



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KRONİK ÜRTİKER, ANAFİLAKSİ VE ANJİYOÖDEMDE FMF
MUTASYONU BİRLİKTELİĞİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. BÜŞRA DAŞTAN İNCE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KRONİK ÜRTİKER, ANAFİLAKSİ VE ANJİYOÖDEMDE FMF
MUTASYONU BİRLİKTELİĞİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra DAŞTAN İNCE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Alişan YILDIRAN

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda çok değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli tez hocam Prof. Dr. Alişan YILDIRAN'a,

Eğitim süreci boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e; hasta eğitimi konusunda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, iyi bir hekim olma yolunda bana yol gösteren Yenidoğan Yoğun Bakım Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Canan SEREN, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nazik YENER, Prof. Dr. Mustafa Ali AKIN, Prof. Dr. Şahin TAKÇI, Doç. Dr. Esra AKYÜZ ÖZKAN, Dr. Öğretim Üyesi Emine Hafize ERDENİZ, Dr. Öğretim Üyesi İrfan Oğuz ŞAHİN başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Bana her konuda destek olan Çocuk Yoğun Bakım yandal uzmanlarımız Dr. Hatice ALBAYRAK, Dr. Hatice Elif KINIK KAYA, Yenidoğan yandal uzmanlarımız Dr. Ümran YILDIRIM, Dr. Tural MAMMADALİYEV, Çocuk Gastroenteroloji uzmanlarımız Dr. İbrahim Ethem TAŞKAYA, Dr. Fatih SUNA, Dr. Can Barış AKER, Çocuk Hematoloji yandal uzmanımız Dr. Oğuz Salih DİNÇER, Çocuk Nöroloji uzmanımız Dr. Ünal AKÇA ve birlikte çalıştığım tüm yandal uzmanlarımıza,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım Emine İzgi SEZER AYAN, Handenur DEMİR KOCA, Ayşe GÜNERİ, Melis EYÜPOĞLU, Tuba KARACA, Şefika İBRAHİMLİ, Eda Nur İŞÇİMEN, Dilek BEKTAŞ, Pelin ÇELİK YAŞAR, Betül DEMİR AKYÜZ, Khuraman HEYDAROVA, Burak SARIAYDIN, Ahmad Farid NAZARİ ve desteğini hiçbir zaman unutmayacağım Alev Cansu CERTEL başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hastanemizin tüm hemşire ve personellerine,

Tez hazırlama aşamasında, asistanlık dönemimde ve tüm hayatımda her daim yanımda olan, en büyük mutluluğum ve şansım, hem eşim hem de meslektaşım olan Abdullah Mesud İNCE'ye,

Sevgi ve destekleri ile her daim yanımda olan canım annem Songül DAŞTAN, canım babam Musa DAŞTAN ve canım kardeşim M. Gökberk DAŞTAN'a, ayrıca yetişmemde emeği olan tüm insanlara,

Uzmanlık sürecinde hep yanımda olan ve bana destekleriyle her zaman güç veren
ikinci annem Ümran İNCE ve ikinci babam Hüseyin İNCE'ye,

Ve belki de bu dönemde en çok zorlanan, varlığıyla bana güç ve umut veren biricik
oğlum Yavuz Selim'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Büşra DAŞTAN İNCE

Mart 2023



BEYAN

“Kronik Ürtiker, Anafilaksi Ve Anjiyoödemde FMF Mutasyonu Birlikteliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Büşra DAŞTAN İNCE

ÖZET

Amaç: Kronik ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi başta olmak üzere, allerjik ve immünolojik hastalıklarda otoinflamatuvar hastalık birlikteliği görülebilmektedir. Bu çalışmamızda, kronik ürtiker, anjiyoödem ve anafilakside, ülkemizde ve dünyada en sık görülen otoinflamatuvar hastalık olan FMF mutasyon sıklığının bu klinik bulgularla ilişkisini ve immünsüpresif tedaviye cevabı değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: 01.01.2018-01.01.2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Allerji polikliniğinde kronik ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem tanıları ile takip edilen hastalar çalışmaya alındı. İmmünoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar kronik ürtiker ve anafilaksi/anjiyoödem olarak 2 grupta incelendi. Hastalar ayrıntılı incelendiğinde, bazı hastaların FMF mutasyonu dışında MTHFR mutasyonu olduğu görüldü. Hastalar genetik sonuçlarına göre FMF mutasyonu saptananlar, MTHFR mutasyonu saptananlar ve gen mutasyonu saptanmayanlar olarak 3 grupta karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 93 hasta dahil edildi. 41 (%44)'i kız, 52 (%56)'si erkekti. 32 (%34,5) hastada kronik ürtiker, 26 (%28) hastada anafilaksi, 15 (%16) hastada anjiyoödem, 20 (%21,5) hastada ise ikili veya üçlü tanı görüldü. 10 (%10,7) hastada anlamlı FMF mutasyonu, 9 (%9,6) hastada anlamlı MTHFR mutasyonu saptandı. 51 (%54,8) hastada gen mutasyonu saptanmadı. Anlamlı FMF mutasyonu olan hastaların 8 (%80)'inde kronik ürtiker, 1 (%10)'inde anafilaksi, 1 (%10)'inde anjiyoödem tanısı mevcuttu. Plazma C3 seviyesi, kronik ürtiker hastalarında, anafilaksi ve anjiyoödem hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,016$). Anlamlı FMF mutasyonu olan grupta FMF/romatolojik semptomlar daha fazla görüldü ($p=0,006$). Hastaların 19 (%20,4)'u kolşisin tedavisi, 11 (%12)'i İVİG tedavisi aldı. 3 (%3) hasta hem İVİG hem kolşisin tedavisi aldı. Kolşisin tedavisi, kronik ürtiker hastalarında (14 hasta, %73,7) ve FMF mutasyonu olan hastalarda (7 hasta, %58,3) daha fazla idi ($p<0,05$). Anafilaksi/anjiyoödem hastalarında (10 hasta, %90,9) ise İVİG tedavisi daha fazla idi.

Tartışma ve Sonuç: Kronik ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem, her yaş grubunda görülebilen, otoinflamatuvar hastalıkların eşlik edebildiği allerjik ve immünolojik hastalık grubudur. Kolşisin ve İVİG, kronik ürtiker tanılı hastaların tedavisinde etkilidir.

Anahtar Sözcükler: Kronik Ürtiker, Anafilaksi, Anjiyoödem, FMF, Kolşisin, İViG, MTHFR



ABSTRACT

Aim: Autoinflammatory disease coexistence can be seen in allergic and immunological diseases, especially chronic urticaria, angioedema and anaphylaxis. In this study, we aimed to evaluate the relationship of the frequency of FMF mutation, which is the most common autoinflammatory disease in our country and in the world in chronic urticaria, angioedema and anaphylaxis, with these clinical findings and the response to immunosuppressive therapy.

Patients and Method: Patients who were followed up in the Pediatric Immunology-Allergy Outpatient Clinic of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine between 01.01.2018 and 01.01.2022 with the diagnosis of chronic urticaria, anaphylaxis and angioedema were included in the study. Patients receiving immunotherapy were not included to the study. The patients were evaluated in 2 groups as chronic urticaria versus anaphylaxis/angioedema. When the patients were examined in detail, it was observed that some patients had MTHFR mutations other than FMF mutations. Patients were compared according to their genetic results in 3 groups as those with FMF mutation, MTHFR mutation and no gene mutation.

Results: 93 patients were included in the study. 41 (44%) were girls and 52 (56%) were boys. Chronic urticaria was seen in 32 (34.5%) patients, anaphylaxis in 26 (28%) patients, angioedema in 15 (16%) patients, and dual or triple diagnosis in 20 (21.5%) patients. Significant FMF mutation was detected in 10 (10.7%) patients and significant MTHFR mutation was detected in 9 (9.6%) patients. No gene mutation was detected in 51 (54.8%) patients. Eight (80%) patients with significant FMF mutation had chronic urticaria, 1 (10%) had anaphylaxis, and 1 (10%) had angioedema. Plasma C3 level was significantly lower in patients with chronic urticaria compared to patients with anaphylaxis and angioedema ($p=0.016$). FMF/rheumatological symptoms were more common in the group with significant FMF mutation ($p=0.006$). 19 (20.4%) of the patients received colchicine treatment and 11 (12%) received IVIG treatment. 3 (3%) patients received both IVIG and colchicine treatment. Colchicine treatment was higher in patients with chronic urticaria (14 patients, 73.7%) and patients with FMF mutations (7 patients, 58.3%) ($p<0.05$). In anaphylaxis/angioedema patients (10 patients, 90.9%), IVIG treatment was more common.

Discussion and Conclusion: Chronic urticaria, anaphylaxis and angioedema are a group of allergic diseases that can be seen in all age groups and may be accompanied by autoinflammatory diseases. Colchicine and IVIG are effective drugs in the treatment of patients with chronic urticaria.

Keywords: Chronic Urticaria, Anaphylaxis, Angioedema, FMF, Colchicine, IVIG, MTHFR



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Etiyoloji	5
2.4. Sınıflandırma	8
2.5. Tedavi.....	10
2.6. Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean fever-FMF).....	14
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	19
3.1. Etik Kurul Onayı	19
3.2. Hastaların Seçimi	19
3.3. Tanımlar	19
3.4. Kullanılan Yöntemler	20
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	35
6.1. Sonuçlar.....	35
6.2. Öneriler.....	36
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ	: Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü
ANA	: Antinükleer Antikor
AÖ	: Anjiyoödem
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ASO	: Antistreptolizin-O
BAT	: Bazofil Aktivasyon Testi
C1	: Complement 1
C1-INH	: Complement 1-İnhibitör
C3	: Complement 3
C4	: Complement 4
CK	: Creatine Kinase
CRP	: C-reaktif Protein
DEHAB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DM	: Diyabetes Mellitus
DOCK-8	: Dedicator of Cytokinesis 8
DPT	: Deri Prick Testi
EAACI	: European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EAÖ	: Edinsel Anjiyoödem
ENDA	: European Network for Drug Allergy
EULAR	: The European Alliance of Associations for Rheumatology
FMF	: Familial Mediterranean Fever
HAÖ	: Herediter Anjiyoödem
HLA-B27	: Human Leukocyte Antigen B27
IgA	: Immunglobulin A
IgE	: Immunglobulin E
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
IUIS	: The International Union of Immunological Societies
IM	: Intramusküler
IV	: Intravenöz
İSPA	: İnek Sütü Protein Allerjisi
İVİG	: İntravenöz İmmünglobulin
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
KA EK	: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
KSÜ	: Kronik Spontan Ürtiker
KUÜ	: Kronik Uyarılabilir Ürtiker
KÜ	: Kronik Ürtiker
LDL	: Low Density Lipoprotein
MEFV	: Mediterranean Fever
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NSAİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

OMÜ	: Ondokuz Mayıs Üniversitesi
OSDT	: Otolog Serum Deri Testi
PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor
PEF	: Peak Expiratory Flow
PFAPA	: Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis
PG	: Prostaglandin
PİY	: Primer İmmün Yetmezlik
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SC	: Subcutan
SF	: Serum Fizyolojik
SICAM-1	: Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
ST4	: Serbest T4
TG	: Tiroglobulin
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
VUR	: Vezikoüreteral Reflü

TABLÖLAR

Tablo 1. Anafilaksi tanı kriterleri	4
Tablo 2. Anjiyoödem formlarının tanımlanmasında kullanılan laboratuvar testler	9
Tablo 3. Tanıların dağılımı.....	22
Tablo 4. Ek hastalıkların tanılarına göre dağılımı	23
Tablo 5. Bazı laboratuvar parametrelerinin tanı gruplarına göre değerlendirilmesi .	25
Tablo 6. Tanı gruplarına göre allerjik değerlendirme	25
Tablo 7. Tanı gruplarına göre klinik değerlendirme ve tedavi	26
Tablo 8. Anlamli FMF ve MTHFR mutasyonları	27
Tablo 9. Bazı laboratuvar parametrelerinin anlamli mutasyon gruplarına göre değerlendirilmesi.....	28
Tablo 10. Anlamli mutasyon gruplarına göre allerjik değerlendirme	29
Tablo 11. Anlamli mutasyon gruplarının klinik ve tedavi yönünden değerlendirilmesi.....	29
Tablo 12. İVİG tedavisi alan hastaların verileri	30
Tablo 13. Tanı grupları ve anlamli mutasyon gruplarının karşılaştırılması	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker, mukoza zarlarını ve dermisin üst tabakasını tutan, ayrıık veya birleşmiş eritematöz, kaşıntılı lezyonlardan oluşan heterojen bir hastalık grubu olarak kabul edilir. Dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkar ve yaklaşık 24 saat içerisinde bulgular düzelir. 6 haftadan kısa süren ürtiker atakları akut ürtiker, ≥ 6 hafta devam eden ürtiker atakları ise kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanır (1). Kronik ürtikerin önemli bir kısmında neden saptanamaz ve bu gruba kronik idiyopatik ya da kronik spontan ürtiker (KSÜ) adı verilir. KSÜ, KÜ'nün büyük bir grubunu oluşturmaktadır (2). Kronik ürtikerde ve anjiyoödemde nedenin bulunması ve bunun ortadan kaldırılması önemlidir. KÜ'de fiziksel uyarıcılar, NSAİ ilaçlar ve aspirin başta olmak üzere bazı ilaçlar, besinler ve stres gibi uyarıcılardan uzak durulması gerekmektedir. Anjiyoödem (AÖ), mukozal veya submukozal dokuların damar geçirgenliğinin artmasına sekonder ödeme neden olan vasküler bir reaksiyondur (3). Ürtiker, vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. AÖ çoğunlukla dudak, yüz, dil ve larinkste görülmekle birlikte, alt ve üst ekstremiteler, genital ve visseral organlarda da ortaya çıkabilir (4). Allerjik AÖ'de, antihistaminik, kortikosteroid ve epinefrinin kullanımı önerilmektedir. Tetikleyici allerjen ile temas sonrası aniden ortaya çıkan ciddi ve birçok sistemi tutan reaksiyon, anafilaksi olarak tanımlanır. Anafilaksi, sağlıklı kişileri de etkileyebilmekle birlikte tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir. Anafilaksi etkenleri yaş gruplarına göre genel olarak benzerdir. Tüm yaş gruplarında anafilaksi etkenleri arasında besinler ilk sırayı almaktadır. Besinleri, böcek ısırıkları ve ilaçlar takip eder. Anafilaksi, yaşamı tehdit edebilen, tedavisi acil bir durumdur. Anafilaksi ile karşılaşıldığında ilk olarak havayolu, solunum ve dolaşım sağlanmalı ve vakit kaybetmeden adrenalini uygulanmalıdır. Eş zamanlı olarak allerjene maruziyet hemen kesilmelidir. Anafilaksi tedavisindeki en etkili ilaç adrenalindir (5).

