



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE BAZOFİL
AKTİVASYON TESTİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buğra OTLUDİL

Antalya, 2025



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE BAZOFİL
AKTİVASYON TESTİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buğra OTLUDİL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dilara Fatma KOCACIK UYGUN

**Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından TSA-2022-6169 proje numarası ile desteklenmiştir.**

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve tez danışmanım olarak her zaman destekçim olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Dilara Fatma KOCACIK UYGUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın deneysel aşamalarında; BAT testinin flow sitometrik validasyonu, analizi ve raporlanması süreçlerindeki kıymetli katkıları, teknik desteği için Sayın Durmuş Burgucu'ya içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmamın en temel aşaması olan hasta seçimi ve klinik verilerin toplanması süreçlerinde sağladığı kolaylıklar, sunduğu teknik destek ve değerli katkıları için Sayın Uzm. Dr. Gaye Kocatepe'ye teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas sürem içinde, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen değerli hocalarıma en içten şükranlarımı sunarım.

Asistanlık ve tez sürecim boyunca benden desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buğra OTLUDİL

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler ve Kısaltmalar	v
Şekiller Dizini.....	vii
Tablolar Dizini.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Ürtiker ve Anjioödem Tanımı	1
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Ürtiker Sınıflandırması	3
2.3.1. Akut Ürtiker.....	3
2.3.2. Kronik Ürtiker	4
2.4. Etiyoloji.....	5
2.4.1. Besinler ve Katkı Maddeleri.....	6
2.4.2. İlaçlar	7
2.4.3. Otoimmünite.....	8
2.4.4. Enfeksiyonlar.....	9
2.4.5. Maligniteler	12
2.4.6. Diğer Faktörler	12
2.5. Patogenez	12
2.6. Kronik Spontan Ürtikerde Tanısal Yaklaşım	15
2.6.1. Öykü ve Fizik Muayene	15
2.6.2. Ayırıcı Tanı	16
2.6.3. Kronik Ürtiker Tanısal Testler	18
2.6.4. Hastalık Şiddeti – Ürtiker Aktivasyon Skorlaması.....	20
2.7. İndirekt Bazofil Aktivasyon Testi (BAT)	20
2.8. Kronik Spontan Ürtikerde Tedavi	22

2.8.1. Altta Yatan Nedenin Ortadan Kaldırılması	23
2.8.2. Kronik Spontan Ürtikerde Farmakolojik Tedavi	24
2.8.3. Diğer Tedavi Seçenekleri	25
2.8.4. Ürtiker Kontrol Testi	26
2.9. Hematolojik İnflamasyon Parametreleri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Olgu Grubu	30
3.2. Etik Kurul ve Çalışma İzni	30
3.3. Yöntem	30
3.3.1. İnflamasyon Belirteçlerinin Hesaplanması	31
3.3.2. Otolog Serum Deri Testi Prosedürü	31
3.3.3. BAT Prosedürü	32
3.3.4. Akım Sitometri Analizi	34
3.4. İstatistik Analiz	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	57
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	61
9. KAYNAKLAR	63
10. EKLER	71

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABS	Absolü Nötrofil Sayısı
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AES	Absolü Eozinofil Sayısı
ALS	Absolü Lenfosit Sayısı
ANS	Absolü Nötrofil Sayısı
ASÜ	Akut Spontan Ürtiker
AÜ	Akut Ürtiker
BAT	Bazofil Aktivasyon Testi
CAPS	Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom
CMV	Sitomegalovirüs
EBV	Epstein-Barr Virüsü
EPT	Epidermal Prick Testleri
FCAS	Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom
FcεR1a	Yüksek Affiniteli İmmünglobulin E (IgE) Reseptörü
HHV-6	Human Herpes Virüsü 6
HIDS	Hiper IgD Sendromu
HSV	Herpes Simpleks Virüsü
IgE	İmmünglobulin E
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
IL-24	İnterlökin 24
KİNDU	Kronik İndüklenebilir Ürtiker
KSÜ	Kronik Spontan Ürtiker
KSÜaiTI	KSÜ Otoimmünite Tip I
KSÜaiTIIb	KSÜ Otoimmünite Tip II b
KÜ	Kronik Ürtiker
LTRA	Lökotrien Reseptör Antagonist

MRGPRX2	Mas ile İlişkili G Proteinine Bağlı Reseptör Üyesi X2
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
NOMID	Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuvar Hastalık
NSAİİ	Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar
OMA	Omalizumab
OSDT	Otolog Serum Deri Testi
OÜ	Otoimmün Ürtiker
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PIV	Pan-immün İnflamasyon Değeri
PLR	Trombosit Lenfosit Oranı
SHIP-1	SH2 İçeren İnositol Fosfataz-1
SHIP-2	SH2 İçeren İnositol Fosfataz-2
SII	Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeksi
SIRI	Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi
SJIA	Sistemik Başlangıçlı Juvenil İdiyopatik Artrit
SLE	Sistemik Lupus erimatozus
Syk	Spleen Tirozin Kinaz
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRAPS	Tümör Nekrozu Faktör Alfa İlişkili Periyodik Sendrom
ÜAS7	Haftalık Ürtiker Aktivasyon Skoru
ÜKT	Ürtiker Kontrol Testi
WBC	Lökosit Sayısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Klinik Ürtiker ve Anjioödem Örnekleri.....	2
Şekil 2.2.	Mast Hücre Aktivasyonu	7
Şekil 2.3.	(A) Cilt Lezyonu. (B) Ürtiker Alanında Lenfosit ve Nötrofil İnfiltrasyonu	13
Şekil 2.4.	Kronik Ürtikerin Altında Yatan Mekanizmaların Modeli. Hücre İçi Sinyalizasyon Kusurları ve Otoimmün Mekanizmalar	15
Şekil 2.5.	CD63 ve CD203c Bazofil Aktivasyon Mekanizması.....	21
Şekil 3.1.	Otolog Serum Deri Testi Prosedürü	32
Şekil 3.2.	BÜHLMANN Flow CAST BAT Test Prosedürü	33
Şekil 3.3.	Sıralı Kapılama Bazofil İmmüfenotipleme CCR3 + Hücreler. BAT testi Flow Sitometri Histogramları.....	34
Şekil 3.4.	Pozitif Kontrol fMLP (%26 BAT pozitif). BAT Testi Flow Sitometri Histogramları.	34
Şekil 3.5.	Negatif Kontrol (%2,8) Uyarım Yapılmayan Sağlıklı Donör. BAT Testi Flow Sitometri Histogramları.	35

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Ürtikerde Ortaya Çıkan Kabarıklık ve Anjioödemın Karakteristik Özellikleri	1
Tablo 2.2.	Kronik Ürtiker Sınıflaması	4
Tablo 2.3.	Ürtikere En Sık Neden Olan İlaçlar	8
Tablo 2.4.	Akut Ürtiker Ataklarına Sebep olan En Sık Enfeksiyonlar	10
Tablo 2.5.	Kronik Ürtiker Ayırıcı Tanısı	17
Tablo 2.6.	KİNDU Tanı Testleri.....	18
Tablo 2.7.	ÜAS7-7 Günlük Ürtiker Aktivite Skoru.....	20
Tablo 2.8.	The Diagnosis and Management of Acute and Chronic Urticaria: 2014 Update Ürtikerde Basamak Tedavisi Yaklaşımı	25
Tablo 2.9.	EAACI/GA ² LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 Rehberi.....	25
Tablo 2.10.	Ürtiker Kontrol Testi	26
Tablo 4.1.	Şikayetler ile İlişkili Çevresel Faktörler	39
Tablo 4.2.	Şikayetler ile İlişkili Besinler.....	39
Tablo 4.3.	Katkı Maddeli Ürün Tüketimi ve Sıklığı.....	40
Tablo 4.4.	Hastaların Total IgE, Hemogram Parametreleri, CRP, Sedim, C3, C4 ve Prokalsitanin Dağılımı.....	40
Tablo 4.5.	ÜAS7 Skoruması ve BAT Test Sonuçları Analizi	42
Tablo 4.6.	BAT Pozitifliği Değerlendirilmesi	43
Tablo 4.7.	BAT Median $\geq 2,3$ ve BAT Median $< 2,3$ Grup Değerlendirmeleri.....	45
Tablo 4.8.	ÜKT ve NLR, PLR, SII, SIRI, PIV İlişkisi	46

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ürtiker, geçici kaşıntılı kabarcıklar (halk arasında kurdeşen olarak bilinmektedir), anjioödem ya da her ikisiyle de karakterize edilen bir inflamatuvar cilt hastalığıdır (1). Ürtiker akut ya da kronik olabilir. Akut ürtiker altı haftadan kısa sürer, kendiliğinden iyileşme özelliğine sahiptir, lezyonlar genellikle ilk 24 saat içerisinde geriler (2). Çocukluk çağı akut ürtiker sebepleri; enfeksiyonlar, gıda ya da ilaçlara karşı aşırı duyarlılık, fiziksel tetikleyiciler, böcek ısırıkları ve nedeni bilinmeyen (idiopatik) durumlardır (2,3). Günlük yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkilemekte ve yaşam boyu görülme sıklığı yaklaşık %15'tir (4).

Kronik ürtiker ise; tekrarlayan ani başlangıçlı ve altı haftadan uzun süre devam eden kabarıklıklar, anjioödem veya her ikisinin bir arada görüldüğü bir tablodur (2). Altta yatan sebep çoğu zaman bilinmemektedir ancak çalışmalarda çocukluk çağı kronik spontan ürtikerlerinin (KSÜ) yaklaşık %35-40'ının otoimmün mekanizmalara bağlı olduğu gösterilmiştir. KSÜ'nün tiroid hastalıkları, romatoid artrit, tip I diyabetes mellitus, Sjögren sendromu, çölyak hastalığı ve sistemik lupus eritematosus gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Mast hücreleri ve bazofiller ürtiker patogenezinin asıl sorumlu hücrelerdir. Bu hücrelere bağlanmış olan immünglobülin E (IgE) antikorlarının, antijen ile karşılaşarak çapraz bağ oluşturması sonucu mast hücre degranülasyonu gerçekleşir. Başta histamin olmak üzere salınan mediatörler kaşıntı, vazodilatasyon, vasküler geçirgenlik artışı sonucunda; ürtiker oluşumuna yol açar (6).

In-vivo otolog serum deri testi (OSDT), ilk olarak 1986 yılında oto-antikorların varlığını saptamak amacı ile tanımlanmıştır. KSÜ hastalarında yüksek affiniteli immünglobulin E (IgE) reseptörü (FcεR1a) veya IgE'ye karşı oluşan oto-antikor nedeniyle serum oto-aktivitesinin değerlendirilmesini amaçlayan tanısal bir araçtır, ancak OSDT, klinik pratikte antihistaminiklerin yaygın kullanımı nedeniyle sıklıkla kullanılamamaktadır. OSDT öncesinde; antihistaminiklerin, trisiklik antidepresanların ve fenotiyazid türevlerinin en az yedi gün öncesinde kesilmesi

gerekir. Ayrıca uzun süreli kortikosteroid ya da immün-süpresif ajan kullanan hastalarda yalancı negatiflik olasılığı yüksektir (2).

Periferik kan vericilerinden elde edilen bazofillerin, KSÜ hastalarının serumuyla in-vitro uyarılması ve bazofil aktivasyonunun akış sitometrisiyle belirlendiği indirekt bazofil aktivasyon testi (BAT), OSDT'nin sınırlamaları sebebi ile bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır (7). KSÜ'de fonksiyonel oto-antikorları (IgE veya onun yüksek affiniteli reseptörüne bağlanan özgül IgG) tanımlamak için özgül ve duyarlı bir in-vitro alternatif olarak kabul edilmiştir (7,8).

Bu prospektif çalışma, 2022-2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Alerji İmmünoloji Polikliniğine başvuran kronik spontan ürtikerli pediatrik yaş grubu hastalarda indirekt BAT'ın, kronik spontan ürtikerli bireylerde klinik kullanımını test etmek, OSDT gibi sınırlamaları olan testlerin yerine klinik uygulamada alternatif olabileceğini göstermek ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin ürtiker aktivasyon skorlaması, nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR), sistemik immün inflamatuvar indeksi (SII), sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) ve pan-immün inflamasyon değeri (PIV) parametreleri ile değerlendirilmesini amaçlamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürtiker ve Anjioödem Tanımı

Ürtiker; dermisin üst tabakalarını tutan, ani ortaya çıkan, kaşıntılı, eritemli, sınırları belirgin, deriden kabarık plaklar olarak tanımlanır (9). Semptomlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ürtiker plağı ve anjioödem karakteristik özellikleri mevcuttur (Bkz. Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Ürtikerde Ortaya Çıkan Kabarıklık ve Anjioödem Karakteristik Özellikleri (2)

Ürtiker-Kabarıklık	Ürtiker-Anjioödem
• Santral kabarıklığın refleks eritemle çevrelenmiş olması • Kaşıntı ve bazen yanma hissi • 1-24 saat içinde derinin eski normal görünümüne dönmesi	• Dermis veya mukozal membranlarda oluşan eritematöz cilt rengi veya şişlik • Bazen kaşıntı yerine ağrı • Klinik iyileşme 72 saate kadar uzayabilir

Anjiyoödem, “deri altı ve/veya submukozal dokularda; dudak, yüz, boyun, ekstremiteler, ağız boşluğu, larenks ve bağırsakları etkileyen ödem” olarak tanımlanır (10). Anjioödemde ciltte ısı artışı ve ağrı gibi belirtiler eşlik edebilir, ancak kaşıntı nadiren görülür. Deride soyulma (deskuamasyon) ya da renk değişikliği beklenen bulgular değildir (11).

Ürtiker, anjiyoödem aksine, mukozal yüzeyleri nadiren etkiler. Ürtiker plakları papiller dermis ve orta dermisi etkilerken, anjiyoödem retiküler dermis ile deri altı veya submukozal dokuları etkiler. Her iki durumda da temel değişiklik, lokal vazodilatasyon ve artmış damar geçirgenliğidir. Kaşıntı ürtikerin neredeyse değişmez bir belirtisidir, ancak anjiyoödemde bu durum değişkenlik gösterir ve bunun yerine ağrı ve hassasiyet görülebilir (11).



a) Ürtiker

b) Anjioödem

Şekil 2.1. Klinik Ürtiker ve Anjioödem Örnekleri (12)

2.2. Epidemiyoloji

Ürtiker tüm dünyada yaygın olarak görülen, önemli morbiditeye ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan bir deri hastalığıdır. Görülme sıklığı değişse de belirli bir popülasyonda yaşam boyu bireylerin akut ürtiker geçirme olasılığı %15-20 olarak belirlenmiştir (13). Global hastalık yükünü belirlemek için 2017 yılında yapılan bir çalışmada, dünya genelinde 86 milyon kişide ürtiker olduğu bildirilmiştir (14). Kronik ürtikere genel popülasyonda daha az rastlanmaktadır ve %0,5-%3 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (15).

Ürtiker çalışmalarının çoğunluğu yetişkin hastalarda yapılmıştır. Ürtiker ve anjiyoödem epidemiyolojisi konusunda çocuklarda çok az çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çocuk hastalardaki veriler kısıtlıdır. Fricke ve ark. (15) tarafından yapılan bir meta-analizde, kronik ürtikerin küresel olarak yaşam boyu genel prevalansı %1,4 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, çocuklarda (0-19 yaş) kronik ürtikerin prevalansı yetişkinlere (>19 yaş) göre daha yüksek bulunmuştur (%1,43'e karşı %0,86) (15).

Çin'de ürtikerle ilgili yapılmış bir çalışmada, yaşam boyu prevalans %7,3 olarak belirlenmiştir. Kadınlarda yaşam boyu prevalans (%8,3) erkeklerden (%6,3) daha yüksek olup, eşlik eden anjiyoödem hastaların %6,2'sinde görüldüğü belirtilmektedir. Yetişkinlerde ürtiker prevalansı (%8,2), ergen ve çocuklardan (sırasıyla %5,6 ve %5,2) daha yüksek bulunmuştur. En yüksek prevalans %9 ile 30-39 yaş grubunda gözlenmiştir. Kronik ürtikerin genel prevalansı %1,8 olarak tespit edilmiştir (16).

2010 ve 2015 yılları arasında Almanya’da 18 yaş altı çocukların dahil edildiği bir çalışmada, 0-3 yaş grubunda prevalans %3 ile en yüksek seviyedeyken, 14-18 yaş grubunda %1 oranında tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda kronik ürtiker prevalansı %0,5 olarak tespit edilmiştir (17).

Erişkin hastalarda ürtiker erkeklerde %40, kadınlarda %60 oranında göstermektedir. Erişkinlerin aksine çocukluk çağı ürtiker cinsiyetler arasında eşit oranda görülmektedir. Ayrıca, atopi öyküsü alan çocuklarda görülme oranı daha yüksektir. Okul öncesi çocuklarda yapılmış olan bir çalışmada ürtiker sıklığı %6-7 arasındayken, atopik dermatiti olan hastalarda bu oran %17’ye kadar yükselmektedir (18).

2.3. Ürtiker Sınıflandırması

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi/Global Alerji ve Astım Avrupa Ağı/ Avrupa Dermatoloji Forum/ Asya Pasifik Alerji, Astım ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI) tarafından 2021 yılında yayınlanan kılavuzda, ürtiker süresine göre “akut” veya “kronik” ve “spontan” veya belirli tetikleyicilerin varlığına göre “uyarılabilir” olarak sınıflandırılır. Akut ürtiker (AÜ) ürtiker plağı, anjiyoödem veya her ikisinin 6 hafta veya daha kısa sürmesi olarak tanımlanır. Kronik ürtiker (KÜ) ise ürtiker plağı, anjiyoödem veya her ikisinin 6 haftadan daha uzun sürmesidir (19).

2.3.1. Akut Ürtiker

Akut ürtiker (AÜ), altı haftadan kısa süren mast hücresi aracılı bir hastalık olup, deride kaşıntılı ürtiker plakları, anjiyoödem veya her ikisiyle karakterizedir(19,20). AÜ’de eritemli, kaşıntılı, basmakla solan, plak ya da yama tarzında lezyonlar görülmektedir ve 1-24 saat içinde spontan olarak gerilemektedir. Özellikle pediatrik hasta grubunda acil servis başvurularının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (3). Yenidoğan ve infant döneminde immün sistemin yeterince gelişmemiş olması sebebi ile çok nadir ortaya çıkar, ancak görüldüğünde daha yaygın ve ciddi bir klinik seyir ile karşılaşılmaktadır (20).

Akut ürtikerin başlıca nedenleri arasında enfeksiyonlar, gıda ve ilaç hipersensitivitesi, fiziksel tetikleyiciler ve böcek ısırıkları yer almaktadır. Bazı durumlarda ise nedeni belirlenemeyebilir ve idiyopatik olarak sınıflandırılır (3).

2.3.2. Kronik Ürtiker

Kronik ürtiker (KÜ) ürtiker plağı, anjiyoödem veya her ikisinin 6 haftadan daha uzun sürmesi olarak tanımlanır (19). Uyaranın varlığına göre KSÜ ve Kronik indüklenabilir ürtiker (KİNDU) olarak ikiye ayrılmaktadır. Tablo 2’de KÜ sınıflandırması gösterilmektedir.

Tablo 2.2. Kronik Ürtiker Sınıflaması (21)

Sınıflandırma Ana Kategorisi	Alt Sınıflandırma / Tip
Spontan Kronik Ürtiker	Kronik Spontan Ürtiker
İndüklenabilir Kronik Ürtiker	Dermografizm
	Soğuk -Sıcak Ürtikeri
	Gecikmiş Basınç Ürtikeri
	Kolinerjik Ürtiker
	Solar Ürtiker
	Akuajenik Ürtiker
	Kontakt Ürtiker

2.3.2.1. Kronik Spontan Ürtiker

Kronik spontan ürtiker (KSÜ), bilinen bir neden olmaksızın ortaya çıkan tekrarlayan ürtiker ve anjiyoödem ile karakterizedir(2). En az 6 hafta boyunca tekrarlayan ürtiker olarak tanımlanmaktadır. Genellikle idiyopatik olarak ortaya çıksa da, bazı hastalarda mast hücrelerini ve bazofilleri aktive eden, çoğunlukla FcεRI’ye karşı gelişen oto-antikorlarla seyreden otoimmün bir tablodur (22,23). Çocuklarda kronik spontan ürtikerin yaklaşık %35-40’ının otoimmün mekanizmalara bağlı olduğu düşünülmektedir (5). Tiroid hastalıkları, romatoid artrit, tip I diabetes mellitus, Sjögren sendromu, çölyak hastalığı ve sistemik lupus

eritematozus gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (24). Otoimmünite ile olan yakın ilişkisi sebebi ile daha önceden kronik idiopatik ürtiker olarak kullanılan tanımın yerini, günümüzde EAACI kılavuzlarında “kronik spontan ürtiker” almıştır (19).

2.3.2.2. Kronik İndüklenebilir Ürtiker

KİNDU, 6 haftadan uzun süren ve belirli bir uyaran sonucunda oluşan ürtiker ve/veya anjiyoödem ile seyreden kronik ürtiker alt grubudur (19,25). KİNDU içinde, semptomatik dermografizm, soğuk ve sıcak ürtikerleri, gecikmiş basınç ürtikeri, solar ürtiker ve vibratuvar anjiyoödem fiziksel ürtikerler olarak tanımlanırken, kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtiker; fiziksel olmayan ürtikerler olarak tanımlanır (25). KİNDU’da ürtiker ve anjiyoödem, uyarana yanıt olarak gelişir (örn. soğuk ürtikerde soğuk ile temas) ve genellikle temas bölgesi ile sınırlıdır(25).

Kolinerjik, kontakt ve akuajenik ürtikerler fiziksel ürtikerlerin aksine, fiziksel bir faktör tarafından tetiklenmez (25). Kolinerjik ürtiker, vücudun aktif veya pasif olarak ısınması, egzersiz, güçlü duygular veya sıcak suyla banyo yapma gibi durumlarla tetiklenir ve karakteristik ürtikeryal plaklarla kendini gösterir (26–28). Kontakt ürtiker, herhangi bir maddenin cilt veya mukozaya teması sonrası gelişir. Belirtiler, kaşıntılı lokalize kızarıklıktan veya döküntü reaksiyonlarından jeneralize ürtiker ve anafilaksiye kadar değişebilir (27,29). Akuajenik ürtiker ise cildin suyla (musluk suyu, distile su veya tuzlu su) doğrudan temas etmesinden sonra kendini gösteren çok nadir bir klinik tablodur (27,30).

2.4. Etiyoloji

Ürtiker etiyolojisinden sorumlu birçok faktör mevcuttur. Akut ürtikerde altta yatan sebep en sık üst solunum yolu enfeksiyonları, ilaç reaksiyonları ve gıdalar iken kronik spontan ürtikerde sebep bulmak zordur ve vakaların %50’si idiopatiktir (31).

