



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OMALIZUMAB TEDAVİSİ ALMAKTA OLAN KRONİK  
SPONTAN ÜRTİKER TANILI HASTALARIN TEDAVİYE  
YANITLARININ RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ETYOPATOGENEZDE ROL  
OYNAYAN FAKTÖRLERİN KLİNİK YANITA  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet DEMİREL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Ayça YAZICI

2018 - MERSİN



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OMALIZUMAB TEDAVİSİ ALMAKTA OLAN KRONİK  
SPONTAN ÜRTİKER TANILI HASTALARIN TEDAVİYE  
YANITLARININ RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ETYOPATOGENEZDE ROL  
OYNAYAN FAKTÖRLERİN KLİNİK YANITA  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet DEMİREL  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof.Dr. Ayça YAZICI

2018 - MERSİN

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen, örnek aldığım, tez danışmanım Prof. Dr. Ayça YAZICI' ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir hekim ve dermatolog olma yolunda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, her zaman yol gösterici olan değerli hocalarım Prof. Dr. Güliz İKİZOĞLU, Prof. Dr. Tamer İrfan KAYA, Prof. Dr. Ayşın KÖKTÜRK, Prof. Dr. Ümit TÜRSEN ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Kıymet İNAN'a,

Tezimle ilgili verilerin değerlendirilmesinde ve istatistiksel analizleri planlama konusunda yardımcı olan Tıbbi Biyoistatistik bölümünden Prof. Dr. Bahar Taşdelen'e,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hayatımın her aşamasında ve her zaman yanımda olan, maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan, bu günlere gelebilmem için yaptığı tüm fedakarlıklarını hayranlıkla andığım annem, babam ve kardeşime, hayat arkadaşım, sırdaşım ve en büyük destekçim olan eşim ve motivasyon kaynağım, yaşama sevincim olan kızıma teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Mehmet Demirel**

**2018-Mersin**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>ÖZET</b>	5
<b>ABSTRACT</b>	6
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	7
<b>GENEL BİLGİLER</b>	9
1. TANIM	9
2. TARİHÇE	9
3. EPİDEMİYOLOJİ	9
4. ETİYOLOJİ	9
5. PATOGENEZ	11
6. ÜRTİKERİN İN VİVO MEKANİZMALARI	13
6.1. İDİYOPATİK	13
6.2. İMMÜNOLOJİK	13
6.2.1. OTOİMMÜN	14
6.2.2. IGE YE BAĞLI	14
6.2.3. İMMÜNKOMPLEKS	14
6.2.4. KOMPLEMAN VE KİNİN BAĞIMLI	15
6.3. NONİMMÜNOLOJİK	15
6.3.1. DOĞRUDAN MAST HÜCRE	15
DEGRANÜLASYONUNA NEDEN OLAN İLAÇLAR	
6.3.2. VAZOAKTİF UYARANLAR	15
6.3.3. ASPİRİN VE DİĞER NSAİİ, DİYETE BAĞLI	15
PSÖDOALERJENLER	
6.3.4. ACE İNHİBİTÖRLERİ	15
7. SINIFLAMA	15
7.1. AKUT ÜRTİKER	16
7.2. KRONİK ÜRTİKER	17

7.2.1. KRONİK SPONTAN ÜRTİKER	17
7.2.2. KRONİK UYARILABİLİR ÜRTİKER	17
7.2.2.1. FİZİKSEL ÜRTİKER	18
7.2.2.2. FİZİKSEL OLMAYAN ÜRTİKER	20
8. HİSTOPATOLOJİ	20
9. TANI	21
10. AYIRICI TANI	23
11. TEDAVİ	23
11.1. ETKENİ ORTADAN KALDIRMAK İÇİN ALINACAK ÖNLEMLER	24
11.2. FARMAKOLOJİK TEDAVİ	24
11.2.1. BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİLER	24
11.2.2. İKİNCİ BASAMAK TEDAVİLER	25
11.2.3. ÜÇÜNCÜ BASAMAK TEDAVİLER	27
12. PROGNOZ	30
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
1. OLGU SEÇİMİ	31
2. ARAŞTIRMA ETİK KURUL İZİNİ	31
3. YÖNTEM	31
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
<b>BULGULAR</b>	<b>34</b>
1. GENEL DEĞERLENDİRME	34
2. ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	35
3. ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİN HER BİRİNİN NEGATİF OLMASIYLA POZİTİF OLMASININ KLİNİK ÜZERİNDE FARK OLUŞTURUP OLUŞTURMADIĞININ ARAŞTIRILMASI	36
<b>TARTIŞMA</b>	<b>42</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>50</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>51</b>

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	63
<b>ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ</b>	65
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	66
<b>EKLER</b>	
<b>EK-1 ETİK KURUL İZİNİ</b>	



## ÖZET

Ürtiker; toplumda oldukça sık görülen, eritemli, yoğun kaşıntılı, kabarık, çapları ortalama 1-2 cm büyüklüğündeki plaklar ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı; kronik spontan ürtikerli hastalardan omalizumab tedavisi kullananların, bu tedaviye verdiği yanıtların araştırılması ve bu yanıtın hastaların saptanan etiyolojik faktörlerinden nasıl etkilendiğinin belirlenmesidir.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğinde 01 Ocak 2016 ile 01 Mayıs 2018 tarihleri arasında tedavi ve takip edilmiş olan kronik spontan ürtiker tanılı hastalardan aylık 300 mg omalizumab tedavisi kullanmış olanların demografik özellikleri, tedaviye verdikleri yanıt, tetkik ve test sonuçları arşiv dosyalarından taranarak araştırmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan 224 hastanın %25,4' ü erkek, %74,6' sı kadındı. Yaş ortalaması 43,19 , ortalama hastalık süresi 66,37 aydı. Anjiyoödem eşlik ettiği kronik spontan ürtiker hastalarının oranı %72,1 olarak bulundu. Tiroid otoantikör testleri yapılan 91 hastada pozitiflik oranı %15,4 olarak tespit edildi. Otoimmünitenin değerlendirilmesi amacıyla yapılan otolog serum deri testi 54 hastada yapılmıştı. %42,6 hastada pozitiflik saptandı. Antinükleer antikör testi pozitif gelen hasta oranı %10,3' tü. Gaytada parazit testinde %3,6 , helikobakter pilori antijen testinde (gaytada) %28,1 pozitiflik bulundu. Kompleman düşüklüğü tespit edilen hasta oranı %8,7 idi. İdrar yolu enfeksiyonu sıklığı ise %32,4 olarak tespit edildi.

Tiroid otoantikör pozitifliği olan hastalardaki yanıt süresi ortalaması negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulundu. Helikobakter pilori antijen testi pozitifliği olan hastalardaki relaps süresi ortalaması, negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa bulundu. Bu nedenle kronik spontan ürtiker hastalarında etiyolojik taramaların yapılmasının hem ortadan kaldırılabilir nedenleri belirlemek için, hem de omalizumab tedavisine yanıtı öngörebilmeye fayda sağlayacağı için gerekli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca çalışmamızın omalizumab tedavisine alınan cevabın iyi ya da kötü olmasının nedenlerine ışık tutabileceği görüşündeyiz.

## ABSTRACT

Urticaria is a common disease characterized by erythematous, itchy, raised plaques with an average diameter of 1-2 cm. The aim of this study is to investigate the clinical response of the patients with chronic urticaria to omalizumab treatment, and how this response is affected by etiologic factors.

In this retrospective study, demographic features, treatment response, laboratory and test results of chronic urticaria patients, attended to Dermatology Clinic of Mersin University between January 2016 and May 2018, who received monthly omalizumab 300 mg treatment were evaluated.

A total of 224 patients were enrolled into the study, 25.4% were male and 74.6% were female. The mean age was 43.19, while the mean disease duration was 66.37 months. In 72.1% of the patients, a history of concomitant angioedema was present. Thyroid autoantibodies were 15.4% positive among 91 patients, who were tested. Autologous skin test was performed in 54 patients and found to be positive in 42.6%. Antinuclear antibodies were positive in 10.3%. Intestinal parasites were detected in 3.6%. Helicobacter pylori antigen was 28.1% positive in faeces among 27 patients. Low complement levels were detected in 8.7%, while the frequency of urinary tract infection was 32.4%.

The mean time to response in patients with positive thyroid autoantibodies was significantly longer than the patients with negative results. Recurrences occurred earlier in patients with positive Helicobacter pylori antigen.

Etiologic investigations in patients with chronic spontaneous urticaria are important to unmask the aggravating causes that can be eliminated, and also help to predict the response to omalizumab treatment. Our study may bring some explanations to the question why some patients are good responders and others are not.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker; eritemli, kaşıntılı, belirgin sınırları olan papül ve plaklarla seyreden yaygın bir hastalıktır<sup>1,2</sup>. Lezyon çıkışından itibaren 1 ile 24 saat arasında gerileme beklenir<sup>1,2</sup>.

Ürtiker 6 haftadan kısa sürüyorsa akut, 6 hafta ve daha uzun sürüyorsa kronik ürtiker şeklinde 2 ana gruba ayrılır<sup>3</sup>. Kronik ürtiker ise kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik uyarılabilir ürtiker olarak 2 ye ayrılır<sup>2,3</sup>. Tanımsal birliğin sağlanması için yapılan yeni sınıflama sistemine göre 'kronik idiyopatik ürtiker' ve 'kronik otoimmün ürtiker' tanımlarından vazgeçilmiş, bunların yerine 'kronik spontan ürtiker' tanımının kullanılması önerilmiştir<sup>4,5,6</sup>. Kronik ürtiker toplumda % 1 ile 3 civarında görülmektedir<sup>4,5</sup>.

KSÜ'lü hastalarda bilinen sebepler arasında ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal), parazitik enfestasyonlar, allerjenler, bazı sistemik hastalıklar, maligniteler, aşılar, stres yer almasına rağmen hastaların %50 sinde etiyolojik faktör ortaya konamamaktadır<sup>6,7,8</sup>.

Etiyolojik faktörlerin hastaların çoğunda belirlenememesi sebebiyle KSÜ etiopatogenezinin yönelik çalışmalar son zamanlarda immünolojik mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır<sup>9</sup>. KSÜ'lü hastaların önemli bir kısmında otolog serum deri testinin (OSDT) pozitif olduğu gösterilmiştir<sup>10</sup>. Ayrıca kronik ürtikerli hastalarda bazı otoimmün hastalıklar kronik ürtikerli olmayan hastalara göre daha yüksek oranda gözlendiği bildirilmiştir<sup>11</sup>. Anti nükleer antikor (ANA), antitroglobulin (Anti-Tg) gibi otoimmün belirteçlerin KSÜ hastalarının önemli bir kısmında pozitif olabildiği ve bu hastaların tedaviye daha az yanıt verdikleri, ayrıca hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve/veya hastalık süresinin daha uzun olabildiği saptanmıştır.<sup>12</sup>.

Etiyolojik faktörlerden helikobakter pilori (HP) varlığının KSÜ için risk faktörü olabildiği ortaya konmuş ve gastrik inflamasyon ile bakteri yoğunluğunun ürtiker şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>6,13,14,15</sup>.

Ürtiker mekanizmalarından en iyi tanımlanmış olanı mast hücresi ve bazofillerin degranülasyonudur<sup>16</sup>. Mast hücreleri ve bazofiller İmmünglobülin E (IgE) nin Fc kısmına yüksek afiniteli reseptör (FcεRI) içerirler<sup>17</sup>. IgE'nin Fc bölgesi, FcεRI nın α zincirine bağlanır. böylece mast hücreleri ile bazofiller aktive olur ve mediyatör salımı yaparlar<sup>17</sup>.

Antihistaminikler tedavide birinci basamak ajanlardır<sup>18</sup>. Yeterli doz ve süre ile birinci basamak tedavilerden yeterli yanıtın alınamadığı hastalarda ileri basamak tedavilere geçiş yapılır<sup>2</sup>. Omalizumab tedavisi ileri basamak tedavilerden birisidir<sup>2</sup>. Omalizumab IgE ye karşı geliştirilmiş bir rekombinant insan monoklonal antikorudur<sup>19</sup>. Mast hücresi ve bazofillerin aktivasyonu için gerekli olan serbest IgE yi ve FcεRI miktarını azaltır<sup>19</sup>. Kronik ürtikerde omalizumab ayda ya da 28 günde bir 300 mg olacak şekilde subkutan olarak uygulanır<sup>6,20</sup>.

Bu bilgileri referans alarak yaptığımız bu çalışmada biz, kliniğimizde belirli bir zaman aralığında KSÜ tanısıyla omalizumab tedavisi almış olan 224 hastayı çalışmamıza dahil ettik. Bu hastaların anamnez ve laboratuvar bulgularından faydalanarak takipleri sırasında tedaviye yanıtlarının nasıl olduğunu ve bu yanıtların saptanmış etiyolojik faktörlerle nasıl bir ilişkisinin olduğunu araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### Ürtiker

#### 1. Tanım:

Ürtiker toplumda oldukça sık görülen, eritemli, yoğun kaşıntılı, kabarık, çapları ortalama 1-2 cm büyüklüğündeki plaklar ile karakterize bir hastalıktır<sup>1</sup>. Lezyonların sınırları belirgin olmakla birlikte büyüklükleri değişkendir ve spontan gerileme genellikle 1 ile 24 saat arasında görülür<sup>1,2</sup>. Yaşam boyu akut ürtiker görülme sıklığı yaklaşık olarak %20 dir<sup>2</sup>. Ürtiker 6 haftadan kısa sürüyorsa akut ürtiker, 6 hafta ve daha uzun sürüyorsa kronik ürtiker olarak adlandırılır<sup>3</sup>.

#### 2. Tarihçe:

Ürtiker ismi, deriye değdiğinde eritem, yanma ve kaşıntı gibi semptomlara sebep olduğu bilinen ısırgan otunun Latincesi olan "Urtica dioica" dan köken almaktadır<sup>4,21</sup>. Romalı Celsus bu hastalıktan MÖ 30 yıllarında "Aspridito" adıyla bahsetmiştir<sup>21</sup>. Hipokrat zamanında da bilinen ve sık görülen bir hastalıktır. Günümüzde hala kullanımda olan ürtiker adını ilk defa Johan Peter Frank 1771'de kullanmıştır<sup>4,22</sup>.

#### 3. Epidemiyoloji:

Ürtiker tüm dünyada ve her yaşta görülebilen bir hastalıktır<sup>4,5</sup>. Tiplerine ve alt tiplerine göre görülme sıklığı değişebilmekle birlikte yaşam boyu ürtiker prevalansı %8-22 olarak bildirilmiştir<sup>2,4,5</sup>. Kronik ürtiker sıklığı ise % 1 ile 3 civarındadır<sup>4,5</sup>. KSÜ kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla görülmektedir<sup>5</sup>. Hereditör anjiyödem ise otozomal dominant kalıtılır ve görülme sıklığı yaklaşık olarak 150000 de 1 dir<sup>18</sup>.

#### 4. Etiyoloji

Ürtiker etiyojisinde suçlanan çok fazla faktör vardır. Bu etiyolojik faktörlerin sıklığı da ürtiker tipine göre değişmektedir<sup>6,7</sup>. Akut ürtiker

etiyojisinde; çocuklarda gıdalar, erişkinlerde ise ilaçlar daha çok sorumlu tutulmaktadır<sup>7,8</sup>. KSÜ'lü hastalarda ise bilinen sebepler arasında ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal), parazitik enfestasyonlar, allerjenler, bazı sistemik hastalıklar, otoimmün mekanizmalar, maligniteler, aşular, stres yer almasına rağmen hastaların %50 sinde etiyojik faktör ortaya konamamaktadır<sup>6,7,8</sup>. Kronik uyarılabilir ürtikerde ise neden bellidir<sup>6,7</sup>. Basınç, soğuk, sıcak, vibrasyon, egzersiz, güneş ışınları, su, sürtünme gibi bazı fiziksel tetikleyiciler neden olmakla birlikte kronik uyarılabilir ürtikerde tetikleyici eşik değeri bilmek de çok önemlidir<sup>6,7,8</sup>. Etiyojide sorumlu tutulan faktörlerden bazıları :

**İlaçlar** : Erişkinlerde daha ön planda tutulmaktadır<sup>6,7,8</sup>. Penisilin, sefalosporin, sülfonamid gibi antibakteriyel ilaçlar, asetil salisilik asit, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), izoniazid, barbitüratlar, ACE (angiotensin converting enzyme, anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, radyokontrast maddeler, opioidler akut ürtikeri tetikleyebilen ilaçlardır<sup>8</sup>. İlaçların aynı zamanda kronik ürtiker ataklarının uzamasına da sebep olabileceği akılda tutulmalıdır<sup>8</sup>. Akut ürtikerde ilaçlar ya immünolojik (IGE aracılı, alerjik) ya da nonimmünolojik (non-alerjik, psödoalerjik) mekanizma ile etki eder<sup>6</sup>. Kronik ürtikerde ise ilaçlar non-immünolojik mekanizma ile etki eder<sup>6</sup>. ACE inhibitörleri ürtikerden bağımsız olarak anjiyoödeme neden olabilmektedir<sup>6,23,24</sup>. Bu nedenle ACE inhibitörleri ile tetiklenen ürtikere anjiyoödem eşlik edebilir<sup>6,8,23,24</sup>.