Allerjik hastalıklar, primer immün yetmezlik (PİY)'ler ile birlikte görülebilmektedir. Bazı PİY hastalıklarının takiplerinde besin allerjileri, astım, allerjik rinit, dermatit görülebilir. PİY'de immünglobulin uygulaması, yerine koyma tedavisi (400-1000 mg/kg) olarak IV/SC ve immünmodölatör tedavi (2 gr/kg) sadece intravenöz olarak iki farklı şekilde kullanılır. İVİG, aynı zamanda tedaviye dirençli ve ciddi kronik ürtiker (öz. solar ürtiker) vakalarında da alternatif tedavi ajanıdır (6).

Kronik spontan ürtiker hastaları arasında otoimmün hastalıkların prevalansının arttığı gösterilmiştir. En sık görülen otoimmün hastalık %9,8 sıklık ile otoimmün hipotiroididir. Diğer otoimmün hastalıklar arasında RA, SLE, Sjögren sendromu, çölyak hastalığı ve tip 1 DM yer alır (7).

Ailesel Akdeniz ateşi (Familial Mediterranean fever-FMF), tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile karakterize otozomal resesif geçen genetik bir hastalıktır. FMF, en sık görülen, tek gen mutasyonu bulunan otoinflamatuvar hastalıktır. 16. kromozomda bulunan MEFV gen mutasyonu mevcuttur. FMF en sık Türkler, Askenazi olmayan Yahudiler, Araplar, Ermeniler, Kuzey Afrika ve Doğu Akdeniz toplumlarında görülmektedir. Ülkemizde saptanan en sık rastlanan mutasyon M694V (%51,5), ikinci sırada ise M680I (%9,2) olarak belirtilmiştir (8). FMF semptomları, hastaların yarısında 5 yaşından önce başlar ve yaklaşık %90'ında 20 yaşına kadar gözlenir. FMF'de en sık görülen semptomlar; ateş, karın ağrısı, diyare, plörit ve artrittir. FMF'nin en iyi bilinen deri bulgusu ayak sırtı üzerinde erizipel benzeri deriden kabarık lezyonlardır. FMF ile ilişkili diğer spesifik olmayan deri belirtileri; ürtiker, anjiyoödem, dermografizm, Raynaud fenomeni, tekrarlayan aftöz stomatitler, yüz, gövde, avuç içi ve ayak tabanının diffüz eritemi, psöriazis ve eritema nodozumdur (9). FMF tanısını koyabilmek için altın standart bir laboratuvar veya görüntüleme yöntemi yoktur. Tanı; genetik, klinik ve kolşisin tedavisine yanıt ile konulur. Kolşisin, FMF tedavisinde kullanılan en temel ilaçtır. Kolşisin, FMF tanılı hastalarda atakların sıklığını ve şiddetini azaltmakta, amiloidoz gelişimini önlemektedir (10).

Allerjik hastalıklarda, otoimmün ve otoinflamatuvar hastalık birlikteliği görülmektedir. Bu çalışmamızda, kronik ürtiker, anjiyoödem ve anafilakside, ülkemizde ve dünyada en sık görülen otoinflamatuvar hastalık olan FMF mutasyon sıklığını ve detoksifikasyonun ana yolağı olan MTHFR mutasyonları ile karşılaştırmayı (11), bu klinik bulgularla ilişkisini ve immünsüpresif tedaviye cevabı değerlendirmeyi amaçladık. Literatürleri incelediğimizde, çalışmamız bu amaçla yapılan ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ürtiker, mukoza zarlarını ve dermisin üst tabakasını tutan, ayrıık veya birleşmiş eritematöz, kaşıntılı lezyonlardan oluşan heterojen bir hastalık grubu olarak kabul edilir. Dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkar ve yaklaşık 24 saat içerisinde bulgular düzelir. Ürtiker plağı 24 saat içerisinde sönerek kaybolmaktadır. Ürtiker atağı ise ürtiker plaklarının yenilerinin ortaya çıkmasıyla, günlerce hatta haftalarca devam edebilir. <6 hafta süren ürtiker atakları akut ürtiker, ≥6 hafta süren ürtiker atakları ise kronik ürtiker olarak tanımlanır. Yaşamları boyunca her beş insandan biri, en az bir kez ürtiker atağı geçirmektedir (1). Atopi görölme ihtimali, ürtiker öyküsü bulunan çocuklarda daha fazladır. Okul öncesi çocukları kapsayan bir çalışmada ürtiker sıklığı %6-7 arasında görölmekte iken, atopik dermatit tanılılarda bu sıklık %17'ye kadar yükselmektedir (12).

Akut ürtiker, en sık 40-50 yaş kadınlarda görölmektedir (13). Kronik ürtiker en sık 20-40 yaş ve kadınlarda görölür. Olguların yaklaşık 2/3'ünde KSÜ, 1/3'ünde kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ) görölmektedir (14).

Anjiyoödem, mukozal veya submukozal dokuların damar geçirgenliğinin artmasına sekonder ödeme neden olan vasküler bir reaksiyondur (3). Anjiyoödem, allerjik ve non-allerjik reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkar (15). Ürtiker, vücudun herhangi bir yerinde görülebilirken AÖ genel olarak dudak, yüz, dil ve larinkste görölmekle birlikte, ekstremiteler, genital ve visseral organlarda da ortaya çıkabilir. Mast hücrelerinden histamin salınır. Histamin 1 (H1) ve histamin 2 (H2) reseptörleri AÖ'ye sebep olur (4).

Ürtikeryal döküntüsü olan hastaların %40'ında ürtiker, %10'unda AÖ görölür (14). Ürtiker ve AÖ'nün birlikteliğı ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Tayland'da yapılan bir çalışmada, kronik ürtiker tanılı 94 çocukta ürtiker ve AÖ'nün birlikteliğı %51 iken (16), başka bir çalışmada ise hastaların %15'inde her ikisinin birlikte olduğı bulunmuştur (17). Akut ürtiker tanılı 1120 hasta ile yapılan bir çalışmada ise hastaların %8,8'inde ürtiker ve AÖ birlikteliğı bulunmaktadır (18).

Allergen etken ile temas sonrası birden ortaya çıkan ciddi, birçok sistemi etkileyebilen reaksiyon “anafilaksi” olarak tanımlanmaktadır. Anafilaksi allerjik ve non-allerjik

olarak ikiye ayrılır. Anafilakside deri, solunum, kalp-damar ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere tüm organ ve sistemler etkilenir. Anafilaksi tanısının konulabilmesi için tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler Tablo 1’de verilmiştir (19).

Tablo 1. Anafilaksi tanı kriterleri

Aşağıda belirtilen 3 kriterden herhangi biri mevcut ise anafilaksi tanısı kuvvetle muhtemeldir.
1) Ani başlangıçlı (dakikalar veya saatler içinde gelişen) deri, mukoza veya her ikisinin tutulumu (yaygın ürtiker, kaşıntı veya flushing, dudak, dil, uvulada şişme) ve ek olarak aşağıdakilerden en az bir tanesinin eşlik etmesi a) Solunum problemi (dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, PEF’te düşme, hipoksemi) b) Hipotansiyon veya hipotansiyona bağlı uç organ disfonksiyonunu gösteren bulgular (hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)
2) Hastanın muhtemel bir allerjen ile karşılaşmada dakikalar veya saatler sonra aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının gelişmesi: a) Deri ve/veya mukoza tutulumu (yaygın ürtiker, kaşıntı, flushing, dil, dudak, uvulada şişme) b) Solunum sıkıntısı (dispne, hışıltı, bronkospazm, stridor, PEF’te düşme, hipoksemi) c) Hipotansiyon veya ilişkili semptomlar (hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans) d) Persistan gastrointestinal semptomlar (kramp şeklinde karın ağrısı, kusma)
3) Hastanın daha önceden bilinen allerjen ile karşılaşmada dakikalar veya saatler içinde hipotansiyon gelişmesi: a) Süt çocukları ve çocuklar için: Yaşa göre düşük sistolik kan basıncı veya sistolik kan basıncında %30’dan fazla düşüş b) Yetişkinler için: Sistolik kan basıncının 90 mmHg’dan düşük olması veya kişinin bazal sistolik kan basıncının %30’dan fazla düşmesi

Anafilaksi, her yaş ve cinsiyetteki bireyi etkileyebilmektedir. Anafilaksi görülme oranı, hem sağlık çalışanları hem de hasta ve yakınları tarafından tanınmadığı için kesin olarak bilinmemektedir. Anafilaksi prevalansı binde 5 ila %2 arasında değişmektedir (20).

Ürtiker tek başına lokal yakınmalara neden olurken, anafilaksi gibi hayatı tehdit eden bir reaksiyonun belirtisi de olabilir. Özellikle soğuk ürtikeri bulunan hastaların anafilaksi geçirme riski artmıştır. KUÜ alt tiplerinden olan soğuk ürtikerde, soğuk maruziyeti sonucunda, deride kaşıntı ve kızarıklık, ardından yanma hissi, daha sonra ise ürtiker plağı ortaya çıkar. Soğuk ile temas eden cilt yüzeyi geniş olduğunda, yaygın ürtikeryal lezyonların yanında, yaşamı tehdit edebilen anafilaktik şok gelişebilir.

Şiddetli soğuk ürtiker reaksiyonunun en yaygın nedenlerinden biri soğuk suda yüzmektir. Yine soğuk gıdaların tüketilmesi sonucunda dudaklarda, farinkste, uvulada ödem meydana gelebilir (21).

2.2. Epidemiyoloji

Ürtiker konusundaki epidemiyolojik veriler, genetik, coğrafi ve ülkesel farklılıklar göstermektedir. Aynı zamanda bilimsel çalışmaların özellikleri, nitelikleri ve tanımlamaları (idiyopatik, fiziksel, uyarılabilir ürtiker vb.) da verilerin farklılık göstermesine neden olmaktadır. İnsanların yaklaşık %15-20'si, hayatlarının belli bir döneminde akut ürtiker atağı geçirmektedir (1). KÜ en sık kadınlarda, özellikle 20-40 yaşlarında görülmekte ve yıllık insidansı yaklaşık %1'dir. Etkilenen bireylerin %50-75'inde KSÜ, yaklaşık %35 'inde ise KUÜ saptanmıştır. Genellikle genç erişkinlerde görülen ve KÜ vakalarının %5-25'ini oluşturan KUÜ'nün epidemiyolojik verileri oldukça kısıtlıdır. KUÜ ve KSÜ birlikteliği yaklaşık %10-50 arasındadır. KUÜ alt tiplerinden ise en sık semptomatik dermografizm ve geç basınç ürtikeri görülmektedir. (14).

Anjiyoödem epidemiyolojisi ile ilgili literatürlerde yeterli çalışma bulunmamaktadır. AÖ en sık 40-50 yaş arası kadınları etkilemektedir (13). HAÖ, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmekte ve prevalansı 1/10.000 ila 1/150.000 arasındadır (4).

Anafilaksinın görülme sıklığı son dönemde önemli oranda artış göstermiştir. Bu durumun en önemli nedeni, besin alerjisi sıklığındaki artıştır. Bununla beraber kentsel yaşam ve çevre kirliliği de diğer etmenlerdir (20). Son yapılan çalışmalarda, besin kaynaklı anafilaksi sıklığında %350; ilaç kaynaklı anafilaksi sıklığında ise %150 artış gösterdiği görülmüştür (22). EAACI'nın son çalışma raporuna göre anafilaksi prevalansı 3/1000 olarak bulunmuştur (23).

2.3. Etiyoloji

Akut ürtiker etiyopatogeneizde gıda alerjisi, ilaç alerjisi, böcek ısırığı reaksiyonları ve sistemik hastalıklar gibi IgE aracılı reaksiyonlar suçlanırken, çocukluk çağında ürtikeri tetikleyen en yaygın faktör viral üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (1). Akut ürtikere ilaçlar da sebep olabilmektedir. Akut ürtikerin en belirgin özelliği, hızla ortaya çıkan kaşıntılı ürtikeryal plaklar ve buna çoğunlukla eşlik eden anjiyoödemdir (24).