Kronik spontan ürtikerli hastalarda altta yatan nedenin bulunması oldukça zordur. Pediatrik kronik spontan ürtiker tanısı alan hastalarda yapılan bir çalışmada, %21,2 oranında ürtikerin nedeni tespit edilirken; Türkiye’de yapılan bir çalışmada 222 çocuk hasta değerlendirilmiş ve parazitler (%4,8), polen duyarlılığı (%1,5), gıda alerjisi (%0,9), idrar yolu enfeksiyonu (%0,9) ve Hashimoto tiroiditi (%0,5) en sık nedenler olarak belirlenmiştir (32,33). KSÜ nedenleri arasında enfeksiyonlar, ilaçlar, gıdalar, emosyonel stres, bazı sistemik hastalıklar veya sendromik durumlar sayılabilir (31).

2.4.1. Besinler ve Katkı Maddeleri

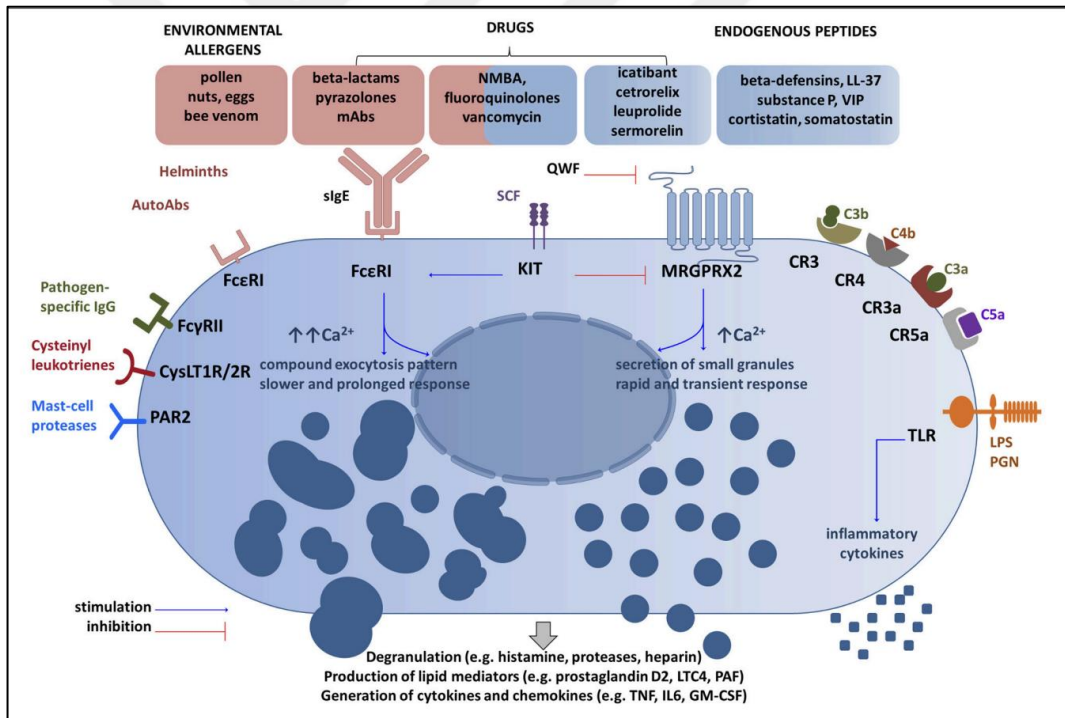
Besin alerjileri, çeşitli semptomlara yol açabilen gıda proteinlerine karşı oluşan immün sistem reaksiyonlarıdır (34). Yapılan çalışmalarda, pediatrik hasta popülasyonunda besin alerjisi prevalansı %3,5 olarak tespit edilmiştir (35). Ancak, yapılan çalışmalar besin alerjisi prevalansında artış olduğunu göstermektedir (34). Besin alerjileri IgE aracılı, hem IgE’ye bağlı hem de IgE’den bağımsız yollarla (Miks tip) ve IgE aracılı olmayanlar (non-IgE) olarak sınıflandırılabilir. IgE aracılı reaksiyon, cilt, solunum, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistemleri etkileyebilir. Ani hızlı başlayan semptomlarla karakterizedir. Miks ve IgE aracılı olmayan reaksiyonlar ise, daha uzun sürede başlar ve esas olarak gastrointestinal sistem ve/veya cilt bulguları ile deride kendini gösterir (36).

Besinler; akut ürtiker, kronik ürtiker ve anjioödeme sebep olabilir. Süt, yumurta, yer fıstığı, soya ve buğday, çocuklarda ürtikere neden olan en yaygın besinlerdir. IgE aracılı besin alerjileri genellikle akut ürtikere yol açmaktadır ancak akut ürtiker vakalarının %7’sinden daha azının nedeni besin alerjileri olarak bilinmektedir (37). Çocuklarda kronik ürtikerin etiyolojisinde besinlerin yeri azdır ancak, besinlerin içerisinde bulunan katkı maddelerinin psödo-alerjenik özellik göstermesi sonucu kronik ürtiker oluşabilmektedir (37). Bu psödo-alerjenler arasında, işlenmiş gıdalar, koruyucu maddeler ve boyalar ile bazı gıdalardaki aromatik bileşikler bulunur. Yapılmış çalışmalarda, psödo-alerjen içermeyen beslenme ile ağır KSÜ vakalarında hastalık şiddetinde gerileme olduğu tespit edilmiştir (38). Hastaların %34’ü psödo-alerjen içermeyen diyetten fayda görmüş

ve diyetten fayda gören hastaların OSDT pozitiflikleri daha düşük bulunmuştur (38). Bu bulgular, OSDT negatif KSÜ hastalarında, gıda boyası ve katkı maddesi gibi psödo-alerjenlerden uzak durmanın bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

2.4.2. İlaçlar

İlaç kaynaklı ürtiker ve/veya anjioödem sıkça karşılaşılan klinik bir tablodur (39). Çeşitli ilaçlar, mast hücrelerinin IgE aracılığıyla aktivasyonu, Mas ile ilişkili G proteinine bağlı reseptör üyesi X2 (MRGPRX2) üzerinden immünolojik olmayan aktivasyon veya diğer mekanizmalar yoluyla reaksiyona neden olma özelliğine sahiptir (Bkz. Şekil 2.2) (40).



Şekil 2.2. Mast Hücre Aktivasyonu (40)

İlaçlar, çocuklarda görülen ürtiker ve anjiyoödem başlıca nedenlerinden biridir ve bu reaksiyonlar genellikle IgE aracılı mekanizmalar yoluyla ortaya çıkar. Akut ürtikerin aksine, kronik ürtiker (KÜ) etiyolojisinde ilaçların rolü daha azdır, ancak KÜ ataklarının süresini uzatabilir ve kliniğini ağırlaştırabilir (41).

Ekzantematöz döküntü sonrası, akut ürtiker/anjiyoödem ilaçların neden olduğu ikinci en sık görülen cilt reaksiyonu tipidir (42). Tablo 2.3’de ürtikere en çok sebep olan ilaçlar gösterilmektedir.

Tablo 2.3. Ürtikere En Sık Neden Olan İlaçlar (41,42)

Anti enflamatuvarlar	Aspirin, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
Antibiyotikler	Penisilinler, sefalosporinler, sulfonamid, aminoglikozidler, tetrasiklinler
Antifungaller	Flukonazol, ketokonazol
ACE İnhibitörleri	Enalapril, kaptopril
Narkotik Analjezikler	Opiatlar, kodein, morfin
IV Sıvı ve Kan Ürünleri	Dekstran, sorbitol, mannitol, tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma
Polipeptit Yapılı hormonlar	İnsülin, vazopressin
Radyokontrast Maddeler	
Aşılar	
Monoklonal Antikorlar	

KÜ, mast hücrelerinin nonspesifik aktivasyonu ile indüklenen non-alerjik bir deri hastalığı olarak kabul edilmektedir. Bazı ilaçlar kronik ürtikeryal lezyonların ve daha spesifik olarak anjiyoödem alevlenmesini indükleyebilir. Aspirin, NSAİİ’ler, kodein ve morfinik ajanlar, mast hücre salınımına doğrudan etki ederek KÜ’nün seyrini şiddetlendiren en yaygın ilaçlardır (42,43). Aspirin ve non-steroid anti-inflamatuvarlar, araşidonik asit metabolizmasını içeren farmakolojik bir mekanizma aracılığıyla kronik ürtikerin alevlenmesine neden olmaktadır (42).

2.4.3. Otoimmünite

Sistemik vaskülit ve otoimmün hastalıklar kronik ürtikere sebep olabilir. KSÜ’nün tiroid hastalıkları, romatoid artrit, tip I diabetes mellitus, Sjögren sendromu, çölyak hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (8,44). Yapılan çalışmalar, otoimmün tiroiditin (anti-tiroidperoksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin pozitifliği), yetişkin

popülasyonda ürtiker ile ilişkili en sık otoimmün hastalık olduğunu desteklemektedir ve aynı zamanda çocuklarda da bu durumun artış eğiliminde olduğu görülmektedir (45).

İsrail’de yapılan bir çalışmada, 12.778 KÜ tanılı yetişkin ve 10.714 kontrol grubu KÜ hastası otoimmün hastalıklar ve otoimmün/inflamatuvar serolojik belirteçler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %9,8’inde (kontrol grubunda %0,6) hipotiroidi tanısı konulmuştur. Ayrıca, incelenen otoimmün hastalıkların (romatoid artrit, Sjögren sendromu, çölyak hastalığı, tip I diabetes mellitus ve SLE) kadın hastalarda, kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı ölçüde daha yaygın olduğu bulunmuştur (44).

Otolog serum deri testi, KSÜ hastalarında oto-antikor varlığını değerlendirmeye yarayan bir testtir. Çocuklarda kronik spontan ürtikerin yaklaşık %35-40’ının otoimmün mekanizmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir (8). Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada, KSÜ tanılı çocuk hasta değerlendirilmiş ve yapılan otolog serum deri testi (OSDT) uygulanan çocukların %46,7’sinde pozitiflik saptanmıştır. OSDT pozitifliği, kız çocuklarda (%71,4) daha belirgin olarak gözlemlenmiştir (5).

2.4.4. Enfeksiyonlar

Viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar özellikle çocuklarda akut başlangıçlı ürtiker ile ilişkilendirilmektedir. Enfeksiyonlara bağlı akut ürtiker, enfeksiyonun aktif olduğu dönemde ve/veya enfeksiyon bulguları geriledikten sonra ortaya çıkabilir; bazı durumlarda enfeksiyonun sona ermesinden haftalar sonra görülebilmektedir (46). Paraziter enfeksiyonlarda ise, kendini sınırlayan ürtiker ataklarına periferik kanda eozinofili eşlik eder. İmmün sistem aktivasyonu sonucu mast hücre aktivasyonu altta yatan mekanizma olarak düşünülse de, ürtiker ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi açıklayacak kesin patogeneze bilinmemektedir (46). Enfeksiyonlar, akut ürtikerin etiyolojisinde en sık saptanan neden olarak öne çıkmaktadır ve yapılan çalışmalara göre olguların %37’sini oluşturmaktadır (47). Bu oran pediatrik hasta popülasyonunda %51 olarak tespit edilmiştir. 2008 yılında 18 yaş altında yapılan bir çalışmada, 8528 acil servise başvuran hastanın 1346

tanesinde akut ürtiker bulguları olduğu tespit edilmiş ve yapılan çalışmalar sonucu, üst solunum yolu enfeksiyonları ve akut gastroenteritin akut ürtiker atakları ile birlikteliğinin daha sık olduğu gösterilmiştir (48). 2004 yılında Türkiye’de yapılan ve ürtiker tanılı 54 ocuk hastayı kapsayan bir çalışmada, en sık saptanan enfeksiyonun üriner sistem enfeksiyonları olduğu, bunu sırasıyla serolojik olarak tespit edilen *Chlamydia pneumoniae* ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının takip ettiği belirtilmektedir (46).

Tablo 2.4. Akut  rtiker Ataklarına Sebep olan En Sık Enfeksiyonlar (49–54)

Sık Görülen Solunum Yolu Virüsleri	• Picornavirus • Coronavirus • SARS-CoV-2 • Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) • Adenovirus
Bakteriler	• Mycoplasma Pneumoniae • İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkenleri • Helicobacter Pylori
Parazitler	• Ancylostoma • Strongyloides • Filaria • Echinococcus • Trichinella • Schistosoma mansoni • Blastocystis hominis

Enfeksiyonların akut ürtiker ile ilişkisi net olarak bilinmesine rağmen, KS  ile olan bağlantısı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kronik  rtikerin indüklenmesinde virüslerin, bakterilerin veya parazitlerin rolüne dair kanıtlar sınırlıdır. Patojenik mekanizmaları genellikle açıklanamamaktadır. Yapılan alışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir (19). Gastrointestinal sistem enfeksiyonları, özellikle *Helicobacter pylori* ve nazofarenks kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar, KS  alevlenmesine katkıda bulunabilecek faktörler arasında yer almaktadır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun ürtiker ile olan ilişkisi her hastada net olarak belirlenememiş ve meta-analizler eradikasyon tedavisinin etkinliğine dair kanıt düzeyinin düşük olduğunu göstermiş olsa da, *H. pylori*’nin gastrik

malignite riski ile olan bağlantısı nedeniyle eradikasyon tedavisi önerilmektedir (55,56).

Di Campli ve ark.(57), 1998 yılında yaptığı çalışmada kronik ürtikerli hastalarda *H. pylori* enfeksiyonunun varlığı ve bakterinin eradikasyonunun etkileri değerlendirilmiştir. Hastaların %55'inin *H. pylori* ile enfekte olduğunu ve *H. pylori* eradikasyonu sonrası hastaların %88'inde, tedaviden sonra ürtiker semptomlarının tam veya kısmi remisyonu görülmüştür (57). Shakouri ve ark.(55) tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada, *Helicobacter pylori* eradikasyonunun KSÜ üzerindeki etkilerini inceleyen toplam 19 makale GRADE (Sistematik İncelemeler için Öneri, Değerlendirme, Geliştirme ve Değerlendirme Notları) sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Analiz edilen denemelerden 10'unun *H. pylori* eradikasyonunun faydalı olduğunu, dokuzunda ise bir fayda sağlamadığını gösterdiği belirtilmiştir. Ancak her iki çalışma grubunun da küçük örneklem boyutları, heterojen sonuçlar ve tedavi yanıtı tanımlarındaki belirsizlikler gibi önemli kısıtlamalara sahip olduğu belirtilmiştir. Mevcut çalışmaların KSÜ hastalarında *H. pylori* eradikasyonunun etkinliğine dair zayıf kanıtlar sunduğu sonucuna varılmıştır (55).

Streptococcus, *Staphylococcus* ve *Chlamydia Pneumonia* gibi yaygın bakteriyel enfeksiyonların, kronik ürtikerli bireylerdeki görülme sıklığının genel popülasyondakinden istatistiksel olarak farklılık göstermediği ve bu enfeksiyonların kronik ürtikerin oluşmasında ve/veya devamlılığında doğrudan bir artırıcı rol oynamadığı düşünülmektedir (58).

Herpesviridae ailesine ait virüsler, çocuklarda ürtiker ile en sık ilişkilendirilen patojenlerdir. *Herpes simplex virüsü (HSV)*, *Human Herpes virüsü 6 (HHV-6)*, *Epstein-Barr virüsü (EBV)* ve *Sitomegalovirüs (CMV)* gibi virüsler, çocukluk çağı ürtikerinde yaygın olarak bildirilmektedir. Kronik ürtiker ile ilişkili olduğu bildirilen *Herpesviridae* virüsü ise sadece HSV-2'dir. *Parvoviridae* (parvovirüs B19) ve *Caliciviridae* (norovirüs) gibi diğer viral enfeksiyonlar da ürtikerle ilişkilendirilmiştir. Bu virüsler de akut ürtiker gelişiminde rol oynayabilirler. Norovirüs enfeksiyonlarının ise kronik ürtikere yol açtığı bildirilmiştir (54).

2.4.5. Maligniteler

KSÜ'nün malignitelerle nedensel bir ilişkisi olduğuna dair yeterli çalışma ve kanıt mevcut değildir. Mevcut kılavuzlar, KSÜ hastalarında kanser taraması yapılmasını rutinde önermemektedir (19).

KSÜ'lü hastaların değerlendirildiği bir sistematik derlemede, toplam 6462 hasta incelenmiş ve hastaların sadece 105'inde (%1,6) altta yatan neden tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda en sık otoimmün hastalıklar tespit edilmiştir. Hastaların üçünde paraproteinemi, dördünde polisitemi vera ve beşinde çeşitli maligniteler (meme kanseri, akut miyeloid lösemi, böbrek hücreli karsinom ve iki tanımlanamayan kanser) gözlenmiştir. Çalışmada az sayıda kanser vakası belirlenmiş ve belirli kanser türü baskınlığına rastlanmamıştır (59).

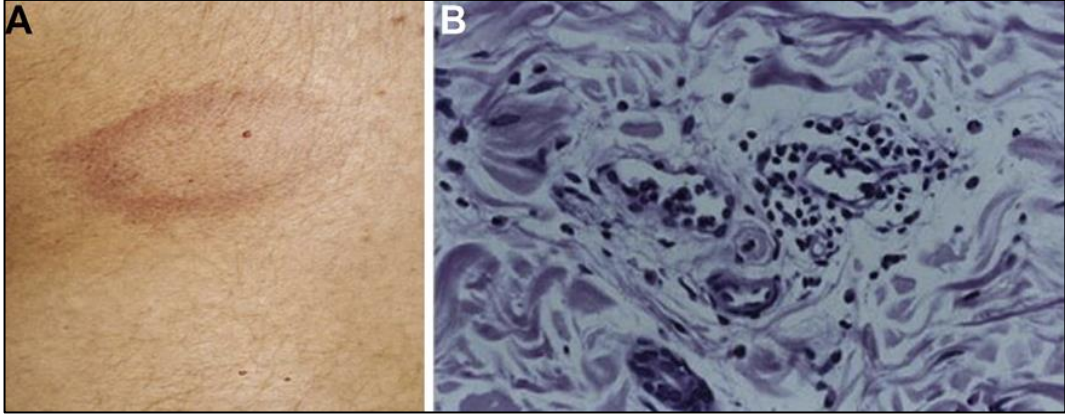
2.4.6. Diğer Faktörler

Psikolojik etkenler, aşılar ve böcek ısırıkları gibi faktörler KSÜ'yü tetikleyici ve şiddetlendirici faktörlerdendir (60).

2.5. Patogenez

Ürtiker temel olarak mast hücrelerinin neden olduğu bir hastalıktır (61). Derideki aktif mast hücrelerinden salgılanan histamin, platelet aktive edici faktör (PAF) ve sitokinler gibi diğer mediatörler duyuşal sinirleri uyarır, vazodilatasyon ve plazma ekstrasvazasyonuna neden olarak, bu alana hücre göçünü başlatırlar (19).

Histolojik olarak, ürtiker üst ve orta dermiste ödem, postkapiller venüllerin ve üst dermisin lenfatik damarlarının genişlemesi ve geçirgenliğinin artması ile karakterizedir (19). Ürtiker lezyonlarında mast hücrelerinin degranülasyonu ve lenfosit, eozinofil, nötrofil, bazofil içeren perivasküler infiltratlar görülür (Bkz. Şekil 2.3). Mast hücreleri ve bazofillerin salgıladığı histamin vazodilatasyon, kaşıntı ve şişliğe yol açan ana mediatördür (60).



Şekil 2.3. (A) Cilt Lezyonu. (B) Ürtiker Alanında Lenfosit ve Nötrofil İnfiltrasyonu (60)

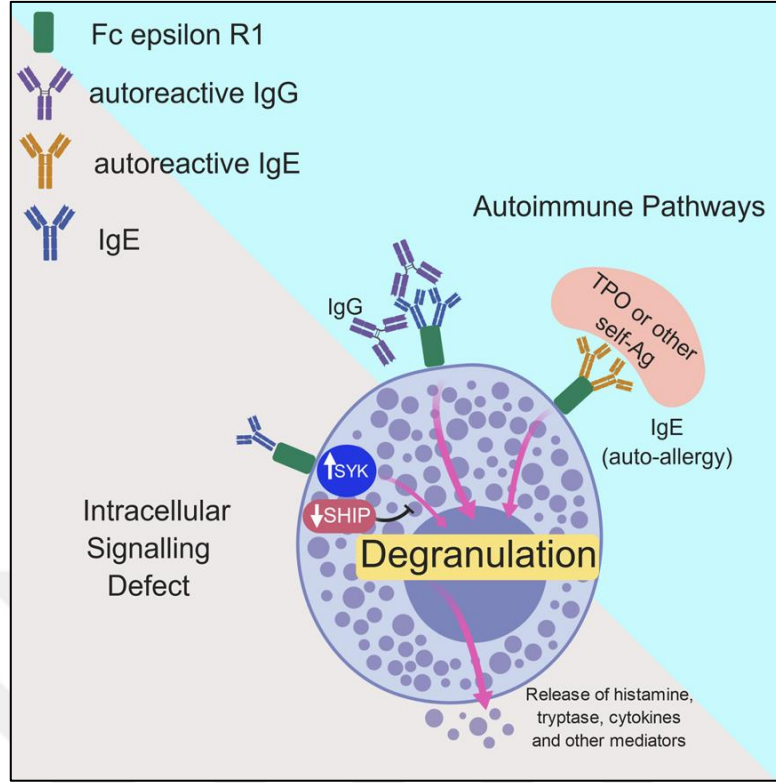
KSÜ'nün patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyon ve degranülasyonunun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (62). KSÜ lezyonlarında eozinofiller, monositler, T lenfositler ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu da görülür (6). KSÜ vakalarının önemli bir kısmında, mast hücresi aktivasyonu immünolojik mekanizmalarından kaynaklanmaktadır. Bu kapsamda iki ana mekanizma belirlenmiştir: Tip I otoimmün yanıt (oto-alerjik yanıt) ve Tip IIb otoimmün yanıt (6, 63).

Tip I otoimmün (Oto-alerji) yanıtta, bireyler tiroid peroksidaz (TPO) veya interlökin-24 (IL-24) gibi oto-antijenlere karşı IgE oto-antikorları geliştirir. Söz konusu IgE oto-antikorları, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) bağlanarak, ilgili antijenlerin varlığında çapraz bağlanma yoluyla mast hücre aktivasyonunu tetikleyebilir. Kronik spontan ürtikerli hastalarda yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek IgE-anti-IL-24 ve IgE-anti-TPO düzeyleri saptanmıştır. Bu oto-antikorların KSÜ patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (6, 63).

Tip IIb otoimmün yanıt ise, IgG (özellikle IgG1 ve IgG3 subtipinde) ve muhtemelen IgM oto-antikorlarının FcγRI veya IgE'ye çapraz bağlanmasıyla mast hücrelerini aktive etmesidir. Bu oto-antikorlar ayrıca komplemanı aktive ederek C5a üretimine yol açar. C5a, mast hücreleri ve bazofillerdeki reseptörlerine bağlanarak histamin salınımını artırır (6, 62, 63).

Mast hücreleri ve eozinofiller sinerjik bir ilişki içindedir. Mast hücrelerinden salınan sitokinler eozinofil infiltrasyonunu tetiklerken, eozinofillerin ürettiği kök hücre faktörü mast hücre proliferasyonunu destekler. Eozinofiller ayrıca eozinofil katyonik protein ve majör bazik protein gibi mediatörler aracılığıyla mast hücrelerini aktive ederek kaşıntıya neden olurlar. Bazofiller de KSÜ lezyonlarının olduğu bölgeye toplanarak histamin ve lökotrien C salgırlar. Bu hücrelerin sayısındaki azalma (bazositopeni) hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Bu bulgular, söz konusu hücre tiplerinin KSÜ'nün immünopatogeneziindeki kritik rolünü ortaya koymaktadır (2, 6, 62).