**Gıdalar** : Gıdalara bağlı ürtiker, sorumlu gıdanın alımından sonraki 90 dakika içinde ortaya çıkar<sup>8</sup>. Süt ve süt ürünleri, balık, kabuklu deniz ürünleri, mantar, yumurta, meyve, kuruyemişler, şarap, çikolata gibi ürünler ürtikere sık sebep olanlar arasında sayılabilir<sup>8</sup>. Yetişkinlerde de çocuklarda da gıda ilişkili KSÜ'nün çoğunun non-alerjik mekanizma ile geliştiği düşünülmektedir<sup>6,25</sup>. Bu mekanizma ile ürtiker oluşturabilmesi için önceden o gıdayla duyarlanma şart değildir<sup>6,26</sup>. Bazı gıdalara sadece temas ile de ürtiker gelişebileceği bildirilmiştir<sup>8</sup>.

**Enfeksiyonlar** : Enfeksiyonlar akut ürtikerli çocuk hastaların yarısında etiyojiden sorumlu tutulmaktadır<sup>6</sup>. Bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonların ürtiker etiyojisinde rol oynadığı gösterilmiştir<sup>8</sup>. HP varlığının KSÜ için risk

faktörü olabildiği ortaya konmuştur<sup>13,14</sup>. Gastrik inflamasyon ile bakteri yoğunluğunun ürtiker şiddetiyle orantılı olduğu da bildirilmiştir<sup>6,15</sup>.

**Parazitik enfestasyonlar** : Parazitlerin ürtiker ataklarına yol açtığı düşünülmekte ve bu sebeple gaitada parazit aranması testinin yapılması önerilmektedir<sup>8</sup>.

**Sistemik hastalıklar** : Sistemik lupus eritematozus, otoimmün tiroid hastalıkları gibi hastalıkların ürtiker etiolojisinde rolü olduğu ortaya konmuştur<sup>27</sup>.

**Maligniteler** : Malignitelerle birlikteliği bildirilmiş çok sayıda ürtiker vakası bulunmaktadır<sup>28,29</sup>.

**Diğer** : Aşılar, kan ürünleri, arı-böcek sokması, lateks teması ve stres ürtikeri tetikleyebilir<sup>8</sup>.

## 5. Patogenez

Ürtiker oluşumundaki ana mekanizma; mast hücrelerinden histamin ve proinflamatuvar bir çok mediyatör salınması olarak açıklanabilir<sup>8,16</sup>. Mast hücre degranülasyonu Lewis'in klasik üçlü yanıtını ortaya çıkarır. Bu yanıt: damarlarda meydana gelen vazodilatasyon sonucu eritem, permeabilite artışı sonucu ödem ve akson refleksi sonucu eritemin genişlemesidir<sup>4,8</sup>. Ürtiker patogenezinde rol oynayan diğer hücreler ise bazofiller, lenfositler, eozinofiller ve nötrofillerdir<sup>18</sup>.

### Patogenezde rol alan hücreler ve mediyatörler

**Mast hücresi** : Mast hücreleri ürtikerden birincil olarak sorumlu tutulmaktadır<sup>18</sup>. Tüm vücutta dağılmışlarıdır<sup>18</sup>. Ancak dağılan mast hücrelerinin kendi içlerinde farklı fenotipleri mevcuttur<sup>17,18,30</sup>. Örneğin deri ve sindirim sistemindeki mast hücrelerinin çoğu nötral proteaz, triptaz ve kimaz içerirken, akciğer, mesane ve burun mukozasındaki mast hücreleri sadece triptaz içermektedir<sup>17,18,30</sup>. Ancak bu farklı fenotipe ve dağılıma rağmen her ikisi de FcεRI'ya yüksek afiniteye sahiptir ve IgE bağımlı alerjik reaksiyonlara katılırlar<sup>16,17,18,30</sup>. Derideki mast hücreleri, kan damarları ve deri eklerinin etrafında bulunurlar<sup>17,18,30</sup>.

Mast hücreleri aktive olup degranüle olduklarında histamin ve çok sayıda mediyatör açığa çıkar<sup>18,31</sup>. Mast hücre mediyatörleri hazır üretilmiş (primer) ve uyarıldığında yeniden üretilen (sekonder) olarak ikiye ayrılır<sup>18,31</sup>. Tablo 1 de bu mediyatörler özetlenmiştir<sup>18,31</sup>. İntradermal kodein enjeksiyonunda mast hücreleri degranüle olur<sup>18</sup>. Ürtiker patogenezinde rol oynayan çok sayıda mediyatörün içinde mast hücreleri ve bazofillerden salınan histamin ana mediyatör olup damarlarda vazodilatasyon ve permeabilite artışına ayrıca eozinofil ve nötrofil kemotaksisine neden olmaktadır<sup>16</sup>. Antihistaminiklere çoğu zaman belirgin klinik yanıt alınması histaminin ürtikerde ana mediyatör olduğunu ispatlasa da zaman zaman görülen antihistaminiklere yetersiz yanıt durumu da bu patogeneizde histaminin tek başına rol almadığını ortaya koymaktadır<sup>16</sup>.

**Tablo 1.** Mast hücrelerindeki sekretuar granüllerden salınan mediyatörler.

Hazır mediyatörler (primer)	Uyarılınca üretilen mediyatörler (sekonder)
Histamin	Prostoglandin (PG) D2
Triptaz*	Lökotiren (LT) C4, LT D4,LT E4**
Kimaz*	LT B4**
Karboksipeptidaz A*	Platelet Aktive Edici faktör
Eozinofil kemotaktik faktör	Trombaksan A2
Nötrofil kemotaktik faktör	Adenozin
Heparin	Oksijen metabolitleri
Asit hidrolazlar	Bradikinin
Oksidatif enzimler	

\*nötral proteazlar, \*\*lökotrienler

**Bazofiller :** Bazofiller de mast hücrelerine benzer şekilde FcεRI ve sekretuar granüller içerir, aktive olduklarında histamin salgırlarlar<sup>4,18</sup>. Ürtiker lezyonlarında bazofillerin de bulunduğu ispatlanmıştır<sup>4,18</sup>. Antijenik uyarı geldiğinde kan histamin düzeyi artışının iki ayrı aşaması vardır<sup>4,18</sup>. Birinci aşama ilk 1 saatte gerçekleşip mast hücrelerinden kaynaklanır<sup>4,18</sup>. İkinci aşama ise yaklaşık 12 saat sonra gerçekleşir ve bazofillerden salınan histamine bağlıdır<sup>4,18</sup>. Bu geç salınım ürtiker lezyonlarının devamlılığını sağlamaktadır<sup>4,18</sup>.

**Nötrofil, Lenfosit, Eozinofil** : Ürtikerde kandaki nötrofil, lenfosit, eozinofil seviyesi normaldir<sup>18</sup>. Ancak lezyonlardan alınan biyopsilerde bu hücelere rastlanmaktadır<sup>18</sup>. Eozinofillerden lökotiren salınımı olmakta ve bunlar histamin seviyesinde artışa sebep olmaktadır<sup>18</sup>. Ancak lenfosit ve nötrofillerin ürtikerdeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır<sup>18</sup>.

**Otoantikolar** : Kronik ürtikerli hastaların önemli bir kısmında kanda dolaşan, mast hücresi ve bazofillerden histamin salgılatan IgG tipinde otoantikolar saptanmıştır<sup>18</sup>. Tam olarak netleştirilememesine rağmen bir non-IgG tipinde 'mast hücre spesifik faktörü' de tanımlanmıştır<sup>18</sup>.

## 6. Ürtikerin İn Vivo Mekanizmaları

Ürtiker mekanizmalarından en iyi tanımlanmış olanı mast hücresi ve bazofillerin degranülasyonudur<sup>16</sup>. Mast hücreleri ve bazofiller FcεRI içerirler<sup>17</sup>. IgE'nin Fc bölgesi, FcεRI'nın α zincirine bağlanır ve mast hücreleri ile bazofiller aktive olur, mediyatör salımı yaparlar<sup>17</sup>. Bu olay degranülasyon olarak ifade edilir<sup>17</sup>. Ürtikerin etiyoloji ve mekanizmaları tablo 2 de özetlenmiştir<sup>18</sup>.

**Tablo 2.** Ürtiker mekanizmaları.

ÜRTİKERİN ETYOLOJİSİ VE MEKANİZMALARI
<b>İDİYOPATİK</b>
<b>İMMÜNOLOJİK</b>
1- Otoimmün (FcεRI ya da IgE ye karşı gelişen otoantikolar)
2- IgE ye bağlı (alerjik)
3- İmmünkompleks(vaskülitik)
4- Kompleman ve kinin bağımlı (C1 esterase inhibitör yetmezliği)
<b>NON İMMÜNOLOJİK</b>
1- Doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olan ajanlar
2- Vazoaktif uyarılar
3- Aspirin ve diğer NSAİİ, diyetle bağlı psödoalerjenler
4- ACE inhibitörleri

### 6.1. İdiyopatik

## 6.2. İmmünolojik

### 6.2.1. Otoimmün

Bu mekanizmada histamin salgılatıcı etkisi bulunan otoantikörlerin olduğu ve bunların hastalıkta aktif rol oynadığı düşünülmektedir<sup>32</sup>. Bu otoantikörler mast hücreleri ve bazofillerin üzerinde bulunan FcεRI ya da IgE ye karşı gelişmiştir<sup>33</sup>. Toplam vakaların yaklaşık %30-50 sinden bu mekanizma sorumlu tutulmaktadır<sup>32</sup>.

Bazı KSÜ'lü hastaların otolog serumlarının deriye intradermal enjeksiyonu sonucunda ( otolog serum deri testi) papül ve eritem olduğu gösterilmiştir<sup>10</sup>. Kronik ürtikerli hastalarda bazı otoimmün hastalıklar kronik ürtikerli olmayan hastalara göre daha fazla görülmüştür<sup>11</sup>. Bu otoimmün hastalıklardan bazıları; otoimmün tiroid hastalığı, insülin bağımlı diyabetes mellitus, romatoid artrit, vitiligo, pernisyöz anemi olarak sayılabilir<sup>11</sup>.

### 6.2.2. IgE ye bağlı

Perkütan ya da dolaşımdaki alerjenlerle mast hücresi ve bazofillerdeki spesifik IgE nin Fab bölümünün çapraz bağlanması ile mast hücresi ve bazofiller aktive olur ve histamin, proteaz, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, Tümör nekrozis faktör alfa (TNFα) gibi mediyatörlerin salınımı yapılır<sup>18,34</sup>.

### 6.2.3. İmmünkompleks

İmmünkompleksler tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonunu başlatır<sup>35</sup>. Antijen-antikör birleşmesinden sonra oluşan bu immünkompleks komplemanı klasik yoldan aktifler<sup>44</sup>. Klasik yolağın sonunda C5a ile C5b-9 oluşur<sup>35</sup>. Oluşan C5a mast hücrelerinin aktivasyonuna ve degranülasyonuna sebep olur<sup>35</sup>. Hastalarda C5a nın hem mast hücrelerini hem bazofilleri aktive ettiği gösterilmiştir<sup>36</sup>. Bu mekanizmada C3a nın da C5a gibi degranüle edici etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>37</sup>. Yolağı tetikleyen immünkompleksler; antijenin, antijen spesifik IgE ye bağlanmasıyla ya da IgG otoantikörlerin IgE ya da IgE reseptörlerine bağlanmasıyla oluşabilir<sup>35</sup>.



#### **6.2.4. Kompleman ve kinin bağımlı:**

C1 esteraz inhibitör eksikliğinde herediter anjiyoödem ortaya çıkar ve burada da kompleman sistemi devrededir<sup>16</sup>. C1 esteraz inhibitör eksikliği genellikle kalıtsaldır ve otozomal dominant kalıtılır<sup>18</sup>. C1 esteraz inhibitör eksikliği, trombin ve plazmin aracılığıyla komplemanın C1 komponentinin aktiflenmesini sağlar<sup>18</sup>. Ek olarak kallikrein ve kininojen üzerinden bradikinin oluşmasını da tetikler<sup>18</sup>. Sürekli tetiklenen kompleman yolağında C4 tüketildiği için C4 ün düşük seviyeleri tespit edilebilir<sup>18</sup>.

### **6.3. Non immünolojik**

#### **6.3.1. Doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olan ilaçlar**

Morfin, kodein gibi opiatlar doğrudan mast hücrelerine etki ederek degranülasyona yol açarlar<sup>18</sup>.

#### **6.3.2. Vazoaktif uyaranlar**

Isırgan hayvan sokmaları sonucu çıkan ürtiker bu mekanizmaya örnek olarak gösterilebilir<sup>18</sup>.

#### **6.3.3. Aspirin ve diğer NSAİİ, diyete bağlı psödoalerjenler**

Araşidonik asit metabolizması üzerinden lökotrien sentezlenmesini uyarak ürtikere neden olabilirler<sup>38</sup>. Lökotrienler damara direkt etki ve mast hücrelerinde gecikmiş degranülasyona neden olarak histamin salınmasını uyarırlar<sup>38</sup>. Aspirinin kronik hastalığı olanların %30 unda hastalığı daha da ağırlaştırdığı gösterilmiştir<sup>18,39</sup>.

#### **6.3.4. ACE inhibitörleri**

ACE inhibitörleri ile olan ürtikerin endojen kininaz inhibisyonuyla oluştuğu düşünülmektedir<sup>18,40</sup>. Bu yüzden bu ürtiker ataklarına anjiyoödem daha sık olarak eşlik eder<sup>40,41</sup>. Hayatı tehdit edecek ciddi ataklara rastlanabilir<sup>40</sup>.

## **7. Sınıflama**

Son yıllarda patogeneze üzerine çok fazla çalışma yapılmaktadır ve yeni ipuçları yakalanmaktadır<sup>6</sup>. Ürtikeri sınıflamak için etiyolojik, patogenetik, klinik olmak üzere birçok sınıflama şekilleri ortaya konmaktadır<sup>6</sup>. Tüm çalışmalardan elde edilen sonuçlarla aynı zamanda tanımsal birliğin de sağlanması açısından yeni bir sınıflama yapılmıştır<sup>6</sup>. Bu sınıflamaya göre 'kronik idiyopatik ürtiker' ve 'kronik otoimmün ürtiker' tanımlarından vazgeçilmiş, bunların yerine 'kronik spontan ürtiker' tanımının kullanılması önerilmiştir<sup>6</sup>. Saptanabilir fiziksel veya diğer uyarıcıların etkisiyle ortaya çıkan ürtikerler de 'uyarılabılır ürtiker' olarak tanımlanmıştır<sup>6</sup>. Ürtikerin klinik özelliklerinin baz alınarak yapıldığı sınıflama tablo 3 te gösterilmiştir<sup>6</sup>.

**Tablo 3.** Ürtikerin sınıflanması.

Akut ürtiker	Kronik Ürtiker	
<6 hafta	>6 hafta	
	<b>Kronik spontan ürtiker</b>	<b>Kronik uyarılabilir ürtiker</b>
		Semptomatik dermografizm
		Soğuk ürtikeri
		Geç basınç ürtikeri
		Solar ürtiker
		Sıcak ürtikeri
		Titreşim anjiyoödem
		Kolinerjik ürtiker
		Akuajenik ürtiker
		Temas ürtikeri

### 7.1. Akut Ürtiker

6 haftadan daha kısa süren ürtikere akut ürtiker denir<sup>1</sup>. Ürtiker eritemli, yoğun kaşıntılı, kabarık, çapları ortalama 1-2 cm civarındaki plaklar ile karakterize bir hastalıktır<sup>1</sup>. Lezyonların sınırları belirgin, büyüklükleri değişken

olup geride iz bırakmadan iyileşen lezyonlarda spontan gerileme genellikle 1 ile 24 saat arasında görülür<sup>1,2</sup>. Yaşam boyu akut ürtiker görülme sıklığı yaklaşık olarak %20 dir<sup>2</sup>.