Kronik  rtikerin önemli bir kısmında neden saptanamaz ve bu gruba kronik idiyopatik ya da KS  adı verilir. K 'n n büyük bir grubunu oluşturmaktadır. KS 'n n etiyolojisi henüz tam olarak belirlenememiştir (2). KS  hastaları arasında otoimmün hastalıkların prevalansının arttığı gösterilmiştir. En sık görülen otoimmün hastalık %9,8 sıklık ile otoimmün hipotiroididir. Diğer otoimmün hastalıklar arasında RA, SLE, Sjögren sendromu,   lyak hastalığı ve tip 1 DM yer almaktadır (7). Çeşitli organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar da KS  ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında bakteriler (*helicobacter pylori*, streptokok, stafilokok, *yersinia*, *mycoplasma pneumoniae*), virüsler (hepatit virüsü, norovirüs, parvovirüs B19) ve parazitler (*Giardia lamblia*, *Entamoeba*) yer alır. Gıdalar ve katkı maddeleri, akut IgE aracılı gıda allerjisinde yer alırken, nadiren KS 'n n nedenleri arasındadır. K  etiyolojisinde yer alan başlıca enfeksiyonlar; diş, üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarıdır (25).

Kronik  rtikerde  y k  ve fizik muayene ile şüphelenilen nedeni saptamak için bazı laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Atopik hastalık ya da paraziter enfeksiyona yönelik eozinofili ve bazofili açısından tam kan sayımı, periferik yayma, spesifik IgE, otoimmün, enfeksiyöz, romatolojik ya da neoplastik hastalıkları taramak için enfeksiyon parametrelerine yönelik olarak sedimentasyon ve C-reaktif protein, ANA, RF, C3, C4 düzeyleri,   lyak antikorları, tiroditler için tiroit otoantikorları ve tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4), boğaz ve idrar kültürü, tam idrar tetkiki, viral seroloji, gaitada parazit, deri prick testi (DPT), besin eliminasyonu/provokasyonu, ilaç provokasyonu, otolog serum deri testi (OSDT), bazofil aktivasyon testi (BAT), akciğer grafisi, batin ultrasonografisi, D-dimer tetkiklerinin yapılması önerilmektedir (14).

Mast hücre aktivasyonunda komplemanın rolü net olarak bilinmemekle beraber, özellikle orta-şiddetli kronik ürtikeri bulunanlarda, yüksek C3 ve C4 seviyeleri tespit edilmiş; kompleman C3 ve C4' n K  şiddetini gösteren olası belirteçler olabileceği d ş n lm ştir (26).

Ürtiker ayırıcı tanısında özellikle HA  ve otoinflamatuvar hastalıklar da düşünülmelidir. Karın ağrısı ile başvuran HA  hastalarının, tanı almadan önce akut batin şüphesiyle opere edildiği gösterilmiştir. Otoinflamatuvar sendromlar bazen ürtiker düşünülerek tanısı atlanabilmektedir. Bu sebeple aşağıdaki bulguların

varlığında hasta mutlaka otoinflamatuvar sendromlar açısından değerlendirilmelidir (27):

- Ürtikeryal veya makülopapüler döküntü
- 24 saatten uzun döküntüler
- Belirgin olmayan kaşıntı
- <20 yaş
- Sistemik semptomlar (ateş, eklem ağrısı vb.)
- Nötrofil hakimiyeti (histopatolojide)
- Amilorid birikimine eğilim

C-reaktif protein artışı, tüm otoinflamatuvar hastalıkların aktif döneminde görülür. Fakat bazı otoimmün hastalıklardaki (RA, SLE ve skleroderma gibi) sedimentasyon ve CRP artışı, doğru tanı açısından otoinflamatuvar hastalıklardaki kadar anlamlı değildir (27).

İnflamatuvar süreçler ile koagülasyon kaskad aktivitesi yakın ilişkilidir. Bazı inflamatuvar sitokinler (öz. IL-6), doku faktörü salınımını tetikler. Kronik ürtikerde koagülasyon kaskadı oldukça aktivedir. Kronik ürtiker tanılı hastalarda eozinofillerden doku faktörü üretilir. Doku faktörü-faktör VIIa kompleksi inflamatuvar cevabı artırır. Yüksek CRP düzeyleri de pıhtılaşma faktörleri gibi KÜ aktivitesi ile ilişkilidir. Yine kandaki D-dimer yüksekliğinin, hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtın yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir (28).

Deri prick testi, akut ortaya çıkan IgE aracılı allerjik olayların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Cilt ilgili allerjen ile temas ettiğinde mast hücre degranülasyonu meydana gelir. Bunun sonucunda histamin ve diğer mediyatörler ortaya çıkar ve ciltte eritem ve lokalize ödem meydana gelir. Allerjik yatkınlığı olan kişiler; besinler, ev tozu akarları, çimen veya ağaç polenlerine karşı spesifik IgE antikoru üretir (29).

Kronik ürtiker tanısında son yıllarda BAT'ın tanıdaki rolü dikkat çekmektedir ve bu konuda yapılan çalışma sayısı artmıştır. BAT; CD63 ve CD203c (bazofil aktivasyon belirteçleri) salınımlarının flow sitometri ile ölçümüdür. CD63, bazofillerdeki sitoplazma içindeki granüllerde bulunur. CD203c, hücre aktivasyon belirtecidir. CD34+, bazofil ve mast hücrelerinden salınır. BAT'ın pozitif olması ise, allerjenle temas eden ve negatif kontroldeki %5-15'lik CD63'ün ekspresyon farkı olmasına

bağlıdır. IgE kaynaklı akut ilaç reaksiyonlarında ENDA/EAACI önerisi ile cilt testi yapılamayan hastalarda spesifik IgE testi ve BAT yapılması önerilmektedir (30).

Anafilaksi etkenleri yaş gruplarına göre genel olarak benzerdir. Besinler, çocuk, ergen ve genç erişkinlerde ilk sırada yer alırken, bunu sırasıyla böcek ısırıkları ve ilaçlar takip eder. İdiyopatik anafilaksi, erişkin ve yaşlılarda çocuklara oranla daha sık görülmektedir. ABD, bazı Avrupa ve Asya ülkelerinde anafilaksiye neden olan en sık besinler yer fıstığı, kuruyemiş, deniz kabukluları, inek sütü, yumurta ve balıktır (5).

Anafilaksiye sebep olan venomlar da bölgesel değişiklik gösterir. En sık bal, yaban arıları ve ateş karıncalarıdır. Ülkemizde ise en sık arı venomu (bal arısı) kaynaklı anafilaksiler görülmektedir. Bütün ilaçlara karşı anafilaksi gelişebilir. İlaç kaynaklı anafilakside en sık beta laktam grubu antibiyotikler, NSAİİ, asparaginazlar, karboplatin, doksorubisin gibi kemoterapi ilaçları, bazı monoklonal antikorlar (cetuximab, rituximab, infliximab ve nadiren omalizumab gibi) karşımıza çıkmaktadır. Radyokontrast maddeler de anafilaktik etkisi en çok bilinen ajanlardandır (31).

2.4. Sınıflandırma

Kronik spontan ürtiker dışında KÜ'nün diğer geniş alt grubu kronik fiziksel veya uyarılabilir ürtikerdir. Belirlenebilir fiziksel ve/veya diğer uyaran(lar) varlığında oluşan ürtiker ve/veya AÖ tablosu KUÜ olarak adlandırılmaktadır (14).

Anjiyoödem, patofizyolojisine göre mast hücre veya IgE aracılı (allerjik anjiyoödem), bradikinin aracılı (non-allerjik, herediter anjiyoödem, kazanılmış anjiyoödem) ve bilinmeyen mekanizmalara bağlı (ACEİ ilişkili) olarak sınıflandırılır (4).

Non-allerjik anjiyoödem 5 alt grupta sınıflandırılmaktadır:

- Herediter anjiyoödem (HAÖ)
- Edinsel anjiyoödem (EAÖ)
- ACEİ ilişkili anjiyoödem
- Psödoallerjik anjiyoödem
- İdiyopatik anjiyoödem

Herediter Anjiyoödem, %75 oranında aile öyküsü bulunan, otozomal dominant geçişli, C1 inhibitör (C1-INH) fonksiyon kaybı veya eksikliği ile ortaya çıkan, yaşamı tehdit edebilen genetik bir hastalıktır. Erkek ve kadınlarda aynı oranda görülmektedir. HAÖ, C1-INH eksikliği veya yetmezliği nedeniyle plazmanın, derinin dermal tabakalarının

arasına sızması sonucu ortaya çıkar. C1-İNH, klasik kompleman yolu aktivasyonunu engeller. Ayrıca C1-İNH ile prekallikrein kallikrein dönüşümünü bloke eder. HAÖ'nün alt tipleri incelendiğinde, en sık %80-85 ile HAÖ Tip 1 görülmektedir. HAÖ Tip 1'de tek bir gen defekti bulunmakta ve C1-İNH sentezi yapılamamaktadır. HAÖ Tip 2'de afonksiyone C1-İNH sentezi mevcuttur. HAÖ Tip 3'te C1-İNH seviyesi, fonksiyonu ve C4 düzeyi normaldir (4).

Non-allerjik AÖ'nün bir diğer alt tipi olan edinsel anjiyoödem nadir olarak görülmektedir. C1q'ya karşı otoantikör gelişmesi sonucu C1-İNH eksikliği ile karakterizedir (4). Edinsel AÖ'de, HAÖ'den farklı olarak C1q düzeyleri düşüktür. İki alt tipi vardır. Her iki tipte de C1-İNH sentezi normal, C1q seviyesinde azalma görülmektedir (Tablo 2) (13).

Tablo 2. Anjiyoödem formlarının tanımlanmasında kullanılan laboratuvar testler

	C1-İNH	C1 fonksiyonu	C4	C1q	95kD C1-İNH
HAÖ Tip 1	↓	↓	↓	Normal	Hayır
HAÖ Tip 2	Normal / ↑	↓	↓	Normal	Hayır
EAÖ Tip 1	↓	↓	↓	↓	Hayır
EAÖ Tip 2	↓	↓	↓	↓	Evet

ACEİ ilişkili anjiyoödem, ilk kullanımında görülebileceği gibi, ACEİ kullanımı sırasında aylar veya yıllar sonrasında da gelişebilir ve dozdan bağımsızdır (13).

Psödoallerjik anjiyoödem, akut allerjik reaksiyon ile ortaya çıkar ve IgE aracılı değildir. Psödoallerjik anjiyoödem en sık NSAİ ilaçlar, opioidler ve kontrast ajanlara bağlı olarak ortaya çıkar (4). NSAİ ilaçlara bağlı AÖ'de, siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile PG-E2 azalır (15).

Anjiyoödem çoğunlukla idiyopatiktir. İdiyopatik AÖ tanısı, diğer nedenler ekarte edildikten sonra 6-12 aylık süreçte üç veya daha fazla anjiyoödem atağının olması ile konulabilir (4).

Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin en son 2018 yılında düzenlenen KÜ sınıflaması içerisinde ürtikeryal vaskülit, makülopapüler kutanöz mastositoz (eski adıyla urticaria pigmentosa), otoinflamatuvar sendromlar (örn. kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromlar veya Schnitzler sendromu), mast hücreli mediyatör aracılı

olmayan AÖ (örn. bradikinin aracılı AÖ ile ürtiker ve/veya anjiyoödemle kendini gösterebilen sendromlar gibi farklı patogenetik mekanizmaların rol oynadığı hastalıklar) dahil edilmemiştir (32).

Anafilaksi, immünolojik, immünolojik olmayan ve idiyopatik olarak 3 grupta sınıflandırılmaktadır. Allerjik (immünolojik) anafilaksi; IgE, IgG, immün kompleks ve kompleman sistemi gibi immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır (5).

2.5. Tedavi

Kronik ürtikerde ve anjiyoödemde nedenin saptanması ve bunun ortadan kaldırılması önemlidir. Kronik ürtikerde NSAİ ilaçlar ve aspirin başta olmak üzere bazı ilaçlar, fiziksel uyaranlar, gıdalar ve stresten uzak durulması gerekmektedir. Ürtiker, sinirlerde ve endotel hücrelerinde bulunan H1 reseptörler aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı H1 reseptör blokerleri, ürtikerin ana tedavisini oluşturmaktadır. İlk basamak, ikinci kuşak H1 antihistaminik ilaçların standart dozda verilmesidir. Dirençli vakalarda antihistaminik dozu dört kat artırılabilir. Antihistaminik ilaçlar her gün düzenli olarak kullanılmalıdır. Bu tedaviye yanıt alınamayan hastalarda omalizumab, siklosporin, lökotrien reseptör antagonistleri, sistemik steroid, İVİG, fototerapi (solar ürtiker ve semptomatik dermatografizmde) ve kolşisin kullanılabilir. Özellikle nötrofil hakim ürtikerin tedavisinde antihistaminik ilaçlarla birlikte kolşisinin kullanılması da önerilmektedir (33).

Akut anjiyoödemde klinik tablo düzelene kadar havayolu güvenliği sağlanmalıdır. Allerjik AÖ’de, antihistaminik, kortikosteroid ve epinefrin kullanılmaktadır. Fakat bu tedaviler, non-allerjik AÖ ve ACEİ ilişkili AÖ’de etkisizdir. HAÖ tedavisinde, akut atakta taze donmuş plazma ve rekombinant C1-INH kullanılmaktadır. Ecallantide (kallikrein inhibitörü) HAÖ tedavisinde kullanırken, İcatibant (bradikinin B2 reseptörü inhibitörü) HAÖ ve ACEİ ilişkili anjiyoödem tedavisinde kullanılmaktadır. AÖ’nün uzun dönem profilaksisinde anabolik steroidler, C1 inhibitörleri ve antifibrinolitikler kullanılmaktadır (4). İdiyopatik AÖ’de antihistaminik verilebilir. Düzelme olmazsa steroid tedavisi düşük dozda kullanılabilir (13). Edinsel anjiyoödem Tip 1 tedavisinde, C1-INH replasmanı veya taze donmuş plazma verilebilir. Bu durumda antifibrinolitiklerin yararı olabilir. Androjenlerin EAÖ Tip 1’de yararı görülmüştür. Edinsel anjiyoödem Tip 2’de immünsüpresif tedavi etkilidir. ACE

inhibitörü kaynaklı anjiyoödemde akut tedavide ilk sırada antihistaminik ilaçlar, kortikosteroidler, daha az olarak adrenalin kullanılmaktadır (4).