Hücre içi sinyal bozuklukları ise otoimmün mekanizmalardan sonra KSÜ'de kabul gören bir diğer teoridir. Hücre içi sinyal bozuklukları teorisi, genellikle KSÜ hastalarında mast hücreleri ve/veya bazofillerin trafiğinde, sinyalizasyonunda ve/veya fonksiyonlarında bozukluk olduğunu öne sürer. FcεRI veya IgE'ye karşı oto-antikörlerin iyi bilinen rolünün ötesinde, olguların %30-50'sinden sorumlu olan Spleen Tirozin Kinaz (Syk), SH2 içeren inositol fosfat-1 (SHIP-1) ve SHIP-2 gibi moleküllerdeki anormallikler patogenezi de rol oynamaktadır. Mast hücreleri ve bazofillerde Syk, histamin gibi iltihaplanmayı tetikleyen maddelerin salınımını artıran önemli bir uyarıcıdır. Buna karşılık, SHIP-1 ve SHIP-2 bu salınımı baskılayan negatif düzenleyicilerdir. Kronik ürtikerli hastalarda yapılan araştırmalar, düşük SHIP-2 ve yüksek Syk seviyelerinin proinflatuar ve inhibitör sinyaller arasındaki dengesizliğe yol açarak hastalık belirtilerini kötüleştirdiğini göstermektedir. Bu bulgular, hücre içi sinyal bozukluklarının kronik ürtikerde önemli bir rol oynadığını ve potansiyel yeni tedavi hedefleri sunduğunu düşündürmektedir (62, 64) (Bkz. Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Kronik Ürtikerin Altında Yatan Mekanizmaların Modeli. Hücre İçi Sinyalizasyon Kusurları ve Otoimmün Mekanizmalar (62)

2.6. Kronik Spontan Ürtikerde Tanısal Yaklaşım

Ürtikerin tanısal yaklaşımında, sürecin başlangıç noktasını detaylı anamnez alımı teşkil etmektedir. Bunu takiben, hastanın fizik muayenesi gerçekleştirilmekle birlikte, ürtikeryal lezyonların ve/veya anjiyoödemın geçici karakteristiği nedeniyle, hastaların kendi sağladığı görsel dokümantasyonların (fotoğraflar gibi) incelenmesi tanısal değeri artırmaktadır. Özellikle kronik ürtiker vakalarında, bu klinik değerlendirme adımlarına ek olarak, sınırlı sayıda test içeren temel tanısal incelemeler uygulanmaktadır (19).

2.6.1. Öykü ve Fizik Muayene

KSÜ tanı ve tedavisinde, hastalığı tetikleyen faktörlerin kişiden kişiye değişmesi nedeniyle detaylı anamnez büyük önem taşır. Hastanın diyet, enfeksiyon ve ilaç öyküsü gibi bireysel özellikleri, bölgesel farklılıklar göz önüne alınarak

dikkatle değerlendirilmelidir. Gereksiz testlerden kaçınılmalı ve hastaya özel, etkili bir tedavi planı oluşturulmalıdır (2). Öyküde, öncelikle hastalığın başlangıç zamanı ve ürtiker lezyonlarının şekli, boyutu, sıklığı/süresi ve vücuttaki dağılımı detaylandırılmalıdır. Ayrıca, anjioödem eşlik edip etmediği ve kemik/eklem ağrısı, ateş, karın krampları gibi diğer eşlik eden semptomların varlığı sorgulanmalıdır. Hastanın ve ailesinin ürtiker veya anjioödem geçmişi de önemlidir. Lezyonların fiziksel etkenler veya egzersizle indüklenip indüklenmediği araştırılmalı ayrıca, lezyonların ortaya çıkış saat/günlerine, menstrüel döngüye, tatillere veya seyahatlere bağlı olup olmadığı belirlenmelidir. Hastanın semptomlarının non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi ilaçlarla ilişkisi sorgulanmalıdır. Ayrıca, gıdalar, enfeksiyonlar veya stres ile ilişkili olup olmadığı belirlenmelidir. Geçmişteki ve/veya mevcut alerjiler, enfeksiyonlar, otoimmün veya diğer hastalıklar, gastrik/intestinal problemler gibi durumlar da öyküde yer almalıdır. Hastanın sosyal ve mesleki geçmişi, boş zaman aktiviteleri hakkında bilgi edinilmelidir. Önceki tedavileri, dozları, süreleri ve tedaviye yanıtları kaydedilmelidir. Son olarak, daha önce yapılmış tanısal tetkikler ve sonuçları da öyküde mutlaka belirtilmelidir (2, 65).

Ürtikeryal lezyonlar deriden kabarık, eritemli, kaşıntılı ve basmakla solan plaklar veya yamalar şeklinde tipik bir presentasyon gösterir. Ürtiker tanısı düşünülen hastalarda, dermal bulgular dışında, fizik muayene genellikle ek bir patoloji ortaya koymaz. Lineer ürtikeryal lezyonların varlığı, dermografizm olasılığını akla getirmelidir. Kutanoz anjioödem ile akut batın tablosu gözlemlendiğinde, herediter anjioödem ayırıcı tanıda yer almalıdır. Ürtikere eşlik eden sistemik bir hastalığın varlığını araştırmak amacıyla, fizik muayenede mutlaka organomegali ve artritis gibi diğer bulgular da incelenmelidir.

2.6.2. Ayırıcı Tanı

Ürtikerle birlikte sistemik hastalık bulguları varlığı ayırıcı tanıda önemlidir. Vaskülit bulgularının varlığının ürtikerden ayrımı büyük önem taşır. Ürtiker lezyonlarının basmakla solmaması, peteşi veya purpura ile görülmesi, 24 saatten

uzun sürmesi, hiperpigmentasyon bırakması, hassasiyet ve ağrının ön planda olması durumunda vaskülit akla gelmelidir (66).

Ayırıcı tanıda bir diğer önemli grup ise otoinflamatuar hastalıklardır. Ateş, halsizlik, eklem ağrısı ve sistemik bulguların eşlik ettiği, akut faz reaktanlarının yükseldiği ve tedaviye dirençli hastalarda; Sistemik Başlangıçlı Juvenil İdiyopatik Artrit (sJIA), Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar (CAPS), Ailesel Soğuk Otoinflamatuar Sendrom (FCAS), Muckle-Wells Sendromu (MWS), Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflamatuar Hastalık (NOMID), Hiper IgD Sendromu (HIDS) ve Tümör Nekrozu Faktör Alfa İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) gibi otoinflamatuar hastalıklar düşünülmelidir (19, 65, 66) (Bkz. Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Kronik Ürtiker Ayırıcı Tanısı (65, 67, 68)

Otoimmün Hastalıklar	• Sistemik lupus eritematozus • Juvenil idiyopatik artrit • Tiroid hastalığı (Graves, Hashimoto) • Çölyak hastalığı • İnflamatuar bağırsak hastalığı • Ürtikeryal vaskülit
Otoinflamatuar/Periyodik Ateş Sendromları	• Ailevi Akdeniz ateşi • Hiper immünoglobulin D sendromu • Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom • Kriyopirinopatiler • Ailevi soğuk otoenflamatuar sendrom • Muckle-Wells sendromu • Yenidoğan başlangıçlı multi sistemik enflamatuar hastalık • Schnitzler sendromu
Neoplastik	• Lenfoma • Mastositoz • Lösemi
Anjiyoödem İlişkili	• Herediter Anjiyoödem • Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
Sitokinlerle İlişkili Anjiyoödem Sendromları	• Eozinofilili epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu) • Eozinofilili epizodik olmayan anjiyoödem • İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu)
İndüklenebilir Ürtiker	• Dermografizm • Kolinerjik ürtiker • Soğuk ürtiker • Gecikmiş basınç ürtikeri • Solar ürtiker • Vibrasyonel ürtiker • Akuajenik ürtiker

2.6.3. Kronik Ürtiker Tanısal Testler

Kronik ürtiker tanısı, detaylı bir klinik öykü ve fizik muayene ile konulur. Tanı için laboratuvar testleri gerekli durumlarda istenmektedir. Klinik öyküde lezyonlar, eşlik eden semptomlar, tetikleyici faktörler, anjiyoödem varlığı ve sistemik bulgular (ateş, artralji, kemik ağrısı vb.) sorgulanır. Kılavuzlar, sistemik hastalıkları dışlamak amacıyla tam kan sayımı, akut faz reaktanları gibi temel laboratuvar testlerinin yapılmasını önerirken, detaylı testlerin yalnızca uzun süreli ve şiddetli semptomları olan olgularda uygulanmasını tavsiye etmektedir (66).

KİNDU ve KSÜ ayrımı ilk basamakta iyi bir öykü ve fizik muayene bulguları ile değerlendirilmektir. KİNDU tanısının doğrulanması aşamasında da bazı spesifik testler mevcuttur (Bkz. Tablo 2.6).

Tablo 2.6. KİNDU Tanı Testleri (65, 68)

Ürtiker Tipi	Uygulama Bölgesi	Test	Sonuçları Okuma Süresi
Dermografizm	Önkolun avuç içi yüzeyi veya sırt	Keskin olmayan, pürüzsüz bir nesneyle ovalama	10 dakika
Soğuk Ürtikeri	Önkolun avuç içi yüzeyi	Plastik veya ince bir film içinde buz küpü 5 dakika süreyle; TempTest	10 dakika
Sıcak Ürtikeri	Önkolun avuç içi yüzeyi	5 dakika süreyle 45 derece sıcaklık kaynağı (örn: TempTest, sıcak su tüpü)	10 dakika
Gecikmiş Basınç Ürtikeri	Sırt veya uyluk veya önkolun avuç içi yüzeyi	Kol veya omuz üzerine 15 dakika boyunca ağırlık (7 kg sırt çantası).	6 saat (05-12 saat)
Güneş Ürtikeri	Kapalı cilt: kalçalar	UVA (6J/cm ²), UVB ışınları (60m ² J/cm ²) doğrudan ışık	10 dakika
Titreşim Ürtikeri/Anjiyoödem	Önkolun avuç içi yüzeyi	5 dakika boyunca 1000 rpm'de Vortex	10 dakika
Kolinerjik Ürtiker		1. 15-30 dakika egzersiz testi (serbest koşu veya koşu bandı veya bisiklet).	Testler sırasında ve test bitiminden 10 dakika sonra
Akuajenik Ürtiker	Gövde	20-30 dakika boyunca 35-37 °C su ile kompres	Testin sonunda
Kontakt Ürtiker	Sırt veya önkol	Cilt testi Yama testi	15 dakika 15 dakika-48-72 saat

KSÜ’de rutin laboratuvar testlerinde, hastanın klinik geçmişi alerjik bir durum ya da sistemik bir hastalık düşündürmüyorsa, genellikle herhangi bir patoloji göstermez. Temel laboratuvar tetkikleri arasında tam kan sayımı, CRP ve/veya ESR bulunmaktadır. Özellikle kronikleşmiş ve kontrolsüz seyreden hastalarda, daha ileri tanısal yöntemlerin (Total Ig E ve Anti-TPO Ig G gibi) uygulanması, hastanın anamnezi ve fizik muayene bulguları temel alınarak yapılmalıdır (19).

KSÜ’nün iki ana nedeni vardır: Otoimmünite Tip I (KSÜaiTI) ve otoimmünite Tip IIb (KSÜaiTIb). Bu iki farklı alt tipi ayırt etmek için çeşitli laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Özellikle KSÜaiTIb’de CRP düzeyleri genellikle yüksekken, eozinofil ve bazofil seviyeleri daha düşük saptanır. Bu iki tip arasında kesin bir tanı koymak için IgG-anti-TPO ve total IgE düzeylerinin ölçülmesini önerilmektedir. Özellikle KSÜaiTIb hastalarında sıklıkla düşük total IgE ve yüksek IgG-anti-TPO değerleri gözlemlenir. Bu iki parametrenin oranı, günümüzde bu durum için en güvenilir belirteç olarak kabul edilmektedir. Başlangıç testlerinin sonuçlarına göre tanıyı daha da netleştirmek amacıyla bazofil aktivasyon testi gibi ileri düzey testlere başvurulabilir (19).

Günümüzde KSÜ’in otoimmüniteye bağlı alt tipinin ayrımında ve tanısında kullanılan test, otolog serum deri testidir (OSDT). KSÜ hastalarında yüksek affiniteli IgE reseptörü (FcεR1a) veya IgE’ye karşı oto-antikorlar nedeniyle serum oto-aktivitesinin değerlendirilmesi için tanısal bir araçtır (25). OSDT’nin kullanılan ilaçlardan (antihistaminikler, steroidler, vb.) etkilenmesi, invaziv bir işlem olması ve hastalığın şiddeti ile ilgili bilgi vermemesi tanı için alternatif tetkik ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. İndirekt bazofil aktivasyon testi (BAT) günümüzde özellikle yetişkin popülasyonda yapılan çalışmalarda iyi bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır (7, 69).

Bazofilik granülositler spesifik bir alerjik uyarı sonrası histamini serbest bırakan hücrelerdir ve doğrudan IgE aracılı alerjik reaksiyonlara katılırlar. CD63, bazofillerin sekretuar lizozomlarının bir transmembran proteinidir ve bu proteinin up-regülasyonu, IgE aracılı alerjik reaksiyonlar sırasında histaminin hücre dışı alana salınmasıyla ilişkilidir. BAT, hücrelerin spesifik uyarılarla in vitro ortamda karşılaştırılması sonucu bazofillerin aktivasyonunu ölçer (70).

2.6.4. Hastalık Şiddeti – Ürtiker Aktivasyon Skoruması

Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS); ürtiker hastalığının, özellikle kronik spontan ürtikerin, hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir skoruması ölçütüdür. Uluslararası EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI kılavuzunda belirtildiği gibi hem klinik pratikte hem de araştırma çalışmalarında kullanılması önerilen geçerli bir skoruması sistemi olan ÜAS7 bu amaçla kullanılmaktadır. Bu skor, iki temel semptomun şiddetini ölçer: Ürtiker plakları ve kaşıntı. Her bir semptom belirli bir ölçekte derecelendirilir ve günlük skorları toplanarak toplam haftalık skor (ÜAS7) elde edilir. Bu skorun ulaşabileceği maksimum değer 42'dir.

ÜAS7'nin yararı hastalık aktivitesinin bir ölçümünü sağlaması, böylece ürtikerli hastalarda tedaviye yanıtın ve genel hastalık kontrolünün izlenmesini kolaylaştırmasıdır (19). ÜAS7 skoru: ürtikersiz = 0; iyi kontrollü ürtiker = 1-6; hafif = 7-15; orta = 16-27; ve şiddetli ürtiker = 28-42 şeklinde yorumlanır (70) (Bkz. Tablo 2.7).

Tablo 2.7. ÜAS7-7 Günlük Ürtiker Aktivite Skoru (19)

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0 Yok	Yok	Yok
1-Hafif	< 20 kabarıklık /24saat	Hafif (var ancak rahatsız edici değil)
2-Orta	20-50 kabarıklık /24saat	Orta (rahatsız edici ancak günlük aktivite ya da uykuda bozulma yok)
3-Yoğun	> 50 kabarıklık /24saat ya da büyük kabarık alanlar	Ağır (şiddetli kaşıntı ve günlük aktivite ya da uykuda bozulma)

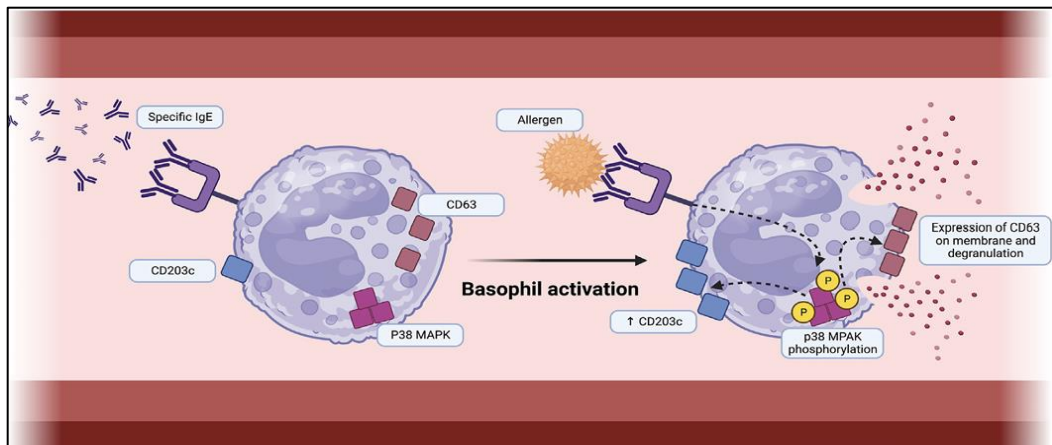
2.7. İndirekt Bazofil Aktivasyon Testi (BAT)

Bazofil aktivasyon testi (BAT), alerjik hastalıkların teşhis ve takibinde önemli laboratuvar yöntemidir. Bu test, kanda bulunan bazofillerin yüzeyindeki aktivasyon belirteçlerini akım sitometri teknolojisiyle ölçer. Testin temelini oluşturan aktivasyon belirteçlerinden CD63, 1991 yılında Edward Knol tarafından keşfedilmiştir. Bu keşiften sonra BAT, alerji tanısında ve hastalık seyrinin izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (71, 72). Bazofil aktivasyon

testi (BAT) üzerine yapılan araştırmalar genellikle yetişkin hasta popölasyonuna odaklanmış olsa da, sınırlı sayıdaki pediatrik alışmalar BAT'ın özellikle gıda alerjilerinde tolerans değerlendirmesi, venom alerjisi ve ilaç alerjilerinin yanı sıra, őrtiker ve solunum yolu alerjilerinin teşhisinde de rol oynayabileceğini göstermektedir (70).

Bazofiller, yölzeylerinde yer alan yölksek afiniteli IgE reseptőrünün (FcεRI) tetramerik formunu eksprese eder ve alerjenlerin yölzeydeki IgE antikorları ile etkileşimi, bazofil degranölasyonunu ve farklı sitokinlerin sentezini tetiklemektedir (70). BAT, spesifik in vitro uyarım öncesi ve sonrası bazofil aktivasyon belirteçlerinin ekspresyonunu karşılaştırarak bazofil aktivasyonunu saptar. Bu yölntem, bir alerjen varlığında bazofilleri aktive etme yeteneği üzerinden IgE fonksiyonunu ölçmektedir. Dolaşımdaki hölcrelerin nadir bir popölasyonu olan bazofiller (<%2), BAT akış sitometrisi panellerinde aktivasyon belirteçleri olarak kullanılan CD63, CD203c ve CD18/CD11b gibi farklı yölzey proteinlerinin up-regölasyonu ile karakterize edilir (72).

Bazofillerin alerjen ile aktivasyonunu izlemeye kullanılan CD63 ve CD203c belirteçleri temel bileşenlerdir. CD63, alerjenle etkileşim üzerine bazofil yölzeyine transloke olan bir transmembran proteini olup, histamin salınımıyla ilişkilidir. Diğer bir yaygın belirteç olan CD203c, bazofil yölzeyinde ve sitoplazmasında yapısal olarak ifade edilen bir enzim olup, CD63 ile kullanıldığında farklı degranölasyon mekanizmalarını yansıttığı öne sürölmemektedir (70, 72) (Bkz. şekil 2.5).



şekil 2.5. CD63 ve CD203c Bazofil Aktivasyon Mekanizması (72)

Kabul edilebilir negatif kontrollerde, spontan olarak aktive olan bazofillerin yüzdesi genellikle %1,5 ile %2,5 arasında değiştiğinden, aktive olmuş bazofiller (CD63+) için eşik değer %2,5 kabul edilmektedir (73). Pozitif BAT sonucu ise, uyarılan bir örnekte %5'ten fazla CD63+ bazofil saptanması ile belirtilir (74).

D'Auria ve ark.(8), KSÜ'lü çocuklarda otoimmün ürtiker (OÜ) tanısı için indirekt bazofil aktivasyon testini değerlendirmiştir. 2-15 yaş arası on altı hastanın altısında (%37,5) BAT pozitif saptanmış, çocuklarda OÜ görülme sıklığı erişkin hastalarla benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar, BAT'ın çocuklarda OÜ teşhisinde OSDT'ye göre daha uygulanabilir ve duyarlı bir yöntem olabileceğini göstermiştir (8).

Besin, ilaç ve venom alerjileri gibi çeşitli alerjik hastalıkların tanısı değerlendirilmesinde, BAT giderek artan bir öneme sahip olmaktadır. Bu test, in vivo provokasyon testlerine (örn. oral besin yükleme testi) göre daha güvenilir, daha az invaziv bir testtir. Özellikle gıda alerjilerinde BAT, IgE aracılı reaksiyonların klinik ilişkisini ve toleransı değerlendirme potansiyeli nedeniyle epidermal prick testleri (EPT) ve spesifik IgE (sIgE) ölçümleri gibi geleneksel yöntemlere üstünlük sağlayabilmektedir (22, 70, 75). İlaç alerjisi tanısında ise BAT'ın, Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) tarafından yayımlanan uzlaşma raporunda, özellikle şiddetli reaksiyon öyküsü olan ve ilaç provokasyon testlerinin kontrendike olduğu durumlarda kullanımı önerilmektedir (7, 70).

Yapılan çalışmalar, araştırma alanında güncelliğini koruyan Bazofil Aktivasyon Testi'nin, birçok alerjik hastalığın tanısı, şiddeti, tedavi ve takibinde umut verici olduğunu göstermektedir.

2.8. Kronik Spontan Ürtikerde Tedavi

Uluslararası alerji ve dermatoloji dernekleri tarafından yayınlanan kronik ürtiker tedavisi kılavuzlarına göre, tedavi süreci öncelikle iyi bir klinik öykü alınması ve tetikleyici faktörlerin belirlenmesi ile başlar. Belirlenen nedenlerin ortadan kaldırılması tedavi basamaklarının temel prensibini oluşturur (19, 76). Ürtiker tetikleyici faktörlerin bulunması AÜ hastalarında KÜ hastalarına göre daha

kolaydır. KÜ’de altta yatan nedenin bulunmasındaki zorluk, tedavi sürecinde de uzamaya yol açar.

Tedavinin asıl amacı; hastalık tamamen ortadan kalkıncaya kadar, tedaviyi en etkili ve güvenli bir şekilde yönetmektir. Bu süreçte, ÜAS7=0 ulaştırmak, yaşam kalitesini artırmak ve hastalığı tamamen kontrol altına almak hedeflenir (19).

2.8.1. Altta Yatan Nedenin Ortadan Kaldırılması

Ürtiker olgularının çoğunluğunda altta yatan etiyolojik faktörlerin elimine edilmesi mümkün olmamaktadır. Altta yatan nedenin tespit edildiği ve uzaklaştırıldığı durumlar ise, tedavi ve semptomların engellenmesi açısından faydalıdır (19). Tetikleyici faktörlerin bulunması, bireyler arasında farklılık göstermesi sebebi ile, kapsamlı bir hasta öyküsü alınması esastır (77).