## **7.2. Kronik Ürtiker**

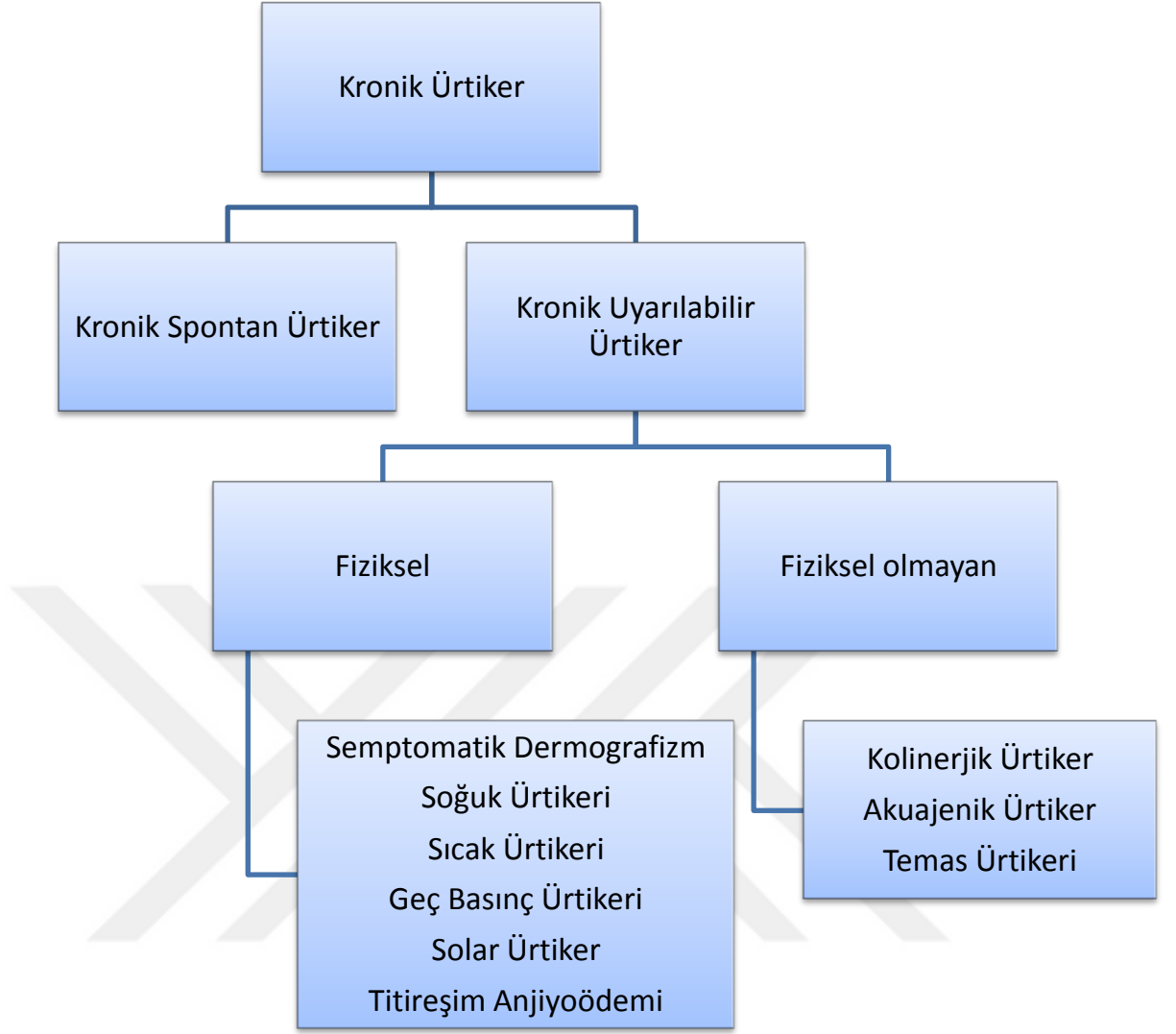
Ürtiker ataklarının 6 hafta ya da daha uzun sürmesine kronik ürtiker denir<sup>6</sup>. Anjiyoödem eşlik edebilir ya da etmeyebilir<sup>42</sup>. Kendi içerisinde 'kronik spontan ürtiker' ve 'kronik uyarılabilir ürtiker' olarak ikiye ayrılır<sup>6</sup>. 'kronik uyarılabilir ürtiker' ise kendi içerisinde dokuz alt gruba ayrılır<sup>6</sup>. Kronik ürtikerin alt grupları şekil 1 de gösterilmiştir<sup>50</sup>.

### **7.2.1. Kronik Spontan Ürtiker**

Kronik ürtiker sınıfında olduğu için 6 hafta ve daha uzun sürmesi şartı bulunan bu ürtiker tipinde diğer kronik ürtikerlerden farklı olarak herhangi bir uyarıcı bulunmamaktadır<sup>43</sup>. Yaşam boyu görülme prevalansları hakkında çok varyasyonlu sonuçlar bulunmaktadır<sup>43</sup>. Bu çalışmalardan yakın zamanlı olanlardan birine göre yaşam boyu prevalans %1,8 olarak bulunmuştur<sup>44</sup>. Bununla birlikte, kronik ürtikeri bulunan hastaların istatistiksel analizi, bu hastaların % 66-93 oranında KSÜ, % 4-33 oranında fiziksel ürtiker ve % 1-7 oranında kolinerjik ürtiker olduğunu göstermektedir<sup>43,45</sup>. Kronik Ürtikerin en sık 20-40 yaşlarında ve kadınlarda yaklaşık 2 kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir<sup>46,47</sup>. Erişkin hastalarda ortalama hastalık süresi 2-5 yıl arasında değişmektedir<sup>48</sup>. Hastalarda %30 ile %50 oranında 1 yıl içinde spontan remisyon görülmekte ve yalnızca yaklaşık %20 kadar hastada 5 yıldan daha uzun sürmektedir<sup>48</sup>.

### **7.2.2. Kronik Uyarılabilir Ürtiker**

Kronik uyarılabilir ürtiker, spesifik tetikleyicilerin ortaya çıkardığı bir kronik ürtiker grubudur<sup>49</sup>. Bu grubu kendi içerisinde fiziksel ve fiziksel olmayanlar olarak ikiye ayırmak mümkündür<sup>49</sup>. Fiziksel olanlar içinde semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, geç basınç ürtikeri, solar ürtiker, titreşim anjiyoödemi yer alırken; fiziksel olmayanlar ise kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker, temas ürtikeri olarak sayılabilir<sup>50</sup>. Tanı için provokasyon testleri yol göstericidir<sup>49,51</sup>.



**Şekil 1.** Kronik ürtikerin alt grupları.

### 7.2.2.1. Fiziksel Ürtiker

#### Semptomatik Dermografizm

En sık görülen fiziksel ürtiker tipidir<sup>52</sup>. Burada derinin normal-hafif basınçlara ürtikeryal lezyonlarla verdiği yanıt söz konusudur<sup>53</sup>. İnsanların yaklaşık olarak %5 inde abartılı fizyolojik yanıt olarak görülür<sup>18</sup>. Hafif bir basınç veya giysi sürtünmesi gibi günlük hayattaki herhangi bir olayla reaksiyon tetiklenebilir<sup>53</sup>. Tetiklendikten sonra dakikalar içinde lezyonlar ortaya çıkar ve genellikle 1 saat içinde düzelir<sup>18</sup>. Mukoza tutulumu görülmez ve akşamları nöbetler şeklinde gelmesi tipiktir<sup>18</sup>.

## **Soğuk Ürtikeri**

Soğuğa maruz kaldıktan sonra yeniden ısınırken dakikalar içerisinde ortaya çıkar<sup>18</sup>. Lokalize ürtikeryal lezyonlardan, yaygın tutulumla, anjiyoödem, anafilaksiye kadar değişen tablolarda karşımıza çıkabilir<sup>8</sup>. En sık görülen primer formu olup solunum yolu enfeksiyonları, eklem bacaklı ısırıkları, HIV enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir<sup>18</sup>. Soğuk havalar, soğuk nesnelere temasla önlemler almak gereklidir<sup>54</sup>. Sekonder form ise kriyoglobulinemi, kriyofibrinojenemi gibi hastalıklarla ilişkili olabilmektedir<sup>54</sup>. Primerden farklı olarak lezyonlar 24 saatten fazla sürebilmektedir<sup>18</sup>. Ailesel kalıtım bildirilen formlar da mevcuttur<sup>54</sup>.

## **Sıcak Ürtikeri**

Herhangi bir kaynaktan gelen ısı ile dakikalar içerisinde gerçekleşen ve yaklaşık 1 saat süren bu ürtiker tipi en nadir tiplerden bir tanesidir<sup>18</sup>. Kolinerjik ürtikerle ayırımına dikkat edilmesi gerekir<sup>18</sup>. Hastalar soğuk ürtikerinde olduğu gibi baş ağrısı, bulantı gibi sistemik semptomlar verebilir<sup>18</sup>.

## **Geç Basınç Ürtikeri**

Deride uzun süreli basınç uygulanan alanlarda 30 dk ile 12 saat arasında değişen sürelerde gecikmeli olarak ortaya çıkan eritemli şişliklerle karakterizedir<sup>55</sup>. Şişlikler kaşıntılı ve/veya ağrılı olabilir ve birkaç güne kadar sürebilir<sup>55</sup>. Grip benzeri bulgular ya da artralji ile beraber olabilir<sup>55</sup>.

## **Solar Ürtiker**

Güneş ışığına ya da yapay ışığa 5-10 dk maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan eritemli lezyonlarla karakterize olup sistemik semptomlarla ya da anafilaksiyle birlikte olabilir<sup>56</sup>. Belirli bir dalga boyundaki ışık döküntülerden sorumludur<sup>56</sup>. Bu döküntüler dakikalar içinde başlayıp 1 saatten kısa sürede sona erer<sup>18</sup>.

## **Titreşim Anjiyoödem**

Titreşimli bir uyarandan sonra gelişen ve yaklaşık 30 dk da gerileyen lokalize eritem, şişme şeklindeki nadir bir ürtiker formudur<sup>18</sup>. Koşma ve çim

biçme makinası, motorsiklet gibi titreşimli cihaz kullanımları sonrasında görülür<sup>18</sup>.

### **7.2.2.2. Fiziksel Olmayan Ürtiker**

#### **Kolinerjik Ürtiker**

Daha çok genç erişkinlerde görülen bu durumda hastalar çoğunlukla atopik özellikler taşımaktadır<sup>8</sup>. Egzersiz, stres, sıcak banyo gibi durumlar tetikleyici olup bu durumlarda ter bezlerinin sempatik innervasyonunun başlatıcı rolü üstlendiği düşünülmektedir<sup>8</sup>. Etrafı belirgin hale ile çevrili, 2-3 mm lik papüller ile ortaya çıkar<sup>18</sup>. Kaşıntı sonrası simetrik dağılan lezyonlar genellikle vücut üst yarısında olsa da bacak ve kolu da etkileyebilir<sup>18</sup>.

#### **Akuajenik Ürtiker**

Herhangi bir sıcaklıktaki su temasından yaklaşık 2 dakika sonra kaşıntılı perifoliküler papüllerle karakterizedir<sup>8</sup>. Bir saatten kısa sürede kaybolur<sup>18</sup>.

#### **Temas Ürtikeri**

Deri ve mukozaya temas bölgelerinde gelişen ürtikerdir<sup>18</sup>. IgE bağımlı (immünolojik) veya IgE bağımsız (nonimmünolojik) gelişebilir<sup>18</sup>. İmmünolojik tip; gıda, hayvan gibi alerjenlerle duyarlanmış atopik bünyeli çocuklarda veya lateks ile duyarlanmış kişinin eldiven kullanması gibi durumlarda meydana gelir<sup>18</sup>. Nonimmünolojik tip ise göz solüsyonundaki benzoik asit veya ısırğan hayvan sokmalarındaki histamin, asetilkolin gibi maddelerin doğrudan damara etkisiyle gerçekleşir<sup>18</sup>.

## **8. Histopatoloji**

Akut ürtikerin histopatolojik özelliklerinde hafif dermal ödem, postkapiller venüllerin periferinde nötrofil birikimi oluşur<sup>57</sup>. Bu nötrofiller damar duvarından interstisyuma göç eder ve eozinofiller ile lenfositler de bu infiltrata katılır<sup>57</sup>. Damar duvarlarında fibrin birikimi olmaz ve bu durum vaskülitten ayırımı sağlar<sup>57</sup>.

## 9. Tanı

Ürtiker, klinik özelliklerinin çok tipik olmasından dolayı tanısı çok kolay konulan bir hastalıktır<sup>8</sup>. Ürtiker ataklarının yeri ve zamanı, süresi ve şiddeti belirsiz olduğundan bu durum hastaları oldukça tedirgin etmektedir<sup>8</sup>. Ürtikeri olan her hastada tanı için detaylı ve doğru bir anamnez ile fizik muayene gereklidir<sup>18</sup>. Alınan anamnez hastalık süresi, atak sıklığı, lezyonların süresi, ek hastalık ve kullanılan ilaçlar, hobiler, hastalığı alevlendiren etkenler, anjiyoödem eşlik edip etmediği, karın ağrısı, hırıltı veya senkop gibi sistemik semptomların eşlik edip etmediği, aile öyküsü, atopi öyküsü, otoimmün hastalık, daha önceki tedaviler ve bu tedavilere alınan yanıtlar ile görülen yan etkiler, hastalığın hayat kalitesine etkileri gibi sorgulamaları içermelidir<sup>18</sup>. Kronik ürtikerde alınan anamnez sonrası şüpheli durumlar ve etyolojiyi saptama adına bir takım testler istenmelidir. Bu testler tablo 4' te gösterilmiştir<sup>18,31,59</sup>.

**Otolog serum deri testi** : Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık üçte birinde histamin salınımına yol açabilen otoantikolar bulunabilmektedir<sup>59,60</sup>. Bu otoantikoların %25'i FcεRI alfa subunitine karşı, %5'i ise IgE'ye karşıdır<sup>59,60</sup>. OSDT, FcεRI alfa ve IgE'ye karşı otoantikoların varlığını saptamada en iyi in vivo testtir<sup>59,60</sup>. Sensitivitesi yaklaşık %70, spesifitesi ise %80'lerdedir<sup>59,60</sup>. Sabroe ve arkadaşlarının bir çalışmasında OSDT' nin 60. dakikadaki çapının ölçülmesinin testin anlamlılığını bir miktar kaybettirdiğini ve bundan dolayı testin 30. dakikada okunmasını tavsiye ettiklerini belirtmişlerdir<sup>60</sup>. Bu papül mast hücrelerinden yeniden üretilen inflamatuvar mediyatörlerden çok, mast hücrelerinden ilk salınan histamine bağlı olarak gelişen reaksiyonu yansıtmaktadır<sup>60</sup>.

Testin yapılışı ise şu şekildedir: <sup>59,60</sup>

1. 5 ml venöz kan alınıp 30 dk oda ısısında bekletilir.
2. Elde edilen serum 2000-3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilir
3. 0.05 ml otolog serum ve %0.09 serum fizyolojik hastanın ön koluna 3 cm aralıklarla intradermal olarak enjekte edilir
4. 30 dakika bekledikten sonra sonuçlar değerlendirilir. Bu sürede hastayı gözetim altında tutmak gereklidir.

5. Serum fizyolojik enjekte edilen alandan 1.5 mm daha büyük ve eritemli papül gelişimi pozitif sonuç olarak kabul edilir.

**Tablo 4.** Kronik ürtikerde yapılması gereken testler.

Tüm hastalarda
- <b>Detaylı anamnez ve fizik muayene</b>
- <b>Uyarılabilir ürtiker için provokasyon testleri</b>
Seçilmiş hastalarda
- <b>Tam kan sayımı</b>
- <b>Eritrosit sedimentasyon hızı</b>
- <b>Tam idrar tahlili</b>
- <b>Biyokimyasal testler</b>
- <b>Tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörleri</b>
- <b>ANA</b>
- <b>Gaitada parazit ve parazit yumurtası aranması</b>
- <b>Hepatit B ve C antijen ve antikörleri</b>
- <b>Prick test</b>
- <b>Spesifik IgE için radioallergosorbent test (RAST)</b>
- <b>Kompleman düzeyleri (C2,C3,C4,CH50)</b>
- <b>Kriyoproteinler</b>
- <b>Otolog serum deri testi (OSDT)</b>
- <b>Plazma ve eritrosit protoporfirinler</b>
- <b>Serum C1 esteraz inhibitör (C1-INH) düzeyi</b>
- <b>Diş, kulak-burun-boğaz, jinekoloji konsültasyonu</b>

### Ürtiker şiddetinin değerlendirilmesi

Kronik ürtikerde hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için en çok önerilen ve yaygın olarak kullanılan skora sistemi Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) sistemidir<sup>61</sup>. ÜAS, bizzat hastanın kendisi tarafından her gün doldurulur; kabarıklık sayısını ve kaşıntı şiddetini içeren alanlar vardır<sup>2</sup>. Hastanın kontroller arasında nasıl olduğunu anlamak için son 7 günü içeren ve maksimum puanın



42 olduğu ÜAS7 skorlamasının kullanılması önerilmektedir<sup>2</sup>. ÜAS7 skorlaması tablo 5' te gösterilmiştir<sup>2</sup>.

