

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK ÜRTİKER VE ATOPIK DERMATİTTE DERİ
PRİCK TEST VE TOTAL IGE SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdurrahman ASLAN

Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2015

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK ÜRTİKER VE ATOPIK DERMATİTTE DERİ
PRİCK TEST VE TOTAL IGE SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdurrahman ASLAN

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU

ESKİŞEHİR

2015

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Abdurrahman ASLAN'a ait "Kronik ürtiker ve atopik dermatitte deri prick test ve total IgE sonuçlarının değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 16.02.2015

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	İmza:
Üye	Prof. Dr. Emel KURT Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza:
Üye	Doç. Dr. Aysun ŞİKAR AKTÜRK Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı	İmza:

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Çok sevdiğim bu mesleği, dermatolojiyi, deriyle ilgilenmeyi bana öğreten çok kıymetli hocalarıma başta Doç. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU'na ve Prof. Dr. İlham SABUNCU'ya tüm dermatoloji eğitim sürecim boyunca beni hep destekleyip yüreklendirdikleri, eğittikleri, hasta yaklaşımını gösterdikleri için sonsuz teşekkür ederim. İlgisi, bitmek tükenmek bilmeyen pozitif enerjisi, çalışma azmi ve disipliniyle bana hep örnek olacak olan çok kıymetli hocam Öğ. Gör. Dr. Işıl BULUR'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Aslan, A. Kronik ürtiker ve atopik dermatitte deri prick test ve total IgE sonuçlarının değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2015. Kronik ürtiker toplumda % 0.1-3 oranında görülen, altı haftadan uzun süren, kaşıntının eşlik ettiği eritemli papül ve plaklarla karakterize bir hastalıktır. Etiyolojisinde pek çok faktörün yanında alerjik duyarlanma varlığı da tanımlanmıştır. Atopik dermatit çocuklarda daha sık görülen, erişkin çağda farklı klinik görünümüleri olabilen, tekrarlayıcı, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Prick test standardize edilmiş alerjen ekstraktlarını içeren ve dokuda spesifik IgE varlığını gösteren bir deri testidir. Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi hastalıkları polikliniğine başvuran kronik ürtiker tanılı 59 ve atopik dermatit tanılı 41 erişkin hasta dahil edildi. Gıdalar, ev tozu akarları, ağaç-çim-ot polenleri, küfler, hayvan tüyleri, bal arısından oluşan 30 maddelik prick test her iki hasta grubuna uygulandı. Kronik ürtikerli hasta grubunda en sık pozitif çıkan alerjenler sırasıyla; ev tozu akarları, ot polen karışımı, portakal, havuç, kakao ve inek sütüydü. 59 hastanın 32'sinde (%59.23) en az bir alerjene sensitizasyon mevcuttu. 59 kronik ürtikerli hastanın 29'unda (%49.1) total IgE yüksekti. Yalnız 2 hastada eozinofili mevcuttu. Atopik dermatitli hasta grubunda en sık pozitiflik gösteren alerjenler; ev tozu akarları, havuç, ceviz, ot poleni karışımı, kedi tüyü, buğday unu ve fıstıktı. 41 hastanın 34'ünde (%82.9) en az bir alerjene sensitizasyon mevcuttu. Atopik dermatitli 41 hastanın 19'unda (%46.3) total IgE yüksekliği mevcuttu. Hastaların hiçbirinde eozinofili görülmedi. Her iki hasta grubunda da ortalama IgE değerleri eozinofil artışıyla uyumlu artış göstermekteydi ($p<0.005$). Her iki hasta grubunda ortalama IgE değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.005$). Sonuç olarak atopik dermatitte daha belirgin olmak üzere her iki hastalık grubunda da alerjen duyarlılığı açıktır. Bu sebeple klinikle uyumlu duyarlanma varlığında alerjiden sakınma ve tetikleyici olabilen bu faktörlerden uzak durma faydalı olabilir. Prick test, total IgE düzeylerinin değerlendirilmesi sorumlu alerjenin teşhisinde, hastalığın tedavisi ve alevlenmelerini önlemede faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik ürtiker, Atopik dermatit, Prick test, IgE

ABSTRACT

Aslan, A. Evaluatin of skin prick test and total IgE levels in chronic urticaria and atopic dermatitis. Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Dermatology and Venerology Thesis in Medicine, Eskisehir 2015. Chronic urticaria, occurs in 0.01-3 % of the population and characterized with the presence of itchy, erythematous papules and plaques that lasts more than six weeks. Allergic sensitization have been described in the etiology of urticaria beside many factors. Atopic dermatitis is a relapsing skin disease affects quality of life. Prick test is a skin test which shows spesific IgE presence. In this study subjects were 100 adult patients, 59 of them had diagnosed chronic urticaria and 41 of them had atopic dermatitis who were admitted to dermatology outpatient clinic of Eskisehir Osmangazi University Hospital. Skin prick tests composed of 30 allergens including foods, house dust mites, tree-grass pollens, moulds, danders and *Apis Mellifera* were performed to both groups. Prick test was reactive mostly for house dust mites, grass pollens, orange, carrot, cacao and cow milk for chronic urticaria patients respectively. At least one allergen sensitization were positive in 32 of 59 patients (54.23%). Serum total IgE levels were elevated in 29 of 59 patients with chronic urticaria (49.1 %). Only two patients of chronic urticaria had eosinophilia. Prick test were reactive mostly for house dust mites, carrot, walnut, grass pollens, cat dander, wheat flour and peanut for atopic dermatitis. At least one allergen sensitization were positive in 34 of 41 patients with atopic dermatitis (82.9%). Serum total IgE levels were elevated in 19 of 41 patients (46.3%). The mean IgE levels increased comparatively with eosinophil increase in both groups ($p < 0.005$) and there was no significant difference between the groups for IgE levels ($p > 0.005$). As a result, allergen sensitization is clearly associated with both disease especially in atopic dermatitis and for this reason, if there is a positive prick test response consistent with the clinic, avoidance of these factors may be beneficial. Prick test and total IgE level evaluations are useful for detection of the responsible allergens and the treatment or prevention of disease flare up.

Key Words: Chronic urticaria, atopic dermatitis, prick test, IgE

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Etyoloji	3
2.1.4 Patogenez	5
IgE bağımlı ürtiker oluşumu	7
Kompleman ilişkili ürtiker oluşumu	12
Doğrudan mast hücre salınımı yoluyla ürtiker oluşumu	12
Araşidonik asit metabolizması değişimine bağlı ürtiker oluşumu	13
Kronik idyopatik ürtiker	13
2.1.5 Klinik ve sınıflama	14
2.1.6. Histopatoloji	15
2.1.7 Tanı ve laboratuvar	15
2.1.8 Ayırıcı tanı	18
2.1.9 Tedavi	20
2.2 Atopik dermatit	25
2.2.1 Tanım	25
2.2.2 Epidemiyoloji	26
2.2.3 Etyopatogenez	26

	Sayfa
2.2.4 Klinik ve sınıflama	29
2.2.5 Histopatoloji	32
2.2.6. Ayırıcı tanı	32
2.2.7 Tedavi	33
2.3 Alerji tanısında deri testleri	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
4. BULGULAR	46
4.1. Kronik ürtikerli hasta grubunun verileri	46
4.2. Atopik dermatit hasta grubunun verileri	47
5. TARTIŞMA	51
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	Atopik Dermatit
Ark	Arkadaşları
ANA	Antinükleer antikor
COX	Siklooksijenaz
D.pteronysinus	Dermatophagoides pteronysinus
D.farinae	Dermatophagoides farinae
FcεRI	IgE' ye özgün yüksek afiniteli reseptör
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GM-CSF	Granulosit monosit koloni stimulan faktör
H1 reseptör	Histamin 1 reseptör
HLA	Human Lenfosit Antijen
IL	İnterlökin
IL-1,2,4,5,6,10	İnterlökin-1,2,4,5,6,10
IFN	İnterferon
IgE	İmmunglobulin E
IVIG	Intravenöz immunglobulin
KOÜ	Kronik otoimmün ürtiker
KİÜ	Kronik idyopatik ürtiker
KÜ	Kronik Ürtiker
LT	Lökotrien

NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PGD2	Prostoglaandin D2
PGE1	Prostoglandin E1
PAF	Platelet aktive edici faktör
S.aureus	Stafilokokus aureus
Th	T helper
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Mast hücresi, antijen, IgE, FcεRI etkileşimi	18
4.2. Mast hücre sitokin ve mediyatörleri	19
4.3. Ürtikerde algoritmik yaklaşım	27
4.4. AD’te basamak tedavisi	46

TABLULAR

	Sayfa
4.1. Kronik ürtiker etyolojisinde rol oynayabilecek faktörler	16
4.2. Patogenez ve oluşum mekanizmasına göre ürtiker	17
4.3. Başlıca mast hücre mediyatörleri	20
4.4. Mast hücre mediyatörlerinin başlıca görevleri	21
4.5. Ürtikerin klinik özelliklere göre sınıflandırılması	25
4.6. Ürtikerde çalışılması önerilen testler	27
4.7. Ürtiker lezyonların ayırıcı tanısı	29
4.8. Kronik ürtiker tedavi basamakları	31
4.9. Antihistaminikler	32
4.10. Atopik dermatitte immüdüzenleyici sistemde bozukluklar	37
4.11. Hanifin Rajka kriterleri	40
4.12. Atopik dermatit histopatolojik özellikleri	41
4.13. Atopik dermatit ayırıcı tanısı	42
4.14. İlaç kullanımının deri testleri üzerine etkisi	49
4.15. Prick Test- İntradermal test avantaj ve dezavantajları	50
4.16. Kronik ürtiker ve atopik dermatitte rutin bakılan tetkikler	52
4.17. Çalışmadan dışlanma kriterleri	53
4.18. Kronik ürtiker ve atopik dermatit hasta grubu verileri	56
4.19. Prick Test Serisi ve pozitiflik izlenen hasta sayı ve grupları	56
4.20. Kronik ürtikerli hastalarda prick test numarasına göre pozitif değerler	58
4.21. Atopik dermatitte prick test numarasına göre pozitif değerler	59

1. GİRİŞ

Ürtiker toplumda sıkça görülen, kaşıntılı, eritemli, deriden kabarık olabilen plak, papül ve yamalarla seyreden inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (1).

İnsanların %20-30 kadarı hayatları boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçirmektedir. Altı haftadan uzun süren ürtiker semptomları varlığında kronik ürtiker (KÜ), daha kısa süren durumlarda ise akut ürtiker isimlendirmesi kullanılır. Bahsedilen akut ve kronik tipte ürtikerde sadece süre açısından farklılıklar yoktur. Etyoloji, cinsiyet ve görülme yaşında da bazı farklılıklar bulunmaktadır. Akut ürtiker genellikle gençlerde, kronik ürtiker (KÜ) ise daha çok orta yaşlı kadınlarda sık gözlenmektedir. KÜ prevalansı yaklaşık %0,1-3 oranındadır (2). Ortalama başlangıç yaşının 40 civarında olduğu bildirilmektedir (3).

Akut ürtiker etyolojisinde çoğunlukla ilaçlar, enfeksiyonlar, gıdalar gibi bir neden saptanabilirken, KÜ vakalarının %70-80 kadarında bir neden saptanamamaktadır. KÜ; kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) (%45 oranda) ve kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) (%55) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (4). KÜ'li hastaların %30 ile %50 kadarında bazofil ve mast hücre üzerinde bulunan IgE'nin FcεRI reseptörünün α alt birimine karşı ya da IgE'ye karşı fonksiyonel olarak aktif IgG yapısında histamin salgılatıcı otoantikorlar tespit edilmiştir. Bu alt gruptaki hastalar otoimmün ürtiker olarak kabul edilmektedir (5). Etyolojisi aydınlatılmadığında ise kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) tanımı tercih edilmektedir. KÜ'de otoantikor varlığı olup olmamasına bakılmaksızın etyolojide veya eşlikçi olarak çeşitli maddelere karşı tip 1 aşırı duyarlılık görülebilmektedir.

