



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER HASTALARINDA OMALİZUMAB
TEDAVİSİNİN HASTALIK ŞİDDETİ, HEMATOLOJİK PARAMETRELER
VE C-REAKTİF PROTEİN ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. MUSTAFA ESEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2019



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER HASTALARINDA OMALİZUMAB
TEDAVİSİNİN HASTALIK ŞİDDETİ, HEMATOLOJİK PARAMETRELER
VE C-REAKTİF PROTEİN ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. MUSTAFA ESEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. BİLAL SULA

DİYARBAKIR-2019

ÖNSÖZ

Kronik spontan ürtiker, genellikle yaşamı tehdit edici bir hastalık olmasa da sosyal işlevlerde ve çalışma kapasitesinde azalmaya neden olmakta, ayrıca yaşam kalitesi üzerinde de olumsuz etkiler oluşturmaktadır.

Çeşitli tedavi yaklaşımları mevcut olmasına rağmen, hastalığın yönetiminde hala birçok zorluk yaşanmaktadır. Omalizumabın etki mekanizması, kronik spontan ürtikerdeki güçlü terapötik etkinliğine rağmen henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Bu çalışmada, omalizumabın kronik spontan ürtikerli hastalarda hematolojik ve inflamatuvar parametreler ile ürtiker aktivite skoru üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Başta tezimin yazımında ve değerlendirmesinde bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan danışman hocam Doç. Dr. Bilal SULA'ya, uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa ARICA, Prof. Dr. Mehmet HARMAN ve Doç. Dr. Derya UÇMAK'a şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan doktor arkadaşlarıma, dermatoloji anabilim dalı hemşire ve personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Eylül ESEN'e ve ayrıca tüm tıp eğitimim ve asistanlığım boyunca hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

ARALIK 2019

Dr. MUSTAFA ESEN

ÖZET

Giriş: Kronik spontan ürtiker (KSÜ), bilinen veya bilinmeyen bir nedenle ortaya çıkan, 6 haftadan uzun süre devam eden, mast hücre aracılı bir hastalıktır. Omalizumab, immünglobulin E'nin yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) bağlanarak etki gösteren rekombinant humanize monoklonal bir antikor olup yüksek doz H1 antihistaminiklere cevap vermeyen, 12 yaş ve üstü KSÜ'lü hastalarda endikedir. Hastalık şiddetinin değerlendirmesinde sıklıkla yedi günlük ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) kullanılmaktadır. Ancak bu puanlama sistemi, hastaların semptomlarını ele aldığı için objektif bir araç değildir. Bu nedenle, hastalık aktivitesini değerlendirmek için farklı biyolojik göstergelere ihtiyaç vardır. Son zamanlarda, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), ortalama trombosit hacmi (OTH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi bazı belirteçlerin sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılabileceği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Biz de bu çalışmada KSÜ'lü hastalarda omalizumab tedavisinin NLO, TLO, OTH, CRP ve ÜAS7 değerleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Ocak 2016 ve Aralık 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvurup kronik spontan ürtiker tanısı alan, yaşları 18-80 arasında değişen 57 hasta çalışmaya dahil edildi. İlk kez omalizumab tedavisi alan, kronik spontan ürtiker dışında başka herhangi bir hastalığı olmayan, tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında hemogram, CRP ve ÜAS7 değerleri kayıtlı olan hastalar çalışmaya alındı. Hastalık şiddeti ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için ÜAS7 kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %75,4'ü kadın, %24,6'sı erkek olup yaş ortalaması 36,3 yıldır. Hastaların %87,7'sinin anjioödemli varken, %12,3'ünün yoktu. Hastalık süresi 3 ay ile 120 ay arasında değişmekle birlikte ortalama 59,4 aydır. Çalışmamızda omalizumab tedavisi başlanan kronik spontan ürtiker tanılı hastalarda tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayında lökosit ($p=0,0021$), nötrofil ($p=0,00016$), trombosit ($p=0,0349$), CRP ($p<0,0001$) ve NLO ($p=0,00181$) değerlerinde anlamlı olarak azalma görüldü. Lenfosit değerlerinde anlamlı bir değişim görülmedi ($p=0,7566$). Tedavi sonrasında

OTH'da anlamlı bir artış izlendi ($p=0,00032$). TLO değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişim izlenmedi ($p=0,3629$). Tedavi öncesinde ÜAS7'ye göre hastaların %75,4 ($n=43$)'ü şiddetli ürtiker ($\ddot{U}AS7>28$), %24,6 ($n=14$)'sı orta şiddetli ürtiker ($\ddot{U}AS7=16-28$) olarak değerlendirildi. Tedavi sonrasında, ÜAS7'ye göre hastaların %10,5 ($n=6$)'i tam kontrol ($\ddot{U}AS7=0$), %43,9 ($n=25$)'u hafif şiddetli ürtiker ($\ddot{U}AS7=7-15$), %10,5 ($n=6$)'i şiddetli ürtiker, %8,8 ($n=5$)'i orta şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi. Tedavi sonrasında hastaların %19,3'ünde tedaviye yanıtızlık izlendi.

Sonuç: Bulgularımız yüksek doz antihistaminik tedavisine dirençli orta ve şiddetli KSÜ hastalarında omalizumabın etkinliğini desteklemekle birlikte sadece anti-IgE etkisinin olmadığını, aynı zamanda KSÜ hastalarında inflamasyon ve koagülasyon üzerinde inhibitör etkilerinin de olabileceğini göstermektedir. Ancak omalizumabın hematolojik ve inflamatuvar parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve omalizumaba yanıt oranı ile bu parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik spontan ürtiker, Omalizumab, NLO, TLO, OTH, CRP, ÜAS7

ABSTRACT

THE EFFECT OF OMALIZUMAB TREATMENT ON DISEASE SEVERITY, HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND C-REACTIVE PROTEIN IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA PATIENTS

Introduction: Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a mast cell mediated disease that persists for more than 6 weeks with a known or unknown cause. Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that acts by binding to the high affinity IgE receptor (FcεRI) of immunoglobulin E (IgE). Omalizumab is indicated in the patients older than twelve years with CSU who do not respond to high dose H1 antihistamines. The seven-day urticaria activity score (UAS7) is often used to assess disease severity. However, this scoring system is not an objective tool because it includes the symptoms of the patients. Therefore, different biological indicators are needed to evaluate disease activity. Recently, several studies have been conducted on the use of some markers such as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), thrombocyte-lymphocyte ratio (TLR), mean platelet volume (MPV) and C-reactive protein (CRP) in the evaluation and monitoring of systemic inflammation. In this study, we aimed to investigate the effect of omalizumab treatment on NLR, TLR, MPV, CRP and UAS7 levels in patients with CSU.

Materials and Methods: Between January 2016 and December 2018, 57 patients, aged between 18 and 80 years, who were diagnosed as chronic spontaneous urticaria and admitted to the outpatient clinic of the Dermatology Department of Dicle University Hospital, were included in the study. The patients who had omalizumab treatment for the first time, had no disease other than chronic spontaneous urticaria and who had hemogram, CRP and UAS7 values recorded before the treatment and at the third month of the treatment were included in the study. UAS7 was used to evaluate disease severity and treatment responses.

Results: 75.4% of the patients were female and 24.6% were male. The mean age was 36.3 years. 87.7% of the patients had angioedema and 12.3% did not. The mean disease duration was 59.4 months (ranged from 3 months to 120 months). In our study, leukocyte ($p=0.0021$), neutrophil ($p=0.00016$), thrombocyte ($p=0.0349$), CRP ($p<0.0001$) and NLR ($p=0.00181$) values were significantly decreased at the third month of omalizumab treatment compared to baseline levels in patients with chronic spontaneous urticaria. There was no significant change in lymphocyte values ($p=0.7566$). There was a significant increase in MPV after treatment ($p=0.00032$). There was no significant change in TLR values compared to baseline levels ($p=0.3629$). Before treatment, 75.4% ($n=43$) of the patients were evaluated as severe urticaria ($UAS7>28$) and 24.6% ($n=14$) of them as moderate severe urticaria ($UAS7=16-28$). After treatment, 10.5% ($n=6$) of the patients had full control ($UAS7=0$), 43.9% ($n=25$) had mild severe urticaria ($UAS7=7-15$), 10.5 ($n=6$) were considered as severe urticaria and 8.8% ($n=5$) were considered as moderate urticaria according to UAS7. Treatment responsiveness was observed in 19.3% of the patients.

Conclusion: Our findings support the efficacy of omalizumab in moderate and severe CSU patients resistant to high-dose antihistamines. It also shows that omalizumab not only has anti-IgE effect, but may also have inhibitory effects on inflammation and coagulation in CSU patients. However, further prospective studies are needed to evaluate the effects of omalizumab on hematological and inflammatory parameters and to evaluate the correlation between response rate and these parameters.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria, Omalizumab, NLR, TLR, MPV, CRP, UAS7

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Ürtiker	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etyoloji.....	4
2.1.5. Sınıflama.....	9
2.1.6. Patogenez	15
2.1.7. Histopatoloji.....	19
2.1.8. Klinik bulgular	20
2.1.9. Ürtikerli hastaya yaklaşım ve tanı	21
2.1.10. Ayırıcı tanı	22
2.1.11. Ürtiker hastalık şiddetinin değerlendirilmesi.....	24
2.1.12. Tedavi	25
2.2. Yeni nesil biyobelirteç olarak NLO, TLO, OTH VE CRP	36
2.2.1. NLO (Nötrofil-lenfosit oranı)	36

2.2.2.MPV (OTH-Ortalama trombosit hacmi).....	36
2.2.3. TLO (Trombosit lenfosit oranı)	37
2.2.4. CRP (C-reaktif protein)	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR.....	41
4.1. Hastalara ait tanımlayıcı özellikler.....	41
4.2. Hastalara ait laboratuvar değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	42
4.3. Ürtiker aktivite skoruna ait sonuçlar	51
4.4. Grupların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması.....	52
4.5. Laboratuvar değerlerindeki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması ...	54
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	67
EKLER.....	88
Ek 1. Ürtiker Aktivite Skoru	88
Ek 2. Etik Kurul Onay Belgesi	89

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

AD: Atopik dermatit

AÖ: Anjioödem

ARK: Arkadaşları

AÜ: Akut ürtiker

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

CRP: C- reaktif proteini

CsA: Siklosporin

ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

FcεRI: Yüksek afiniteli IgE reseptörü

fL: Femtolitre

GBÜ: Gecikmiş basınç ürtikeri

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

HIV: İnsan immün yetmezlik virusu

H.pylori: Helicobacter pylori

Ig : İmmünglobülin

IL: İnterlökin

İD: İntradermal

İKÜ: İmmünolojik kontakt ürtiker

KÜ: Kronik ürtiker

KİÜ: Kronik indüklenabilir ürtiker

KSÜ: Kronik spontan ürtiker

LTB₄, LTC₄: Lökotrienler

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti

MIP 1- α : Makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa

MKÜ: Mikst kontakt ürtiker

NİKÜ: Non-immünolojik kontakt ürtiker

NLO: Nötrofil-lenfosit oranı

NSAİİ: Non- steroid al antiinflatuar ilaçlar

OTH: Ortalama trombosit hacmi

OSDT: Otolog serum deri testi

PAF: Trombosit aktifleyici faktör

PASI: Psöriasis alan şiddet indeksi

PGD₂: Prostaglandin D₂

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PDW: Trombosit dağılım genişliği

PGI₂: Prostatiklin

RANTES: Regulated an activation normal T expressed and secreted

REM: Rapid eye moment (Hızlı göz hareketleri)

SD: Semptomatik dermografizm

SCORAD: Atopik dermatit ağırlık ölçeği

TF: Doku faktörü

TLO: Trombosit-lenfosit oranı

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa

UV: Ultraviyole

ÜAS: Ürtiker aktivite skoru

ÜAS7: Yedi günlük ürtiker aktivite skoru



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ürtikere en sık neden olan ilaçlar.....	5
Tablo 2. Kronik ürtiker/anjioödem alt tipleri.....	10
Tablo 3. Ürtiker ayırıcı tanısı.....	23
Tablo 4. Ürtiker aktivite skoru.....	24
Tablo 5. Omalizumabın kronik spontan ürtikerdeki etki mekanizmaları.....	30
Tablo 6. Hastalara ait tanımlayıcı özellikler.....	41
Tablo 7. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri.....	50
Tablo 8. ÜAS7 sonuçları.....	51
Tablo 9. Tedavi öncesi ÜAS7 sonuçlarının tedavi sonrası değişimi.....	52
Tablo 10. Tanımlayıcı özelliklerin gruplar arası karşılaştırılması.....	53
Tablo 11. Tedavi sonrası laboratuvar değerlerindeki değişimin gruplar arasında karşılaştırılması.....	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kronik ürtiker için tedavi algoritması.....	34
Şekil 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası lökosit sayıları.....	42
Şekil 3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil sayıları.....	43
Şekil 4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası lenfosit sayıları.....	44
Şekil 5. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit sayıları.....	45
Şekil 6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH.....	46
Şekil 7. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP.....	47
Şekil 8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası NLO.....	48
Şekil 9. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TLO.....	49

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ürtiker, genellikle kırmızı halka ya da alevsi bir alanla çevrili deriden kabarık görünüm ile karakterize şiddetli kaşıntı, sızlama veya batma hissinin eşlik ettiği derinin vasküler bir reaksiyonudur (1). Anjioödem (AÖ) ise dermiste, subkutan veya submukozal dokuda daha derinde lokalizedir (2).

Ürtiker dünya çapında görülen bir hastalıktır ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber en sık olarak 20-40 yaş arasında görülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülmektedir (2, 3). Genel popülasyonda yaşam boyunca ürtiker görülme sıklığı %8 ile %22 arasında değişmektedir (2). İlk kez atak geçiren vakaların yaklaşık %25'inde hastalık kronikleşmekte olup kronik ürtiker sıklığı %2-3 arası olarak bildirilmektedir (3, 4). Vakaların %40-50'sinde ürtiker ve anjioödem beraber görülürken; %40'ında sadece ürtiker, %10'unda ise sadece anjioödem görülmektedir (5).

Akut ürtiker (AÜ), 6 hafta ya da daha kısa süren ürtiker, anjioödem ya da her ikisinin birlikteliği olarak tanımlanmıştır (6). Kronik spontan ürtiker, bilinen ya da bilinmeyen bir sebeple ortaya çıkan ve 6 haftadan uzun süren ürtiker, anjioödem ya da her ikisinin birlikte görülmesidir (6).

Omalizumab, immünglobulin E'nin yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) bağlanarak etki gösteren rekombinant humanize monoklonal bir antikor olup yüksek doz H1 antihistaminiklere cevap vermeyen, 12 yaş ve üstü KSÜ'lü hastalarda endikedir (7-9).

Hastalık şiddetinin değerlendirmesinde sıklıkla yedi günlük ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) kullanılmaktadır. Ancak bu puanlama sistemi, hastaların semptomlarını ele aldığı için objektif bir araç değildir. Bu nedenle, hastalık aktivitesini değerlendirmek için farklı biyolojik göstergelere ihtiyaç vardır (10, 11).

Son zamanlarda, NLO, TLO, OTH ve CRP sistemik inflamasyonun önemli belirteçleri olarak sunulmuştur. Çalışmalar, kronik spontan ürtikerli hastalarda NLO, OTH ve CRP'nin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (12-

15). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, omalizumabın tedavinin 3. ve 12. ayında tedavi öncesine göre hematolojik parametreler üzerine anlamlı etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (16-18).

Bu çalışmaya Ocak 2016 ve Aralık 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvurup kronik spontan ürtiker tanısı alan, yaşları 18-80 arasında değışen 57 hasta çalışmaya dahil edildi. İlk kez omalizumab tedavisi alan, kronik spontan ürtiker dışında başka herhangi bir hastalığı olmayan, tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında hemogram, CRP ve ÜAS7 değerleri kayıtlı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalık şiddeti ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için ÜAS7 kullanıldı.

Bu retrospektif çalışmada KSÜ'lü hastalarda omalizumab tedavisinin NLO, TLO, OTH, CRP ve ÜAS7 değerleri üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Ürtiker

2.1.1. Tanım

Ürtiker, genellikle kırmızı halka ya da alevsi bir alanla çevrili deriden kabarık görünüm ile karakterize şiddetli kaşıntı, sızlama veya batma hissinin eşlik ettiği derinin vasküler bir reaksiyonudur (1). Lezyonlar tek ya da çok sayıda birkaç mm çapında olabileceği gibi bir el büyüklüğünde de olabilirler. Lezyonlar 24 saat içerisinde çok hızlı belirip kaybolurlar (2). Kabarıklıkların merkezi kısmında iyileşme olabilir veya birleşerek anüler veya polisiklik bir yapı oluşturabilirler (1). Anjioödem ise dermiste, subkutan veya submukozal dokuda daha derinde lokalizedir. Anjioödem lezyonları, daha soluk renkli ve ağrılı, ürtikeryal lezyonlardan daha geniş, sınırları daha belirsiz olup, sıklıkla 2 ya da 3 gün içinde gerilemektedir (2).

2.1.2. Tarihçe

Ürtiker muhtemelen ilk defa M.Ö.1000 yıllarında ‘Sarı İmparator’un İç Klasığı’ adlı Çin belgelerinde ‘*Feng Yin Zheng*’ olarak tanımlanmıştır. Çoğu hastalık gibi Yin Yang arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmüştür. Hipokrat, özellikle süt gibi bazı besinlerin alımı ya da ısırgan otu teması, böcek ısırığı gibi fiziksel etmenler sonrası ortaya çıkan kaşıntılı deri lezyonlarını ‘*knido*’ olarak tanımlamıştır. Ürtiker terimi eski Latince ısırgan otundan (*Urtica urens*) türetilmiş olup ilk olarak 18. yüzyılda *Synopsia Nosologiae Methodica* adlı kitapta kullanılmıştır (19).

2.1.3. Epidemiyoloji

Ürtiker dünya çapında görülen bir hastalıktır ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülmektedir (2). En sık olarak 20-40 yaş arasında görülmektedir (3). Genel popülasyonda yaşam boyunca ürtiker görülme sıklığı %8 ile %22 arasında değişmektedir (2). İlk kez atak geçiren vakaların yaklaşık %25'inde hastalık kronikleşmektedir (4). Kronik ürtiker (KÜ) %2-3 arası sıklıkta bildirilmektedir (3). Vakaların %40-50'sinde ürtiker ve anjioödem beraber görülürken; %40'ında sadece ürtiker, %10'unda ise sadece anjioödem görülmektedir (5). Fakat bu oran farklı fiziksel ürtiker tipleri için değişmektedir; dermatografizm ve soğuk ürtikeri kadınlarda daha fazla görülmesine rağmen, geç basınç ürtikeri daha çok erkeklerde görülmektedir.

2.1.4. Etyoloji

Ürtiker etyolojisinde birçok faktör suçlanmış ve sorumlu tutulmuş olmasına rağmen kronik spontan ürtikerli (KSÜ) hastaların yaklaşık %50'sinde sebep bulunamamaktadır. Kronik indüklenabilir ürtikerde (KIÜ) ise sebep genellikle saptanabilmekle beraber bu hastalarda önemli olan ürtikerin oluşmasına sebep olan eşik değeri saptamaktır (20, 21).

2.1.4.1. İlaçlar

İlaçlara bağlı kronik ürtiker gelişimi %4.5-9 arası sıklıkta bildirilmektedir (22, 23). İlaçlar kronik ürtikerde non-immünolojik yolla, akut ürtikerde (AÜ) immünolojik ya da non-immünolojik yolla lezyon gelişimine neden olmaktadır. İlaçlar AÜ'de lezyonları başlatan primer neden olabilirken, KÜ'de lezyonları tetikleyen veya arttıran bir neden olarak ön plandadır (24, 25). AÜ'de penisilin ve ilişkili antibiyotikler en çok suçlananlardır (1). Kronik ürtikerde aspirin, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kodein ve morfin başta gelen sorumlu ajanlardır (26). Aspirin, en az %30 hastada kronik ürtikeri şiddetlendirebilir (1). Anjio-tensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kullanan hastaların yaklaşık %0.5'inde

tekrarlayan anjioödem ataklarına yol açmaktadır (27). Bu nedenle AÖ'nün eşlik ettiği ürtiker olgularında ACE inhibitörlerinin kullanılması önerilmemektedir (24, 25).

Ürtikere en sık neden olan ilaçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016'dan alınmıştır) (28).

Tablo 1. Ürtikere en sık neden olan ilaçlar (28)

Antiinflatuarlar Aspirin, NSAİİ	Polipeptit hormonlar İnsülin, kortikotropin, vazopressin
Antimikrobiyaller Penisilinler, sefalosporinler, sülfonamid aminoglikozidler, tetrasiklinler	Anestezik ajanlar
ACE inhibitörleri Enalapril, kaptopril	Hipnotikler
Radyokontrast maddeler	Kontraseptifler
Narkotik analjezikler Opiatlar, kodein, morfin	Monoklonal antikorlar
Kas gevşeticiler	Vitaminler
Antifungaller Flukonazol, ketokonazol	Aşılar
İntravenöz sıvılar ve kan ürünleri Dekstran, sorbitol, mannitol, tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma	Diğerleri Kinin, hidralazin, pentamidin atropin, polimiksin B, amfetamin

2.1.4.2. Gıdalar

Gıdalar, kronik ürtikerde daha az rastlanan etken olmasına karşılık akut ürtikerin sık nedenlerindendir (29). Kronik ürtikerde gıda alerjisi %1,1-1,2 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir (22, 30). En alerjen gıdalar çikolata, kabuklu deniz hayvanları, fındık, ceviz, yer fıstığı, domates, çilek, kavun, domuz eti, peynir, sarım-

sak, soğan, yumurta, süt ve baharatlardır. Lateks ile çapraz reaksiyon gösterebilen gıda alerjenleri yer fıstığı, muz, çarkıfelek meyvesi, avokado ve kividir. Kronik ürtiker vakalarının %10'dan azı gıda katkı maddeleri ile ortaya çıkmaktadır. Ürtikerde suçlanan doğal gıda katkı maddeleri arasında mayalar, salisilatlar, sitrik asit, yumurta ve balık albumini bulunmaktadır (29). Erişkin ve çocuklarda besin ile ilişkili KSÜ olgularının çoğu psödoalerjik reaksiyonlarla ilişkili kabul edilmektedir (31). Psödoalerjik reaksiyonlar immünolojik olmayan yolla gelişir ancak klinik olarak alerjik reaksiyonlara benzerler. Kronik ürtikerde besin içeriklerine karşı psödoalerjik reaksiyonlar %1-50 arasında değişken sıklıkta bildirilmektedir. Genetik olarak duyarlı bireylerde gelişir ve daha önce maruz kalma gerekli değildir (32). Psödoalerjik reaksiyonlar hem gıda katkı maddeleri hem de doğal besin içeriklerine karşı oluşabilmektedir (31). Psödoalerjenlerin varlığı ancak eliminasyon diyeti ve oral provokasyonla gösterilebilir (33).

2.1.4.3. Alkol

Alkol, %4,9 oranında direkt ürtiker nedeni olarak bildirilmektedir (34, 35). Alkolle indirekt tetiklenen mast hücre stimülasyonunun mekanizması bilinmemekle beraber alerjik olarak da değerlendirilmemektedir (36).

2.1.4.4. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar daha sıklıkla akut ürtikere sebep olmakla birlikte kronik ürtikerde de etyolojik faktör olarak rol almaktadır (37). Enfeksiyonlar AÜ'de özellikle çocuk vakalarda en sık neden olarak bildirilmektedir. Enfeksiyonlar AÜ'de %28-60 oranında değişken sıklıkta bildirilmekte olup çocuklarda rhinovirus ve rotavirus enfeksiyonları ön planda sorumludur (38, 39). A grubu beta hemolitik streptokok ilişkili üst solunum yolu enfeksiyonları ve mikoplazmaya bağlı enfeksiyonlar da bakteriyel etkenler olarak AÜ etyolojisinde öne çıkmaktadır (40). KÜ'lü hastaların yaklaşık yarısında tonsillit ve sinüzit gibi kulak-burun-boğaz enfeksiyonları tespit edilmiştir (39). KÜ'lü hastalarda nazal staphylococcus aureus taşıyıcılığı %53,2 ora-

nında görülürken, bu oran sağlıklı kontrol grubunda %13,3 olarak bildirilmiştir (41). Kronik ürtiker ile dental enfeksiyonlar arasındaki ilişki belirsizdir. Dental enfeksiyonlardan sonra geçici ürtiker atakları bildirilmiştir (42). Kronik ürtikerde *Helicobacter pylori* (H.pylori), Streptokoklar, Stafilokoklar, *Yersinia enterocolitica*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, Hepatit B ve C virus, Norovirus, Parvovirus B19, *Anisakis simplex*, *Entamoeba* türleri, *Blastocystis hominis*, Psittakoz, Filaryalar, Ekinokokus türleri, *Trichinella*, Toksokara, Şistosoma ve karaciğer parazitleri rol almaktadır (29, 43, 44). H. pylori enfeksiyonu Federman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kronik ürtiker hastalarının %30'unda tespit edilmesine rağmen verilen tedavi sonrası ürtikerin seyrinde değişiklik olmamıştır (45, 46). Birçok çalışmaya konu olmasına rağmen H.pylori'nin ürtikerdeki rolü hala belirsizliğini korumaktadır (47).