**Tablo 5.** Ürtiker Aktivite Skoru.

ÜRTİKER AKTİVİTE SKORU (ÜAS)			
KABARIKLIK	SKOR	KAŞINTI	SKOR
YOK	0	YOK	0
HAFİF(<20/24 saat)	1	HAFİF(var ama rahatsız edici değil)	1
ORTA(20-50/24 saat)	2	ORTA(rahatsız edici ama günlük aktivite ya da uykuyu bozmuyor)	2
ŞİDDETLİ	3	ŞİDDETLİ(şiddetli kaşıntı, günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)	3
ÜAS7 skoru, bu puanlama son 7 gün için ayrı ayrı doldurularak ve puanlar toplanarak elde edilir.			

## 10. Ayırıcı Tanı

Ürtikerin ayırıcı tanısında ürtikeryal vaskülit, eritema multiforme, eritema annulare sentrifigum, eritema kronikum migrans, granüloma annulare, sweet sendromu, polimorf ışık erüpsiyonu, böcek ısırıkları gibi hastalıklar yer alır<sup>8</sup>. Ürtikerde 24 saati aşmaması gereken plakların yerine 24 saatten uzun süren plakların olması geç basınç ürtikeri ya da ürtikeryal vaskülit seçeneklerini düşündürmelidir<sup>6</sup>. Ürtikeryal vaskülitte ayrıca karın ağrısı, eklem ağrısı, kompleman düşüklüğü, pigmentasyonla iyileşme gibi bulgular olabileceği de akılda tutulmalı ve gerekirse deri biyopsisi planlanmalıdır<sup>6</sup>.

## 11. Tedavi

Ürtiker tedavisinin temeli etkeni ortadan kaldırmaya dayanır<sup>62</sup>. Akut ürtikerde etkeni bulmak ve elimine etmek çok kolay iken kronik ürtikerde etkeni bulmanın zor olmasının yanında etkenin bulunması halinde ortadan kaldırılması

da zor olabilir<sup>62</sup>. Tedavi süreci hakkında hastaya sakınılması ve dikkat edilmesi gerekenler hakkında gerekli bilgiler verilmelidir<sup>62</sup>. Tüm araştırma süreci devam ederken hastaya semptomatik tedavinin de zaman kaybetmeden başlanması önerilmektedir<sup>62</sup>.

### 11.1. Etkeni ortadan kaldırmak için alınacak önlemler

**Fiziksel tetikleyiciler:** Vücut sıcaklığındaki artma ürtikeri tetikleyebileceğinden yoğun egzersiz ve yüksek sıcaklıklardan kaçınılmalı<sup>6,63,64</sup>. Dermografik ürtiker mevcut ise giysiler ve aktiviteler ona göre seçilmeli<sup>6,63,64</sup>.

**Gıda :** Ürtikerde IgE ilişkili gıda alerjisi nadir olarak görülür<sup>6,63,64</sup>. IgE ilişkili ürtikerde şüpheli gıdanın diyetten çıkarılmasıyla semptomlar 24-48 saatte ortadan kalkmaktadır<sup>6,63,64</sup>. Psödoalerjenlerin sebep olduğu durumlarda ise 4 haftalık bir eliminasyon diyeti yapılmalı ve belirtiler 2-3 hafta sonra kaybolmaya başlamaktadır<sup>6,63,64</sup>. Genel olarak ürtiker hastalarında alkol önerilmemektedir<sup>65</sup>.

**İlaçlar :** Aspirin, NSAİİ, morfin ve türevleri, ACE inhibitörleri önerilmemektedir<sup>8</sup>.

**Fiziksel yorgunluk ve emosyonel stres :** Hastaların yorgunluk ve stresten uzak kalmaları önerilmeli, stresten uzaklaşma ve stres yönetimi için yönlendirilmeli ve gerekirse psikolojik destek almaları sağlanmalıdır<sup>66,67</sup>.

**Diğer :** Sigara, ev tozu, polen gibi diğer tetikleyiciler hakkında da hastalara bilgi verilmelidir<sup>8</sup>.

### 11.2. Farmakolojik tedavi:

#### 11.2.1. Birinci basamak tedaviler

##### Antihistaminikler

Antihistaminikler tüm ürtiker hastalarında tam remisyon sağlamıyor olmasına rağmen ürtiker tedavisinde en temel seçenektir<sup>18</sup>. Alınma sıklığı

semptomların çıkmasına göre değil ilacın yarı ömrüne göre düzenlenmelidir<sup>18</sup>. Antihistaminikler birinci kuşak (klasik) H1 antihistaminikler, ikinci kuşak H1 antihistaminikler ve H2 antihistaminikler şeklinde kendi içerisinde gruplara ayrılır<sup>18</sup>. Tablo 6' da antihistaminiklerin gruplarından bahsedilmiştir<sup>5,6,18,68</sup>.

**Birinci kuşak (klasik) antihistaminikler :** Bu gruptaki antihistaminikler sedasyon ve antikolinerjik yan etkilerinin fazla olması sebebiyle günümüzde daha az tercih edilir olmuştur<sup>18</sup>. Kardiyak yan etkileri de vardır. Sedasyon yaptığı için, gece uykuyu bozan ürtikerde kullanılmaları önerilmektedir<sup>9,18</sup>. Klorfeniramin ve hidrosizin kısa etkili olduğu için ertesi günkü etkinin de olmaması adına difenhidramin gibi uzun etkililerin yerine tercih edilir<sup>18</sup>. Kısa etkili antihistaminikler gebelik ve 1-6 yaş çocuklardaki ürtiker tedavisinde ilk sırada kullanılırlar<sup>18</sup>. Özellikle klorfeniraminin hakkında çok fazla yayın bulunduğu için gebelerde rahatça kullanılabilse de bu endikasyonda lisansı olmadığı için özellikle ilk trimesterde zorda kalmadıkça hiçbir antihistaminik kullanılmaması önerilmektedir<sup>1</sup>. Tablo 6' da yer alan doksepin bir trisiklik antidepresan olmasına rağmen güçlü H1 ve H2 antihistaminik özelliklere sahiptir<sup>18</sup>.

**İkinci kuşak antihistaminikler :** Daha iyi tolere edilebilen bu gruptaki antihistaminiklerin sedasyon ve antikolinerjik yan etkileri daha azdır<sup>18</sup>. Uygun dozlarda alındığında bu gruptaki antihistaminikler arasında çok fazla fark olmadığı görülmektedir<sup>18</sup>.

### 11.2.2. İkinci basamak tedaviler

#### Sistemik Kortikosteroidler

Prednizon veya prednizolon genellikle ciddi ataklar ve anjiyoödemde ilk müdahale olarak, hastalığı kontrol altına almak için kullanılırlar ve uzun dönem yan etkilerinin (hipertansiyon, katarakt, osteoporoz vb.) ortaya çıkmaması için kısa dönemde kesilirler<sup>18</sup>. Ortalama 30-40 mg/gün dozlarında maksimum 10 gün olacak şekilde kullanılması önerilmektedir<sup>2,18</sup>.

**Tablo 6.** Antihistaminiklerin sınıflandırılması.

ANTİHİSTAMİNİKLER		
SINIF	İLAÇ	YARI ÖMÜR /SAAT
<b>Birinci kuşak(klasik)</b>	Klorfeniramin	25
	Hidroksizin	20
	Difenhidramin	4
	Doksepin	17
<b>İkinci kuşak</b>	Akrivastin	2-4
	Setirizin	7-11
	Loratadin	8-11
	Feksofenadin	17
	Ebastin	10-19
	Bilastin	14-15
	Rupatadin	6
<b>H2 antagonistleri</b>	Simetidin	2
	Ranitidin	2-3

### **Adrenalin (epinefrin)**

Ürtikerli hastalarda adrenalin, solunum sıkıntısı olanlarda ve anafilakside tercih edilir<sup>69</sup>. Taşikardi, hipertansiyon, baş ağrısı gibi yan etkileri olabilir<sup>18</sup>. Hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalığı olanlar ile trisiklik antidepresan ve betabloker kullananlarda uygulanmamalı ya da dikkatli uygulanmalıdır<sup>18</sup>.

### **Lökotrien antagonistleri**

Montelukast, zafirlukast gibi ilaçların ürtikerde kısıtlı ancak faydalı sonuçları bildirilmiştir<sup>70</sup>. Özellikle aspirinle tetiklenen kronik ürtiker ataklarında etkili olabileceği gösterilmiştir<sup>18</sup>. Tek başına kullanıldığında yeterli yanıt

alınamayabilmesine karşın yan etki oranlarının çok düşük olması sebebiyle diğer tedavilerle kombine olarak verilebilir nitelikte güvenli ilaçlardır<sup>71</sup>.

### **Tiroksin**

Tiroksin verilen tiroid otoantikoruna sahip bazı ötiroid, kronik ürtikerli hastalarda başarılı sonuçlar bildirilse de tartışmaya açık veriler de elde edilmiştir<sup>18,72</sup>.

### **Sülfasalazin**

Gecikmiş basınç ürtikerinde faydalı olabileceği gösterilmiştir<sup>18</sup>. Fakat glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinde verilmemelidir<sup>18</sup>.

### **Kolşisin**

Histopatolojik olarak nötrofil ağırlıklı ürtiker vakalarında ve ürtikeryal vaskülitte işe yarabilir bir ajandır<sup>18</sup>.

### **Danazol**

Tedaviye katkı sağlayabilmekle birlikte yan etkilerden dolayı geri planda kalmaktadır<sup>18</sup>.

## **11.2.3. Üçüncü basamak tedaviler**

### **Plazmaferez**

Bazı otoimmün kökenli kronik ürtikerli hastalarda faydalı bulunmuş olsa da maliyeti ve ciddi yan etki görülme ihtimali nedeniyle çok tercih edilmemektedir<sup>18</sup>.

### **IVIG (İntravenöz İmmünglobülin)**

Otoimmün kökenli kronik ürtikerli hastalarda anlamlı ölçüde iyi sonuçlar veren ve remisyon sürelerinin oldukça uzun olduğu saptanan çalışmaların bulunduğu IVIG tedavisi, maliyetinin yüksek oluşu ve ciddi yan etki profili nedeniyle 3. basamak tedaviler arasında bulunmaktadır<sup>73</sup>.

## **Siklosporin**

Antihistaminiklere yeterli yanıt alınamayan kronik ve otoimmün kökenli ürtikerli hastalarda uygun seçeneklerden birisidir<sup>74</sup>. 2,5 - 5mg/kg/gün doz aralığında önerilir<sup>75,76</sup>. Anihistaminiklerle birlikte de verilebilir<sup>75</sup>. Kesildiğinde ortaya çıkabilecek rebound etkisi bu tedavinin en önemli dezavantajlarından biridir<sup>74</sup>.

## **Omalizumab**

Omalizumab IgE ye karşı geliştirilmiş bir rekombinant insan monoklonal antikorudur<sup>19</sup>. Mast hücresi ve bazofillerin aktivasyonu için gerekli olan serbest IgE yi ve IgE FcεRI miktarını azaltır<sup>19</sup>. Böylece kan ve interstisyel alandaki IgE azalırken mast ve bazofil hücreleri baskılanmış, mediyatör salınımları engellenmiş olur ve aynı zamanda eozinofillerin apoptozisi de tetiklenir<sup>77</sup>.

Kronik ürtikerde omalizumab ayda ya da 28 günde bir 300 mg olacak şekilde subkutan olarak uygulanır<sup>6,20</sup>. Klinik iyileşme enjeksiyondan sonraki 1 hafta ile 4 hafta arasında bir sürede başlar<sup>20</sup>. Etkinliği sadece KSÜ' de değil fiziksel ürtiker, kolinerjik ürtiker ve diğer bazı ürtiker tiplerinde de görülmektedir<sup>6,20,81</sup>. Ürtikerde etkinlik oranı %80 lere dayanmaktadır<sup>6,20,81</sup>. Genellikle kür sağlamamakla birlikte tedavi kesilince ortalaması 10 hafta bildirilmesine karşın değişen sürelerde relaps görülebilmektedir<sup>20</sup>. Relaps görülen hastalarda tedaviye tekrar başlanmasıyla hastaların %90 ında tekrar remisyon sağlanmıştır<sup>20</sup>.

Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla güvenlik profilinin plaseboya yakın olduğu gösterilmiştir<sup>19,78</sup>. Yan etki olarak baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, ve enjeksiyon yeriyle ilgili lokal şikayetler meydana gelebilir<sup>19,78,81</sup>. Tedavi öncesinde herhangi bir tetkik yapılması gerekmemektedir<sup>19,78</sup>. Çocuklarda 7 yaş ve üzerinde kullanımıyla ilgili yayınlar bulunmakla birlikte bugün için bilgiler

kısıtlıdır<sup>79</sup>. Gebelik kategorisi B dir<sup>80</sup>. Ürtikerli gebelerle ilgili çalışma bulunmamaktadır<sup>80</sup>. İlacı gebelikte de kullanmaya devam eden astımlı hastaların bebeklerinde major anomalilerde artış yapmadığı belirtilmektedir<sup>80</sup>.

### **Akut Ürtiker Tedavisi**

Akut ürtiker tedavisinde ilk olarak başlanan tedaviyle birlikte bilinen, saptanan bir tetikleyici varsa kaçınılması sağlanmalıdır<sup>18</sup>. Tedaviye ikinci kuşak antihistaminiklerle başlanmalı 3 hafta süresince kullanılmalıdır<sup>82</sup>. Bu süreçte yeterli yanıt alınamıyorsa doz artırımı (dört kata kadar) yapılmalı, yine yeterli yanıt alınamıyorsa antihistaminik değiştirilmelidir<sup>82</sup>. Hastanın ilacı düzenli ve doğru bir şekilde kullandığından emin olunmalı, ilacı şikayeti olduğunda değil her gün alması gerektiği anlatılmalıdır<sup>82</sup>. Bazı birinci kuşak antihistaminiklerin (feniramin maleat) özellikle parenteral formları hızlı etki istendiğinde veya acil şartlarda tercih edilmektedir<sup>82</sup>.

Şiddetli bir tablo mevcut ise antihistaminiğin yanına sistemik prednizolon 30-40 mg/gün dozunda oral/iv/im kısa süreli eklenebilir<sup>18,82,83</sup>. Anjiyoödem de mevcut ise adrenalin im/sc olarak 0,3 – 0,5 mg dozunda uygulanabilir<sup>18,82,83</sup>. Şiddetli vakalarda hospitalizasyon, entübasyon ihtiyacı açısından değerlendirme yapılabilir<sup>18,82,83</sup>.

### **Kronik Ürtiker Tedavisi**

Kronik ürtikerde de akut ürtikerde olduğu gibi ilaç tedavisinin başlanmasıyla birlikte ilk yapılacak iş saptanabilen etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılmaya çalışılması olmalıdır<sup>18</sup>. Kullanılan ilaçlar, fiziksel etmenler, psikolojik faktörler, enfeksiyonlar gibi faktörler gözden geçirilmeli ve gerekiyorsa tedavisi yapılmalı ya da önlemleri alınmalıdır<sup>18</sup>. Ardından tedaviye yine ikinci kuşak antihistaminiklerle başlanmalıdır<sup>2</sup>. Kronik ürtikerde süreç daha uzun olduğu için semptomlar oldukça hastaların antihistaminiği düzenli, doğru şekilde kullanıp kullanmadığı sorgulanmalı ve yine ilacı şikayetler olduğunda değil hergün kullanması gerekliliği anlatılmalıdır<sup>2,83</sup>.