Atopik dermatit (AD) çocukluk çağında oldukça sık görülen, tipik yerleşim, döküntü karakteri ve kaşıntıyla seyreden kronik, inflatuvar bir dermatozdur. Patogenezinde çeşitli çevresel etmenler, genetik, deri bütünlüğünün ve bariyer özelliğinin bozulmuş olması, farmakolojik ve immunolojik etmenlerin çeşitli etkileşimleri sorumlu tutulmuştur (6). Patogenezinde hem tip 1 hem tip 4 gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. Klinik olarak kaşıntılı, ekzematize döküntülerle seyreden atopik dermatit diğer alerjik hastalıklarla (alerjik rinit, alerjik astım ve alerjik konjunktivit) birliktelik gösterebilir.

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, genetik, çevresel, infeksiyöz ajanlar oluşumundaki faktörler olabilir. Atopisi olan bireylerde endojen ve eksojen alerjen maddelere karşı tekrarlayan karşılaşma sonrası duyarlanma oluşmakta ve bu maddelere karşı spesifik IgE oluşmaktadır. IgE'ye bağlı gelişen bu hipersensitivitenin erken döneminden mast hücreleri ve bazofiller geç döneminden ise eozinofiller sorumlu tutulmaktadır.

Prick Test, tip 1 aşırı duyarlılığı araştırmaya yönelik olarak yapılan ve dokudaki spesifik IgE varlığını gösteren bir deri testidir (1). Alerjen maddeleri içeren solüsyonların deriye bir lanset veya uygulayıcı cihaz yardımıyla dermise sızacak şekilde uygulanmasından 20 dakika sonra oluşan eritem ve ödemin büyüklüğü, pozitif (histamin) ve negatif (steril serum fizyolojik) kontrollerle karşılaştırılarak yapılan bir testtir.

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran KÜ ve atopik dermatitli hastalarda; atopi varlığı, total IgE düzeyleri, prick test sonucunda duyarlı spesifik alerjen pozitiflik oranlarının araştırılması ve karşılaştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Ürtiker

2.1.1 Tanım

Ürtiker, deriden kabarık olabilen eritemli papül, plak ve yamalarla karakterize, dermisin yüzeysel kısmını tutan, immunolojik ve nonimmunolojik mekanizmalarla oluşan kutanöz vasküler bir reaksiyondur (1,7). Basınç ürtikeri gibi bazı özel tipleri hariç olmak üzere oluşan lezyonlar genellikle 24 saatten kısa süre içinde geriler. Ürtiker 6 haftadan uzun sürerse KÜ, 6 haftadan kısa sürerse akut ürtiker adını alır (8).

“Urtica dioica” halk arasında bilindiği ismiyle ısırgan otunun deriye değdiği yerde benzer şekilde lezyonların oluşmasından hareketle 18. yüzyılda ürtiker adı konulmuş olup, Hipokrattan beri bilinmektedir. Hastalığın adı olan ürtiker terimi ilk kez 1771 yılında John Peter Frank tarafından kullanılmıştır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

Özgün bir coğrafya ve ırk ayırt etmeksizin ürtiker her toplumda görülmektedir. En sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir. İnsanların %15-25 kadarı hayatları boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçirmektedir (10). Genel olarak ürtikerin toplumdaki prevalansı % 1-5 arasındadır. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmektedir. Akut ürtiker çoğunlukla gençlerde görülürken, KÜ orta yaşlı kadın hastalarda daha sık görülmektedir (3). Çocuklardaki ürtiker vakalarında atopiyle ilişki bildirilmesine rağmen, KÜ olgularının çoğu atopiyle ilişkisizdir.

2.1.3. Etyoloji

Ürtiker etyolojisi günümüzde halen net olarak aydınlatılamamıştır. Akut ürtikerde etyolojik nedeni tespit etmek kolayken, KÜde etyolojik nedeni saptamak oldukça güçtür. Akut ürtikerde çocuklarda en sık neden gıdalarken, erişkinlerde ilaçlardır. KÜ’de hastaların sadece %10-30 kadarında neden saptanabilmektedir (11).

Besinlerle ve inhalasyon yoluyla vücuda alınan çeşitli alerjenlere karşı ürtiker yanıtı oluşabilmektedir. KÜ’li olguların bir kısmında etyolojide besinlerin

sorumlu olduğu düşünölmektedir. Erişkinlerde KÜ etyolojisinden sorumlu olduğu düşünölen en sık besinsel alerjenler; balık, yumuşakçalar, kabuklu deniz ürünleri, baharatlı yiyecekler, peynirler, yumurta, mantar, kabuklu yemişler, muz, bezelye, kakao, şarap, yapay gıda katkı maddeleridir. İnhalasyon yoluyla maruz kalınan alerjenlerden de çimenler, polenler, küf tozları, ev tozu akarları, sigara, hayvan tüyleri ürtikere neden olabilmektedir (12). İlaçlardan ise antibiyotikler, NSAİİ, aşilar, barbitüratlar, antiepileptikler, antihipertansifler, diüretikler, kan ürünleridir. Erişkin KÜ vakalarında etyolojide yer alabilen başlıca enfeksiyonlar ise; sinüzit, diş ve dişeti enfeksiyonları, sistit, prostatit, kolesistit, dermatofit enfeksiyonları, intestinal parazitler, gastrit etyolojisinde yer alabilen *Helicobacter Pylori*, hepatit virüsleri, HIV, EBV, Coxackie virüs, mukokutanöz kandida enfeksiyonları olarak bilinmektedir. Soğuk, sıcak, suyla temas, güneş, basınç, travma gibi çeşitli fiziksel ajanlarda ürtiker etyolojisinde yer almaktadır. Depresyon, anksiyete, stres gibi faktörler de ürtiker etyolojisinde suçlanmıştır. Kaşıntı ve hastalığın kendisi de hastada emosyonel strese neden olmakta ve bu bir kısır döngü halini almaktadır (13). Özellikle kollajen doku hastalıklarının ve tiroid fonksiyon bozukluklarının da içinde yer aldığı bir grup sistemik hastalığın da etyolojide yer aldığı düşünölmektedir. Özellikle hematolojik sistem malignensileri, paraproteinemiler, akciğer ve renal hücreli karsinom gibi çeşitli solid organ karsinomları da etyolojide yer alabilmektedir. Tablo 4.1.'de KÜ etyolojisinde yer alabilecek faktörler gösterilmiştir.

Tablo 4.1. KÜ etyolojisinde rol oynayabilecek faktörler

A-Besinler
B- İlaçlar
C- Enfeksiyon hastalıkları
D- Fiziksel etkenler
E- İnhalanlarla temas
F- Psikosomatik bozukluklar
G- Genetik yatkınlıklar
H- Sistemik hastalıklar
I- Maligniteler

2.1.4. Patogenez

Ürtiker patogenezinde vazodilatasyon, vasküler permabilite artışı, çeşitli mediyatörlerin oluşumu, salınımı ve inflamatuvar hücrelerin göçü yer almaktadır. Bu zincirde primer sorumlu hücre mast hücreleri, primer sorumlu mediyatör histamin olarak bilinmektedir. Ürtiker oluşum mekanizması immunolojik, nonimmünolojik ve idiyopatik çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşur ve ilerler (14). Patogenez ve oluşum mekanizmasına göre ürtiker Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

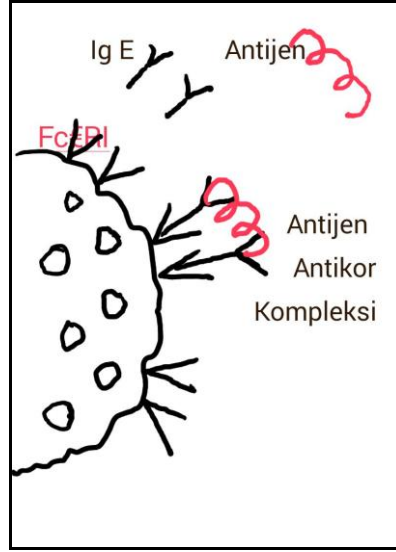
Tablo 4.2. Patogenez ve oluşum mekanizmasına göre ürtiker (14)

I-İmmünolojik ürtiker\anjioödem
A- IgE' ye bağımlı
1. Atopik eğilim
2. Spesifik antijen duyarlılığı (besin, ilaç-terapötik ajan, aeroallerjen, hymenopteralar, helmintler)
3. Bazı fiziksel ürtiker tipleri (dermografizm, basınç, soğuk, solar, kolinerjik, egzersizin tetkiklediği...)
4. Kontakt ürtikerlerin bir kısmı
B- Kompleman ilişkili
1. Herediter anjioödem
2. Malignite veya otoantikör varlığında oluşan akkiz anjioödem
3. Nekrotizan vaskülit
4. Serum hastalığı
5. Kan ürünlerine karşı reaksiyon
II- Nonimmünolojik ürtiker/anjioödem
A- Direkt mast hücre salınımına bağlı
1. Opiatlar
2. Antibiyotikler
3. Kürar, alfa-tubakürarin
4. Radyokontrast madde
5. Polimiksin-B
B- Araşidonik asit metabolizması değişimine bağlı
1. Aspirin ve NSAİİ
2. Azo boyaları ve benzoat
III- İdiyopatik ürtiker/anjioödem

IgE Bağımlı Ürtiker Oluşumu

IgE, tip 1 anaflaktik reaksiyon da denilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu olan antikordur. Yarı ömrü 3 gün kadardır fakat antijen antikor kompleksi oluşup, FcεRI'e bağlandığında yarı ömrünün 14 güne kadar uzadığı bildirilmiştir. İki IgE molekülü klasik olarak antijenle karşılaştığında antijen-antikor kompleksi oluştururlar. Bu antijen-antikor kompleksi mast hücrelerinin ve bazofillerin FcεRI'ne (IgE' ye özgün yüksek afiniteli reseptörü) bağlanabilme yeteneğine sahiptir. FcεRI; 1α, 1β, 2γ zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit yapısındadır. IgE'nin Fc bölgesi, α zincirine bağlanır. Bu antijen antikor kompleksi ve reseptörün çapraz bağlanmasıyla mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır. Mast hücre zarında bulunan iki ya da daha fazla bitişik FcεRI' nin çapraz bağlanması, mast hücrelerinde depolanan granüllerin hücre mebranı ile füzyonuna yol açan kalsiyum ve enerji bağımlı olayların başlamasına ve granüllerin içeriklerini ekstraselüler alana boşaltmasına veya degranülasyonuna neden olur (15). Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişimi üç basamakta oluşur (8).

1. Membran aktivasyonu (antijen ve IgE etkileşimi): Antijen iki komşu IgE molekülüne bağlanır ve bu iki molekül arasında bağlantı kurulur.
2. Reseptör sonrası intrasellüler olaylar (membran aktivasyonu ve sitoplazmik granüller atılması arasındaki biyokimyasal olaylar): antijenin mast hücreleri veya bazofillere bağlanması sonucu, bir esteraz aktivasyonu oluşur. Bu da glikoliz ve hücre içi kalsiyum akışına neden olur.
3. Mediyator salınımı gerçekleşir. Şekil 4.1.'de mast hücresi, antijen, IgE ve reseptör etkileşimleri gösterilmektedir.