2.1.4.5. Otoimmünite ve sistemik hastalıklar

Kronik spontan ürtiker hastalarında çeşitli otoimmün hastalıklar da daha sık görülmektedir. Kronik spontan ürtikerli hastalarda topluma göre tiroid hastalığı 2 kat daha sık görülmektedir (48). İsrail merkezli geniş hasta veritabanı ile yapılan bir çalışmada kronik spontan ürtiker hastalarında hipotiroidi, hipertiroidi sıklığının ve tiroid otoantikor pozitifliğinin artmış olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada özellikle kadın hastalarda kronik ürtiker tanısından 10 yıl sonra romatoid artrit, sjögren sendromu, çölyak hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus ve sistemik lupus eritematosus insidansının artmış olduğu görülmüştür (12). KÜ'lü hastalarda daha düşük serum D vitamini seviyeleri tespit edilmiş ve ürtikeryal cilt lezyonları bulunan hastalarda D vitamini takviyesi semptomların iyileşmesini sağlamıştır (49, 50). İki yaş ve altı 4000 çocuk hasta ile yapılan çalışmada atopik dermatit ve atopik spektrumundaki diğer hastalıklarla ilişki olduğu görülmüş ve ürtiker %2,04 oranı ile en sık eşlik eden hastalıklardan biri olarak bildirilmiştir (51).

2.1.4.6. Emosyonel stres

Psikolojik stres, KÜ’de tetikleyici faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (52). Bir çalışmada ürtikerin alevlenme dönemlerinde psikolojik stresin de arttığı görülmüştür (53). KÜ hastalarının psikolojik profili, nevrotik bir kişilik özelliği içermektedir (54). Psikiyatrik komorbiditeler, KÜ’lü yetişkin popülasyonunun %60’ında kaydedilmiştir ve depresyon en sık görülen tanı olarak bildirilmektedir (55). Pediatrik popülasyonda da benzer sonuçlar ortaya çıkmış, KÜ’lü hastaların %70’inde (kontrol grubunun %30’unda) psikiyatrik komorbidite eşlik etmiştir.

2.1.4.7. Neoplaziler

Kronik ürtiker ile malignite arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Lösemi, lenfoma, miyelom, tiroid, testis, over, mesane, kolon ve akciğer kanserinin kronik ürtiker ile beraberliği bildirilmiştir (12, 28). Ancak kronik ürtikerde malignite riskinin artmadığını gösteren yayınlar da vardır. Maligniteyle ürtiker arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş katılımlı bir İsveç anketinde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (56).

2.1.4.8. Solunum alerjenleri

Bitki polenleri, ev tozu akarları, kuş tüyleri, formaldehit, akrolein, kene otu tohumu veya soya fasülyesi tozu, pişirilmiş mercimek, pamuk tohumu, kozmetikler, spreyler, piretrin ve küflerin ürtikere neden oldukları bilinmektedir (29).

2.1.4.9. Böcek ısırıkları

Özellikle çocuklarda alt ekstremitelerde çeşitli böcek türleri, tahta kurusu ve pire ısırıkları sonrası, lokal papüler ürtiker lezyonları gelişebileceği gibi, yaygın ürtiker, anafilaksi veya serum hastalığı da gelişebilmektedir (57, 58).

2.1.4.10. Menstrual siklus ve gebelik

Ürtiker premenstrual olarak alevlenebilir ancak ürtiker özellikle veya sadece premenstrual dönemde ortaya çıkıyorsa, genellikle otoimmün temelli progesteron sensitivitesi veya daha nadiren östrojen sensitivitesi ile ilişkilendirilmiştir (59, 60). Deri prick ve intradermal (İD) testler ile progesteron sensitivitesi doğrulanabilir. Kronik spontan ürtiker, gebeliğin son üç ayında sıklıkla remisyona girer ancak doğumdan sonra sıklıkla nüks eder (61).

2.1.4.11. Nikel alerjisi

Kronik ürtikerde kontakt sensitizasyonun rolü öne sürülmüştür (62). Çalışmalarda yama testi serilerinin %41'inde pozitiflik bildirilmiştir.

2.1.5. Sınıflama

2018 yılında yayınlanan güncel EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV kılavuzunda semptomların süresi temel alınarak ürtikerin, akut ürtiker (≤ 6 hafta) ve kronik ürtiker (> 6 hafta) olarak sınıflandırılması önerilmiştir. Aynı kılavuzda kronik ürtiker; KSÜ ve KİÜ olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2) (6).

2.1.5.1. Akut ürtiker (AÜ)

Altı hafta ya da daha kısa süren ürtiker, anjioödem ya da her ikisinin birlikteliği olarak tanımlanmıştır (6). Literatürde insanların yaklaşık %20'sinin yaşamları boyunca en az bir kez ürtiker ve/veya anjioödem geçirdiği bilinmektedir (58). Akut ürtikerin en sık sebeplerini ön planda enfeksiyonlar olmak üzere ilaçlar ve besinler oluşturmaktadır (63, 64).

Tablo 2. Kronik ürtiker/anjioödem alt tipleri (6)

Kronik Spontan Ürtiker	İndüklenebilir ürtiker
6 haftadan uzun süreli spontan gelişen kronik ürtiker/anjioödem atakları	Semptomatik dermatografizm ^o
	Soğuk ürtikeri ¹
	Gecikmiş basınç ürtikeri ²
	Solar ürtiker
	Sıcak ürtikeri ³
	Vibratuar anjioödem
	Kolinerjik ürtiker
	Kontakt ürtiker
	Akuajenik ürtiker

^oSinonimi, faktisyel ürtiker, dermatografik ürtiker; ¹Sinonimi, soğuk kontakt ürtikeri;

²Sinonimi, basınç ürtikeri; ³Sinonimi, sıcak kontakt ürtiker

2.1.5.2. Kronik ürtiker

Kronik spontan ürtiker: Bilinen ya da bilinmeyen bir sebeple ortaya çıkan ve 6 haftadan uzun süren ürtiker, anjioödem ya da her ikisinin birlikte görülmesidir. Farklı ürtiker alt tiplerinin klinik bulgularının spektrumu çok geniştir. İki veya daha fazla farklı ürtiker alt tipleri herhangi bir hastada bir arada bulunabilir (6). Sık görülen birliktelikler; semptomatik dermatografizm ve kolinerjik ürtiker, soğuk ve kolinerjik ürtiker, gecikmiş basınç ürtikeri ve gecikmiş dermatografizmi içerir. KSÜ ile en sık birlikteliği görülen uyarılabilir ürtiker formları semptomatik dermatografizm ve gecikmiş basınç ürtikeridir. Maurer ve ark. ürtikerli hastaların %66-93'ünü KSÜ, %4-33'ünü fiziksel ürtiker ve %1-7'sini kolinerjik ürtikerli hastaların oluşturduğunu bildirmişlerdir (3).

Kronik indüklenebilir ürtiker: Fiziksel ürtiker ve subtipleri, kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtiker olarak sınıflandırılmıştır (6).

Fiziksel ürtikerler: Fiziksel ürtiker, soğuk, ısı, fiziksel basınç, titreşim, güneş ışığı, su ve egzersiz gibi fiziksel uyaranlar ile tetiklenebilen, tekrarlayabilen lezyonlarla karakterize kronik ürtikerin bir alt grubu olarak kabul edilir. Fiziksel tetikleyiciler sonrası ürtikerin karakteristik lezyonları ortaya çıkabileceği gibi anjioödem de eşlik edebilir. Fiziksel ürtiker, tek başına ya da diğer kronik ürtiker subtipleri veya spontan

ürtiker sendromlarıyla birlikte ortaya çıkabilir. Fiziksel ürtiker sendromlarının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Fiziksel ürtiker tanısı, öykü ve fizik muayene ile konulur ve birçok fiziksel ürtiker alt tipinde, spesifik deri provokasyon testleri ile tanı doğrulanabilir (65). Çoğu fiziksel ürtiker lezyonları provokasyon ile dakikalar içerisinde oluşup 2 saat içerisinde düzelmesine rağmen birkaç fiziksel ürtiker (örneğin, gecikmiş basınç ürtikeri, gecikmiş dermografizm) birkaç saatlik bir gecikme sonrasında gelişir ve 24 saat veya daha uzun süre devam eder. Lezyonlar genellikle uyarılan bölgeye lokalizedir ancak nadiren bazı subtiplerinde sistemik belirtiler de eşlik edebilmektedir (2). Fiziksel ürtikerin prevalansı ile ilgili bilgiler kısıtlı da olsa toplumun yaklaşık %0.5'inin etkilendiği düşünülmektedir. Bununla beraber tüm kronik ürtiker olgularının %15-25'ini fiziksel ürtikerliler oluşturmaktadır (66).

Semptomatik dermografizm: Ürtiker factitia ya da dermografik ürtiker olarak da adlandırılır. Fiziksel ürtikerlerin en sık görülen subtipidir (67-69). Genel toplumda %2-5 arasında değişen oranlarda görülmektedir. Kronik ürtikerli hastaların %9,7-24,8'ine semptomatik dermografizm (SD)'in eşlik ettiği bildirilmiştir (22, 70). Semptomatik dermografizm, sıklıkla genç erişkinlerde görülmekte olup ortalama hastalık süresi 6.5 yıldır (20). SD, hafifçe vurma, sürtünme veya çizilme sonrası uyarının uygulandığı yerde kaşıntılı kabarıklıkların ortaya çıkmasıyla karakterizedir (71). Genellikle akşamları ataklar halinde ortaya çıkar (2). Tipik olarak, deri provokasyonundan birkaç saniye ile birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve 30 dk ile 2 saat arası sürer. Provokasyon testi, sırtın üst veya ön kolun volar yüz derisinin yumuşak ve keskin bir cisimle (tahta bir spatülün ucu gibi) hafifçe sürtülmesi ile veya dermografometre (20-160 g/mm²) kullanılarak yapılır. Provokasyondan 10 dk sonra uygulama bölgesinde kaşıntılı palpabl plağın gelişmesi ile tanı doğrulanır (72). SD altında yatan nedenler bilinmemektedir (71). Çok çeşitli ilaçların (Örn, progesteron, atorvastatin), ayrıca enfeksiyonların (Örn, hepatit, diş enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları) ve diğer sebeplerin (Örn, diyabet), SD'den sorumlu olduğu iddia edilmiştir. Ancak henüz yeterince kanıt mevcut değildir (73, 74).

Gecikmiş basınç ürtikeri: Gecikmiş basınç ürtikeri (GBÜ) yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilen fiziksel ürtiker tipidir. Derinin bası gören alanlarında 30 dakika ile 12 saat arasında değişen bir gecikmeden sonra derin eritematöz şişliklerin oluş-

ması ile karakterizedir. Özellikle dar kıyafetlerin giyilmesinden sonra bel, çorapların elastik kısımları, sıkı ayakkabı giyiminden sonra ayaklarda, el işi sonrası avuç içi, yürüme ve merdiven çıkma sonrası ayak tabanı ve cinsel ilişkiden sonra genital bölge tutulumu görülür (2). Deri haricinde üst solunum yolları ve orofarinks de tutulabilir (75). Ortalama hastalık süresi 6-9 yıldır (2). Öyküde GBÜ'den şüphelenilen hastalarda provokasyon testi ile doğrulanabilir. Omuz, sırt üst kısım, uyluk veya ön kol volar yüzlere çubuklar (6.5 cm çaplı 5 kg ya da 1.5 cm çaplı 2.5 kg) 15 dk koyularak ya da dermografometre (100 g/mm²) 70 saniye uygulanabilir. Uygulamadan 6 saat sonra kırmızı palpabl şişlik pozitif olarak değerlendirilir (76).

Vibratuar anjiödem: Vibratuar ürtiker/anjiyoödem, dış hekimleri veya inşaat işçileri tarafından delme işleminde kullanılan aletler gibi cildin titreşimli bir uyarana maruz kalmasından dakikalar sonra temas alanında ortaya çıkan kaşıntı ve kabarıklık ile karakterizedir (72). Genellikle ürtiker ile birliktelik göstermez (23, 75). Ailesel formu otozomal dominant geçişlidir ve yoğun titreşimli uyarılar yaygın eritem ve baş ağrısına neden olabilir. Edinsel formu hafif olup GBÜ ve semptomatik dermografizm gibi fiziksel ürtiker ile birlikte görülebilir. Genel olarak kabul edilen ve çeşitli raporlarda tarif edilen provakasyon prosedürü, hastanın el bileği ve dirseğinin altında ön kolunun desteklenmesi ve böylece ön kolun, elin veya parmağın derisinin vorteks karıştırıcının kauçuk kabına teması sağlanır. Ardından, karıştırıcı 1 ile 5 dakika arası sabit hızda titreştirilir. 4 dakikalık titreşim içinde normal deriden keskin bir sınırla ayrılan ve en az 1 saat boyunca devam eden eritem ve ödem gelişimi pozitif kabul edilir (2).

Soğuk ürtikeri: Soğuk ürtikeri, soğuğa maruz kaldıktan sonra yeniden ısınmanın ilk dakikaları içerisinde ortaya çıkan döküntüler ile karakterizedir (2). Soğuk ürtikeri, iklim ve coğrafik bölgeye göre değişmekle beraber çeşitli çalışmalarda fiziksel ürtikerler içerisinde %5-30 arasında değişen sıklıkta bildirilmiştir (77). Kadın ve erkekleri eşit sıklıkta tutar ve genellikle genç erişkin yaşlarda başlar (<30 yaş) (78, 79). En sık karşılaşılan form vakaların en az %95'ini oluşturan primer (idiyopatik) soğuk ürtikeridir. Solunum yolu enfeksiyonları, artropod ısırıkları veya sokmaları sonrası ortaya çıkabilmektedir. İnsan immun yetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonu ile ilişkisi de ileri sürülmesine karşın çoğu vaka idiyopatiktir (2, 76). Sıklıkla yağmurlu, rüz-

garlı havalarda ve buz gibi soğuk cisimlerle temas sonrası ortaya çıkmaktadır. Geniş alanlar etkilenmişse sıcak basması, baş ağrısı, senkop, karın ağrısı gibi sistemik belirtiler de gelişebilmektedir. Soğuk su ile duş ve yüzmeden kaçınılması tavsiye edilmektedir. Hastalığın ortalama süresi 6-9 yıldır. Sekonder soğuk ürtikerinde döküntüler primer soğuk ürtikerine benzer ancak semptomlar 24 saat ya da daha fazla sürmektedir. Raynaud fenomeni ve purpura gibi bulguların eşlik edebildiği kriyoglobulinemi veya kriyofibrinojenemi gibi serum anormalliklerine bağlı vakalar nadir de olsa bildirilmiştir. Hepatit B veya C enfeksiyonu, lenfoproliferatif hastalıklar ve enfeksiyöz mononükleoz gibi hastalıklar da etyolojide suçlanmaktadır (2). Sistemik atipik kazanılmış soğuk ürtiker, soğuk ilişkili dermatografizm, soğuk ilişkili kolinerjik ürtiker, kazanılmış gecikmeli soğuk ürtiker ve lokalize soğuk refleks ürtikeri dahil olmak üzere provokasyon testlerinin negatif olduğu sekonder soğuk ürtiker varyantları da tanımlanmıştır (65). En yaygın uygulanan provokasyon testi, 0-4°C arası sıcaklıkta bir uyarının (plastik torba içerisinde buz küpü gibi) 5 dakika boyunca ön kola temasının ardından cildin ortam ısısına geri dönmesi esnasında ortaya çıkan reaksiyon gözlenir. Temas yerinde kabarıklık ve eritem görülmesi pozitif olarak değerlendirilir. Reaksiyon 5 dakikalık uygulama sonrası gözlenmemişse temas süresi 10 dakikaya kadar arttırılarak tekrarlanabilir (80, 81).

Sıcak ürtiker: Derinin ısı ile temasından sonra dakikalar içerisinde temas bölgesinde ortaya çıkan kabarıklık ile karakterize nadir görülen fiziksel ürtiker tipidir. Kolinerjik ve solar ürtikerden ayırt edilmesi gerekir. Isı provokasyon testi, sıcak su doldurulmuş metal/cam silindirleri, sıcak su banyoları veya TempTest ile yapılabilir. Isı, 5 dakika boyunca 44°C'ye kadar olan sıcaklıklarda uygulanmalıdır. Bazı hastalarda, daha kısa veya daha uzun provokasyon süreleri ve daha yüksek sıcaklıklar gerekebilir. Provokasyon testinden 10 dk sonra temas bölgesinde görülebilir kabarıklık olması ile test pozitif kabul edilir (82).

Solar ürtiker: Solar ürtiker, cildin güneş ışığına maruziyeti sonrası hızla (ultraviyole-A (UVA), 320-400 nm veya görünür dalga boyları, 400-600 nm) gelişen ürtikeryal plaklar ile karakterizedir. Daha az sıklıkla, lezyonlar UVB (280-320 nm) veya kızılötesi radyasyon (>600 nm) ile uyarılır (83). Solar ürtiker nadir görülür ve KÜ'lü hastaların %0.4-0.5'inde değişen sıklıkta görülmektedir (84). Solar ürtiker 2 tip ola-

arak sınıflandırılır. Solar ürtikerin tanısı, çeşitli ışık dalga boylarında fototest kullanılarak doğrulanabilir. Slayt projektör ampulü (görünür ışık), floresan siyah ışık (UVB ve UVA dalga boyları), floresan güneş ışığı (UVB ve UVA dalga boyları) veya kızılötesi lamba (kızılötesi dalga boyları) gibi farklı alternatifler kullanılabilir (85).

Akuajenik ürtiker: Akuajenik ürtiker, sıcaklığından bağımsız olarak suyla temas sonrası ortaya çıkan nadir bir fiziksel ürtiker tipidir. Sıklıkla vücudun üst kısmında 1-2 mm'lik kabarıklık ile karakterizedir (86). Lezyonlar genellikle 1 saatten az bir süre de kaybolurlar (2). Sıklıkla izole vakalar olarak ortaya çıkar, ancak ailesel formlar da bildirilmiştir. Tanı, vücudun üst kısım derisine 20-30 dakika boyunca, 35-37°C'de su ile ıslatılmış bir kompres uygulanarak doğrulanır. Akuajenik ürtiker; akuajenik kaşıntı, soğuk ürtiker, ısı ürtiker ve kolinerjik ürtikere ayrılmalıdır (87, 88).

Kontakt ürtiker: Kontakt ürtiker, bir maddeyle temas sonrası deri ve mukozada ortaya çıkan ürtiker olarak tanımlanmaktadır (2). Lezyonlar genellikle 30 dakika içinde ortaya çıkar ve saatler içerisinde kaybolur (89). Ürtikeryal maddenin perkütan ya da mukozal penetrasyonu akut ürtiker, hatta anafilaksiye neden olabilir (2). Kontakt ürtiker; altta yatan mekanizmaya göre non-immünolojik/irritan (NİKÜ), immünolojik/alerjik (İKÜ) ya da mikst/belirsiz kontakt ürtiker (MKÜ) olarak sınıflandırılır (89). NİKÜ, ilgili ajana maruz kalan kişilerin çoğunda veya neredeyse hepsinde, önceden duyarlanma olmadan gerçekleşir. NİKÜ en yaygın kontakt ürtiker türü olarak kabul edilmektedir. En sık nedenler kozmetik ürünleri, tuvalet malzemeleri, topikal ilaçlar, gıda maddelerindeki koruyucular, koku ve tatlandırıcı maddeleridir (90, 91). İmmünolojik kontakt ürtiker (İKÜ), önceden duyarlı bir bireyde alerjene spesifik IgE'nin aracılık ettiği tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonudur. İKÜ etyolojisinde en sık neden bitki veya hayvansal proteinlerdir, diğerleri ise ilaçlar, koruyucu maddeler, metaller ve endüstriyel kimyasallardır. Taze gıdalar veya piyasada satılan reaktifler ile cilt prick testleri veya alerjene spesifik IgE titrelerinin ölçümü İKÜ tanısında yardımcı olabilir (89). Ağartma maddesi amonyum persülfat MKÜ'ye klasik bir örnektir (92).

Kolinerjik ürtiker: Kolinerjik ürtiker, egzersiz sonrası vücut sıcaklığındaki artış, baharatlı yiyecek alımı veya strese maruz kalma sonucu oluşan fiziksel ürtiker türüdür (93). Lezyonlar kaşıntılı, çok sayıda, küçük, 1 ile 5 mm arası boyutta birkaç

dakika ile bir saat arası süren papüller veya kabarıklıklar ile karakterizedir (93, 94). Kolinerjik ürtiker, fiziksel ürtikerin yaklaşık %30'unu ve kronik ürtikerin ise %7'sini oluşturmaktadır (66). Prevalans, atopik yatkınlığı olan genç hastalarda, özellikle 23 ile 28 yaşları arasında sık görülmektedir (95). Lezyonlar en çok vücudun üst yarısında belirgindir ancak sadece alt ekstremitte tutulumu ya da jeneralize tutulum da olabilir. Anijödem, halsizlik, baş ağrısı, çarpıntı, karın ağrısı ve hırıltı gibi sistemik belirtiler de eşlik edebilir. Daha ciddi etkilenmiş bireylerde kişisel veya mesleki işlevsellikte ciddi bozukluklara yol açabilir (96).

2.1.6. Patogenezi

Ürtiker, mast hücre aracılı bir hastalıktır, ancak mast hücre aktivasyonuna yol açan nedenler değişkendir ve net olarak ortaya konulamamıştır. Histamin ve trombosit aktive edici faktör gibi mast hücrelerinden salınan mediyatörler duyuşal sinir aktivasyonu, vazodilatasyon ve plazma ekstrasvazasyonu ile ürtikeryal lezyonları oluşturur (97). Ürtiker oluşumunda immunolojik, non-immunolojik ve idiyopatik reaksiyonlar yer alır (98).

2.1.6.1. Ürtiker oluşumunda yer alan hücreler ve mediyatörler

Mast hücreleri: Mast hücresi ürtikerin primer efektör hücresidir. Vücutta yaygın olarak dağılırlar. İntestinal submukozada ve deride bulunan mast hücreleri triptaz ve kimaz içerirken, mesane mukozası, alveolar duvar ve burun mukozasındakiler sadece triptaz içerir. Ancak her iki türdeki mast hücreleri de IgE reseptörlerine (FcεRI) yüksek afinitelidirler (99, 100). Kronik ürtikerde kutanöz mast hücre sayıları ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Mast hücre sayısının konvansiyonel boyalar ile değerlendirildiğinde artmış olduğu ancak triptaz ile boyamada normal sayıda olduğu gösterilmiştir (101). Ancak, kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda mast hücrelerinin mediyatör içeriğinin daha kolay salındığı, İD kodein ve 48/80 maddesi ile gösterilmiştir (102). Mast hücreleri granülleri inflamasyonda rol alan öncül mediyatörleri içermektedirler (57, 103).

Histamin: Histamin mast hücresinden ve bazofilden salınır ve ürtiker oluşumunda görevli en önemli mediyatördür. H1, H2 ve H3 reseptörleri üzerinden etki eder. Histamin, H1 reseptörü aracılığı ile vazodilatasyona, postkapiller venüllerde permabilite artışına, eozinofil ve nötrofil kemotaksisine, prostasiklin (PGI₂) ve hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyinin artmasına neden olur (99). Histaminin İD enjeksiyonu eritemli, ödemli ve kaşıntılı bir papül oluşturmaktadır. Histamine bağlı oluşan kaşıntılı eritemin yalnızca H1 reseptörleri aracılığıyla oluştuğu düşünülmektedir (104). Buna rağmen antihistaminiklerle her zaman yeterli yanıt alınamaması, patogeneizde rol alan başka mediyatörlerin de olduğunu düşündürmektedir (57, 105). Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 ve IL-13, ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) olmak üzere çok sayıda sitokin ürtiker patogenezinde yer alır (106). Ayrıca "regulated on activation normal T expressed and secreted" (RANTES) ve makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa (MIP 1- α) gibi kemokinler de tanımlanmıştır (107).