Kronik ürtiker tedavisi "European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)", "Global Allergy and Asthma European Network (GA2

LEN)", "European Dermatology Forum (EDF)" and "World Allergy Organization (WAO)" kılavuzları ile belirlenmiştir<sup>2</sup>. Ürtiker tedavi kılavuzu EEACI/GA2LEN/EDF/WAO, 2018 yılında revize edilmiştir<sup>84</sup>. Bu kılavuza göre ürtiker tedavisi basamak tedavisi şeklinde yapılmalıdır<sup>84</sup>. Kronik ürtikerde tedaviye ilk olarak ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin kullanımı ile başlanır<sup>84</sup>. Antihistaminikler 2-4 hafta süreyle kullanıldıktan sonra, semptomlar değerlendirildiğinde hastada belirgin düzelme izleniyorsa tedaviye devam edilir fakat tedavinin ne zamana kadar sürdürüleceği konusunda herhangi bir fikir birliği yoktur<sup>84</sup>. 2-4 hafta sonra tedaviye yanıt yeterli değilse veya daha kısa sürede semptomlar dayanılmaz boyutta ise, ilacın dozu 4 katına kadar çıkarılabilir<sup>84</sup>. Yüksek doz antihistaminik tedavisine rağmen şikayetler 2-4 hafta içinde hala gerilemediyse, antihistaminiklere ek olarak omalizumab tedavisi eklenir<sup>84</sup>. Omalizumab ve antihistaminik kombine tedavisi ile 6 ayda yeterli yanıt alınamadıysa veya 6 aydan daha kısa sürede semptomlar dayanılmaz boyutta ise omalizumab tedavisi siklosporin ile değiştirilebilir<sup>84</sup>. Bu tedaviler sırasında oluşabilen ataklara kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavileriyle müdahale edilebilir<sup>84</sup>.

## 12. Prognoz

Kronik ürtiker, etiyolojisinin çoğu zaman saptanamaması ya da saptanan bir takım etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılamaz olması sebebiyle uzun süren bir hastalıktır<sup>6,7,8</sup>. Yapılan bir çalışmaya göre 3. basamak bir sağlık merkezine sadece ürtiker nedeniyle başvuran hastaların %50 si bir yıl içinde tamamen iyileşirken, ürtiker ve anjiyoödemli olan %20 lik bir hasta grubunda hastalık 20 yıl boyunca devam etmiştir<sup>18</sup>. Bu kronik süreç ancak güçlü bir doktor - hasta iletişimi ve işbirliği ile iyi bir şekilde yönetilebilir.



## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Olgu Seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğinde 01 Ocak 2016 ile 01 Mayıs 2018 tarihleri arasında tedavi ve takip edilmiş olan 18 yaş üstündeki KSÜ tanılı hastalardan aylık ya da 28 günde bir 300 mg subkutan omalizumab tedavisi başlanmış olanlar retrospektif olarak taranarak araştırmaya dahil edildi. Bu kriterleri sağlayan toplam 224 hasta çalışmaya alındı.

### 2. Araştırma Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu'ndan 12/04/2018 tarihli ve 2018/172 sayılı Kurul Kararı ile izin alınmıştır. (Bkz. EK-1)

### 3. Yöntem

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri not edildi. Ayrıca KSÜ tanısı aldıktan sonra omalizumab tedavisi başlanmadan, omalizumab tedavisini aldığı sırada ve tedaviye ara verildikten sonra yapılmış olan tetkikleri de not edildi. Bu şekilde tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında hastalığın klinik şiddetinin ve laboratuvar değerlerinin değişimleri ve bunların tedavi yanıtına etkisi izlenmeye çalışıldı.

Anamnez notlarından hastaların hastalık süresi, anjiyoödem varlığı, OSDT sonucu, otoimmün bir hastalığının olup olmadığı, kullandığı ilaçlar öğrenildi. Ayrıca atakların sıklığı, atakların şiddeti ve hastalık şiddetinin objektif takibi için yapılmış haftalık ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) puanlamasının ilk 3 aydaki değişimi (ÜAS-0: tedavi öncesi, ÜAS-3: üçüncü ay sonu) ve tedavi başlanmadan hastalığın şiddetinin göreceli olarak doktor tarafından değerlendirildiği VAS-D (Visual Analog Scale-Doctor, Görsel Analog Skala-Doktor) puanlaması kaydedildi. Hastalarda kaçınıcı ayda tam yanıt (tam remisyon) elde edildiği, her hasta için üçüncü ay sonundaki tedaviye yanıt (tam yanıt/ kısmi yanıt ya da yanıtızlık şeklinde), omalizumab tedavisine ara

verildiyse kaç haftalık bir aranın ardından relaps görüldüğü, toplam kaçınıcı doz omalizumab tedavisini alıyor olduğu gibi bilgiler elde edildi.

Laboratuar sonuçlarından, tedavi öncesi ve sonrası serum IgE değerleri, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikör (anti-TG, anti-TPO) pozitifliği olup olmadığı, ANA, C3, C4, hepatit B, hepatit C, HIV, dışkıda parazit, HP antijeni, tam idrar tetkiki verileri elde edildi.

## **ÜAS7**

Ürtiker aktivite skoru için kabarıklık ve kaşıntı ayrı ayrı ve her gün için değerlendirilir. Hastanın kendisi tarafından doldurulan bu sistemde kabarıklık için YOK : 0 puan, HAFİF (<20/24saat) : 1 puan, ORTA (20-50/24 saat) : 2 puan, ŞİDDETLİ : 3 puan olarak değerlendirilir. Kaşıntı için YOK : 0 puan, HAFİF (var ama rahatsız edici değil) : 1 puan, ORTA (rahatsız edici ama günlük aktivite ve uykuyu bozmuyor) : 2 puan, ŞİDDETLİ (günlük aktivite ve uykuyu bozacak kadar şiddetli) : 3 puan olarak değerlendirilir. Bir gün için toplam maksimum puan 6, haftalık bakılan ÜAS7 için toplam minimum - maksimum puan 0 – 42 dir.

## **VAS**

Pratik yapılışı nedeniyle poliklinik şartlarında kolayca uygulanabilen bu yöntemde hastaya, hastalığının şiddetiyle ilgili bir ucu 0 (hiç şikayetim yok) ile diğer ucu 10 (dayanılmayacak kadar şiddetli) olan bir cetvelde bir yeri işaretlemesi istenir.

## **4. İstatistiksel Analiz**

Çalışma verileri, ortalama, standart sapma, medyan (%25 persentil-%75 persentil), sayı (%) olarak özetlendi. Sürekli yapıdaki verilerin (hastalık süresi, IgE, VAS, UAS, yanıt süresi, Total doz, relaps süresi vb.) dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildikten sonra, iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösterenler için t-testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. IgE düzeylerine (<180, 180-720, >720) grupları arasında sürekli değişkenler bakımından karşılaştırmada ANOVA, kategorik değişkenler bakımından (3. Ay yanıt, otolog, helico, ANA, tiroid, parazit, kompleman, iye vb.)

karşılaştırmada ki-kare testi kullanıldı. Ayrıca, IgE düzeylerinde başlangıçtan ve 3. Aya değişim karşılaştırılırken Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p \leq 0,05$  olarak alındı. Analizler STATISTICA 13 paket programı kullanılarak yapıldı.



## BULGULAR

### 1. Genel değerlendirme

Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğinde 1 Ocak 2016 ile 1 Mayıs 2018 tarihleri arasında takip ve tedavi edilmiş, KSÜ tanısı almış, bu tanı ile tedavi amaçlı olarak ayda ya da 28 günde bir omalizumab tedavisi kullanmış ve en az 18 yaşını doldurmuş olan toplam 224 hastayı kapsamaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 57'si ( %25,4 ) erkek, 167'si ( %74,6 ) kadındı. Hastaların yaş ortalaması ve standart sapması  $43,19 \pm 13,22$  olarak hesaplandı. Sadece erkek hastaların yaş ortalaması  $41,79 \pm 13,756$  , sadece bayan hastaların yaş ortalaması ise  $43,67 \pm 13,046$  olarak tespit edildi.



**Şekil 2.** Hastaların cinsiyet dağılımı.

Hastalık süresi 3 ay ile 420 ay arasında değişmekle birlikte ortalama hastalık süresi ve standart sapması  $66,37 \pm 69,08$  olarak bulundu. Erkek ve

kadın hastaların hastalık süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.(p=0,667)

ÜAS-0 skoru bakılan 62 hastanın ortalaması ve standart sapması  $34,6 \pm 9,97$  olarak hesaplandı.

Omalizumab tedavisi ile hastalığın tam olarak kontrol altına alınabildiği süre (yanıt süresi) ortalama olarak  $8,25 \pm 9,42$  hafta olarak ölçüldü. En kısa yanıt süresi 2 hafta, en uzun yanıt süresi ise 72 haftaydı.

Omalizumab tedavisi altındaki hastalara tedavinin etkinliğinin ölçülmesi amacıyla tedavinin 3. ayının sonunda alınan yanıt (3. ay yanıtı) gereç ve yöntemde ifade edildiği gibi 'tam yanıt' ya da 'yetersiz yanıt' olarak değerlendirildi. Tam yanıt alınan hasta sayısı 116 (%65,9) olarak saptandı. Kalan 60 (%34,1) hastanın tedaviye yetersiz yanıt verdiği görüldü.

Anjiyoödem eşlik ettiği KSÜ hastalarının sayısı 155 (%72,1) olup kalan 60 (%27,9) hastada anjiyoödem olmaksızın tek başına KSÜ olduğu belirlendi.

## **2. Etiyolojik faktörlerin değerlendirilmesi**

KSÜ hastalarının omalizumab tedavisine başlamadan önce yapılmış olan etiyolojik faktör taramalarında çıkan sonuçlara göre aşağıdaki veriler elde edildi.

Tiroid otoantikör pozitifliğinin tarandığı 91 hastanın 14 ünde (%15,4) pozitiflik vardı. 77 hastada sonuç negatifti.

Otoimmünitenin değerlendirilmek istendiği bir başka test olan OSDT' nin 54 hastada yapıldığı ve 23 (%42,6) hastada pozitif bulunduğu saptandı.

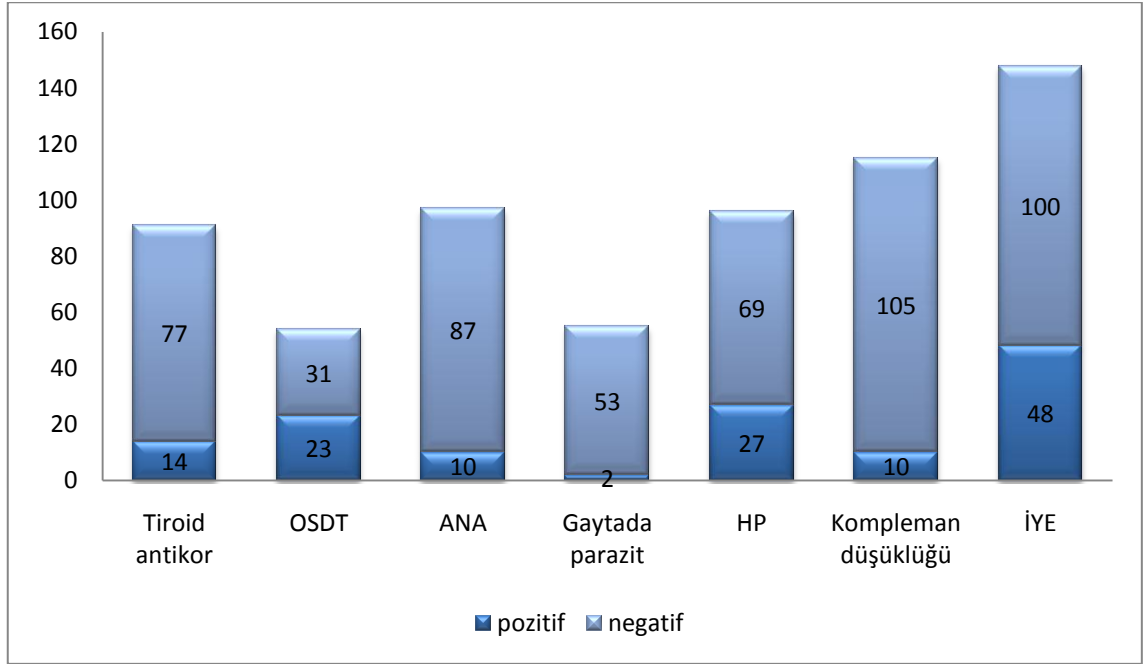
ANA testi yapılmış 97 hastada pozitif sonuç elde edilmiş olan hasta sayısı 10 (%10,3) olarak bulundu.

Gaytada parazit testi ise 55 hastanın sadece 2 sinde (%3,6) pozitifliği.

HP antijen testi (gaytada) 27 hastada (%28,1) pozitif olarak bulundu.

Kompleman düşüklüğü tespit edilen hasta sayısı 10 (%8,7) olarak belirlendi. Bu 10 hastanın 9' unda C4 düşüklüğü varken 1 hastada ise C3 düşüklüğü saptandı.

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) görülen hasta sayısı ise 48 (%32,4) olarak saptandı.



(OSDT: otolog serum deri testi, ANA: antinükleer antikor, HP: helikobakter pilori, İYE: idrar yolu enfeksiyonu)

**Şekil 3.** Etiyolojik faktörlerin dağılımı.

### 3. Etiyolojik faktörlerin herbirinin negatif olmasıyla pozitif olmasının klinik üzerinde fark oluşturup oluşturmadığının araştırılması

OSDT pozitif olan hastalardaki (n:6) ÜAS-0 ortalama ve standart sapması  $33,00 \pm 10,84$  , negatif olanlarda (n:10)  $36,80 \pm 9,71$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,480)

OSDT pozitif olan hastalardaki (n:13) ÜAS-3 ortalama ve standart sapması  $1,92 \pm 4,21$  , negatif olanlarda (n:20)  $2,85 \pm 7,59$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,691)

OSDT pozitif olan hastalardaki (n:16) yanıt süresinin (hafta) ortalama ve standart sapması  $8,75 \pm 10,95$  , negatif olanlarda (n:23)  $7,04 \pm 5,84$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,532)

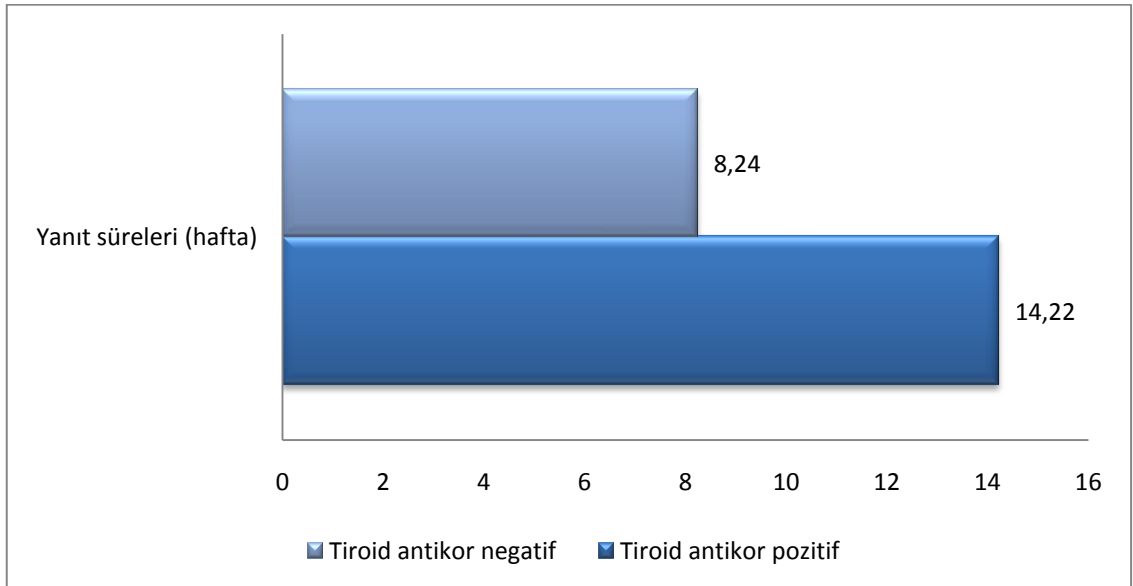
OSDT pozitif olan hastalardaki (n:10) relaps süresi (hafta) ortalama olarak 12,20 , negatif olanlarda (n:17) 15,06 olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,350)

OSDT pozitif olan hastalardaki (n:14) 3. ay yanıtındaki tam yanıt oranı %70,0 , negatif olanlarda (n:21) %75,0 olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel verilere göre anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,701)

Tiroid otoantikor pozitifliği olan hastalardaki (n:2) ÜAS-0 ortalama ve standart sapması  $20,50 \pm 20,50$  , negatif olanlarda (n:25) bu değer  $8,50 \pm 1,28$  olarak ölçüldü. Aradaki fark klinik açıdan anlamlı olsa da istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,518)

Tiroid otoantikor pozitifliği olan hastalardaki (n:5) ÜAS-3 ortalama ve standart sapması  $0,40 \pm 0,89$  , negatif olanlarda (n:34)  $1,50 \pm 3,03$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. (p=0,431)

Tiroid otoantikor pozitifliği olan hastalardaki (n:9) yanıt süresi (hafta) ortalaması ve standart sapması  $14,22 \pm 8,96$  , negatif olanlarda (n:51)  $8,24 \pm 10,73$  olarak ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu. (p=0,006)



**Şekil 4.** Tiroid otoantikor pozitifliği olan hastalar ile negatif olan hastaların yanıt sürelerinin kıyaslanması

Tiroid otoantikör pozitifliği olan hastalardaki (n:6) relaps süresi (hafta) ortalaması 16,58 , negatif olanlarda (n:28) bu değer 17,70 olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,803)

Tiroid otoantikör pozitifliği olan hastalardaki (n:6) 3. ay yanıtındaki tam yanıt oranı %42,9 , negatif olanlarda (n:42) %70,0 olarak ölçüldü. Aradaki fark klinik olarak anlamlı bulundu. İstatistiksel olarak da anlamlı olmaya çok yakındı. (p=0,055)

ANA pozitifliği olan ve ÜAS-0 skoru hesaplanmış sadece bir hasta olduğu için ANA negatif olanlarla ÜAS-0 kıyaslaması yapılamamıştır.