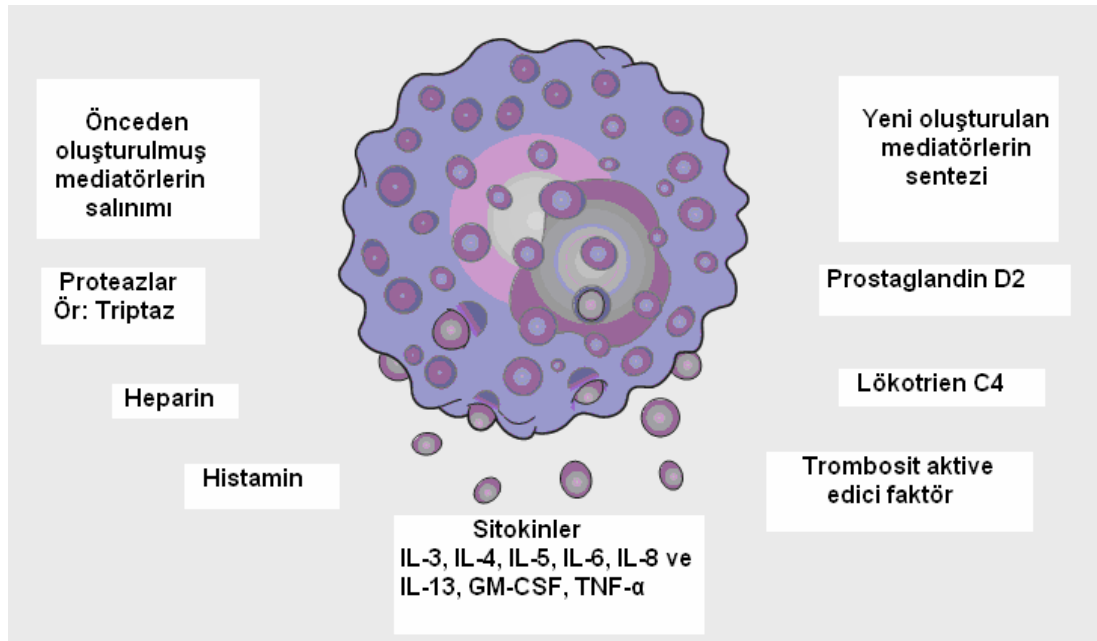


Şekil 4.1. Mast hücresi, antijen, IgE, FcεRI etkileşimi

IgE Bağımlı Ürtiker Oluşumunda Görevli Hücreler ve Mediyatörler

IgE aracılı ürtiker lezyonu oluşumunda primer sorumlu hücre mast hücresidir. Bazofillerde FcεRI reseptörü içerdiğinden bu yolakta yer almaktadırlar. Mast hücreleri pek çok dokuda bulunmalarına karşın en fazla deride, solunum yollarında ve gastrointestinal kanalda yerleşmişlerdir(17). Deride özellikle perivasküler ve perifoliküler yerleşim gösterirler. Mast hücreleri aktive olduklarında bir dizi sitokin salgılar. Ürtiker oluşturabilen pek çok mediyatör tanımlanmış olmasına rağmen histamin ürtiker oluşumunun ana mediyatörüdür.

Mast hücrelerinde depolanan ve uyarı sonrasında üretilen granüller, inflamatuvar kaskadı başlatan ve ilerleten bir takım mediyatör ve sitokinleri içermektedir. Bunların başlıcaları histamin, trombosit aktive edici faktör (PAF), tümör nekroz edici faktör α (TNF- α), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, granülosit monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF), hücre membranındaki fosfolipidlerden oluşturulan prostoglandin ve lökotrienlerdir. Tablo 4.3.'te başlıca mast hücre mediyatörleri gösterilmiştir. Prostoglandin D2 (PGD2) ve lökotrien C4, D4, E4 inflamatuvar kaskadı ilerleten başlıca proinflamatuvar eikosanoitlerdir. Triptaz, kimaz gibi nötral proteazlarda kompleman ve kininojenleri parçalayarak inflamatuvar mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlarlar (15). Şekil 4.2.'de mast hücre mediyatörleri özetlenmiştir.



Şekil 4.2. Mast hücre sitokin ve mediyatörleri (15)

Tablo 4.3. Başlıca Mast Hücre mediyatörleri

Mediatörler
Histamin
Nötral proteazlar: Triptaz, Kimaz, Karboksipeptidaz A
Heparin
Eozinofil kemotaktik faktör
Nötrofil kemotaktik faktör
Asit hidrolazlar
Oksidatif enzimler
Prostaglandin (PG) D2
Lökotrienler: Lökotrien (LT) C4, D4, E4
Platelet aktive edici faktör (PAF)
Trombaksan A2
Adenozin
Oksijen metabolitleri
Bradikinin

Salgılanan bu mediyatörlerden histaminin postkapiller venüllerdeki H1 reseptörüne bağlandığı, burada vazodilatasyona, damar geçirgenliğinde artışa neden olduğu, bahsedilen diğer inflamatuvar sitokinlerin de bu damar geçirgenliğindeki artış ve vazodilatasyon sonucu inflamatuvar hücrelerin lezyon bölgesine göç etmesine neden olarak klasik eritemli, ödemli ürtiker plaklarını oluşturduğu düşünülmektedir. Bu olaya “*Lewis’in üçlü yanıtı*” adı verilmektedir (15). Mast hücre mediyatörlerinin başlıca görevleri tablo 4.4.’te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Mast Hücre Mediyatörlerinin Başlıca Görevleri (16).

Primer Mediyatörler (önceden üretilmiş mediyatörler)
<u>Histamin</u> : Kaşıntı, vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, muköz sekresyon, lökosit toplanması, PG yapımı, gastrik asit salınımı, immün regülasyon.
<u>Nötral proteazlar</u> : Triptaz C3 parçalanması, fibrinoliz, yüksek molekül ağırlıklı kininojen aktivasyonu. Kimaz Tip 4 kollajenin oluşumu, Anjiotensin I inhibisyonu. Karboksipeptidaz A Enzimsel dönüşüm.
<u>Heparin</u> : Antikoagülasyon, kompleman aktivasyonu.
<u>Eozinofil kemotaktik faktör</u> : Eozinofil kemotaksisi.
<u>Nötrofil kemotaktik faktör</u> : Nötrofil kemotaksisi.
<u>Asit hidrolazlar</u> : Enzimsel dönüşüm.
<u>Oksidatif enzimler</u> : Hücrel toksisite, LTC ₄ inaktivasyonu.
Sekonder Mediyatörler (Sonradan üretilenler)
<u>PGD₂</u> : Vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, trombosit agregasyon inhibisyonu.
<u>Lökotrienler</u> : LTC ₄ , D ₄ , E ₄ Damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, muköz sekresyon. LTB ₄ : Nötrofil kemotaksisi, yapışması, aktivasyon ve degranülasyonu.
<u>PAF</u> : Damar geçirgenliği, trombosit agregasyonu, muköz sekresyon, düz kas kasılması, eozinofil ve nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu.
<u>Trombaksan A₂</u> : Düz kas kasılması, trombosit agregasyonu.
<u>Adenozin</u> : Düz kas kasılması.
<u>Oksijen metabolitleri</u> : Hücrel sitotoksisite.
<u>Bradikinin</u> : Bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon.

Antijen IgE kompleksi dışında, mast hücreleri ve bazofillerden mediyatör salgılabilen çeşitli otoantikörler de tespit edilmiştir. Anti IgE antikörleri ve FcεRI'e karşı oluşmuş Ig G otoantikörleri histamin ve diğer mediyatörlerin salınmasına neden olabilir. Ig G1 ve G3 tipindeki bu otoantikörler FcεRI'ün α subunitine bağlanırlar ve inflamatuvar kaskadı başlatırlar. Ayrıca opiatlar, C5a anaflatoksin, kök hücre faktörü, bazı nöropeptitler (substans p) oluşan diğer nonimmünolojik uyarılar, FcεRI'dan bağımsız olarak spesifik reseptörlerine bağlanarak mast hücre degranülasyonuna neden olabilir (18).

IgE bağımlı yolla oluşan ürtiker patogeneğinde bahsedilen spesifik antijen duyarlılığı, duyarlı antijenlerin IgE ile kompleks oluşturup degranülasyonu başlatmasıyla ilişkilidir. Bu grupta yer alan besinler, ilaçlar, aeroallerjenler, zarkanatlılar ve helmint enfeksiyonları duyarlılığa neden olabilir.

Besinler ve gıda katkı maddeleri özellikle akut ürtiker etyolojisinde çokça suçlanmışlardır. En sık rastlanan ve ürtikere neden olduğu düşünülen besinler; kuruyemişler, balık, deniz kabukluları, yumurta, inek sütü, çikolata, bezelye, domates, çilek, kivi, muz, kola, tahıl, süt ve süt ürünleri, meyve suları, çay ve baharatlardır (1, 3, 20).

İlaçların hem akut hem de KÜ'in etyolojisinde yer aldığı iyi bilinmektedir. Antibiyotikler, aspirin ve diğer NSAİİ (Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar), diüretikler, antihipertansifler en sık neden olan ilaçlardır. İlaçlarla indüklenen ürtikerde semptomlar genelde 1-2 saat içinde başlar ve 15 güne kadar uzayan dönemde şikayetler gelişebilir. Bu nedenle anamnez alırken son 15 gün içinde kullanılan ilaçların sorgulanması önemlidir.

Aeroallerjenler ürtiker etyolojisinde daha geri planda tanımlanmışlardır ve genellikle rinokonjonktivit, astım semptomları eşlik eder. Polenler, küf sporları, hayvan tüyleri ve kepekleri, bazı organik tozlar, astım veya alerjik rinit nedeni olabilecek tüm respiratuvar alerjenler seyrek de olsa akut veya KÜ etyolojisinde yer alabilir (9).

Zar kanatlılar ve böcek sokmaları ürtikeryan reaksiyonu başlatabilir ve anaflaksiye nedeni olabilir. Çocuklar ve açık tenli kişilerde daha gürültülü tablolarla seyreden reaksiyonlar görülebilir. *Anisakis simplex* ve *Strongloides stercoralis* gibi parazitlerin ürtiker etyolojisinde yer aldığı ve tedaviyle ürtikeryan semptomları kaybolabildiği bildirilmiştir (21, 22).

Dermografizm, basınç ürtikeri, soğuk ürtikeri, solar ürtiker, kolinerjik ürtiker, egzersizle indüklenen ürtiker, akuajenik ürtiker, lokalize sıcak ürtikeri, titreşimle indüklenen ürtiker de IgE aracılı ürtiker tabloları arasında kabul edilmektedir.

Kompleman İlişkili Ürtiker Oluşumu

Antijen antikor kompleks oluşumu kompleman sistemini aktive edebilmektedir. Aktivasyon sonrası C3a, C5a gibi anaflatoksinler oluşur. Bu anaflatoksinler mast hücre yüzeyindeki kompleman bağlayıcı antikorlar ile antijenin reaksiyona girmesini başlatarak degranülasyonu tetiklerler. Komplemanı klasik yoldan yani C1 üzerinden aktive edenler; çözümlü proteinler ve oligosakkaritlerdir. Alternatif yol aktivasyonu yapanlar ise genelde enfeksiyöz ajanlar, anormal eritrositler ve bazı lenfoblastoid hücre gruplarıdır. En potent anaflatoksin C5a'dır ve nötrofiller, eozinofiller ve monositler için kemoatraktandır (19).

Kompleman aktivasyonu hem Tip 2 aşırı duyarlılık hem Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşabilir. Tip 2 aşırı duyarlılık reaksiyonlarına örnek olarak kan ürünleri transfüzyonundan sonra gelişen ürtiker olgularıdır ki bunlar genelde akut karakterdedir. Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonuyla oluşan, antijen antikor kompleksi oluşumuyla seyreden ürtiker ve ürtiker benzeri tablolar görece daha sık görülür. Organizma yabancı bir antijenle karşılaştığında bunu tanır ve 7-10 gün içinde bu antijene karşı antikorlar oluşturur. Antijen antikor karşılaşması sonrasında oluşan kompleksler kompleman sistemini aktive ederler. Oluşan C3a, C5a gibi anaflatoksinler de mast hücresi ve bazofillerden histamin ve diğer mediyatörlerin salınımına neden olur. Hereditör anjioödem, nekrotizan vaskülit, serum hastalığı, kollajenozlar ve viral hastalıklar tip 3 reaksiyona örnektir.

Doğrudan Mast Hücre Salınımı Soluyla Ürtiker Oluşumu

Bazı maddelerin inflamasyon oluşturmaksızın direkt olarak mast hücrelerinden histamin salgılanmasına neden olduğu bilinmektedir. İlaçlardan; radyokontrast maddeleri opiyatlar, antibiyotikler, kürar bunların başlıcalarıdır. Yumurta, deniz ürünleri, çilek, peynir gibi bazı gıdaların da mast hücrelerinden inflamasyon oluşturmaksızın histamin salınımına neden olabildiği, bazı meyve

türlerinin direk temas yoluyla da aynı yoldan etki gösterebileceği bildirilmiştir. Bu maddeler histamin salınımına neden olmalarına rağmen, LTC₄, D₄, PGD₂ salınımına neden olmazlar (7). Bu maddelerden en sık ürtikere neden olduğu bildirilen ajanlar radyokontrast ajanlar olup, radyokontrast madde alanları % 5-8 kadarında ürtiker vakaları görülür.