Bazofiller: Bazofillerin ürtiker etyopatogenezindeki rolü net anlaşılamamakla birlikte ürtikeryal lezyonlarda bulunduğu kanıtlarla ortaya koyulmuştur. Ani hipersensitivite reaksiyonlarının geç fazlarına benzer şekilde histamin ve diğer mediyatörlerin salınımıyla inflamatuvar yanıtın sürekliliğini sağlarlar (106). Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların periferik kanında bazopeni görülmekte olup bazofil sayıları ürtiker şiddeti ile ters orantılıdır. Kronik spontan ürtikerlilerin hem lezyonlu hem de lezyon olmayan cilt biyopsilerinde kan bazofillerinin varlığı, kan bazopenisinin, bazofillerin cilt dokularına alımından kaynaklandığını göstermektedir (108).

Lenfositler: Son zamanlarda yayınlanan çalışmalar, ürtiker patogenezinde, T helper 0 (TH0) ve yardımcı T hücrelerinin (Th1/Th2) rolü olabileceğini belirtmektedir (109). Kronik ürtiker hastalarından alınan biyopsi örneklerinde dermal perivasküler infiltratta CD3+, CD4+, CD8+ ve CD25+ T lenfosit ve özellikle TH0'ın salgıladığı IL-4, IL-5 ve IFN-gama sitokinleri görülmüştür (110). Otoimmün hastalıklarla ilişkisi olduğu düşünülen Th17'nin kronik spontan ürtiker oluşumunda da rolü olabileceği ile ilgili bulgular mevcuttur (111). Yapılan bir çalışmada 75 KSÜ hastası kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda TNF- α , IL1b, IL12, p70, IL-6, IL-17 ve IL-23 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu

tespit edilmiştir (112). Ayrıca IL-17, IL23 ve TNF- α düzeylerinin otolog serum deri testi (OSDT) pozitif olan grupta negatif olan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bu yüksekliklerin hastalık şiddeti ile de korelasyonu görülmüştür (113).

Mast hücre ve bazofillerin aktivasyonu: Ürtikerde en iyi bilinen mekanizma IgE aracılı mast hücre degranülasyonudur. Mast hücreleri ve bazofiller yüksek afiniteli IgE reseptörleri (Fc ϵ RI) içerir. Bu reseptörler 1 α , 1 β , 2 γ zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit zinciridir. IgE'nin Fab bölgesi antijene, Fc bölgesi ise Fc ϵ RI'nin α zincirine bağlanır. Antijene spesifik IgE ile Fc ϵ RI'nin çapraz bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır ve tip 1 hipersensitivite reaksiyonu oluşmaktadır. Bu mekanizma daha çok akut ürtikerde geçerlidir (114). IgE-Fc ϵ RI kompleksi aracılığıyla mast hücrelerinin aktivasyonu ile üç metabolik yolak oluşur.

1. **Degranülasyon:** Mast hücre zarında yan yana bulunan iki ya da daha fazla Fc ϵ RI'nin çapraz bağlanması, mast hücrelerinde depolanan granüllerin hücre membranı ile birleşmesine ve granüllerin içeriklerinin boşalmasına neden olur (2).
2. **Sitokin ve kemokin sentezi :** Mast hücre aktivasyonundan 6 ile 24 saat arasında bir dizi sitokin ve kemokin üretilir. IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler salınır ve bunlar endotel aktivasyonunu, lökositlerin göçünü ve diğer sitokinlerin salınımını uyarır. IL-3, -4, -5, -6, -8, -9, ve -13, TGF- β , GM-CSF, RANTES ve MIP 1- α salınır. Bu maddeler ve lökositler ürtikerin geç faz reaksiyonuna katılırlar (115). Son çalışmalar, mast hücrelerinin T hücrelerini aktive edebilen antijen sunan hücreler olarak davrandığını ve dermise göç eden T hücrelerinin lezyonların kronikliğine katılabileceğini göstermiştir (116). Bu çalışma antihistaminiklere dirençli olan ürtiker hastalarında siklosporinin etkinliğini kanıtlamaktadır (117).
3. **Prostaglandin ve lökotrien sentezi:** Mast hücre aktivasyonunu izleyen saatlerde araşidonik asitten siklooksijenaz ve lipoksijenaz yoluyla lökotrien ve prostaglandin sentezi olur (118). Prostaglandin D2 (PGD2) ve lökotrien (LTC) C4, D4, E4 inflamatuvar kaskadı ilerleten başlıca proinflamatuvar eikosanoidlerdir (2). Salgı-

lanan bu mediyatörlerden histaminin postkapiller venüllerdeki H1 reseptörüne bağlandığı, burada vazodilatasyona, damar geçirgenliğinde artışa neden olduğu, bahsedilen diğer inflamatuvar sitokinlerin de bu damar geçirgenliğindeki artış ve vazodilatasyon sonucu inflamatuvar hücrelerin lezyon bölgesine göç etmesine neden olarak klasik eritemli, ödemli ürtiker plaklarını oluşturduğu düşünülmektedir. Bu olaya “Lewis’in üçlü yanıtı” adı verilmektedir (106).

2.1.6.2. Patogeneizde diğer mekanizmalar

Araşidonik asit mekanizması: Gıda ve ilaç psödoalerjenleri lökotrienler üzerinden ürtikere yol açabilirler. LTC₄, D₄, E₄ küçük kan damarları üzerinden veya İD uygulanarak ürtikeryal lezyonları oluşturabilir (2). Aspirin ve diğer salisilatların alınından sonra KSÜ’lü hastaların %20 ile %40’ında alevlenme izlenirken, normal bireylerin %1 ile %6’sında değişen oranlarda ürtiker ve/veya anjiyoödem gelişmektedir (119). Aspirinin siklooksijenazı inhibe etmesi sonucu artan lökotrien yapımı, olaydan sorumlu tutulmaktadır. NSAİİ de aynı yol ile ürtiker oluşumunda rol alır (119). Aspirine duyarlı kişiler, tartrazin, sarı azo-benzon boyası ve diğer azo boyaları ile doğal salisilatlar, benzoik asit ve türevlerine karşı da çapraz duyarlılık geliştirmeye eğilimlidirler (29).

Komplemanların rolü: Yapılan birçok deney sonucu kompleman aktivasyonunun bazofil degranülasyonunda önemli rol oynadığını göstermiştir. Kompleman aktivasyonu için, iki immunglobulin G birbirine yakın yerleşmiş FcεRI reseptörüne bağlanır sonrasında C1 aktifleşir ve klasik kompleman yolağı ilerleyerek C5 aktif hale gelir (120, 121). Mast hücreleri ve bazofiller birçok dokuda yer almasına rağmen ürtiker semptomlarının sadece deride oluşması C5a reseptörlerinin respiratuvar ve gastrointestinal sistemde bulunmaması ile açıklanmaktadır (122, 123).

Otoimmünitenin rolü: KSÜ’lü hastaların otolog serumlarının İD enjeksiyonu ile deride papül ve eritem oluştuğu gösterilmiştir (115). FcεRI-α alt birimine ve/veya IgE moleküllerine karşı antikor geliştiği tespit edilmiştir (44, 124, 125).

Bu otoantikorların %45’i FcεRI-α alt birimine, %5-10’u ise IgE moleküllerine karşı gelişmekte olup, %90’ı IgG1 ve IgG3 tipindedir (109, 124, 126). KSÜ’lü

hastaların serumlarında histamin salınımının indüklenmesinin kompleman varlığına dayandığını, IgG'nin aktive kompleman ile FcεRI-α alt birimine çapraz bağlanmasının, mast hücrelerinden histamin salınımına neden olduğunu gösterilmiştir. Otoimmün mekanizmanın KSÜ vakalarının %40-50'sinde rol aldığı düşünülmektedir (127).

Kronik ürtikerli hastaların otoantikör pozitifliği bulunanlarda bulunmayanlara göre diğer otoimmün hastalıklar (hashimoto tiroiditi, vitiligo, romatoid artrit, pernisiyöz anemi, tip1 diyabetes mellitüs gibi) daha sık görülmektedir (128).

Spesifik çalışmalar koagülasyon kaskadının kronik ürtikerde aktive olduğunu ve ilk önce ekstrinsik yol ve ikincil olarak intrinsik yolun devreye girdiğini göstermektedir (129-131). Kronik ürtiker hastalarında eozinofillerden doku faktörü (TF) salınır (132). TF-VIIa-Xa kompleksi, ekstrinsik koagülasyon kaskadını aktive eder ve aktive edilmiş faktör V ve kalsiyum iyonlarının varlığında, aktif faktör X ile protrombinden trombin üretilir (130). Trombin, vasküler geçirgenliği arttıran, mast hücrelerini aktive eden ve indirgeyen ve anafilatoksin C5a oluşumunu indükleyen bir serin proteazdır. İn vitro çalışmalar, ürtiker hastalarının plazmasının, protrombinin trombine faktör X ile aktivasyonu sırasında dolaşıma salınan 34 kDa'lık bir polipeptit olan protrombin fragmanı F1+2'nin önemli ölçüde yüksek olduğunu ve ciddi ürtiker alevlenmeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüksek D-dimer plazma seviyeleri ile gösterildiği gibi fibrin oluşumuna ve fibrinolize yol açar (133).

2.1.7. Histopatoloji

Ürtiker histopatolojisi lenfositler, eozinofiller ve bazı nötrofillerin perivasküler infiltrasyonu ve kollajen demetleri arasında dizilmiş, dermis içine uzanan eozinofiller ile karakterizedir. İnflamatuvar hücre yoğunluğu genellikle yetersizdir. Dermal ödem tanımlaması subjektiftir (106). Ağırlıklı nötrofil paterni küçük bir kısım hastada tarif edilmiş olup hiçbir tanısal önem taşımamaktadır (134). Kronik ürtikerli çok sayıda hastadan alınan biyopsi örneklerinin incelendiği çalışmada, nadir nötrofil içeren hafif lenfositik infiltratlardan nadiren tam olarak gelişmiş lökositoklastik vaskülite kadar dağılım gösteren sonuçlar gözlenmiştir. Bazı

hastalarda kronik ürtiker ve ürtikeryal vaskülitin histopatolojik bulguları bir arada görülmüştür. Ek olarak endotel hücresinde    me, nötrofilden zengin perivenüler hücresel infiltrat, eritrositlerin damar d  ına ekstrasvazasyonu, lökositoklazi, kan damarları içinde ve çevresinde fibrinoid depositler de g r lm   t r (106).

2.1.8. Klinik bulgular

Ürtiker lezyonları, sıklıkla merkezi soluk, sınırları belirgin, kabarık eritemli plaklarla karakterizedir. Lezyonlar yuvarlak, oval veya serpij n z olabilir ve boyutları 1 santimetreden birkaç santimetreye kadar de i ebilir. Lezyonlar yoğun ka ıntıdır. Ka ıntı i , okul hayatını veya uykuyu bozabilir. Belirtiler genellikle geceleri daha da  iddetlenir. Her bir lezyon geçicidir, genellikle dakikalar ile saatler arasında ortaya çıkıp b y rl r ve daha sonra 24 saat içinde kaybolurlar. Lezyonlar büyüdükçe birle ebilir. Ürtikeryal lezyonlar normalde ağrılı değildir ve çizilmeye ba lı travma olmadığı sürece, cilt üzerinde ekimotik izler bırakmadan düzelir. Lezyonlar uzun sürüyorsa, a rılıysa veya rezidüel morarma bırakıyorsa ürtikeryal vaskülit tanısı göz önünde bulundurulmalıdır. Vücudun herhangi bir bölgesi etkilenebilir, ancak giysinin cildi sıkı tırdı ı bölgeler ( rne in, bel altları altında) veya cildin birbirine s rt nd   y rler (aksillalar) bazen daha çarpıcı şekilde etkilenir (135).  rtikere halsizlik, dikkat eksikliği, sıcak basması,    me, ba  ağrısı, karın ağrısı, diyare, artralji, ba  dönmesi gibi sistemik semptomlar da eşlik edebilir (136). A , akut, çabuk geçen ve göz kapakları, dudaklar, kulak lobları, d   genitaller, a ız mukozası, damak ve yutak gibi en çok geni leyebilen kısımları tutan net sınırlı ödemdir.  zerindeki deri de i memi , ödemli veya nadiren ekimotik olmak üzere    me derinin derin kısımlarında veya deri altında görülür ve kural olarak yalnızca hafifçe duyarlıdır. Eller,  n kollar, ayak ve ayak bileklerinde yaygın bir    me olabilir. Sıklıkla gece ba lar ve sabah fark edilir (29).

2.1.9. Ürtikerli hastaya yaklaşım ve tanı

Ürtikerli hastada kapsamlı bir anamnez gereklidir. Bu yaklaşım; hastalık süresi, atak sıklığı, bireysel lezyonların süresi, eşlik eden hastalık, daha önceki tedaviler, bilinen yan etkiler, geçmiş ve aile öyküsü, hobiler ve boş zaman aktiviteleri ve hastalığın hayat kalitesine etkileri gibi değerlendirmeleri kapsamalıdır. Döküntülerin morfolojisi ve süresi (bireysel lezyonlar daire içerisine alınarak) için yapılan tam bir fizik muayene, morarma, livedo retikularis ve sistemik hastalık belirtilerini ortaya koymak amacıyla çoğu zaman normal olsa da her zaman yapılmalıdır. Hastanın kendi fotoğrafları çoğu zaman yararlı olabilir, çünkü doktora başvurulduğunda ürtiker genelde kaybolmuş olur (106). Tekrarlayan lezyonları olan hastalara, halsizlik, kemik/eklem ağrısı veya tekrarlayan bilinmeyen bir ateş olup olmadığı sorulmalıdır. Eğer öyleyse kriyopirin ile ilişkili periyodik sendrom veya Schnitzler sendromu gibi otoinflamatuvar bir hastalık düşünülmelidir. Ürtikeryal vaskülit belirtisi olduğu için, 24 saatten daha uzun süredir sebat eden lezyonları olup olmadığı sorulmalıdır. Ürtikeryal vaskülit şüphesi varsa, tanıyı doğrulamak için biyopsi alınmalıdır. Tekrarlayan ürtikeryal lezyonları olan hastalarda otoinflamatuvar hastalık veya ürtikeryal vaskülit dışlandıktan sonra kronik ürtiker tanısı konulması önerilmektedir (137). Sonraki aşamada hekim spontan mı yoksa indüklenabilir ürtiker mi olduğunu tespit etmelidir. Fiziksel ürtiker tanısı ve testlerin tanımı için uluslararası standartlar belirlenmiştir (106). Sürekli tekrarlayan anjiyoödem hastalarında bradikinin aracılı anjiyoödem olasılığını hatırlamak da aynı derecede önemlidir (137). ACE inhibitörleri izole anjiyoödem ile ilişkili en yaygın kullanılan ilaç grubudur. Bununla birlikte, anjiyotensin reseptör blokerleri, aspirin, NSAİİ'ler, narkotikler, antibiyotikler, IL-2, oral kontraseptifler ve interferon da dikkate alınmalıdır (138). Kronik ürtiker hastalarına tanısız yaklaşımda rutin olarak hemogram, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) bakılması önerilmektedir (6). Hastanın öyküsüne göre genişletilmiş tanı testleri uygulanabilir (139). Fonksiyonel otoantikorların varlığını tespit etmek için 1986 yılında, Grattan ve ark. (20) tarafından OSDT tanımlanmıştır. Aktif hastalık döneminde hastadan elde edilen 0,05 ml serum, bilateral ön kol fleksör yüzüne intradermal olarak enjekte edilir. Değerlendirme 30 dakika sonra yapılır ve serum ile oluşan plak çapı, serum fizyolojik ile oluşandan 1,5 mm büyük ise test pozitif kabul edilir (115). Otoimmün

kronik ürtiker tanısı için altın standart OSDT pozitifliği (otoreaktivite), bioassay pozitifliği (bazofil histamin salınım testi veya bazofil aktivasyon göstergesi ekspresyonu) ve immünassay pozitifliğinin Western Blot veya ELISA ile immunreaktivitenin birlikte saptanmasıdır (140).

2.1.10. Ayırıcı tanı

 rtikerin ayırıcı tanısında  rtika ve A  ile seyreden diğer hastalıklar düşünülmelidir. Ürtiker ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar aŗaęıdaki tabloda  zetlenmiŗtir (Tablo 3) (28).

Tablo 3. Ürtiker ayırıcı tanısı (28)

Dermatolojik hastalıklar	
- Ürtikeryal vaskülit	- Anafilaksi
- Herediter/kazanılmış anjioödem ve bradikinin aracılı diğer anjioödem tabloları	- Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus
- Mastositozlar	- Dermatitis herpetiformis
- Hipereozinofilik sendrom	- Böcek ısırıkları
- Figüre eritemler	- Polimorf ışık erüpsiyonu
- Eritema multiforme	- Wells sendromu
- Büllöz pemfigoid/herpes gestasyones	- Otoimmün progesteron dermatiti
- PUPPP	
Otoinflamatuvar hastalık grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar	
Kalıtsal	Edinsel
- Ailevi Akdeniz ateşi	- Schnitzler sendromu
- Hiper IgD sendromu	
- TRAPS	
- Kriyopirinopatiler	
- FCAS	
- Muckle-Wells sendromu	
- NOMID	
Sitokinlerle ilişkili anjioödem sendromları	
- Eozinofilili epizodik anjioödem (Gleich sendromu)	
- Eozinofilili epizodik olmayan anjioödem	
- NERDS	
- İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu)	
IgD: İmmünglobulin D, PUPPP: Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, TRAPS: Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom, FCAS: Ailevi soğuk otoinflamatuvar sendrom, NOMID: Yenidoğan başlangıçlı multi sistem	

2.1.11. Ürtiker hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

Klinik pratikte hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı ölçmek için EAACI/GA²LEN/EDF/WAO ürtiker kılavuzu tarafından önerilen ürtiker aktivite skorudur (ÜAS) (141). ÜAS, hasta tarafından doldurulan kabarıklık sayısı ile kaşıntı şiddetinin değerlendirildiği skora sistemidir. Hasta son 7 gün süresince her 24 saatte gelişen kabarıklık ve kaşıntılarını 0 (hiç yok) ile 3 (şiddetli) aralığında puanlandırır. İlgili hekim tarafından her günlük skorlar toplanır ve ÜAS7 hesaplanır (142). Toplamda 0-42 arasında bir skor elde edilir (6). ÜAS7 kullanılarak KSÜ şiddetine göre 5 sınıfa ayrılmıştır: tam yanıt (0), iyi kontrollü hastalık (1-6), hafif ürtiker (7-15), orta şiddette ürtiker (16-27), şiddetli ürtiker (28-42) (143).

Tablo 4. Ürtiker aktivite skoru (28)

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20'den az)	Hafif (kaşıntı var ama rahatsız etmiyor)
2	Orta (20–50)	Orta (sıkıntı yaratıyor ama günlük aktiviteyi ve uykuyu etkilemiyor)
3	Şiddetli (>50'den fazla)	Şiddetli (şiddetli kaşıntı, günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)

2.1.12. Tedavi

2.1.12.1. Ürtiker tedavisinde genel yaklaşımlar

Tedavinin amacı, hastalık geçene kadar tedavi etmektir. Kronik ürtikere terapötik yaklaşım şunları içerir; altta yatan nedenlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması, tetikleyici faktörlerin önlenmesi, toleransın artırılması ve/veya mast hücre mediatör salınımını ve/veya mast hücre mediyatörlerinin etkilerini önlemek için farmakolojik tedavinin kullanılmasını içerir. Tedavi, gerektiği kadar ve mümkün olduğunca az olacak şekilde temel tedavi prensiplerini içermelidir. Bununla birlikte, KÜ’de bir neden bulmak çoğu durumda zordur. Örneğin, enfeksiyonlar bir neden olabileceği gibi ağırlaştırıcı bir faktör veya tamamen ilişkisiz de olabilir. Şüpheli bir ajanın veya tetikleyicinin bir neden olduğunun tek kesin kanıtı, ajanın elimine edildikten sonra semptomların remisyona girmesi ve çift kör provokasyon testi ile ajanın tekrar uygulanması sonrası semptomların tekrarlamasıdır. Ürtikerde remisyon herhangi bir zamanda görülebilir, şüpheli bir nedenin veya tetikleyicinin eliminasyonu da tesadüfen bu sürece eşlik edebilir (6).

2.1.12.2. İlaçlar

Non-alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan ilaçlar (prototip, NSAİİ) sadece semptomları ortaya çıkarmakla kalmaz, aynı zamanda önceden var olan KSÜ’yü de şiddetlendirebilir, bu nedenle eliminasyon sadece bazı hastalarda semptomları iyileştirir (6).

2.1.12.3. Fiziksel tetikleyiciler

KİÜ’lerin tedavisi için fiziksel uyaranlardan kaçınmak arzu edilendir, ancak bunu başarmak çoğu zaman zordur. İlgili uyaranın fiziksel özellikleri hakkında detaylı bilgi verilmesi, hastalarda normal günlük yaşamlarında olası tetikleyiciler hakkında ve hastalığın kontrolü ile ilgili farkındalık yaratır. Örneğin, basınç

ürtikerinde, ağır torbaların sapının genişletilerek alan başına düşen basıncın azaltılması, semptomatik dermografizmde sürtünmenin azaltılması gibi basit önlemler semptomları önlemede fayda sağlayabilmektedir. Solar ürtikerde, semptomları ortaya çıkaran dalga boyu aralığının tam olarak tanımlanması, uygun güneş koruyucuları seçimi veya UVA filtreli ampullerin seçimi önemli olabilir. Ancak çoğu hastada fiziksel tetikleyici için eşik değer çok düşüktür ve semptomların tam olarak önlenmesi mümkün değildir (6).

2.1.12.4. Enfeksiyonların ve inflamatuvar süreçlerin tedavisi

KSÜ'nün sıklıkla çeşitli inflamatuvar veya bulaşıcı hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (6). Uygun şekilde tedavi edilmesi gereken bu enfeksiyonlar, H. pylori enfeksiyonu veya nazofarenksin bakteriyel enfeksiyonları gibi gastrointestinal sistem enfeksiyonlarını içerir (144, 145). Gelişmiş sanayi ülkelerinde nadir görülen bir KSÜ nedeni olan bağırsak parazitleri, eğer saptanmışsa tedavi edilmelidir (144). Bulaşıcı hastalıkların yanı sıra, diğer hastalıklardan kaynaklanan kronik inflamatuvar süreçlerin de KSÜ'yü tetikleme potansiyeli olduğu belirlenmiştir. Bu özellikle gastrit, reflü özofajit ve safra kanalının veya safra kesesinin inflamasyonu için geçerlidir (146, 147). Bununla birlikte, enfeksiyonlara benzer şekilde, bunlardan herhangi birinin KSÜ'nün ilgili sebepleri olup olmadığını kolayca ayırt etmek mümkün olmamakla birlikte, birçoğunun malignite gelişimi ile de ilişkili olabileceği için tedavi edilmesi gerektiği bildirilmektedir.

2.1.12.5. Fiziksel ve duygusal stresin azaltılması

Strese bağlı alevlenme mekanizmaları iyi aydınlatılmamış olmasına rağmen, bazı kanıtlar hastalık aktivitesi ve ciddiyetinin stres düzeyleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir (148). Duygusal stres de fiziksel stres gibi kolinergik ürtikerde semptomların gelişmesine neden olabilmektedir (149).

2.1.12.6. Fonksiyonel otoantikorların azaltılması

Plazmaferez ile fonksiyonel otoantikorlarda doğrudan azalmanın, bazı ciddi şekilde etkilenen hastalarda geçici yararı olduğu gösterilmiştir. Sınırlı tecrübe ve yüksek maliyetler nedeniyle, bu terapi diğer tüm tedavi biçimlerine yanıt vermeyen otoantikor pozitif kronik ürtiker hastaları için önerilmektedir (150).

2.1.12.7. Diyet tedavisi

IgE aracılı gıda alerjisi, nadiren KSÜ'nün altında yatan nedendir. Tanımlandığı takdirde, spesifik gıda alerjenlerinin mümkün olduğunca diyetten çıkarılması gerekir. Bu durumda 24 saatten daha kısa bir sürede remisyona ulaşılabilir (146, 151). Sadece düşük seviyelerde doğal ve yapay gıda psödoalerjenlerini içeren bir diyet, farklı ülkelerde test edilmiştir (152, 153). Aynı zamanda düşük miktarda histamin içeren yiyeceklerden oluşturulan diyetin de bu hastalarda semptomları iyileştirebildiği gösterilmiştir. Bu diyetler tartışmalı olup henüz iyi tasarlanmış çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, diyet tedavisinin yararlı etkilerinin gözlenmesi için genellikle en az 2-3 hafta beklenmelidir (6).

2.1.12.8. Tolerans artırma

Soğuk ürtiker, kolinerjik ürtiker ve solar ürtiker gibi ürtiker alt tiplerinde toleransın artırılması fayda sağlayabilir (6). Solar ürtikerde UVA fototerapisi, soğuk ürtikerinde günlük soğuk duşlar birkaç gün süren fayda sağlayabilmektedir (6). Üç gün içinde UVA ile yapılan hızlı tedavinin bile etkili olduğu kanıtlanmıştır (154). Tolerans arttırımı sadece birkaç gün sürer ancak eşik değerde uyarana her gün düzenli olarak maruz kalınması gerekmektedir (6).