ANA pozitifliği olan hastalardaki (n:4) ÜAS-3 ortalama ve standart sapması  $2,00 \pm 4,00$  , negatif olanlarda (n:34)  $2,09 \pm 5,93$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. (p=0,977)

ANA pozitifliği olan hastalardaki (n:6) yanıt süresi (hafta) ortalaması ve standart sapması  $20,67 \pm 26,22$  , negatif olanlarda (n:48)  $7,63 \pm 8,34$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın klinik olarak anlamlı olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. (p=0,279)

ANA pozitifliği olan hastalardaki (n:4) 3. ay yanıtındaki tam yanıt oranı %40,0 , negatif olanlarda (n:43) %63,2 olarak ölçüldü. Aradaki farkın klinik olarak anlamlı olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. (p=0,161)

Gaytada parazit pozitifliği olan sadece 2 hasta bulunmaktadır. Bu hastalar ile negatif sonuç saptanan hastaların ÜAS-0, ÜAS-3, yanıt süresi, 3. ay yanıtı, relaps süresi açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. (p>0,05) Sadece gaytada parazit testi sonucu pozitif gelen 2 hastanın yaş ortalaması 21,50 olup sonucu negatif gelen hastaların yaş ortalaması ise 46,75 tir. Bu fark istatistiki verilere göre anlamlı olarak bulundu. (p=0,007)

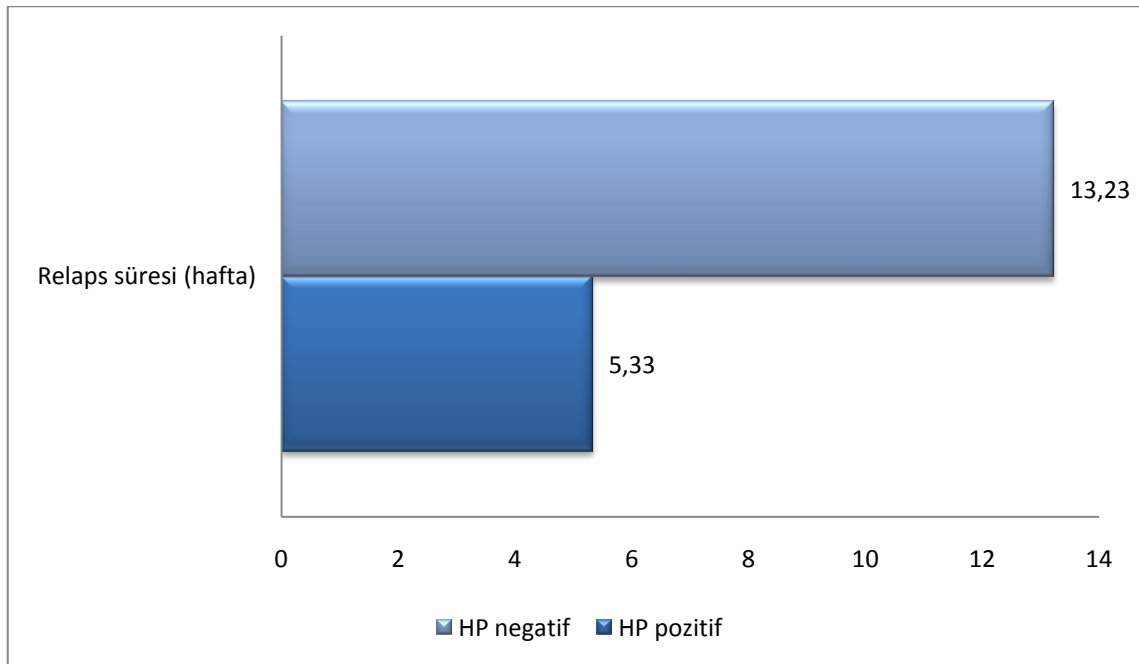


HP antijen testi pozitifliği olan hastalardaki (n:9) ÜAS-0 ortalama ve standart sapması  $38,67 \pm 6,08$  , negatif olanlarda (n:22)  $37,23 \pm 8,32$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. ( $p=0,643$ )

HP antijen testi pozitifliği olan hastalardaki (n:11) ÜAS-3 ortalama ve standart sapması  $0,36 \pm 1,20$  , negatif olanlarda (n:29)  $2,72 \pm 6,43$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. ( $p=0,238$ )

HP antijen testi pozitifliği olan hastalardaki (n:14) yanıt süresi (hafta) ortalaması ve standart sapması  $6,57 \pm 5,57$  , negatif olanlarda (n:42) bu değer  $9,76 \pm 11,91$  olarak ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. ( $p=0,340$ )

HP antijen testi pozitifliği olan hastalardaki (n:9) relaps süresi (hafta) ortalaması ve standart sapması  $5,33 \pm 6,30$  , negatif olanlarda (n:30)  $13,23 \pm 16,08$  olarak ölçüldü. HP pozitif hastalarda daha erken relaps yaşandığı sonucuna varıldı ve aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. ( $p=0,015$ )



**Şekil 5.** Helikobakter pilori (HP) pozitif ve negatif hastalardaki relaps sürelerinin kıyaslanması

HP antijen testi pozitifliği olan hastalardaki (n:13) 3. ay yanıtındaki tam yanıt oranı %59,1 , negatif olanlarda (n:35) %60,3 olarak ölçüldü. Aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,919)

Kompleman düşüklüğü tespit edilen hastalardaki (n:2) ÜAS-0 ortalama ve standart sapması  $42,00 \pm 00$  , kompleman düşüklüğü tespit edilemeyen hastalarda (n:27)  $35,81 \pm 7,10$  olarak ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. (**p<0,001**) fakat kompleman düşüklüğü tespit edilip ÜAS-0 bakılan sadece 2 hasta vardı.

Kompleman düşüklüğü tespit edilen hastalardaki (n:6) ÜAS-3 ortalama ve standart sapması  $0,36 \pm 1,20$  , kompleman düşüklüğü tespit edilemeyen hastalarda (n:42)  $2,72 \pm 6,43$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,238)

Kompleman düşüklüğü tespit edilen hastalardaki (n:8) yanıt süresi (hafta) ortalaması ve standart sapması  $6,50 \pm 2,97$  , kompleman düşüklüğü tespit edilemeyen hastalarda (n:67)  $8,93 \pm 9,66$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,485)

Kompleman düşüklüğü tespit edilen hastalardaki (n:6) relaps süresi (hafta) ortalaması ve standart sapması  $9,67 \pm 6,97$  , kompleman düşüklüğü tespit edilemeyen hastalarda (n:44)  $12,25 \pm 17,48$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,724)

Kompleman düşüklüğü tespit edilen hastalardaki (n:8) 3. ay yanıtındaki tam yanıt oranı %80,0 , kompleman düşüklüğü tespit edilemeyen hastalarda (n:57) %64,0 olarak belirlendi. Aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,314)

İYE tespit edilen hastalardaki (n:17) ÜAS-0 ortalama ve standart sapması  $35,82 \pm 10,66$  , negatif olanlarda (n:24)  $34,83 \pm 9,84$  olarak ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,761)

İYE tespit edilen hastalardaki (n:19) ÜAS-3 ortalama ve standart sapması  $1,68 \pm 3,66$  , negatif olanlarda (n:39)  $1,54 \pm 3,45$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,883)

İYE tespit edilen hastalardaki (n:31) yanıt süresi (hafta) ortalaması ve standart sapması  $6,45 \pm 4,34$  , negatif olanlarda (n:56)  $8,93 \pm 10,96$  olarak ölçüldü. Aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. (p=0,140)

Otolog deri testi, tiroid otoantikör testi, ANA, HP antijeni, gaytada parazit, kompleman düşüklüğü, İYE faktörlerinden hiçbirisinin pozitif olmadığı hastalar ile iki faktörün birden pozitif olduğu hastaların ÜAS-0 ,ÜAS-3, relaps süreleri kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. (p>0,05)

Anjiyoödem pozitif olan ve negatif olan hastalardaki ÜAS-0, ÜAS-3, relaps süresi, yanıt süresi gibi değişkenler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı. (p>0,05)

## TARTIŞMA

KSÜ her yaşta karşılaşılabilen ve alevlenmelerle giden seyryinden dolayı hastaların yaşam kalitesini oldukça bozan bir hastalıktır<sup>4,5</sup>. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2 kat daha fazla görülür<sup>4,5</sup>. Bizim çalışmamızda da yer alan 224 hastanın 57'si ( %25,4 ) erkek, 167'si ( %74,6 ) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 43,19 en küçük yaş 18, en büyük yaş 74'tü. Metz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde yaş ortalamasını 45 olarak saptanmış, kadınların oranı %72, erkeklerin oranı ise %28 olarak belirlenmiştir<sup>85</sup>. Kaplan ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama yaş yaklaşık 43, kadınların oranı %72 olarak bulunmuştur<sup>86</sup>. Bizim çalışmamızda da kadın hastaların oranı diğer çalışmalarla benzer olarak 2-3 kat daha fazlaydı<sup>85,86</sup>. Bu cinsiyet farklılığının nedeni tam olarak ortaya konamamış olmakla birlikte KSÜ patogenezinde otoimmüitenin de rol oynuyor olmasının bunda payının olduğu düşünülmektedir<sup>87</sup>.

Çalışmamızda ortalama hastalık süresi 3 ay ile 420 ay arasında değişmekle birlikte ortalama hastalık süresi yaklaşık olarak 66 aydır. Nettis ve arkadaşlarının omalizumab tedavisi kullanan KSÜ tanılı 322 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada ortalama hastalık süresi yaklaşık 44 ay olarak bildirilmiştir<sup>88</sup>.

Yine Nettis ve arkadaşlarının çalışmasında anjiyoödem KSÜ ye eşlik etme oranı %53,2 olarak bulunmuştur<sup>88</sup>. Bizim çalışmamızda anjiyoödem KSÜ ye eşlik ettiği hasta sayısı 155 olup %72,1 oranına tekabül etmektedir. Vikramkumar ve arkadaşları ise %66 oranında anjiyoödem belirterek çalışmamızla uyumlu sonuçlar ortaya koymuştur<sup>89</sup>.

Berard ve arkadaşları 136 omalizumab kullanan KSÜ hastasıyla yaptıkları çalışmada tedavinin 3. ayında (12. haftasında) tam yanıt elde edilen (UCT ( Urticaria Control Test, Ürtiker kontrol test) score  $\geq$  12) hasta oranını %74,6 olarak belirtmişlerdir<sup>90</sup>. Bizim çalışmamızda tedavinin 3. ayında tam yanıt elde edilen hasta sayısı 116 (%65,9) olarak saptanmıştır.

Berard ve arkadaşları çalışmalarında aldıkları hastaların başlangıçtaki ÜAS7 ortalamasını 27,3 olarak bulurken, Kaplan ve arkadaşları 31,2 olarak bulmuştur<sup>86,90</sup>. Bizim çalışmamızda başlangıç ÜAS7 skoru ( ÜAS-0) ortalaması bu çalışmalara benzer şekilde 34,6 olarak saptanmıştır.

Lesiak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada omalizumab tedavisi alan KSÜ hastalarının tam remisyona girdiği süre 4 ile 52 hafta arasında değişirken ortalama tam remisyon süresi 9,3 hafta olarak belirtilmiştir<sup>91</sup>. Bizim çalışmamızda omalizumab tedavisi ile hastalığın tam olarak kontrol altına alınabildiği süre (yanıt süresi) ortalama olarak 8,25 hafta olarak ölçülmüştür. En kısa yanıt süresi 2 hafta, en uzun yanıt süresi ise 72 haftadır.

KSÜ tanısı ile takipli hastalarda, kronik uyarılabilir ürtikerin aksine ekzojen bir uyarı olmadan da ürtiker lezyonları/atakları oluşabilir<sup>92</sup>. Hastalar bazı ekzojen faktörlerin hastalığı kötüleştirdiğini ifade etseler dahi hastalığın kaynağını araştırmak için ekzojen faktörleri taramaktansa endojen kaynakları taramak daha doğru bir hamle olarak düşünülmektedir<sup>92</sup>. KSÜ' lü hastalarda bilinen sebepler arasında ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal, parazitik), otoimmün mekanizmalar, allerjenler, bazı sistemik hastalıklar, maligniteler, bazı diğer hastalıklar, aşılar, stres yer almasına rağmen hastaların yaklaşık %50 sinde etiyolojik faktör ortaya konamamaktadır<sup>6,7,8</sup>.

Bizim çalışmamıza dahil edilen 224 KSÜ tanılı hastanın demografik özellikleri ve yapılan etiyolojik faktör taramalarının sonuçlarında, birçoğu literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Otoimmünitinin KSÜ patogenezinde rol oynadığı bilinen bir gerçektir<sup>93</sup>. Kronik ürtikerli hastalarda otoimmün tiroid hastalıklarının ürtikerli olmayanlara göre daha fazla görüldüğü bir metaanaliz çalışmasıyla gösterilmiştir<sup>94</sup>. Calamita ve arkadaşları KSÜ tanılı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) pozitiflik oranını %22,4 olarak saptamışlardır<sup>95</sup>. Najib U ve arkadaşları 236 hastalık kronik ürtikerli hastada yaptıkları çalışmada tiroid otoimmünitesi oranını yaklaşık %30 bulmuşlardır<sup>96</sup>. Kumaran MS ve arkadaşları

ise tiroid otoimmünitesini %13 olarak saptamıştır<sup>97</sup>. Levy Y ve arkadaşları ise 187 kronik ürtiker tanılı hastada %4,3 oranında tiroid otoimmünitesi saptamışlardır<sup>98</sup>. Bizim çalışmamızda tiroid otoantikor pozitifliğinin tarandığı 91 hastanın 14 ünde (%15,4) pozitiflik tespit edilmiştir. Bu konudaki çalışmaların saptadıkları oranların oldukça farklılık içermesi genetik alt yapıyla açıklanabilir.

Otoimmünitenin değerlendirilmek istendiği bir başka test olan OSDT 54 hastamızda yapılmış olup 23 (%42,6) hastada pozitif olarak bulunmuştur. Bu sonuç benzer çalışmalarla paralel olarak yorumlanmıştır<sup>89,99,100</sup>. Elazab ve arkadaşları 40 kişilik bir KSÜ hasta grubunda OSDT pozitifliğini %50 oranında bulmuşlardır<sup>99</sup>. El sharkawy ve arkadaşları 108 kronik ürtiker hastasında OSDT pozitiflik oranını %38 olarak belirtmişlerdir<sup>100</sup>. Ve OSDT pozitif hastalarda hastalık süresinin ve ürtiker şiddet skorunun daha fazla olduğunu istatistiksel açıdan anlamlı olarak ortaya koymuşlardır<sup>100</sup>. Vikramkumar AG ve arkadaşları ise %41,6 oranında pozitiflik bularak bizim çalışmamıza benzer oranlar bildirmişlerdir.<sup>89</sup> OSDT pozitif olanlar, yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı veya daha az IgE'ye karşı fonksiyonel antikorları olan KSÜ'lü hastaların bir alt grubu olarak kabul edilebilir<sup>87,101</sup>. Etnik grupların farklı olmasına bağlı olarak değişen prevalans farkı, hastalık için genetik bir altyapı olduğunu düşündürmektedir<sup>87,101</sup>.