Araşidonik Asit Metabolizması Değişimine Bağlı Ürtiker Oluşumu

Ürtiker ve anjioödem semptomlarının araşidonik asit metabolizmasının değiştiği durumlarda oluşabildiği bilinmektedir. Aspirin ve diğer NSAİİ'nin alımıyla siklooksijenaz (COX) yolağı inhibe olduğundan prostoglandin sentezi inhibe olmakta ve bu kaskad lökotrien yolağına ilerlemektedir. Lökotrienlerin lezyon oluşumuna veya lezyonların artmasına neden olduğu düşünülmektedir (23).

KÜ'li hastalarda aspirin intoleransı % 20-50 arasında bildirilmiş olup, aspirine duyarlı olan hastalar diğer NSAİİ'a da reaksiyon geliştirebilmektedir (23).

Kronik İdiyopatik Ürtiker (KİÜ)

Fiziksel ürtiker ve etyolojide yer alabilecek diğer nedenler dışlandığında 6 haftadan uzun süren ürtiker KİÜ olarak tanımlanır. Patogenezinde yine mast hücreleri ve bazofiller rol oynamasına karşın nasıl oluştuğu halen anlaşılamamıştır (24). Önceden KİÜ olarak tanımlanmış hastaların, %40-%50'si kronik otoimmün ürtiker ve geri kalanı KİÜ olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılmaktadırlar. Her iki grup hastaların da yaklaşık %40'ı anjioödemle birlikte olabilir (25).

KİÜ toplam KÜ hastalarının % 70- 90 kadarını oluşturur ve kadınlarda iki kat daha sık görülür (26). Bir çok hastada etyolojik neden tespit edilemez. Bu sonuçlar akla otoimmüniteyi getirmiştir. Bu hastalarda kanda bulunan otoimmün antikorların mast hücre yüzey reseptörüne bağlanarak veya mast hücrelerine spesifik histamin salgılatıcı faktörler nedeniyle ürtiker semptomları oluşturduğu düşünülmektedir (27).

2.1.5. Klinik ve Sınıflama

Ürtiker toplumda sıkça görünen, kaşıntılı, eritemli, deriden kabarık olabilen plak, papül ve yamalarla seyreden inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (1). Vasküler bir reaksiyon sonucu oluşur (4). Lezyonlar karakteristik olarak iz bırakmadan iyileşen, 24 saatten kısa sürede kaybolan fakat gezici karakterde olabilen deriyle aynı seviyede veya kabarık olabilen eritemli, kaşıntılı plak ve yamalardır. Halsizlik, yorgunluk, eklem ve karın ağrısı, solunum ve gastrointestinal sisteme ait semptomlar gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Ürtiker hastalarının yarısından çoğunda anjiödem de eşlik etmektedir. Ürtiker; aktivitesi, lezyonların oluşma ve sabit kalma süresi, lezyonlarının histopatolojik görünümleri dolayısıyla çeşitlilik gösteren bir tablodur. Tablo 4.5.'te ürtikerin klinik özelliklere göre sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Ürtikerin klinik özelliklere göre sınıflandırılması (28).

Grup/Altgrup	Karakteristik özellikler/Etyolojik faktörler
I- Spontan Ürtiker	
1- Akut ürtiker	< 6 hafta
2 (a)- Kronik devamlı ürtiker	> 6 hafta, hemen her gün lezyon
2 (b)- Kronik aralıklı ürtiker	> 6 hafta, haftada 2'den az atak
II- Fiziksel Ürtiker	
1- Dermografik ürtiker	Fiziksel sürtünme, gerilme güçleri
2- Gecikmiş basınç ürtikeri	Dikey basınç (3 - 8 saat sonra)
3- Soğuk ürtikeri	Soğuk hava/su/rüzgar/gıda/ madde
4- Sıcak ürtikeri	Lokal sıcaklık
5- Solar ürtiker	UV ve/veya görünür ışık
6- Vibrasyon ürtikeri	Titreşim güçleri

Tablo 4.5 “Devam” Ürtikerin klinik özelliklere göre sınıflandırılması (28).

III- Özel Ürtiker Formları

1- Kolinerjik ürtiker	Vücut sıcaklığının artışı
2- Egzersiz ürtikeri	Fiziksel egzersiz
3- Akuajenik ürtiker	Su teması
4- Kontakt ürtiker	Ürtikeryojenik madde ile temas

2.1.6. Histopatoloji

Ürtiker histopatolojisi, klinikteki görüntü kadar çarpıcı değildir. Karakteristik histopatolojik görüntü yüzeysel dermiste ödem, perivasküler lenfositik ve eozinofilik infiltrasyon, yüzeysel dermiste venüllerde dilatasyon, dermal papillalarda şişme, retelerde yassılaşıma ve kollajen liflerinde şişme görülür. KÜ’de dermal infiltrasyonda CD4 (+) ve CD8 (+) lenfositler, nötrofiller ve eozinofiller bulunur. Direkt immunfloresan incelemede immünoglobulin ve kompleman tutulumu yoktur (1, 15).

2.1.7. Tanı ve Laboratuvar

Ürtikerli hastalarda iyi bir anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle son 15 gün içinde kullanılan ilaçlar, farklı tüketilmiş besinler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Ürtiker lezyonları genellikle genel durumu bozmaz, kaşıntı ve anksiyete dışında sistemik bulguya rastlanmaz. Anjioödem eşlikli ürtiker vakalarında ise larinks ve uvula ödemeine bağlı nefes darlığı, çarpıntı hissi, karın ağrısı ve ölüm korkusu olabilir. Ürtikerli bir hastada ateş, artralji, karın ağrısı, ishal ve dizüri gibi semptomlar varsa sistemik hastalıklar açısından sorgulanmalıdır (29). Anamnez sırasında, ürtiker lezyonlarının ortaya çıkış zamanı, devamlı mı aralıklı mı olduğu, eşlik eden nefes darlığı, karın ağrısı, idrar ve dışkılama değişiklikleri, fiziksel uyaranla başlama, ilaç kullanımı, beslenme değişiklikleri, meslek ve hobileri, menstrasyon dönemiyle ilişkisi, sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı, stres birlikteliği ve tedavi yanıtı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Ürtiker tanısı klinik olarak konulabilir. Tipik olarak eritemli, deriden kabarık, kaşıntılı, 24 saatten kısa süre içinde kendiliğinden gerileyen lezyonlar varsa ürtiker

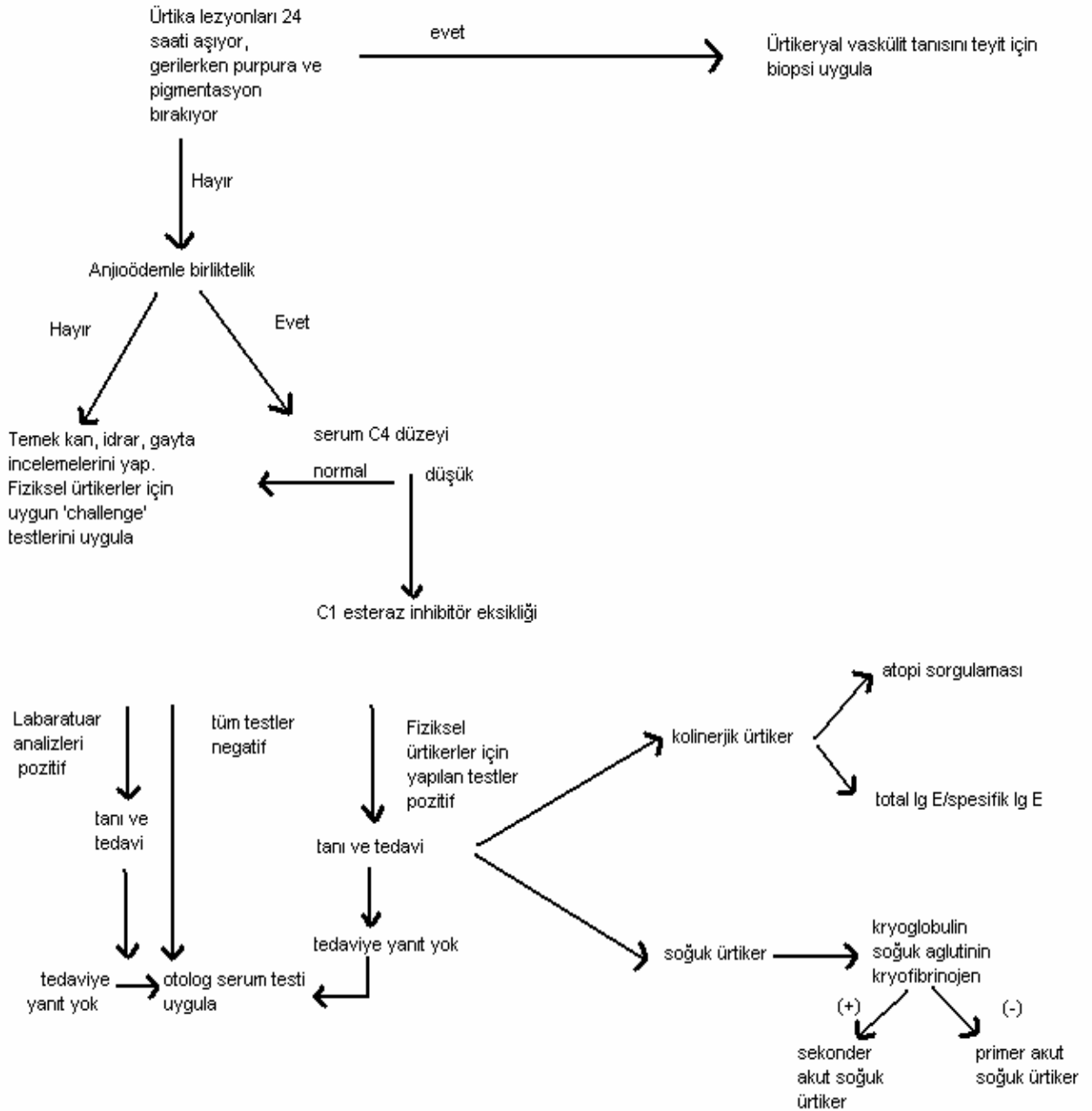
düşünülmelidir. Lezyonlar 24 saatten uzun sürüyor, pigmentasyon veya purpura bırakarak iyileşiyorsa ürtikeryal vasküitten şüphelenilmelidir. Bu hastalardan histopatolojik değerlendirme amacıyla cilt biyopsisi yapılmalıdır. Ürtikerde algoritmik yaklaşım Şekil 4.3.'te gösterilmektedir.

Ürtikeri tetkikleyebilecek fiziksel uyaran (sıcak, soğuk, güneş, egzersiz gibi), son 2 hafta içinde kullanılan ilaçlar, farklı olarak tüketilmiş yiyecekler ve olası enfeksiyon hastalıkları açısından ayrıntılı anamnez alınarak ürtiker sınıflandırması yapılabilir. Deri testleri bu aşamada şüpheli gıda ve aeroallerjen, kontaklanların doğrulanması amacıyla yardımcı olabilir. Ürtikerde istenmesi önerilen testler tablo 4.6.'da belirtilmiştir.

Total IgE seviyesi alerjik hastalıklarda yükselmektedir. Bunun yanında bazı enfeksiyonlar, maligniteler, immun yetmezlik sendromları, otoimmün hastalıklarda da IgE düzeylerinde yükselme görülebilir. IgE tüm immunglobulinlerin içinde kanda en az miktarda bulunanıdır. Genellikle parazitik enfeksiyonlarda ve alerjik hastalıklarda miktarı artmıştır. Doğumda düşük olan IgE miktarı 15-20 yaşlarına kadar yükselir ve bu yaşlardan sonra genellikle sabit kalır. IgE değerinin yüksekliğinin, spesifik IgE'lerden daha duyarlı olarak alerjik hastalıklarda yükseldiği bildirilmiştir (31).