2.1.12.9. Farmakolojik tedavi

Ürtiker gelişimindeki ana mediyatör derideki mast hücrelerinden salınan histamindir. Deri endoteli üzerinde yerleşen histamin reseptörlerinin aktivasyonu, vazodilatasyona (eritem) ve damar geçirgenliğinin artmasına (ödem) yol açar. H1, H2 ve H4 histamin reseptörleri ürtiker patofizyolojisinde rol oynayabilir; H1 ve H4 reseptörleri aracılığıyla kaşıntı ve aktive H2 reseptörleri aracılığı ile eritem ve flushing ortaya çıkmaktadır (4). Semptomatik iyileşmeyi hedefleyen tedavilerdeki asıl amaç, histamin, platelet aktive edici faktör (PAF) ve diğer mast hücre mediyatörlerinin hedef organlar üzerindeki etkisini azaltmaktır (6).

Antihistaminikler: Antihistaminikler, 1950'lerden bu yana ürtikerin tedavisinde kullanılmaktadır. Geçmişte histaminin kompetitif antagonisti olarak kabul edilen H1 ve H2 antihistaminikler günümüzde invers agonist olarak kabul edilmektedirler. Pratik açıdan bu durum terapötik yanıtı en üst düzeye çıkarmak için düzenli H1 antihistaminik kullanımının önemini açıklamaktadır (6).

1.kuşak antihistaminikler, histaminin imidazol halka yapısına eklenen eterlerden oluşmaktadır. Klinik olarak yararlı olan ilk sentetik türev mepiramindir. Halefi difenhidramin hidroklorür ise Kuzey Amerika'da resmen araştırılan ilk antihistaminiktir (155). H1 reseptörlerine nonspesifik bağlanırlar. Bu nedenle kolinerjik, alfa adrenerjik ve serotoninerjik reseptörleri de bloke edebilmektedirler (156, 157). Birinci jenerasyon H1 antihistaminiklerin çoğunun farmakokinetik mekanizmaları (absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon) hiçbir zaman optimal olarak araştırılmamış ve ilaç konsantrasyonları ile aktivitesinin incelendiği farmakodinamik çalışmalar yapılmamıştır (158). Genellikle plazma tepe konsantrasyonlarına 2 saatte ulaşırlarken, kaşıntı giderici etkileri 4-6 saat sürmektedir (157, 159). Geleneksel olarak, H1 antihistaminikleri 6 kimyasal gruba ayrılır: alkilaminler, etanolaminler, etilendiaminler, fenotiazinler, piperazinler ve piperidinler (158). Birinci nesil antihistaminiklerin, antikolinerjik ve sedatif etkileri belirgindir. Alkol ve merkezi sinir sistemini etkileyen analjezikler, hipnotikler, sedatifler gibi ilaçlar ile belirgin etkileşimleri bilinmektedir. Ayrıca hızlı göz hareketi (REM) uykusunda bozulma, öğrenme performansında azalma ve hafızada zayıflamaya neden olabilmektedirler. GA²LEN ürtiker kılavuzunda, hem yetişkinlerde hem de özellikle çocuklarda, artık

alerjide birinci nesil H1 antihistaminiklerin kullanılmaması şiddetle tavsiye edilmektedir (6, 160).

2. kuşak H1 antihistaminikler, birinci kuşak ilaçların aksine H1 reseptörlerine yüksek spesifite göstermektedirler. Düşük lipofilik özellikleri nedeniyle kolinerjik, alfa adrenerjik ve serotoninergik reseptörlere daha az bağlanmakta ve santral sinir sistemine çok daha düşük düzeyde geçmektedirler (161, 162). İkinci kuşak H1 antihistaminiklerin etkisi yaklaşık 24 saat sürmektedir (28). 2. kuşak ilaçların ilk örneklerinden astemizol ve terfenadin ön ilaçlar olup hepatik metabolizma sonrası aktif olmaktadır. Sitokrom p-450 enzim sistemini inhibe eden ketokonazol ve eritromisin gibi ilaçlarla beraber kullanıldığında kardiyotoksik etkileri ortaya çıkmaktadır. Bu 2 ilaç artık çoğu ülkede olmadığı gibi kullanılmaları önerilmemektedir. İkinci kuşak antihistaminiklerin diğer ilaçlar ile etkileşimleri minimaldir (6, 160). İkinci nesil modern antihistaminikler, iyi güvenlik profillerinden dolayı ürtiker için ilk basamak semptomatik tedavi olarak önerilmektedir. Bilastin, setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin ve rupatadin önerilen dozlarının dört katına kadar çıkılabileceği çalışmalarda doğrulanmıştır (6). Antihistaminikler ihtiyaç olduğunda değil her gün düzenli olarak kullanılmalıdır. Tedaviye ikinci kuşak H1 antihistaminik rutin dozu ile başlanması, 1-2 hafta sonra semptomlar gerilemezse 2. basamak tedavi olarak dozun dört katına kadar yükseltilmesi önerilmektedir. 1-2 hafta sonra semptomlar yine kontrol edilemiyorsa son kullanılan dozda başka bir ikinci kuşak H1 antihistaminikçe geçilmesi önerilmektedir (28).

Omalizumab: Omalizumab immünglobulin E'nin (IgE) yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) bağlanarak etki gösteren rekombinant humanize monoklonal antikorudur (7, 8). 149 kDa moleküler ağırlığa sahip olup yapısının %95'i insan ve %5'i ke-mirgenlerden oluşturulmuştur (31, 163). Hem Avrupa hem de ABD'de H1 antihistaminiklere cevap vermeyen 12 yaş ve üstü KSÜ hastaları için onaylı tek tedavidir (9). Omalizumabın cilt altı uygulanmasından sonra, ortalama biyoyararlanımı %62'dir. Tek bir dozun uygulanmasından sonra, omalizumab 7-8 günde maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Kararlı serum seviyelerine, tekrarlanan uygulamaların ardından 14-28 güne kadar ulaşılır (21, 31, 164). Omalizumabın büyük bir kısmı, karaciğerin retiküloendotelial sistemi tarafından parçalanır, küçük bir kısmı safra yolla-

rına atılır. Omalizumab-IgE kompleksi, serbest omalizumabtan daha hızlı bir şekilde elimine edilir; ancak, serbest IgE'den daha yavaş bir şekilde elimine edilir. İlacın yarı ömrü, ortalama bir insan IgG'sine benzer şekilde 3-4 haftadır (ortalama 26 gün). İlacın farmakokinetik etkileri yaş, cinsiyet, ırk veya uygulandığı hastalıklara bağlı değişiklik göstermez (21, 165). KSÜ'de omalizumabın en olası etki mekanizmalarından biri, monomerik IgE'nin mast hücreleri üzerindeki degranülasyonunu önleyerek mast hücrelerini stabilize etmektir. Otoimmün ürtikerli olgularda omalizumabın serbest IgE'ye bağlanmasıyla mast hücre-IgE bağlantıları azalır, bazofil ve mast hücrelerinin uyarılabilirlik eşik değerleri artarak bazofil ve mast hücreleri üzerindeki IgE'ye yüksek afinite gösteren reseptörler (FcεRI) down regüle olur. Bazofillerin stabilizasyonu, inflamatuvar sitokinlerde ve mediyatör salınımında ve sonuçta derideki inflamatuvar süreçlerde azalmaya neden olur (25). Bu genel etki, özellikle tedavi sürecinin ilk aşamasında, bazofiller üzerindeki FcεRI'nin down regülasyonunun mast hücrelerinininkinden daha hızlı olması nedeniyle önemlidir. Omalizumabın potansiyel etki mekanizmalarının bir özeti Tablo 5'te gösterilmektedir (27, 166).

Tablo 5. Omalizumabın kronik spontan ürtikerdeki etki mekanizmaları (27, 166)

1. Serum IgE seviyelerini azaltır ve IgE reseptörlerini down regüle eder
2. Mast hücre salgılanma potansiyelini azaltır
3. Bazofil sayısını arttırır ve bazofil IgE reseptör fonksiyonunu iyileştirir
4. IgG otoantikorlarının IgE ve FcεRI'ya karşı aktivitesini azaltır
5. Doğal olarak “anormal” IgE'nin aktivitesini azaltır
6. IgE otoantikorlarının bir otoantijene karşı afinitesini down regüle eder
7. IgE bağlanma sayısının azalmasıyla inflamatuvar mediyatör salınımını önler
8. Pıhtılaşma sisteminin hastalık üzerindeki etkisini azaltır
<i>Ig:İmmünoglobulin, FcεRI:İmmünoglobulin E'ye yüksek afiniteli reseptörler</i>

Omalizumabın, kolinerjik ürtiker, soğuk ürtiker, solar ürtikeri, sıcak ürtiker, semptomatik dermografizm ve gecikmiş basınç ürtikeri gibi KİÜ'de de etkili olduğu bildirilmiştir (6). Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda yüksek dozlarda H1

antihistaminiklerle kontrol edilemeyen hastalara 3. basamak tedavisi olarak omalizumabın eklenmesi önerilmektedir (28). KSÜ’de, omalizumab anjiyoödem gelişimini önler, belirgin bir şekilde yaşam kalitesini artırır. Uzun süreli tedavi için uygun olup, kesildikten sonra nüksü etkin şekilde önlemektedir (6). Tedavi öncesi ve sırasında herhangi bir laboratuvar tetkiki yapılması gerekmemektedir. İlk üç enjeksiyonda iki saat, daha sonraki uygulamalarda 30 dakika izlem önerilir. Hastanın kilosu ve total serum IgE seviyelerinden bağımsız olarak 28 günde bir 300 mg sc şeklinde kullanımı önerilmektedir. 6 aylık uygulama sonrası ara verilerek hastalar değerlendirilir, semptomlar devam ediyor ise tedavi aynı şekilde sürdürülür (28). Hastaların %80’inden fazlasında etkinliği görülmüştür. Küratif bir tedavi ajanı olmayıp tedavi kesildikten sonra 10 hafta içinde relaps sık görülür. Bundan dolayı hastalık devam ettiği sürece verilmelidir. Tedavinin kesilmesi ile akut alevlenmelere rastlanmaz, klinik semptomların geri dönüşü yavaştır. Bu durumda tekrar omalizumab başlanan hastaların %90’ında ilk 4 hafta içinde kontrol sağlanabilmektedir (167). Omalizumab tedavisi 6 ay boyunca 300 mg uygulanmasına rağmen hastanın şikayetleri kontrol altına alınamıyorsa aylık total doz 450 mg ya da 600 mg’a arttırılabilir. 3 ay süresince 600 mg doz uygulanmasına rağmen yanıt alınamayan hastalar omalizumaba dirençli kabul edilirler (168). Omalizumab tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal total IgE seviyelerinin düşük olduğu bulunmuştur (75, 169). Omalizumab tedavisine zayıf yanıtı olan hastaların daha uzun hastalık süreleri olduğu ve daha iyi tedavi yanıtları olan hastalarla karşılaştırıldığında ÜAS7’nin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (170). Baş ağrısı, halsizlik, ürtiker semptomlarında artış, boğazda kaşınma, farenjit, kas iskelet sistemi ağrısı, abdominal kramplar, wheezing, öksürük, enjeksiyon yerinde ödem, anafilaksi, letarji, nazal konjesyon ve geçici saç dökülmesi yan etki olarak bildirilmiştir (171, 172). Pediatrik hastalarda aylık 150-300 mg dozlarda uygulanmış ve iyi tolere edilmiştir (173). Astım hastalarının takibinde kullanılan EXPECT kayıt sisteminde mevcut 191 gebede konsepsiyon öncesi 8 hafta boyunca veya gebelik sırasında bir veya daha fazla dozda omalizumab tedavisi uygulanmış ancak majör anomalilerde artışa rastlanmamıştır (171). FDA gebelik kategorisini B olarak belirtmektedir (28).

Siklosporin: Siklosporin-A (CsA), inflamatuvar sitokinlerin üretimini bloke ederek aktif T helper hücrelerini inhibe eder. CsA, siklofilinlere bağlanır ve aktive T

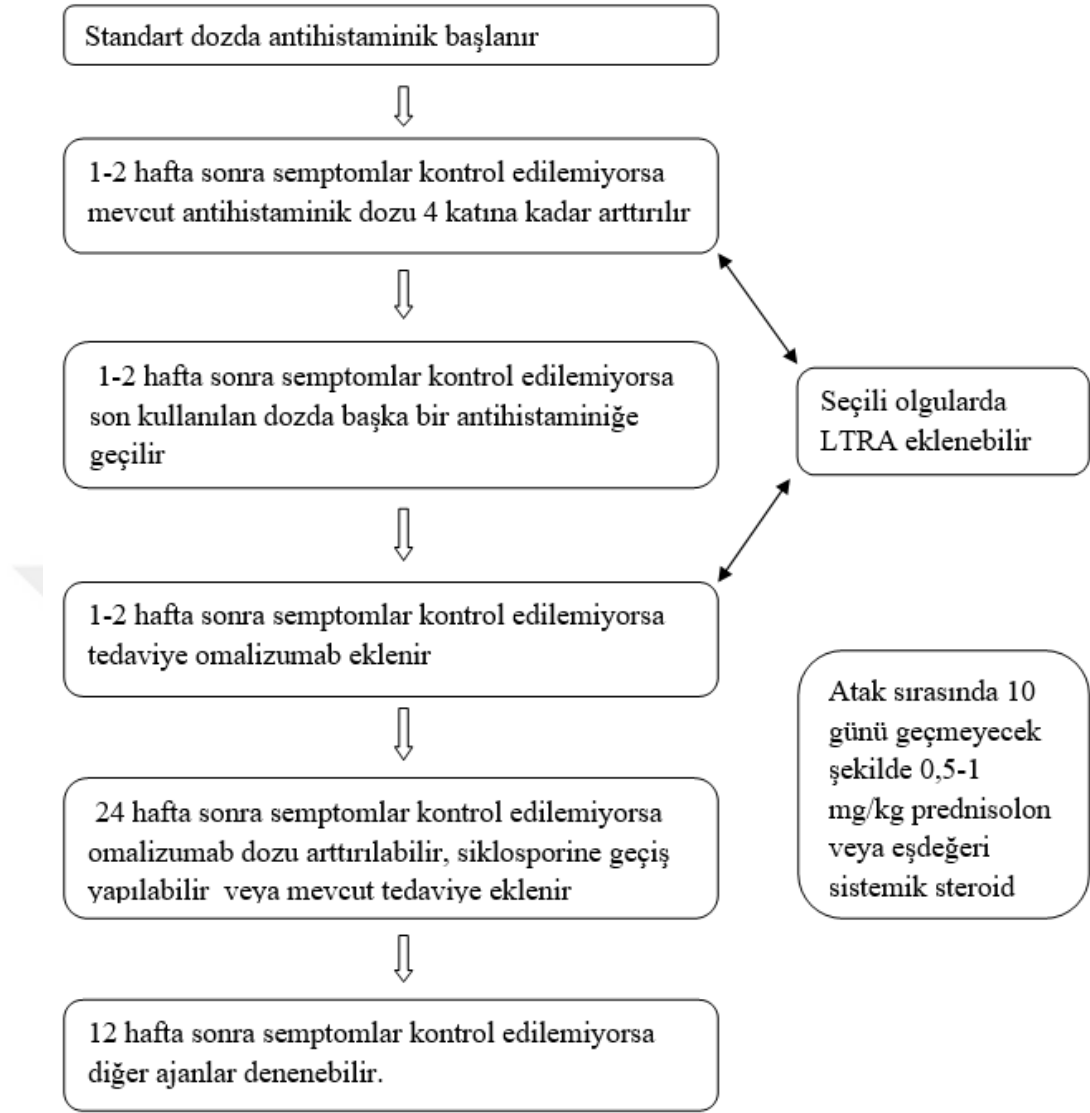
hücrelerinin nükleer faktörünü defosforile etmek için kalsinörin aktivitesini inhibe eder. Bununla birlikte aktive T hücrelerinin nükleer faktörü nükleusta translokasyon yapamadığı için IL-2, IL-3, IL-4 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimi de azalır (174). CsA tedavisinden sonra serum histamin salınım aktivitesinde ve otolog serum deri testi yanıtında bir azalma olduğu gösterilmiştir (117). Ayrıca, CsA'nın IL-2R, IL-5 ve TNF-a'nın serum seviyelerini azalttığı da bildirilmiştir (174). Güncel EAACI/GA²LEN/EDF/WAO ürtiker kılavuzuna göre yüksek doz antihistaminik ve omalizumab tedavisine dirençli hastalarda CsA kullanımı önerilmektedir. Ancak kılavuz siklosporin dozlaması ve tedavi süresi ile ilgili öneriler sunmamaktadır (6). 1980-2016 yılları arası yapılan 18 çalışmayı inceleyen güncel bir meta-analiz çalışmasında düşük doz (2-4 mg/kg/gün) siklosporinin 12 hafta boyunca kullanımı sonrası KSÜ tanılı hastaların %70'inde klinik iyileşme görülmüştür. Aynı çalışmada KSÜ için uygun CsA dozunun, 1 ile 5 mg/kg/gün arasında değişebileceğini ve 3 mg/kg/gün çoğu hasta için makul bir başlangıç dozu olarak önerilmektedir (174). Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu yetişkinlerdeki ortalama dozu 200 mg/gün (3-3,5 mg/kg/gün) olarak önermektedir. Birkaç ay içinde ayda bir 50 mg azaltılarak 100 mg/gün dozuna düşürülmesini ve devamında ayda 25 mg azaltılarak 3-6 ay arasında kullanılmasını önermektedir (28). KSÜ'lü hastalarda siklosporinin yüksek dozlarda ve uzun süre kullanılması yan etki olasılığını arttırmaktadır. Karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar CsA'nın en sık görülen yan etkileridir. Diğer sık görülen yan etkiler hipertansiyon, parestezi, baş ağrısı, hirsutizm ve hafif enfeksiyondur. Bununla birlikte, CsA kaynaklı advers olayların çoğu hafiftir ve doz azalttıktan sonra gerilemiştir (174). Kessel ve Toubi, 5 ile 10 yıla kadar uzun süreli düşük doz CsA tedavisi alan hastalarda anormal glomerüler filtrasyon hızı, malignite vakası veya artmış enfeksiyon insidansı bildirmemiştir (175). CsA'nın kesilmesine neden olan advers olaylar arasında hipertansiyon, ciddi gastrointestinal yan etkiler, göğüs ağrısı, persistan periferik nöropati ve ağır baş ağrıları olarak bildirilmiştir (174). FDA gebelik kategorisi C'dir. Pediatrik kullanımının dirençli olgularda ve deneyimli merkezlerle sınırlı kalması önerilmektedir (28).

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA): LTRA, ürtiker fizyopatolojisinde rol oynayan ve potent proinflamatuvar mediyatörler olan sisteinil lökotrienlerin etkilerini baskılayarak etki gösterirler (28). Lökotrien antagonisti montelukastın 10 mg/gün

dozunda, hem monoterapi olarak hem de H1 antihistaminiklerle kombinasyonu kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir. Montelukast monoterapisinin özellikle gıda katkı maddeleri ve NSAİİ kaynaklı ürtiker vakalarında faydalı olduğu bulunmuştur. Güncel rehberler montelukastın standart antihistaminiklere göre ilave bir avantajının olmadığını ve bu nedenle düzenli olarak kullanılabilecek seçenek olarak düşünülmemesi gerektiğini ve sadece belirli dirençli vakalarda bir adjuvan olarak kullanılması gerektiğini ileri sürmektedir (176).

Sistemik steroidler: Antihistaminik tedavisine dirençli KS  hastalarında oral kortikosteroidler sıklıkla kullanılmasına rağmen, kontrollü çalışmalar yetersizdir (176). Bununla birlikte, uzun süreli kortikosteroid tedavisi ile ortaya çıkabilecek ciddi advers etkiler göz önüne alındığında, diğer tüm tedaviler başarısız olduğunda ve akut alevlenmelerde kısa bir süre için sistemik steroidlerin kullanılması önerilmektedir (3). 750 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada, antihistaminiklere dirençli kronik ürtikerli hastaların %50'si tek prednizon tedavi şeması (3 gün boyunca 25 mg/gün, 3 gün boyunca 12.5 mg/gün ve ardından 4 gün boyunca 6.25/gün) ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (177).

Diğer tedaviler: Eski kılavuzlarda tavsiye edilen H2 antagonistleri ve dapson, düşük kanıt düzeyleri nedeniyle güncel kılavuzlardaki algoritmalarda önerilmemektedir ancak kısıtlı imkanları olan bazı sağlık sistemlerinde hala önerilmektedir. Sülfasalazin, metotreksat, interferon, plazmaferez, fototerapi, intravenöz immünoglobulinler, hidrosiklorokin, kolşisin, antikoagülan tedaviler, anti-TNF ve diğer tedavi seçenekleri ya düşük kanıt düzeylerine sahiptir ya da sadece vaka serileri olarak sunulmuşlardır. Düşük kanıt düzeylerine rağmen, tüm bu ilaçlar uygun klinik bağlamda hastalar için değerli bir tedavi seçeneği olabilir (6).



Şekil 1. Kronik ürtiker için tedavi algoritması (28)

Açıklama: LTRA; lökotrien reseptör antagonisti

2.1.12.10. Çocuklarda ürtiker tedavisi

2. kuşak H1 antihistaminiklerin uzun dönem güvenlik profilleri daha iyi araştırıldığından ürtiker tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir (28). Birinci kuşak H1 antihistaminiklerin sedasyon yapıcı etkilerinin belirgin olması ve psiko-motor gelişimde olumsuz etkileri dolayısıyla çocuklarda kullanılmaları önerilmektedir (178). 2. kuşak H1 antihistaminikler, birçok ülkede 6 aydan küçük çocuklarda kullanım için lisanslı değildir. Çocuklarda, yetişkinlerde olduğu gibi aynı şekil-

de birinci basamak tedavi ve doz arttırımı (ağırlık ve yaşa göre düzeltilmiş) önerilmektedir. Setirizin, desloratadin, feksofenadin, levosetirizin, rupatadin, bilastin ve loratadin çocuklarda iyi çalışılmış ve çocuk popülasyonunda uzun dönem güvenilirlikleri tespit edilmiştir (6). Pediatrik popülasyonda ürtiker tedavisinde LTRA, siklosporin ve omalizumabın kullanımına ilişkin yeterli çalışma mevcut değildir. Yetişkin ürtiker tedavisi esas alınarak ekstrapolasyon yapıldığında bu ajanların üçüncü basamakta antihistaminiklere ek olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Az sayıda bildirilen vaka serilerine göre çocuklarda KÜ tedavisinde LTRA plaseboya göre daha etkin bulunmuş ancak mutlaka antihistaminiklerle birlikte kullanılması önerilmektedir. Omalizumab, 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda 150-300 mg/ay dozunda kullanılabilmektedir. Siklosporin ise antihistaminik tedavisine dirençli çocuk olgularda endikasyon dışı olarak yetişkinlerdeki gibi kullanılmış ve etkili bulunmuştur (179, 180).

2.1.12.11. Gebelik ve laktasyon döneminde ürtiker tedavisi

Genel olarak gebelikte, özellikle ilk trimesterde, herhangi bir sistemik tedavinin kullanımı önerilmemektedir. Ürtikerli gebelerde tedavilerin güvenirliliği sistematik olarak araştırılmadığı gibi ürtikerde artmış histamin düzeylerinin olası olumsuz etkileri de çalışılmamıştır. Gebelik sırasında 2. kuşak antihistaminikleri kullanan kadınlarda doğum anomalileri bildirilmemiştir (6). Klorfeniramin, difenhidramin, setirizin, levosetirizin ve loratadin FDA kategorisi B olup diğer H1 antihistaminiklerin ise FDA kategorisi C'dir (181). Literatürde ikinci kuşak antihistaminikler içinde, setirizin için sadece küçük örneklem büyüklüğünde ve loratadin için ise büyük bir meta-analiz çalışması mevcuttur. Tüm H1 antihistaminikler anne sütüne düşük konsantrasyonlarda geçebilir. Bebeklerde anne sütüne geçebilen 1. kuşak H1 antihistaminiklere bağlı sedasyon görülebileceği için ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin kullanılması önerilmektedir. Gebelikte omalizumab kullanımının güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve bugüne kadar teratojenite bildirilmemiştir. Siklosporin, teratojenik olmamasına rağmen, hayvan modellerinde embriyotoksiktir ve infantlarda erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir (6).