ANA testi yapılmış 97 hastadan pozitif sonuç elde edilmiş olan hasta sayısı 10 (%10,3) dur. Calamita ve arkadaşlarının 67 KSÜ hastasıyla yaptıkları çalışmada ANA pozitiflik oranı %10,5 olarak saptanmış ve bizim çalışmamızla neredeyse aynı oran bildirilmiştir.<sup>95</sup> Baioumy ve arkadaşlarının KSÜ hastaları ile yaptığı çalışmada ANA pozitiflik oranı bizim çalışmamıza yakın bir sonuç vermiş ve %7,5 olarak saptanmıştır<sup>102</sup>. ANA ölçümü, özellikle romatolojik bozuklukların çoğunda, otoimmünitenin spesifik olmayan bir belirteci olarak görülebilirken, KSÜ ile olan ilişkisi yeterince net bir şekilde anlaşılammıştır<sup>103</sup>. ANA'nın, herhangi bir şekilde romatolojik veya otoimmün hastalığı olmayan sağlıklı bireyler arasında bile % 5 ile % 20 arasında bir pozitiflik (yanlış pozitiflik) gösterebildiği bilinirken bizim ve benzer çalışmaların sonuçlarının "yanlış pozitif" sonuçları da içeriyor olması ihtimalini de göz ardı etmemekte fayda vardır<sup>104,105</sup>.

Bununla birlikte yanlış pozitif olarak değerlendirilen ANA pozitif hastalar ilerleyen yıllar içerisinde SLE tanısı alabildiklerinden, bu grup hastaların sadece asemptomatik / erken dönemde yakalanmış olan SLE hastaları olabileceğine dair fikirlerin de olduğunu akılda bulundurmak gereklidir.<sup>104</sup>.

Enfeksiyonların (bakteriyel, viral, parazitik veya fungal) prevalansında genel populasyon ile KSÜ hastaları kıyaslandığında belirgin bir farklılık görülmesi de, enfeksiyöz süreçlerin tedavi edilmelerinin tedavi sonrasında KSÜ kliniği açısından yararını gösteren çok miktarda veri vardır<sup>106</sup>. Kronik ürtikerde en çok rapor edilen enfeksiyonlar gastrointestinal sistemle ilişkilidir<sup>107</sup>. Aynı zamanda dental ve kulak, burun, boğaz bölgesine bağlı enfeksiyonlar da bildirilmiştir<sup>107</sup>. Giardia lamblia ile yapılmış birkaç çalışmada prevalans %2-12 arasında gösterilmiştir. Bu hastaların bir kısmı tedavi ile ürtikerinde düzelmeye yaşarken bir kısmında düzelmeye görülmemiştir<sup>106</sup>. Dionigi ve arkadaşları sifiliz, parazitoz, HP, üriner enf., tüberküloz, hepatit B-C gibi enfeksiyonların tümünün oranını %29 olarak belirtmişlerdir<sup>108</sup>. Kolkhir ve arkadaşları parazitoz prevalansının ülkelere göre değişim gösterdiğini belirtmiştir<sup>109</sup>. Bizim çalışmamızda gaytada parazit testi ise 55 hastanın sadece 2 sinde (%3,6) pozitif olarak bulunmuştur. İdrar yolu enfeksiyonu görülen hasta sayısı ise 48 (%32,4) olarak saptanmıştır

KSÜ ve HP enfeksiyonu arasında potansiyel ilişkiden birçok çalışmada bahsedilmiş olmasıyla beraber net patofizyolojik mekanizma ortaya konamamış ve tartışmalı sonuçlardan da bahsedilmiştir<sup>110</sup>. Çok sayıda çalışmada HP tedavisi sonrası kronik ürtiker kliniğinde düzelmeler ve remisyonlar bildirilmesi KSÜ etiyopatogenezinde HP'nin rolünün olduğunu destekler niteliktedir<sup>110</sup>. Çalışmamızda HP antijen testi (gaytada) 27 hastada (%28,1) pozitif olarak bulunmuştur. El sharkawy ve arkadaşları %6,5 oranında pozitiflik yakalarken Cuevas Acuna ve arkadaşları %60 oranını saptamışlardır<sup>100,111</sup>. Curth ve arkadaşları %34 oranında pozitiflik yakalayıp çalışmamıza benzer bir sonuç bulmuşlardır<sup>112</sup>. Bu farklı sonuçlar HP'nin farklı anitjenitesi, farklı biyolojik aktivitesi ile ya da popülasyonun farklı sosyo ekonomik düzeyi ve farklı konakçı

genetik paterni ile veya çalışmalarda farklı duyarlılıktaki tanı yöntemlerinin kullanılabilmesi gibi faktörler ile açıklanabilir<sup>100</sup>.

Malet ve arkadaşları kronik ürtikerli hastalarda kompleman düzeylerine yönelik çalışmalar yapmıştır<sup>113</sup>. Ürtikerle hipokomplementemi ilişkisi komplemanın C4 komponenti için veya C3, C4, CH50 komponentlerinin hepsi için olacak şekilde tanımlanmıştır<sup>114</sup>. Ulambayar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kompleman 3 seviyelerinin normalden düşük yakalandığı hasta oranı belirtilmemiş olsa da kompleman 3 seviyeleri OSDT pozitif olan KSÜ hastalarında, OSDT negatif olan KSÜ hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur<sup>115</sup>. Kozel ve arkadaşları sadece C4 komponenti düşüklüğü için saptanan oranı %9,6 olarak belirtmişlerdir<sup>116</sup>. Mathison ve arkadaşları kronik ürtikerli hastalarında %13,8 oranında hipokomplementemi saptamıştır<sup>117</sup>. Bizim çalışmamızda kompleman düşüklüğü tespit edilen hasta sayısı 10 dur (%8,7). Bu 10 hastanın 9' unda C4 düşüklüğü varken 1 hastada ise C3 düşüklüğü saptandı

Çalışmamızda OSDT pozitif olduğu hastalar ile negatif olduğu hastalar kıyaslandığında, OSDT nin pozitif olmasının klinik parametrelerden ÜAS-0, ÜAS-3, yanıt süresi, relaps süresi, 3. aydaki tam yanıt oranı gibi faktörlerden hiçbirisinde anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Sanchez-Borges ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSDT nin omalizumab tedavisine olumlu yanıt için bir gösterge olabildiğinden bahsedilmiştir<sup>118</sup>. Asero ve arkadaşları ise omalizumab'a pozitif bir cevabın, negatif bir histamin salınımı testi ilişkili olduğunu gösteren bir çalışmanın olduğunu belirtmiştir.<sup>119</sup> Başka bir çalışmada pozitif bir OSDT ile ilişkili olan pozitif bir bazofil –histamin salınım testinin omalizumaba yavaş yanıt veren hastalarda daha sık gözlemlendiğinden bahsedilmektedir<sup>119</sup>. Buradan pozitif OSDT nin omalizumaba yavaş yanıtla ilişkilendirilebileceği de çıkarılabilmektedir. Sonuç olarak OSDT nin omalizumab tedavisine yanıtı etkileyip etkilemediğinin daha net cevabı için bu konudaki çalışmaların artırılmasının gerekli olduğu inancındayız.



Çalışmamızda tiroid otoantikör testi pozitif hastalarla negatif hastalar kıyaslandığında, test pozitif olan hastalarda ÜAS-0 klinik olarak anlamlı ancak istatistiksel olarak anlamsız şekilde negatif hastalardan daha yüksek bulundu. ÜAS-3 ve relaps süresi gibi klinik parametrelerin antikör pozitif hastalarda, negatif hastalardan istatistiksel olarak farklı olmadığı, ancak test pozitif hastalardaki yanıt süresinin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde negatif hastalardan daha uzun olduğu, yani omalizumaba daha yavaş yanıt alındığı ortaya konmuştur. Bu sonuçla uyumlu olacak şekilde yine test pozitif olan hastalardaki 3. aydaki tam yanıt oranı negatif hastalardan klinik olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tiroid otoimmünitesi ile omalizumab tedavisine yanıtın incelendiği çok fazla bilimsel veri bulunmasa da otoantikörün alt gruplarına göre omalizumaba yanıtın değişebileceği öngörülmektedir<sup>120</sup>. Tiroid otoantikörleri IgG-antiTPO ve IgG-antiTG şeklinde görülmekte ve bu otoantikörler mast hücrelerini direkt olarak etkilemeyip onları aktive edecek başka sinyal yollarına hassasiyeti artırabilmektedir<sup>121</sup>. Ek olarak tiroid otoimmünitesinde üretilen bazı proteinler komplemanı klasik yoldan uyararak mast hücreleri ve bazofilleri aktive edebilmektedir<sup>121</sup>. Bu hastalarda omalizumaba yanıtın daha geç olmasının sebebi otoantikörler nedeniyle başka yolların aktiflenmesi ya da başka sinyal yollarına hassasiyetin artması olabilir. Son zamanlarda ek olarak IgE-antiTPO otoantikörü bulunmuş olup, bu IgE anti-TPO otoantikörlerinin, mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyine bağlandığında, onların tiroid peroksidaz gibi otoimmün tiroid hasarında kanda bulunan spesifik antijenlere olan duyarlılıklarını doğrudan arttırdığı ve bu hastalarda omalizumabın iyi bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir<sup>120,121</sup>. Asero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tiroid otoimmünitesinin omalizumaba yanıtı kötü etkilediğine dair bir bulguya rastlanmadığı bildirilmiştir<sup>122</sup>. Daha çok veri için daha çok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

ANA pozitif olan hastalarımızla negatif olan hastalarımız arasında ÜAS-0 kıyaslaması yapılamamış, ÜAS-3 değeri açısından ise anlamlı bir fark görülmemiştir. ANA pozitif hastalarda yanıt süresi negatif olanlara kıyasla klinik olarak daha uzun olmasına karşın istatistiksel anlamda bir farklılık

saptanmamıştır. Yine bu sonuçla uyumlu olarak ANA pozitif hastalardaki 3. aydaki tam yanıt oranının negatif olan hastalara kıyasla daha düşük olduğu klinik olarak anlamlı şekilde ortaya konmuştur. Fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlarla ANA pozitif KSÜ hastalarında omalizumab tedavisine yanıtın daha yavaş olduğu yorumu yapılabilir. Literatürde ANA pozitifliğinin omalizumab tedavisine etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı kısıtlıdır. Asero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ANA pozitifliğinin omalizumaba yanıtı kötü etkilediğine dair bir sonuca rastlanmadığı belirtilmiştir<sup>122</sup>. Magen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ANA pozitif hastalarda diğer otoimmün belirteçlerin de pozitiflik oranının daha fazla olduğu ve Sjögren sendromu, otoimmün tiroid hastalığı gibi otoimmün kökenli hastalıkların daha fazla eşlik ettiği gösterilmiştir<sup>123</sup>. Yine aynı çalışmada ANA pozitif kronik ürtikerli hastalarda klasik antihistaminik tedavisine yanıtın, ANA negatif hastalara kıyasla daha yetersiz olduğundan bahsedilmiştir<sup>123</sup>. Çalışmamızda da ortaya konan sonuçların doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HP antijeni pozitif olması ile negatif olmasının ÜAS-0, ÜAS-3, yanıt süresi, 3. aydaki tam yanıt oranı gibi klinik faktörlere herhangi bir etkisinin olmadığı ancak HP pozitif hastalardaki relaps süresinin negatif hastalardaki relaps süresinden daha kısa olduğu, yani HP antijen pozitifliği olan hastaların tedaviye ara verilmesinden sonra daha kısa sürede nüks yaşadığı istatistiksel açıdan da desteklenerek gösterilmiştir. Bizim araştırmalarımıza göre İngilizce ve Türkçe literatürde HP antijen pozitifliğinin KSÜ hastalarındaki omalizumab tedavisine etkisinin incelendiği başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda ilk olma özelliğindedir. Ancak kronik ürtikerli hastalarda HP eradikasyonundan sonra hastaların genel ürtiker tedavileriyle remisyona girme oranlarında artış ve ürtiker şiddet skorlarında azalma bir çok çalışma ile gösterilmiştir<sup>110,124,125</sup>. Tüm hastalarda bu eradikasyonla aynı olumlu yanıt alınamaması ise hem hastalığın multifaktöriyel ve tam olarak çözümlenememiş etiyopatogeneziyle hem de HP'nin farklı antijenitesi, farklı genotipiyle açıklanabilir<sup>110,124,125</sup>.

Çalışmamızda kompleman düşüklüğü saptanan hastalar ile kompleman seviyeleri normal olan hastalar kıyaslandığında ÜAS-0 ortalama değerinin kompleman düşüklüğü olan hastalarda daha yüksek saptandığı ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ortaya konmuş olsa da kompleman düşüklüğü tespit edilip ÜAS-0 bakılan hasta sayısı sadece 2' dir. Diğer klinik faktörlerden ÜAS-3, yanıt süresi, 3. aydaki tam yanıt oranı, relaps süresi gibi sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık içermemektedir. Literatürde daha önce yapılmış kompleman düşüklüğünün omalizumab tedavisine etkisinin araştırılmış olduğu bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda da ilk olma özelliğindedir.

Çalışmamızda gaytada parazit pozitifliği olan sadece 2 hasta bulunmuştur. Bu hastalar ile negatif sonuç veren hastaların ÜAS-0, ÜAS-3, yanıt süresi, 3. ay yanıtı, relaps süresi, açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

KSÜ ile enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, parazit, mantar) arasında etiyolojik bir ilişki olduğu ve bu enfeksiyöz süreçlerin tedavilerinin çoğunlukla KSÜ kliniğinde iyileşmelerle sonuçlandığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir<sup>106,109</sup>. Bizim çalışmamızdaki hastalarda İYE tespit edilenlerle İYE olmayanlar klinik faktörler açısından kıyaslanmış ve ÜAS-0, ÜAS-3, yanıt süresi için istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Literatürde genel olarak enfeksiyonların ürtiker üzerine etkilerinden bahseden çalışmalar olmakla birlikte, üriner enfeksiyonlar ve gaytada parazit tetkiki ile omalizumab tedavisine alınan yanıtın ilişkisinin değerlendirildiği çalışma sayısı çok kısıtlıdır<sup>106,109</sup>.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

KSÜ, etiyoopatogenezi yeterince aydınlatılmamış bir hastalıktır. Bu sebeple bazı hastaların tedavisinde tam remisyona elde etmek için birinci basamak tedaviler yeterli olurken bazı hastalarda üçüncü basamak tedavilerle dahi hastalığın kontrol altına alınması çok güç olabilmektedir.

Omalizumab tedavisi de bir üçüncü basamak tedavisi olarak KSÜ tedavisinde kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir. KSÜ' lü hastaların demografik özellikleri, etiyojik faktörleri, omalizumab tedavisine verdiği yanıtlar ve tedavi yanıtını etkileyebilecek faktörlerin değerlendirildiği çalışmamızda elde edilen sonuçlar bize hastaların etiyojik faktörlerin dağılım yüzdelilerinin literatür çalışmalarıyla benzer olduğunu gösterdi. Bu etiyojik faktörlerin omalizumab tedavisine yanıtı ne kadar etkileyebileceği konusunda literatürde yeterli çalışma olmayışı çalışmamızı daha değerli hale getirmektedir.

Çalışmamızda etiyojik faktörlerden OSDT, kompleman düşüklüğü, gaytada parazit testi, İYE testlerinin pozitif ya da negatif oluşuyla omalizumab tedavisine yanıtta herhangi bir değişim izlenmedi. Fakat ANA testi ve tiroid otoimmünitesi testlerinin pozitif oluşunun omalizumab tedavisine yanıtı geciktirebileceği ortaya kondu. HP antijeni pozitif olmasının ise tam remisyona elde edilmiş hastalarda tedaviye ara verildikten ya da tedavinin tamamen kesilmesinden sonra relaps yaşanma süresini kısalttığı bulundu.

KSÜ hastalarının omalizumab tedavisine verdiği yanıtın hangi faktörlere bağlı olarak değiştiğini anlayabilmenin, bu kronik hastalığın tedavi sürecinde hem hastaya hem doktora büyük faydalar sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Bu konudaki çalışmaların artmasının farklı hastalarda farklı tedavi seçeneklerinin ön plana çıkarılmasını, böylece tedaviye yanıt süresinin kısaltılıp remisyona döneminin uzatılmasını sağlayabileceği ve bu sayede tedavi sürecinin daha etkin, daha uygun maliyetli bir şekilde değerlendirilebileceği, hasta ve doktor memnuniyetinin daha yüksek olabileceği inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. Schaefer P. Urticaria: evaluation and treatment. Am Fam Physician 2011 1;83:1078-84.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. Et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014 ;69:868-87.
3. Wedi B, Wieczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. J Dtsch Dermatol Ges 2014 ;12:997-1007
4. Grattan CH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 645-57.
5. Grattan CEH, Saini SS. Urticaria and Angioedema. In:Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). Dermatology. Fourth edition. Elsevier Limited 2018:304-19.
6. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 2016;50:82-98
7. Lang DM: Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema. Allergy Asthma Proc 2014;35:10-6.
8. Önder M. Ürtiker. içinde: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). Dermatoloji 3. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2008: 255-62
9. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E ve ark. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol 2017 ;140:1749-51.
10. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 1986 ;114:583-90.
11. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with

and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol 1999 ;40:443-50.