Tablo 4.6. Ürtikerde çalışılması önerilen testler (14).

Tüm hastalarda:
Anamnez ve fizik muayene
Fiziksel ürtiker için provokasyon testleri
Secilmiş hastalarda:
Tam kan sayımı
Eritrosit sedimentasyon hızı
İdrar tahlili
Biyokimyasal testler
Dışkıda parazit ve parazit yumurtası aranması
ANA
Hepatit B ve C virus yüzey antijenleri ve antikoları
Tiroid mikrozomal ve peroksidaz antikoları
Prick test
Spesifik IgE için radioallergosorbent test (RAST)
CH50
Kriyoproteinler
Plazma ve eritrosit protoporfirinler
C1-INH düzeyi
OSDT (Otolog serum deri testi)



Şekil 4.3. Ürtikerde algoritmik yaklaşım (30).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Ürtiker ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar tablo 4.7.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.7. Ürtiker lezyonların ayırıcı tanısı (32).

- Ürtikeryal vaskülit
- Lupus eritematosus
- Eritema multiforme
- Ürtikerya pigmentoza
- Eritema anulare sentrifigum
- Polimorf ışık erüpsiyonu
- Eritema kronikum migrans
- Papüler ürtiker
- Eritema marjınatum
- PUPP
- Granuloma anulare
- Multipl böcek ısırıkları
- Sarkoidoz
- Sweet sendromu
- Tinea corporis
- Makülopapüler döküntüler
- Guttat psoriasisın erken dönem eritematöz papülleri
- Pityriasis rozeanın erken dönem papülleri
- Büllöz pemfigoiddeki ürtikeryal lezyonlar
- Lökositoklastik vaskülitteki ürtikeryal lezyonlar
- Still hastalığındaki ürtikeryal lezyonlar

2.1.9. Tedavi

Ürtiker tedavisinde öncelikle tetikleyici faktörün varlığı sorgulanıp varsa bu faktörden uzaklaştırma yapılmalıdır. Ardından semptomlara ve semptomların devam etmesine yönelik tedavi planlanmalıdır. Özellikle akut ürtikerli hastaların pek çoğunda tetikleyici bir ilaç, enfeksiyon veya gıda anamnezi bulunmaktadır. KÜ’de ise tetikleyici faktörlerin yeri çok daha sınırlıdır. Altta yatabilecek ilaç, gıda, katkı maddeleri, enfeksiyonlar gibi başlıca nedenler bu açıdan dikkatle sorgulanmalı ve tespit edilenlerden uzaklaştırma yapılmalıdır.

Hastalıkta agrevasyona yol açabilecek nedenlerden uzak durmak önemlidir. Histamin salınımına veya araziidonik asit metabolizması üzerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olabilecek faktörler konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Aspirin ve diğer COX yolağı üzerinden etkili NSAII'lar hastalık alevlenmesine neden olabileceğinden kullanılmama önerilmektedir. Bu hastalar lüzum halinde parasetamol içeren preparatlardan faydalanabilir (33).

Ürtiker hastalarında her zaman etkenin tespiti mümkün olmadığından ve semptomlar devam ettiğinden tedavi gereklidir.

Ürtiker tedavisi "European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)", "the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA(2)LEN)", "the European Dermatology Forum (EDF)", "the World Allergy Organization (WAO)" kılavuzları ile belirlenmiştir. 2009 da belirlenen ürtiker tedavi kılavuzu "EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline" (2009), 2012 ve 2014 yıllarında revize edilmiştir. Tablo 4.8.'de tedavi kılavuzuna göre yaklaşım gösterilmiştir. Buna göre ürtiker tedavisi aşığıda (Tablo 4.8.) bahsedilen basamak tedavisi esasına dayanmaktadır (34).

Tablo 4.8. KÜ Tedavi Basamakları (34)

İkinci kuşak (nonsedatif) antihistaminiklerin standart dozda kullanımı
↓
Eđer semptomlar tedaviye rağmen 2 haftadır devam ediyorsa
↓
Antihistaminik dozunun 4 kata kadar artırılması
Doz artışına rağmen semptomlar 1-4 haftadır halen devam ediyorsa
↓
Omalizumab, siklosporin A, lökotrien antagonistleri eklenmesi
Alevlenme durumunda 3-7 gün sistemik steroid desteği

KÜ’de farmakolojik tedavinin yanında stres ve anksiyete tarifleyen hastalar, psikoterapi ve uygun antidepresan kullanımı açısından psikiyatrik destekten fayda görebilirler.

Antihistaminikler

Antihistaminikler ürtiker tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Ürtikerin başlıca mekanizması sonucu oluşan histaminin reseptörleri üzerine yarışmalı ve yarışmasız olarak bağlanıp etkisini azaltırlar. Antihistaminiklerin lezyon sayısını azaltmadığı fakat pruritusu belirgin biçimde baskıladığı düşünülmektedir. Antihistaminikler H1 ve H2 reseptör blokerleri olarak 2 grupta incelenebilir.

H1 reseptör antagonistleri lipofilik, küçük molekül yapıları olduklarından kan beyin bariyerini geçebilirler. Buna bağlı sedatize edici etkinlikleri fazladır. Bu grup antihistaminiklere sınıf 1 veya sedatif antihistaminikler denir. Hidroksizin, difenhidramin, klorfeniramin, prometazin, klemastin bu grupta yer alır. Kısa etkili olması ve ertesi güne sarkan etkisinin göreceli olarak az olması nedeniyle hidroksizin bu grupta en çok tercih edilen antihistaminiktir.

H1 antihistaminiklerin yeni jenerasyonu, daha az lipofilik özellikte olduklarından kan beyin bariyerini çok az geçebilen, bu sebeple sedatize edici etkileri sınırlı olan bir grup ilaçtır. Güncel KÜ tedavisinin ilk ve ana basamağını oluştururlar. Setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, feksofenadin, rupatadin, akrivastin bu grupta yer alan başlıca ilaçlardır. Klinikte halen antihistaminiklerin sedatif ve nonsedatif özellikte olanları sıklıkla kombine olarak kullanılmaktadır. Antihistaminiklerin etkinliği genel olarak doza bağlıdır ve yüksek dozları iyi tolere edilmektedir (36).

H2 antihistaminikler özellikle gastrointestinal mukozadaki reseptörler olan H2 reseptörlerine bağlanarak gastrik asit salınımını baskırlar. H2 reseptörleri derideki histamin reseptörlerinin %5-10 kadarını oluşturduğu için derideki etkileri sınırlıdır. Tablo 4.9.’da başlıca antihistaminikler gösterilmiştir. Buna karşın sıklıkla akut ürtiker alevlenmelerinde kullanılan kortikosteroidlerin etkilerine karşı gastroprotektif olduklarından halen steroid tedavileriyle birlikte kullanılmaktadırlar.

Tablo 4.9. Antihistaminikler (3).

1. Kuşak H 1 Antihistaminikler
Alkilamin(propilamin)
<i>Brompheniramin maleat</i>
<i>Chlorpheniramin maleat</i>
<i>Dexchloropheniramin maleat</i>
<i>Dexbrompheniramin maleat</i>
<i>Tripolidine hidroklorid</i>
Etanolamin(aminoalkil eter)
<i>Klemastin fumarat</i>
<i>Difenhidramin hidroklorid</i>
<i>Doksilamin suksinat</i>
Etilendiamin
<i>Tripelenamine sitrat</i>

Tablo 4.9 Devamı

<i>Tripelenamin hidroklorid</i>
Fenotiyazin
<i>Metdilazin</i>
<i>Metdilazin hidroklorid</i>
<i>Prometazin hidroklorid</i>
<i>Trimeprazin tartrat</i>
Piperidin
<i>Azatadin maleat</i>
<i>Siproheptadin hidroklorid</i>
Piperazin
<i>Hidroksizin hidroklorid</i>
<i>Hidroksizin pamoate</i>

Tablo 4.9. “Devam” Antihistaminikler (3).

2 . Kuşak H1 Antihistaminikler
Piperidin
<i>Terfenadin</i>
<i>Astemizol</i>
<i>Loratadin</i>
<i>Feksofenadin</i>
<i>Desloratadin</i>
<i>Mizolastin</i>
<i>Ebastin</i>
<i>Oksatomid</i>
Piperazin
<i>Setrizin</i>
Alkilamin
<i>Akrivastin</i>
H 2 Antihistaminikler
Simetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin

Histamin reseptörlerine etkili olan farklı gruptaki ilaçlardan olan doksepin, mirtazapin, ketotifen gibi ilaçlar ürtiker tedavilerinde kullanılmaktadır (37). Özellikle doksepinin antihistaminik etkinliği klorfeniramine göre daha fazla olmasına rağmen sedasyon yapıcı etkisi çok fazla olmasından gece dozu olarak kullanılması önerilmektedir (38).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler özellikle akut ürtikerde antihistaminiklerin yanında sıklıkla kullanılmaktadır. Ürtikerde oldukça etkili ilaçlardır fakat uzun dönem yan etkileri

kullanımlarını kısıtlamaktadır. KÜ tedavisinde ise sadece akut alevlenmelerde kısa süreli kullanılmaları önerilmektedir (39).

Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Lökotrienler özellikle ürtikerin geç fazında etkili olan, ürtiker lezyonlarının sebat etmesine neden olan mediyatörlerdir. Montelukast, zafirlukast, zileuton başlıca kullanılan moleküllerdir. Antihistaminiklerle kombine kullanılmaları önerilmektedir. Özellikle OSDT'nin pozitif olduğu hastalarda setirizinle kombinasyon tedavisinde kullanılmasının etkili olduğu bildirilmiştir (40).

Antienflamatuvar İlaçlar

Dapson, kolşisin, salozopirin, sulfasalazin, hidroklorokin gibi ilaçlar eskiden ürtikerde kullanılmış olan ilaçlardır. Güncel ürtiker tedavi kılavuzlarından çıkarılmışlardır. Buna karşılık nötrofillerin baskın olduğu histopatolojiye sahip ürtikerde kolşisinin etkili olduğu bildirilmiştir.

İmmüsupresan İlaçlar

Otoimmüitenin ürtikerde rolünün anlaşılmasının ardından immüsupresan tedavinin ürtikerdeki etkinliği önem kazanmıştır. Siklosporin, metotreksat, siklofosamid, mikofenolat mofetil ve azotiopurin bu grupta yer alan başlıca ilaçlardır. Siklosporin KÜde en sık kullanılan immüsupresan ilaçtır. 3-5 mg/kg/gün dozunda etkilidir ve etkisi kullanımının ilk ayında görülmeye başlar. Kemik iliği baskılayıcı etkisi nedeniyle düzenli hemogram, böbrek fonksiyon testleri, kan basıncı izlemi, elektrolit değerlerinin takip edilmesi önemlidir. Metotreksat'ın steroid bağımlı ürtiker vakalarında 15 mg/hafta dozunda etkili olduğu bildirilmiştir (41).

Biyolojik Ajanlar

Omalizumab, rituksimab, mepolizumab bu grupta bulunan ilaçlardır. Omalizumab IgE'nin Fc kısmını bloke eden rekombinant insan monoklonal antikorudur. Yapılan çalışmalarda 4 hafta arayla uygulanan 300 mg'lık dozun

standart kombinasyon tedavisine rağmen semptomatik kalan hastalarda kronik idiyopatik/spontan ürtiker hastalarında etkili olduğu bildirilmiştir (42). Rituksimab CD 20 proteinine karşı oluşturulmuş bir şimerik monoklonal antikordur. B lenfosit hücre yüzeyinde bulunan bu proteini hedefler ve B hücrelerini destrükte eder. Böylelikle B hücre sayısının veya aktivitesinin arttığı ve disfonksiyone B hücrelerinin ilintili olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılır. B hücrelerinin ürettiği otoantikor oluşumunu da baskılar. Yapılmış çalışmalar sınırlı olsa da ürtikerde de etkili olduğu bildirilmiştir (43,44).