2.2. Yeni nesil biyobelirteç olarak NLO, TLO, OTH VE CRP

2.2.1. NLO (Nötrofil-lenfosit oranı)

Nötrofil, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamasyonun birer belirteçidir. NLO, hem akut inflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği hem de fizyolojik stresi gösteren lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir (182). NLO, lökosit sayımındaki mutlak nötrofil ve lenfosit sayısının oranı ile hesaplanmakta olup basit ve diğer belirteçlerden daha ucuz ve rahat ulaşılabilen, klinik pratikte kullanım kolaylığı olan bir inflamatuvar belirteçtir (183). NLO, literatürde ilk kez Zahorec ve ark. tarafından bildirilmiş ve yoğun bakım hastalarında hastalığın şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (184). NLO değerleri üzerinde yeterince görüş birliği olmasa da normal aralığın 1,5-2 arası olduğu düşünülmektedir (185). NLO'nun hipertansiyon, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, sol ventrikül disfonksiyonu, akut koroner sendrom, kalp kapak hastalığı, bozulmuş tiroid fonksiyonları, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, malignite, lokal veya sistemik enfeksiyon, son 3 ay içinde geçirilmiş enfeksiyonlar ve inflamatuvar bozukluklar için alınan tıbbi tedaviden etkilendiği gösterilmiştir (186). Dermatolojide psöriasis, Behçet hastalığı, liken planus ve mikozis fungoides hastalarında NLO üzerine araştırmalar yapılmıştır (187-189).

Karabay ve ark.'nın çalışmasında KSÜ'lü hastalarda NLO sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (10).

2.2.2. MPV (OTH-Ortalama trombosit hacmi)

OTH (MPV), trombosit boyutunun en yaygın ölçüsüdür ve büyük trombositler metabolik ve enzimatik açıdan daha aktif olduklarından trombosit reaktivitesinin in vivo göstergesi olarak kabul edilir (190). Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitire)'dir (191). Literatürde OTH'nin SVO, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, pankreatit, diyabetes mellitus, maligniteler, sepsis, hipertansif kriz, ülseratif kolit, ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi birçok hastalıkla ilişkisi araştırılmıştır (192). KSÜ'lü

hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek OTH değerleri, düşük OTH değerleri ve anlamlı bir fark bildirmeyen çalışmalar vardır (12, 193, 194).

2.2.3. TLO (Trombosit lenfosit oranı)

Trombositler sadece hemostaz ve trombozda değil aynı zamanda damarların daralması, onarım süreçleri, tümör büyümesi, enfeksiyon, doku homeostazı, iltihaplanma ve bağışıklık gibi birçok patofizyolojik süreçte de rol oynarlar. Ayrıca, trombositler, bazofiller ve mast hücreleri tarafından histamin salınımını etkileyerek inflamatuvar aracı olarak görev yapar (190). Türkmen ve ark. TLO'nun, IL-6 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerle etkileşime girdiğini, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda TLO'nun, NLO'dan daha iyi bir inflamasyon göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (195).

2.2.4. CRP (C-reaktif protein)

C-reaktif protein (CRP), büyük ölçüde IL-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi sitokinlerin etkisi altında hepatositler tarafından üretilen bir akut faz proteindir (196). Yarılanma ömrü 19 saat olup patofizyolojik durumlardan çok az etkilenir (197). CRP normal insanların serumunda çok az miktarda bulunmakla birlikte gün içerisinde değişiklik göstermez (<1 mg/dl) (198). Bulaşıcı hastalıklarda, kardiyovasküler hastalıklarda, diyabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar, artrit ve birçok kanserde yükseldiğı bilinmektedir (199). Koagülasyon ve inflamasyon yakın ilişkilidir. IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler, TF ekspresyonunu indükler. TF-VIIa kompleksi ise inflamatuvar yanıtı artırır. Bu nedenle, inflamatuvar süreçlerin bir belirteci olan CRP düzeylerinin de koagülasyon faktörleri gibi kronik ürtikerde hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (200). Danesh ve ark. koroner arter hastalığı olan hastalarda yüksek CRP konsantrasyonunun, CRP konsantrasyonu hala referans aralıkları dahilinde olsa bile artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (13). Kasperska-Zajac ve ark. yaptıkları iki çalışmada serum CRP değerlerinin KSÜ'lü hastalarda fizyolojik

aralıkların üstünde olduğunu ve ÜAS ile CRP arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (14, 201).

Son zamanlarda, NLO, TLO, OTH ve CRP sistemik inflamasyonun önemli belirteçleri olarak sunulmuştur. Çalışmalar, kronik spontan ürtikerli hastalarda NLO, OTH ve CRP'nin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (12-15). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, omalizumabın hematolojik parametreler üzerine tedavinin 3. ayında bazal değerlere kıyasla anlamlı etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (16-18). ÜAS7 hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılır. Bu puanlama sistemi, hastaların semptomlarını ele aldığı için objektif bir araç değildir. Bu nedenle, hastalık aktivitesini değerlendirmek için biyolojik göstergelere ihtiyaç vardır (10, 11). Bizler bu çalışmada omalizumab tedavisinin kronik spontan ürtiker tanılı hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki NLO, TLO, OTH, CRP ve ÜAS7 değerleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 20.12.2018 tarihli 11 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Ocak 2016 ve Aralık 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvurup kronik spontan ürtiker tanısı alan ve omalizumab tedavisi başlanan 18-80 yaş aralığındaki 168 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Kronik spontan ürtiker dışında herhangi bir sistemik hastalığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, koroner arter hastalığı, tiroid hastalıkları vb.), herhangi bir malignite varlığı, aktif lokal veya sistemik enfeksiyon varlığı, antihistaminik dışında kronik ilaç kullanım öyküsü olan, sigara ve alkol kullanan ya da verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dosyaları incelenip verilerine ulaşılan, kronik spontan ürtiker tanısı dışında herhangi bir ek tanı almamış ve daha önce omalizumab tedavisi başlanmamış, tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında hemogram, CRP ve ÜAS7 değerleri kayıtlı olan 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan kronik spontan ürtiker hastalarının sosyodemografik özellikleri, hastalık ve tedaviyle ilgili bilgileri ile laboratuvar sonuçlarına hastane otomasyon sistemi kullanılarak ulaşıldı. Hastaların başvuru sırasındaki yaş, cinsiyet, hastalık süresi, anjiyo-ödem varlığı, ek sistemik hastalık varlığı, sigara ve alkol kullanımı, tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, NLO, TLO, OTH, CRP ve ÜAS7 değerleri incelendi. Hastalık şiddeti ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında kaydedilmiş olan ÜAS7 skoru değerleri kullanıldı. ÜAS7 yedi günlük ürtiker aktivite skoru toplamıdır ve 0-42 değerleri arasında değişmektedir. ÜAS7≤6 iyi kontrollü, 7-15 arası hafif şiddetli, 16-27 arası orta şiddetli ve 28-42 arası olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi. NLO değeri nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle, TLO değeri trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi. Tüm kanlar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. Tam kan sayımı, Cell-Dyn 3700 cihazı (optik saçılım lazer yöntemi, Abbott Diagnostics, Chicago, ABD) ile analiz edildi. CRP, nefelometrik yöntemle Beckman Coulter (IMMAGE 800, ABD) cihazı ile analiz edildi. Laboratuvar referans değerleri nötrofil (2-

6.9×10³/ml), lenfosit (0.6-3.4×10³/ml), trombosit (142-424×10³/ml), OTH (MPV) (0-99.9 fl) ve CRP (0-0.5 mg/dl) şeklindedir.

İstatistik analiz yapılırken, nominal ve ordinal değişkenler ile ilişkili tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler ile ilişkili olanlar ise ortalama, standart sapma, median, minimum ve maksimum olarak verildi. Nominal değişkenlerin bağımsız gruplarda Pearson ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenler Kolmogorov Smirnov testi ve histogramlar kullanılarak normal dağılım açısından değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin bağımlı gruplarda karşılaştırılmasında eşleştirilmiş örneklem t testi, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin bağımlı gruplarda karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin bağımsız gruplarda karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin bağımsız gruplarda karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizin yapılmasında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 programından yararlanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastalara ait tanımlayıcı özellikler

Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvurup kronik spontan ürtiker tanısı alan ve omalizumab tedavisi başlanan 57 hasta dahil edildi.

Hastaların %75,4 (n=43)'ü kadın, %24,6 (n=14)'sı erkekti. Yaş ortalaması 36,3±11,7 (median:35, min-maks:18-70) yılı. Hastalık süresi ortalaması ise 59,4±67,3 (median:24, min-maks:3-240) aydı.

Hastaların %87,7 (n=50)'sinin anjioödem vardı, %12,3 (n=7)'ünün yoktu.

Hastalara ait tanımlayıcı özellikler Tablo 6'da özetlendi.

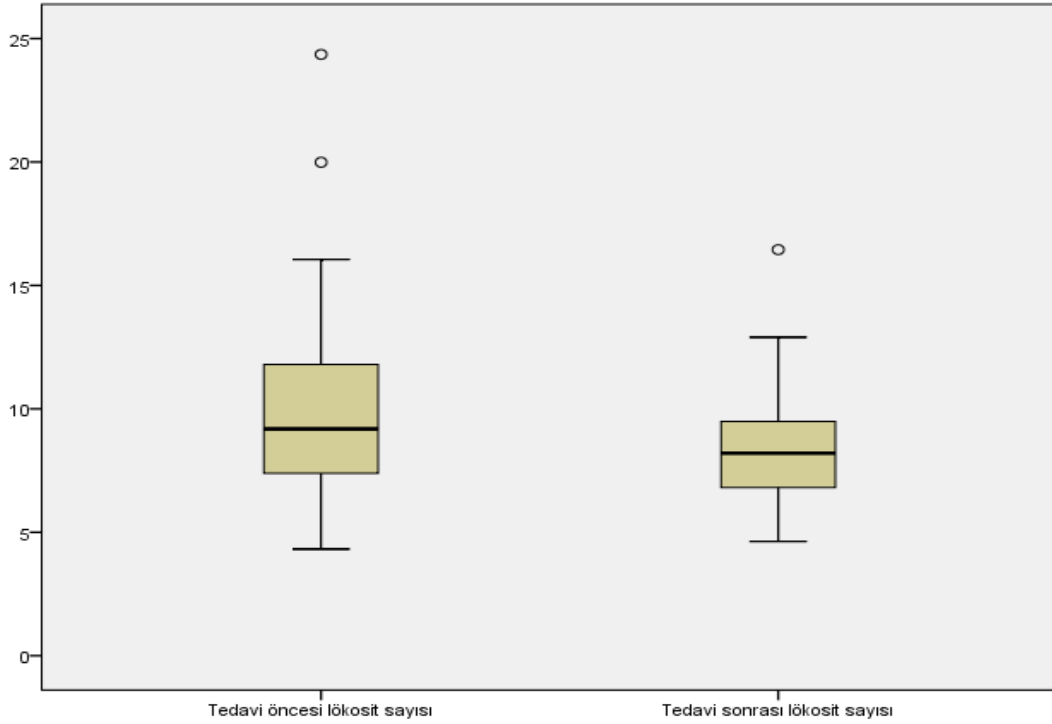
Tablo 6. Tanımlayıcı özellikler

		N	%	Ort±SS	Med	Min-Maks
Cinsiyet	Kadın	43	75,4			
	Erkek	14	24,6			
Yaş				36,3±11,7	35	18-70
Hastalık süresi (ay)				59,4±67,3	24	3-240
Anjioödem	Var	50	87,7			
	Yok	7	12,3			

4.2. Hastalara ait laboratuvar değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

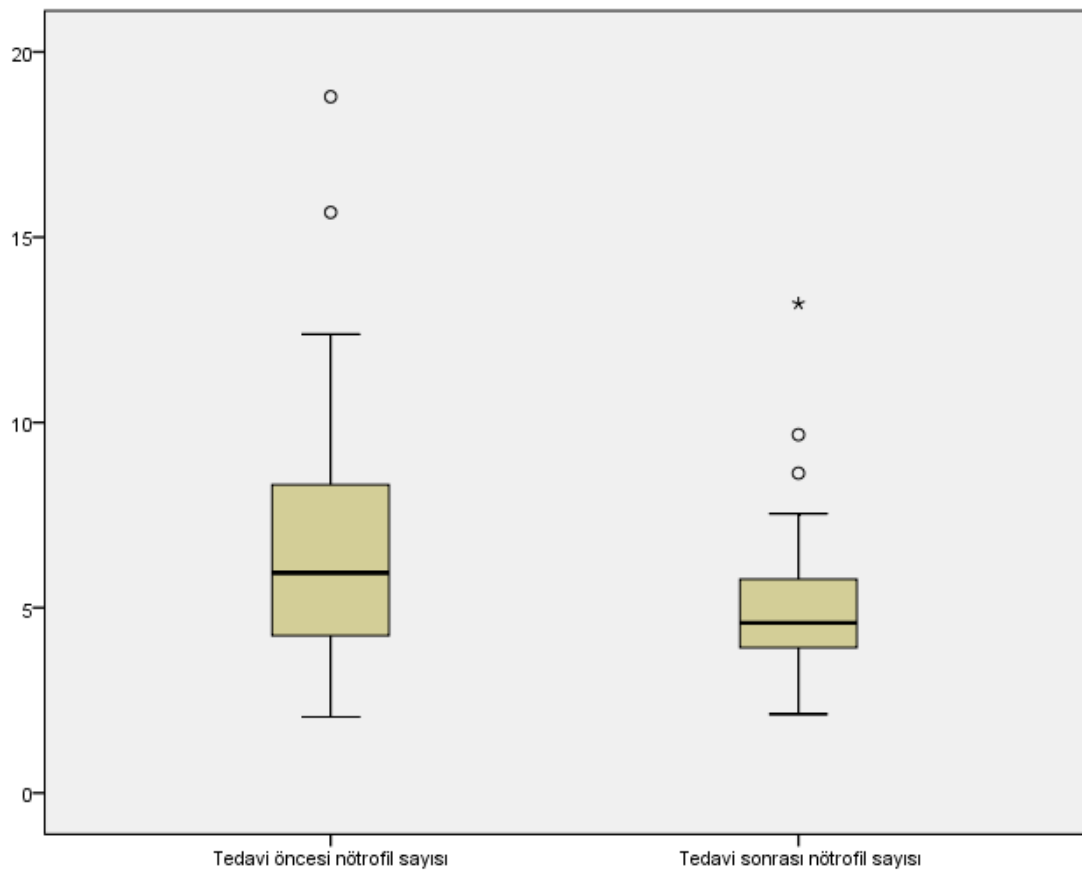
Tedavi öncesi lökosit sayısı ortalaması 10.052 ± 3.899 (median:9.190, min-maks:4.320-24.360)/ mm^3 'tür. Tedavi sonrası lökosit sayısı ortalaması 8.419 ± 2.325 (median:8.200, min-maks:4.630-16.450)/ mm^3 'tür. Lökosit değerlerinin tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulundu ($p=0,0021$).

Şekil 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası lökosit sayıları



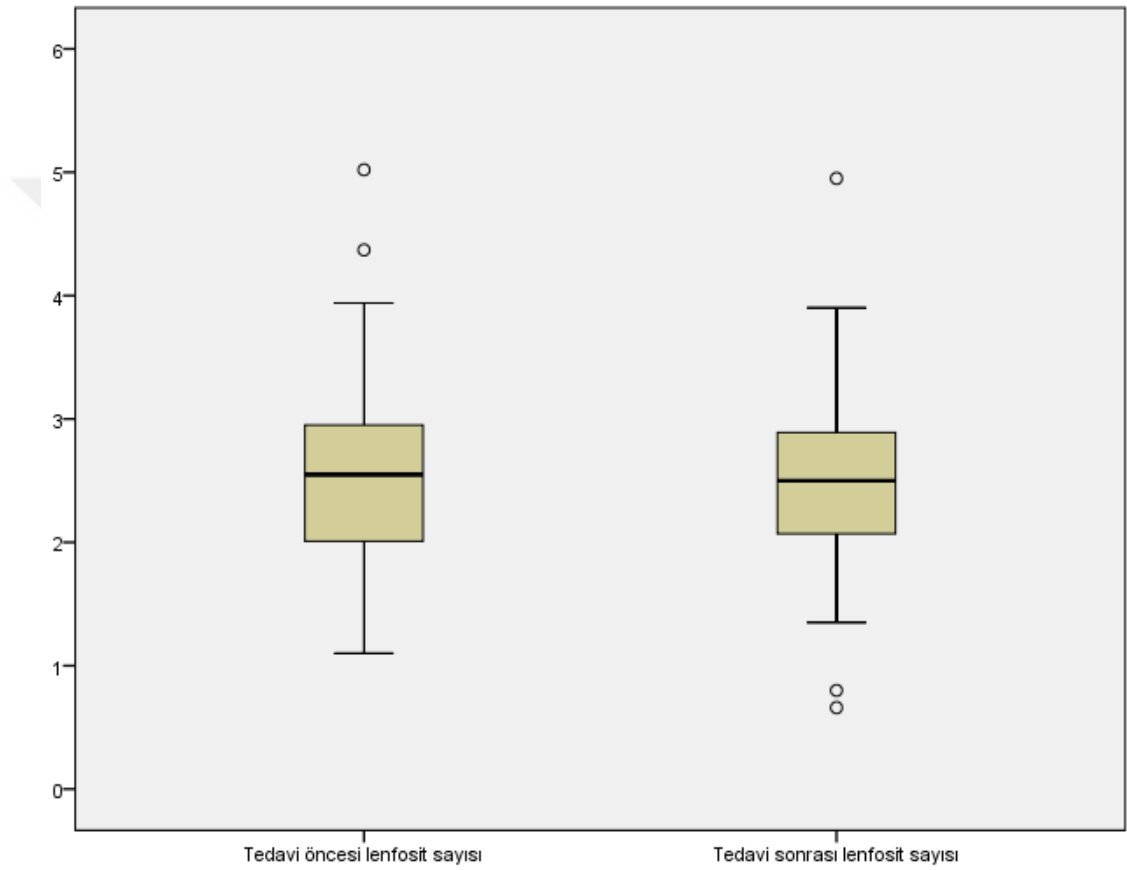
Tedavi öncesi nötrofil sayısı ortalaması 6.606 ± 3.247 (median:5.940, min-maks:2.050-18.790)/mm³'tür. Tedavi sonrası nötrofil sayısı ortalaması 4.984 ± 1.940 (median:4.590, min-maks:2.130-13.210)/mm³'tür. Nötrofil değerlerinin tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulundu (**p=0,00016**).

Şekil 3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil sayıları



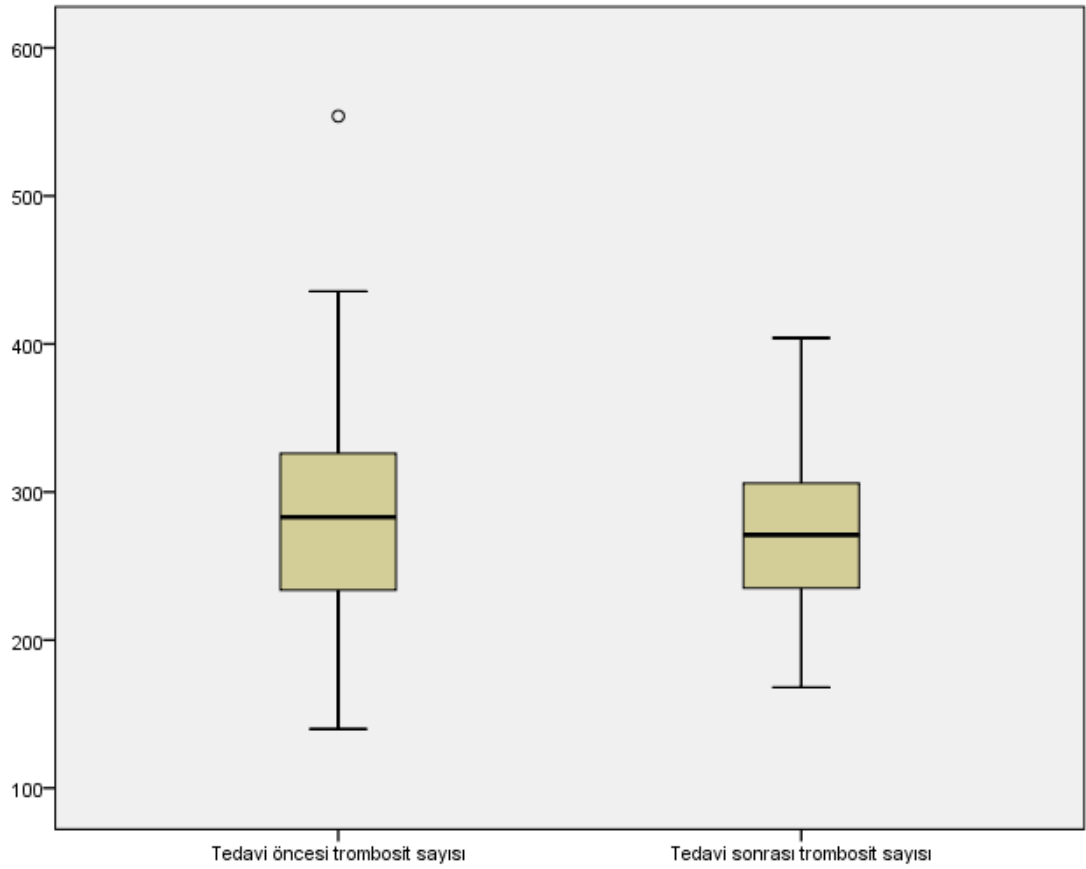
Tedavi öncesi lenfosit sayısı ortalaması 2.549 ± 808 (median:2.550, min-maks:1.100-5.020)/mm³'tür. Tedavi sonrası lenfosit sayısı ortalaması 2.470 ± 742 (median:2.500, min-maks:660-4950)/mm³'tür. Lenfosit değerlerinin tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişime uğramadığı bulundu ($p=0,7566$).

Şekil 4. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası lenfosit sayıları



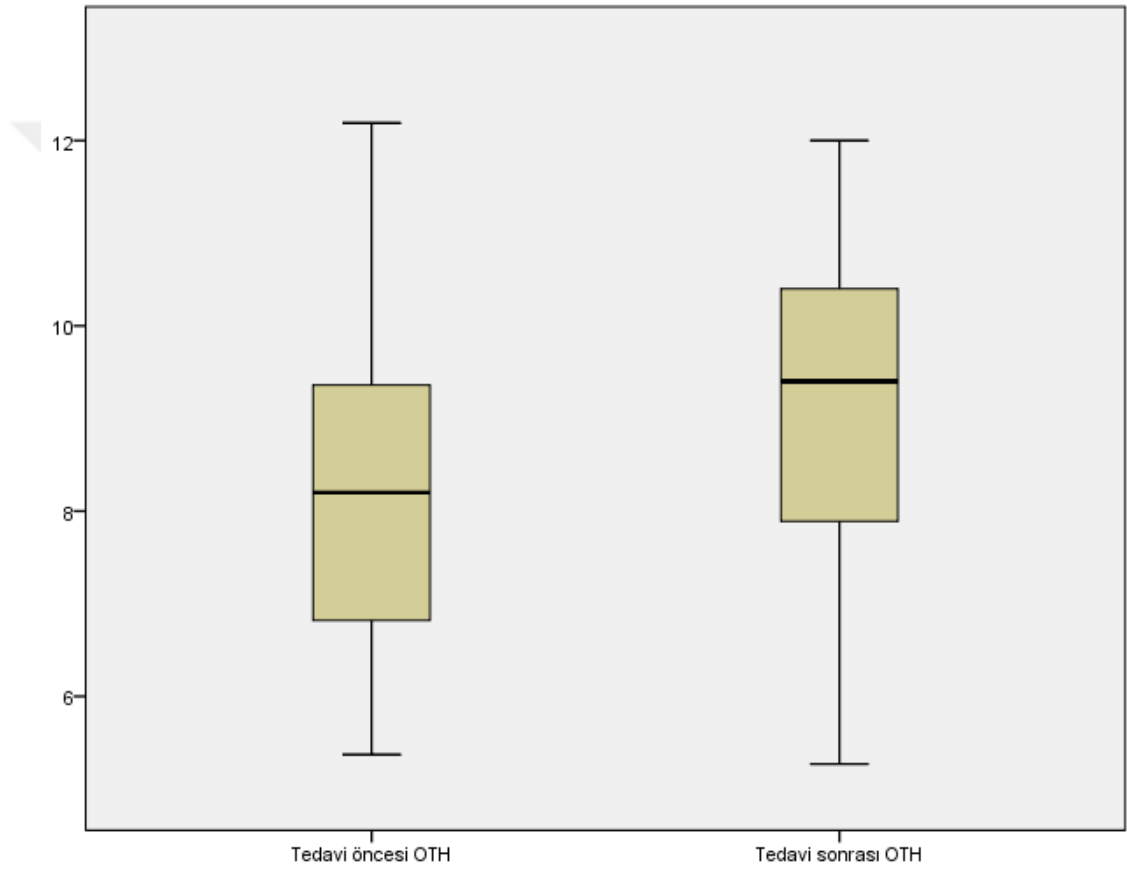
Tedavi öncesi trombosit sayısı ortalaması 286.193 ± 72.897 (median:283.000, min-maks:139.900-553.900)/ mm^3 'tür. Tedavi sonrası trombosit sayısı ortalaması 271.342 ± 57.383 (median:271.000, min-maks:168.000-404.000)/ mm^3 'tür. Trombosit değerlerinin tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulundu ($p=0,0349$).

