (şiddetli kaşıntı, günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)

ÜAS7: Yedi günlük Ürtiker aktivite skoru; toplamı minimum 0-maksimum 42; ÜAS7 skorunun ≤ 6 olması iyi kontrollü, 7-15 arası olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilebilir (114).

2.6. Tedavi

Hastalığın tedavisindeki temel hedefler; altta yatan tetikleyici faktörlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması, ortaya çıkaran faktörlerden kaçınma, tolerans indüksiyonu ve mast hücre mediatörlerinin salınmasını ve/veya etkilerini önlemek için farmakolojik tedavinin kullanılmasıdır (1). Kronik ürtikerde nedenin saptanması veya ortadan kaldırılması güç olabilir. Tüm hastalara non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve aspirin başta olmak üzere bazı ilaçlar, fiziksel tetikleyiciler, bazı gıdalar ve stres gibi ürtikeri alevlendirebilecek etmenlerden kaçınılması önerilir (2). Tetikleyici faktörlerden kaçınılması imkansız olduğunda, hiçbir tetikleyici tanımlanamaz veya kaçınılmasına rağmen semptomatik rahatlama yoksa, birinci basamak farmakoterapi olarak antihistaminik ilaçlar gereklidir. Birinci basamak antihistaminikler yeterli olmadığında çeşitli ilave ilaçlar kullanılabilir (115).

KÜ tedavisinde çok sayıda öneri ve yaklaşım bulunmaktadır. En güncel tedavi rehberi 2016 yılında Berlin’ de düzenlenen alanında uzman kişilerin katılımı ile belirlenen ve geniş bir konsensusla kabul edilen rehbera göre ürtiker tedavisi basamak tedavisi esasına dayanmaktadır (1). Farmakolojik tedavinin esas amacı tüm semptomların giderilmesini

sağlamaktır. Tedavinin gerektiği kadar ve mümkün olduğunca az kullanılması önerilmektedir. Bu nedenle ilacın kapsamı ve seçimi hastalık seyrinde değişim gösterebilmektedir. Kronik ürtikerin birinci basamak tedavisi olarak ikinci kuşak antihistaminikler (2-4 hafta) önerilmektedir. Birinci basamak tedavi sırasında hastalığı kontrol edilemeyen hastalarda ikinci kuşak antihistaminik dozu 4 katına kadar arttırılması (2-4 hafta) önerilmektedir. Çünkü çalışmalarda ürtikeri olan hastaların çoğunun standart dozlara yanıt vermediği, antihistaminik dozunun arttırılmasından fayda göreceği düşünülmektedir. Yüksek doz antihistaminik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda üçüncü basamak tedavisi olarak tedaviye omalizumab eklenmesi önerilmektedir (6 ay). Tedavisine omalizumab eklenmesine rağmen şikayetleri devam eden hastalarda tedaviye siklosporin eklenmesini önermektedir. Fakat bu ilacın yan etkilerinin fazla olmasından dolayı standart tedavi olarak önerilmemektedir. Kombine olarak antihistaminik ve omalizumabın herhangi bir dozuna karşı dirençli şiddetli hastalığı olan hastalarda siklosporin tavsiye edilmektedir. Ayrıca uzun süreli steroid kullanımına kıyasla çok daha iyi bir risk/fayda oranına sahiptir. Ürtikerin şiddeti dalgalanma gösterebileceğinden ve herhangi bir zamanda spontan remisyon meydana gelebileceğinden, 3-6 ayda bir sürekli veya alternatif ilaç tedavisinin gerekliliği tekrar gözden geçirilmelidir (1).

2.6.1. Antihistaminikler

H1 ve H2 reseptör antagonistleri olarak ikiye ayrılırlar. H1 antihistaminikler (AH); birinci sınıf (klasik) AH, ikinci sınıf AH ve türevleri olarak sınıflandırılabilirler (35). Antihistaminikler ihtiyaç olduğunda değil her gün düzenli olarak kullanılmalıdır (116).

2.6.1.1. Birinci Kuşak AH'ler

Birinci kuşak H1 antihistaminikler H1 reseptörlerine non-spesifik olarak bağlandığı için çoğu kolinerjik, alfa-adrenerjik ve serotoninerjik reseptörleri de bloke edebilmekte; düşük molekül ağırlıkları ve lipofilik özellikleri nedeniyle kan-beyin bariyerini kolayca geçerek beyindeki H1 reseptörlerine bağlanmaları sonucunda, 12 saatten daha uzun sürebilen sedasyon, sensorimotor ve psikomotor işlevlerde bozukluk gibi yan etkilere yol açabilmektedirler (117-120). Etkinlikleri ikinci kuşak AH'lerden üstün değildir (121, 122). KÜ' de özellikle uyku bozukluğu durumunda, nonsedatif bir AH ile kombine edildiğinde çok değerlidir (35, 123). Daha çok hidroksizin gibi kısa etkili olanları tercih edilmektedir (35).

2.6.1.2. İkinci Kuşak AH'ler

İkinci kuşak AH'ler, daha az lipofilik olduğundan kan beyin bariyerinden minimal düzeyde geçer ve öncelikli olarak periferik H1 reseptörlerine bağlanır. Yarı ömürleri uzundur. Kardiyotoksiteleri, sedatif ve kolinerjik yan etkileri minimaldir (116, 118, 119, 124). İkinci kuşak H1 antihistaminiklerin etkisi 24 saat devam etmektedir. Ayrıca antihistaminik etkilerinin yanı sıra antiinflamatuar etkileri ile ürtiker patogeneğinde rol oynayan diğer sitokinleri de baskırlar (119). Etkileri doza bağımlıdır ve yüksek dozlar genellikle iyi tolere edilir (125). İkinci kuşak H1 antihistaminiklerden setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, akrivastin, rupatadin, ebastin ve bilastin ülkemizde vardır. Azelastin, bepotastin, epinastin, mequitanzine, mizolastin ve olopatadin ise henüz ülkemizde bulunmamaktadır (126-131). İkinci kuşak H1 antihistaminiklerin etkinliklerini karşılaştıran çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, KÜ tedavisinde en etkin antihistaminik önermek için henüz tam olarak yeterli veri yoktur (100). Ayrıca antihistaminik alınacak cevap ve olası yan etkiler kişiden kişiye değişim gösterebilir. Farklı gruplardan iki AH' in kombine edilmesi günümüzde pek önerilmemektedir. Çünkü AH' lerin plazma konsantrasyonu artacağı için yan etkileri de artmaktadır (128).