Diğer Ajanlar

İntravenöz immunglobulin (ivig) tedavisi literatürde etkinliği çelişkili olarak bildirilmiş bir başka seçenektir (45,46). Sadece diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanımı düşünülebilir.

Tiroksin desteği, plazmaferez, antikoagülan tedavi (warfarin), danazol, stanazol, fototerapi, diyet, akupunktur gibi yöntemler literatürde anektodal olarak bildirilmiş ürtiker tedavisi için kullanılmış diğer seçeneklerdir.

2.2. Atopik Dermatit (AD)

2.2.1. Tanım

Atopi genetik olarak duyarlı bireylerde çeşitli çevresel tetikleyicilerin etkisiyle belirli antijenik maddelere karşı tip 1 aşırı duyarlılık oluşturarak atopik dermatit, alerjik rinokonjunktivit, alerjik astım geliştirme eğilimi olarak tanımlanır (47).

AD erişkinlerde ve daha sık olarak çocuklarda görülen kronik, tekrarlayıcı, kaşıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde çeşitli tetikleyici faktörlerin etkisiyle ortaya çıkar ve toplumun yaklaşık %10 ‘unu etkilemektedir (48).

19. yüzyılda tanımlanan AD “Besnier’in prurigosu”, “Dissemine nörodermatit” gibi çeşitli isimlerle anılmıştır. Astım ve atopik dermatitle ilişkisi ilk

kez 1892 yılında Besnier tarafından tariflenmiştir. Coca ve Cooke 1923'te Latince garip, tuhaf anlamına gelen "atopi" kelimesini kullanmışlardır. 1930'larda Hill ve Sulzberger "atopik dermatit" terimini önermişlerdir. 1980'de Hanifin ve Rajka, 1994'te ise William ve arkadaşları karakteristik özellikleri tanımlamış ve sınıflandırmışlardır (50).

2.2.2. Epidemiyoloji

AD çocuklarda %15-20, erişkinlerde %1-3 oranında görülen en sık görülen deri hastalıklarından biridir (51). Literatürde farklı oranlarda görülme sıklığı bildirilmiş olmasının tanımlayıcı kriter farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Görülme sıklığı son birkaç on yılda iki, üç kat kadar artmıştır. Atopik dermatit şehirli, orta ve üst gelir kesimine sahip topluluklarda daha sık görülür. Kırsal- şehirli görülme sıklığı farklılığının nedeni halen tartışmalı olan "*hijyen hipotezine*" göre erken çocukluk yaşlarında mikrobiyal ajanlara maruziyetin azalmasının alerjik yatkınlığa neden olması olarak bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklerden biraz daha sık rastlanır (52). Semptomların başlangıç yaşına göre üç farklı dönem tanımlanır. İlk dönem yaşamın ilk 2 yılındaki klasik ve atopik dermatitli olguların büyük çoğunluğunun olduğu yaşır. İkinci dönem puberte sonrası erişkinlikte başlayan grup ve son olarak senil atopik dermatit dediğimiz 60 yaş sonrasında başlayan semptomlarla karakterize gruptur (53).

2.2.3. Etyopatogenez

AD etyolojisi halen aydınlatılamamış olmasına karşın genetik, çevresel, otoimmün ve enfeksiyöz faktörlerle determine olan multifaktöryel bir etyoloji suçlanmaktadır. Kserozis, deri bütünlüğünün bozulması, iritanlar, allerjenik maddeler, mikroorganizmalar, besinler, hormonal faktörler, psikolojik durum tetikleyiciler olarak bilinir. İn hale alerjenler ve gıda alerjenlerinin etyolojide yer aldığı, çocuklarda gıda alerjenleri ön plandayken erişkinlerde inhale alerjenlerin daha ön plana çıktığı düşünülmektedir. Hastaların 2/3'ünde IgE aracılı atopi gösterilebilse de, 1/3 oranında IgE ilişkisiz dermatit intrinsik AD olarak tanımlanmıştır. Etyopatogenezde yeri olduğu düşünülen faktörleri tanımlayacak olursak;

Genetik

AD tek yumurta ikizlerinde %77, çift yumurta ikizlerinde %15 oranında bildirilmiş olup patogenezinde genetik faktörlerin önemini bu bulgular desteklemektedir. AD'deki aile öyküsü diğer atopik hastalıklar olan alerjik rinokonjunktivit ve astımdan daha güçlüdür (50).

Epidermal Bariyer Disfonksiyonu

AD'de deri bariyeri bütünlüğünün bozulmasının başlatıcı rol oynadığı düşünülmektedir. Derideki proteolitik enzimlerle, antiproteaz enzim dengesinin bozulması sonucu seramid kaybı bariyerin zayıflamasına neden olur. Derinin kornifiye zarf proteinlerinin ve lipid kompozisyonundaki değişiklikler, filagrin kaybı epidermal bariyer disfonksiyonuyla ilişkilidir.

Filagrinler AD etyopatogenezinde en çok suçlanmış proteinlerdir. Filagrin mutasyonları AD ve iktiyozis vulgariste tanımlanmıştır. Filagrinler epidermin terminal diferansiyasyonunda keratin filamanlarının birleşmesini sağlar. Bu sayede epidermal bariyerin su kaybını azaltır, alerjen penetrasyonunu azaltır. Atopik dermatitteki deri bariyer bozukluğunun filagrin ilişkili olduğu düşünülmektedir.

İmmunolojik Değişiklikler

AD T hücrelerinin aracılık ettiği, hücrel immünite değişikliklerinin rol oynadığı inflamatuvar bir dermatozdur. Bozulmuş T hücre fonksiyonlarının IgE oluşumu üzerindeki negatif feedback etkisi azalır ve IgE yapımı artar. IgE düzeyi atopik dermatitli hastaların % 80-90 kadarında artmıştır (54). Tablo 4.10.'da AD'te immün sistem değişiklikleri gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Atopik Dermatitte İmmün Düzenleyici Sistemde Bozukluklar (54).

- IgE sentezinde artış
- Yiyecek, aeroallerjen, mikroorganizma ve enterotoksinlere karşı spesifik IgE düzeyinde artış
- B-hücreleri ve monositlerden CD-23 ekspresyonunda artış
-Derideki antijen sunan hücrelerden FcεRI ekspresyonunda artış

Tablo 4.10. “Devam” Atopik Dermatitte İmmün Düzenleyici Sistemde Bozukluklar (54).

-T hücre çekici kemokin (CTACK) ve timus - aktivasyon regüle edici kemokin (TARC) seviyelerinde artış
-Keratinositlerden antimikrobiyal peptit sentezinde azalma
- Bazofillerden histamin salınımında artış
- Geç tip hipersensitivite yanıtında yetersizlik
- CD8 süpresör/sitotoksik T hücre oranında azalma
- TH2 hücrelerinde ve bu hücrelerden salınan IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımında artış
- TH1 hücrelerinden INF- γ salınımında azalma
- IL-2 reseptör düzeyinde artış
- IL-10 ve PGE2 artışı ile birlikte monosit cAMP-fosfodiesteraz düzeyinde artış

Allerjenler

Artmış IgE seviyesi hastaların % 80 kadarında gösterilmesine ve spesifik allerjenlere karşı deri testleri ve invitro testlerde de benzer pozitiflikler bildirilmiş olmasına rağmen halen allerjenlerle AD arasındaki ilişki netleştirilememiştir (55). Bunlara rağmen allerjenlerin hastalık seyrinin etkilemesi bilinen bir durumdur.

May 1976’da ilk kez gıdalara karşı deri prick testinde pozitiflik olmasına karşı, oral provakasyon testlerinin negatif olduğu hastaları tanımlamıştır (56). ADte alerji testlerinin pozitif olması tek başına tetikleyiciyi tariflemekte yeterli olmayabilir, buna karşılık çocuklarda yapılan bir çalışmada hastaların %33’ünde gıda alerjisiyle ilişkili klinik aktivasyon gösterilmiştir (57).

Aeroallerjenlerin AD’te önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir. 1940’larda Tuft aeroallerjenlerin intranasal uygulanmasıyla AD’in geliştirilebileceğini göstermiştir. AD’te en çok suçlanan aeroallerjenler ev tozu akarlarıdır. Hiposensitizasyonun yararlı olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. Alerji testleri hasta gıda ve aeroallerjenlere karşı ani veya gecikmiş reaksiyon öyküsü veriyorsa endikedir. Fakat hastanın ilişkili öyküsü olmasa bile uzun süredir devam eden kronik ve ciddi hastalık tablosunda alerji testleri uygulanmalıdır (58). Alerji testlerinde

duyarlılık varlığı hastanın allerjiden sakınması ve tedavi başlanması için tek başına yeterli değildir, klinik olarak ilişkinin netleştirildiği durumlarda eliminasyon diyeti önerilmelidir. Doğrulanmış ve tespit edilmiş gıda alerjisi olmaksızın gıdaların bir kısmını içeren diyet listeleri genellikle faydasızdır.

Malessezia simpodialis ve *Trichophyton Rubrum* enfeksiyonu varlığı artmış IgE seviyeleriyle birliktelik gösterebilir. Özellikle baş ve boyun bölgesinde tekrarlayan AD lezyonları olan hastalarda *M. Simpodialis*'e karşı deri prick testleri pozitif bulunabilir, bu hasta grupları antifungal tedavilerden fayda görebilirler. *Staphylococcus Aureus* AD'li hasta derilerinde saptanan predominant mikroorganizmadır. Normal sağlıklı insan derisindeki mikrofloranın sadece % 5 kadarını oluşturan *S. Aureus* AD'li hastalarda belirgin biçimde artmıştır. Bazı vakalarda sistemik veya topikal antibiyotikler AD lezyonlarında dramatik iyileşmeye neden olabilir (59).

2.2.4. Klinik ve Sınıflama

AD yaşa bağlı değişkenlik gösteren geniş bir spektrumda ortaya çıkar. İnfantil, çocuk, erişkin tipleri klinik olarak sınıflandırılabilir. Her evrede akut-subakut-kronik kaşıntılı ekskoriye ekzematöz lezyonlar görülebilir. Akut lezyonlar vezikülasyon eğilimi gösterirken, kronik lezyonlar kurumaya kalınlaşmaya likenifikasyon göstermeye eğilim gösterirler. AD'in her evresinde bireyler tüm vücudun lezyonlarla kaplı olduğu ekfoliyatif eritroderma tablosu geliştirebilirler. Klinik tipleri başlıca 4 başlıkta inceleyebiliriz (50).

► İnfantil Tip AD (2 yaş altı): İnfantil tip tipik olarak yaşamın 2. ayından sonra yanaklarda, saçlı deri, boyun, ekstremitte ekstansörleri ve gövdede sulantılı, eritemli, krutlu ekzematöz lezyonlarla karakterizedir. AD bez bölgesini tipik olarak tutmaz ki bu seboreik dermatitten ayrımında yardımcı bir bulgudur. AD'li hastaların yaşamının ilk 6 ayında yüz ve boyun tutulumu % 90 oranında görülür.

► Çocukluk Çağı AD (2-12 yaş): Bu evrede lezyonlar daha az sulantılı olmaya eğilimlidir. Likenifikasyona eğilimli papül ve plaklar bu devrede başlıca lezyonlardır. Tipik olarak lezyonlar antekubital, popliteal bölge gibi fleksural bölgelere predileksiyon gösterirler. Kseroderma bu dönemde belirgin hale gelir.

►Erişkin Tip AD (12 yaş üzeri): Bu dönemde likenifikasyon daha da artmıştır, kuruluk en önemli semptom olabilir. Kalın plaklar, prurigo nodularis benzeri papül ve nodüller başlıca lezyonlar olabilir. Fleksural yerleşim bu dönemde de izlenebilir. AD yetişkinlerde izole ekzema lezyonlarıyla seyredebilir. El, göz kapağı, yüz dermatitleri izole olarak görülebilir. Kulak arkası, göğüs, boyun bölgesinde tekrarlayan ekzematöz plaklar, fissürler, deskuamasyon izlenebilir.