Anafilaksi, yaşamı tehdit edebilen, tedavisi acil bir durumdur. Anafilakside ilk olarak havayolu güvenliği, solunum ve dolaşım sağlanmalı ve adrenalin yapılmalıdır. Eş zamanlı olarak allerjene maruziyet hemen kesilmelidir. Anafilakside kullanılan temel ilaç, adrenalindir. 0,01 mg/kg (maksimum 0,5 mg) dozda, uyluğun ön-yan tarafına IM uygulanmalıdır. IM adrenalin, aynı dozda, 5-10 dakika arayla 3 kez uygulanabilir. Anafilaksi esnasında hipotansiyon gelişen hastalara, çocuklarda 20 mL/kg'dan SF şeklinde sıvı tedavisi hızlı bir şekilde verilebilir. Tekrarlayan IM adrenalin ve toplam >60 mL/kg sıvı tedavisine rağmen hipotansiyonu olan hastalara IV adrenalin infüzyonu 0,1 µg/kg/dk dozundan başlanmalı ve hastanın tansiyonuna göre adrenalin dozu düzenlenmelidir. Adrenalin infüzyonuna rağmen hipotansiyonu devam eden hastalara, vazopressin gibi ajanlar başlanmalıdır. Fizik muayenede hışıltısı olanlara IM adrenalin tedavisine ek olarak nebülize salbutamol (2,5-5 mg); stridoru olanlara ise nebülize adrenalin ve budesonid verilir. Hastanın kliniğinin düzelmediği durumlarda adrenalin tedavisiyle birlikte nebül tedavisi 5-10 dakika arayla tekrarlanabilir. Tüm bu tedavilere rağmen bronkospazm veya laringospazmı olan hastalarda endotrakeal entübasyon gerekebilir (5). β-blokör kullanan, inatçı hipotansiyon ve bronkospazmı devam eden, adrenalin tedavisine yanıt alınamayan hastalara glukagon verilmelidir (34). Adrenalin, anafilaksi tedavisinde primer ilaçtır. Kortikosteroid ve antihistaminik ilaçlar adrenalin sonrası semptomatik tedavi amacıyla kullanılır. Antihistaminikler anafilakside gelişen ürtikerin düzelmesine katkıda bulunur. Anafilaksi tedavisinde, sadece bifazik reaksiyonları önlemede kortikosteroidler etkilidir. Pediatrik yaş grubunda metilprednizolon 1-2 mg/kg/doz (maksimum 60-80 mg) peroral, intramusküler veya intravenöz kullanılabilir. Bifazik reaksiyon gelişimine karşı tüm olgular, bir süre takip edilmelidir. Bifazik reaksiyon riski, hipotansiyon ve weezingi olan, 6-9 yaş arası çocuklarda, ilaç kaynaklı veya idiyopatik anafilaksi kaynaklı ve adrenalin yapılmakta geç kalınmış olgularda daha fazla olmakla beraber sıklığı %1-20 oranındadır. Bifazik reaksiyon, atak sonrası ilk 4 saat içinde (çoğunlukla ilk 72 saat içinde) ortaya çıkmaktadır. Takip süresi, en az 6-8 saat iken, bu süre 24 saate kadar uzatılabilir (5).

Dünyada en sık kullanılan plazma ürünü, intravenöz immünglobulindir. İmmün sistemin doğal ve spesifik olan tek modülatör molekülü IgG'dir. İVİG için hedefler T hücreleri, sitokinler, B hücreleri, kompleman ve Fc reseptörleridir. İVİG, pediatrik yaş grubunda yerine koyma (düşük dozda) ve antiinflamatuvar/immünmodülatör (yüksek dozda) amacıyla kullanılmaktadır (35). Fc reseptör inhibisyonu, regülatuvar T hücrelerin artışı, otoantikörlerin plazmadan uzaklaştırılması gibi mekanizmalarla etki göstermekte ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. KÜ'lü hastaların yaklaşık yarısında FcεR1 veya IgE'ye karşı IgG otoantikörleri bulunmaktadır (32). 1944 yılında insan plazmasını protein sınıflarına ayırmayı başaran ve gamaglobülin kısmını ayırtıran soğuk etanol damıtma metodu (çökeltme basamağı) uygulanmaya başlanmış ve bu tarihten itibaren güvenli immünglobulin üretilmeye başlanmıştır (35). 1952 yılında, şu anda Bruton agamaglobulinemisi olarak adlandırdığımız, tekrarlayan enfeksiyonları olan bir çocukta ilk kez serum protein elektroforezi ile gamaglobülin fraksiyonunun olmadığı gösterilmiştir. Bu tarihten itibaren intramusküler immünglobulin, antikor eksiklikleri durumunda rutin kullanılmaya başlanmıştır. 1980 yılında İVİG kullanılmaya başlanmıştır (35). 1990 yılında immünmodülasyon ve antikor yerine koyma endikasyonları ile İVİG kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçlarla immün trombositopenik purpura, Kawasaki hastalığı, Guillain Barre sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati gibi hastalıklarda da rutin kullanılmaya başlanmıştır. 2006 yılında subkutan immünglobulin preperatı, antikor eksiklikleri idame tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 2014 yılında ise kolaylaştırılmış (hiyalüronidazlı ticari ürünler, fasciliated) fSCIG üretimi başlamıştır (35).

Düşük doz İVİG (3-4 haftada bir 200-400 mg/kg), proinflamatuvar özelliklere sahiptir ve yeni oluşan C3b oluşumu yoluyla kompleman kaskadını aktive eder. Yüksek doz İVİG (1-5 günde 1-2 gr/kg) ile antiinflamatuvar aktiviteler ortaya çıkmaktadır. İVİG infüzyonu 0,01 ml/kg/dk hızla başlamalıdır, 15-30 dk aralarla monitorize hastada 0,08 ml/kg/dk'ya kadar infüzyon hızı artırılabilir (35).

İntravenöz immünglobülinin en sık kullanıldığı alan, immünoloji pratiğidir. İVİG'in kronik ürtiker tedavisinde kullanımına ilişkin 1990 yılı itibariyle toplam beş çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların her birinde farklı protokoller, dozlar, sıklıklar ve tedavi süreleri kullanılmış, hepsinde sonuçlar farklı olmuştur. Bu çalışmalarda görülen ortak sonuç, İVİG tedavisi kesildikten sonra hastalarda nüks görülmesidir (32). International

Union of Immunologic Societies (IUIS) 2019 güncellemesinde, 10 alt grupta 430 farklı PİY tanımlanmıştır. PİY'li hastaların prevalansı 1/2000-1/25000 arasında değişmektedir. Bu hastalar erken yaşta ya da erişkin dönemde semptom gösterebilirler. PİY'ler, en sık ciddi enfeksiyonlar, malignansi, otoinflamasyon ve otoimmünite bulguları ile başvurabilir. PİY'lere allerjik hastalıklar (besin allerjileri, astım, allerjik rinit, dermatit) eşlik edebilmektedir. Orta Doğu ülkelerinde yapılan bazı çalışmalarda PİY'lerde besin allerjisi prevalansı %20 olarak bulunmuştur. Aile öyküsü, anamnezde dikkat edilmesi gereken uyarıcı işaretlerdir. En yaygın olanı tüm PİY'lerin %50-70'ini oluşturan primer antikor eksiklikleridir (36). Allerjik hastalıkların PİY'lere eşlik etmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda, efektör ve regülatör T hücreler arasındaki dengenin bozulması, mikrobiyal kolonizasyon, santral toleransta bozulma ve enfeksiyon paternlerindeki farklılık gibi etmenlerin olduğu gösterilmiştir. Atopiye yatkınlık görülen PİY hastalıklarından bazıları ise, selektif IgA eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik, Wiskott-Aldrich sendromu, DOCK8 eksikliği ve otozomal dominant Hiper IgE sendromudur. İzole IgA eksikliği, en sık görülen PİY olup genellikle asemptomatiktir. Bazı hastalarda ise tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, giardiazis, çölyak hastalığı, JRA ve SLE gibi otoimmün hastalıklar ve atopik hastalıklar görülmektedir. Atopik hastalarda gastrointestinal sistem boşluğundaki antijenlere IgA yanıtının azaldığı görülmüştür (37). IgA eksikliğinin ilk bulgusu, allerjik semptomlar ile ortaya çıkabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar, IgA eksikliği bulunan hastaların ¼'ünün, allerjik değerlendirme sırasında ortaya çıkarıldığını göstermiştir (38). Tedavide; destek, antibiyotik profilaksi ya da tedavileri, immüoglobulin replasmanı, sitokin tedavileri, aşılar ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu, gen tedavisi gibi stratejiler mevcuttur. PİY'de, immüoglobulin uygulaması yerine koyma tedavisi (400-1000 mg/kg) olarak intravenöz/subkutan ve immünmodülatör tedavi (2 gr/kg) sadece intravenöz olarak iki farklı çeşitte kullanılır. 2017 yılında American Academy of Allergy Asthma ve Immunology'nin derlemesinde, İVİG tedavisinden kesin olarak fayda görecektir olan grup; B hücre yokluğu ile karakterize PİY, hipogamaglobulinemi ile primer defekt ve spesifik antikor eksiklikleri ve antikor kalite ve miktarında değişik bozuklukların olduğu ayrı bir genetik PİY'dir (36). İVİG, tedaviye dirençli ve ciddi kronik ürtiker (öz. solar ürtiker) vakalarında alternatif tedavi seçeneğini oluşturmaktadır (6).

2.6. Ailesel Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean fever-FMF)

Ailesel Akdeniz ateşi (Familial Mediterranean fever-FMF), otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile karakterize genetik bir hastalıktır. FMF, dünyada en sık görülen monogenik otoinflamatuvar hastalıktır. 16. kromozomda bulunan MEFV geninde mutasyon mevcuttur ve bu gen pyrin proteinini kodlar. Pyrin; deri, periton ve sinovyumda bulunan monosit, eozinofil, nötrofil, fibroblast ve dentritik hücrelerden salınır. FMF'den sorumlu gen 1997'de keşfedilmiştir. Askenazi olmayan Yahudiler, Kuzey Afrika, Türkler, Ermeniler, Araplar ve Doğu Akdeniz toplumlarında sıktır. FMF'nin Türklerde taşıyıcılık oranı 1:3-1:6 arasındadır. FMF, Türk, Yahudi ve Arap toplumları gibi Doğu Akdeniz toplumlarında ise sıklığı 1/250 ile 1/1000 arasındadır (8).

M680I, M694V, M694I, V726A ve E148Q mutasyonlarının Orta Doğu toplumlarında tüm mutasyonların %85'inden fazlasını kapsadığı saptanmıştır. 1997 yılında MEFV gen mutasyonunun saptanmasından sonra 300'den fazla MEFV sekans varyantının olduğu bulunmuştur (8). 2012 yılında yayınlanan herediter tekrarlayan ateşlerin genetik tanısı kılavuzunda değerlendirilen 14 MEFV mutasyonundan 9 tanesi patojen olarak (M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D ve T267I), 5 tanesi de önemi henüz bilinmeyen variant (E148Q, K695R, P369S, E479L ve I591T) olarak belirtilmiştir (39).

Ülkemizde saptanan en sık rastlanan mutasyonlar, ekzon 10'da bulunan M694V, M680I ve V726A mutasyonları ile ekzon 2'de bulunan R202Q ve E148Q değişiklikleridir (40). Sönmezgöz ve arkadaşlarının 2019'da yayınlanan bir çalışmada, R202Q'nun M694V mutasyonu ile birlikte en sık görülen MEFV gen değişikliği olduğunu ve bu genotipin göğüs ağrısı görülme riskini arttırdığını bildirmişlerdir (41). Farklı toplumlarda en sık mutasyon tipi farklılık göstermekle beraber amiloidoz gelişen hastalarda en sık M694V mutasyonu saptanmıştır. Bu sonuçla M694V mutasyonunun amiloidoz riskini arttırdığı düşünülse de ülkemizde yapılan Türk AAA çalışma grubunun çalışmada anlamlı bir risk oluşturmadığı belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada da herhangi bir mutasyon tipinin hastalığın şiddet ve komplikasyon riskinde artışa neden olmadığı görülmüştür (42).

FMF semptomları, hastaların yarısından fazlasında 5 yaşından önce başlar ve 20 yaşına kadar hastaların %90'ında klinik bulgular ortaya çıkar. Bu klinik bulgular enfeksiyonlar, stres, menstruasyon ve egzersiz ile tetiklenebilir. En sık görülen semptomlar karın ağrısı ve ateştir. Atak sıklığı haftada 1-2'den yılda 1-2'ye kadar değişebilir. FMF'de görülen karın ağrısı çoğunlukla şiddetlidir ve apandisit ile karıştırılabilir. Karın ağrısına ishal ve bazen de kabızlık eşlik edebilir. Hastaların %23-62'sinde plörite bağlı göğüs ağrısı, hastaların %37-77'sinde artrit görülür. FMF'deki artrit akut başlar ve genellikle diz, ayak bileği, kalça gibi büyük eklemlerde ortaya çıkar. Artrit genellikle hasarsız bir haftada iyileşir. Kronik artrit gelişimi nadirdir (10).