Şekil 5. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası trombosit sayıları



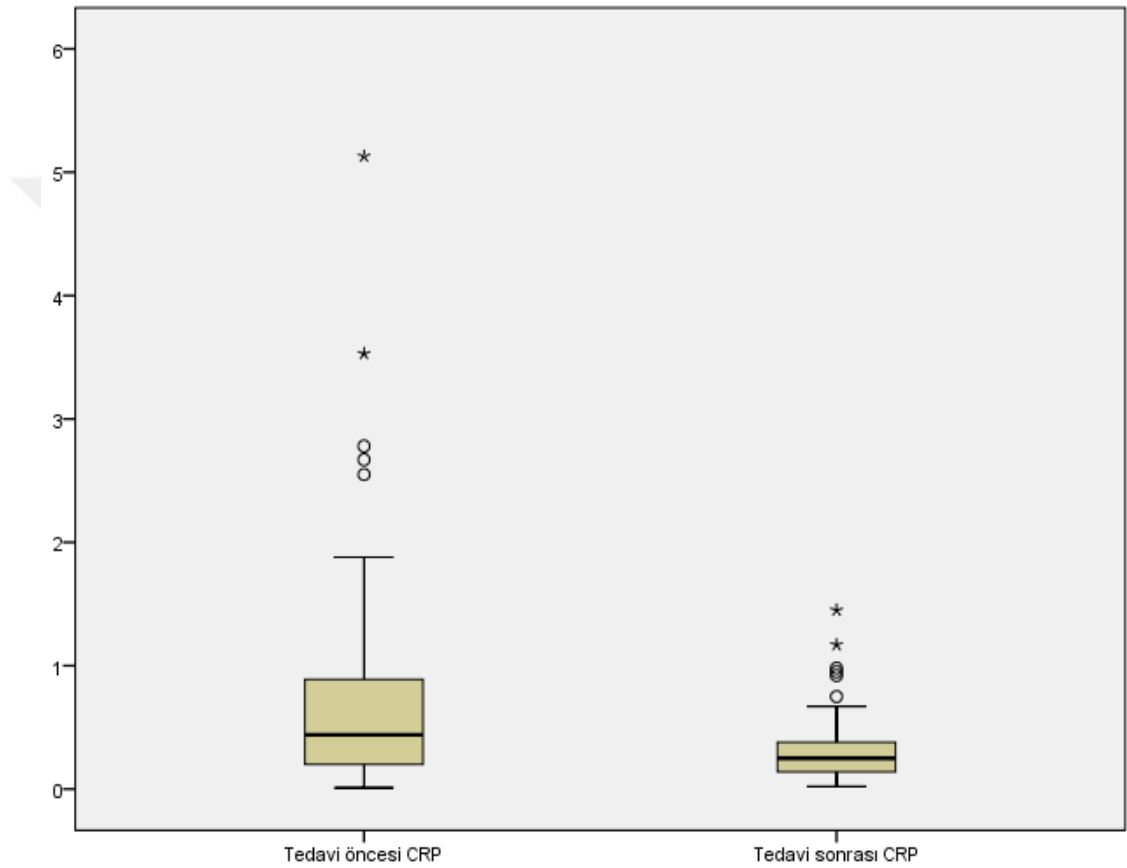
Tedavi öncesi ortalama trombosit hacmi (OTH) ortalaması $8,25 \pm 1,67$ (median:8,20; min-maks:5,37-12,19) fL'dir. Tedavi sonrası OTH ortalaması $9,06 \pm 1,66$ (median:9,40; min-maks:5,27-12,00)/mm³tür. OTH değerlerinin tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı bulundu ($p=0,00032$).

Şekil 6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası OTH



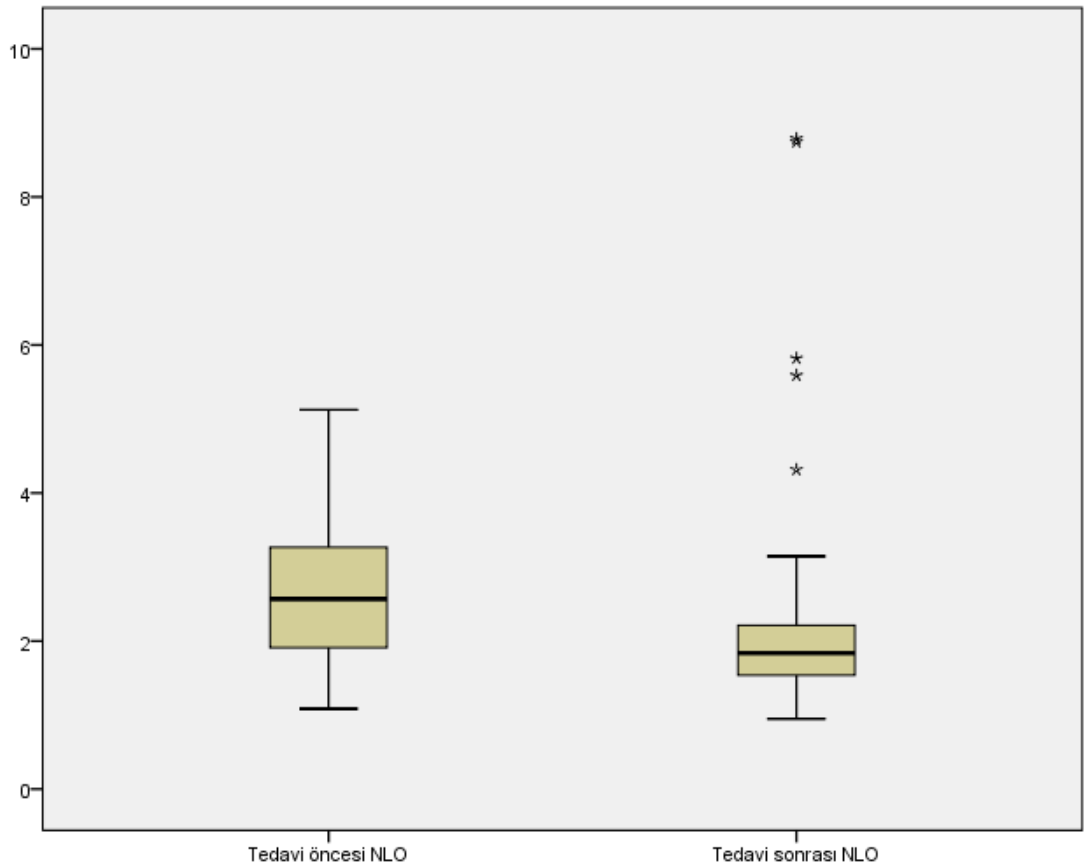
Tedavi öncesi C-reaktif protein (CRP) ortalaması $0,79 \pm 0,96$ (median:0,44; min-maks:0,01-5,13) mg/L'dir. Tedavi sonrası CRP ortalaması $0,33 \pm 0,29$ (median:0,25; min-maks:0,02-1,45) mg/L'dir. CRP değerlerinin tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulundu ($p < 0,0001$).

Şekil 7. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP



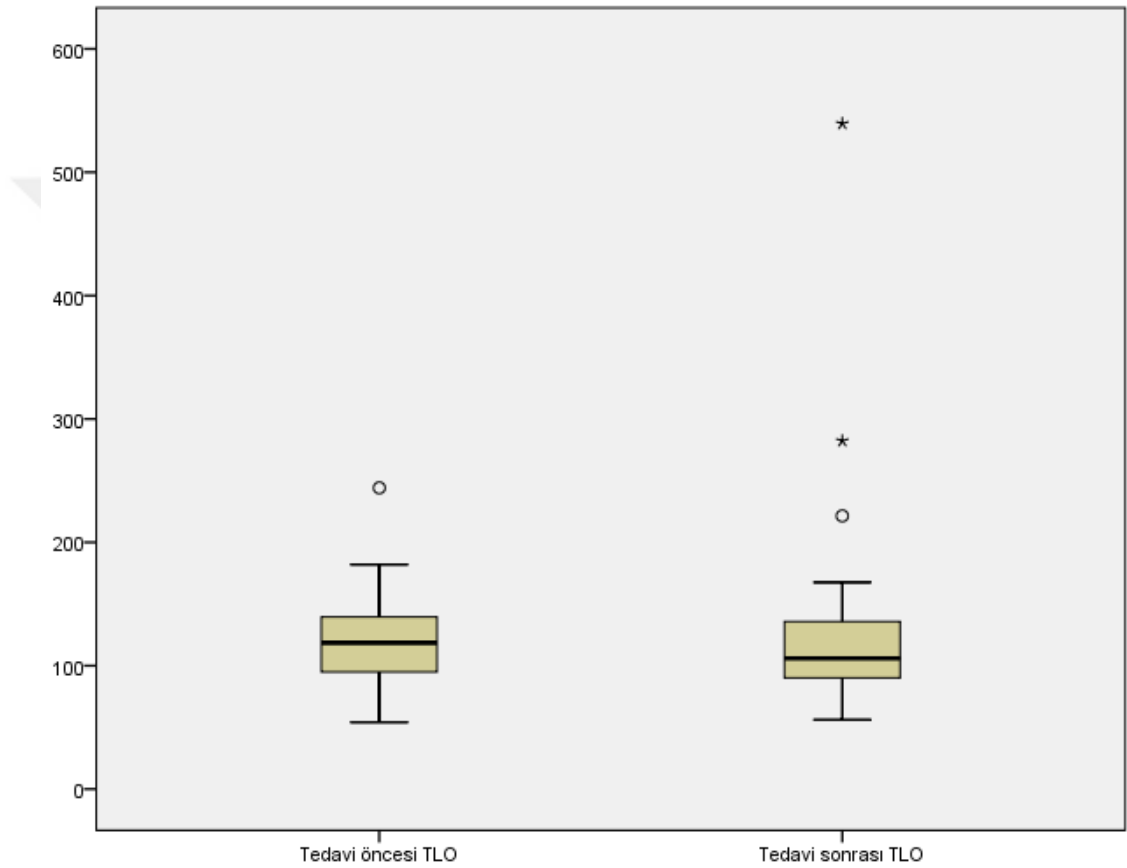
Tedavi öncesi nötrofil lenfosit oranı (NLO) ortalaması $2,63 \pm 1,01$ (median:2,56; min-maks:1,08-5,12)'dir. Tedavi sonrası NLO ortalaması $2,25 \pm 1,53$ (median:1,83; min-maks:0,95-8,79)'tür. NLO değerlerinin tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulundu ($p=0,00181$).

Şekil 8. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası NLO



Tedavi öncesi trombosit lenfosit oranı (TLO) ortalaması $119,74 \pm 35,66$ (median:118,62; min-maks:54,12-244,18)'dir. Tedavi sonrası TLO ortalaması $122,06 \pm 64,25$ (median:105,98; min-maks:56,16-539,39)'tür. TLO değerlerinin tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişime uğramadığı bulundu ($p=0,3629$).

Şekil 9. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TLO



Tablo 7’de tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri verildi.

Tablo 7. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

	Tedavi öncesi				Tedavi sonrası				p değeri*
	Ort±SS	Med	Min	Maks	Ort±SS	Med	Min	Maks	
Lökosit sayısı (10³/µL)	10.052±3.899	9.190	4.320	24.360	8.419±2.325	8.200	4.630	16.450	0,0021
Nötrofil sayısı (10³/µL)	6.606±3.247	5.940	2.050	18.790	4.984±1.940	4.590	2.130	13.210	0,00016
Lenfosit sayısı (10³/µL)	2.549±808	2.550	1.100	5.020	2.470±742	2500	660-	4950	0,7566
Trombosit sayısı (10³/µL)	286.193±72.897	283.000	139.900	553.900	271.342±57.383	271.000	168.000	404.000	0,0349
OTH (fL)	8,25±1,67	8,20	5,37	12,19	9,06±1,66	9,40	5,27	12,00	0,00032
NLO	2,63±1,01	2,56	1,08	5,12	2,25±1,53	1,83	0,95	8,79	0,00181
TLO	119,74±35,66	118,62	54,12	244,18	122,06±64,25	105,98	56,16	539,39	0,3629
CRP (mg/dl)	0,79±0,96	0,44	0,01	5,13	0,33±0,29	0,25	0,02	1,45	<0,0001

*İstatistiksel anlamlılık için sınır değer olarak $p < 0,05$ kabul edildi. OTH değişkeni normal dağılıma uyduğu için eşleştirilmiş örneklem t testi (paired samples t test) yapıldı. Diğer değişkenler için Wilcoxon işaretli sıralar testi (Wilcoxon signed rank test) yapıldı.

4.3. Ürtiker aktivite skoruna ait sonuçlar

Tedavi öncesinde yedi günlük ürtiker aktivite skoru (ÜAS7)'na göre hastaların %75,4 (n=43)'ü şiddetli ürtiker, %24,6 (n=14)'sı orta şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi. Tedavi sonrasında, ÜAS7'ye göre hastaların %10,5 (n=6)'i tam kontrol, %43,9 (n=25)'u hafif şiddetli ürtiker, %36,8 (n=21)'i iyi kontrollü, %10,5 (n=6)'u şiddetli ürtiker, %8,8 (n=5)'i orta şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi (Tablo 8). Tedavi sonrasında hastaların %19,3'ünde (orta ve şiddetli ürtiker oranları toplamı) tedaviye yanıtızlık izlenmiştir.

Tedavi sonrasında, başta orta şiddetli olarak gruplanan 14 hastanın 10'unun iyi kontrollü, 4'ünün ise hafif şiddetli ürtiker olarak gruplandığı bulundu. Tedavi sonrasında, başta ağır şiddetli olarak gruplanan 43 hastanın 21'i hafif şiddetli, 11'i iyi kontrollü, 5'i orta şiddetli ürtiker olarak gruplandı, geriye kalan 6'sının başta olduğu gibi tedaviden sonra da ağır şiddetli ürtiker olarak gruplandığı bulundu (Tablo 8).

Tedavi sonrası ÜAS7 skoruna göre hastalar iyi kontrollü olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. İyi kontrollü olanlar Grup 1'e, iyi kontrollü olmayanlar Grup 2'ye dahil edildi.

Tablo 8. ÜAS7 sonuçları

ÜAS7	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3.ay
≤6 (Kontrol altında)	-	%36,8 (n=21)
7-15 (Hafif şiddetli ürtiker)	-	%43,9 (n=25)
16-27 (Orta şiddetli ürtiker)	%24,6 (n=14)	%8,8 (n=5)
28-42 (Şiddetli ürtiker)	%75,4 (n=43)	%10,5 (n=6)
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3.ay
ÜAS7=0	-	%10,5 (n=6)
ÜAS7, Ort±SS (median, min-maks)	33,0 ± 6,8 (35, 18-42)	10,1 ± 9,3 (8, 0-42)

Tablo 9. Tedavi öncesi ÜAS7 sonuçlarının tedavi sonrası değişimi

		Tedavi sonrası 3.ay ÜAS7				Toplam
		Kontrol altında	Hafif şiddetli	Orta şiddetli	Şiddetli	
Tedavi öncesi ÜAS7	Orta şiddetli	10	4	0	0	14
	Şiddetli	11	21	5	6	43
Toplam		21	25	5	6	57

4.4. Grupların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

Çalışmaya katılan 57 hastanın %36,8 (n=21)'i Grup 1'de, %63,2 (n=36)'si Grup 2'de yer aldı. Grup 1'deki 21 hastanın 13'ü ve Grup 2'deki 36 hastanın 30'u kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,0698).

Yaş ortalaması, Grup 1'de 39,3±11,6 (median:37, min-maks:18-67) yıl ve Grup 2'de 34,6±11,6 (median:32,5; min-maks:18-70) yıldır. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,1434).

Hastalık süresi ortalaması, Grup 1'de 71,5±67,7 (median:60, min-maks:4-240) yıl ve Grup 2'de 52,3±67,0 (median:24; min-maks:3-240) yıldır. Gruplar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,2915).

Anjioödem varlığına göre, Grup 1'deki 21 hastanın 18'inde ve Grup 2'deki 36 hastanın 32'sinde anjioödem vardır. Gruplar arasında anjioödem sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,7005).

Tablo 10'da tanımlayıcı özelliklerin gruplar arası karşılaştırılması verildi.

Tablo 10. Tanımlayıcı özelliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup 1					Grup 2					p değeri*
	N	%	Ort±SS	Med	Min-Maks	N	%	Ort±SS	Med	Min-Maks	
Cinsiyet	Kadın	13	62			30	83,3				0,0698
	Erkek	8	38			6	16,7				
Yaş			39,3±11,6	37	18-67			34,6±11,6	32,5	18-70	0,1434
Hastalık süresi (ay)			71,5±67,7	60	4-240			52,3±67,0	24,0	3-240	0,2915
Anjiyodem	Var	18	85,7			32	88,8				0,7005
	Yok	3	14,3			4	11,2				

*Cinsiyet karşılaştırmasında Pearson ki-kare testi, anjiyodem karşılaştırmasında Fisher' s Exact testi kullanıldı. Yaş değişkeni normal dağılıma uyduğu için bağımsız gruplar t testi, hastalık süresi değişkeni normal dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4.5. Laboratuvar değerlerindeki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması

Lökosit sayısı, Grup 1'deki 21 kişinin 14'ünde tedavi ile azaldı, geriye kalan 7 kişide ise artış gösterdi. Grup 2'deki 36 kişinin 24'ünde tedavi ile lökosit sayısı azaldı, 12'sinde ise artış gösterdi. Grup 1'de lökosit sayısındaki değişim (tedavi sonrası-tedavi öncesi) ortalaması -1.170 ± 2.343 (median: -890, min: -6.070, maks: 2.190)/mm³tü. Grup 2'de lökosit sayısındaki değişim ortalaması -1.902 ± 3.898 (median: -950, min: -15.220, maks: 3.230)/mm³tü. Gruplar arasında lökosit sayılarındaki değişimler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (p=0,8361).

Nötrofil sayısı, Grup 1'deki 21 kişinin 16'sında tedavi ile azaldı, geriye kalan 5 kişide ise artış gösterdi. Grup 2'deki 36 kişinin 25'inde tedavi ile nötrofil sayısı azaldı, 11'inde ise artış gösterdi. Grup 1'de nötrofil sayısındaki değişim (tedavi sonrası-tedavi öncesi) ortalaması -2.404 ± 3.652 (median: -820, min: -13.380, maks: 2.410)/mm³tü. Grup 2'de nötrofil sayısındaki değişim ortalaması -1.166 ± 2.487 (median: -930, min: -8.640, maks: 3.120)/mm³tü. Gruplar arasında nötrofil sayılarındaki değişimler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (p=0,3290).

Lenfosit sayısı, Grup 1'deki 21 kişinin 13'ünde tedavi ile azaldı, geriye kalan 8 kişide ise artış gösterdi. Grup 2'deki 36 kişinin 18'inde tedavi ile lenfosit sayısı azaldı, 18'inde ise artış gösterdi. Grup 1'de lenfosit sayısındaki değişim (tedavi sonrası-tedavi öncesi) ortalaması -297 ± 623 (median: -150, min: -1.440, maks: 920)/mm³tü. Grup 2'de lenfosit sayısındaki değişim ortalaması -48 ± 1.070 (median: 85, min: -2.500, maks: 3.280)/mm³tü. Gruplar arasında lenfosit sayılarındaki değişimler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (p=0,0560).

Trombosit sayısı, Grup 1'deki 21 kişinin 17'sinde tedavi ile azaldı, geriye kalan 4 kişide ise artış gösterdi. Grup 2'deki 36 kişinin 21'inde tedavi ile trombosit sayısı azaldı, 15'inde ise artış gösterdi. Grup 1'de trombosit sayısındaki değişim (tedavi sonrası-tedavi öncesi) ortalaması -23.328 ± 53.160 (median: -21.200, min: -197.100, maks: 57.000)/mm³tü. Grup 2'de trombosit sayısındaki değişim ortalaması -9.905 ± 53.051 (median: -7.150, min: -180.000, maks: 120.900)/mm³tü. Gruplar arasında trombosit sayılarındaki değişimler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı (p=0,4271).

OTH, Grup 1'deki 21 kişinin 16'sında tedavi ile arttı, geriye kalan 5 kişide ise azalış gösterdi. Grup 2'deki 36 kişinin 26'sında tedavi ile OTH arttı, 10'unda ise artış gösterdi. Grup 1'de OTH'deki değişim (tedavi sonrası-tedavi öncesi) ortalaması $1,14 \pm 1,66$ (median:1,18; min: -2,40; maks:4,30) fL'ydi. Grup 2'de OTH'deki değişim ortalaması $0,61 \pm 1,54$ (median: 0,60; min: -2,54; maks:4,22) fL'ydi. Gruplar arasında OTH'deki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0,2348$).

NLO, Grup 1'deki 21 kişinin 15'inde tedavi ile azaldı, 6 kişide arttı. Grup 2'deki 36 kişinin 25'inde tedavi ile NLO azaldı, 11'inde arttı. Grup 1'de NLO'daki değişim (tedavi sonrası-tedavi öncesi) ortalaması $-0,53 \pm 1,02$ (median: -0,38; min: -2,59; maks:1,58)'di. Grup 2'de NLO'daki değişim ortalaması $-0,29 \pm 1,68$ (median: -0,32; min: -3,38; maks:5,81)'di. Gruplar arasında NLO'daki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0,7912$).

TLO, Grup 1'deki 21 kişinin 12'sinde tedavi ile arttı, 9 kişide azaldı. Grup 2'deki 36 kişinin 19'unda tedavi ile TLO azaldı, 17'sinde arttı. Grup 1'de TLO'daki değişim (tedavi sonrası-tedavi öncesi) ortalaması $6,36 \pm 26,95$ (median:4,27; min: -38,88; maks:55,17)'ti. Grup 2'de TLO'daki değişim ortalaması $-0,04 \pm 89,39$ (median: -11,64; min: -99,50; maks:409,08)'du. Gruplar arasında TLO'daki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0,0615$).

CRP, Grup 1'deki 21 kişinin 18'inde tedavi ile azaldı, 4 kişide arttı, geriye kalan 1 kişide ise değişmedi. Grup 2'deki 36 kişinin 28'inde tedavi ile CRP azaldı, 7'sinde arttı, 1'inde ise değişmedi. Grup 1'de CRP'deki değişim (tedavi sonrası-tedavi öncesi) ortalaması $-0,34 \pm 0,72$ (median: -0,21; min: -2,33; maks:1,19) mg/L'ydi. Grup 2'de CRP'deki değişim ortalaması $-0,52 \pm 1,04$ (median: -0,15; min: -4,93; maks:0,70) mg/L'ydi. Gruplar arasında CRP'deki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p=0,9802$). Tablo 11'de laboratuvar değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması verildi.

Tablo 11. Tedavi sonrası laboratuvar değerlerindeki değişimin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup 1					Grup 2					p değeri*
	Ort±SS	Med	Min	Maks	Ort±SS	Med	Min	Maks			
Lökosit sayısı (10 ³ /µL)	-1.170±2.343	-890	-6.070	2.190	-1.902±3.898	-950	-15.220	3.230	0,8361		
Nötrofil sayısı (10 ³ /µL)	-2.404±3.652	-820	-13.380	2.410	-1.166±2.487	-930	-8.640	3.120	0,3290		
Lenfosit sayısı (10 ³ /µL)	-297±623	-150	-1.440	920	-48±1.070	85	-2.500	3.280	0,0560		
Trombosit sayısı (10 ³ /µL)	-23.328±53.160	-21.200	-197.100	57.000	-9.905±53.051	-7.150	-180.000	120.900	0,4271		
OTH (fL)	1,14±1,66	1,18	-2,40	4,30	0,61±1,54	0,60	-2,54	4,22	0,2348		
NLO	-0,53±1,02	-0,38	-2,59	1,58	-0,29±1,68	-0,32	-3,38	5,81	0,7912		
TLO	6,36±26,95	4,27	-38,88	55,17	-0,04±89,39	-11,64	-99,50	409,08	0,0615		
CRP (mg/dl)	-0,34±0,72	-0,21	-2,33	1,19	-0,52±1,04	-0,15	-4,93	0,70	0,9802		

*OTH normal dağılıma uyduğu için bağımsız gruplar t testi, diğer değişkenler normal dağılıma uymadığı için Mann-Whiney U testi kullanıldı

5. TARTIŞMA

Kronik spontan ürtiker bilinen ya da bilinmeyen bir nedene bağlı oluşan, anjioödemde eşlik edebildiği 6 hafta veya daha uzun süre devam eden, spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır (202). KSÜ, monositler, nötrofiller, eozinofiller ve bazofillerin yanı sıra Th1 ve Th2 alt gruplarının aracılık ettiği ve CD4 (+) lenfositlerin mast hücre degranülasyonu ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır (10, 11, 203). Kronik ürtiker patogenezi tam olarak açıklanamamıştır; fakat otoimmünite, inflamasyon ve pıhtılaşma gibi çeşitli mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (204). Omalizumabın, KSÜ tedavisinde, antihistaminiklere dirençli seçilmiş hastalarda hem vaka raporlarında, hem de vaka serilerinde çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla çok etkili olduğu gösterilmiştir (159). Omalizumab IgE'nin mast hücreleri ve bazofiller dahil olmak üzere hedef hücrelerin yüzeyindeki FcεRI reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir, böylece reseptör ekspresyonunu ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımını azaltır (205). Omalizumabın KSÜ'lü hastaların %70-80'inde etkili olduğu bildirilmiştir (206). Bununla birlikte, KSÜ'lü hastalarda omalizumab tedavisine cevap alınamamasının sebebi, omalizumabla ilgili gerçek dünya verilerinin eksikliğidir (206-208). Hastalığın yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi vardır (10, 209). Ürtiker aktivite skoru hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılır. Bu puanlama sistemi, hasta semptomlarına yönelik olduğundan nesnel bir araç değildir. Bu nedenle hastalık aktivitesini değerlendirmek için biyolojik göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır (10, 11).