►Senil Tip AD (60 yaş üzeri): Belirgin kserozis tablosu bu dönemde tek bulgu olabilir. Ekstremitte distallerinde kuruluk ve ekzema lezyonları sıkça izlenir.

AD, tekrarlayıcı karakteri, yoğun kaşıntı nedeniyle etkilenen bireylerde uyku bozuklukları, psikolojik stres, sosyal izolasyon, okul ve iş gücü kaybına neden olur.

AD, tanısı klinik olarak konulan bir hastalıktır. Tanıyı standardize etmek ve kolaylaştırabilmek için çeşitli kılavuzlar ve tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu tanımlamalar başlıca yaşa, lezyon lokalizasyonu, tekrarlayıcı kronik karakteri, kişisel ve ailesel atopi öyküsü dikkate alınarak oluşturulmuştur. Tabla 4.11 'de Hanifin Rajka kriterleri gösterilmiştir. AD şiddetini belirleyebilmek için çeşitli ölçekler oluşturulmuştur, hastalık şiddeti, tedaviye yanıt ve bilimsel çalışmalarda AD için tanımlanmış EASI, SCORAD, POEM gibi ölçekler halen kullanılmaktadır (60).

Tablo 4.11. Hanifin Rajka Kriterleri (52).

Majör kriterler (Kriterlerden en az 3'ü olmalıdır.)
Kaşıntı
Kişide veya ailede atopi öyküsü
Kronik ve tekrarlayan dermatit
Tipik morfoloji ve dağılım
-İnfant ve çocuklarda yüz ve ekstensör bölge tutulumu
-Erişkinde fleksural bölgelerde likenifikasyon
Minör kriterler (Kriterlerden en az 3'ü olmalıdır.)
Kserozis
Kutanöz enfeksiyonlara duyarlılık

Tablo 4.11."Devam" Hanifin Rajka Kriterleri (52).

Özgün olmayan el ayak ekzemalarına duyarlılık
İktiyozis
Palmar hiperlinearite
Keratozis pilaris
Serum IgE düzeylerinde artış
Pitriasis alba
Meme başı ekzeması
Erken başlangıç yaşı
Keilitis
Deri testlerine pozitif erken tip alerji yanıtı
İnfracorbital Dennie- Morgan çizgisi
Periorbital koyulaşma
Keratokonus
Anterior subkapsüler katarakt
Yineleyen konjunktivit
Fasial eritem ve solukluk
Perifoliküler tutulum- foliküler belirginleşme
Besin hipersensitivitesi
Beyaz dermografizm
Lipit çözücü ve yün intoleransı
Terlemeyle artan kaşıntı
Çevresel ve emosyonel faktörlerin hastalığı etkilemesi

AD, IgE İlişkisi

IgE ilişkili ve IgE ilişkisiz AD total IgE seviyesi ve spesifik IgE varlığına göre tanımlanır. IgE ilişkili duyarlanma atopik durumun tanısında kuvvetli bir destekleyici olmasına rağmen, IgE ilişkili duyarlanma yokluğu AD tanısını ekarte ettirmez. Ayrıca AD’te tanımlanmış IgE ilişkili alerjen varlığı klinikte hastalık alevlenmesiyle direkt ilişkili olmayabilir.

2.2.5. Histopatoloji

Histopatolojik özellikler AD lezyonlarının evresine göre değişkenlik gösterirler (50). Tablo 4.12’de histopatolojik özellikler sınıflandırılmıştır.

Tablo 4.12 AD Histopatolojik Özellikleri

Akut:	Eksudasyon eşlikli ekzema; belirgin spongioz, vezikülasyon, bül, dermal ödem, epidermise taşan perivasküler lenfositik infiltrasyon, değişken sayıda eozinofiller
Subakut:	Vezikülasyon yokken akantozis, hiperkeratoz ve parakeratoz daha belirgin hale gelmiştir.
Kronik:	Likenifiye ekzema, epidermal kalınlaşma, hipo veya hipergranuloz, dermal fibrozis ve mast hücreleri izlenebilir.

Tüm bu özellikler spesifik olmamakla birlikte bazı histolojik ipuçları tanıyı kolaylaştırmaya yardımcıdır. (Nekrotik keratinosit varlığı irritan kontakt dermatit düşündürür.

2.2.6. Ayırıcı Tanı

AD ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar tablo 4.13.’te sınıflandırılmıştır.

Tablo 4.13. AD Ayırıcı Tanısı (50)

Seboreik Dermatit	Kontakt Dermatit (Allerjik veya İrritan)
Psoriasis (özellikle el ve ayak tutulumu)	Nummuler Dermatit
Asteatotik Ekzema	Liken Simpleks Kronikus
Skabiyez	Dermatofitozlar
HIV ilişkili dermatozlar	HTLV-1 ilişkili infektif dermatit
Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis	İmpetigo
Konjenital Sifiliz	Wiskott Aldrich Sendromu
Hiperimmunglobulin E sendromu	Ciddi Kombine İmmün yetmezlik
DiGeorge sendromu, Ataksi Telenjektazi	İmmunoglobulin eksiklikleriyle ilişkili sendromlar
Langerhans Hücreli Histiositoz	Mikozis Fungoides ve Sezary Sendromu
Hartnup Hastalığı, Fenilketonüri	Netherton Sendromu, Ektodermal Displazi
Akrodermatitis Enteropatika, Pellegra	Glukagonoma Sendromu
Riboflavin Eksikliği	Dermatitis Herpetiformis
Biotin eksikliği, esansiyel yağ asidi eksikliği	Lupus Eritematozus, Kronik Aktinik Dermatit, Fotoallerjik Kontakt Dermatit
İlaç Erüpsiyonları	Graft Versus Host Hastalığı

2.2.7. Tedavi

AD kronik, tekrarlayıcı bir hastalık paternine sahip olduğundan tedavide amaç uzun süreli kontrolü sağlamak ve akut alevlenmeleri yönetebilmek olmalıdır. Deri bariyerinin zafiyeti inflamatuvar prosesin başlaması ve sürmesi ile ilişkili olduğundan proaktif bir tedavi yaklaşımıyla hastalığın kontrolü önemlidir (61). Tedavi seçiminde başlıca 4 faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

- ▶ Tetikleyici ve alevlendirici faktörlerden sakınmak
- ▶ Bozulmuş epidermal bariyer fonksiyonunu desteklemek
- ▶ Subklinik enflamasyona yönelik antiinflamatuvar tedavi
- ▶ Seçili hasta gruplarında ek tamamlayıcı yaklaşımlar

Tetikleyici faktörler AD seyri sırasında maruz kalınabilecek bir kısım çevresel ve psikolojik faktörler olarak tanımlanabilir. Polenler, ev tozu akarları, hayvan tüyleri, terleme, emosyonel stres, sabunlar, yünlüler, sigara içimi iyi bilinen tetikleyici faktörlerdir. Hastaya göre farklılıklar gösterebilen bu tetikleyici faktörler tanımlanmalı, alerji testleri ve hasta öyküleriyle desteklenmelidir. Hastalara bu tanımlanmış tetikleyicilerden korunma öğütlenmelidir.

İmmunoterapi alerjik rinit, astım gibi bazı atopik hastalıklarda spesifik bir alerjene karşı duyarlılığın azaltılmasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Alerjene özgü immunterapi bazı seçili AD hastalarında duyarlanmayı azaltarak hastalığı yatıştırabilir. Örneği bazı randomize kontrollü çalışmalarda duyarlılığı olan bireylerde ev tozu akarlarına karşı immunterapinin AD lezyonlarında iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (62). AD'li infant ve çocukların %10-30 kadarında gıdalara karşı hipersensitivite vardır. Amerikada bu hipersensitivitenin %90 kadarı 5 gıda alerjenine karşı tanımlanmıştır (50). Yumurta, süt, fıstık, soya, buğday, fıstık, balık, midye gibi gıdalara karşı duyarlılıklar daha uzun süre de genellikle çocuklar alerjenlere karşı desensitizasyon geliştirebilirler. Tetikleyici gıdalardan uzak durmak alevlenmeleri ve gıda ilişkili paroksizmal pruritusu yatıştırabilir.

Stafilococcus Aureus kolonizasyonları AD hastalarda tetikleyici olabildiğinden Na Hipoklorit seyreltik solüsyonları ve intranazal mupirosin uygulamaları hastalık kontrolünde yardımcı olabilir.

Temel Cilt Bakımı

Epidermal bariyer zaafiyetinin AD patogenezinde kritik role sahip olduğu bilindiğinden dermatitin görülmediği alanlara bile devamlı nemlendirici uygulanması hastalık kontrolü açısından yarar sağlayabilir. Nemlendirici ürünlerin parfümsüz, lanolin ve bitkisel içerik içermeyen gruplardan seçilmesi olası bir

alerjenik duyarlanmaya neden olmamak için önemlidir. Vazelin, yağ içinde su emülsiyonları, gliserin, üreli preparatlar, seramidli, yağ asidi içerikli nemlendiriciler bu amaçla günde 2 kez kullanılabilir.

Topikal Antienflamatuvar Tedavi

Topikal steroidler halen AD tedavisinin ana ayağını oluşturmaktadır. Alevli dönemleri baskılayabilmeleri, proinflamatuvar sitokin sentezini ve inflamatuvar hücre sayısını azaltabilmeleri nedeniyle halen en çok tercih edilen preparatlardır. Topikal steroidler çok çeşitli bazlar içinde, farklı potens değerlerine sahip olacak şekilde üretilmişlerdir. Uygun poteste steroid seçimi önemlidir. Potensi yetersiz olan bir preparatı uzun süreli kullanmak, daha potent bir ürünü kısa süre kullanmaktan daha fazla yan etkiye neden olabilir. Alevli dönem yatıştıktan sonra gün aşırı kullanımla bir süre daha devam edip hastalık kontrolünü sağlamak önerilebilir. Randomize kontrollü çalışmalar göstermiştir ki hastalık alevlenmesi olmaksızın proaktif bir yöntemle haftada 2 kez orta potent topikal steroid uygulamasıyla kutanöz atrofi gibi yan etkiler görülmeksizin hastalık kontrol altına alınabilir (63).

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin kutanöz atrofi gibi yan etkileri olmadığından AD tedavisinde kullanılmaları son yıllarda önem kazanmıştır. Özellikle yüz, intertrijinoz alanlar gibi steroid yan etkilerine duyarlı alanlar topikal kalsinörin inhibitörü kullanımı için daha uygundur. Halen kullanılmakta olan 2 kalsinörin inhibitörü mevcuttur. Takrolimus %0.1 ve 0.03 merhem şiddetli ve orta şiddette AD, pimekrolimus %1 krem ise orta ve hafif şiddette AD olgularının tedavisi için endikasyon almışlardır. Yan etki olarak uygulama bölgesinde yanma hissi oluşturabilirler. Sistemik kalsinörin inhibitörü kullanımının farelerde yapılmış çalışmalarda kanser gelişim riskinde artışa neden olabileceği bildirilmiş olmasına karşın topikal uygulamayla bu ilişkilendirilememiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda proaktif yöntemle haftada 1-2 kez uygulanan topikal kalsinörin inhibitörü tedavisinin toplamda kullanılan ilaç dozunda artmaya neden olmaksızın alevlenmeleri önlediği gösterilmiştir (64).

Fototerapi

AD hastaları ultraviyole ışık tedavisinden fayda görebilirler. UVA1, UVA kombine UVB ve dar band UVB'nin ekzema ve ilişkili pruritusu yatıştırdığı gösterilmiştir. UVA1 akut alevlenmelerde de etkiliyken, UVA ve UVB kronik hastalık tedavisinde kullanılabilir. Ultraviyole ışığın T hücre apoptozunu uyardığı, dendritik hücre sayısını azalttığı, sitokin ekspresyonunu modifiye ederek immun düzenleyici etkiyle hastalığı yatıştırdığı düşünülmektedir. Fototerapi başlangıçta istenen etkini daha hızlı elde edilmesi amacıyla topikal steroidler ve kalsinörin inhibitörleriyle kombine edilebilir. Uzun süremesi, zaman alıcı bir yöntem olması nedeniyle seçili hasta gruplarında tercih edilmelidir. Yan etkileri sistemik immunsupresif tedavilere göre sınırlı olsa da akut dönemde yanık, pigmentasyon bozuklukları; uzun dönemde ise hızlanmış fotoyaşlanma ve kutanöz malignensi gelişimi görülebilir.