2.6.2. Omalizumab

Rekombinant humanize IgG1 yapısında, anti IgE monoklonal antikorudur. Kan ve interstisyel boşluktaki serbest IgE'yi bağlar, mast hücre fonksiyonlarını azaltır ve eozinofil apoptozisini tetikler (129). Omalizumab tedavisiyle serum serbest IgE düzeyindeki azalmayı takiben mast hücresi ve bazofillerde FcεRI ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir (62, 130). Omalizumab subkutan dokudan yavaşca emilir, ortalama 7-8 günde pik serum düzeyine ulaşır. Genellikle iyi tolere edilir. Omalizumabın etkinliği sadece otoimmün ürtikerde değil, fiziksel, kolinerjik ve diğer ürtiker formlarında da gösterilmiştir (131, 132). Hastaların % 80'inden fazlasında etkilidir. Küratif bir tedavi ajanı değildir, tedavi kesildikten sonra 10 hafta içinde relaps sık görülür. Bu durumda tekrar omalizumab başlanan hastaların % 90'ında ilk 4 hafta içinde kontrol sağlanabilmektedir (133). En sık gözlenen yan etkiler ishal, üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit ve baş ağrısıdır. Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyon ise en ciddi yan etkisidir (134-136). Omalizumab, yüksek doz antihistaminik tedavisine rağmen semptomları devam eden KÜ hastalarında onaylı, etkin ve güvenilir tek tedavi seçeneğidir.

Altı aylık kullanımlar sonrasında nüks gelişmesi halinde tekrar etkinlik kaybı olmadan kullanılabilir (133, 137).

2.6.3. Siklosporin

Siklosporin T hücre aktivasyonunu baskılayan bir kalsinörin inhibitörüdür. Etkinliğinde T hücre aracılı mekanizma ile siklosporinin bazofil ve mast hücre degranülasyonunu baskıladığı bilinmektedir (138-146). Siklosporin özellikle uzun süre kullanımda gelişebilecek yan etki riski nedeniyle, KİÜ tedavisinde oldukça etkili bir ajan olmasına rağmen; yalnızca antihistaminik ve omalizumabın herhangi bir dozuna karşı dirençli hastalığı olan hastalar için tavsiye edilir (1).

2.6.4. Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler ürtikerin hemen hemen tüm formları için etkilidir (35). Son tedavi kılavuzlarında, atakları kontrol etmek amacıyla 10 günü geçmeyecek şekilde tedavi önerilmektedir (1, 99). KÜ' de uzun süreli kullanımında tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle kısa süreli ve minimal etkin dozda kullanımı tavsiye edilmektedir (1) .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 11/08/2017 tarih ve E.44836 sayılı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun onayı alınarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar arasında yapıldı. Çalışma prospektif tek merkezli bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 29/09/2017 tarih ve TPF-17061 nolu kararı ile desteklendi.

3.1. Olgu Seçimi

Çalışmaya Etik Kurul onayı alındıktan sonra Ağustos 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, 40 KİÜ hastası ve 40 sağlıklı gönüllü; çalışma konusunda sözel ve yazılı olarak bilgilendirilerek onam formu alınarak çalışmaya dahil edildi. Altı haftadan uzun süren anjioödemle eşlik ettiği veya etmediği ürtiker KÜ olarak sınıflandırıldı. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (1) kılavuzuna göre indüklenabilir ürtiker nedenleri dışlanan hasta grubu KİÜ olarak kabul edildi.

Hastaların öncelikle ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde, hastalara ürtiker nedeni olabilecek şüpheli gıda, ilaç, inhalanlar, temas eden maddeler, fiziksel ajanlar, atopi, enfeksiyon hastalığı öyküsü, psikolojik stres ve sistemik bir hastalıkları olup olmadığı soruldu. Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi komorbiditelerin varlığı sorgulanarak kaydedildi. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, kan biyokimyası (karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri), antinükleer antikor, HBsAg, antiHBs, antiHCV, dışkıda parazit taraması, tam idrar analizi, kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4), tiroid stimulan hormon (TSH), anti tiroglobulin (anti TG), anti tiroid peroksidaz antikor (anti TPO), total IgE, spesifik IgE sonuçları hastaların dosya bilgilerinden kaydedildi. Diğer tüm nedenler dışlanıp, nedeni saptanamayan, ürtikeri tetikleyebilecek bulgusu olmayan, hastalar KİÜ olarak tanımlanarak çalışmaya alındı.

Kontrol grubu olarak kronik ve alerjik hastalık öyküsü olmayan 18 yaş ve üzeri 40 sağlıklı gönüllü alındı.

3.2. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

HLA antijenleri bakılması için EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak, kan örnekleri soğuk zincirde alınıp hemen – 80 °C'de donduruldu ve örnekler toplandıktan ve kanlar çözüldükten sonra DNA örnekleri izole edilmek üzere Ankara'da bulunan anlaşmalı olarak hizmet alımı yapılan bir laboratuvara gönderildi. RT-PCR tekniği ile çalışmamızdaki subtipler için ilk defa primer sentezlendi ve çalışıldı.

3.2.1. Kandan DNA İzolasyonu

80 olguya ait EDTA'lı tüpte bulunan kan örneklerinin izolasyonları ticari kit (Geneall Blood SV kit) yardımı ile gerçekleştirilmiştir. Üretici firmanın belirttiği şekilde DNA izolasyonu için aşağıdaki basamaklar sırası ile uygulanmıştır:

3.2.1.1. DNA İzolasyon Protokolü

- 1) Örnekler kitle birlikte sağlanan 200 µl lizis tamponunda (Buffer AL) süspanse edilmiştir. 20 µl proteinaz K eklenmiştir ve vortekslenerek karıştırılmıştır. Hücrenin lizise olması için 56 °C'ye ayarlı ısıtıcı blokta, eppendorf tüpleri içinde 10 dk inkübasyona bırakılmıştır.
- 2) Inkübasyonun ardından tüpler santrifüjde (CEN-MINI) kısa bir short-spin edilmiştir.
- 3) Örnekler, 200 µl "Etanol" eklenmiştir, 15 sn vorteks edilerek karıştırılmıştır ve sonra kısa santrifüjde short-spin edilmiştir.
- 4) Örnekler, kitin içinde bulunan, 2 ml'lik toplama tüpüne mikropipet yardımı ile aktarılmış ve "Geneall Type G spin kolon" hazırlanmıştır.
- 5) Kolonların kapakları kapatılarak, 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra kolonlar yeni 2 ml'lik toplama tüplerine yerleştirilmiştir. Süzüntü bulunan toplama tüpü atılmıştır.

- 6) Kolonların kapakları açılarak, kolonlara kitin içinde bulunan 600 µl yıkama tamponu (BW Tamponu) eklenmiştir. Kolonların kapakları kapatılarak 10.000 rpm'de, 1 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra kolonlar, kitin içinde bulunan, temiz 2 ml'lik toplama tüpüne yerleştirilmiştir ve süzüntü içeren kısım tüplerle birlikte atılmıştır.
- 7) Kolonların kapakları açılarak, içerilerine 700 µl yıkama tamponu (TW Tamponu) eklenmiştir. Kolonların kapakları kapatılarak 14.000 rpm'de 3 dk santrifüj edilmiştir.
- 8) Protokolün önerisi üzerine; steril 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerinin kapakları kesilerek yeni toplama tüpleri hazırlanmıştır. Kolonlar bu mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmiş ve süzüntü içeren eski toplama tüpleri atılmıştır. Mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmiş kolonlar, 14000 rpm'de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- 9) Santrifüj işleminden sonra kolonlar steril 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmiştir. Kolon kapakları açılarak içerilerine kitle birlikte sağlanan 100 µl elüsyon tamponu (AE Tamponu) eklenmiştir ve oda ısısında (15-25°C), 5 dk inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon işleminden sonra kolonlar 14.000 rpm'de, 1 dk santrifüj edilerek genomik DNA elde edilmiştir.
- 10) Elde edilen DNA örnekleri çalışmanın diğer aşamalarına kadar -20 °C'de saklanmıştır.