Mevcut literatürde KSÜ prevalansı için veriler %0.05 ile %3 arasında değişmektedir (210). Literatürdeki çalışmaların çoğunluğu kadınların erkeklerden neredeyse 2 kat daha fazla etkilendiğini göstermektedir (151, 211-213). Bizim çalışmamızda da hastaların %75,4 (n=43)'ü kadın, %24,6 (n=14)'sı erkekti. Kadın/erkek oranı 3.07 olup literatür ile benzer şekilde kadınların erkeklerden daha fazla etkilendiği görüldü.

Kronik spontan ürtiker çoğu çalışmada en sık 20 ile 40 yaş arasında bildirilmiştir (23, 213-215). Bu sonuçlar hastaların öncelikli olarak çalışma hayatlarının

önemli yıllarında etkilendikleri anlamına gelmektedir (3). Bizim çalışmamızda ortalama yaş $36,3 \pm 11,7$ yıl olarak bulundu.

Literatürdeki pek çok çalışma hastaların çoğunun bir yıldan uzun süredir kronik spontan ürtikerden muzdarip olduğunu göstermekle beraber kayda değer sayıda hastanın ise 5 yıldan daha uzun süre etkilendiklerini bildirmektedir (3). ASSURE-CSU çalışmasında semptom başlangıcından tanıya kadar ortalama hastalık süresi 24 ay olarak bildirilmiştir (216). Nami Lee ve ark. yaptıkları çalışmada ortalama hastalık süresi 591 gün olarak bildirilirken, semptomlar hastaların %61.9'unda en az 1 yıl sürmüştür (210). Bizim çalışmamızda ortalama hastalık süresi $59,4 \pm 67,3$ ay olarak bulundu.

Kronik spontan ürtikerli hastaların %33-67'sinde ürtiker ve anjiyoödem, %29-65'inde yalnızca ürtiker ve %1-13'ünde sadece anjiyoödem görüldüğü bildirilmektedir (3). Bizim çalışmamızda hastaların %87'sinde anjiyoödem ve ürtiker birlikteliği görülmüş olup literatürdeki çalışmalara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve çalışmaya alınan hastaların çoğunun tedavi öncesi ÜAS7 skoruna göre şiddetli ürtiker grubunda yer alması ile ilişkili olabilir.

Omalizumabın mast hücreleri, bazofiller ve dendritik hücreler dahil inflammatuar hücreler üzerindeki antiinflammatuar rolü tartışılmış olsa da, bugüne kadar ilacın nötrofiller üzerindeki etkisi gizemini korumaktadır (18). Bununla birlikte, ürtiker lezyonlarının nötrofiller tarafından infiltrasyonu özellikle erken lezyonlarda zaten gösterilmiştir (217). Akdoğan ve ark. omalizumab alan hastaların bir yıllık takibinde nötrofil düzeylerinde azalma bildirmişlerdir. Aynı çalışmada yazarlar, omalizumabın T helper aracılı tip 2 immün cevabını inhibe ederek nötrofillerin ve muhtemelen diğer inflammatuar hücrelerin aktivasyonunu azalttığını ve KSÜ hastalarında bu mekanizma ile ürtiker aktivitesini azaltmak için kullanılabileceğini belirtmişlerdir (18). Acer ve ark.'nın omalizumab uygulanan 106 kronik spontan ürtiker hastası üzerinde yaptıkları çalışmada tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayında lökosit ve nötrofil sayılarında istatistiksel olarak belirgin azalma görülmüştür (17). Ertaş ve ark.'nın 143 KSÜ'lü hasta, 132 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada omalizumab tedavisi sonrasında öncesine göre nötrofil değerlerinde istatistiksel

olarak anlamlı bir düşüş izlenirken lenfosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (16). Bizim çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde ise lökosit değerlerinin tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p=0,0021$). Nötrofil değerlerinin literatür verileri ile benzer şekilde tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p=0,00016$). Lenfosit değerlerinin literatür verileri ile benzer şekilde tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişime uğramadığı görüldü ($p=0,7566$).

Son zamanlarda, NLO çeşitli hastalıkların prognozunu öngörmek ve belirlemek için değerli veriler üreten, ölçümü kolay ve pratik bir yöntem olarak popülerlik kazanmıştır. NLO son zamanlarda, diyabetes mellitus, hipertansiyon, ülseratif kolit, hepatik siroz, ailesel akdeniz ateşi, kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler gibi çeşitli hastalıklarda ele alınmıştır (218). Sistemik inflamasyonda, IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerin salgılanmasını nötrofil aktivasyonu ve NLO yükselmesi takip eder. Yüksek NLO, kalıcı inflamasyonun bir göstergesidir. NLO, bireysel nötrofil ve lenfosit sayımlarına göre daha stabil bir göstergedir ve bireysel hücre sayımlarını değiştiren koşullardan daha az etkilenir (219, 220). Guthrie ve ark.'nın 37000'den fazla sayıda kanser hastası üzerinde yaptıkları meta-analiz çalışmasında artmış tümör evresi, nodal evre, metastatik lezyon sayısı gibi daha ileri ve agresif hastalıkla ilişkili durumu olan hastalarda NLO değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (221). Jiang ve ark. atopik dermatitli (AD) hastalarda kontrol grubuna göre NLO'nun daha yüksek olduğunu ve yüksek NLO'nun AD'li hastalarda inflamatuvar reaksiyon ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Bu çalışma aynı zamanda NLO'nun, AD'de atopik dermatit ağırlık ölçeği (SCORAD) kullanılarak belirlenen klinik şiddetin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (222). Sen B.B. ve ark.'nın 138 psöriasis hastası ve 120 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hasta grubunda NLO ve hs-CRP kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda psöriasis alan şiddet indeksi (PASI) skoru arttıkça hs-CRP ve NLO'da da artış olduğu tespit edilmiştir (223). Ezgi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada NLO değerleri KSÜ hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada KSÜ hastalarında serum CRP ve NLO

düzeyleri arasında pozitif korelasyon da saptanmıştır (10). Ertaş ve ark.'nın yaptıkları çalışmada KSÜ hastalarında sağlıklı kontrollere göre omalizumab tedavisi sonrasında öncesine göre NLO değerlerinde belirgin bir düşüş görülmüştür. Ayrıca Ertaş ve ark. NLO'daki bu düşüşün şiddetli KSÜ hastalarında inflamatuvar sürecin azalması olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (16). Acer ve ark.'nın çalışmasında omalizumab uygulanan hastalarda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre NLO değerlerinde belirgin düşüş görülmüştür (17). Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile benzer şekilde NLO değerlerinin tedavi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü ($p=0,00181$).

Koagülasyon kaskadı içerisinde trombin, trombositlerin aktivasyonunu indükleyen ve kronik ürtikerde anahtar rol oynayan serin proteazdır. Üretilen trombin mast hücrelerini PAR-1 üzerinden aktive eder ve TF + FVIIa ve FVa + FXa kompleksleri de mast hücrelerini PAR-2 üzerinden aktive ederek, mast hücrelerinin KSÜ'deki aktivasyonunu güçlendirir (190). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, trombin üretimine neden olan bir pıhtılaşma kaskadı aktivasyonunun, kronik ürtikerin alevlenmesinde belirgin bir rolü olduğunu göstermiştir (224). Trombositler, koagülasyon, inflamasyon, tromboz ve aterosklerozun önemli araçları olan çok sayıda maddeyi salgılar ve eksprese eder. Trombositopeni, omalizumabın bir yan etkisi olarak görülebilir ve bu, insanlarda olmasa da, daha önce primatlarda gösterilmiştir (225, 226). Ertaş ve ark.'nın çalışmasında trombosit sayısı omalizumab tedavisi sonrasında öncesine göre düşüş göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (16). Acer ve ark.'nın çalışmasında trombosit sayısı omalizumab tedavisi sonrasında öncesine göre belirgin düşüş göstermiştir (17). Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer olarak trombosit sayısı tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir ($p=0,0349$).

OTH, trombosit reaktivitesini gösteren önemli bir belirteç olmakla beraber inflamasyon için de önemli bir belirteçtir (224). OTH, trombosit reaktivitesinin ve inflamasyonun potansiyel bir göstergesi olması nedeniyle kronik ürtikerde aktif hastalık ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (12, 224). Araştırmalar trombosit hacminin trombosit fonksiyonu ile doğrudan ilişkili olduğunu, büyük trombositlerin daha reaktif olduğunu göstermektedir (227). Cohen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada kronik ürtikerli 35.778 hastanın 3552'sinde OTH düzeyi yüksek bulunmuş olup

kadınların %31'inde ve erkeklerin %23'ünde kontrol grubuna göre OTH anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (12). Chandrashekar ve ark.'nın çalışmasında kronik ürtiker hastalarında kontrol grubuna göre OTH ve trombosit dağılım genişliği (PDW) anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir (228). Akelma ve ark.'nın, kronik ürtikerli 40 çocuk hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada kronik ürtikerli hastalarda kontrol grubuna göre OTH değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (193). Işıksaçan ve ark.'nın çalışmasında kronik ürtikerli hastalarda OTH değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (229). Kasperska-Zajac ve ark.'nın prospektif çalışmasında kronik ürtikerli hastalarda kontrol grubuna göre OTH değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (194). Acer ve ark.'nın çalışmasında OTH değerleri omalizumab tedavisi sonrasında öncesine göre belirgin artış göstermiştir (17). Ertaş ve ark.'nın çalışmasında OTH değerleri omalizumab tedavisi sonrasında öncesine göre belirgin artış göstermiştir. Ayrıca, Ertaş ve ark. trombositlerin boyutlarındaki artışın omalizumab tedavisi sırasında megakaryopoezin değişiminden ve baskılanmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada OTH'nin KSÜ'lü hastalarda omalizumab tedavi yanıtını tahmin etmek için olası bir biyobelirteç olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer olarak OTH değerleri tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme göstermiştir ($p=0,00032$).

Son zamanlarda, TLO'nun sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabileceği ve birçok kardiyovasküler hastalığın ve kronik inflamatuvar bozuklukların prognozu ile ilgili olduğu gösterilmiştir (195). Ünal ve ark. TLO değerlerinin psöriasis hastalarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu ve TLO ile CRP arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (230). Başka bir çalışma TLO'nun atopik dermatitli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve artmış TLO'nun AD'li hastalarda inflamatuvar reaksiyon, hastalığın şiddeti ve yüksek SCORAD skorları ile korele olabileceğini bildirmiştir (222). Bugüne kadar, literatürde KSÜ'lü hastalarda TLO değerleri üzerine iki çalışma yayınlanmıştır. Mevcut iki çalışmada omalizumab tedavisi öncesi ve sonrasında TLO değerleri çalışılmıştır. Acer ve ark.'nın çalışmasında TLO değerleri omalizumab tedavisi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir (17). Ertaş ve ark.'nın çalışmasında TLO değerleri omalizumab tedavisi sonrasında öncesine göre

istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermemiştir (16). Acer ve ark. çalışmalarında hem NLO hem de TLO'da tedavi sonrasındaki anlamlı düşüşlerin KSÜ hastalarında omalizumabın antiinflamatuvar etkileri ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda TLO değerleri tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermemiştir ($p=0,3629$).

İnflamatuvar süreçlerin bir belirteci olan CRP düzeylerinin koagülasyon faktörleri gibi kronik ürtikerde hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (200). Bazı çalışmalar ile KSÜ'lü hastalarda sağlıklı kontrollere göre CRP seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (170). Kasperska-Zajac ve ark. kronik ürtiker hastalarında sadece serum CRP düzeylerinde artış olmadığını, ürtiker aktivitesi ile CRP düzeyleri arasında da pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir (194). Maouia ve ark.'nın çalışmasında serum CRP düzeyleri ile ürtiker aktivite skorları arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmüş ve desloratadinin antiinflamatuvar etkisinin KSÜ hastalarında serum CRP düzeyleri ile korele olduğu belirtilmiştir (231). Kolkhir ve ark.'nın 1253 KSÜ hastası ile yaptıkları restrospektif çalışmada yüksek CRP değerlerinin, ürtikeryal aktivite, düşük yaşam kalitesi, otolog serum deri testi pozitifliği ve arteriyel hipertansiyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (232). Başka bir çalışmada, Kasperska-Zajac ve ark. KSÜ hastalarında yüksek IL-6 ve CRP seviyeleri tespit etmiş olup IL-6 ve CRP seviyeleri ile ÜAS7 arasında bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, aynı çalışmada, IL-6 ve CRP seviyelerindeki azalma spontan remisyon sırasında da gözlenmiştir (170). Uçmak ve ark. yaptıkları çalışmada kronik ürtiker hastalarında kontrol grubuna göre yüksek serum IL-6 ve CRP düzeyleri tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada ürtiker aktivite skorları ile IL-6 ve CRP konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon da saptanmıştır (15). Ghazanfar ve ark.'nın omalizumab tedavisi alan 117 kronik spontan ürtiker hastası ile yaptıkları çalışmada tedavi ile CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir (233). Akdoğan ve ark.'nın omalizumab tedavisi alan 74 KSÜ hastası ile yaptıkları prospektif çalışmalarında tedavinin 3. ayında ortalama serum CRP düzeyleri belirgin düşüş göstermiş ve tedavinin 12. ayında CRP düzeyleri başlangıç değerlerine göre düşük izlenmiştir (18). Acer ve ark. çalışmalarında omalizumab tedavisi sonrasında öncesine göre CRP değerlerinde belirgin azalma saptamışlardır (17). Bizim çalışmamızda da tedavi

sonrası tedavi öncesine göre CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma görüldü ($p<0,0001$).

Ürtiker semptomlarının dalgalı ve değişken doğası, hastalığın aktivitesini ve şiddetini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (233). Şu an itibariyle, KSÜ'nün güvenilir tanı ve hastalık aktivite belirteçleri yetersizdir. Bu nedenle, ürtiker aktivitesi günümüzde ancak hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri kullanılarak değerlendirilebilmektedir. ÜAS7, KSÜ aktivitesini prospektif olarak ölçmek için belirlenmiş ve yaygın olarak kabul edilen hasta tarafından bildirilen bir sonuç aracıdır. Hawro ve ark.'nın omalizumab tedavisi alan 130 kronik ürtiker hastası ile yaptıkları çalışmada tedavi öncesi ortalama ÜAS7 değerleri 24,1 iken tedavi sonrası ise 11,3 olarak bulunmuştur (234). Ghazanfar ve ark.'nın omalizumab tedavisi alan 117 KSÜ hastası ile yaptıkları prospektif çalışmada tedavi öncesi ortalama ÜAS7 skoru 29.3 iken tedavi sonrası 3. ayda 11.9 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, tedavinin 3. ayında hastaların %41,9'u 'ÜAS7≤6' (iyi kontrollü hastalık) değerlerine, %34,2' si 'ÜAS7=0' (tam yanıt) değerlerine ulaşmışlardır (233). Borgiorni ve ark.'nın çalışmasında omalizumab tedavisi ile 2-3 ay içerisinde hastaların %35,7'sinde tam yanıt, %50'sinde iyi kontrol (ÜAS7≤4) ve %14,3'ünde orta şiddette ürtiker cevabına ulaşılmıştır (235). Kaplan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 24 hafta boyunca 300 mg omalizumab tedavisi alan hastalarda, ÜAS7≤6 elde etmek için medyan süre 6 hafta ve ÜAS7=0 elde etmek için medyan süre 12 veya 13 hafta olarak bulunmuştur (236). Ertaş ve ark.'nın omalizumab tedavisi kesildikten sonra nüks gelişen ve tekrar omalizumab başlanan 93 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada tedavinin 12. haftasında hastaların %47'sinde tam yanıt, %39'unda kısmi yanıt alınırken %14'ünde yanıt alınamamıştır (206). Bizim çalışmamızda ise literatür ile benzer olarak tedavi öncesi ortalama ÜAS7 33,01 iken tedavi sonrası 10,17 olarak bulundu. Çalışmamızda tedavi sonrasında, ÜAS7'ye göre hastaların %10,5'inde tam yanıt, %36,8'i iyi kontrollü hastalık cevabı elde edilirken %43,9'u hafif şiddetli ürtiker, %8,8'i orta şiddetli ürtiker, %10,5'i şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi. Çalışmamızda tedavi sonrasında %10,5 tam yanıt ve %36,8 iyi kontrollü hasta oranları literatür verilerine göre düşük izlenmiştir. Hastaların %19,3'ünde tedaviye yanıtızsızlık izlenmiş olup bu oran literatür verilerine göre

yüksektir. Bu durum bizim çalışmamızda da yüksek doz antihistaminik tedavisine dirençli KSÜ hastalarında omalizumabın etkin olduğu görüşünü desteklemektedir.

Ancak hastaların bir kısmında omalizumab tedavisine neden yanıt alınamadığı halen belirsizliğini korumaktadır. Asero ve ark. hastalığın patogenezinde mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımına neden olan birkaç farklı yolun olabileceğini ve bu yolların hastalar arasında, hatta aynı hastada hastalığın farklı dönemlerinde değişebileceğini ve tedavi yanıtlarındaki farklılıkların da bu durumla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (237). Ertaş ve ark. omalizumab tedavisine yanıtızlığın omalizumab reseptörlerine bağlanamama, omalizumabın daha hızlı klirensi veya bilinmeyen bir bloke etme mekanizması ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (16).

Çalışmamızda tedavi sonrası iyi kontrollü olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, hastalık süresi, anjioödem sıklığı açısından farklılık görülmedi. Çalışmamızda tedaviye iyi kontrollü olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre lökosit, lenfosit, nötrofil, NLO, TLO, CRP değerlerinin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Çalışmamızın temel kısıtlamaları, retrospektif çalışma olması ve tedavi öncesi ve sonrası kan sayımı sonuçları ile karşılaştırılacak histopatolojik inceleme için doku örneklemesinin olmamasıdır. Tedavi yanıtının ilgili parametrelere göre belirlenmesi ve demografik özellikler, tıbbi ve aile öyküsü ile ilgili yetersiz veriler diğer kısıtlayıcı konulardır. Çalışmamız sınırlı sayıda hasta ile yapıldığından, çalışma sonuçlarının tüm nüfusa genelleştirilmesi zor olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda omalizumab tedavisi başlanan kronik spontan ürtiker tanılı hastalarda tedavi öncesine göre tedavinin 3. ayında lökosit, nötrofil, trombosit, CRP ve NLO değerlerinde anlamlı olarak azalma görülürken, lenfosit değerlerinde anlamlı bir değişim görülmedi. Tedavi sonrasında OTH'da anlamlı bir artış izlenirken TLO değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişim izlenmedi.

Tedavi sonrasında, ÜAS7'ye göre hastaların %10,5 (n=6)'i tam kontrol, %43,9 (n=25)'u hafif şiddetli ürtiker, %36,8 (n=21)'i iyi kontrollü, %10,5 (n=6)'u şiddetli ürtiker, %8,8 (n=5)'i orta şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi. Tedavi sonrasında %19,3 (orta ve şiddetli ürtiker oranları toplamı) hastada tedaviye yanıtızsızlık izlenmiştir. Bulgularımız yüksek doz antihistaminik tedavisine dirençli orta ve şiddetli kronik spontan ürtiker hastalarında omalizumab tedavisinin hızlı ve etkili bir seçenek olabileceğini desteklemektedir.

Günümüze kadar birkaç biyobelirteç çalışılmış olmasına rağmen, teşhis sürecinde ve tedavi seçiminde klinisyenlere yardım ve rehberlik edebilecek bir molekül henüz belirlenmemiştir. Son zamanlarda, NLO, TLO, OTH ve CRP gibi bazı belirteçlerin sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılabileceği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. NLO, TLO, OTH ve CRP KSÜ'lü hastalarda kolayca analiz edilen ve inflamasyona işaret eden uygun maliyetli parametrelerdir ve KSÜ'lü hastalarda hastalığı takip etmek için kullanılabilir. Tedavi ile değişime uğrayan değerlerin, omalizumab tedavisinin kesilmesinden sonra bazal değerlere dönüp dönmeyeceği ise belirsizdir.

Çalışmamız yüksek doz antihistaminik tedavisine dirençli orta ve şiddetli KSÜ hastalarında omalizumabın etkinliğini desteklemekle birlikte sadece anti-IgE etkisinin olmadığını, aynı zamanda KSÜ hastalarında inflamasyon ve koagülasyon üzerinde inhibitör etkilerinin de olabileceğini göstermektedir. Ancak omalizumabın hematolojik ve inflamatuvar parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve

omalizumaba yanıt oranı ile bu parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. James WD, Elston DM, Berger T. Andrews' diseases of the skin: Clinical Dermatology. 11th ed. Elsevier; 2011: p.138-154.
2. Grattan C, Urticaria and angioedema. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L(eds) Dermatology, 2018. 4th ed London: Elsevier; p. 304–19.
3. Maurer M, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report 1. Allergy, 2011. 66(3): p. 317-330.
4. Ortonne JP, Urticaria and its subtypes: the role of second generation antihistamines. European Journal of Internal Medicine, 2012. 23(1): p. 26-30.
5. Sánchez-Borges M, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. World Allergy Organization Journal, 2012. 5(11): p. 125.
6. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy, 2018. 73(7): p. 1393-1414.
7. Toda S, et al. Six cases of antihistamine-resistant dermographic urticaria treated with oral ciclosporin. Allergology International, 2011. 60(4): p. 547-550.
8. Marsland A, Beck M. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. British Journal of Dermatology, 2003. 149(1): p. 214-215.
9. Vestergaard C, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1 antihistamines: an expert opinion. European Journal of Dermatology, 2017. 27(1): p. 10-19.
10. Karabay EA, Çerman AA, Altunay İK. Serum C-reactive protein, neutrophil-lymphocyte ratio and uric acid levels in chronic spontaneous urticaria. Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology, 2016. 26(3): p. 125-131.
11. Grzanka A, et al. Systemic inflammatory response and calcification markers in patients with long lasting moderate-severe chronic spontaneous urticaria. European Journal of Dermatology, 2015. 25(1): p. 26-28.

12. Confino-Cohen R, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2012. 129(5): p. 1307-1313.
13. Danesh J, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(14): p. 1387-1397.
14. Kasperska-Zajac A, et al. Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *Inflamm Res*, 2013. 62(3): p. 309-12.
15. Ucmak D, et al. Determination of dermatology life quality index, and serum C-reactive protein and plasma interleukin-6 levels in patients with chronic urticaria. *Advances in Dermatology and Allergology/Postepy Dermatologii I Alergologii*, 2013. 30(3): p. 146.
16. Ertaş R, et al. Evaluation of platelet parameters and neutrophil/lymphocyte ratio during omalizumab treatment in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Turkish journal of medical sciences*, 2018. 48(6): p. 1255-1262.
17. Acer E, et al. The effect of omalizumab on hematological and inflammatory parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Cutaneous and ocular toxicology*, 2019. 38(1): p. 5-8.
18. Akdogan N, et al. Long-term effects of omalizumab on peripheral blood cells and C-reactive protein levels in patients with chronic spontaneous urticaria. *Dermatologic therapy*, 2019: p. e12966.
19. Darlenski R, et al. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clinics in dermatology*, 2014. 32(3): p. 420-423.
20. Zuberbier T, Mauer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta dermato-venereologica*, 2007. 87(3): p. 196-205.
21. Lang DM. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema in *Allergy & Asthma Proceedings*. 2014.
22. Ojeda IC, et al. Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience. *World Allergy Organization Journal*, 2018. 11(1): p. 1.