Ailevi Akdeniz ateşinin en iyi bilinen deri bulgusu ayak sırtı üzerinde erizipel benzeri deriden kabarık lezyonlardır. Cilt altı nodülleri, ürtiker benzeri döküntü, purpura görülebilir. FMF ile ilişkili diğer spesifik olmayan deri belirtileri; ürtiker, anjiyoödem, dermografizm, Raynaud fenomeni, tekrarlayan aftöz stomatitler, yüz, gövde, avuç içi ve ayak tabanının diffüz eritemi, psöriazis ve eritema nodozumdur (9).

Ailevi Akdeniz ateşi atağı sırasında sedimantasyon ve CRP yüksekliği, nötrofil görülür. Bununla birlikte homosistein, haptoglobülin ve lipoprotein seviyelerinde de yükseklik görülebilir. Sadece atak döneminde değil atak dışı dönemde de subklinik inflamasyonun serum Amiloid A, IL-6, SICAM-1, IL-8 gibi belirteçlerle takip edilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (43).

Ailevi akdeniz ateşi tanısını koyabilmek için altın standart bir laboratuvar veya görüntüleme yöntemi yoktur. Genetik mutasyonunun yanı sıra klinik bulgular ve kolşisin tedavisine yanıt alınmasıyla tanı konulur (10). Genetik mutasyon da tanı aracı olarak kullanılmakla birlikte herhangi bir mutasyon saptanmayıp FMF tanısı mevcut olan hastalar da vardır. Bu nedenle tanı klinik bulgularla konulmalıdır. Klinik tanı koyabilmek ve standardize edebilmek amacıyla yaygın olarak kullanılan üç farklı tanı kriteri sınıflandırması mevcuttur. Yaygın olarak kullanılan bu kriterlerin öncesinde Sohar ve arkadaşları 1967 yılında ilk tanı kriterlerini belirlemiştir. İlerleyen dönemde de bu kriterler Tel Hashomer kriterleri adı altında toplanmıştır. Sonrasında Livneh ve arkadaşları tarafından yeni tanı kriterleri geliştirilmiştir (8).

Hastalığın istenmeyen, en önemli ve en ciddi komplikasyonu amiloidozdur. Suda çözülmeyen bir protein olan amiloidin sentezi FMF atağı sırasında artar. Etnik köken

amiloidoz açısından riskli bulunmuştur. Özellikle Sefardik Yahudileri ve Türklerde amiloid gelişimi diğer etnik gruplara göre daha sık görülmektedir. Türk toplumunda bu oran %12,9 olarak saptanmıştır. Amiloidoz mevcut olan hastalarda en sık rastlanan genetik mutasyon M694V'dir. Buna rağmen yapılan çalışmalarda genetik mutasyonun, hastalığın şiddetinin ve atak sayısının amiloidoz oluşma riskinde artışla anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır. Amiloid birikimi başta böbrek olmakla birlikte adrenal, barsak, dalak, akciğer, karaciğer ve testisler gibi birçok farklı dokuda da olmaktadır. Olguların nadir bir kısmında amiloidoz hastalığının ilk bulgusu olabilir. Hastaların takibinde devam etmekte olan proteinüri saptandığında tersi kanıtlanana kadar amiloidoz olarak değerlendirilmelidir. Tedavi edilmeyen vakalar 7 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliğine gidebilir. Tanı için amiloid birikiminin oluşabileceği her dokudan biyopsi örneği alınabilir (42).

Kolşisin, FMF tedavisinde kullanılan en temel ilaçtır. Kolşisin mediyatör salınımı engeller. Bunu da mikrotübül sistemi ile etkileşerek yapmaktadır. Aynı zamanda nötrofil membranında bulunan adhezyon moleküllerinin salınımını azaltarak nötrofilin endotel ile olan ilişkisini engeller. Kolşisin tedavisinin kullanılmaya başlanması ise genetik sürecin tanımlanmasının öncesinde olmuştur. İlk olarak 8. yüzyılda İbn-i Sina tarafından karın ağrısını hafifletmek için colchium bitkisi kullanılmıştır. 1972 yılında ilk olarak Goldfinger tarafından FMF için profilaktik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bundan 2 yıl sonra yine Goldfinger ve arkadaşlarının yayınladıkları randomize kontrollü çalışmada, kolşisin kullanan hastaların atak sayılarında plasebo grubuna göre çok belirgin bir düşüş olduğu saptanmıştır. FMF'li hastalarda atak sıklığı ve şiddetini belirgin olarak azaltan en önemli ilaç kolşisindir. Kolşisin kullanan hastaların yaklaşık %50'sinde ataklar tamamen kaybolurken, %30-40 kadarında ataklar kısmi olarak azalmakta, %10 kadarında ise ataklar tam olarak kontrol altına alınamamaktadır. Kolşisinin tam anlamıyla etki gösterebilmesi için sürekli kullanılması gerekmektedir. Kolşisine ara verildiğinde ataklar nüksetmektedir. 2016 yılında EULAR (European League Against Rheumatism) tarafından yayınlanan tedavi önerilerinde, 5 yaş altında başlangıç dozu olarak 0,5 mg/gün, 5 ila 10 yaş arası 0,5-1 mg/gün, 10 yaşın üzeri için ise 1-1,5 mg/gün dozları önerilmektedir. Amiloidoz gibi ciddi bir komplikasyon varlığında daha yüksek dozdan da tedaviye başlanabilir. Kolşisinin profilaktik olarak günlük kullanımı atak gelişimini önlediği gibi ataksız

dönemde subklinik enflamasyonu olan ve ilerleyen dönemde buna bağlı olarak ortaya çıkan amiloidoz tablosunun gelişimini de engellemiş olacaktır (44). Özçakar ve arkadaşları, kolşisinin ataksız dönemde subklinik enflamasyon ve semptomlar üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve hastaların yaşam kalitesini artırmasının yanında laboratuvar testlerinde de düzelme olduğunu göstermişlerdir (45). Tedavideki en sık yan etki gastrointestinal sistem üzerine olmaktadır. Karın ağrısı, ishal gibi yakınmalara neden olabilir (44). Tedavi dozu çocuklarda en fazla 2 mg/gün'e çıkılabilir. Tedaviye başlandıktan sonra 3-6 ay içerisinde yanıt yoksa veya subklinik inflamasyonun devam etmesi halinde doz arttırması düşünülmelidir. Sekonder amiloidozun sık görüldüğü mutasyon M694V homozigot mutasyonu olup, aktif klinik bulgu veren hastalarda daha yüksek dozdan tedaviye başlanılabilir. 6 aylık süre içerisinde, maksimum tedavi dozunda birden fazla atak geçirilmesi durumu tedaviye cevapsız veya tedaviye dirençli olarak değerlendirilmeli ve alternatif biyolojik ajanlara yönelinmelidir. Tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirilen hastalarda (maksimum dozda tedaviye rağmen atak geçirme veya atak dışı dönemde de subklinik inflamasyonun devam etmesi) IL-1 blokörü (rilonacept, anakinra, kanakinumab) ikincil tedavi olarak görülmektedir. Kanakinumab gibi biyolojik ajanlar ve anakinra gibi IL-1 inhibitörleri, kolşisin tedavisine dirençli, amiloidoz gelişen olgularda alternatif tedavi ajanlarıdır (46).

Kolşisin tedavisi almakta olan hastalar 6 ayda bir değerlendirilmelidir. Diyare, karın ağrısı, sperm aktivitesi, nadir olmakla beraber alopesi, nötropeni ve periferik nöropati açısından takip edilmelidir. Laboratuvar bulgusu olarak da karaciğer enzim düzeyleri, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, CRP, serum amiloid A, CK ve proteinüri değerlendirilmeli ve bu takiplere göre doz ayarlanmalıdır (44).

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), homosistein katabolizmasında önemli rol oynayan bir enzimdir. MTHFR, homosisteinin metionine dönüşümünü sağlayan metiyonin sentaz için gerekli olan 5-metil tetrahidrofolatın oluşmasında görev almaktadır. MTHFR mutasyonu ile metiyonin sentaz aktivitesi azalmakta, kan homosistein seviyesi artmaktadır. Endojen kükürt içeren bir amino asit olan homosistein, metiyonin metabolizması tarafından üretilir. Homosistein güçlü bir oksidan etkiye sahiptir ve oksidasyon son ürünleri toksiktir. Birkaç in vitro çalışma, homosisteinin hayvan modellerinde ve insanlarda proinflamatuvar bir yanıtla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Hiperhomosisteinemi, trombosit aktivasyonunu indükleyerek,

düz kas hücre proliferasyonunu uyarır, sitotoksik etki ile endotel disfonksiyonuna yol açarak LDL oksidasyonunu gerçekleştirir ve aterosklerotik vasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü görevi görür (47). Başar ve arkadaşları, MEFV gen mutasyonları olan hastalarda erken yaşlarda koroner kalp hastalığı gelişme riskinin önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (48). Bazı çalışmalarda MTHFR mutasyonlarının klinik etkisi olabileceği belirtilmektedir. Kardiyovasküler hastalık ve nöral tüp defekti riski, homozigot C677T polimorfizminde artmaktadır (49). PAI-1 mutasyonunun klinik yansımalarına ilişkin zıt görüşler mevcuttur. Bazı çalışmalarda PAI-1 seviyesinin yüksekliği, iskemik inme için risk faktörü oluştururken bazı çalışmalarda ise iskemik inme açısından kontrol grubu ile hasta grubu arasında bir fark saptanmamıştır. Tayland'da 2014 yılında Natesirinilkul ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda yaptığı çalışmasında, PAI-1 düzeyi iskemik inme açısından risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (50). Sabino ve arkadaşlarının erişkin yaş grubunda yaptığı çalışmada, PAI-1 düzeyindeki yüksekliğin, iskemik inme için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (51). Jung ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, Faktör 13 polimorfizminin koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (52). Nizankowska-Mogilnicka ve arkadaşlarının çalışmasında Faktör V Leiden mutasyonu ile venöz tromboemboli arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (53). Çilingir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada A1298C mutasyonunun iskemik inme etiolojisinde rol oynayabileceği belirtilmektedir (54).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması için 25.01.2023 tarihinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından OMÜ KAEK 2023/01 karar numarası ile yazılı onay alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır.

3.2. Hastaların Seçimi

01.01.2018-01.01.2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Allerji polikliniğinde kronik ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem tanıları ile takip edilen hastalar çalışmaya alındı. İmmunoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar tanılarına göre kronik ürtiker ve anafilaksi/anjiyoödem olarak 2 grupta incelendi. Hastalar ayrıntılı incelendiğinde, bazı hastaların FMF mutasyonu dışında MTHFR mutasyonu olduğu görüldü. Hastalar genetik sonuçlarına göre FMF mutasyonu saptananlar, MTHFR mutasyonu saptananlar ve gen mutasyonu saptanmayanlar olarak 3 grupta karşılaştırıldı.

3.3. Tanımlar

Kronik ürtiker, 6 haftadan uzun süren ürtikeryal (mukoza zarlarını ve dermisin üst tabakasını tutan, ayrıık veya birleşmiş eritematöz, kaşıntılı) lezyonları olan hastalık grubudur (1).

Anjiyoödem, allerjene maruziyet sonrası dudak, larenks, yüz, dil ve ağız tabanında ortaya çıkan, cilt altı veya mukoza altı geçici, lokal, gode bırakmayan ödemdir (55).

Anafilaksi, herhangi bir allerjene maruz kaldıktan sonra dakikalar veya saatler içerisinde ortaya çıkan deri ve/veya mukoza (kaşıntı, kızarıklık ve/veya dudak, dil, uvulada şişme) bulgularına ek olarak aşağıdakilerden bir veya daha fazlası ortaya çıkan klinik tablodur (56):

- Solunum sistemi tutulumu (nefes darlığı, hışıltı-bronkospazm, stridor)
- Hipotansiyon ve eşlik eden semptomlar (hipotoni, bayılma, idrar kaçırma)
- Dirençli gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, kusma)

Hereditær Anjiyoödem, C1-INH eksikliği ile ortaya çıkan, yaşamı tehdit edebilen, otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır. HAÖ, C1-INH eksikliği veya yetmezliği nedeniyle plazmanın, derinin dermal tabakalarının arasına sızması sonucu oluşur (57).

Anlamli mutasyon: FMF ve MTHFR açısından klinik önemi olan (hastalık yapıcı) mutasyonlar, anlamli kabul edildi (39, 49, 51, 52, 53, 54).

Tekrarlayan karın ağrısı, tekrarlayan ateş, sabah katılığı, göz kuruluğu, tekrarlayan oral aft, artralji ve artrit, romatolojik şikayet ve bulgular olarak değerlendirildi.

3.4. Kullanılan Yöntemler

Hasta verilerine OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi hasta takip programı üzerinden ulaşıldı. Veri tabanı taranarak hastaların demografik özellikleri, klinik semptom ve bulguları, eşlik eden komorbiditeler, laboratuvar bulguları, genetik analiz sonuçları, tanı ve tedavileri kaydedildi.

Hastalara allerji tetkikleri olarak DBT, BAT ve yiyecek paneli testi yapıldı. Allerjenlerden en az birinin pozitif olması, duyarlılık olarak değerlendirildi.

FMF mutasyon analizinde, tek nükleotid değişikliği saptayıcısı, hibridizasyon (primer+probe) tabanlı SNP analizi (kapiller elektroforez) yöntemi kullanılarak 15 mutasyon taranmaktadır. Bunlar; E148Q, P369S, R202Q, F479L, M694V, M694L, A744S, A744T, M680I, V726A, V726D, K695R, K695M, M694I ve R761H'dir.