3.2.1.2. DNA Örneklerinin Konsantrasyonlarının ve Saflık Derecelerinin Belirlenmesi

Toplam 80 adet kan örneklerinden izole edilen DNA örneklerinin konsantrasyonları ve saflıkları, floresans yöntemle (Qubit) belirlenmiştir.

3.2.1.3. Qubit Assays

1. Deney tüplerini standartlar (protein ölçümü için 3 tane) için ve her örnek için 1 tüp ayarlanmıştır.

2. Örnek 1:200 oranında Qubit tamponunda seyrelterek Qubit çalışma çözeltisi hazırlanmıştır. Her standart ve örnek için 200 µL çalışma çözeltisi hazırlanmıştır.
3. Deney tüpleri tablo VI'ya göre hazırlanmıştır.

Tablo VI. Deney tüplerinin hazırlanması

	Standart Deney Tüpleri	Örnek Deney Tüpleri
Eklencek çalışma solüsyonu hacmi (2. adımdan)	190 µL	180–199 µL
Eklencek standart hacmi (kitten)	10 µL	—
Eklencek örnek miktarı	—	1–20 µL
Deney tüpündeki toplam hacim	200 µL	200 µL

* İnce-duvar, temiz (belirgin) 0.5 mL PCR tüpleri kullanılmıştır.

4. Tüm tüpler 2–3 saniye vortekslendi.
5. Tüpler oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi (Qubit Protein Assay için 15 dakika inkübe edilmiştir).
6. Tüpler Qubit 2.0 Fluorometer'e yerleştirildi ve okumaları yapıldı.

3.2.2. HLA SSP Typing Kiti (ROSE cat no: 800 118)

SSP Typing kiti PCR tekniğini kullanarak DNA dan HLA-A, B, C, DRB ve DQB alellerinin tanımlanmasını sağlamaktadır. Aleller spesifik dizayn edilen primerler ile kararlı DNA polimerazlar sayesinde ilgili alelin tespiti yapılmıştır.

HLA sınıf I genler A (24 primer çifti), B (48 primer çifti), C (16 primer çifti) ve sınıf II genler DQB (8 primer çifti), DRB1 (21 primer çifti), DRB3 (1 primer çifti), DRB4 (1 primer çifti), DRB5 (1 primer çifti) olarak tasarlanmıştır.

3.2.3. Kitin Çalışıldığı Cihaz ve Malzemeler

3.2.3.1. PCR

- Taq-DNA polymerase (5 U/ μ l),
- Thermal cycler (BIO-GENER GT9612T)
- Otomatik pipetler
- Vortex
- Santrifüj
- Distile su

3.2.3.2. Jel Elektroforezi

- Agaroz
- Elektroforez cihazı
- Otomatik pipetler
- Ethidium bromide (10mg/ml)
- DNA ladder (100-1000 bp marker) (GENEDİREX)
- 1x TBE tamponu
- UV görüntüleyici sistem

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 18 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılım kriterleri olarak Kolmogrov-Smirnov, değişim katsayısı, çarpıklık-basıklık değerlerine bakılarak değerlendirildi; tanımlayıcı verilerden kategorik olanlar sayı ve yüzde ile verildi. Sürekli verilerden normal dağılıma uyanların ortalama $\pm$ standart sapması verildi. Hastalık ile aleller arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Fisher ki-kare testi ve Yates düzeltmeli ki-kare testi ile analiz edildi. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 KIÜ hastasının 12'si erkek , 28'i kadın; 40 sağlıklı gönüllünün 16'sı erkek, 24'ü kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Hasta grubunun yaş ortalaması $36,80 \pm 9,48$; sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması $28,28 \pm 6,95$ olup gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$).

KIÜ olan hastaların ortalama hastalık süresi $51,23 \pm 62,16$ ay ($4,26 \pm 5,18$ yıl) saptandı. Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı $32,2 \pm 10,2$ saptandı.

Çalışma gruplarının demografik özellikleri tablo VII' de gösterilmektedir.

Tablo VII. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

		Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)
Cinsiyet	Kadın	28 (% 70)	24 (% 60)
	Erkek	12 (% 30)	16 (% 40)
Yaş ortalaması		$36,80 \pm 9,48$	$28,28 \pm 6,95$
Hastalık başlangıç yaşı		$32,2 \pm 10,2$	-
Hastalık süresi (yıl)		$4,26 \pm 5,18$	-
Komorbidite	DM	2 (% 5)	-
	HT	4 (% 10)	-
TPO-IgG		6 (% 15)	-

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasındaki HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB, HLA-DRB alel profillerinin prevalansı ile ilgili karşılaştırmalı sonuçlar tablo VIII’de gösterilmektedir. HLA-A hasta grubunda 6 (% 15), kontrol grubunda 14 (% 35) kişide pozitif saptandı. İki grup karşılaştırıldığında kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,039$). HLA-DRB1 hasta grubunda % 32,5; kontrol grubunda % 17,5 oranında pozitif saptandı, fakat iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo VIII. HLA Sınıf I ve Sınıf II antijenlerin hasta ve kontrol grubundaki sıklığı

HLA antijenler	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p	OR	CI (% 95)
HLA-A	6 (% 15)	14 (% 35)	0,039*	0,328	0,111-0,969
HLA-B	3 (% 7,5)	3 (% 7,5)	1,000	1,000	0,189-5,28
HLA-C	1 (% 2,5)	1 (% 2,5)	1,000	1,000	0,06-16,562
HLA-DQB	9 (% 22,5)	9 (% 22,5)	0,998	1,000	0,35-2,856
HLA-DRB1	13 (% 32,5)	7 (% 17,5)	0,121	2,270	0,794-6,488
HLA-DRB2	0	0	-	-	-
HLA-DRB3	2 (% 5)	2 (% 5)	1,000	1,000	0,134-7,47
HLA-DRB4	1 (% 2,5)	2 (% 5)	0,556	0,487	0,042-5,599
HLA-DRB5	2 (% 5)	2 (% 5)	0,692	1,000	0,134-7,47

İki grup arasında HLA-A alellerinin fenotipleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo IX’da HLA-A alellerinin fenotip sıklığı gösterilmektedir.