23. Kozel MM, et al. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2001. 45(3): p. 387-391.
24. Brockow K. Time for more clinical research on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2013. 43(1): p. 5-7.
25. Kowalski ML, Woessner, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal antiinflammatory drug-related urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015. 136(2): p. 245-251.
26. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2002. 23(2): p. 147-169.
27. Kostis JB, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Archives of internal medicine*, 2005. 165(14): p. 1637-1642.
28. Göncü EK, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of urticaria-2016. *Turkderm*, 2016. 50(3): p. 82-98.
29. William DJ, Dirk ME. Andrews' *Deri Hastalıkları: Klinik Dermatoloji*. İstanbul Medikal Yayıncılık Limited Şti, 2008. 10.baskı s. 149-55.
30. Chung, B.Y., et al., Food allergy in Korean patients with chronic urticaria. *Annals of dermatology*, 2016. 28(5): p. 562-568.
31. Zuberbier T, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2002. 109(2): p. 343-348.
32. Reese I, et al. Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2009. 7(1): p. 70-77.
33. Zuberbier, T. et al. Anti-FcεRIα serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy*, 2000. 55(10): p. 951-954.
34. Champion R. Highet A. Investigation and management of chronic urticaria and angioedema. *Clinical and experimental dermatology*, 1982. 7(3): p. 291-300.

35. Koziel MM, et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Archives of dermatology*, 1998. 134(12): p. 1575-1580.
36. Sticherling M, et al. Urticarial and anaphylactoid reactions following ethanol intake. *British Journal of Dermatology*, 1995. 132(3): p. 464-467.
37. Burova K, Mallet A, Greaves M. Is *Helicobacter pylori* a cause of urticaria. *Br J Dermatol*, 1999. 51: p. 42.
38. Liu TH, et al. First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. *Pediatrics & Neonatology*, 2008. 49(3): p. 58-64.
39. 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): p. 22-27.
40. Huang SW. Acute Urticaria in Children. *Pediatrics and Neonatology*, 2009. 50(3): p. 85-87.
41. Ertam I, et al. The frequency of nasal carriage in chronic urticaria patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2007. 21(6): p. 777-780.
42. Goga D, et al. (The elimination of dental and sinusal infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria). *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 1988. 89(5): p. 273-5.
43. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004. 4(5): p. 387-96.
44. Fiebiger E, et al. 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): p. 2606-2612.
45. Wedi B, et al. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2009. 5(1): p. 10.
46. Federman DG, et al. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*, 2003. 49(5): p. 861-4.

47. Bakos N, et al. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19 kDa *Helicobacter pylori*-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy*, 2003. 58(7): p. 663-7.
48. Kiyici S, et al. Effect of levothyroxine treatment on clinical symptoms and serum cytokine levels in euthyroid patients with chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*, 2010. 35(6): p. 603-607.
49. Thorp WA, et al. Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010. 126(2): p. 413.
50. Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *West Virginia Medical Journal*, 2011. 107(1): p. 14-21.
51. Bingeors K, et al. Self-reported lifetime prevalence of atopic dermatitis and co-morbidity with asthma and eczema in adulthood: a population-based cross-sectional survey. *Acta dermato-venereologica*, 2013. 93(4): p. 438-441.
52. Gupta MA, Gupta AK. Chronic idiopathic urticaria and post-traumatic stress disorder (PTSD): an under-recognized comorbidity. *Clinics in dermatology*, 2012. 30(3): p. 351-354.
53. Koblenzer CS. Psychosomatic concepts in dermatology: A dermatologist-psychoanalyst's viewpoint. *Archives of dermatology*, 1983. 119(6): p. 501-512.
54. Chung MC, et al. The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity, and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria. *Comprehensive psychiatry*, 2010. 51(1): p. 55-63.
55. Özkan M, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2007. 99(1): p. 29-33.
56. Lindelöf B, et al. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *British Journal of Dermatology*, 1990. 123(4): p. 453-456.
57. Önder M, Taşkapan O. Ürtiker ve serum hastalığı. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, 2008. 3: p. 255-63.

58. Mathews KP. Urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1983. 72(1): p. 1-14.
59. Stephens C, Black M. Perimenstrual eruptions: autoimmune progesterone dermatitis. in *Seminars in dermatology*. 1989.
60. Shelley WB, et al. Estrogen dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1995. 32(1): p. 25-31.
61. Wilkinson S, Beck M, Kingston T. Progesterone-induced urticaria need it be autoimmune? *British Journal of Dermatology*, 1995. 133(5): p. 792-794.
62. Guerra L, et al. Role of contact sensitization in chronic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2007. 56(1): p. 88-90.
63. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. *J Dermatol*, 1994. 21(2): p. 73-7.
64. Sackesen C, et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*, 2004. 21(2): p. 102-8.
65. Lang DM, Hsieh FH, Bernstein JA. Contemporary approaches to the diagnosis and management of physical urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2013. 111(4): p. 235-241.
66. Kontou-Fili K, et al. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines: an EAACI position paper. *Allergy*, 1997. 52(5): p. 504-513.
67. Torchia D, et al. Multiple physical urticarias. *Postgraduate medical journal*, 2008. 84(987): p. e1-e2.
68. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011. 25(10): p. 1194-9.
69. Taşkapan O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2006. 20(1): p. 58-62.
70. Kim E, Maibach H. Changing paradigms in dermatology: science and art of diagnostic patch and contact urticaria testing. *Clinics in dermatology*, 2003. 21(5): p. 346-352.

71. Magerl M, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias. EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*, 2009. 64(12): p. 1715-1721.
72. Sánchez-Borges M, et al. Review of physical urticarias and testing methods. *Current allergy and asthma reports*, 2017. 17(8): p. 51.
73. Herman-Kideckel SM, et al. Association of dermographic urticaria with the use of progesterone in cottonseed oil. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2011. 106(5): p. 439-440.
74. Adcock BB, Hornsby LB, Jenkins K. Dermographism: an adverse effect of atorvastatin. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 2001. 14(2): p. 148-151.
75. Abajian M, et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunology and Allergy Clinics*, 2014. 34(1): p. 73-88.
76. Abajian M, Młynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Current allergy and asthma reports*, 2012. 12(4): p. 281-287.
77. Katsarou-Katsari A, et al. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2008. 22(12): p. 1405-1411.
78. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1990. 85(6): p. 965-981.
79. Van Der Valk P, Moret G, Kiemeny L. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *British Journal of Dermatology*, 2002. 146(1): p. 110-113.
80. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunology and allergy clinics of North America*, 2004. 24(2): p. 259-86.
81. Wanderer AA, et al. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification

- of cold urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1986. 78(3): p. 417-423.
82. Magerl M, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias. The EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*, 2016. 71(6): p. 780-802.
 83. Farr P. Solar urticaria. *British Journal of Dermatology*, 2000. 142(1): p. 4-5.
 84. Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: an uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 2004. 20(2): p. 101-104.
 85. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008. 59(6): p. 909-920.
 86. Seize MB, et al. Familial aquagenic urticaria: report of two cases and literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 2009. 84(5): p. 530-533.
 87. Parker R, Crowe M, Guin J. Aquagenic urticaria. *Cutis*, 1992. 50(4): p. 283-284.
 88. Bayle P, et al. Localized aquagenic urticaria: efficacy of a barrier cream. *Contact Dermatitis*, 2003. 49(3): p. 160-161.
 89. Wakelin S. Contact urticaria. *Clinical and experimental dermatology*, 2001. 26(2): p. 132-136.
 90. Lahti A. Non-immunologic contact urticaria, in *Handbook of Occupational Dermatology*. 2000, Springer. p. 221-224.
 91. Kligman AM. The spectrum of contact urticaria: wheals, erythema, and pruritus. *Dermatologic clinics*, 1990. 8(1): p. 57-60.
 92. Von Krogh G, Maibach HM. The contact urticaria syndrome an updated review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1981. 5(3): p. 328-342.
 93. Shankar DK, Ramnane M, Rajouria EA. Etiological approach to chronic urticaria. *Indian journal of dermatology*, 2010. 55(1): p. 33.
 94. Sibbald RG. Physical urticaria. *Dermatologic clinics*, 1985. 3(1): p. 57-69.

95. Zuberbier T, et al. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1994. 31(6): p. 978-981.
96. Grattan C. Urticaria and angioedema. 2018. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L(eds) *Dermatology*. 4th ed. : p. 304–19.
97. Tedeschi A, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy*, 2014. 69(6): p. 683-691.
98. Patwardhan VG, et al. Varying relationship between 25-hydroxy-vitamin D, high density lipoprotein cholesterol, and serum 7-dehydrocholesterol reductase with sunlight exposure. *Journal of clinical lipidology*, 2015. 9(5): p. 652-657.
99. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1991. 25(1): p. 190-204.
100. Church M, et al. Effector cells of allergy. *Allergy*. London: Mosby, 2001: p. 303-324.
101. Kılıç G, Güler N, Tamay Z. Alerjinin Bilinmez Sorununa Tanısal Yaklaşım: Kronik Ürtiker ve Anjioödem. *Çocuk Dergisi*, 2009. 9(2): p. 68-75.
102. Chahdi A, Fraundorfer PF, Beaven MA. Compound 48/80 activates mast cell phospholipase D via heterotrimeric GTP-binding proteins. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000. 292(1): p. 122-130.
103. Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 1996. 76(6): p. 484-496.
104. Greaves MW. Chronic urticaria. *New England Journal of Medicine*, 1995. 332(26): p. 1767-1772.
105. Kaya Tİ. Akyol A. Ürtiker Patogenezi: Kronik İdiyopatik Ürtiker Patogenezi Konusundaki Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*, 1999. 9(1): p. 41-50.
106. Grattan CE. Urticaria and angioedema. *Dermatology*. 3rd Ed. China. Elsevier Saunders, 2012: p. 291-306.
107. Greaves M. Autoimmune urticaria. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2002. 23(2): p. 171.
108. Saini SS. Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Current allergy and asthma reports*, 2009. 9(4): p. 286-290.

109. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1999. 104(1): p. 169-172.
110. Ying S, et al. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002. 109(4): p. 694-700.
111. Liang SC, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *Journal of Experimental Medicine*, 2006. 203(10): p. 2271-2279.
112. Atwa M, et al. 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): p. 469-474.
113. Dos Santos JC, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *International Immunopharmacology*, 2008. 8(10): p. 1433-1440.
114. İşçimen A. Ürtiker, anjioödem-1 etyoloji ve patogenezi. *Dermatose*, 2002. 1: p. 43-54.
115. Grattan C, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria a clinical, immunological and histological evaluation. *British Journal of Dermatology*, 1986. 114(5): p. 583-590.
116. Frandji P, et al. IL-4 mRNA transcription is induced in mouse bone marrow-derived mast cells through an MHC class II-dependent signaling pathway. *European journal of immunology*, 1998. 28(3): p. 844-854.
117. Grattan C, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *British Journal of Dermatology*, 2000. 143(2): p. 365-372.
118. Goodarzi K, et al. Leukotriene B₄ and BLT1 control cytotoxic effector T cell recruitment to inflamed tissues. *Nature immunology*, 2003. 4(10): p. 965.
119. Nettis E, et al. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angioedema. *British Journal of Dermatology*, 2003. 148(3): p. 501-506.

120. Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *Journal Of Investigational Allergology And Clinical Immunology*, 2006. 16(1): p. 19.
121. Anania A, Striglia E. Bronchial reactivity in subjects with urticaria. *Panminerva medica*, 1999. 41(4): p. 311-313.
122. Lawrence I, et al. Purification and characterization of human skin mast cells. Evidence for human mast cell heterogeneity. *The Journal of Immunology*, 1987. 139(9): p. 3062-3069.
123. Monk PN, et al. Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. *British journal of pharmacology*, 2007. 152(4): p. 429-448.
124. Hide M, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *New England Journal of Medicine*, 1993. 328(22): p. 1599-1604.
125. Tong LJ, et al. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1997. 99(4): p. 461-465.
126. Grattan C. Autoimmune urticaria. *Immunology and allergy clinics of North America*, 2004. 24(2): p. 163-81, v.
127. Smith CH, et al. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1995. 96(3): p. 360-364.
128. Sabroe R, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999. 40(3): p. 443-450.
129. Asero R, et al. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal and flare reactions much more frequently than autologous serum. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2006. 117(5): p. 1113-1117.
130. Asero R, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007. 119(3): p. 705-710.
131. Asero R, et al. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy*, 2008. 63(2): p. 176-180.

132. Cugno M, et al. Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *International archives of allergy and immunology*, 2009. 148(2): p. 170-174.
133. Metz M, et al. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009. 123(3): p. 705.
134. Butterfield J, et al., Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood*, 1992. 79(3): p. 688-692.
135. Darlenski R, et al. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol*, 2014. 32(3): p. 420-3.
136. Grattan C. Urticaria, in *Rook's Textbook of Dermatology*, Burns DA, Cox NH, Griffiths CEM, Editor. 2010, Oxford: Blackwell Scientific Publications. p. 949–84.
137. Maurer M, et al. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2013. 11(10): p. 971-978.
138. Banerji A, Sheffer AL. The spectrum of chronic angioedema. in *Allergy and asthma proceedings*. 2009: p.103-112.
139. Bernstein JA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014. 133(5): p. 1270-1277. e66.
140. Konstantinou G, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*, 2013. 68(1): p. 27-36.
141. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Przegląd Dermatologiczny*, 2015. 102(2): p. 155.
142. Giménez Arnau A, et al. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015. 29: p. 3-11.

143. Stull D, et al. Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative. *Allergy*, 2014. 69 (Suppl 99): p. 317.
144. Shakouri A, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2010. 10(4): p. 362-369.
145. Henz B, Zuberbier T. Causes of urticaria, in *Urticaria*. 1998, Springer. p. 19-38.
146. Zuberbier T, et al. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta dermato-venereologica*, 1995. 75(6): p. 484-487.
147. Bruno G, Andreozzi P, Graf U. Exercise induced urticaria angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. in *Proceedings of the international symposium on urticaria*. Bari: Publ Scientif. 1998: p.16-20.
148. Varghese R, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2016. 116(4): p. 344-348. e1.
149. Kounis NG, Kounis GN, Soufras GD. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 2016. 7(1): p. 48.
150. Grattan C, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *The Lancet*, 1992. 339(8801): p. 1078-1080.
151. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *British Journal of Dermatology*, 1981. 104(4): p. 369-381.
152. Akoglu G, et al. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Archives of dermatological research*, 2012. 304(4): p. 257-262.
153. Wagner N, et al. A Popular myth—low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria fact or fiction? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2017. 31(4): p. 650-655.

154. Beissert S, Ständer H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2000. 42(6): p. 1030-1032.
155. Davis LS, et al. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2013.
156. Simons FER, Akdis CA. Histamine and H1 antihistamines, in *Middleton's Allergy*. 2014, Elsevier. p. 1503-1533.
157. Mahdy AM, Webster NR. Histamine and antihistamines. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2011. 12(7): p. 324-329.
158. Simon FER, Simons KR. H 1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organization Journal*, 2008. 1(9): p. 145.
159. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014. 69(7): p. 868-887.
160. Weller K, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014. 133(5): p. 1365-1372. e6.
161. Simons FER. Advances in H1 antihistamines. *New England Journal of Medicine*, 2004. 351(21): p. 2203-2217.
162. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011. 128(6): p. 1139-1150. e4.
163. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2009. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(1): p. 85-97.
164. Magerl M, et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*, 2010. 65(1): p. 78-83.
165. Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2014. 2(2): p. 168-171.
166. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema a dangerous new epidemic. *Acta dermato-venereologica*, 2014. 94(3): p. 260-264.

167. Metz M, et al. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA dermatology*, 2014. 150(3): p. 288-290.
168. Giménez-Arnau A, et al. 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: p. 25-32.
169. Baiardini I, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy*, 2003. 58(7): p. 621-623.
170. Kasperska-Zajac A, et al. 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): p. 1386-1391.
171. Namazy J, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015. 135(2): p. 407-412.
172. Maurer M, et al. The XTEND-CIU study: long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018. 141(3): p. 1138-1139. e7.
173. Caminiti L, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatric allergy and immunology*, 2005. 16(5): p. 428-432.
174. Kulthanan K, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018. 6(2): p. 586-599.
175. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy*, 2010. 65(11): p. 1478-1482.
176. Godse K, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of urticaria: a 2017 update. *Indian journal of dermatology*, 2018. 63(1): p. 2.
177. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a Short Course of Oral Prednisone in Antihistamine-Resistant Chronic Urticaria: A Retrospective Analysis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 2010. 20(5): p. 386.

178. Church M, et al. Risk of first-generation H1 antihistamines: a GA²LEN position paper. *Allergy*, 2010. 65(4): p. 459-466.
179. Maurer M, et al. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015. 29: p. 16-32.
180. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatric dermatology*, 2009. 26(4): p. 409-413.
181. Erkıılınç AC. Ürtiker ve Antihistaminikler. *Türkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics*, 2015. 8(1): p. 67-75.
182. Jung J, et al. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma. *Tumor Biology*, 2016. 37(6): p. 7149-7154.
183. Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Therapeutics and clinical risk management*, 2016. 12: p. 851.
184. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*, 2001. 102(1): p. 5-14.
185. Çavuş UY, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turkish journal of medical sciences*, 2014. 44(1): p. 50-55.
186. Boyraz İ, et al. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2014. 7(9): p. 2912.
187. Ataş H, et al. Assessment of systemic inflammation with neutrophil-lymphocyte ratio in lichen planus. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii I Alergologii*, 2016. 33(3): p. 188.
188. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behcet's syndrome. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 2015. 31(12): p. 626-631.

189. Eren R, et al. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with early-stage mycosis fungoides. *Annals of hematology*, 2016. 95(11): p. 1853-1857.
190. Vena GA, et al. The role of platelets in chronic urticaria. *International archives of allergy and immunology*, 2016. 169(2): p. 71-79.
191. Bancroft J, McLaren M, Belch A. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets*, 2000. 11(7): p. 379-387.
192. Kostrubiec M, et al. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart*, 2010. 96(6): p. 460-465.
193. Akelma A, et al. The role of mean platelet volume as an inflammatory marker in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergologia et immunopathologia*, 2015. 43(1): p. 10-13.
194. Kasperska-Zajac A, et al. The association between platelet count and acute phase response in chronic spontaneous urticaria. *BioMed research international*, 2014. 2014.
195. Turkmen K, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International*, 2013. 17(3): p. 391-396.
196. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012. 26(6): p. 665-672.
197. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*, 1930. 52(4): p. 561-571.
198. Meier-Ewert HK, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical chemistry*, 2001. 47(3): p. 426-430.
199. Kressel G, et al. Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk. *Atherosclerosis*, 2009. 202(1): p. 263-271.

200. Takahagi S, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*, 2010. 65(5): p. 649-656.
201. Kasperska-Zajac A, et al. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *Journal of Inflammation*, 2013. 10(1): p. 22.
202. Saini S. Chronic spontaneous urticaria: Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history.
203. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Lower serum dehydroepiandrosterone sulphate concentration in chronic idiopathic urticaria: a secondary transient phenomenon? *British Journal of Dermatology*, 2008. 159(3): p. 743-744.
204. Asero R, et al. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000 Research*, 2017. 6.
205. Saini SS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of Investigative Dermatology*, 2015. 135(1): p. 67-75.
206. Ertas R, et al. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab discontinued chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017. 140(6): p. 1749-1751.
207. Ertas R, et al. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*, 2018. 73(3): p. 705-712.
208. Ertaş, R, et al. Adverse reaction to omalizumab in patients with chronic urticaria: flare up or ineffectiveness? *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 2016. 15(1): p. 82-86.
209. Jasinska T, Kasperska-Zajac A. Increased plasma-soluble CD40 concentration in patients with chronic urticaria with positive autologous serum skin test. *British Journal of Dermatology*, 2013. 168(6): p. 1356-1357.

210. Lee N, et al. Epidemiology of chronic urticaria in Korea using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014. *Allergy, asthma & immunology research*, 2017. 9(5): p. 438-445.
211. Gaig P, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2004. 14: p. 214-220.
212. Bakke PA, Gulsvik, and G. Eide, Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway: lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy*, 1990. 45(7): p. 515-522.
213. Quaranta JH, et al. The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Annals of allergy*, 1989. 62(5): p. 421-424.
214. Kulthanan K, et al. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *The Journal of dermatology*, 2007. 34(5): p. 294-301.
215. Sibbald RG, et al. Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *International journal of dermatology*, 1991. 30(6): p. 381-386.
216. Weller K, et al. ASSURE-CSU: a real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticaria. *Clinical and translational allergy*, 2015. 5(1): p. 29.
217. Kaplan A, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009. 39(6): p. 777-787.
218. Demirkol S, et al. The neutrophil lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator before applying other expensive and invasive procedures. *Indian journal of nephrology*, 2014. 24(1): p. 65-66.
219. Coşkun BN, et al. Neutrophil lymphocyte ratio can be a valuable marker in defining disease activity in patients who have started anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for ankylosing spondylitis. *European journal of rheumatology*, 2014. 1(3): p. 101.
220. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *International archives of allergy and immunology*, 2013. 161(3): p. 197-204.

221. Guthrie GJ, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2013. 88(1): p. 218-230.
222. Jiang Y, Ma W. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in atopic dermatitis patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2017. 23: p. 1340.
223. Sen BB, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutaneous and ocular toxicology*, 2014. 33(3): p. 223-227.
224. Aleem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of mean platelet volume levels with severity of chronic urticaria. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 2015. 19(1): p. 9-14.
225. Ledford DK. Omalizumab: overview of pharmacology and efficacy in asthma. *Expert opinion on biological therapy*, 2009. 9(7): p. 933-943.
226. Corren J, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009. 39(6): p. 788-797.
227. Martin J, et al. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B₂ production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thrombosis research*, 1983. 32(5): p. 443-460.
228. Chandrashekar L, et al. Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity. *Platelets*, 2014. 25(3): p. 162-165.
229. Isiksacan N, et al. Platelet and other hemostatic characteristics in patients with chronic urticaria. *Angiology*, 2015. 66(4): p. 387-391.
230. Ünal M, et al. Mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in psoriasis. *TURKDERM-Archives of The Turkish Dermatology and Venerology*, 2015. 49(2): p. 112-116.
231. Maouia A, et al. CRP relevance in clinical assessment of chronic spontaneous urticaria Tunisian patients. *Cutaneous and ocular toxicology*, 2017. 36(4): p. 387-392.

- 232. Kolkhir P, et al. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*, 2018. 73(4): p. 940-948.
- 233. Ghazanfar M, Holm J, Thomsen S. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2018. 32(10): p. 1761-1767.
- 234. Hawro T, et al. The urticaria activity score validity, reliability, and responsiveness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018. 6(4): p. 1185-1190. e1.
- 235. Bongiorno MR, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria in clinical practice. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2016. 117(6): p. 703-707.
- 236. Kaplan A, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016. 137(2): p. 474-481.
- 237. Asero R, et al. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *International archives of allergy and immunology*, 2017. 172(1): p. 40-44.

EKLER

Ek 1. Ürtiker Aktivite Skoru

Adı Soyadı:

Tarih:

Hasta No:

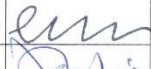
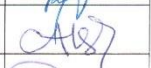
Telefon No:

Aşağıda yapılan tabloda hastanın, ürtikerin seyrini takip etmesi sağlanmıştır.

Hastanın her gün 1) Kaç tane ürtiker plağı oluştuğunu 2) Kaşıntının şiddetini belirtmesi gerekmektedir.

Gün	Tarih	Kabartı (Şişlik) (Her 24 saatte)				Kaşıntı			
		YOK	HAFİF (<20)	ORTA (20-50)	AĞIR (>50)	YOK	HAFİF (var ama rahatsız etmiyor ya da sıkıntı yaratmıyor)	ORTA (sıkıntı yaratıyor ama günlük aktivite ya da uykuyu etkilemiyor)	AĞIR (normal günlük aktivite ya da uykuyu bozacak kadar şiddetli)
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									

Ek 2. Etik Kurul Onay Belgesi

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
KARAR					
Doç. Dr. Bilal SULA, Dr. Mustafa ESEN isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Kronik spontan ürtiker hastalarında omalizumab tedavisinin nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, C-reaktif protein değerleri üzerine etkisi" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "The effect of omalizumab treatment onto neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, C-reactive protein in chronic spontaneous urticaria" planned by Bilal SULA, Mustafa ESEN has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 20.12.2018		Saat (Hour): 14:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Prof. Dr.	Cihan AKGÜL ÖZMEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
5	Prof. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
7	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
8	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
9	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
10	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com