M694V heterozigot-R202Q heterozigot, M694V heterozigot, M680I homozigot, M694V homozigot-R202Q homozigot, V726A heterozigot mutasyonları klinik olarak anlamli FMF mutasyonları olarak değerlendirildi. Venöz tromboemboli, iskemik inme, fetal düşükler, iskemik kalp hastalıkları (ateroskleroz, koroner arter hastalığı) gibi trombofilik hastalık riskinin arttığı PAI-1 homozigot, A1298C homozigot, C677T-A1298C heterozigot, Faktör 13 homozigot, Faktör V Leiden homozigot, C677T homozigot mutasyonları ise anlamli MTHFR mutasyonları olarak değerlendirildi.

CRP yüksekliği >5 mg/L, ASO yüksekliği >400 IU/mL olarak kabul edildi. Eozinofili, Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği kılavuzuna göre >450 u/L olarak kabul edildi. Hastaların yaşa göre immünglobulin düzeyleri, The Harriet

Lane handbook verilerine göre kabul edildi. Tiroid otoantiklorlarının yaşlara göre değeri, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneğinin rehberindeki verilere göre değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada laboratuvar parametrelerinden tam kan sayımı (eozinofil), CRP, ASO, anti TPO, anti TG, ANA, HLA-B27, C3, C4, IgE, IgM, IgA ve IgG düzeylerine, allerji tetkiklerinden DPT, BAT, yiyecek paneli testi sonuçlarına bakıldı. Klinik değerlendirmede romatolojik/FMF semptomları, eşlik eden ek hastalıklar, kolşisin ve İVİG tedavisi almaları incelendi. Elde edilen veriler; kronik ürtiker ve anafilaksi/anjiyoödem tanılarının göre, FMF ve MTHFR mutasyonlarına göre karşılaştırıldı. İstatistiksel analizleri SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Normal dağılım gösteren numerik veriler bağımsız gruplar Anova (post hoc bonferoni), normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal Wallis testi (post hoc Mann Whitney U Testi) yapıldı. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verildi, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-Kare ve Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 93 hasta dahil edildi. Hastaların 41 (%44)'i kız, 52 (%56)'si erkekti.

Hastaların yaş ortalaması 198 ± 170.2 ay (16.5 ± 14.1 yaş) (en küçük=7 ay, en büyük=58 yaş) olarak bulundu. Hastalarımızın medyan yaşı 147 ay (12.2 yaş) idi.

Hastaların tanıları incelendiğinde, en fazla kronik ürtiker (n=32) ve anafilaksi (n=26) saptandı. 20 (%21,5) hastada ikili veya üçlü tanı bulunmaktaydı. Tanılara göre yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Tanıların dağılımı

	N (%)	Yaş	Median yaş	$\pm$ SS (yaş)	Kız (N/%)	Erkek (N/%)
Kronik ürtiker	32 (34,4)	15	9.1	9.8	14 (43,7)	18 (56,3)
Anafilaksi	26 (27,9)	13.5	11.5	12	14 (54)	12 (46)
Anjiyoödem	15 (16,1)	18.7	11.2	17	6 (40)	9 (60)
Kronik ürtiker+Anjiyoödem	9 (9,7)	16	15.7	11.9	4 (44,4)	5 (55,6)
Kronik ürtiker+Anafilaksi	2 (2,2)	24.3	24.3	8.3	0	2 (100)
Anafilaksi+Anjiyoödem	6 (6,5)	36	46.5	25.1	1 (17)	5 (83)
Kronik ürtiker+Anafilaksi+Anjiyoödem	3 (3,2)	24.7	26	4.5	2 (66,6)	1 (33,4)
Toplam	93 (100)	16.5	12.2	14.1	41 (44)	52 (56)

Hastalar tanılarına göre kronik ürtiker ve anafilaksi/anjiyoödem olarak 2 grup altında incelendi.

Hastaların yaş değişkeni yönünden kronik ürtiker ile anafilaksi/anjiyoödem grupları arasında tespit edilen fark, istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,383$).

Hastaların cinsiyet yönünden kronik ürtiker ile anafilaksi/anjiyoödem grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,581$).

Toplam 49 (%52,7) hastanın kronik ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem dışında başka tanıları da mevcuttu. Tanılar ayrıntılı incelendiğinde, en sık atopik dermatit (n=11),

immün yetmezlik (n=7) ve astım (n=7) saptandı. Ek hastalıklar tanılara göre incelendiğinde, 22 (%45) hasta ile en sık anafilaksi birlikteliği görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Ek hastalıkların tanılara göre dağılımı

	N (%)	Kronik Ürtiker N (%)	Anjiyoödem N (%)	Anafilaksi N (%)
Atopik dermatit	11 (22,5)	4 (36)	4 (36)	3 (28)
İmmün yetmezlik	7 (14,4)	0	2 (28,5)	5 (71,5)
Astım	7 (14,4)	2 (28,5)	2 (28,5)	3 (43)
Allerjik rinokonjonktivit	4 (8,2)	2 (50)	1 (25)	1 (25)
Hipertansiyon	3 (6,2)	0	2 (66,7)	1 (33,3)
Hashimoto tiroiditi	2 (4,2)	1 (50)	0	1 (50)
ARA	2 (4,2)	1 (50)	0	1 (50)
Psöriazis	1 (2)	0	0	1 (100)
Üveit	1 (2)	1 (100)	0	0
PFAPA	1 (2)	1 (100)	0	0
Raynaud fenomeni	1 (2)	0	0	1 (100)
İSPA	1 (2)	0	0	1 (100)
18q delesyonu	1 (2)	0	0	1 (100)
Migren	1 (2)	0	0	1 (100)
Epilepsi	1 (2)	0	1 (100)	0
Bronşiektazi	1 (2)	0	0	1 (100)
VUR	1 (2)	0	1 (100)	0
Gitellman sendromu	1 (2)	1 (100)	0	0
DEHAB	1 (2)	1 (100)	0	0
Otizm	1 (2)	0	0	1 (100)
Toplam	49 (100)	14 (28,5)	13 (26,5)	22 (45)

Toplam 76 (%81,7) hastaya allerji testleri yapıldı. 16 (%21) hastaya DPT, 28 (%36,8) hastaya BAT, 32 (%42,1) hastaya yiyecek paneli testi yapıldı. 9 (%56,2) hastanın DPT,

13 (%46,4) hastanın BAT, 2 (%6,2) hastanın ise yiyecek paneli pozitif geldi. Yiyecek paneli pozitif olanlardan bir tanesinin süt allerjisi, diğerinin ise süt ve yumurta allerjisi vardı.

Bazı laboratuvar parametrelerine ilişkin dağılım Tablo 5'te verildi. 22 (%23,6) hastanın CRP değeri, 12 (%15,6) hastanın ise ASO değeri yüksek bulundu. 18 (%22,2) hastanın anti TPO pozitif, 6 (%7,7) hastanın anti TG pozitif idi. 31 (%39,7) hastanın ANA, 4 (%100) hastanın HLA-B27 pozitif geldi. 2 (%3,7) hastanın C4 düzeyi, 4 (%7,4) hastanın C3 düzeyi düşük bulundu. 31 (%35,6) hastanın IgE düzeyi yüksek bulundu. 8 (%9,2) hastanın IgM düzeyi, 9 (%10,3) hastanın IgG düzeyi, 15 (%17,2) hastanın IgA düzeyi düşük idi. 2 hastaya C1 inhibitör düzeyi bakıldı ve düşük bulundu. 2 hasta da hereditör anjiyoödem tanılıydı. Plazma C3 seviyesi, kronik ürtiker hastalarında, anafilaksi ve anjiyoödem hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,016$). Diğer laboratuvar parametreleri yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Bazı laboratuvar parametrelerinin tanı gruplarına göre değerlendirilmesi

	N/Toplam	Kronik ürtiker N (%)	Anafilaksi/Anjiyoödem N (%)	P*
CRP yüksekliği	22/93	11 (50)	11 (50)	0,862
ASO yüksekliği	12/77	9 (75)	3 (25)	0,1
Anti TPO pozitifliği	18/81	7 (38,9)	11 (61,1)	0,313
Anti TG pozitifliği	6/78	2 (33,3)	4 (66,7)	0,36
Eozinofili	13/93	4 (30,7)	9 (69,3)	0,692
ANA pozitifliği	31/78	15 (48,4)	16 (51,6)	0,612
HLA-B27 pozitifliği	4/4	2 (50)	2 (50)	-
C4 düşüklüğü	2/53	0	2 (100)	0,19
C3 düşüklüğü	4/54	4 (100)	0	0,016
IgE yüksekliği	31/87	18 (58)	13 (42)	0,325
IgM düşüklüğü	8/87	2 (25)	6 (75)	0,202
IgG düşüklüğü	9/87	4 (44,4)	5 (55,6)	0,752
IgA düşüklüğü	15/87	9 (60)	6 (40)	0,379

*Ki-Kare Testi

Tanı grupları arasında allerji testleri yönünden tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Tanı gruplarına göre allerjik değerlendirme

	Test yapılan hasta sayısı N (%)	Pozitif hasta sayısı N (%)	Kronik ürtiker N (%)	Anafilaksi / Anjiyoödem N (%)	P*
DPT	16 (17,2)	9 (56,2)	6 (37,5)	3 (18,7)	0,696
BAT	28 (30,1)	13 (46,4)	5 (17,8)	8 (28,6)	0,699
Yiyecek paneli	32 (34,4)	2 (6,2)	0	2 (6,2)	0,077
Toplam	76 (81,7)	24 (31,5)	11 (14,4)	13 (17,1)	

*Ki-Kare Testi

Hastaların klinik durumu ve tedavileri incelendiğinde, toplam 43 (%46,2) hastada romatolojik/FMF semptomlarının olduğu görüldü. 19 (%20,4) hastaya kolşisin tedavisi verilirken, 11 (%11,8) hastaya İVİG tedavisi verildi. 3 hasta ise hem İVİG hem kolşisin tedavisi aldı.

Kolşisin tedavisi, kronik ürtiker hastalarına anafilaksi ve anjiyoödem hastalarına göre daha fazla verildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Anafilaksi ve anjiyoödem hastalarına ise İVİG tedavisi daha fazla verildi (Tablo 7).

Tablo 7. Tanı gruplarına göre klinik değerlendirme ve tedavi

	N (%)	Kronik ürtiker N (%)	Anafilaksi / Anjiyoödem N (%)	P*
Romatolojik/FMF semptomları olan	43 (46,2)	26 (60,5)	17 (39,5)	0,264
Kolşisin tedavisi alan	19 (20,4)	14 (73,7)	5 (26,3)	0,001
İVİG tedavisi alan	11 (11,8)	1 (9,1)	10 (90,9)	-
Ek hastalık olan	49(52,6)	14 (28,5)	35(71,5)	0,702

*Ki-Kare Testi

Hastaların FMF mutasyonları ayrıntılı incelendi. 34 (%36,5) hastada FMF mutasyonu tespit edildi. 10 (%10,7) hastada anlamlı FMF mutasyonu görüldü. Bu mutasyonlar, M694V heterozigot-R202Q heterozigot, M694V heterozigot, M680I homozigot, M694V homozigot-R202Q homozigot, V726A heterozigot idi. En sık 6 (%60) hasta ile M694V-R202Q heterozigot mutasyonu görüldü. 23 (%24,7) hastada MTHFR mutasyonu tespit edildi. 9 (%9,7) hastada anlamlı MTHFR mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyonlar, PAI-1 homozigot, A1298C homozigot, C677T-A1298C heterozigot, Faktör 13 homozigot, Faktör V Leiden homozigot, C677T homozigot idi. En sık 4 (%44,4) hasta ile PAI-1 homozigot mutasyonu görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Anlamli FMF ve MTHFR mutasyonlari

	N (%)
Anlamli FMF mutasyonlari	
M694V-R202Q heterozigot	6 (60)
M694V heterozigot	1 (10)
M680I homozigot	1 (10)
M694V-R202Q homozigot	1 (10)
V726A heterozigot	1 (10)
Anlamli MTHFR mutasyonlari	
PAI-1 homozigot	4 (44,4)
C677T-A1298C heterozigot	1 (11,1)
A1298C homozigot	1 (11,1)
Faktör 13 homozigot	1 (11,1)
Faktör V Leiden homozigot	1 (11,1)
C677T homozigot	1 (11,1)

Hastalar mutasyonlarına göre de 3 grup altında incelendi. Grup 1 (n=10) anlamli FMF mutasyonu olanlar, grup 2 (n=9) anlamli MTHFR mutasyonu olanlar, grup 3 (n=51) ise gen mutasyonu saptanmayanlardı.

Anlamli mutasyon gruplari arasında laboratuvar parametreleri yönünden tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamli saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Bazı laboratuvar parametrelerinin anlamlı mutasyon gruplarına göre değerlendirilmesi

	N/Toplam	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=9)	Grup 3 (n=51)	P*
		N (%)	N (%)	N (%)	
CRP yüksekliği	14/69	2 (14,3)	0	12 (85,7)	0,25
ASO yüksekliği	9/56	2 (22,2)	1 (11,1)	6 (66,7)	0,93
Eozinofili	14/70	2 (14,3)	4 (28,6)	8 (57,1)	0,13
Anti TPO pozitifliği	14/58	3 (21,4)	1 (7,1)	10 (71,5)	0,67
Anti TG pozitifliği	4/58	0	0	4 (100)	0,38
ANA pozitifliği	20/57	3 (15)	2 (10)	15 (75)	0,79
HLA-B27 pozitifliği	2/2	1 (50)	0	1 (50)	-
C4 düşüklüğü	1/36	0	0	1 (100)	0,88
C3 düşüklüğü	2/36	1 (50)	0	1 (50)	0,69
IgE yüksekliği	25/66	4 (16)	3 (12)	18 (72)	0,97
IgM düşüklüğü	7/66	0	0	7 (100)	0,45
IgG düşüklüğü	7/66	1 (14,2)	0	6 (85,8)	0,52
IgA düşüklüğü	12/66	1 (8,3)	1 (8,3)	10 (83,4)	0,16

*Ki-Kare Testi

Anlamlı mutasyon grupları arasında allerjik testler yönünden tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Anlamli mutasyon gruplarına göre allerjik değerlendirme

	N/Toplam	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=9)	Grup 3 (n=51)	P*
		N (%)	N (%)	N (%)	
DPT pozitifliği	7/12	0	0	7 (100)	0,21
BAT pozitifliği	10/22	1 (10)	1 (10)	8 (80)	0,89
Yiyecek paneli pozitifliği	2/21	0	0	2 (100)	0,70

*Ki-Kare Testi

Ek hastalık açısından anlamli mutasyon grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı. Anlamli FMF mutasyonu olan grupta FMF/romatolojik semptomlar daha fazla görülmüş olup istatistiksel açıdan anlamli bulundu ($p=0,006$) (Tablo 11).