KSÜ tanılı bireylerde, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, ilaç kaynaklı alevlenmelerin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Hastalık aktivitesini kontrol altına almak için bu tip ilaçların kesilmesi kritik önem taşır. Özellikle aspirin ve diğer NSAİİ’lerin kullanımından uzak durulması gerekir. Ayrıca, ürtikere yol açabilme ihtimalleri nedeniyle ACE inhibitörleri ve narkotik analjeziklerin (kodein, morfin vb.), KSÜ tanılı hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir (19, 76, 77).

Kronik Spontan Ürtikerin ortaya çıkmasında IgE aracılı gıda alerjileri nadir bir neden olarak görülse de, gıda içerik ve katkı maddelerine karşı gelişen psödoalerjik reaksiyonların alevlenmeleri tetikleyebileceği bilinmektedir. IgE aracılı ürtikerde sorumlu gıdanın diyetten çıkarılmasıyla lezyonlar 24-48 saat içinde gerilerken, psödoalerjenlerin etkili olduğu durumlarda, klinik belirtilerin kaybolmaya başlaması 2-3 haftayı bulur. Bu sebeple, psödoalerjen içermeyen bir eliminasyon diyeti, bu hasta popülasyonunda yararlı olabilecek bir tedavi seçeneğidir (77). Stresin KSÜ için tetikleyici bir faktör olduğu bilinmektedir. Stresten uzak durmanın ve stres düzeyini azaltmanın bu kişilerde KSÜ atak sayısını ve hastalık şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir (77).

Kronik spontan ürtikerin altta yatan ve klinik seyrin kötüleşmesine neden olabilecek durumlar arasında enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar da yer

almaktadır. Bu hastalıkların tespitinde duruma yönelik tedavi önemlidir. Kanıtlar çelişkili olsa da, *Helicobacter pylori* gibi bazı enfeksiyonlar da potansiyel alevlendirici olarak suçlanmıştır ve spesifik vakalarda eradikasyonları düşünülebilir (19).

Bu kaçınma önlemleri, genellikle tedavi edici olmasa da, daha iyi hastalık kontrolü sağlamak ve hasta yaşam kalitesini artırmak için farmakolojik tedavilere önemli bir yardımcı olarak hizmet eder.

2.8.2. Kronik Spontan Ürtikerde Farmakolojik Tedavi

Kronik spontan ürtiker tedavisinde Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016, The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update, ve EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 Rehberi gibi başlıca kılavuzlar, öncelikle hastalığın tetikleyicilerini belirleyip onlardan kaçınmayı temel alan basamaklı bir yaklaşım önermektedir. Tedaviye ilk olarak ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin standart dozda kullanımıyla başlanır (19, 76, 77). Eğer 1-2 hafta sonra yeterli kontrol sağlanamazsa, mevcut antihistaminik dozu dört katına kadar artırılabilir. Bu yüksek doz antihistaminik tedavisine rağmen semptomlar kontrol altına alınamazsa, omalizumab tedavisi eklenir (19,76,77). EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 Rehberi'ne göre, omalizumab kronik spontan ürtiker için ruhsatlı tek tedavi olarak belirtilir ve çok iyi etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir (19). Omalizumab tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda ise siklosporine geçiş düşünülmelidir (19). Bazı kılavuzlar, antihistaminiklere yanıt vermeyen hastalarda tedaviye lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) veya H2-antagonistleri eklenmesini de önermektedir (76, 77). Bununla birlikte, birinci kuşak antihistaminikler sedatif ve antikolinergik etkileri nedeniyle önerilmez. Akut alevlenme dönemlerinde ise sistemik steroidler maksimum 10 gün süreyle kullanılabilir (19, 76, 77).

Tablo 2.8. The Diagnosis and Management of Acute and Chronic Urticaria: 2014 Update Ürtikerde Basamak Tedavisi Yaklaşımı (76)

1. Basamak Tedavi	• 2. Jenerasyon antihistaminik ile monoterapi • Tetikleyen faktörlerin uzaklaştırılması
2. Basamak Tedavi	Aşağıdakilerin 1 veya daha fazlası; • İlk basamak antihistaminik doz artırımı • Ek 2. Jenerasyon antihistaminik başlanması • H2-antagonisti eklenmesi • LTRA eklenmesi • Birinci nesil antihistaminik eklenmesi
3. Basamak Tedavi	• Potent antihistaminiklerin dozunun artırılması (hidroksizin, doksepin...vb)
4. Basamak Tedavi	• Omalizumab veya siklosporin gibi ajanların eklenmesi

Tablo 2.9. EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 Rehberi (19)

Tedavi Basamağı	Tedavi Önerisi	Açıklama
1. Basamak: Standart Doz Antihistaminikler	İkinci kuşak H1-antihistaminiklerle günde bir kez tedaviye başlanır.	Bu ilaçlar, iyi güvenlik profiline, düşük maliyete ve dünya çapında bulunabilirliğe sahiptir.
2. Basamak: Antihistaminik Doz Artışı	Standart doza 2-4 hafta yanıt vermeyen hastalar için H1-antihistaminik dozu dört kata kadar artırılır.	Bu doz artışı, omalizumab gibi diğer tedavilere geçmeden önce önerilir.
3. Basamak: Omalizumab Eklemesi	Yüksek doz H1-antihistaminik tedavisine rağmen 2-4 haftada yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda omalizumab (300 mg) eklenir.	Omalizumab, çok iyi etkinlik ve güvenlik profiline sahip, kronik spontan ürtiker için ruhsatlı tek tedavidir.
4. Basamak: Siklosporin Eklemesi	Omalizumab tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalar için siklosporin (5 mg/kg'a kadar) eklenir.	Siklosporin, ürtiker için ruhsatsız bir tedavi olup, yüksek yan etki riski nedeniyle yalnızca şiddetli ve dirençli vakalarda düşünülmelidir.

2.8.3. Diğer Tedavi Seçenekleri

KSÜ tedavisinde intravenöz immün globülin ve TNF-a blokörlerinin etkili olabileceği, ancak kanıt düzeylerinin sınırlı olduğu belirtilmektedir (77). Dirençli olgularda antikoagülan tedavi ve fototerapi de denenebilecek yöntemler arasındadır. Bu yöntemler, standart tedavilere yanıt vermeyen hastalar için alternatif tedavi seçenekleri sunmaktadır (77).

2.8.4. Ürtiker Kontrol Testi

Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT), tüm kronik ürtiker formlarında hastalık kontrol düzeyini tanımlamak ve ölçmek için geliştirilmiş, dört maddeden oluşan, hasta tarafından bildirilen bir sonuç ölçüm aracıdır. Toplam 0 ile 16 arasında değişmektedir. ÜKT puanı 12'nin altında ya da üzerinde olması durumuna göre hastalığın “iyi kontrol altında” veya “kötü kontrol altında” olduğunu gösterir. Bu basit ve kolay uygulanabilir test, hekimlerin hastanın durumunu izlemesine ve tam semptom kontrolü sağlamak amacıyla tedavi düzenlemesine olanak tanır (19).

Tablo 2.10. Ürtiker Kontrol Testi (19) 16 Puan Üzerinden Değerlendirilen Bu Test, Hastaların Tedavi Basamaklarının Belirlenmesinde Anahtar Rol Oynar. ÜKT<12 ise tedavide bir üst basamağa geçilmelidir. ÜKT: 12-15 ise mevcut tedavi devamı ve ÜKT=16 olması durumunda tedavide basamak azaltılması gerekir (19).

1. Son 4 haftada ürtikere dayalı fiziksel belirtileri (kaşıntı, kabarıklık ve/veya şişlik) hangi şiddette yaşadınız?
☐ Çok fazla 0 ☐ Fazla 1 ☐ Orta 2 ☐ Az 3 ☐ Hiç 4
2. Son 4 haftada yaşam kaliteniz ürtikerden dolayı ne kadar etkilendi?
☐ Çok fazla 0 ☐ Fazla 1 ☐ Orta 2 ☐ Az 3 ☐ Hiç 4
3. Son 4 haftada ürtikerden kaynaklanan rahatsızlıkları baskılamada ürtiker tedavisi ne kadar başarılı olmuştur?
☐ Hiç 0 ☐ Az 1 ☐ Biraz 2 ☐ İyi 3 ☐ Çok iyi 4
4. Son 4 haftada ürtikeriniz genel olarak ne kadar iyi baskılandı?
☐ Hiç 0 ☐ Az 1 ☐ Biraz 2 ☐ İyi 3 ☐ Tamamen 4

2.9. Hematolojik İnflamasyon Parametreleri

Hematolojik inflamasyon parametreleri, sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için tam kan sayımından elde edilen, erişilebilir ve düşük maliyetli biyobelirteçlerdir. En sık kullanılanlardan olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR), inflamatuvar yükün önemli göstergeleridir. Bu ve benzeri hematolojik enflamasyon parametreleri, yapılmış olan çalışmalarda basit bir teşhisin ötesine geçerek kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli kanser türleri ve otoimmün bozukluklar da dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklar için önemli prognostik göstergelerdir (78).

Son çalışmalarda, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranının (PLR) bazı inflamatuvar hastalıklarda yükseldiği rapor edilmiştir. NLR, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen bir orandır ve sistemik inflamatuvar durumlarında değerlendirme amacı ile kullanılan bir parametredir. NLR'nin bazı malignitelerde, kardiovasküler hastalıklarda ve sistemik enflamasyonlarda artışı tespit edilmiştir (78). Ürtiker ve NLR arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Akut ürtikerli 390 çocuk hastada yapılan bir çalışmada, NLR değerindeki yükseklik ile hastalığın KSÜ'e ilerlemesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çalışmada, akut ürtikerli hastaların %5,8'inde (n = 23) kronik ürtikere ilerlediği gözlenmiştir. Kronik ürtikere ilerleyen grupta lökosit ve mutlak nötrofil sayıları daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, kronik ürtiker grubunda NLR anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (78). Ürtiker teşhisi konmuş ve teşhisten sonraki 30 gün içinde kan sayımı yapılmış tüm yaştan hastaların dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışmada ise, KSÜ hastalarında (n = 5.021) NLR, PLR ve serum IgE seviyeleri, ASÜ hastalarına (n = 8.520) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Şiddetli hastalığı olan grupta, hafif-orta derecede hastalığı olan hastalara kıyasla NLR ve PLR daha yüksek bulunmuştur. Daha yüksek NLR ve PLR değerlerine sahip hastaların, ASÜ yerine KSÜ ve hafif-orta yerine şiddetli ürtikere sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (79).

PLR, bağışıklık ve enflamasyon tepkisinin iki temel bileşeni olan trombositler ve lenfositler arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Enflamasyon durumunda artan trombopoezis sonucu trombosit sayısında artış olur ve bu hücrelerin enflamasyon hücreleri ile olan ilişkisi sonucu salınan mediatörler trombositlerin enflamasyon mekanizmasındaki önemli rolünü ortaya koyar (80). Buna karşılık, azalan lenfosit sayısı genellikle baskılanmış bir bağışıklık tepkisinin veya aktif bir enflamasyon sürecinin göstergesidir (81). Bu nedenle, yüksek bir PLR değeri, birçok patolojide yaygın bir özellik olan artmış enflamasyon ve/veya bozulmuş bir bağışıklık tepkisi durumu olarak yorumlanmaktadır.

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) trombosit, nötrofil ve lenfositlerin periferik kandaki seviyeleri kullanılarak hesaplanır ($SII = \text{trombosit sayısı} \times \text{nötrofil sayısı} / \text{lenfosit sayısı}$). SII, PLR ve NLR'ye kıyasla daha önemli

bir sistemik enflamasyon ve immün yanıt belirteci olarak bilinmektedir (78). Güncel araştırmalar, yüksek SII değerinin çeşitli hastalıkların ve malignitelerin ciddiyetiyle ilişkili olduğunu ve kötü bir prognozla korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (82). Yapılan bir çalışmada, KSÜ hastalarında omalizumab tedavisine yanıt verenler ile yanıt vermeyenler arasında tedavi başlangıcında veya sonunda SII düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışma, SII'nın KSÜ'de omalizumab tedavisine yanıtın bir öngörücüsü olarak faydasını doğrulayamamıştır (83). Çocuk hastalarda yapılan başka bir araştırmada, akut spontan ürtikerin kronik ürtikere ilerlemesinde SII'nın potansiyel bir gösterge olabileceği bulunmuştur. Bu çalışmada, kronik ürtikere ilerleyen grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bir SII seviyesi olduğu tespit edilmiştir (78).

Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) ise 2016 yılında Qi ve ark.(84) tarafından geliştirilen, nötrofil, monosit ve lenfosit sayılarına dayanan bir hesaplama dır. İlk olarak pankreas kanseri tedavisi alan hastalarda sağ kalımı öngörmek amacı ile kullanılmıştır. SIRI'nın hesaplanması için kullanılan formül $SIRI = \text{Nötrofil} \times \text{Monosit} / \text{Lenfosit}$ (84). Yapılmış çalışmalarda, SIRI'nın malignitesi olan hastalarda prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (84, 85). Yapılan çalışmalarda, SIRI'nın ürtiker takibi ve seyrindeki etkisi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir (84). Coşansu ve ark.(85) tarafından yapılan çalışmada, üç aylık tedavinin ardından SIRI değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğu ve başlangıç SIRI seviyelerinin tedaviye yanıt veren hastalarda belirgin şekilde daha yüksek olduğu saptamıştır. Bu çalışmada, SIRI'nın omalizumab tedavisine verilen yanıtın bağımsız bir öngörücüsü sonucuna varılmıştır. Ancak, Tarkowski ve ark.(83) tarafından yürütölen diğör bir çalışmada, tedavinin başlangıcında veya sonunda yanıt verenler ile yanıt vermeyenler arasında SIRI seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (83, 85).

Panimmün inflamasyon değeri (PIV); nötrofil, trombosit, monosit ve lenfosit sayımlarından elde edilen, sistemik bağışıklık ve inflamatuvar durumu kapsamlı bir şekilde ölçen yeni bir biyobelirteçtir (86). Araştırma alanı olarak güncelliğini koruyan PIV ile ilgili yapılmış olan yetişkin çalışmalarda, hipertansiyon, meme kanseri, solid organ transplantasyonu yapılan hastalardaki

gram-negatif enfeksiyonlar ve nazofarenks kanseri gibi hastalıkların prognozu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (87). Yapılan retrospektif bir çalışmada, PIV seviyelerinin KSÜ hastalarında, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (88).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Grubu

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı'na Ağustos 2022- Ocak 2025 tarihleri arasında başvuran 30 kronik spontan ürtiker tanısı alan pediatrik hasta popülasyonu (0-18 yaş) dahil edilmiştir. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamayan, kronik indüklenabilir ürtikeri olan, kronik ek hastalığı olan ve immünsüpresif tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Etik Kurul ve Çalışma İzni

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (KAEK-2022/423).

3.3. Yöntem

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı'na başvuran KSÜ tanısıyla izlenen hastalara demografik (cinsiyet, yaş, şikayetlerin başlama yaşı, şikayetlerin süresi, ürtikeri tetikleyen faktörler, şikayetlerin besin tüketimi ile ilişkisi, ilaç kullanımı, atopi öyküsü, ailede atopi öyküsü, evcil hayvan, ambalajlı gıda tüketimi ve sıklığı, ikamet yeri vb.) ve laboratuvar özelliklerini içeren veri kayıt formu doldurulmuştur (Bkz. Ek 10.1).

Bu tez çalışmasında, Kronik Ürtiker tanımı, mast hücresi temelli bir dermatolojik hastalık olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubuna dahil edilen hastalar, tanısız olarak, altı haftadan daha uzun bir süre boyunca, günlük veya neredeyse günlük olarak tekrar eden ürtiker lezyonları ve/veya anjiyoödem ile başvuran kişilerden oluşmuştur. En önemli ayırıcı tanı kriteri olarak, her bir ürtiker lezyonunun 24 saat içinde tamamen gerilemesi ve herhangi bir kalıcı iz

bırakmaması şartı aranmıştır. KÜ hastalarının bir kısmında görülebilen, kaşıntıdan ziyade ağrı, batma veya yanma hissi ile karakterize derin doku şişliği olan anjiyoödem varlığı da bu tanı kapsamında değerlendirilmiştir(21).

Başvuru anında KSÜ tanısı alan hastaların hemogram, rutin biyokimya, sedim, otoimmün parametreler (Anti-hTG, Anti-GAD, Anti TPO, doku transglutaminaz IgG ve IgA, ANA, Anti-Ds DNA), C3, C4, Anti-Hbs ve HCV antikoru gibi rutin KSÜ takiplerinde yapılan tetkikleri veri kayıt formlarına kaydedildi. Hemogram değerleri kullanılarak hematolojik inflamasyon parametreleri elde edilmiştir. Günümüzde KSÜ tanısında altın standart olarak değerlendirilen OSDT çalıştırılmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyup anlayıp imzalamayı kabul eden ailelerin çocuklardan BAT testi yapılması için, 5 mL serum örneği alınarak uygun saklama koşullarında çalışılmak üzere laboratuvara ulaştırılmıştır.

3.3.1. İnflamasyon Belirteçlerinin Hesaplanması

NLR: Nötrofil sayısı /lenfosit sayısı

PLR: Trombosit sayısı /lenfosit sayısı

SII: Trombosit sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı

SIRI: Nötrofil sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı

PIV: Nötrofil sayısı x trombosit sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı

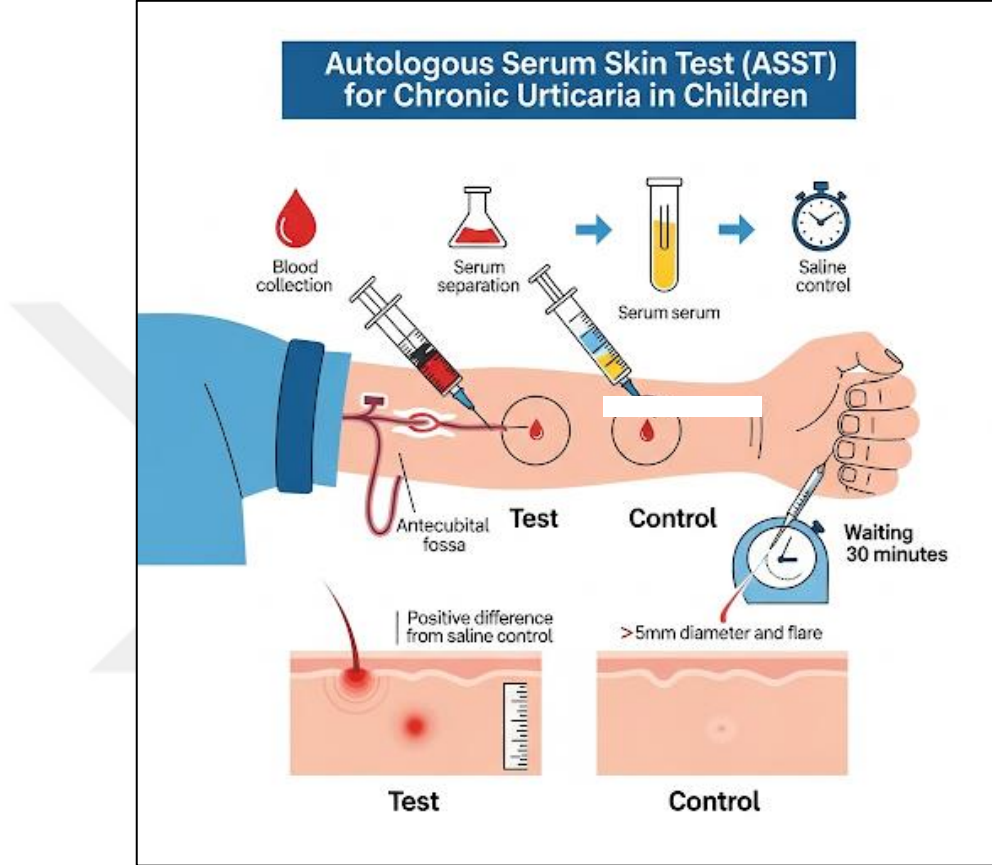
3.3.2. Otolog Serum Deri Testi Prosedürü

Bu test, hastanın kendi serumunda bulunan ve mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olan otoantikörlerin varlığını belirlemeyi amaçlar (89).

OSDT’i basamakları;

- 1) Ante Kübital venden 2 mL venöz kan alınır.
- 2) Kanın oda sıcaklığında pıhtılaşması beklenir (30 dakika).
- 3) Santrifüj (500 g, 10-15 dakika) ile serum ayrıştırılır.
- 4) 0,05 mL serum, son 24 saatte kabarıklık oluşan bölgelerden kaçınılarak ön kolun volar yüzeyine intradermal olarak enjekte edilir.

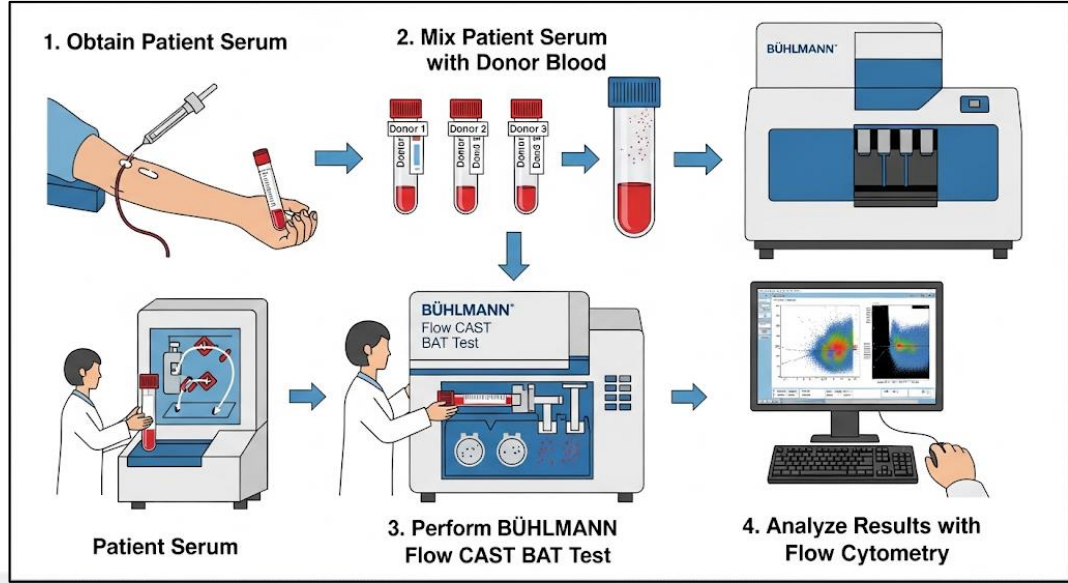
- 5) Eşit miktarda normal salin (negatif kontrol) ve histamin (10 µg/mL) (pozitif kontrol), aynı ön kolun volar yüzeyine, birbirinden 3 ila 5 cm uzağa intradermal olarak enjekte edilir.
- 6) 30 dakika sonra kabarıklık ve kızarıklık reaksiyonları ölçülür.