Tablo IX. HLA-A alellerinin fenotip sıklığı

HLA antijen	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p	OR	CI (% 95)
A*01	2 (% 5)	2 (% 5)	1,000	1,000	0,134-7,47
A*02	0	0	-	-	-
A*03	1 (% 2,5)	6 (% 15)	0,108	0,145	0,017-1,268
A*11	0	0	-	-	-
A*12	0	0	-	-	-
A*24	1 (% 2,5)	1 (% 2,5)	1,000	1,000	0,06-16,562
A*29	0	0	-	-	-
A*30	0	2 (% 5)	1,000	-	-
A*33	1 (% 2,5)	1 (% 2,5)	1,000	1,000	0,06-16,562
A*74	0	0	1,000	1,000	0,134-7,47

Tablo X’da iki grup arasında bakılan HLA-DQB alellerinin fenotip sıklığı gösterilmektedir. HLA-DQB alel fenotip sıklığı arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo X. HLA-DQB alellerinin fenotip sıklığı

HLA antijen	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p	OR	CI (% 95)
DQB1*02	1 (% 2,5)	2 (% 5)	0,556	0,487	0,042-5,599
DQB1*0302	3 (% 7,5)	2 (% 5)	0,644	1,541	0,243-9,754
DQB1*05	1 (% 2,5)	0	1,000	-	-
DQB1*0609	0	2 (% 5)	0,494	-	-

HLA-DRB1 alt grup fenotipleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda HLA-DRB1*01 daha yüksek oranda saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Tablo XI’de HLA-DRB1 alellerinin fenotip sıklığı gösterilmektedir.

Tablo XI. HLA-DRB1 alellerinin fenotip sıklığı

HLA antijen	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	p	OR	CI (% 95)
DRB1*01	5 (% 12,5)	2 (% 5)	0,432	2,714	0,494-14,901
DRB1*04	0	0	-	-	-
DRB1*07	2 (% 5)	1 (% 2,5)	1,000	1,000	0,06-16,562
DRB1*0901	1 (% 2,5)	1 (% 2,5)	0,556	2,053	0,179-23,589
DRB1*10	0	0	-	-	-
DRB1*11	0	0	-	-	-
DRB1*12	1 (% 2,5)	0	1,000	-	-
DRB1*1302	2 (% 5)	1 (% 2,5)	0,556	2,053	0,179-23,589
DRB1*14	0	1 (% 2,5)	1,000	-	-
DRB1*15	0	0	-	-	-

5. TARTIŞMA

Kronik ürtiker lezyonların en az 6 hafta süreyle görüldüğü ürtiker tipidir (1). Prevelansı yaklaşık % 0,5-1 arasında olan KÜ, genellikle erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte, kadınlar erkeklerden iki kat daha sık etkilenmektedir (15). Bizim çalışmamızda 40 KİÜ hastasının 12'si erkek , 28'i kadın olup literatür ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak (ortalama hastalık başlangıç yaşı $32,2 \pm 10,2$ yıl ; hastalık süresi $4,26 \pm 5,18$ yıl) hastalık genellikle yaşamın üçüncü-beşinci dekadlarında başlar ve hastalık süresi genellikle 2-5 yıl arasında değişir. Tetikleyici ajanın tespit edilemediği hastalarda, bir yılda spontan remisyon oranı % 30-50 arasındadır (15, 20, 21). Ancak semptomlar hastaların yaklaşık beşte birinde beş yıldan daha uzun sürer. Kronik ürtiker hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkiler ve sosyo-ekonomik sorunlara yol açabilmektedir. Günümüzde etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış olan kronik ürtikerli hastaların yaklaşık % 80'inde herhangi bir etiyolojik neden bulanamamaktadır (1-3). Etiyolojiye yönelik yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık üçte birinde otoimmünite sorumlu tutulmaktadır (1, 3, 5).

Bazı çalışmalarda immün yanıtların başlatılması sırasında HLA alellerinin kronik ürtiker patogeneziinde rol oynayabileceği hipotezi desteklenmektedir (147). Kronik ürtiker ile HLA sınıf II antijenlerinden HLA-DR ve HLA-DQ alelleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda bazı HLA alellerinin ürtikerden sorumlu olabileceği, bazı alellerin ise koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (148). Diğer taraftan hâlâ spesifik HLA alelleri ve tanımlanmış kronik ürtiker alt tipleri arasında bir ilişki yoktur (149). Biz de çalışmamızda HLA sınıf I ve II alelleri ile kronik spontan ürtikerin immün patogenezi arasındaki ilişkiyi araştırdık ve literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırdık.

HLA sınıf I antijenlerinin karşılaştırıldığı, Bozek ve ark. (150)'nın yaptığı bir çalışmada HLA-A ve alt grup alellerinden HLA-A33 kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırayla $p < 0,01$ ve $p < 0,01$). Aydoğan ve ark.(151) ise HLA-A24 alelini kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptamıştır ($p = 0,03$). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HLA-A kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,039$). Odds oranının düşük olması HLA-A'nın hasta grubunda pozitif bulunma olasılığını azaltması nedeniyle koruyucu alel olabileceğini göstermektedir ($OR = 0,328$). Fakat bakılan HLA-A'nın alt alellerinde (A*01, A*02, A*03, A*11, A*12, A*24, A*29, A*30, A*33,

A*74) iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamaması bizim çalışma grubunda başka bir alelin hastalıktan koruyucu olabileceğini düşündürmüştür ($p > 0,05$).

HLA-B ile yapılmış olan Bozek ve ark.'nın çalışmasında HLA-B ve HLA-B44 hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırayla $p < 0,01$ ve $p < 0,0001$). Benzer şekilde Çoban ve ark. (149)'nın yaptığı Türkiye'deki çalışmada da HLA-B44 aleli; Calamita ve ark. (152)'nin yaptığı çalışmada ise HLA-B50 aleli kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırayla $p = 0,033$ ve $OR = 2,96$). Calamita ve ark. (153)'nin yaptığı başka bir çalışmada anti-TPO antikorları pozitif KİÜ'li hastalarda ise HLA-B14 prevalansını daha fazla saptamıştır ($OR = 10,43$). Türkiye'de yapılan bir diğer çalışma olan Aydoğan ve ark. ise Bw4 alelini hasta grubunda anlamlı bulmuştur ($p = 0,003$). Bizim çalışmamızda ise HLA-B sıklığı hasta ve kontrol grubunda benzer saptandı ($p > 0,05$).