12. Greaves MW. Chronic urticaria. New England Journal of Medicine 1995. 332:1967-72.

13. Magen E, Mishal J: Possible benefit from treatment of Helicobacter pylori in antihistamine-resistant chronic urticaria. Clin Exp Dermatol 2013;38:7-12.

14. Rasooly MM, Moye NA, Kirshenbaum AS. Helicobacter pylori: A significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. Nurse Pract 2015 16;40(10):1-6.

15. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J: The effect of antibiotic therapy for patients infected with Helicobacter pylori who have chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2003;49:861-4.

16. Kaya Tİ, Akyol A. Ürtiker patogenezi: Kronik idiyopatik ürtiker patogenezi konusundaki gelişmeler. T Klin Dermatol 1999; 9:41-50.

17. Sabroe RA, Greaves MW: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. Arch Dermatol 1997; 133: 1003-1008

18. Grattan EH, Black AK. Ürtiker ve Anjiyoödem. İçinde: Bologna J.L., Jorizzo JL, Rapini RP. (eds) çeviri: Sarıcaoğlu H. , Bülbül Başkan E. Dermatoloji İkinci baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2012: 261-76.

19. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 2013; 7;368:924-35.

20. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. JAMA Dermatol 2014;150:288-90.

21. İşcimen A, Goksugur N: Ürtiker ve anjiyoödem-I etyoloji ve patogenezi. Dermatose 2002; 1: 43-51

22. Champion R.H: Urticaria: then and now. Br J Dermatol 1988; 119: 427-36.

23. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al: Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. Arch Intern Med 2005;165:1637- 42.

24. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema—a dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol* 2014;94:260-4.
25. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, et al: Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:343-8.
26. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M: Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010;65:78-83
27. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin Therapy Lett.* 2013 ;18:5-9.
28. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012 ;148:103-8.
29. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A: Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-13.
30. Schwartz LB: Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 190-204
31. Kaplan AP. Chapter 38. Urticaria and Angioedema. In: Fitzpatrick' s *Dermatology in General Medicine*, 8th. ed. Edited by Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. New York, NY: The McGraw Hill Companies; 201
32. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013 ;45:47-62.
33. Wardhana, Datau EA. Chronic autoimmune urticaria. *Acta Med Indones* 2012 ;44:165-74.
34. Black A.K and Champion R.H: Urticaria. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology*. Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. 6'nci Baskı. London, Blackwell Science Ltd 1998 ;2113-39.

35. Giang J, Seelen MAJ, van Doorn MBA, Rissmann R, Prens EP, Damman J. Complement Activation in Inflammatory Skin Diseases. *Front Immunol* 2018 16;9:639.
36. Marsland AM. Autoimmunity and complement in the pathogenesis of chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:265–9.10.
37. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:465–74;
38. Grattan CEH: Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003;28: 123-127.
39. Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol* 1975;93:135-44.
40. Stauber T, Confino-Cohen R, Goldberg A. Life-threatening angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: characteristics and risk factors. *Am J Rhinol Allergy* 2014 ;28:54-8.
41. Javaud N, Achamlal J, Reuter PG et al. Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Attack Severity, Treatment, and Hospital Admission in a Prospective Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)* 2015 ;94:e1939.
42. Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015 ;6:304-13.
43. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy* 2011 ;66:317-30.
44. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010 ;35:869-73.
45. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007 ;34:294-301.



46. Zuberbier, Torsten, and Marcus Maurer. "Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy." *Acta dermato-venereologica* 87.3 2007: 196-205.
47. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ et al: Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-47.
48. Saini S. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014 ;34:33-52.
49. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 ;6:1119-1130.
50. Ruxrungtham K. Chronic Inducible Urticaria (CIndU) versus Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): Can new names and new updated information improve our care for patients with urticaria? *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016 ;34:95-7.
51. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. *J Asthma Allergy* 2016 ;29:9:209-13.
52. Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of Physical Urticarias and Testing Methods. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017 ;17:51.
53. Taşkapan O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006 ;20:58-62.
54. Hochstadter EF, Ben-Shoshan M. Cold-induced urticaria: challenges in diagnosis and management. *BMJ Case Rep* 2013 8;2013.
55. Kobza-Black A. Delayed pressure urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001 ;6:148-9.
56. Komarow HD, Eisch AR, Young M, Nelson C, Metcalfe DD. Solar Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015 ;3:789-90.
57. Aydemir EH , Gürkan A "Ürtiker" içinde: James WD , Berger TG, Elston DM (eds). *Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji* 10. Baskı. 2008 : 149-56.

58. Grattan, C., and A. K. Black. "Urticaria and angioedema." *Dermatology* 12012: 287-302.
59. Kumar YH, Bhaskar S, Shankar K. Comparative Study of positive versus negative autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria and its treatment outcome. *N Am J Med Sci* 2016; 8: 25-30.
60. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM et al. The autologous serum skin test: A screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446-452.
61. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
62. Ortonne JP. Chronic urticaria: a comparison of management guidelines. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2683-93.
63. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK: Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1053.e1-e16.
64. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, et al: Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484-7.
65. Powell RJ, Leech SC, Till S, et al: BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015;45:547-65.
66. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L et al: Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:344-8 e1
67. Staubach P, Dechene M, Metz M, et al: High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011;91:557-61.
68. Frossard N, Vital-Durand D, Mounedji N, Valleteau A. Duration of the antihistaminic effect after discontinuation of ebastine. *Allergy* 2001 ;56:553-7.
69. Ange N, Rabbolini DJ, Pidcock M, Randall KL. 'Epinephrine-resistant' angioedema. *BMJ Case Rep* 2016 ;28;2016.

70. De Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:24.
71. Reimers A, Pichler C, Helbling A, et al. Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1763–8.
72. Monge C, Demarco P, Burman KD, Wartofsky L. Autoimmune thyroid disease and chronic urticaria. *Clin Endocrinol* 2007; 67:473-75.
73. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998 ;138:101-6.
74. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000 ;143:365-72.
75. Trojan TD, Khan DA. Calcineurin inhibitors in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012 ;12:412-20.
76. Guaragna MA, Albanesi M, Stefani S, Franconi G, Di Stanislao C, Paparo Barbaro S. Chronic urticaria with high IgE levels: first results on oral cyclosporine A treatment. *Clin Ter* 2013;164:115-8.
77. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M: The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:337-42.
78. Kaplan A, Ledford D, Ashby M et al: Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite Standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
79. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G et al: Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:428-32.
80. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE et al: The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:407-12.

81. Lang DM. Omalizumab is efficacious for management of recalcitrant, antihistamine-resistant chronic urticaria. *Drugs Today (Barc)* 2015 ;51:367-74.
82. Erdem T: Akur Ürtiker. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8:7-12.
83. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician* 2017; 1;95:717-724.
84. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018 ;73:1393-1414.
85. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014 ;150:288-90.
86. Kaplan A, Ledford D, Ashby M et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1):101-9.
87. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol* 2016 ;174:996-1004.
88. Nettis E, Cegolon L, Leo ED, Rizzini FL, Detoraki A. Omalizumab chronic spontaneous urticaria: efficacy, safety, predictors of treatment outcome and time to response. *Canonica WG Ann Allergy Asthma Immunol* 2018 ;24.
89. Vikramkumar AG, Kuruvila S, Ganguly S. Autologous serum skin test as an indicator of chronic autoimmune urticaria in a tertiary care hospital in South India. *Indian Dermatol Online J* 2014 ;5:S87-91.
90. Bérard F, Ferrier Le Bouedec MC, Bouillet L et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria nonresponsive to H1 antihistamine treatment: results of the phase IV open-label SUNRISE study. *Br J Dermatol* 2018 ;21.
91. Lesiak A, Bednarski IA, Maćkowska A et al. Omalizumab for urticaria treatment in clinical practice: a case series. *Postepy Dermatol Alergol* 2018 ;35:372-374.

92. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 ;6:1097-1106.
93. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ;139:1772-1781.
94. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ;112:218.
95. Calamita Z, Pelá Calamita AB. Chronic spontaneous urticaria: epidemiological characteristics focusing on the histocompatibility profile and presence of antibodies. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013 ;12:8-11.
96. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009 ;103:496-501.
97. Kumaran MS, Mangal S, Narang T, Parsad D. Autologous Serum and Plasma Skin Tests in Chronic Spontaneous Urticaria: A Reappraisal. *Indian Dermatol Online J* 2017 ;8:94-99.
98. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: Association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003;88:517–9
99. Elazab SZ, Hessam WF. The Effect of Autologous Serum Therapy in Chronic Spontaneous Urticaria Depends on Autologous Serum Skin Test Positivity. *Egypt J Immunol* 2017 ;24:165-172.
100. El-Sharkawy REE, Abd-Elmaged WM, Ahmed DA, Abdel-Wahed SAE. Pattern of chronic urticaria and value of autologous serum skin test in Sohag Province, Upper Egypt. *Electron Physician*.2018 5;10:6781-6788.
101. Abd El-Azim M, Abd El-Azim S. Chronic autoimmune urticaria: frequency and association with immunological markers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:546-50.

102. Baioumy SA, Esawy MM, Shabana MA. Assessment of circulating FCεRIa in Chronic Spontaneous Urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables. *Immunobiology* 2018 20. pii: S0171-2985(18)30094-9.
103. Viswanathan RK, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012 ;108:337-341.
104. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526–33.
105. Fernandez SA, Lobo AZ, Oliveira ZN, Fukumori LM, AMPr, Rivitti EA. Prevalence of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003;58:315–9
106. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387–96.
107. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009 1;5:10.
108. Dionigi PC, Menezes MC, Forte WC. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016 ;44:286-91.
109. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites--a systematic review. *Allergy* 2016 ;71:308-22.
110. Chiu YC, Tai WC, Chuah SK et al. The Clinical Correlations of Helicobacter pylori Virulence Factors and Chronic Spontaneous Urticaria. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:436727.
111. Cuevas Acuña MT, López García AI, Paz Martínez D et al. Frequency of Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria of Puebla University Hospital. *Rev Alerg Mex* 2006 ;53:174-8.
112. Curth HM, Dinter J, Nigemeier K, Kütting F, Hunzelmann N, Steffen HM. Effects of Helicobacter pylori Eradication in Chronic Spontaneous Urticaria: Results from a Retrospective Cohort Study. *Am J Clin Dermatol* 2015 ;16:553-8.

113. Malet A, Engel P, Huguet J, García-Calderón PA. Immunologic parameters in chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1986 ;14:375-81.
114. Zamiri M, Jury CS, Dawe RS, O'Neill S, Douglas WS. Reactivity to autologous serum skin test and relationship with complement levels in chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Dermatol* 2009 ;34:587-90.
115. Ulambayar B, Chen YH, Ban GY et al. Detection of circulating IgG autoantibody to FcεR1α in sera from chronic spontaneous urticaria patients. *J Microbiol Immunol Infect* 2017 ;14.
116. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998 ;134:1575-80.
117. Mathison DA, Arroyave CM, Bhat KN, Hurewitz DS, Marnell DJ. Hypocomplementemia in chronic idiopathic urticaria. *Ann Intern Med* 1977 ;86:534-8.
118. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, González-Aveledo L. Biomarkers of treatment efficacy in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018 ;50:5-9.
119. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res* 2017 ;11;6:1095.
120. Maurer M, Altrichter S, Bieber T et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202–9.e5
121. Selvendran SS, Aggarwal N. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a perplexing association. *Oxf Med Case Reports* 2018 22;2018:omx099.
122. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172:40-44.
123. Magen E, Waitman DA, Dickstein Y, Davidovich V, Kahan NR. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2015 ;36:138-44.

124. Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine-resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2013 ;38:7-12.
125. Mogaddam MR, Yazdanbod A, Ardabili NS, Maleki N, Isazadeh S. Relationship between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. *Postepy Dermatol Alergol* 2015 ;32:15-20.



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KSÜ	Kronik spontan ürtiker
OSDT	Otolog serum deri testi
ANA	Antinükleer antikor
Anti-Tg	Anti tiroglobülin otoantikoru
HP	Helikobakter Piloni
FcεRI	IgE nin fc kısmına yüksek afiniteli reseptör
IgE	İmmünglobülin E antikor
MÖ	Milattan önce
ACE	Angiotensin converting enzyme, anjiyotensin dönüştürücü enzim
PGD2	Prostaglandin D2
LTC	Lökotrien C
LTD	Lökotrien D
LTB	Lökotrien B
C	Kompleman
TNFα	Tümör nekrozis faktör alfa
NSAİİ	Non steroid antiinflamatuvar
HIV	Human immunodeficiency virus, İnsan immün yetmezlik virüsü
dk	Dakika
RAST	Radioallergosorbent test
C1-INH	C1 esteraz inhibitörü
mm	Milimetre
rpm	Dakikadaki dönme sayısı
ÜAS	Ürtiker aktivite skoru

ÜAS7	Haftalık ürtiker aktivite skoru
ÜAS-0	Başlangıç ürtiker aktivite skoru
ÜAS-3	Tedavi sonrası 3. aydaki ürtiker aktivite skoru
mg	Miligram
G6PD	Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
İVİG	İntravenöz immünglobülin
İv	intravenöz
İm	intramüsküler
Sc	subkutan
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
GA2 LEN	Global Allergy and Asthma European Network
EDF	European Dermatology Forum
WAO	World Allergy Organization
VASD	Visual Analog Scale-Doctor ,Görsel analog skala-doktor
Anti-TPO	Anti tiroid peroksidaz otoantikoru
UCT score	Urticaria Control Test score, Ürtiker kontrol test skoru
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
IgG	İmmünglobulin G

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ



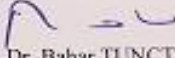

Şekiller	Sayfa No
<b>Şekil 1.</b> Kronik ürtiker alt grupları	18
<b>Şekil 2.</b> Hastaların cinsiyet dağılımı	34
<b>Şekil 3.</b> Etiyolojik faktörlerin dağılımı	36
<b>Şekil 4.</b> Tiroid otoantikor pozitifliği olan hastalar ile negatif olan hastaların yanıt sürelerinin kıyaslanması	37
<b>Şekil 5.</b> HP pozitif ve negatif hastalardaki relaps sürelerinin kıyaslanması	39

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablolar</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Mast hücrelerindeki sekretuar granüllerden salınan mediyatörler.	12
<b>Tablo 2.</b> Ürtiker mekanizmaları.	13
<b>Tablo 3.</b> Ürtikerin sınıflanması.	16
<b>Tablo 4.</b> Kronik ürtikerde yapılması gereken testler.	21
<b>Tablo 5.</b> Ürtiker aktivite skoru	23
<b>Tablo 6.</b> Antihistaminiklerin sınıflanması	26

## EKLER

### EK-1 : Etik Kurul İzni

	<b>T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
Sayı : 78017789/050.01.04/ <b>E.71152</b>		13/04/2018
Konu : Etik Kurul Kararı		
<b>Sayın Prof. Dr. Ayça YAZICI</b> <b>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri</b> <b>Deri Ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi</b>		
<p>Sorumluluğunuzda yapılması tasarlanan "Omalszumab Tedavisi Almakta Olan Kronik Spontan Ürtiker Tanılı Hastaların Tedaviye Yanıtlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi ve Etyopatogeneizde Rol Oynayan Faktörlerin Klinik Yanıt Etkilerinin Araştırılması" adlı araştırmaya ilişkin 12/04/2018 tarihli ve 2018/172 sayılı Kurul Kararı ile Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu ekte sunulmuştur.</p>		
Bilgilerinizi arz/rica ederim.		
 Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN Kurul Başkanı		
<b>EKLER:</b> 1- Kurulun 12/04/2018 tarihli ve 2018/172 sayılı kararı (1 sayfa) 2- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 sayfa)		
<hr/>		
Adres : MEÜ Çiflikköy Kampüsü 33343 Yenişehir / MERSİN Ayrıntılı bilgi için irtibat: Tel : 03243610001-4417 Fax : e-posta : Elektronik Ağ : <a href="http://www.mersin.edu.tr">www.mersin.edu.tr</a>		
MEÜ.ID.FR-001/03	Sayfa 1/1	Yayın Tarihi : 22 / 11 / 2013