Şekil 3.1. Otolog Serum Deri Testi Prosedürü

3.3.3. BAT Prosedürü

Test işlemleri üretici firma protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir (Bkz. Figure 3.2) Bu çalışmada, alerjenlere karşı immün yanıtın değerlendirilmesi amacıyla BÜHLMANN Flow CAST (Basophil Activation Test – BAT/FK-CCR-U) kiti (BÜHLMANN Laboratories AG, İsviçre) kullanılmıştır. Bu test, tam kanda bulunan bazofillerin, spesifik alerjenlerle uyarılması sonucu CD63 yüzey marker ekspresyonunun artışıyla akım sitometrisi ile tespit etmeye dayanmaktadır.



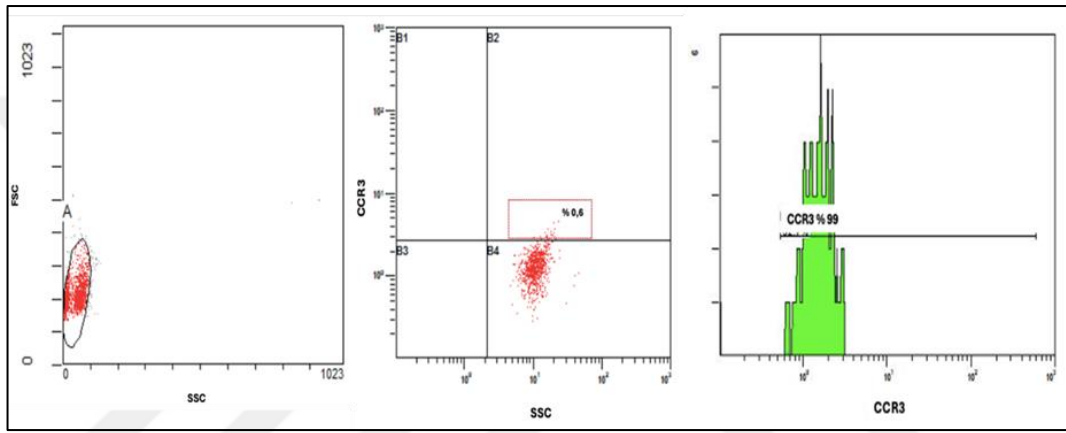
Şekil 3.2. BÜHLMANN Flow CAST BAT Test Prosedürü

BAT test prosedürü basamakları;

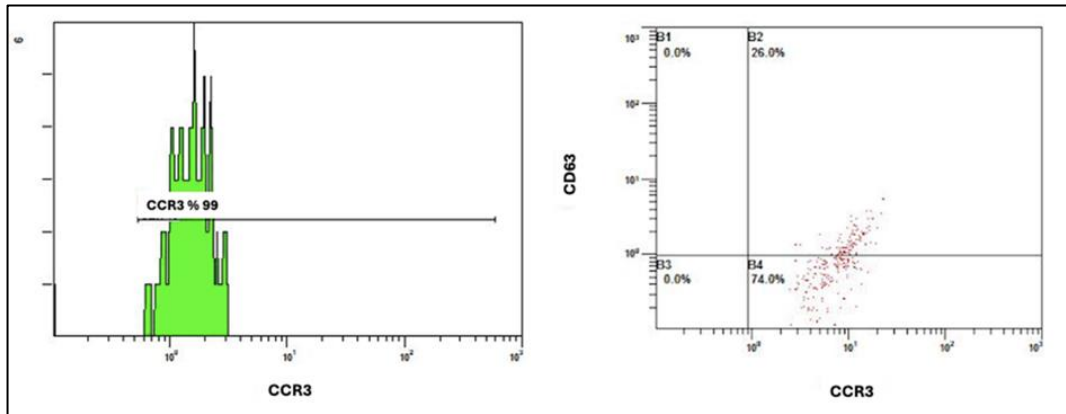
- 1) Üç sağlıklı gönüllü, allerji uzman taraması ve muayenesi yapıldıktan sonra dahil edilmiştir. 5 ml K2-EDTA'lı tam kan örnekleri, testin uygulanmasına kadar 2–8 °C'de maksimum 2 saat süreyle saklanmış ve örnekler dondurulmamıştır.
- 2) Her bir test tüpüne 50 µL hasta serum örneği eklenmiştir.
- 3) Üzerine 100 µL Stimulation Buffer ve ardından 50 µL tam kan örneği (sağlıklı donörden elde edilen) ilave edilmiştir.
- 4) Ardından 20 µL işaretleyici antikor çözeltisi (anti-CD63-FITC ve anti-CCR3-PE içeren Staining Reagent) eklenmiş ve tüpler 15 dakika boyunca 37 °C'de su banyosunda inkübe edilmiştir.
- 5) İnkübasyon sonrası her bir tüpe 2 mL önceden ısıtılmış (22 °C) Lysing Reagent ilave edilmiş ve 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir.
- 6) Hücre süspansiyonları 500 x g'de 5 dakika santrifüj edilmiş, süpernatant uzaklaştırılmış ve pellet 300 µL Wash Buffer ile süspansiyon edilmiştir.
- 7) Hazırlanan hücre süspansiyonları aynı gün içinde akım sitometrisi (488 nm lazerli) ile analiz edilmiştir.

3.3.4. Akım Sitometri Analizi

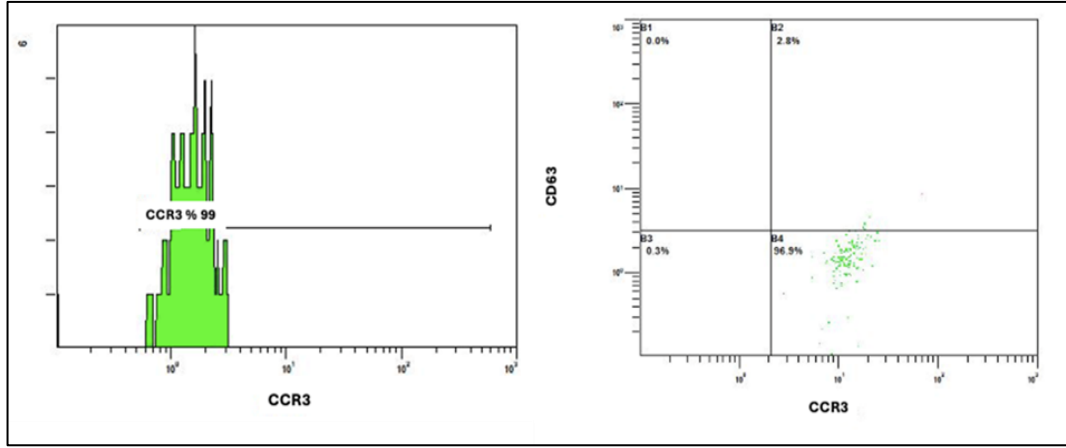
Akım sitometrisi ile analiz sırasında, düşük side scatter (SSC) ve CCR3 pozitifliği esas alınarak bazofil popülasyonu ayrılmıştır. CD63 pozitif hücre oranı, toplam bazofil sayısı üzerinden değerlendirilmiştir. En az 200 bazofil hücresinin analiz edilmesi sağlanmış, ideal olarak 500 hücre sayısına ulaşılmıştır. Flow sitometrik Analizler Beckman Coulter Navios 3L10E cihazında yapılmıştır (Şekil 3.3-6).



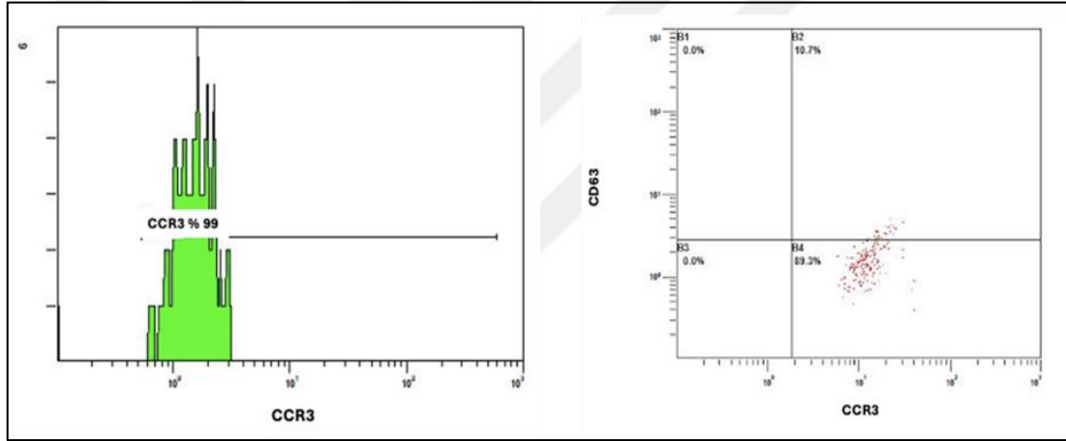
Şekil 3.3. Sıralı Kapılama Bazofil İmmünfenotiplemesi CCR3 + Hücreler. BAT testi Flow Sitometri Histogramları. a) Tam Kan Lökositleri FSC/SSC Dot Plot b) Bazofil Hücreleri CCR3/SSC Dot Plot c) Bazofil Hücreleri CCR3 Ekspresyonu histogram Görüntüsü



Şekil 3.4. Pozitif Kontrol fMLP (%26 BAT pozitif). BAT Testi Flow Sitometri Histogramları. a) Bazofil Hücreleri CCR3 Ekspresyonu Histogram Görüntüsü b) Bazofil Hücreleri CCR3/CD63 Ekspresyonu Dot Plot Görüntüsü



Şekil 3.5. Negatif Kontrol (%2,8) Uyarım Yapılmayan Sağlıklı Donör. BAT Testi Flow Sitometri Histogramları. a) Bazofil Hücreleri CCR3 Ekspresyonu Histogram Görüntüsü b) Bazofil Hücreleri CCR3/CD63 Ekspresyonu Dot Plot Görüntüsü



Şekil 3.6. Pozitif Hasta Sonucu %10,7 BAT Pozitif. BAT Testi Flow Sitometri Histogramları. a) Bazofil Hücreleri CCR3 Ekspresyonu Histogram Görüntüsü b) Bazofil Hücreleri CCR3/CD63 Ekspresyonu Dot Plot Görüntüsü

3.4. İstatistik Analiz

Çalışmamızdaki nitel verilerin demografik değişkenlere ait tabloların frekans ve yüzde değerleri, nicel verilere ait değişkenlerin ise tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama $\pm$ standart sapma kullanıldı. Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Ölçümler için ortalama (Ort), standart sapma (ss), minimum, maksimum ve median (M) istatistikleri verilmiştir. Çalışmada ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında Mann

Whitney, Kruskal Wallis testi, gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerde Kikare testi, ölçümler arası ilişkilerde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırmaların tümünde $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya, KSÜ tanısı alan 30 hasta dahil edildi. Çalışma katılımcılarının demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, şikayetlerin başlama yaşı, şikayetlerin süresi, ürtiker ataklarının sıklığı ve süresi, kaybolurken iz bırakıp bırakmadığı, ürtikerlerin olduğu bölgeler, ürtikerle birlikte şişlik olup olmadığı, ateş-karın ağrısı atakları, ürtikeri tetikleyen faktörler, şikayetlerin besin tüketimi ile ilişkisi, ilaç kullanımı, atopi öyküsü, ailede atopi öyküsü, evcil hayvan, ambalajlı gıda tüketimi ve sıklığı, ikamet yeri, ürtiker aktivite skoru, ürtiker kontrol testi, otolog serum testi, hemogram, immünglobulin E, spesifik IgE, deri testi, otoantikorlar) değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde, %60'ının (n=18) erkek, %40'ının (n=12) ise kadın olduğu saptanmıştır. Semptomların başlama yaşı medyan 10,5 yıl (min-max: 1-17), ortalama $10 \pm 4,88$ yıl olarak tespit edilmiştir.

Hastaların, %72,4'ünün (n=21) il merkezinde ikamet ettiği, %20,7'sinin (n=6) ilçe veya kasabada ve %6,9'unun (n=2) köyde yaşadığı belirlenmiştir. Katılımcıların %44,8'inin (n=13) evinde evcil hayvan beslediği, %55,2'sinin (n=16) ise herhangi bir evcil hayvan beslemediği tespit edilmiştir. En sık beslenen hayvan kuş (%46,2; n=6) olup, bunu kedi (%23,1; n=3) ve diğer hayvanlar (balık, küçükbaş) (%23,1; n=3) takip etmektedir.

Hastaların klinik semptomlarına ilişkin bulgular incelendiğinde, kızarıklık sıklığının değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir. Hastaların %33,3'ü (n=10) bu süreçte sürekli sebaat eden kızarıklık yaşadığını, %30'u (n=9) haftalık, %16,7'si (n=5) aylık ve %6,7'si (n=2) günlük sık tekrarlayan kızarıklık yaşadığını bildirmiştir. Ürtiker süresi değerlendirildiğinde, hastaların %73,3'ünün (n=22) kabarıklığın 24 saatten az sürdüğünü, %26,7'sinin (n=8) 24 saatten uzun sürdüğünü ifade ettiği görülmüştür.

Kabarıklıklar hastaların %56,7'sinde (n=17) tüm vücutta yaygın olarak görülürken, %43,3'ünde (n=13) yalnızca vücudun bazı bölgelerinde sınırlı kaldığı belirlenmiştir. Kabarıklıkla birlikte görülen semptomlar incelendiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun (%96,7; n=29) kaşıntı yaşadığı, yalnızca %3,3'ünün (n=1) batma bildirdiği tespit edilmiştir. Hastaların %50'ünde (n=15) dudak, göz kapağı, avuç içi veya ayak tabanında şişme olduğu, %50'sinde (n=15) ise herhangi bir şişme bulunmadığı saptanmıştır.

Semptomların şiddetlenme zamanlarına ilişkin değerlendirme yapıldığında, %80'inin (n=24) ev dışı ortamda, %76,7'sinin (n=23) ev içinde artış yaşadığı belirtilmiştir. Ayrıca, %73,3'ü (n=22) okul veya iş ortamında, %60'ı (n=18) tatil döneminde, %50'si (n=15) hafta içi ve %50'si (n=15) hafta sonunda semptomlarının şiddetlendiğini ifade etmiştir.

Hastaların önemli bir kısmında (%33,3, n=9) şikayetlerin bir enfeksiyon sonrası başladığı gözlemlenmiştir. Daha az sıklıkta ilaç kullanımı (%7,4, n=2), aşı (%7,4, n=2) ve enjeksiyon (%3,7, n=1) gibi faktörler de ilişkilendirilmiştir. Semptomların şiddetini artıran etkenler incelendiğinde, sıcaklık artışı (%55,2, n=16), cilt yüzeyini kaşıma ve baharatlı-sıcak yiyecekler/içecekler (%41,4, n=12) en sık bildirilen tetikleyiciler olmuştur. Ayrıca, heyecan, korku, stres ve terleme (%34,5, n=10) gibi psikolojik ve fizyolojik durumlar da semptomlarda şiddetlenmeye neden olmaktadır. Dar kıyafetler (%20,7, n=6), egzersiz/spor (%14,3, n=4) ve soğuk (%13,8, n=4) gibi fiziksel etkenler de hastaların şikayetlerini arttıran nedenler arasındadır. Beslenme alışkanlıkları değerlendirildiğinde hastaların %20,0'sinde (n=6) konserve tüketimi, %10,0'unda (n=3) çikolata, %6,7'sinde (n=2) çilek ve dondurma, %3,3'ünde (n=1) ise balık, fındık ve fıstık tüketimi sonrasında şikayetlerde artış olduğu rapor edilmiştir. Bulgularımız, hastaların semptomlarında hem çevresel hem de beslenmeye bağlı faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.1. Şikayetler ile İlişkili Çevresel Faktörler

Değişkenler		n	%
Şikayetlerin ilişkili olduğu düşünülen unsurlar	Sıcak	16	55,2
	Baharatlı Sıcak Yemek İçecek	12	41,4
	Deri Kaşıma	12	41,4
	Terleme	10	34,5
	Heyecan-Korku-Stres	10	34,5
	Sıkı Kıyafet	6	20,7
	Soğuk	4	14,3
	Egzersiz-Spor	4	13,8
	Su Teması	3	10,3
	Güneş Işığı İle Temas	3	10,3
	Sürtünme	2	6,9
	Bisiklet Sürmek	2	6,9
	Uzun Süre Yürüme	1	3,4
	Lastik İle Temas	1	3,4
	Sigara	1	3,4
	Yaslanma	0	0,0
	Uzun Süre Oturma	0	0,0
	Yük Taşıma	0	0,0
	Titreşim	0	0,0

Tablo 4.2. Şikayetler ile İlişkili Besinler

Değişkenler		n	%
Şikayetlerin tüketimi ile artan yiyecekler	Konserve	6	20,0
	Çikolata	3	10,0
	Çilek	2	6,7
	Dondurma	2	6,7
	Fındık	1	3,3
	Fıstık	1	3,3
	Balık	1	3,3

Hastaların %26,7'sinde (n=8) atopik hastalık varlığı tespit edilmiştir. Atopik hastalık tespit edilenlerin, %50'sinde (n=4) alerjik rinit/konjonktivit, %25'inde

(n=2) atopik dermatit, %25’inde (n=2) ise besin alerjisi mevcuttur. Ailede atopi öyküsü hastaların %50’sinde (n=15) bulunmaktadır.

Hastaların %90’mın katkı maddeli ürün tükettiği tespit edilmiştir. Bu ürünleri tüketim sıklıkları değişmekle birlikte, %37’sinin “haftada 3-4 gün”, %33,3’ünün “her gün”, %18,5’unun “haftada 1-2 gün”, %11,1’inin ise daha seyrek tükettikleri tespit edilmiştir (2 haftada 1 gün: %7,4; ayda 1 gün: %3,7) (Bkz. Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Katkı Maddeli Ürün Tüketimi ve Sıklığı

Değişkenler		n	%
Katkı Maddeli Ürün Tüketimi	Yok	3	10,0
	Var	27	90,0
Tüketim Sıklığı	Her gün	9	33,3
	Haftada 3-4 gün	10	37,0
	Haftada 1-2 gün	5	18,5
	2 haftada 1 gün	2	7,4
	Ayda 1 gün	1	3,7

Tablo 4.4. Hastaların Total IgE, Hemogram Parametreleri, CRP, Sedim, C3, C4 ve Prokalsitanin Dağılımı

Ölçümler	Medyan (Min-Maks)	Ort ± ss
Total IgE	154,0 (132,0–3052,0)	751,83 ± 1 164,77
WBC mm ³	7 680,0 (5 250,0–19 530,0)	8 395,10 ± 2 895,75
AES mm ³	130,0 (20,0–1 220,0)	209,31 ± 241,47
ANS mm ³	4 370,0 (2 750,0–14 270,0)	4 715,52 ± 2 122,07
ABS mm ³	30,0 (0,0–50,0)	27,24 ± 12,79
ALS mm ³	2 610,0 (1 440,0–6 890,0)	2 848,97 ± 1 225,75
Anti-HTG	16,8 (12,7–23,0)	17,06 ± 3,20
Anti-TPO	9,8 (9,0–38,8)	13,59 ± 8,13
Crp mg/L	1,1 (0,6–31,7)	4,58 ± 7,74
Sedim mm/s	10,0 (3,0–22,0)	10,38 ± 4,84
Prokalsitonin ng/mL	0,1 (0,0–0,1)	0,05 ± 0,04
C3 g/L	1,3 (1,0–1,7)	1,28 ± 0,19
C4 g/L	0,2 (0,1–0,4)	0,23 ± 0,07
PLT (Bin)/Mm ³	276,0 (193,0–420,0)	289,59 ± 60,11

Hastaların laboratuvar sonuçları incelendiğinde; . Total IgE median 154 IU/mL (min-max: 132-3.052) ve ortalama $751,83 \pm 1164,77$ olarak belirlenmiştir. Lökosit sayısı (WBC) median 7.680/mm³ (min-max:5.250–19.530) ve ortalama $8395,10 \pm 2895,75$ olarak saptanmıştır. Absolü eozinofil sayısı (AES) median 130/mm³ (min-max:20–1.220) ve ortalama $209,31 \pm 241,47$ /mm³ olarak bulunmuştur. Absolü nötrofil sayısı (ANS) median 4.370/mm³ (min-max:2.750–14.270) ve ortalama $4715,52 \pm 2122,07$ /mm³ olarak, Absolü bazofil sayısı (ABS) min-max: 0,0–50/mm³ aralığında, ortalama $27,24 \pm 12,79$ /mm³ olarak ve Absolü Lenfosit sayısı (ALS) değerleri min-max: 1.440–6.890/mm³ arasında, ortalama $2848,97 \pm 1225,75$ /mm³ olarak kaydedilmiştir. Tiroid otoantikörlerine bakıldığında, Anti-HTG değerleri, median 16,8 IU/mL(min-max: 12,7–23) ve ortalama $17,06 \pm 3,20$ IU/mL, Anti-TPO değerleri ise, median 9,8 IU/mL (min-max: 9–38,8) ve ortalama $13,59 \pm 8,13$ IU/mL olarak belirlenmiştir. Akut faz reaktanlarından CRP değerleri median 1,1 m/L (min-max: 0,6–31,7 mg/L) ve ortalama $4,58 \pm 7,74$ mg/L, Sedim değerleri median 10 mm/s (min-max: 3–22 mm/s) ve ortalama $10,38 \pm 4,84$ mm/s ve Prokalsitonin değerleri min-max 0–0,1 ng/mL (ortalama $0,05 \pm 0,04$ ng/mL) tespit edilmiştir. Son olarak, C3 için median 1,3 g/L (min-max: 1–1,7 g/L) ve ortalama $1,28 \pm 0,19$ g/L ve C4 için median 0,2 g/L (min-max: 0,1–0,4 g/L) ve ortalama $0,23 \pm 0,07$ g/L olarak bulunmuştur. Hastaların trombosit sayıları 193.000–420.000/mm³ aralığında olup, median 276.000/ mm³ olarak saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.4).

Hastaların NLR değerleri median 1,6 (min-max: 0,8–5,2) ve ortalama $1,85 \pm 0,94$ olarak bulunmuştur. PRL değerleri median 103,8 (min-max: 38,7–176,3) ve ortalama $112,24 \pm 33,53$ şeklinde tespit edilmiştir. SII ölçümleri median 444,4 (min-max: 205,6–1.478,3) ve ortalama $529,02 \pm 289,33$ olarak belirlenmiştir. SIRI değerleri median 0,8 (min-max: 0,5–5,9) ve ortalama $1,13 \pm 1,02$ olarak kaydedilmiştir. PIV ölçümleri ise median 249,0 (min-max: 104,2–2 236,4) ve ortalama $339,29 \pm 390,38$ olarak bulunmuştur.