HLA sınıf II antijenlerin araştırıldığı çalışmalarda özellikle HLA-DRB1*04 aleli hasta grubunda anlamlı saptanmıştır. Bozek ve ark ile Öztaş ve ark. (147)'nin yaptığı çalışmada DRB1*04 aleli; O'donnell ve ark. (154)'nin yaptığı çalışmada da hem HLA-DRB1*04 hem de ilişkili aleli HLA-DQB1*0302 (DQ8), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik idiyopatik hasta grubunda anlamlı bulunmuştur (sırayla $p < 0,001$, $p < 0,05$, $p = 2 \times 10^{-5}$ ve $p = 2 \times 10^{-4}$). Benzer şekilde Chen ve ark. (155) HLA-DRB1*12 ve HLA-DRB1*0901 alellerini KİÜ hastalarında daha yüksek saptamışlardır (sırayla $p = 0,006$ ve $p = 0,017$). Çoban ve ark. ise KİÜ grubunda HLA-DRB1*01 ve HLA-DRB1*15 alellerini predominant olarak bulmuştur (sırayla $p = 0,033$ ve $p = 0,033$). HLA-DRB1*15 aleli bu çalışmada KİÜ hasta grubunda predominant alel olarak saptanmasına rağmen O'donnell ve ark.'nin yaptığı çalışmada önemli ölçüde daha az saptanmıştır ($p = 0,03$). Yapılan birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da DRB1 aleli KİÜ grubunda daha fazla saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). HLA-DRB1*04 ise hasta ve kontrol grubunda saptanmadı.

HLA sınıf II antijenlerinden biri olan HLA DQ1 Aydoğan ve ark.'nin yaptığı çalışmada hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ($p = 0,001$).

HLA-DQB1*06 (DQ6) aleli O'donnell ve ark.'nin çalışmasında; HLA-DQB1*05 aleli ise Chen ve ark.'nin yaptığı çalışmada kronik idiyopatik hasta grubunda önemli ölçüde daha az saptanmıştır (sırayla $p = 0,03$ ve $p = 0,01$).

Tüm bu çalışmalar topluca değerlendirildiğinde farklı etnik kökenlerde farklı sonuçlar tespit edilmiştir. HLA-B14, HLA-Bw4, HLA-B44, HLA-B50, HLA-DQ1, HLA-

DQB1*0302, HLA-DR13, HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*0901, HLA-DRB1*12 alelleri KİÜ grubunda; HLA-A24, HLA-A33, HLA-DQB1*05, HLA-DQB1*06, kontrol grubunda; HLA-DRB1*15 ise bir çalışmada KİÜ grubunda bir çalışmada kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda HLA-A kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu da bize HLA-A'nın hastalıktan koruyucu alel olabileceğini göstermektedir. HLA-DRB1 de anlamlı olmasa da KİÜ hasta grubunda daha yüksek oranda saptandı. Daha fazla hasta sayısı içeren epidemiyolojik çalışmalar yapılarak HLA-DRB1 alelinin hastalığa etkisi gösterilebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik idiyopatik ürtiker etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış fakat sık görülen ve hastaların yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır.

Hastalık genellikle yaşamın üçüncü-beşinci dekadlarında başlar ve hastalık süresi genellikle 2-5 yıl arasında değişir. Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir.

Çalışmamıza 40 kronik idiyopatik ürtiker hastası ve 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 80 kişi alındı. Çalışmaya alınan 40 KiÜ hastasının 12'si erkek , 28'i kadın; 40 sağlıklı gönüllünün 16'sı erkek, 24'ü kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı $32,2 \pm 10,2$ saptandı. Hastaların ortalama hastalık süresi $4,26 \pm 5,18$ yıl saptandı.

Çalışmamızda HLA-A kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p = 0,039$). Bu da bize HLA-A'nın kronik idiyopatik ürtikere karşı koruyucu alel olabileceğini düşündürmektedir.

Bakılan diğer aleller olan HLA-B, HLA-C, HLA-DQB (ve alt alelleri DQB1*02, DQB1*0302, DQB1*05, DQB1*0609), HLA-DRB1 (ve alt alelleri DRB1*01, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*0901, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*1302, DRB1*14, DRB1*15), HLA-DRB2, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5 ile hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. HLA-DRB1 anlamlı olmasa da hasta grubunda daha yüksek saptandı.

Genomdaki en polimorfik genler olan HLA genlerinin ayrıca kodominant kalıtım göstermesi ve bu genlerdeki mutasyonların devam ediyor olması nedeniyle toplumdaki bireyler arasında yüksek derecede çeşitlilik göstermektedir. Etnik ve çevresel faktörlerin bölgesel farklılık göstermesi nedeniyle yaptığımız bu çalışma ve daha önce yapılan literatürdeki diğer çalışmalar farklı HLA alellerinin koruyucu yada hastalık nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Bu antijenlerin kronik idiyopatik ürtikere doğrudan katkısını doğrulamak için; aile çalışmaları dahil tüm HLA sınıflarını içeren fenotipik ve genotipik analizlerle, daha geniş serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar aracılığıyla, kronik idiyopatik ürtikerin etyopatogenezi daha iyi anlamak mümkün olacaktır. Hastalığın prognozu ve tedavisi ile ilgili yeni araştırma alanlarının ortaya çıkmasına imkan sağlayacaktır.

7. ÖZET

Amaç-Hipotez: Ürtiker, patogenezinde mast hücrelerin rol aldığı; üst ve orta dermisi tutan, değişik büyüklüklerde eritemli, ödemli, kaşıntılı papül ve plaklardan oluşan, kutanöz vasküler bir reaksiyondur. Akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılan ürtikerin; kronik formunda hastaların yaklaşık % 80’inde neden saptanamamaktadır. Otoimmün kökeni olduğu düşünülen kronik idiyopatik ürtikerin bazı HLA alelleri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda kronik idiyopatik ürtiker hastalarında, hastalık ile ilişkili olabilecek HLA antijeni olup olmadığının saptanması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, 40 kronik idiyopatik ürtiker hastası ve 40 sağlıklı gönüllü alındı. HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB, HLA-DRB antijenleri ve bazı alelleri çalışıldı. Bulgular SPSS 18’e kaydedilerek istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 40 kronik idiyopatik ürtiker hastasının 12’si erkek , 28’i kadın; 40 sağlıklı gönüllünün 16’sı erkek, 24’ü kadındı ($p > 0,05$). Hasta grubunun yaş ortalaması $36,80 \pm 9,48$; sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması $28,28 \pm 6,95$ saptandı ($p < 0,001$). Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı $32,2 \pm 10,2$; ortalama hastalık süresi $4,26 \pm 5,18$ yıl saptandı. HLA-A hasta grubunda 6 (%15); kontrol grubunda 14 (%35) olarak saptandı ($p = 0,039$ OR= 0,328 % 95 CI: 0,111-0,969). İstatistiksel olarak HLA-A kontrol grubunda anlamlı kabul edildi. HLA-DRB1 hasta grubunda 13 (% 32,5), kontrol grubunda 7 (% 17,5) hastada saptanmasına rağmen anlamlı değildi.

Sonuç: Bizim çalışmamızın sonuçları kronik idiyopatik ürtiker hastalarında HLA-A antijenin hastalıktan koruyucu alel olabileceği, HLA-DRB1’in de hastalığa yatkınlık sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Ürtiker, Kronik idiyopatik ürtiker, HLA antijenler

8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Objective- hypotesis: Urticaria is a cutaneous vascular reaction consisting of erythematous, edematous, itchy papules and plaques of different sizes, which mast cells play a role in the pathogenesis of the disease. Urticaria divided into two as acute and chronic; etiology of 80 % of patients in the chronic idiopathic urticaria form can not be detected. Chronic idiopathic urticaria, which is thought to have autoimmune origin, has been shown to be associated with some HLA alleles. In our study, it was aimed to determine whether there are HLA antigens that may be related to the disease in patients with chronic idiopathic urticaria.