Kolşisin tedavisi, anlamli FMF mutasyonu olan grupta daha fazla verilmiş olup istatistiksel olarak anlamlidir ($p=0,001$). İVİG tedavisi açısından ise anlamli mutasyon grupları arasında istatistiksel açıdan anlamli fark saptanmadı (Tablo 11). Kolşisin ve İVİG tedavisi alan hastaların tümünde semptomlarda belirgin düzelme görüldü.

Tablo 11. Anlamli mutasyon gruplarının klinik ve tedavi yönünden değerlendirilmesi

	N (%)	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=9)	Grup 3 (n=51)	P*
		N (%)	N (%)	N (%)	
Romatolojik/FMF semptomları olan	26 (37,1)	8 (30,7)	4 (15,4)	14 (53,9)	0,006
Kolşisin tedavisi alan	12 (17,1)	7 (58,3)	3 (25)	2 (16,7)	0,001
İVİG tedavisi alan	9 (12,8)	2 (22,2)	2 (22,2)	5 (55,6)	0,45
Ek hastalık olan	31 (44,3)	2 (6,4)	4 (12,9)	25 (80,7)	0,24

*Ki-Kare Testi

Toplam 11 hastaya İVİG tedavisi verildi. İVİG alan hastaların verileri Tablo 12’de verilmiştir. 7 hastada immün yetmezlik, 1 hastada otizm, 1 hastada 18q delesyonu tanısı mevcuttu. ANA 3 hastada +, 2 hastada ++ idi. 1 hastanın V726A heterozigot, 1

hastanın M694V-R202Q heterozigot, 1 hastanın PAI1 homozigot+FV Leiden heterozigot mutasyonu mevcuttu.

Tablo 12. İVİG tedavisi alan hastaların verileri

	N (%)
Kronik Ürtiker	1 (9,1)
Anafilaksi	7 (63,6)
Anjiyoödem	3 (27,2)
Ek hastalık	9 (81,8)
Romatolojik semptom	5 (45,4)
ANA pozitifliği	5 (45,4)
HLA B27 pozitifliği	2 (18,1)
IgG düşüklüğü	2 (18,1)
IgM düşüklüğü	0
IgA düşüklüğü	1 (9,1)
IgE yüksekliği	5 (45,4)
Anlamli FME mutasyon varlığı	2 (18,1)
Anlamli MTHFR mutasyon varlığı	1 (9,1)

Hastaların tanı grupları, anlamli mutasyon gruplarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,069$) (Tablo 13). Anlamli mutasyonu bulunmayanlar, karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Tablo 13. Tanı grupları ve anlamli mutasyon gruplarının karşılaştırılması

	Toplam	Grup 1 N (%)	Grup 2 N (%)	Grup 3 N (%)	P*
Kronik ürtiker	33	8 (24,2)	3 (9,1)	22 (66,7)	0,069
Anafilaksi/Anjiyoödem	37	2 (5,4)	6 (16,2)	29 (78,4)	
Toplam	70	10 (14,2)	9 (12,8)	51 (73)	

*Ki-Kare Testi

5. TARTIŞMA

Kronik  rtiker baŗta olmak üzere allerjik ve immünolojik hastalıklarda otoinflamatuvar hastalık birlikteliği görülebilmektedir. Bu  alıŗmamızda, kronik ürtiker, anjiyoödem ve anafilakside, ülkemizde ve dünyada en sık görülen otoinflamatuvar hastalık olan FMF mutasyon sıklığını, hastaların bu klinik bulgularla bağlantısını ve immünsüpresif tedaviye cevabını değerlendirmeyi amaçladık. Literatürleri incelediğimizde,  alıŗmamız bu amaçla yapılan ilk  alıŗma olması nedeniyle önemlidir.

Hastaların tetkiklerini ayrıntılı incelediğimizde, bazı hastaların FMF mutasyonu dıŗında klinik olarak anlamlı (hastalık yapıcı) MTHFR mutasyonu saptadık.

Hastaların tanılarını incelediğimizde, 32 (%34,4) hastada sadece kronik ürtiker, 26 (%27,9) hastada sadece anafilaksi, 15 (%16,1) hastada sadece anjiyoödem, 20 (%21,5) hastada ise ikili veya   l  tanı mevcuttu. K  tanılı hastaların yaŗ ortalaması 15 yaŗ/180 aydı. K , pediatrik grupta cinsiyet farkı olmaksızın her iki grubu da etkilemekte ve 6-11 yaŗ aralığında daha sık g r lmektedir (58). Saçkesen ve arkadaşlarının K 'l  çocukları değerlendirdikleri bir  alıŗmada, adölesan yaŗın hakim olduğu bulunmuŗ (59) ve bu  alıŗma, bizim  alıŗmamızdaki bulgularla benzerdir. Şahiner ve arkadaşlarının yaptığı  alıŗmada hastaların ortalama yaŗı 9.2 olarak bulunmuŗtur. Bu  alıŗmada en küçük hasta 8.5 aylıktı (59). Bizim  alıŗmamızda ise en küçük hastamız 7 aylıktı (sefalosporin anafilaksisi tanılı), en küçük K  tanılı hastamız ise 8 aylıktı. Sonuç olarak K  ve anafilaksi, her yaŗta görülebilen hastalıklar olarak karŗımıza çıkmaktadır.

 alıŗmamızda 49 (%52,7) hastanın K , anafilaksi ve A  dıŗında baŗka tanıları da mevcuttu. Tanıları ayrıntılı incelediğimizde en sık eŗlik eden hastalıklar, 11 (%22,5) hasta ile atopik dermatit, 7 (%14,4) hasta ile immün yetmezlik ve 7 (%14,4) hasta ile astım idi. Bunları sırasıyla 4 (%8,2) hasta ile allerjik rinokonjonktivit, 3 (%6,2) hasta ile hipertansiyon ve 2 (%4,2) hasta ile Hashimoto tiroiditi izledi.  alıŗmalarda, K  hastalarında artmıŗ otoimmünite kaynaklı otoimmün tiroidit, SLE ve RA, bununla birlikte atopi ve astım sıklığında artıŗ g r lmektedir (7). Arıkoğlu ve arkadaşlarının 80 K  tanılı hasta ile yaptığı  alıŗmada, allerjik rinit %7,5, astım %2,5 ve atopik dermatit %1,2 oranında g r lm ŗtur (60).

Çalışmamızda 53 (%57) hastaya C4 bakıldı, 2 (%2,2) hastada C4 düşüklüğü görüldü. C4 düşüklüğü olan her 2 hastada da HAÖ tanısı mevcuttu. 2 hastanın da C1 inhibitör enzim düzeyi düşük saptandı. HAÖ tanılı 2 hastada da FMF ve MTHFR mutasyonu saptanmadı. Her iki hastanın ANA negatif, C3 düzeyleri normaldi. Çalışmamızda da olduğu gibi C4 seviyesi, HAÖ'lü olguların neredeyse tamamında hem atak esnasında hem de ataklar arasında düşüktür; C1 ve C3 seviyeleri ise normaldir. AÖ atağı sırasında saptanan normal C4 düzeyleri, Tip I, Tip II ve kazanılmış AÖ tanılarını dışlar. Bundan dolayı C4, HAÖ tanısında oldukça iyi bir tarama testidir. (61).

Çalışmamızda 54 (%58) hastaya C3 bakıldı, 4 (%4,3) hastada C3 düşüklüğü saptandı. Bu hastaların hepsinde KÜ tanısı mevcuttu. 1 hastada M694V-R202Q heterozigot mutasyonu vardı. Hiçbirinde MTHFR mutasyonu saptanmadı. C3 düşüklüğü, KÜ hastalarında, anafilaksi ve AÖ hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ancak Kasperska ve arkadaşlarının çalışmalarında, C3 ve C4 serum konsantrasyonlarının kronik ürtiker hastalarının çoğunda normal seyrettiğini ve klinikte kullanımlarının sınırlı olabileceğini belirtmişlerdir (26).

Çalışmamızda 19 (%20,4) hastaya kolşisin tedavisi verildi. 14 (%73,7) hastada KÜ, 4 (%21) hastada AÖ, 1 (%5,2) hastada anafilaksi tanısı mevcuttu. Kolşisin tedavisi KÜ hastalarına, anafilaksi ve AÖ hastalarına göre daha fazla verildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001).

Çalışmamızda 11 (%11,8) hastaya İVİG tedavisi verildi. 1'i (%9,1) KÜ, 7'si (%63,6) anafilaksi, 3'ü (%27,2) AÖ tanılıydı. Anafilaksi/AÖ hastalarında İVİG tedavisi, KÜ hastalarına göre daha fazla verildi. 1 hastada PAI1 homozigot+C677T-A1298C heterozigot mutasyonu, 1 hastada V726A heterozigot mutasyonu, 1 hastada M694V-R202Q heterozigot mutasyonu mevcuttu. Anlamlı FMF mutasyonu bulunan hastaların 2'sine (%22,2) İVİG tedavisi verildi. İVİG tedavisi açısından anlamlı mutasyon grupları arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. O'Donnell ve arkadaşları otoimmün KÜ tanısı olan 10 hastaya 0,4 g/kg/gün (5 gün) İVİG vererek etkisini takip etmişler. Üç yıllık takip sonucunda hastaların 9'unda İVİG tedavisinin etkili olduğu görülmüş ve bunlardan üçünde tam remisyon izlenmiştir (62). İVİG tedavisine olumlu yanıtlar olması nedeniyle bu tedavi, fiziksel ürtiker tanılı hastalarda da kullanılmıştır. İVİG, 2 g/kg (yüksek doz) dozunda 2-3 gün boyunca, basınç ürtikeri olan 8 hastada

kullanılmış, beş hastada tedaviye tam yanıt alınmıştır (63). Başka bir çalışmada ise 29 KÜ'lü hastaya düşük dozda (0,15 g/kg/gün, 4 haftalık aralarla) ve 6-51 ay arasında değişen sürelerde İVİG verilmiştir. Hastaların %90'ında tedaviye yanıt alınmış, %65 hasta ise tam remisyona ulaşmıştır (64).

Ürtiker ve AÖ, FMF'nin spesifik olmayan cilt bulgularındandır (65). Çalışmamızda anlamlı FMF mutasyonu olan 10 hastanın 8'inde (%80) KÜ, 1'inde (%10) anafilaksi, 1'inde (%10) AÖ tanısı mevcuttu. Bu hastalarda anlamlı MTHFR mutasyonu görülmedi.

Hastaların FMF ve MTHFR mutasyonları ayrıntılı incelendi. 10 (%10,7) hastada anlamlı FMF mutasyonu görüldü. En sık 6 (%60) hasta ile M694V-R202Q heterozigot mutasyonu saptandı. Torun ve arkadaşlarının FMF tanılı 1835 hasta ile yaptığı bir çalışmada, %24,5 hastada bileşik heterozigot mutasyon saptanmıştır. En sık görülen hem homozigot hem de heterozigot mutasyon %63,3 sıklık ile M694V mutasyonudur. En sık bileşik mutasyon %9,4 sıklık ile M694V-M680I mutasyonudur (66).

Dokuz (%9,7) hastada anlamlı MTHFR mutasyonu tespit edildi. En sık 4 (%44,4) hasta ile PAI-1 homozigot mutasyonu görüldü. Anlamlı MTHFR mutasyonu bulunan hastalarımızın tanı dağılımlarına baktığımızda; 5 (%55) hastada anafilaksi, 3 (%33) hastada KÜ, 1 (%12) hastada anjiyoödem vardı. Bu hastaların hiçbirinde anlamlı FMF mutasyonu saptanmadı. 1 hastaya İVİG, 3 hastaya kolşisin tedavisi verildi. 3 hastada ise FMF/romatolojik semptomlar vardı. 1 hastada 18q delesyonu, 1 hastada epilepsi, 1 hastada ARA tanısı mevcuttu. Hastalarımızda hipertansiyon, inme, ateroskleroz öyküsü yoktu. Sazcı ve arkadaşlarının 1684 bireyin katıldığı randomize bir çalışmada, Türk popülasyonunda görülen en sık MTHFR mutasyonu C677T heterozigot (%47,4) iken, C677T homozigot %9,6 sıklığında görülmüştür (67). MTHFR mutasyonlarında DNA metilasyonu bozulmakta ve bu bozukluk, tüm immünolojik mekanizmaları etkilemektedir (68).

Hastalarımızın 43'ünde (%46,2) tekrarlayan karın ağrısı, tekrarlayan ateş, sabah katılığı, göz kuruluğu, tekrarlayan oral aft, artralji ve artrit gibi romatolojik şikayet ve bulgular bulunmaktaydı. En sık tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı ve tekrarlayan ateş şikayetleri mevcuttu. Anlamlı FMF mutasyonu olan hastalarımızın semptom ve tedavilerini incelediğimizde, en sık tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı ve

tekrarlayan ateş şikayetleri mevcuttu. Anlamli mutasyon gruplarına göre kıyasladığımızda, anlamli FMF mutasyonu olan grupta FMF/romatolojik semptomları daha fazla görüldü ($p=0,006$).