Çalışma katılımcılarının 20 (%66,7)’sine OSDT yapılmış, 2 (%10) hastada pozitif sonuç elde edilmiştir. Tüm hastalara indirekt BAT yapılmış, 5 (%16,7) hastada pozitif saptanmıştır. Hastaların serum örnekleri ve 3 farklı sağlıklı donörden alınan taze kan örnekler ile BAT testi yapıldı. BAT sonuçları üç

donördeki CD63'ün ortalama aktivasyonu (%CD63pos) olarak ifade edildi. Üç donörden alınan kan örneklerinden elde edilen indirekt BAT median %2,3 (IQR: 1,42-3,32) saptandı. Hastaların BAT sonuçları hesaplanan median değerine göre $< \%2,3$ ve $\geq \%2,3$ olacak şekilde değerlendirildi. Olguların 13 (%43,3)'ünde $< \%2,3$, 17 (%56,7)'sinde ise $\geq \%2,3$ bulundu.

Otolog serum deri testi, BAT Sonucu ve BAT median 2,3 değişkenleri açısından cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak otolog serum deri testi, BAT ve median $\geq \%2,3$ BAT sonuçları kızlarda daha yüksek gözlenmiştir. Semptom başlama yaşı ve semptom süresi açısından kız ve erkek hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

ÜAS7 skorlarında, BAT pozitif olan bireyler ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,022 < 0,05$). Pozitif BAT sonucuna sahip bireylerin ÜAS7 ortalaması $37,80 \pm 3,83$ iken, negatif BAT sonucuna sahip bireylerin ortalaması $28,30 \pm 8,82$ olarak bulunmuştur. Buna göre, BAT sonucu pozitif olan bireylerde ÜAS7 düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. BAT median %2,3 düzeyine göre yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, $\geq \%2,3$ olan grupta ÜAS7 skorunun daha yüksek olduğu görülmüştür (Bkz. Tablo 4.5).

Tablo 4.5. ÜAS7 Skorlaması ve BAT Test Sonuçları Analizi

ÜAS7					
Değişkenler		n	Min-Maks (M)	Ort $\pm$ ss	p
Bat Sonuç	Negatif	23	14,00–42,00 (28,00)	$28,30 \pm 8,82$	0,022*
	Pozitif	5	35,00–42,00 (35,00)	$37,80 \pm 3,83$	
Bat Median	Median $< 2,3$	12	14,00–42,00 (28,00)	$28,00 \pm 6,67$	0,223
	$\geq 2,3$	16	14,00–42,00 (35,00)	$31,50 \pm 10,22$	

* $p < 0,05$ anlamlı fark var; Mann Whitney testi

SIRI sonuçları karşılaştırıldığında BAT pozitif olan bireyler ile negatif olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,038 < 0,05$). Pozitif BAT sonucuna sahip bireylerin SIRI ortalaması $1,44 \pm 0,55$ iken, negatif

BAT grubunda bu değer $1,06 \pm 1,09$ olarak belirlenmiştir. Buna göre, BAT sonucu pozitif olan bireylerde SİRİ düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Semptom başlama yaşı, süresi, WBC, ANS, CRP, C3, PIV ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,5$). Ancak, BAT pozitif olan bireylerde başlama yaşı, WBC, ANS, CRP, C3 ve PIV düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Bkz. Tablo 4.6).

Tablo 4.6. BAT Pozitifliği Değerlendirilmesi

BAT Sonuç					
Ölçümler	Negatif		Pozitif		p
	Min-Maks (M)	Ort $\pm$ ss	Min-Maks (M)	Ort $\pm$ ss	
Semptom Süresi	2,0–156,0 (12,0)	24,88 $\pm$ 34,24	2,0–120,0 (6,0)	28,40 $\pm$ 51,37	0,324
Başlama Yaşı	2,0–17,0 (12,0)	10,72 $\pm$ 4,63	1,0–13,0 (4,0)	6,40 $\pm$ 4,93	0,070
ÜAS7	14,0–42,0 (28,0)	28,30 $\pm$ 8,82	35,0–42,0 (35,0)	37,80 $\pm$ 3,83	0,022*
WBC mm ³	5 250–19 530 (7 410)	8 232,50 $\pm$ 2 928,45	6 190–13 990 (8 260)	9 175,60 $\pm$ 2 909,71	0,356
AES mm ³	50–1 220 (130)	200,83 $\pm$ 237,08	20–750 (150)	250,00 $\pm$ 287,14	0,772
ANS mm ³	2 750–14 270 (4 315)	4 605,83 $\pm$ 2 253,93	3 910–7 480 (5 110)	5 242,00 $\pm$ 1 375,71	0,094
ABS mm ³	0–50 (30)	27,92 $\pm$ 11,03	0–50 (20)	24,00 $\pm$ 20,74	0,613
ALS mm ³	1 690–5 460 (2 660)	2 827,50 $\pm$ 967,60	1 440–6 890 (2 030)	2 952,00 $\pm$ 2 262,26	0,341
Anti-HTG	12,7–23,0 (16,6)	17,05 $\pm$ 3,29	13,4–20,3 (18,2)	17,10 $\pm$ 3,07	1,000
Anti-TPO	9,0–38,8 (9,8)	13,41 $\pm$ 7,94	9,0–30,3 (9,7)	14,65 $\pm$ 10,45	0,891
CRP mg/L	0,6–21,1 (0,6)	3,06 $\pm$ 4,94	1,1–31,7 (8,7)	12,57 $\pm$ 14,66	0,081
Sedim mm/s	3–22 (8,5)	10,28 $\pm$ 5,23	10–12 (11)	11,00 $\pm$ 1,00	0,512
C3 g/L	1,0–1,7 (1,3)	1,25 $\pm$ 0,18	1,2–1,7 (1,4)	1,43 $\pm$ 0,22	0,116
C4 g/L	0,1–0,4 (0,2)	0,23 $\pm$ 0,08	0,2–0,3 (0,2)	0,26 $\pm$ 0,05	0,452
PLT (Bin)/ mm ³	193–420 (276,5)	290,13 $\pm$ 62,60	231–356 (267)	287,00 $\pm$ 52,41	0,977
NLR	0,8–3,9 (1,6)	1,71 $\pm$ 0,70	0,8–5,2 (2,4)	2,49 $\pm$ 1,67	0,273
PLR	76,8–160,3 (101,9)	108,50 $\pm$ 26,92	38,7–176,3 (143,4)	130,18 $\pm$ 56,73	0,149
SII $\times 10^9$	223,6–1 478,3 (417,7)	493,96 $\pm$ 251,32	205,6–1 318,3 (559,0)	697,31 $\pm$ 424,28	0,299
SİRİ $\times 10^9$	0,5–5,9 (0,8)	1,06 $\pm$ 1,09	0,7–2,2 (1,3)	1,44 $\pm$ 0,55	0,038*
PIV $\times 10^{18}$	104,2–2 236,4 (242,7)	322,70 $\pm$ 419,77	197,6–747,6 (415,3)	418,90 $\pm$ 209,80	0,057

* $p < 0,05$ anlamlı fark var; Mann Whitney testi

CRP düzeyleri, BAT median %2,3'ün üzerinde olan bireyler ile altında olan bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,008 < 0,05$). Buna göre, BAT median %2,3'ün üzerinde olan bireylerde CRP düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

C3 düzeyleri açısından da BAT median %2,3'ün üzerinde olan hastalar ile altında olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,033 < 0,05$). C3 düzeylerinin BAT median %2,3'ün üzerinde olan bireylerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

NLR düzeyleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,042 < 0,05$). BAT median $\geq$ %2,3 grubunda NLR ortalaması $2,14 \pm 1,09$ iken, diğer grupta bu değer $1,43 \pm 0,48$ olarak hesaplanmıştır. Buna göre, BAT median $\geq$ %2,3 olan bireylerde NLR düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

PLR düzeylerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,024 < 0,05$). BAT median $\geq$ %2,3'ün olan bireylerde PLR düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

SII düzeyleri açısından da BAT median $\geq$ %2,3 ve daha düşük olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,046 < 0,05$). BAT median $\geq$ %2,3 grubunda SII düzeylerinin de anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Semptom başlama yaşı, süresi, ÜAS7, WBC, AES, ANS, ABS, ALS, Anti-HTG, Anti-TPO, Sedim, C4, PLT, SIRI ve PIV düzeyleri açısından BAT median $\geq$ %2,3 ve BAT median $<$ %2,3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, BAT median %2,3 üzerinde olan bireylerde başlama yaşı, ÜAS7, WBC, ANS, CRP, PLR, SII, SIRI ve PIV düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Bkz. Tablo 4.7).

Tablo 4.7. BAT Median $\geq 2,3$ ve BAT Median $< 2,3$ Grup Değerlendirmeleri

BAT Median					
Ölçüm	Median $< 2,3$		$\geq 2,3$		p
	Min-Maks (M)	Ort $\pm$ ss	Min-Maks (M)	Ort $\pm$ ss	
Semptom Süresi	2,0–156,0 (12,0)	32,77 $\pm$ 45,67	2,0–120,0 (12,0)	19,88 $\pm$ 27,93	0,611
Başlama Yaşı	2,0–17,0 (8,0)	9,00 $\pm$ 5,16	1,0–17,0 (12,0)	10,76 $\pm$ 4,66	0,401
ÜAS7	14,0–42,0 (28,0)	28,00 $\pm$ 6,67	14,0–42,0 (35,0)	31,50 $\pm$ 10,22	0,223
WBC mm ³	6300,0–11770,0 (7590,0)	8059,17 $\pm$ 1711,13	5250,0–19530,0 (7990,0)	8632,24 $\pm$ 3537,94	0,929
AES mm ³	70,0–1220,0 (155,0)	249,17 $\pm$ 311,02	20,0–750,0 (130,0)	181,18 $\pm$ 183,03	0,267
ANS mm ³	2900,0–4970,0 (4270,0)	4124,17 $\pm$ 707,10	2750,0–14270,0 (4480,0)	5132,94 $\pm$ 2662,60	0,298
ABS mm ³	20,0–40,0 (30,0)	30,00 $\pm$ 8,53	0,0–50,0 (30,0)	25,29 $\pm$ 15,05	0,361
ALS mm ³	2000,0–5460,0 (2840,0)	3123,33 $\pm$ 1079,77	1440,0–6890,0 (2030,0)	2655,29 $\pm$ 1315,85	0,076
Anti-HTG	12,7–21,7 (16,6)	16,85 $\pm$ 2,74	12,7–23,0 (16,9)	17,24 $\pm$ 3,64	0,890
Anti-TPO	9,0–38,8 (9,4)	12,89 $\pm$ 8,26	9,0–35,3 (10,3)	14,19 $\pm$ 8,26	0,487
CRP mg/L	0,6–2,3 (0,6)	0,83 $\pm$ 0,52	0,6–31,7 (3,6)	7,52 $\pm$ 9,44	0,008*
Sedim mm/s	3,0–22,0 (9,0)	10,22 $\pm$ 5,52	5,0–21,0 (10,5)	10,50 $\pm$ 4,52	0,831
C3 g/L	1,0–1,6 (1,2)	1,20 $\pm$ 0,15	1,0–1,7 (1,3)	1,35 $\pm$ 0,21	0,033
C4 g/L	0,1–0,3 (0,2)	0,22 $\pm$ 0,07	0,1–0,4 (0,2)	0,25 $\pm$ 0,08	0,343
PLT (Bin)/ mm ³	209,0–420,0 (276,5)	292,58 $\pm$ 67,26	193,0–403,0 (269,0)	287,47 $\pm$ 56,58	0,894
NLR	0,8–2,3 (1,4)	1,43 $\pm$ 0,48	0,8–5,2 (1,9)	2,14 $\pm$ 1,09	0,042*
PLR	76,8–144,5 (95,5)	98,13 $\pm$ 22,84	38,7–176,3 (117,2)	122,19 $\pm$ 36,81	0,024*
SII $\times 10^9$	223,6–715,5 (358,2)	407,67 $\pm$ 139,03	205,6–1478,3 (559,0)	614,69 $\pm$ 338,17	0,046
SIRI $\times 10^9$	0,5–1,7 (0,7)	0,81 $\pm$ 0,36	0,5–5,9 (0,9)	1,35 $\pm$ 1,27	0,077
PIV $\times 10^{18}$	119,6–462,6 (239,4)	232,36 $\pm$ 101,24	104,2–2236,4 (263,6)	414,77 $\pm$ 494,99	0,144

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, Mann Whitney testi

Katkı maddeli ürün tüketimi ve tüketim sıklığı ile ÜAS7, BAT Sonucu ve BAT Median 2,3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, katkı maddesi içeren ürünleri hiç tüketmeyen veya nadiren tüketen bireylerde, ÜAS7 puanlarının ve BAT pozitifliğinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, BAT Median 2,3 üzerinde pozitiflik oranı da katkı maddesi tüketim sıklığı az olan bireylerde daha yüksek bulunmuştur.

ANA değişkeni ile BAT pozitifliği ve BAT median %2,3 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, ANA pozitifliği BAT median %2,3 üzeri grupta daha yüksek oranlarda gözlemlenmiştir.

BAT pozitifliği ve BAT median %2,3 değişkenleri açısından Ürtiker Kontrol Testi grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, BAT pozitifliği ve median %2,3 üzeri olan grupta, ≥ 12 skor alan hastalar daha yüksek oranlarda gözlenmiştir.

NLR, PLR, SII, SIRI ve PIV düzeyleri açısından Ürtiker Kontrol Testi 0–11 ve ≥ 12 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, NLR, SII, SIRI ve PIV düzeylerinin Ürtiker Kontrol Testi 0–11 grubunda daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Bkz Tablo 4.8).

Tablo 4.8. ÜKT ve NLR, PLR, SII, SIRI, PIV ilişkisi

Ürtiker Kontrol Testi					
Değişkenler	0-11		≥ 12		p
	Min–Maks (M)	Ort $\pm$ ss	Min–Maks (M)	Ort $\pm$ ss	
NLR	0,8–5,2 (1,6)	1,99 $\pm$ 1,14	1,0–2,5 (1,6)	1,68 $\pm$ 0,51	0,616
PLR	76,9–176,3 (103,8)	113,52 $\pm$ 30,20	76,8–160,3 (104,9)	114,78 $\pm$ 34,48	0,880
SII $\times 10^9$	223,6–1478,3 (444,4)	559,42 $\pm$ 355,62	325,1–715,5 (471,8)	500,26 $\pm$ 142,57	0,581
SIRI $\times 10^9$	0,5–5,9 (0,8)	1,23 $\pm$ 1,28	0,6–2,1 (0,8)	0,93 $\pm$ 0,45	1,000
PIV $\times 10^{18}$	104,2–2236,4 (247,8)	378,09 $\pm$ 503,01	143,4–523,2 (256,3)	275,16 $\pm$ 113,91	0,651

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, Mann Whitney testi

5. TARTIŞMA

Kronik spontan ürtiker, altı hafta veya daha uzun süren tekrarlayan plaklar ve/veya anjiyoödem ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır (90). Pediyatrik popülasyonda yetişkinlere kıyasla daha az görülse de, çocuklarda KSÜ'nün genellikle tanı ve yönetimi daha zordur. KSÜ'nün patogenezi, histamin ve diğer pro-inflamatuvar mediatörleri salgılayan kutanöz mast hücrelerinin ve dolaşımdaki bazofillerin aktivasyonunu ve degranülasyonunu içerir (91). KSÜ'nün önemli bir alt tipi olan otoimmün KÜ, bu hücreleri aktive edebilen dolaşımdaki otoantikorları (örneğin, IgE'ye veya yüksek afiniteli IgE reseptörüne, FcεRI'ye karşı) içerir (92). Bu prospektif çalışma, 2022-2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Alerji İmmünoloji Polikliniğine başvuran kronik spontan ürtikerli pediatrik yaş grubu hastalarda indirekt BAT'ın, kronik spontan ürtikerli bireylerde klinik kullanımını test etmek, OSDT gibi sınırlamaları olan testlerin yerine klinik uygulamada alternatif olabileceğini göstermek ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin ürtiker aktivasyon skorlaması, nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR), sistemik immün inflamatuvar indeksi (SII), sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) ve pan-immün inflamasyon değeri (PIV) parametreleri ile değerlendirilmesini amaçlamıştır.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, dolaşımdaki fonksiyonel otoantikorların varlığını gösteren BAT pozitifliğinin (%16,7), hastalar tarafından bildirilen ÜAS7 ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olmasıyla doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, otoimmün mekanizmaların pediatrik KSÜ'de daha şiddetli bir klinik fenotipe yol açtığını desteklemektedir (93). Ayrıca, BAT pozitifliğinin, bağışıklık sisteminin önemli bileşenlerini yansıtan SIRI düzeylerinde anlamlı bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (94). Diğer bir bulgu ise, daha yüksek bazofil reaktivitesinin (median BAT %2,3'ün üzerinde bir aktivasyon olarak tanımlanan) sadece tek bir belirteçle değil, C-reaktif protein ve C3 gibi klasik inflamasyon ve kompleman sistemi belirteçlerinin yanı sıra,

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) ve Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) gibi inflamatuvar belirteçlerin artışıyla ilişkili olduğunun gösterilmesidir.

Çalışmamızda, KSÜ tanısı alan 30 pediatrik hastanın verileri incelenmiştir. Katılımcıların %60'ının erkek, %40'ının kadın hastadan oluşmaktadır. Bu bulgu, genel popülasyonda ve özellikle yetişkinlerde KSÜ'nün kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren literatürle (örneğin, Li ve ark. (16); Robson ve ark. (95) daha yüksek kadın prevalansı ve insidansı; Barzilai ve ark. (91) yetişkinlerde %68,2 kadın oranı) farklılık göstermektedir (16, 91, 95). Ancak, pediatrik popülasyonda cinsiyet dağılımı konusunda literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır (96). Çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlılığı nedeni ile değerlendirmenin uygun olmadığı kanaatindeyiz. Semptomların başlama yaşı median 10,5 yıl (ortalama $10 \pm 4,88$ yıl) olarak tespit edilmiştir ve literatür ile uyumludur (91, 95). Ancak Peck ve ark. (14) yaptığı çalışmada 1-4 yaş arasında daha sık rastlanmıştır ki bu bizim bulgularımızdan farklıdır (14). Bu durum, pediatrik KSÜ başlangıç yaşı konusunda literatürde farklılıklar olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, hastaların %50'sinde anjiyoödem saptanmıştır. Bu oran, literatürde bildirilen %40 (Caffarelli ve ark. (96)), %6,16 (Li ve ark. (16)) ve pediatrik grupta %34,8 (Barzilai ve ark. (91)) gibi oranların belirgin şekilde üzerindedir. Bulgumuz, pediatrik KSÜ'de anjiyoödem sıklığının literatür verilerinden farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir (16, 91, 96).

Hastaların bildirdiği tetikleyici faktörler, KSÜ'nün multifaktöriyel doğasını ve immün sistemin çeşitli uyarılara karşı aşırı duyarlılığını yansıtmaktadır. Sıcaklık artışı (%55,2), cildi kaşıma (dermografizm) (%41,4) ve heyecan/stres (%34,5) gibi fiziksel ve emosyonel faktörlerin yüksek prevalansı, uluslararası tedavi kılavuzlarında yer alan, farmakolojik tedaviye ek olarak tanımlanabilir tetikleyicilerden kaçınma önerisinin klinik pratikteki önemini doğrulamaktadır (19). Hastaların %33,3'ü şikayetlerin bir enfeksiyon sonrası başladığını belirtmiştir. Enfeksiyonların ürtikeri tetikleyebileceği uzun zamandır bilinmektedir ve hem akut hem de kronik ürtikerin potansiyel bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Minciullo ve ark. (58), *Helicobacter pylori*, *Streptococcus* ve *Staphylococcus* gibi bakteriyel enfeksiyonların ürtiker ile ilişkilendirmiş ve enfeksiyonun eradikasyonunun

ürtikerin çözülmesine yol açabileceğini belirtmektedir (58). Bakteriyel ajanlara ek olarak, *Herpesviridae* (EBV, CMV) ve Hepatit virüsleri gibi viral enfeksiyonlar da potansiyel bir tetikleyici olarak tanımlanmıştır (54). Çalışmamızda hastaların üçte birinde saptanan enfeksiyon sonrası başlama öyküsü, KSÜ ile enfeksiyonlar arasındaki ilişki net aydınlatılamamış olmasına rağmen literatür bulgularını destekler niteliktedir.

Çalışma grubunda kişisel atopi öyküsünün %26,7 ve ailevi atopi öyküsünün %50 oranında saptanması, literatürde pediatrik KSÜ hastaları için bildirilen atopi prevalansı ile uyumludur. Bu güçlü ilişki, yakın zamanda yapılan bir çalışmaya benzer şekilde, KSÜ ve atopi arasında ortak patofizyolojik yolların olabileceği fikrini desteklemektedir. Özellikle, her iki durumun da Th2 tipi immün yanıtlarla karakterize olması, bu ilişkinin temelini oluşturabilir ve bazı çocuklarda “Th2-ilişkili bir KSÜ alt tipi” olabileceği hipotezini gündeme getirmektedir (97). Bu durum, gelecekteki tedavilerin, özellikle dupilumab gibi Th2 yolağını hedef alan ve yakın zamanda KSÜ için de potansiyel bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelen biyolojik ajanların, belirli KSÜ hasta alt gruplarında daha etkili olabileceğine işaret edebilir (98).

Beslenme alışkanlıkları ve gıda katkı maddelerinin rolü, KSÜ yönetiminde hem hastalar hem de hekimler için sıklıkla kafa karışıklığı yaratan bir alandır. Bu çalışmada hastaların %90’ı gibi çok yüksek bir oranda katkı maddeli ürün tükettiği saptanmıştır. Bu bulgu, modern diyet alışkanlıklarının özelliğini yansıtmakla birlikte, hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamaması ($p>0,05$), literatürdeki genel kanıyla örtüşmektedir (99).

KSÜ hastalarında oto-reaktiviteyi saptamak için uzun yıllardır kullanılan geleneksel yöntem, *in vivo* bir test olan Otolog Serum Deri Testi’dir. Ancak OSDT, doğası gereği önemli kısıtlılıklara sahiptir. *In vivo* bir test olması, invaziv olması, testin uygulanmasının ve değerlendirilmesinin standartizasyon zorlukları taşıması ve sonuçların yoruma açık olması, klinik pratikte kullanımını sınırlar (2). Buna karşılık, Bazofil Aktivasyon Testi, KSÜ patogenezinin merkezinde yer alan fonksiyonel otoantikorları (IgG anti-FcεRIa veya anti-IgE) saptamak için geliştirilmiş *in vitro* bir alternatiftir (7,94). Çalışmamızda OSDT uygulanabilen 20 hastanın sadece 2’sinde (%10) pozitiflik saptanmıştır. Buna karşın, *in-vitro* bir

yöntem olan ve ilaç kullanımından etkilenmeyen indirekt BAT, 30 hastanın 5'inde (%16,7) pozitif bulunmuştur. Pediatrik popülasyonda yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızdaki %16,7'lik BAT pozitiflik oranı, D'Auria ve ark. (8) tarafından 16 pediatrik KSÜ hastasıyla yapılan çalışmada bildirilen %37,5'lik (n=6) orandan daha düşük görünmektedir. OSDT pozitifliği açısından, çalışmamızdaki %10'luk düşük oran dikkat çekicidir. Bu durum, OSDT'nin pratik uygulamadaki zorluklarıyla ilişkili olabilir; nitekim D'Auria ve ark. (8) devam eden antihistaminik tedavisi nedeniyle hastalarının büyük bir kısmında (%80,5) OSDT uygulayamadıklarını bildirmiştir (8). Çalışmamızda BAT pozitifliğinin (%16,7) OSDT pozitifliğinden (%10) daha yüksek saptanması, literatürdeki bulgularla tutarlıdır ve iki testin her zaman birbiriyle örtüşmediğini göstermektedir. Giulia ve ark. (70) OSDT'nin her zaman diğer in vitro testlerle korelasyon göstermediğini vurgulamıştır (70). Daha da önemlisi, Moñino-Romero ve ark. (94) tarafından yapılan derlemede, OSDT'nin tek başına otoimmün KSÜ'yü tanımlama veya BAT pozitifliğini tahmin etme gücünün “düşük” olduğu raporlanmıştır. Çalışmamızda, BAT pozitif saptanan 5 hastanın sadece birinde OSDT pozitif saptanması dikkat çekici bir bulgudur. D'Auria ve ark. (8) çalışmasında da OSDT'si negatif olan hastalarda BAT pozitifliğinin gözlemlenmiş olması, bu iki testin farklı otoantikor varlığını veya mekanizmaları yansıtabileceğini göstermektedir (8, 70, 93). Sonuç olarak, çalışmamızda saptanan BAT pozitiflik oranı (%16,7) bazı pediatrik serilerden düşük kalsa da, OSDT'ye kıyasla daha yüksek bir oranda pozitiflik saptanması, BAT'ın otoimmün alt tipi belirlemede literatürde de belirtildiği gibi daha avantajlı bir tanı aracı olabileceği yönündeki görüşü desteklemektedir.