Methods: 40 chronic idiopathic urticaria patients and 40 healthy volunteers aged 18 years and older who applied to Adnan Menderes University Immunology and Allergy Outpatient Clinic were included in our study. HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQB, HLA-DRB antigens and some alleles were studied. Results were recorded by SPSS 18 and statistical analyzes were performed.

Results: 12 patients of chronic idiopathic urticaria group were male and 28 were female; 16 healthy volunteers were male and 24 were female ($p > 0,05$). The mean age of the patient group was $36,80 \pm 9,48$; the mean age of healthy volunteers was $28,28 \pm 6,95$ ($p < 0,001$). The mean age at onset of patients was $32,2 \pm 10,2$; mean disease duration was $4,26 \pm 5,18$ years. It was found that HLA-A, 6 (15 %) in the patient group; 14 (35 %) in the control group ($p = 0,039$ OR= 0,332 95 % CI: 0,11-0,969). HLA-A was considered statistically significant in the control group. It was found that HLA-DRB1, 13 (32,5 %) in the patient group; 7 (17,5 %) in the control group but was not significant.

Conclusion: The results of our study suggest that HLA-A antigen may be a protective allele in patients with chronic idiopathic urticaria while HLA-DRB1 may be a predisposing allele of disease.

Key words: Urticaria, Chronic idiopathic urticaria, HLA antigens

9. KAYNAKLAR

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73(7): 1393-1414.
2. Kocatürk E, Aktan Ş, Atakan N, Başkan E, Erdem T, Koca R, Şavk E, Taşkapan O, Utaş S. The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria - *Turkderm* 2016; 50(3): 82-98.
3. İşçimen A, Göksügür N. Ürtiker ve anjioödem-I etiyoloji ve patogenez. *Dermatose* 2002; 1: 43-51.
4. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(1): 33-52.
5. Greaves MW. Pathology and classification of urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(1): 1-9.
6. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(3): 196-205.
7. Philpott H, Kette F, Hissaria P, Gillis D, Smith W. Chronic urticaria: the autoimmune paradigm. *Internal medicine journal* 2008; 38(11): 852-857.
8. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy* 2009; 39(6): 777-787.
9. Aydoğan K, Başkan EB, Tunalı Ş. Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda sınıf I ve sınıf II HLA antiijenlerinin incelenmesi. *Türkderm* 2002; 36: 34-3.

10. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Barr RM, Winkelmann RK, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: New evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clinical & Experimental Allergy* 1994; 24(7): 624-627.
11. Bateman T. A practical synopsis of cutaneous diseases: According to the arrangement of Dr. Willan. In: Thomson AT (ed). Longman, Hurst, Rees, Orme, Brown 1829.
12. Greaves, MW. Chronic urticaria. *New England Journal of Medicine* 1995; 332(26): 1767-1772.
13. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton's allergy: principles and practice 2003; 2: 1537-1558.
14. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, García Abujeta JL, Gonzalo MA, Lleonart R, Martínez Cócera C, Rodríguez A, Ferrer M. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14(3): 214-20.
15. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clinical and experimental dermatology* 2010; 35(8): 869-873.
16. Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991; 25(1): 166-176.
17. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *British Journal of Dermatology* 1969; 81(8): 588-597.
18. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2009; 103(6): 496-501.
19. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(Suppl 2): 21-6.
20. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *British Journal of Dermatology* 1981; 104(4): 369-381.

21. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria—which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2007; 5(1): 22-27.
22. Henz BM. Urticaria: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E (Eds.). Springer Science & Business Media 2012.
23. Greaves M. Chronic urticaria. *Journal of Allergy and clinical immunology* 2000; 105(4): 664-672.
24. Nebiolo F, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A, Castiglioni G, Guida G, Badiu I, Pizzimenti S, Mietta S, Ferrero N, Rolla G. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2009; 103(5): 407-410.
25. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *The Journal of dermatology* 2007; 34(5): 294-301.
26. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48(3): 409-416.
27. Kulp-Shorten CL, Callen JP. Urticaria, angioedema, and rheumatologic disease. *Rheumatic Disease Clinics* 1996; 22(1): 95-115.
28. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59(8): 869-873.
29. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CE, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report 1. *Allergy* 2011; 66.3: 317-330.
30. Dice JP. Physical urticaria. *Immunology and Allergy Clinics* 2004; 24(2): 225-246.
31. Abajian M, Młynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Current allergy and asthma reports* 2012; 12(4): 281-287.

32. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52(5): 504-13.
33. Fleischer M, Grabbe J. Physical urticaria. *Hautarzt* 2004; 55(4): 344-9.
34. Lang DM, Hsieh FH, Bernstein JA. Contemporary approaches to the diagnosis and management of physical urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2013; 111(4): 235-241.
35. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer M. Urticaria and angioedema. *Dermatology*. 3rd Ed. Elsevier 2012: 291-306.
36. Champion R. Urticaria: then and now. *British Journal of Dermatology* 1988; 119(4): 427-436.
37. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(6): 909-20; 921-2.
38. Soter NA, Kaplan AP. Urticaria and angioedema, *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill 2003: 1129-39.
39. Önder M, Taşkan O. Ürtiker ve serum hastalığı. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed.ler). *Dermatoloji. Üçüncü baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri* 2008: 255-63.
40. Black AK, Champion RH. Urticaria. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*, 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications: 1998; 2113-2139.
41. Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Vibratory angioedema. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128(6-7): 750-2.
42. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf W. *Dermatology*. Second edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000; 431-456.
43. Kim JE, Jung KH, Cho HH, Kang H, Park YM, Park HJ, Lee JY. The significance of hypersensitivity to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria: cholinergic urticaria may have different subtypes. *International journal of dermatology* 2015; 54(7): 771-777.
44. Moore-Robinson M, Warin RP. Some Clinical Aspects of Cholinergic Urticaria. *British Journal of Dermatology* 1968; 80(12): 794-799.

45. Hirschmann JV, Lawlor F, English JS, Louback JB, Winkelmann RK, Greaves MW. Cholinergic urticaria: a clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1987; 123: 462-467.
46. Kaplan AP, Banov C. Urticaria and angioedema. *J S C Med Assoc* 2000; 96(5): 232-3.
47. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinét JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology* 1997; 99(4): 461-465.
48. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Current opinion in immunology* 2008; 20(6): 709-716.
49. Nichols KM, Cook-Bolden FE. Allergic skin disease: major highlights and recent advances. *Medical Clinics* 2009; 93(6): 1211-1224.
50. Lang DM. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 10-6.
51. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, Kobza Black A, Welsh KI, Greaves MW. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140(5): 853-8.
52. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract* 2014: 674-709.
53. Hide M, Francis DM, Grattan C, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *New England Journal of Medicine*. 1993; 328(22): 1599-1604.
54. Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- α among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014; 28(4): 469-474.
55. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Archives of dermatology* 1997; 133(8): 1003-1008.

56. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1986; 83(12): 4464-4468.
57. Füreder W, Agis H, Willheim M, Bankl HC, Maier U, Kishi K, Müller MR, Czerwenka K, Radaszkiewicz T, Butterfield JH, Klappacher GW, Sperr WR, Oppermann M, Lechner K, Valent P. Differential expression of complement receptors on human basophils and mast cells. Evidence for mast cell heterogeneity and CD88/C5aR expression on skin mast cells. *The Journal of Immunology* 1995; 155(6): 3152-3160.
58. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology* 1999; 104(1): 169-172.
59. Mitchell RN, Kumar V. *Immün Bozukluklar*. Robbins Temel Patoloji, 7th Edition: Nobel Tıp Kitabevleri 2003: 103-164.
60. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Research* 2017; 6.
61. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta dermato-venereologica* 2007; 87(3): 196-205.
62. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; 122(3): 569-573.
63. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 2 volumes. Transplantation 2008; 85(654).
64. Atkins PC, Schwartz LB, Adkinson NF, von Allmen C, Valenzano M, Zweiman B. In vivo antigen-induced cutaneous mediator release: simultaneous comparisons of histamine, tryptase, and prostaglandin D2 release and the effect of oral corticosteroid administration. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 360-70.
65. Grattan C.E, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 46(5): 645-660.

66. Greaves MW, Plummer VM, McLaughlan P, Stanworth DR. Serum and cell bound IgE in chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy* 1974; 4(3): 265-271.
67. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology* 1998; 102(4): 651-658.
68. Lourenço FD, Azor MH, Santos JC, Prearo E, Maruta CW, Rivitti EA, Duarte AJ, Sato MN. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *Br J Dermatol* 2008; 158:979-986.
69. Kaplan AP. Urticaria and Angioedema. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th. ed. New York: The McGraw Hill Companies: 2012.
70. Leung DY, Diaz LA, DeLeo V, Soter NA. Allergic and immunologic skin disorders. *Jama* 1997; 278(22): 1914-1923.
71. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Lbradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *British Journal of Dermatology* 1986; 114(5): 583-590.
72. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *Journal of Investigative Dermatology* 1988; 90(2): 213-217.
73. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy* 1991; 21(6): 695-704.
74. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschläger M, Kinet JP, Stingl G. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *The Journal of clinical investigation* 1995; 96(6): 2606-2612.

75. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, Winkelmann RK, Greaves MW, Barr RM. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *Journal of investigative dermatology* 1996; 106(5): 1001-1006.
76. Kermani F, Niimi N, Francis DM, O'Donnell B, Black AK, Greaves MW, Barr RM, Hafizi S, Yacoub M. Characterization of a novel mast cell-specific histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria (CIU). *Journal of Investigative Dermatology* 1995; 3(105): 452.
77. Sun L, Erxun K, Li J, Yang J, Han C. Correlations between anti-mast cell autoantibodies and chronic idiopathic urticaria. *Annals of dermatology* 2014; 26(2): 145-149.
78. Vena GA, Cassano N, Marzano AV, Asero R. The role of platelets in chronic urticaria. *International archives of allergy and immunology* 2016; 169(2): 71-79.
79. Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Internal and emergency medicine* 2010; 5(2): 97-101.
80. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2008; 63(2): 176-180.
81. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, Hide M. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010; 65(5): 649-656.
82. Razin E, Marx G. Thrombin-induced degranulation of cultured bone marrow-derived mast cells. *The Journal of Immunology* 1984; 133(6): 3282-3285.
83. Dugina TN, Kiseleva EV, Glusa E, Strukova SM. Activation of mast cells induced by agonists of proteinase-activated receptors under normal conditions and during acute inflammation in rats. *European journal of pharmacology* 2003; 471(2): 141-147.
84. Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clinical & Experimental Allergy* 2011; 41(10): 1386-1391.

85. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clinical & Experimental Allergy* 2010; 40(6): 875-881.
86. Arshi S, Babaie D, Nabavi M, Tebianian M, Ghalehbaghi B, Jalali F, Ahmadvand A, Gholami R. Circulating level of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in patients with chronic urticaria. *International journal of dermatology* 2014; 53(12): e561-e566.
87. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *Journal of allergy and clinical immunology* 2012; 129(5): 1307-1313.
88. Horton R, Gibson R, Coggill P, Miretti M, Allcock RJ, Almeida J, Forbes S, Gilbert JG, Halls K, Harrow JL, Hart E, Howe K, Jackson DK, Palmer S, Roberts AN, Sims S, Stewart CA, Traherne JA, Trevanion S, Wilming L, Rogers J, de Jong PJ, Elliott JF, Sawcer S, Todd JA, Trowsdale J, Beck S. Variation analysis and gene annotation of eight MHC haplotypes: the MHC Haplotype Project. *Immunogenetics* 2008; 60(1): 1-18.
89. Harari A, Cellerai C, Bellutti Enders F, Köstler J, Codarri L, Tapia G, Boyman O, Castro E, Gaudieri S, James I, John M, Wagner R, Mallal S, Pantaleo G. Skewed association of polyfunctional antigen-specific CD8 T cell populations with HLA-B genotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007; 104(41): 16233-16238.
90. McDevitt H. The discovery of linkage between the MHC and genetic control of the immune response. *Immunological reviews* 2002; 185(1): 78-85.
91. Trowsdale J. The MHC, disease and selection. *Immunol Lett* 2011; 137(1-2): 1-8.
92. Pross S. Major Histocompatibility Complex. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*: Elsevier 2007: 1-7.
93. Schulze MS, Wucherpfennig KW. The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway. *Current opinion in immunology* 2012; 24(1): 105-111.
94. Nepom GT. MHC and autoimmune diseases. *Immunol Ser* 1993; 59: 143-64.

95. Thorsby E. Invited anniversary review: HLA associated diseases. *Hum Immunol* 1997; 53(1): 1-11.
96. Kruger-Krasagakes S, Czarnetzki BM. Cytokine secretion by human mast cells. *Exp Dermatol* 1995; 4(4 Pt 2): 250-4.
97. Riboldi P, Asero R, Tedeschi A, Gerosa M, Meroni PL. Chronic urticaria: new immunologic aspects. *Isr Med Assoc J* 2002; 4(11 Suppl): 872-3.
98. Abbas A, Litchman A. Immunological tolerance and autoimmunity self-nonsel discrimination in the immune system and its failure. In: *Basic immunology functions and disorders of the immune system*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009: 173-87.
99. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2013; 11(10): 971-978.
100. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 133(5): 1270-1277.
101. Çam Ö, Altunay İK, Köşlü A. Kronik ürtikerli hastalarda fiziksel ürtiker sıklığı. *Turkderm* 2002; 36(1): 30-33
102. Hide M, Hiragun M, Hiragun T. Diagnostic tests for urticaria. *Immunology and Allergy Clinics* 2014; 34(1): 53-72.
103. Karaduman A. Fiziksel ürtikerler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008; 1(1): 20-6.
104. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Metz M, Młynek A, Maurer M. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias—EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64(12): 1715-1721.

105. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunology and Allergy Clinics* 2014; 34(1): 73-88.
106. Hide M, Hiragun T. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of urticaria in comparison with other countries. *Allergology International* 2012; 61(4): 517-527.
107. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clinical & Experimental Allergy* 2007; 37(5): 631-650.
108. Giménez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015; 29(S3): 3-11.
109. Chow SK. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. *Asia Pacific Allergy* 2012; 2(2): 149-160.
110. Marzano A, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 2015; 150(1): 41-50.
111. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD, Lachmann HJ, Lipsker D, Navarini AA, Simon A, Traidl-Hoffmann C, Maurer M. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012; 67(12): 1465-1474.
112. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013; 68(6): 816-819.
113. 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(6): 777-780.
114. Stull D, McBride D, Georgiou P, Zuberbier T, Grattan C, Balp MM. Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative. *Allergy* 2014; 69(Suppl 99): 317.
115. Schaefer P. Urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2011; 83(9): 1078-1084.

116. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009; 64(4): 605-612.
117. Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M. Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients. *British Journal of Dermatology* 2007; 157(4): 803-804.
118. Erkılnç AC. Ürtiker ve Antihistaminler. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics* 2015; 8(1): 67-75.
119. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2013; 14(18): 2511-2519.
120. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1088-91.
121. Grant JA, Bernstein DI, Buckley CE, Chu T, Fox RW, Rocklin RE, Schoenwetter WF, Spector SL, Stafford CT, Stroh JE Jr, Karpenter KM. Double-blind comparison of terfenadine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1988; 81(3): 574-579.
122. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Annals of Pharmacotherapy* 1996; 30(10): 1075-1079.
123. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(1): 105-16.
124. Simon FER, Simons KJ. H 1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organization Journal* 2008; 1(9): 145.
125. Zuberbier T, Henz BM, Greaves MW, Juhlin L, Merk H, Stingl G. Management of urticaria: a consensus report. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, Elsevier 2001: 128-131.

126. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, Liao Y, Varghese ST, Georges G. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005; 94(6): 662-669.
127. Ortonne JP, Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria. *American journal of clinical dermatology* 2007; 8(1): 37-42.
128. Utaş S. Kronik İdiyopatik Ürtikerde Tedavi Prensipleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics* 2012; 5(2): 11-15.
129. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 135(2): 337-342.
130. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2007; 99(2): 190-193.
131. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, Rosén K. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 132(1): 101-109.
132. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Ruëff F, Schäkel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, Staubach P. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 128(1): 202-209.
133. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA dermatology* 2014; 150(3): 288-290.
134. Erdem T. Omalizumab. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014; 7: 102-107.
135. Segal M, Stokes JR, Casale TB. Anti-immunoglobulin E therapy. *WAO Journal* 2008; 1(10): 174-83.

136. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, Rosén K. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of Investigative Dermatology* 2015; 135(1): 67-75.
137. Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016; 30: 25-32.
138. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy, asthma & immunology research* 2012; 4(6): 326-331.
139. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, Marone G. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *Journal of investigative dermatology* 1992; 98(5).
140. Grattan C, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *British Journal of Dermatology* 2000; 143(2): 365-372.
141. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 55(4): 705-709.
142. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatric dermatology* 2009; 26(4): 409-413.
143. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, Verna N, Ramondo S, Paolini F, Caruso R, Schiavone C, Masci S, Santucci B, Paganelli R, Conti P. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. in *Allergy and Asthma Proceedings*, OceanSide Publications 2003: 285.
144. Başkan EB, Tunalı S, Türker T, Sarıcaoğlu H. Comparison of short-and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *The Journal of dermatological treatment* 2004; 15(3): 164-168.

145. Trojan TD, Khan DA. Calcineurin inhibitors in chronic urticaria. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2012; 12(4): 412-420.
146. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010; 65(11): 1478-1482.
147. Öztaş P, Önder M, Gönen S, Öztaş MO, Söylemezoğlu O. Is there any relationship between human leucocyte antigen class II and chronic urticaria? (Chronic urticaria and HLA class II). *Yonsei Medical Journal* 2004; 45(3): 392-395.
148. Haas N, Iwen W, Grabbe J, Uchanska-Ziegler B, Czarnetzki BM. MHC class II antigen expression is increased in different forms of urticaria. *International archives of allergy and immunology* 1996; 109(2): 177-182.
149. Coban M, Erdem T, Ozdemir S, Pirim I, Atasoy M, Ikbali M. HLA class I and class II genotyping in patients with chronic urticaria. *International archives of allergy and immunology* 2008; 147(2): 135-139.
150. Bozek A, Krajewska J, Filipowska B, Polanska J, Rachowska R, Grzanka A, Jarzab J. HLA status in patients with chronic spontaneous urticaria. *International archives of allergy and immunology* 2010; 153(4): 419-423.
151. Aydoğan K, Karadoğan SK, Akdağ I, Tunalı S. HLA class I and class II antigens in Turkish patients with chronic ordinary urticaria. *Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology* 2006; 31(3): 424-429.
152. Calamita Z, Pelá Calamita AB. Chronic spontaneous urticaria: epidemiological characteristics focusing on the histocompatibility profile and presence of antibodies. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)* 2013; 12(1): 8-11.
153. Calamita Z, Bronhara Pelá Calamita A. HLA in patients with chronic spontaneous urticaria who are positive for anti-thyroid antibodies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013; 27(5): 661-662.
154. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, Kobza Black A, Welsh KI, Greaves MW. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology* 1999; 140(5): 853-858.

155. Chen J, Tan Z, Li J, Xiong P. Association of HLA-DRB1, DQB1 alleles with chronic urticaria. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)* 2005; 25(3): 354-356.



10.EKLER

10.1. Etik Kurul Onay Yazısı

Evrak Tarih ve Sayısı: 11/08/2017-E.44836



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Yrd.Doç.Dr. Songül ÇILDAĞ
Öğretim Üyesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.08.2017 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 32 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır

Doç.Dr. Tolga ÜNÜVAR
Kurul Başkan Yardımcısı

KARAR 32

Protokol No : 2017/1202
Sorumlu Yürütücü : İç Hastalıkları AD/ İmmünoloji
Romatoloji Bilim Dalı

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/İmmünoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Songül ÇILDAĞ'ın "**Kronik idiyopatik ürtikerin HLA sınıf I ve II antijenleri ile ilişkisi**" başlıklı klinik araştırmasının 06.07.2017 tarihli kurul kararında eksiklikler saptanmıştı. 09.08.2017 tarihli gelen dilekçesi ve ekleri görüldü.

Sonuçta, klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvuru onay belgesinin dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.