Anlamli FMF mutasyonu olan 7 (%58,3) hastaya kolşisin tedavisi verildi. Kolşisin tedavisi, anlamli FMF mutasyonu olan grupta daha fazla verilmiş olup istatistiksel olarak anlamlidir ($p=0,001$).

Anlamli mutasyon gruplarında 7 hastaya kolşisin, 2 hastaya İVİG tedavisi verildi ve bu tedavilerle hastaların poliklinik izlemlerinde klinik iyileşme (FMF/ürtiker atak sıklığında ve romatolojik semptomlarda azalma) olduğu görüldü. Kolşisin günlük kullanımının, atak sıklığını, şiddetini ve süresini azalttığı gösterilmiştir (69). Ergüven ve arkadaşlarının 120 FMF tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada; 48 (%40) hastada tedaviye tam yanıt (tedavi ile bir yıl boyunca hiç FMF atağı geçirilmemesi) alındı. 64 (%53,3) hastada ise kısmi yanıt (bir yıl tedaviye rağmen yakınmaları tamamen düzelmeyen; fakat atak süresi, sıklığı ve şiddeti azalan) alındı. Kolşisin tedavisi sonrası atak süresi anlamli olarak azalmıştı (70).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 01.01.2018-01.01.2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Allerji polikliniğinde kronik ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem ile takip edilen 93 hastanın tanıları, FMF ve MTHFR mutasyonları, klinik ve laboratuvar bulguları, allerjik testleri, uygulanan tedaviler ve yanıtları geriye dönük incelenmiş olup aşağıdaki sonuçlar elde edildi. Literatürleri incelediğimizde, çalışmamız bu birlikteliği göstermeye yönelik yapılan ilk kapsamlı çalışma olması nedeniyle önemlidir.

6.1. Sonuçlar

1. Hastalarımızda 32 (%34,4) hasta ile en fazla kronik ürtiker tanısı vardı.
2. En küçük hastamız 7 aylıktı ve sefalosporin anafilaksisi tanısı mevcuttu.
3. Doksan üç hastanın 49 (%52,7)'unda en az bir ek hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden hastalıklar, 11 (%22,5) hasta ile atopik dermatit ve 7'ser (%14,4) hasta ile immün yetmezlik ve astım idi. 2 (%4,2) hastada Hashimoto tiroiditi saptandı.
4. Herediter anjiyoödem tanılı 2 hastanın C4 ve C1 inhibitör düzeyi düşük bulundu.
5. Plazma C3 seviyesi, kronik ürtiker hastalarında, anafilaksi ve anjiyoödem hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,016$).
6. Kolşisin tedavisi, kronik ürtiker hastalarına anafilaksi ve anjiyoödem hastalarına göre daha fazla verildi ($p=0,001$). Anafilaksi ve anjiyoödem hastalarına ise İVİG tedavisi daha fazla verildi.
7. On hastada anlamlı FMF mutasyonu, 9 hastada anlamlı MTHFR mutasyonu saptandı. En sık anlamlı FMF mutasyonu, 6 (%60) hasta ile M694V-R202Q heterozigot idi. En sık anlamlı MTHFR mutasyonu, 4 (%44) hasta ile PAI1 homozigot idi.
8. Anlamlı FMF mutasyonu olan 10 hastanın 8'i (%24,2) kronik ürtiker, 2'si (%5,4) anafilaksi/anjiyoödem tanılıydı. Anlamlı MTHFR mutasyonu olan 9 (%9,6) hastanın 3'ünde (%33,3) kronik ürtiker, 6'sında (%66,7) anafilaksi/anjiyoödem tanısı mevcuttu.

9. FMF mutasyonu olan grupta FMF/romatolojik semptomlar daha fazla görüldü ($p=0,006$).
10. Kolşisin tedavisi, FMF mutasyonu olan gruba daha fazla verildi ($p=0,001$). İVİG tedavisi açısından ise mutasyon grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.
11. Kolşisin ve İVİG tedavisi alan hastaların poliklinik izlemlerinde klinik iyileşme (FMF/ürtiker atak sıklığında ve romatolojik semptomlarda azalma) olduğu görüldü. Hastaların immünsüpresif (kolşisin, İVİG) tedaviye cevabı tam idi.

6.2. Öneriler

1. Kronik ürtiker, anafilaksi ve anjiyoödem, her yaş grubunda görülebilen, otoinflamatuar hastalıkların eşlik edebildiği allerjik ve immünolojik hastalık grubudur. Bu hastalar, otoinflamatuar hastalıklar açısından da tetkik ve takip edilmelidir.
2. Kolşisin ve İVİG, kronik ürtiker tanılı hastaların tedavisinde kullanılabilir.
3. Bu hastalık gruplarında, ülkemizde FMF ve MTHFR'nin de değerlendirilmesinin uygun olabileceği, fakat bunun daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatine varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Mısırlıoğlu ED, Özmen S, Susam H, Doksöz Ö, Doğru M, Duman H, et al. Çocuk Allerji Bölümünde İzlenen Ürtikerli Hastaların Özellikleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2013;7(1):6-10.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica G, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69(7):868-87.
3. Kazandjieva J, Christoff G. Angioedema as a systemic disease. Clinics in Dermatology. 2019;37(6):636-43.
4. Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. The Journal of emergency medicine. 2013;45(5):789-96.
5. Shaker MS, Wallace DV, Golden DB, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;145(4):1082-123.
6. Hughes R, Cusack C, Murphy G, Kirby B. Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulin. Blackwell Publishing Ltd Oxford, UK; 2009.
7. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. Journal of allergy and clinical immunology. 2012;129(5):1307-13.
8. Tunca M. Ailevi Akdeniz ateşinin tarihçesi: dünyada ve Türkiye’de ailevi Akdeniz ateşi. Türkiye klinikleri dahili tıp bilimleri dergisi. 2006;2(8):4-8.
9. Barzilai A, Langevitz P, Goldberg I, Kopolovic J, Livneh A, Pras M, et al. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. Journal of the American Academy of Dermatology. 2000;42(5):791-5.
10. Zeft AS, Spalding SJ. Autoinflammatory syndromes: fever is not always a sign of infection. Cleve Clin J Med. 2012;79(8):569-81.
11. ZhM S, Ushenkova L, Mikhaïlov V, Kurbatova L, Kuz'mina N, Semiachkina A, et al. Investigation of detoxification polymorphisms genes, methylenetetrahydrofolate-reductase (MTHFR) and P53 in the radiosensitive human cells. Radiatsionnaia Biologiya, Radioecologia. 2010;50(2):128-33.
12. Ibanez M, Garde J. Allergy in patients under fourteen years of age in Alergologica 2005. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(Suppl 2):61-8.
13. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005;53(3):373-88.
14. Powell R, Leech S, Till S, Huber P, Nasser S, Clark A. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Wiley Online Library; 2015.

15. Inomata N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergology International*. 2012;61(4):545-57.
16. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatric allergy and immunology*. 2010;21(3):508-14.
17. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Annals of allergy*. 1992;69(1):61-5.
18. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Tsai YG, Fu YC, Wu TK, et al. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatric allergy and immunology*. 2010;21(7):1043-51.
19. Simons FER, Arduoso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*. 2011;4(2):13-37.
20. Lieberman P, Camargo Jr CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American college of allergy, asthma and immunology epidemiology of anaphylaxis working group. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2006;97(5):596-602.
21. Abajian M, Młynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Current allergy and asthma reports*. 2012;12(4):281-7.
22. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2):434-42.
23. Panesar S, Javad S, De Silva D, Nwaru B, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353-61.
24. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo Jr CA, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Academic Emergency Medicine*. 2014;21(4):469-84.
25. Hsu ML, Li LF. Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(4):747-52.
26. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Misiolek M, Mazur B, Jochem J. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *Journal of inflammation*. 2013;10:1-5.
27. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmunity reviews*. 2012;12(1):22-30.
28. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2010;65(5):649-56.

29. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens W, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63:8-160.
30. Frezzolini A, Proveni A, Teofoli P, Pomponi D, De Pita O. Serum-induced basophil CD63 expression by means of a tricolour flow cytometric method for the in vitro diagnosis of chronic urticaria. *Allergy*. 2006;61(9):1071-7.
31. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz A, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(12):1767-76.
32. 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*. 2018;73(7):1393-414.
33. Erdem T. Ürtikerli Hastaya Yaklaşım/An Approach to the Patient of Urticaria. *Türk Dermatoloji Dergisi*. 2014;8(3):178.
34. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2014;113(6):599-608.
35. Camcıoğlu Y. İmmünoglobulin Tedavisi. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2009;3(2).
36. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of clinical immunology*. 2020;40:24-64.
37. Sokol K, Milner JD. The overlap between allergy and immunodeficiency. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018;30(6):848-54.
38. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *Journal of clinical immunology*. 2001;21:303-9.
39. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(10):1599-605.
40. Türkuçar S, Adıgüzel H, Yılmaz C, Ünsal E. R202Q gen değişikliğinin ailesel Akdeniz ateşi kliniği üzerine etkisi: tek merkez deneyimi. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2021;14(4):870-7.
41. Sönmezgöz E, Özer S, Gül A, Yılmaz R, Kasap T, Takcı Ş, et al. Clinical and demographic evaluation according to MEFV genes in patients with familial Mediterranean fever. *Biochemical genetics*. 2019;57:289-300.
42. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*. 2004;5:1-6.

43. Direskeneli H, Ozdogan H, Korkmaz C, Akoglu T, Yazici H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(9):1983-6.
44. Özkaya N, Yalçinkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2003;22:314-7.
45. Özcakar ZB, Yalçinkaya F, Yüksel S, Acar B, Ekim M, Gökmen D. Possible effect of subclinical inflammation on daily life in familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2006;25:149-52.
46. Roldan R, Ruiz AM, Miranda MD, Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with familial Mediterranean fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine*. 2008;75(4):504-5.
47. Peng F, Labelle LA, Rainey B-J, Tsongalis GJ. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *International journal of molecular medicine*. 2001;8(5):509-11.
48. Basar N, Kisacik B, Ercan S, Pehlivan Y, Yilmaz S, Simsek I, et al. Familial Mediterranean fever gene mutations as a risk factor for early coronary artery disease. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(12):2113-7.
49. Frosst P, Blom H, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature genetics*. 1995;10(1):111-3.
50. Natesirinkul R, Sasanakul W, Chuansumrit A, Kadegasem P, Visudtibhan A, Wongwerawattanakoon P, et al. Global fibrinolytic activity, PAI-1 level, and 4G/5G polymorphism in Thai children with arterial ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(10):2566-72.
51. de Paula Sabino A, Ribeiro DD, Domingueti CP, Dos Santos MS, Gadelha T, Dusse LMS, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and PAI-1 plasma levels in young patients with ischemic stroke. *Molecular biology reports*. 2011;38:5355-60.
52. Jung JH, Song GG, Kim J-H, Seo YH, Choi SJ. Association of factor XIII Val34Leu polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis. *Cardiology Journal*. 2017;24(1):74-84.
53. Nizankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, Domagala T, Sanak M, Krzanowski M, et al. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *European Respiratory Journal*. 2003;21(1):25-30.
54. Çilingir V, Milanlioğlu A, Tombul T. Genç Yaş İskemik İnme Vakasında MTHFR A1298C ve ACE I/D Polimorfizmi. 2014.
55. Wilkerson RG. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emergency Medicine Practice*. 2012;14(11):1-21.
56. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and

- Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(2):391-7.
57. Gülbahar O, Gelincik A, Sin A, Güleç M, Yılmaz M, Gökmen NM, et al. Herediter anjiyoödem. *Asthma Allergy Immunology*. 2010;8(3):125-38.
 58. Del Pozzo-Magaña BR. Chronic urticaria in children: A review. *Dermatology*. 2017.
 59. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *International archives of allergy and immunology*. 2011;156(2):224-30.
 60. Arıkoğlu T. Çocukluk çağındaki kronik ürtikerli olguların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2017;12(4):251-7.
 61. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;100(1):S30-S40.
 62. Joshi S, Khan DA. The expanding field of biologics in the management of chronic urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(6):1489-99.
 63. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill S, Douglas W. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *British Journal of Dermatology*. 2003;149(4):836-40.
 64. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2007;39(7):237-42.
 65. Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier J, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology*. 2000;39(11):1275-9.
 66. Torun D, Tekgöz E, Kavuş H, Öztuna A, Akar H, Çınar M, et al. FMF hastalarındaki MEFV gen mutasyon sıklığı ve mutasyonların dağılımı: Tek bir merkezden geniş bir hasta grubunun analizi. *Gulhane Medical Journal*. 2017;59(1).
 67. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*. 2005;23(1):51-4.
 68. Wang L, Shangguan S, Chang S, Yu X, Wang Z, Lu X, et al. Determining the association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and genomic DNA methylation level: A meta-analysis. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2016;106(8):667-74.

69. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever: a controlled, double-blind study. *Annals of Internal Medicine*. 1974;81(6):792-4.
70. Ergüven M, Üçel R, Cebeci AN, Pelit M. Ailevî Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006;49:283-90.



8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/31

10.02.2023

Sayın Prof. Dr. Alişan YILDIRAN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Kronik Ürtiker, Anafilaksi Ve Anjiyoödemde Fmf Mutasyonu Birlikteliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEEK 2023/01 Karar nolu Dosya taraması +Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 25.01.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek 2. Orijinallik Raporu

ORJİNALLİK RAPORU			
% 11	% 10	% 5	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	www.cocukdostlari.org İnternet Kaynağı	% 2	
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2	
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1	