Çalışmada kullanılan ÜAS7, kronik spontan ürtikerde hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan, hastanın kendisinin bildirdiği bir skorlama aracıdır. Çalışmamızda, BAT pozitifliği ile ÜAS7 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p = 0,022 < 0,05$). BAT pozitif olarak saptanan bireylerin ÜAS7 ortalaması ($37,80 \pm 3,83$), BAT negatif olan bireylerin ortalamasından ($28,30 \pm 8,82$) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Literatürde 28-42 arası ÜAS7 skorları “şiddetli” hastalık aktivitesi olarak tanımlanmaktadır; çalışmamızdaki BAT pozitif grubun ortalamasının yüksek hastalık şiddetini yansıttığı göstermektedir. Bu bulgular, literatürle uyumludur.

Curto-Barredo ve ark. (94) yaptığı bir çalışmada, OSDT ve BAT pozitif olan hastaların, OSDT pozitif ve BAT negatif olanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek ÜAS7 skorlarına sahip olduğu (ortalama 26,57'ye karşı 18,40; $P=0,004$) gösterilmiştir (94). Bu veriler, BAT'ın daha aktif ve şiddetli hastalığa sahip KSÜ hastalarını tanımlamak için güvenilir bir in vitro belirteç olduğu destekler niteliktedir. Benzer şekilde, Marcelino ve ark. (100) yürüttüğü çalışmada da BAT pozitifliğinin yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu doğrulamaktadır. Bu çalışmada, BAT pozitif hastalar, negatif olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ÜAS7 skorları ($p<0,05$) göstermişlerdir (100). Bu veriler, çalışmamızda elde edilen BAT pozitif bireylerdeki yüksek ÜAS7 skorları BAT pozitifliğinin KSÜ hastaları içinde daha şiddetli bir hastalık seyrine sahip olan bir alt grubu belirlemede önemli bir gösterge olduğunu desteklemekte ve literatür bulgularıyla uyumluluk göstermektedir.

Hastalar, bazofil aktivasyon testi sonuçlarına göre iki farklı yaklaşımla değerlendirilmiştir: tanısal eşik değere göre BAT pozitif ve BAT negatif olarak ve tüm kohortun BAT sonuçlarının median değerine ($\geq 2,3$) göre “düşük reaktivite” ($< 2,3$) ve “yüksek reaktivite” ($\geq 2,3$) olarak. Bu gruplamalar, hastaların CRP, C3, C4, Sedim, Anti-TPO, Anti-HTG gibi inflamatuvar ve otoimmün belirteçleri, hemogram değerleri ve hematolojik inflamasyon parametreleri (NLR, PLR, PIV, SII ve SIRI) ile olan ilişkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Bu çalışmada, BAT pozitifliğini tanımlamak için literatürde kabul gören genel eşik değerlerin (> 5) yanı sıra, kohortun kendi verisine dayalı bir istatistiksel yaklaşım da benimsenmiştir. Üç sağlıklı donörden alınan kan örneklerinden elde edilen indirekt BAT median $2,3$ (IQR: 1,42-3,32) saptanmış, bu değer, 30 hastanın serumunun 3 farklı donör bazofilini aktive etme kapasitelerinin ortanca değerini temsil etmektedir. Analiz, hastaların BAT sonuçları median değerine göre $< 2,3$ ve $\geq 2,3$ olacak şekilde değerlendirilmiştir. Bu “median split” yaklaşımının istatistiksel amacı, tanısal bir “pozitif/negatif” ($n=5$ vs. $n=25$) ayırımından farklıdır. Sadece 5 pozitif hastayı 25 negatif hastayla karşılaştırmak, “negatif” gruptaki biyolojik heterojeniteyi (örn. 1 aktivasyon gösteren hasta ile $4,5$ aktivasyon gösteren hasta arasındaki farkı) göz ardı eder ve istatistiksel gücü düşürür. Bunun yerine, tüm kohortu ($n=30$) kendi median değerine ($2,3$) göre “Düşük Reaktivite

Grubu” (n=13) ve “Yüksek Reaktivite Grubu” (n=17) olarak ikiye bölmek; bazofil aktivitesinin sistemik inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkisini incelemek için daha güçlü bir istatistiksel zemin sağlamıştır.

BAT pozitif olan bireylerde Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI) düzeylerinin, BAT negatif bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edilmesidir ($p=0,038<0,05$). Pozitif grupta SIRI ortalaması $1,44 \pm 0,55$ iken, negatif grupta bu değer $1,06 \pm 1,09$ olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, mast hücresi/bazofil othereaktivitesinin sadece lokal bir deri reaksiyonu olmadığını, aksine belirgin bir sistemik inflamatuvar yanıtı tetiklediğini gösteren güçlü bir kanıttır. SIRI, nötrofil, lenfosit ve monosit sayılarını birleştiren bir belirteçtir. NLR ve PLR gibi indekslerde istatistiksel anlamlılık saptanmazken, SIRI’nın anlamlı çıkması, formülündeki monosit bileşeninin otoimmün KSÜ fenotipinde sistemik inflamasyonun saptanmasında daha duyarlı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kronik Spontan Ürtiker tanısı konmuş, Bazofil Aktivasyon Testi pozitif olan hasta popülasyonunda, ÜAS7 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, BAT pozitifliğinin, KSÜ’nün hastalık şiddeti ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda, bu BAT pozitif hasta grubunda SIRI değerlerinin de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olması, SIRI’nın KSÜ’de hastalık şiddetini predikte etme potansiyeline sahip bir biyobelirteç olabileceği hipotezini güçlendirmektedir. Bu verilerin aksine, SIRI’nın klinik kullanım potansiyelini değerlendiren çalışmalar arasında bazı çelişkiler mevcuttur. Örneğin, Tarkowski ve ark. (83) omalizumab (Anti-IgE) tedavisine yanıtı öngörmeye SIRI, SII, NLR ve PLR’nin istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığını belirtmiştir. Bu durum, SIRI’nın hastalığın intrinsik doğasını ve othereaktivite yükünü yansıtmada, spesifik bir tedaviye yanıtı öngörmeye göre daha üstün bir biyobelirteç olabileceği şeklinde yorumlanabilir (83).

NLR, PLR ve SII, KSÜ’de inflamasyonu değerlendirmek için yaygın olarak çalışılan basit ve düşük maliyetli belirteçlerdir. Ancak, çalışmamızın bulgularında, bu indekslerin BAT pozitif ve BAT negatif grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$). Bu anlamsızlık, mevcut literatür bilgisiyle çelişmekte ve bu durum çalışmamızdaki kısıtlı hasta sayısı ile

ilişkili olabilir. Akademik çalışmalar, NLR ve PLR'nin KSÜ'de kroniklik, şiddet ve prognoz ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Weissmann ve ark. (79) tarafından yapılan büyük ölçekli bir kohort çalışması, KSÜ hastalarının Akut Spontan Ürtiker hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek NLR ve PLR değerleri sergilediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, şiddetli KSÜ fenotipine sahip bireylerin, hafif-orta şiddetteki olgulara göre bu inflamatuvar oranlarda belirgin bir yükseliş gözlemlenmiştir (79). Yapılan başka bir çalışmada ise yüksek NLR, H1-antihistaminik direncini öngören bağımsız bir risk faktörü olduğunu öne sürmektedir. Dirençli hasta grubunun NLR ortalaması (2,29), dirençli olmayan gruba (1,91) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($P=0,039$) (101). Literatür bulgularına rağmen çalışmamızda BAT pozitif hastalarda NLR, PLR ve SII'da anlamlı bir fark bulunmaması, yüksek olasılıkla BAT pozitif gruptaki ($n=5$) hasta sayısının, istatistiksel anlamlılığa ulaşmak için yetersiz kalmasından kaynaklı olabilir. Bu indekslerin biyolojik geçerliliğini destekleyen ek bir bulgu ise, NLR, SII, SIRI ve PIV ortalama düzeylerinin kontrol altında olmayan ÜKT (<12) grubunda daha yüksek olarak gözlemlenmesidir. Bu bulgu, indekslerin kohortun genelinde hastalık aktivitesini doğru yönde yansıtmaya yeteneğine sahip olduğunu doğrulamaktadır. Bu, NLR ve SII'daki anlamsızlığın metodolojik bir kısıtlamadan (küçük örneklem) kaynaklandığı, biyolojik bir yanılığın olmadığı argümanını güçlendirir.

Akut Faz belirteçleri ve lökosit sayımları açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,5$). Ancak, BAT pozitif olan bireylerde semptom başlama yaşı, WBC, ANS, CRP, C3 ve PIV düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, BAT pozitif fenotipin altta yatan sistemik inflamatuvar yükünü yansıtmaktadır. Literatürde, KSÜ hastalarında CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve bunun hastalık şiddetiyle korele olduğu yaygın olarak rapor edilmiştir. Maouia ve ark. (102) tarafından yapılan bir çalışmada, Kronik Spontan Ürtiker hastalarında tanıda CRP düzeyleri ile ÜAS arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu ($r=0,3$, $p=0,011$) tespit edilmiştir. Bu doğrusal ilişki, CRP'nin klinik takipte ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak dikkate alınması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır (102). Çalışmamızda gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p > 0,5$) bulunmamasına rağmen, BAT pozitif bireylerde CRP, C3 daha yüksek olma eğilimi gözlemlenmiştir. İstatistiksel anlamlılığın olmaması, çalışmamızın örneklem büyüklüğünden kaynaklanan metodolojik bir sınırlılık olabilir.

Bu istatistiksel kısıtlılığın üstesinden gelmek ve bazofil aktivasyonunun sistemik inflamasyon üzerindeki etkisini daha geniş bir spektrumda incelemek amacıyla, kohortun kendi BAT sonuçlarının median değeri olan %2,3 kullanılarak hastalar “düşük reaktivite” ($< \%2,3$, $n=13$) ve “yüksek reaktivite” ($\geq \%2,3$, $n=17$) olarak yeniden gruplandırılmıştır. Bu metodolojik yaklaşım, bazofil aktivasyonunun dikotom bir durumdan ziyade, sistemik inflamasyonla doğrusal olarak korele olan sürekli bir biyolojik yük (reaktivite yükü) olduğunu varsaymıştır. Bu medyan eşiği, standart pozitiflik sınırının altında kalan ancak sistemik inflamasyonu tetikleyecek kadar önemli bazofil reaktivitesine sahip daha geniş bir hasta grubunu tanımlayarak, istatistiksel gücü artırmış ve verileri daha hassas bir şekilde değerlendirilmesini sağlamıştır.

BAT median $\geq \%2,3$ grubunda, akut faz reaktanlarından CRP düzeylerinin ($p=0,008$) ve kompleman sisteminin temel bileşeni olan C3 düzeylerinin ($p=0,033$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir. CRP ve C3’ün bu eş zamanlı yüksekliği, otoimmün KSÜ’nün patofizyolojisindeki Tip IIb mekanizması için güçlü bir kanıt sunmaktadır (6, 62, 63). Otoantikorların (IgG) FcεRI’ye bağlanarak kompleman kaskadını aktive etmesi (C3 aktivasyonu) ve sonuçta üretilen C5a gibi anafilatoksinlerin mast hücrelerini doğrudan uyarak histamin salınımını artırması, kronik inflamasyonun ve yüksek CRP seviyelerinin biyolojik temelini oluşturur. Bu bulgular, bazofil reaktivitesinin sadece IgE sinyal yollarını değil, aynı zamanda sistemik bir tetikleyici olan kompleman sistemini de mobilize ettiğini ve bunun sistemik inflamatuvar yükü artırdığını ortaya koymaktadır.

Median eşiği temelli gruplandırma, standart BAT pozitifliğinde anlamsız kalan hematolojik inflamasyon indekslerinde de anlamlı sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. BAT median $\geq \%2,3$ grubunda NLR ($p=0,042$), PLR ($p=0,024$) ve SII ($p=0,046$) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar, NLR, PLR ve SII'nin KSÜ'de kroniklik, şiddet ve prognoz ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren literatür bulgularıyla uyum içindedir. Pediyatrik akut spontan ürtiker hastalarında yapılan bir çalışmada, NLR ($p=0,029$) ve SII'nin ($p=0,011$), hastalığın kronik ürtikere ilerlemesini öngörmede anlamlı derecede yüksek olduğunu göstererek kronikleşme süreçleriyle olan güçlü ilişkiyi desteklemektedir (78). Öte yandan, bu indekslerin klinik uygulamadaki potansiyel sınırlarına işaret eden çalışmalar da mevcuttur; omalizumab (OMA) tedavisi alan KSÜ hastalarında yapılan bir araştırmada, NLR, PLR ve SII'nin OMA tedavisine verilen yanıtı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olduğunu doğrulamamıştır (83). Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada elde edilen anlamlı veriler, KSÜ'de bu hematolojik inflamasyon indekslerinin yüksek seyrettiğini ortaya koymakla birlikte, takip süresinin kısalığı ve tedavi takibi yapılmaması sebebiyle, hastalık süreci ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi mümkün olmamıştır.

Çalışmanın bazı parametrelerinde ise istatistiksel anlamlılık saptanmamış, ancak biyolojik bir eğilim gözlemlenmiştir. Örneğin, BAT median %2,3 grupları arasında ÜAS7 skorlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,223$). Bu durum, medianın biyolojik reaktiviteyi yakalamada başarılı olmasına rağmen, klinik şiddeti tanımlamada mutlak pozitiflik ($>5\%$) kadar ayırıştırıcı olmadığına işaret edebilir. Başka bir deyişle, düşük düzeyli bazofil reaktivitesi (örneğin %2,3 ile %4,9 arası), laboratuvar testlerinde sistemik inflamasyonu artırırken, hastanın subjektif olarak skorladığı semptom şiddetini her zaman katlanarak artırmamaktadır. Benzer şekilde, SIRI ($p=0,077$) ve PIV ($p=0,144$) düzeyleri, BAT median $\geq 2,3$ grubunda yüksek olma eğilimi göstermiş, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Bu bulgular, SIRI ve PIV'deki anlamsızlığa mevcut örneklem büyüklüğünün istatistiksel gücü sınırladığını düşündürmektedir.

Kronik Spontan Ürtiker patogeneğinde otoimmün mekanizmaların aydınlatılması ve hastalığın alt tipinin belirlenmesi, tedavi başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, çalışmamız Bazofil Aktivasyon Testi'nin, özgüllük ve duyarlılık açısından OSDT gibi daha eski ve subjektif yöntemlere kıyasla daha üstün bir belirteç olduğunu düşündüren olumlu bulgular sunmaktadır. BAT, in vitro koşullarda bazofillerin spesifik aktivasyonunu göstererek, özellikle otoimmün KSÜ

tanısında objektif bir yaklaşım sunmaktadır. Ayrıca, Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) ve Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) gibi kolay ulaşılabilir hematolojik inflamasyon parametreleri ile KSÜ aktivitesi ve şiddeti arasında kurulan korelasyonlar, bu biyobelirteçlerin klinik pratik için potansiyelini göstermektedir. Ancak, çalışmamızın sınırlı örneklem genişliği, bu parametrelerin BAT pozitif alt gruptaki rolünü kesin olarak kanıtlamayı güçleştirmiştir. Gelecek çalışmaların, bu öncü bulguların klinik tanı ve tedavi takibine entegre edilebilmesi için daha büyük örneklem gruplarında, çok merkezli çalışmalar yürütülmesine ihtiyaç vardır. Özellikle pediatrik kronik spontan ürtikerde otoimmün alt tipin belirlenmesi ve BAT'ın tanısallığı, son yıllarda yeni yeni önem kazanmakta olup, bu alandaki bilgi birikiminin artırılması ve BAT'ın klinik kılavuzlara dahil edilmesi için daha kapsamlı araştırmalar geliştirilmelidir.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışma popülasyonunda anjiyoödem sıklığı (%50), literatürde bildirilen oranların belirgin şekilde üzerinde saptanmıştır.
- 2) Hastaların büyük bir kısmında şikayetlerin şiddetlenmesine yol açan başlıca faktörler; sıcaklık artışı (%55,2), cilt kaşıma/dermografizm (%41,4) ve heyecan/stres (%34,5) olmuştur.
- 3) Hastaların üçte birinde (%33,3) şikayetlerin bir enfeksiyon sonrası başladığı gözlemlenmiştir.
- 4) Katkı maddeli ürün tüketiminin yüksek oranda (%90) olduğu saptanmasına rağmen, bu tüketim ile BAT pozitifliği veya hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- 5) Dolaşımdaki fonksiyonel otoantikor varlığını gösteren BAT pozitifliği (%16,7), ÜAS7 ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0,022$). BAT pozitif bireylerin ÜAS7 ortalaması ($37,80 \pm 3,83$), BAT negatif bireylerin ortalamasından ($28,30 \pm 8,82$) anlamlı şekilde yüksek olup, bu durum otoimmün mekanizmaların pediatrik KSÜ’de daha şiddetli bir klinik fenotipe yol açtığını desteklemektedir.
- 6) BAT pozitifliğinin, SİRİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p = 0,038$). Pozitif grupta SİRİ ortalaması ($1,44 \pm 0,55$) daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, mast hücresi/bazofil reaktivitesinin sadece lokal bir reaksiyon olmayıp, belirgin bir sistemik inflamatuvar yanıtı tetiklediğini göstermektedir.
- 7) Tüm kohortun BAT sonuçlarının median değeri $\geq 2,3$ (Yüksek Reaktivite Grubu) kullanılarak yapılan gruplandırmada;
 - CRP düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,008$).
 - Kompleman sistemi bileşeni olan C3 düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,033$). Bu bulgu, otoimmün KSÜ’nün

patofizyolojisindeki Tip IIb kompleman aktivasyonu mekanizması için güçlü kanıt sunmaktadır.

- NLR düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,042$).
- PLR düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,024$).
- SII düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p= 0,046$).

8) İndirekt BAT pozitiflik oranı (%16,7), Otolog Serum Deri Testi pozitiflik oranından (%10) daha yüksek saptanmıştır. Bu durum, BAT'ın otoimmün alt tipi belirlemede OSDT'ye göre daha avantajlı ve uygulanabilir bir tanı aracı olabileceği görüşünü desteklemektedir.

9) NLR, PLR ve SII'nin mutlak BAT pozitifliği ($>\%5$) ile anlamlı fark yaratmaması, düşük örneklem büyüklüğünden kaynaklanan bir Tip II hata olarak değerlendirilmiş, ancak median eşiği ($\geq\%2,3$) ile anlamlı sonuçlar elde edilmesi, bu indekslerin biyolojik olarak geçerli olduğunu ve sistemik inflamatuvar yükü yansıttığını düşündürmektedir.

10) Bu sonuçlar, indirekt BAT'ın pediatrik KSÜ'de otoimmün alt tipi ve bu alt tipin getirdiği daha şiddetli sistemik inflamatuvar yükü saptamada değerli bir in vitro biyobelirteç olarak potansiyel taşıdığını göstermektedir.

7. ÖZET

KRONİK SPONTAN ÜRTİKER'DE BAZOFİL AKTİVASYON TESTİ

Kronik spontan ürtiker (KSÜ), çocuklarda etiyolojisi karmaşık olabilen ve yaşam kalitesini etkileyen bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, pediatrik KSÜ hastalarında in-vitro bir yöntem olan indirekt Bazofil Aktivasyon Testi'nin (BAT) klinik kullanılabilirliğini değerlendirmek; test sonuçlarının Otolog Serum Deri Testi (OSDT), hastalık aktivitesi (ÜAS7) ve hematolojik inflamasyon parametreleri (NLR, PLR, SII, SIRI, PIV) ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Anabilim Dalı'na Ağustos 2022 ile Ocak 2025 tarihleri arasında başvuran 30 kronik spontan ürtiker tanılı pediatrik hasta (0-18 yaş) dahil edilmiştir. Hastalara indirekt BAT ve OSDT uygulanmış, hastalık şiddeti ÜAS7 ile belirlenmiş ve hemogram parametrelerinden inflamasyon indeksleri hesaplanmıştır. İndirekt BAT, hastaların serumlarının sağlıklı bir donörden alınan bazofiller ile inkübasyonu sonrasında, bazofil yüzeyindeki CD63 ve CD203c gibi aktivasyon belirteçlerinin akım sitometri yöntemiyle ölçülmesiyle elde edilmiştir.

Çalışma grubunda BAT pozitifliği %16,7, OSDT pozitifliği %10 olarak saptanmıştır. BAT sonucu pozitif ve negatif olan gruplar karşılaştırıldığında; BAT pozitif bireylerde ÜAS7 skorları ($p=0,022$) ve SIRI düzeyleri ($p=0,038$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, tüm kohortun BAT median değeri (%2,3) esas alınarak yapılan gruplandırmada; "yüksek reaktivite" ($\geq\%2,3$) gösteren grupta CRP ($p=0,008$), C3 ($p=0,033$), NLR ($p=0,042$), PLR ($p=0,024$) ve SII ($p=0,046$) düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamız, indirekt BAT pozitifliğinin pediatrik KSÜ'de daha şiddetli hastalık aktivitesi ve artmış sistemik inflamasyon yükü ile ilişkili olduğunu göstermektedir. BAT, özellikle otoimmün alt tipin belirlenmesinde OSDT'ye kıyasla daha objektif bir belirteç potansiyeli taşımaktadır. Ancak, bu parametrelerin

tanısal ve prognostik değerin kesin olarak belirlenebilmesi için çok merkezli ve daha geniş hasta gruplarını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelime: Kronik Spontan Ürtiker, Bazofil Aktivasyon Testi, Otolog Serum Deri Testi, ÜAS7, Hematolojik İnflamasyon Parametreleri



8. ABSTRACT

BASOPHIL ACTIVATION TEST IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a condition in children characterized by a potentially complex etiology and a significant impact on quality of life. The objective of this study was to evaluate the clinical utility of the indirect Basophil Activation Test (BAT), an in vitro method, in pediatric CSU patients and to investigate the association of test results with the Autologous Serum Skin Test (ASST), disease activity (UAS7), and hematological inflammation parameters (NLR, PLR, SII, SIRI, PIV).

The study included 30 pediatric patients (aged 0-18 years) diagnosed with chronic spontaneous urticaria who presented to the Department of Pediatric Allergy and Immunology at Akdeniz University Faculty of Medicine between August 2022 and January 2025. Indirect BAT and ASST were performed on the patients; disease severity was assessed using the Urticaria Activity Score 7 (UAS7), and inflammation indices were calculated from complete blood count parameters. Indirect BAT results were obtained by measuring surface activation markers, such as CD63 and CD203c, via flow cytometry following the incubation of patient sera with basophils obtained from a healthy donor.

In the study cohort, BAT positivity was found to be 16.7%, and ASST positivity was 10%. When comparing BAT-positive and BAT-negative groups, UAS7 scores ($p=0.022$) and SIRI levels ($p=0.038$) were found to be statistically significantly higher in BAT-positive individuals. Furthermore, when stratified based on the median BAT value (2.3%) of the entire cohort, the group exhibiting “high reactivity” ($\geq 2.3\%$) demonstrated significantly elevated levels of CRP ($p=0.008$), C3 ($p=0.033$), NLR ($p=0.042$), PLR ($p=0.024$), and SII ($p=0.046$).

Our study indicates that indirect BAT positivity in pediatric CSU is associated with more severe disease activity and an increased systemic inflammatory burden. BAT holds potential as a more objective marker compared to ASST, particularly in identifying the autoimmune subtype. However, further multicenter studies involving larger patient cohorts are required to definitively establish the diagnostic and prognostic value of these parameters.

Keywords: Chronic Spontaneous Urticaria, Basophil Activation Test, Autologous Serum Skin Test, UAS7, Hematological Inflammation Parameters.



9. KAYNAKLAR

1. Bernstein JA, Ziaie N, Criado R, Criado PR, Rea S, Davis M. Chronic Urticaria and Angioedema: Masqueraders and Misdiagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Aug;11(8):2251–63.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Jul 1; 73(7):1393–414.
3. Santa C, Valente CL, Mesquita M, Lopes J, Cardoso I, Rodrigues J, et al. Acute urticaria in children: from pediatric Emergency Department to allergology consultation at a Central Hospital. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022 Jul 1;54(4):168–74.
4. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunol*. 2008 Jul 11;153(2):151–61.
5. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: Etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011 Sep;156(2):224–30.
6. Kaplan A, Lebwohl M, Giménez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023 Feb 7;78(2):389–401.
7. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Nov 1;70(11):1393–405.
8. D’Auria E, De Amici M, Licari A, Caimmi S, Mantegazza C, Zuccotti GV, et al. Basophil activation test in children with autoimmune chronic spontaneous urticaria: Is it ready for clinical practice? *Immunobiology*. 2019 Jan 1;224(1):30–3.
9. Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children. Vol. 6, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2018. p. 1152–61.
10. Memon RJ, Tiwari V. Angioedema. *Urticaria and Angioedema: Second Edition*. 2023 Aug 8;133–47.
11. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Sep ;53(3):373–88.
12. Urticaria and Angioedema." Primary Care Dermatology Society, 24 Mayıs 2022, <https://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/urticaria-and-angioedema>.
13. Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. *Urticaria and Angioedema: Second Edition*. Urticaria and Angioedema: Second Edition. 2021 Jan 1;1–251.

14. Peck G, Hashim MJ, Shaughnessy C, Muddasani S, Elsayed NA, Fleischer AB. Global epidemiology of urticaria: Increasing burden among children, females and low-income regions. *Acta Derm Venereol*. 2021 Apr 1;101(4).
15. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Feb 1;75(2):423–32.
16. Li J, Mao D, Liu S, Liu P, Tian J, Xue C, et al. Epidemiology of urticaria in China: A population-based study. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Jun 5;135(11):1369–75.
17. Staubach P, Mann C, Peveling- Oberhag A, Lang BM, Augustin M, Hagenström K, et al. Epidemiology of urticaria in German children. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2021 Jul 1;19(7):1013–9.
18. Garde JM. Allergy in Patients Under Fourteen Years of Age in *Alergológica* 2005. Vol. 19, *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009.
19. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Mar 1;77(3):734–66.
20. Minasi D, Manti S, Chiera F, Licari A, Marseglia GL. Acute urticaria in the infant. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020 Nov 1;31(S26):49–51.
21. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C, et al. S3 Guideline Urticaria. Part 1: Classification and diagnosis of urticaria – German-language adaptation of the international S3 Guideline. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2023 Jan 1;21(1):81–93.
22. Santos AF, Shreffler WG. Road map for the clinical application of the basophil activation test in food allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017 Sep 1;47(9):1115–24.
23. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nature reviews. Disease primers*. 2022;8(1):61. Published 2022 Sep 15.
24. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: A screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology*. 1999; 140(3):446–52.
25. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Jun 1;71(6):780–802.
26. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clinical Autonomic Research*. 2018 Feb 1 ;28(1):103–13.
27. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel

- recommendations. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Dec;64(12):1715–21.
28. Pozderac I, Lugović-Mihić L, Artuković M, Stipić-Marković A, Kuna M, Ferček I. Chronic inducible urticaria: Classification and prominent features of physical and non-physical types. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2020;29(3):141–8.
 29. Mowad CM. Contact Dermatitis: Practice Gaps and Challenges. *Dermatol Clin*. 2016 Jul;34(3):263–7.
 30. Wassef, C., Laureano, A., & Schwartz, R. A. “Aquagenic Urticaria: A Perplexing Physical Phenomenon.” *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC* vol. 25,3 (2017): 234-237.
 31. Serdaroğlu ES, Engin B, Kutlubay Z, Kevser T, Muazzez U, Oba Ç, et al. iuc-universitypress.org.
 32. Volonakis, M “Etiologic factors in childhood chronic urticaria.” *Annals of allergy* vol. 69,1 (1992): 61-5.
 33. Yilmaz EA, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Mar 1;38(2):136–42.
 34. Wang J, Sampson HA. Food allergy. Vol. 121, *Journal of Clinical Investigation*. 2011. p. 827–35.
 35. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Sep;120(3):638–46.
 36. Calvani M, Anania C, Caffarelli C, Martelli A, Giudice MM Del, Cravidi C, et al. Food allergy: An updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. Vol. 91, *Acta Biomedica*. Mattioli 1885; 2020. p. 1–17.
 37. Özçeker D. Diagnostic Approach to Urticaria and Angioedema in Children. *The Journal of Child*. 2018;
 38. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: A prospective trial. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Jan;65(1):78–83.
 39. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Aug 1;136(2):245–51.
 40. Porebski G, Kwiecien K, Pawica M, Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol*. 2018 Dec 20;9.
 41. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. *Turkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arsivi*. 2016;50(3):82–98.
 42. Mathelier-Fusade P. Drug-Induced Urticarias. Vol. 30, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2006.

43. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003 May 1;111(5):1095–8.
44. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 May;129(5):1307–13.
45. Kolkhir P, Kovalkova E, Chernov A, Danilycheva I, Krause K, Sauer M, et al. Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021 Nov 1;9(11):4138-4146.e8.
46. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The Etiology of Different Forms of Urticaria in Childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004 Mar;21(2):102–8.
47. Kulthanan K, Chiawsirikajorn Y, Jiamton S. Acute Urticaria: Etiologies, Clinical Course and Quality of Life. Vol. 26, *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY*. 2008.
48. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, Chang YJ, Wu HP. First Attack of Acute Urticaria in Pediatric Emergency Department. *Pediatr Neonatol*. 2008 Jun;49(3):58–64.
49. Kocatürk E, Muñoz M, Elieh-Ali-Komi D, Criado PR, Peter J, Kolkhir P, et al. How Infection and Vaccination Are Linked to Acute and Chronic Urticaria: A Special Focus on COVID-19. Vol. 15, *Viruses*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
50. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Jan;127(1):218–22.
51. Wu CC, Kuo HC, Yu HR, Wang L, Yang KD. Association of acute urticaria with *Mycoplasma pneumoniae* infection in hospitalized children. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2009;103(2):134–9.
52. Shah KN, Honig PJ, Yan AC. “Urticaria multiforme”: A case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. Vol. 119, *Pediatrics*. 2007.
53. Panda M, Agarwal A, Hassanandani T. Dermatological Manifestations of COVID-19 in Children. Vol. 393, *INDIAN PEDIATRICS*. 2022.
54. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016 Jan 1;37(1):18–22.
55. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: Evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. Vol. 10, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010. p. 362–9.
56. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. Vol. 8, *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015.
57. Di Campli, C., Gasbarrini, A., Nucera, E., Franceschi, F., Ojetti, V., Sanz Torre, E., Schiavino, D., Pola, P., Patriarca, G., & Gasbarrini, G.

- “Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria.” *Digestive diseases and sciences* vol. 43,6 (1998): 1226-9.
58. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. Vol. 35, *Allergy and Asthma Proceedings*. OceanSide Publications Inc.; 2014. p. 295–302.
 59. Kozel MMA, Bossuyt PMM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Mar 1 ;48(3):409–16.
 60. Oliver ET, Saini SS. Chronic Spontaneous Urticaria: Etiology and Pathogenesis. Vol. 44, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2024. p. 421–38.
 61. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018 Mar 1;282(1):232–47.
 62. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
 63. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. Vol. 149, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Inc.; 2022. p. 1819–31.
 64. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):47–62.
 65. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G, et al. Management of chronic urticaria in children: A clinical guideline. Vol. 45, *Italian Journal of Pediatrics*. BioMed Central Ltd.; 2019.
 66. Keleş, Şennur. "Çocukluk Çağında Kronik Ürtiker." *Çocukluk Çağında Alerjik Cilt Hastalıkları ve Karşılaşılan Sorunlar*, editör Serap Özmen, 1. Baskı, Türkiye Klinikleri, 2022, ss. 57-62.
 67. Sekerel BE, Ilgun Gurel D, Sahiner UM, Soyer O, Kocaturk E. The many faces of pediatric urticaria. Vol. 4, *Frontiers in Allergy*. Frontiers Media SA; 2023.
 68. Khan, David A. "Urticaria and Angioedema." *Nelson Textbook of Pediatrics*, Volume 1. 2024. P. 1426
 69. Rauber MM, Pickert J, Holiangu L, Möbs C, Pfützner W. Functional and phenotypic analysis of basophils allows determining distinct subtypes in patients with chronic urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Dec 1;72(12):1904–11.
 70. Giulia D, Paola DF, Armando DL, Pasquale S, Domenico DB, Francesca D, et al. Applications of basophil activation test in paediatric allergic diseases. Vol. 17, *World Allergy Organization Journal*. Elsevier Inc.; 2024.
 71. Knol EF, Mul FPJ, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1991 Sep 1;88(3):328–38.
 72. Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. Vol. 76, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2420–32.

73. Chirumbolo S. Major pitfalls in BAT performance may be caused by gating protocols and CD63% cut off evaluation. Vol. 85, *Cytometry Part A*. Wiley-Liss Inc.; 2014. p. 382–5.
74. Bezing L, Vogt D, Melone A, Lartigue M, Giegelmann C, Schuster T, et al. Basophil activation test: How many basophils are enough? Vol. 80, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. John Wiley and Sons Inc; 2025. p. 351–3.
75. Bergmann MM, Santos AF. Basophil activation test in the food allergy clinic: its current use and future applications. *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd.; 2024.
76. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(5):1270-1277.e66.
77. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. *Turkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arsivi*. 2016;50(3):82–98.
78. Kocatepe G, Kaya MA, Bingol A, Uygun DFK. Is It Possible to Use Inflammatory Markers as Potential Biomarkers for Chronic Urticaria? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2024 Jun 1;37(2):47–50.
79. Weissmann S, Burrack N, Golan-Tripto I, Horev A. Increased Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Platelet–Lymphocyte Ratio in Chronic and Severe Urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2024;104.
80. Islam MM, Satıcı MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. Vol. 24, *Turkish Journal of Emergency Medicine*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2024. p. 8–19.
81. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2014;23(7):1204–12.
82. Fest J, Ruiter R, Mulder M, Groot Koerkamp B, Ikram MA, Stricker BH, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer—A population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):692–8.
83. Tarkowski B, Ławniczak J, Tomaszewska K, Kurowski M, Zalewska-Janowska A. Chronic Urticaria Treatment with Omalizumab—Verification of NLR, PLR, SII and SII as Biomarkers and Predictors of Treatment Efficacy. *J Clin Med*. 2023 Apr 1;12(7).
84. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016 Jul 15;122(14):2158–67.
85. Coşansu NC, Kara RÖ, Yaldiz M, Dikicier BS. New markers to predict the response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Ther*. 2022 Aug 1;35(8).

86. Zhang Y, Yue Y, Sun Z, Li P, Wang X, Cheng G, et al. Pan-immune-inflammation value and its association with all-cause and cause-specific mortality in the general population: a nationwide cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16.
87. Zhao W, Liao Q, Feng Y, Du F, Liang Z, Chen X, et al. Association of pan-immune inflammation value with mortality in patients with pulmonary embolism: a cohort study. *Sci Rep*. 2025 Dec 1;15(1).
88. Erdal H, Gunaydin FE. Are pan-immune inflammation-value, systemic inflammatory response index clinically useful to predict in patients with chronic spontaneous urticaria? *Annals of Clinical and Analytical Medicine*. 2023;14(10).
89. Ghosh SK, Ghosh S. Autologous serum skin test. *Indian J Dermatol*. 2009 Jan 1;54(1):86–7.
90. Duman MA, Duman H, Topal İO, Selçuk Duru HN. A Retrospective Evaluation of Mean Platelet Volume and the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Children with Chronic Urticaria. *The Journal of Pediatric Research*. 2019 Oct 16;6(3):192–6.
91. Barzilai A, Baum A, Ben-Shoshan M, Tzanani I, Hakrrouch R, Coster D, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of Adult and Pediatric Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *J Clin Med*. 2023 Dec 1;12(23).
92. Chang J, Cattelan L, Ben-Shoshan M, Le M, Netchiporouk E. Management of pediatric chronic spontaneous urticaria: A review of current evidence and guidelines. Vol. 14, *Journal of Asthma and Allergy*. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 187–99.
93. Moñino-Romero S, Hackler Y, Okas TL, Grekowitz EM, Fluhr JW, Hultsch V, et al. Positive Basophil Tests Are Linked to High Disease Activity and Other Features of Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023 Aug 1;11(8):2411–6.
94. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, Mojal S, Pujol RM, Giménez-Arnau A. Basophil activation test identifies the patients with chronic spontaneous urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis*. 2016 Dec 1;4(4):441–5.
95. Robson M, Bernstein JS, Bernstein JA. Chronic Urticaria in Special Populations: Pediatric, Pregnancy, and the Elderly. Vol. 44, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2024. p. 469–81.
96. Caffarelli C, Duse M, Martelli A, Calvani M, Cardinale F, Chiappini E, et al. Urticaria in childhood. Vol. 91, *Acta Biomedica*. Mattioli 1885; 2020. p. 1–4.
97. Lachover-Roth I, Rabie A, Cohen-Engler A, Rosman Y, Meir-Shafir K, Confino-Cohen R. Chronic urticaria in children – New insights from a large cohort. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2021 Jul 1;32(5):999–1005.
98. Duda KM, Wedi B. Biologic therapy for chronic spontaneous urticaria in pediatrics and adolescents: current landscape, challenges, and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. 2024;24(5):383–8.
99. Kapat A, Murmu R, Mandal S, Biswas K, Sarma N, Bala AK. Effect of Dietary Intervention in Paediatric Patients with Chronic Spontaneous

- Urticaria: Open Labelled Randomised Controlled Trial. *Maedica - A Journal of Clinical Medicine*. 2025 Mar 15;20(2).
100. Marcelino J, Baumann K, Skov PS, Pereira Santos MC, Wyroslak I, Scheffel J, et al. What Basophil Testing Tells Us About CSU Patients – Results of the CORSA Study. *Front Immunol*. 2021 Sep 28;12.
 101. Qiu X, Ran Q, Pan J, Tan G. Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Biomarker of Response to H1-Antihistamine Therapy in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Indian J Dermatol*. 2024;69(5):367–70.
 102. Maouia A, Youssef M, Leban N, Ben Chibani J, Helal AN, Kassab A. CRP relevance in clinical assessment of chronic spontaneous urticaria Tunisian patients. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017 Oct 2;36(4):387–92.



10.EKLER

Ek 1. Kronik Spontan Ürtiker’de Bazofil Aktivasyon Testi Veri Formu

Hasta Numarası	Başvuru tarihi:
Dosya No:	Doğum tarihi:
Cins: 1) Kız 2) Erkek	Tel:
Semptom süresi:ay/yıl	Semptom başlama yaşı:ay/yıl
Kızarıklık ataklarınız ne kadar sıklıkla oluyor? ☐ Devamlı ☐ Günlük ☐ Haftalık ☐ Aylık ☐ Diğer (belirtiniz).....	
Her bir kabarıklığınız ne kadar sürede kayboluyor? ☐ <1 saat ☐ 1-24 saat ☐ ≥25 saat	
Kabarıklıklarınız kaybolurken iz veya leke bırakıyor mu? ☐ Hayır ☐ Evet	
Kızarıklık/kabarıklıklarınızın olduğu yerleri belirtiniz? ☐ Kaşınıyor ☐ Ağrıyor	
Dudaklarınız, göz kapaklarınız, avuç içi ve ayak tabanlarınızda şişme oluyor mu? ☐ Hayır ☐ Evet	
Döküntülerinizle beraber ateşiniz, karın ağrılarınız ve eklem ağrılarınız oluyor mu? ☐ Hayır ☐ Evet	
Kızarıklık/kabarıklıklarınız nerede ve ne zaman sıklaşır? ☐ Evin içinde ☐ Evin dışında ☐ Okulda/İşte ☐ Hafta içi ☐ Hafta sonu ☐ Tatilde	

Şikayetleriniz şunlardan sonra mı başladı? ☐ Enfeksiyon ☐ Kontrast madde/anestezik kullanımı (adı?.....) ☐ İlaç alımı (adı?:.....) ☐ Aşılama ☐ Enjeksiyon ☐ Diğer (belirtiniz).....	
Sizce şikayetleriniz aşağıdakilerden herhangi birisi ile ilişkili mi? ☐ Deriyi kaşıma ☐ Sıkı kıyafet ☐ Sürtünme ☐ Bir yere yaslanma ☐ Uzun süre oturma ☐ Uzun süre yürüme ☐ Bisiklet kullanma ☐ Ağır yük taşıma ☐ Titreşim ☐ Soğuğa maruziyet (kar, rüzgar, yağmur, su, duş, deniz, havuz, dondurma, buzlu içecekler) ☐ Sıcığa maruziyet (banyo, sauna, hamam vs.) ☐ Su ile temas (ısıdan bağımsız) ☐ Fiziksel egzersiz, spor ☐ Baharatlı veya sıcak içecek/yiyecek ☐ Heyecan, korku, stres ☐ Terleme ☐ Güneşe maruziyet ☐ Lastik materyallerle temas (eldiven, prezervatif vs.) ☐ Sigara	
Şikayetleriniz bazı yiyeceklerin tüketimi ile artıyor mu? (Balık, çilek, muz, fıstık, fındık, kabuklu deniz ürünleri, soya, peynir, alkol, çikolata, yumurta, süt ürünleri, dondurma, konserveler (dondurulmuş yiyecekler, şarküteri (et ürünleri), hazır gıdalar, içecekler, yapay tatlandırıcılar) ☐ Hayır ☐ Evet (belirtiniz..... .)	
Son bir yıl içinde kızarıklık/kabarıklıklar için kullanılan ilaçlar?:	
Son bir yıl içinde kullandığınız tüm ilaçları, varsa aşılammaları yazınız (tansiyon ilacı, aspirin, antibiyotik, vitamin, doğum kontrol hapi, psikiyatri ilaçları, bitkisel ilaçlar ve çaylar, uyku hapları, romatizma ilaçları, ağrı kesiciler, mide barsak ve grip ilaçları):.....	
Ek Atopik Hastalıklar: 1) ☐ yok 2) ☐ var Var ise?: 1) ☐ Atopik Dermatit 2) ☐ Besin alerjisi 3) ☐ Alerjik rinit/konjonktivit 4) ☐ Astım	
Ek Kronik Hastalık:	
Düzenli kullandığı ilaç: 1)..... 2)..... 3)..... 4)..... 5).....	
Anne atopi: 1) ☐ yok 2) ☐ var (.....)	Baba atopi: ☐ yok ☐ var (.....)

Kardeş: ☐ yok ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ ≥ 4	Kardeş atopi: ☐ yok ☐ var (.....)
Yaşadığı yer: ☐ İl ☐ İlçe/Kasaba ☐ Köy Evde hayvan : ☐ 1. Kuş ☐ 2. Kedi ☐ 3. Köpek ☐ 4. Hamster ☐ 5. Diğer (belirtiniz:.....)	
Katkı maddeli gıda tüketimi: 1) ☐ Yok 2) ☐ Var Var ise?: ☐ 1. Hergün ☐ 2. Haftada 3-4gün ☐ 3. Haftada 1-2gün ☐ 4. İki haftada 1gün ☐ 5. Ayda 1gün	
Ürtiker Aktivite Skoru7 (ÜAS7):/hafta	
Ürtiker Kontrol Testi: 1) ☐ 0-11 arası 2) ☐ ≥ 12	
Otolog Serum Testi: 1) ☐ Negatif 2) ☐ Pozitif (.....X.....mm)	
Laboratuvar: ☐ Total IgE:.....kU/L ☐ Beyaz küre...../mm ³ ☐ Absolü eozinofil sayısı:...../mm ³ ☐ Absolü nötrofil sayısı:...../mm ³ ☐ Absolü bazofil sayısı:...../mm ³ ☐ Absolü lenfosit sayısı:...../mm ³ ☐ Spesifik IgE : ☐ Mikst besin panel:.....kU/L ☐ Mikst solunum panel:.....kIU/L ☐ Deri prick testi: ☐ Ot.....mm ☐ Ot/tahıl.....mm ☐ Çavdar.....mm ☐ Yabani ot.....mm ☐ Ağaç mix I.....mm ☐ Ağaç mix II.....mm ☐ Olea.....mm ☐ Akasya.....mm ☐ Kedi.....mm ☐ Köpek.....mm ☐ M.Kuşu.....mm ☐ Aspergillus.....mm ☐ Alternaria.....mm ☐ D.farinae.....mm ☐ D.pteronyssinus.....mm ☐ P.germanica.....mm Otoantikörler: ☐ ANA..... ☐ anti-dsDNA..... ☐ anti-hTG..... ☐ anti-TPO..... ☐ ANA..... ☐ ANA..... ☐ CRP:..... ☐ Sedim:..... ☐ Prokalsitonin..... ☐ C3..... ☐ C4..... ☐ ANA..... ☐ ANA.....	
Bazofil Aktivaston Testi: CD3:..... CD63:..... CD203c:..... CRTH2:.....	