Sistemik Antienflamatuvar Tedavi

Topikal steroid tedavisine yanıt alınmayan dirençli, yaygın, şiddetli tutulumu olan AD hastalarında sistemik tedaviye başvurmak gerekebilir. Sistemik steroidler haricindeki diğer sistemik tedavilerin hiçbiri FDA onayı almamıştır. Sistemik steroidler tedavinin kesilmesinin ardından rebound alevlenmeye neden olduklarından sadece sınırlı sayıda standart tedaviye yanıt vermeyen olgulara saklanması ve idamede başka bir ajana geçilmesi önerilmektedir.

Oral siklosporin FDA onayı olmamasına karşın halen pratikten en sık kullanılan sistemik tedavi ajanlarından biridir. T lenfosit çoğalmasını, lenfositte IL-2 reseptör oluşumunu bloke ederek ve langerhans hücrelerinin antijen sunumunu engelleyerek etki gösterir. Etkin başlangıç dozu 5mg/kg/gün olup hastalık kontrolü sağlandıktan sonra 2 mg/kg/gün ile devam edilmesi önerilmektedir. Nefrotoksisite, kan basıncı artışı ve elektrolit düzensizlikleri kullanımını sınırlayan yan etkilerdir. Siklosporin genellikle tek başına hastalık kontrolünü sağlamakta yetersiz kaldığından topikal steroidlerle kombine kullanılması klinik pratikte tercih edilmektedir (50).

Azatiopürin pürin sentezi inhibisyonu ile lenfosit proliferasyonunu engelleyerek etki gösteren bir immunsupresiftir. 2-5.3 mg/kg/gün dozunda

kullanılması önerilir. Anemi, lökopeni, trombositopeni gibi kemik iliği baskılayıcı yan etkileri mevcuttur. Sadece sınırlı hastalarda kullanımı kar zarar oranı hesap edilerek kullanılmalıdır.

Anektodal olarak kullanıldığı bildirilmiş diğer immunsupresif ajanlar mikofenolat mofetil, metotreksat, siklofosfamiddir (58).

Ek Farmakolojik Tedaviler

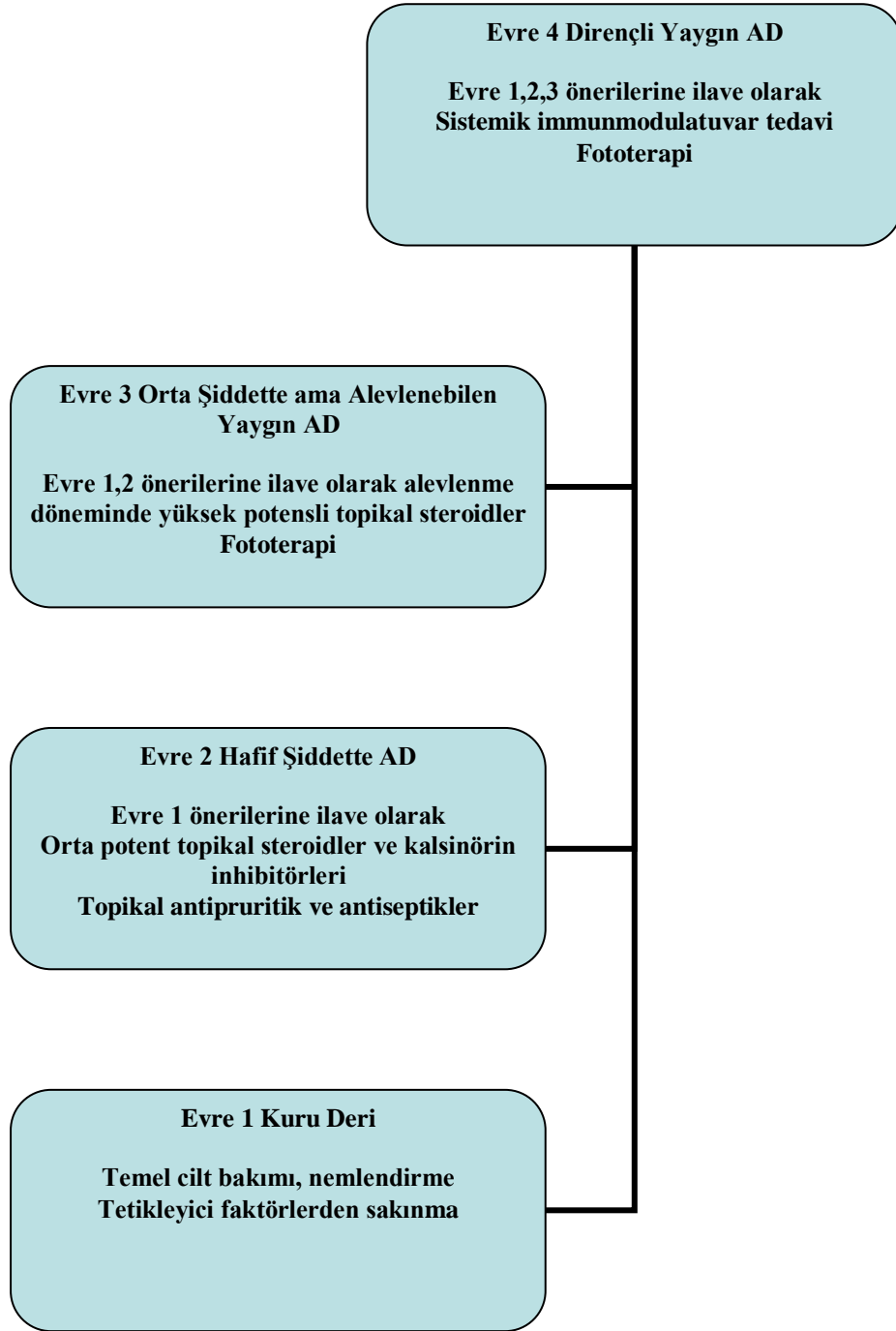
Sedatif etkili antihistaminikler kaşıntı-ekzema kısır döngüsünü kırabildiklerinden kaşıntısı olan hastalarda ek olarak kullanılabilirler. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar hidrosizin, klemastin, difenhidramin ve doksepindir.

Biyolojik Ajanlar

Omalizumab anti IgE monoklonal antikorudur. Literatürde sınırlı sayıda hastalarda etkin olduğuna dair bildirimler mevcuttur. Halen etkin doz, kullanım süresi ve periyodu net olarak belirlenememiştir (65). Rituksimab ve mepolizumab anektodal olarak etkili olduğu bildirilmiş diğer biyolojik ajanlardır(50).

AD’te Basamak Tedavisi

Uzun süreli ve tekrarlayan alevlenmelerle seyreden bir hastalık olması nedeniyle AD tedavisinde basamak tedavisi hastalığı remisyonunda tutmakta kullanılabilen bir tedavi yöntemidir. Hastalığı başlatan epidermal bariyer zafiyeti ve hastalık şiddeti üzerinden belirlenen ilaçların kullanımı önerilmektedir (58). Şekil 4.4.’te basamak tedavisi gösterilmiştir.



Şekil 4.4. AD’te basamak tedavisi

2.3. Allerji Tanısında Deri Testleri

IgE ilişkili allerjik hastalıkların allerjen maruziyeti sonrasında geliştiğinin gösterilmesinden sonra sensitizasyon varlığını göstermek için allerjenle tekrar temasa dayanan testlerin kullanılması sık kullanılır hale gelmiştir. 1865 yılında

Blackley'in deri testlerini tanımlamasından beri alerji araştırmalarında deri testleri primer diagnostik araç olarak kullanılmaktadır. Deri prick testini Lewis ve Grant ilk kez 1924 yılında tariflemişlerdir.

Deri testleri özgün alerjene sensitizasyon varlığını göstermek için doğrulayıcı kanıt sunar. Uygun hastalarda öyküde var olan alerjenin invivo olarak duyarlanma oluşturup oluşturmadığı testlerle gösterilebilir. Bir alerjene karşı duyarlılığın varlığı klinik olarak hastalık semptomu göstermek zorunda değildir. Hastalar alerjen spesifik IgE yanıtı klinik semptom oluşturmaksızın varolabilir. Deri testleri alerjen yanıtının patofizyolojisinin anlaşılması, antialerjik tedavinin etkinliğinin ölçümü, epidemiyolojik çalışma amacıyla belli bir bölgenin alerjen duyarlılığının gösterilmesinde kullanılabilir.

2.4. Deri Testlerine Cevabın Patofizyolojisi

IgE ilişkili alerjik yanıtta proinflamatuvar sitokin ve nörojenik mediyatörlerin etkisiyle oluşan erken kabarıklık ve kızarıklık yanıtı oluşur. Erken yanıt 15-20 dakika içinde görülebilirken, geç dönemdeki yanıt 1-2 saat sonra başlar ve 24-48 saate kadar devam eder.

Mast hücrelerinden histamin ve triptaz salınımı alerjen enjeksiyonundan 5 dakika sonra başlar ve 30. dakikada tepe noktasına ulaşır. Bundan yararlanarak prick testler genellikle 20.-30. dakikada değerlendirilir.

2.5. Deri Testi Yöntemleri

2.5.1. Prick Test

1924 yılında Lewis ve Grant tarafından tariflenen prick test halen alerjik hastalıkların tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Prosedür genellikle ön kol volar yüze veya sırt bölgesine damlatılan allerjenik ekstraktların hipodermik iğne, lanset veya hazır delme işlemi için üretilmiş aygıtlarla epidermise temas ettirilmesi sonrası oluşan cevabın 20.-30. dakikasında okunmasına dayanır. Kanama olmaksızın yapılması önerilen delme işlemi sonrası 1 dakika beklenir ve alerjen içeren damlalar ciltten temiz kuru bir kağıt yardımıyla kurulanıp temizlenir. Her

allerjenik ekstre içeren damla aralarında en az 2 cm boşluk bırakarak cilde uygulanmalı ve her alerjen için ayrı delme iğnesi-lanset kullanılmalıdır.

Olası bir anaflaksi riski için uygulama odasında acil ekipmanları, epinefrin bulundurulmalı ve işlem ilgili hekime her an ulaşılabilir bir ortamda yapılmalıdır. Her hasta yakın zamanda kullandığı ilaçlar açısından sorgulanmalı ve aşağıda belirtilen süre ilgili ilaçlara ara verildikten sonra test yapılmalıdır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. İlaç Kullanımının Deri Testleri Üzerine İnhibitör Etkisi

Setirizin 3-10 gün	Klorfeniramin 1-3 gün
Klemastin 3-10 gün	Siproheptadin 1-8 gün
Desloratadin 3-10 gün	Difenhidramin 1-3 gün
Doksepin 3-11 gün	Hidroksizin 1-10 gün
Ketotifen 5 günden uzun	Levosetirizin 3-10 gün
Loratidin 3-10 gün	Simetidin Etkilemez
Ranitidin Etkilemez	İmipramin 10 günden uzun
Fenotiazinler Etkiler süresi belirsiz	Sistemik Steroidler, uzun dönem kullanımı Etkiler
Topikal Steroidler Etkiler	Teofilin Etkilemez
Kromalin Etkilemez	Montelukast Etkilemez

Yanlış pozitif gelebilecek durumlardan sakınmak amacıyla her hastada dermografizm aranmalıdır. Prick testte 3 mm ve daha büyük reaksiyonlar pozitif olarak kabul edilmektedir.

2.5.2. İntradermal Test

Mantoux 1908 yılında tariflediğinden beri intradermal testler alerji tanısında kullanılmaktadır. Klinik pratikte IgE ilişkili alerjiden şüphelenildiğinde yapılan prick testlerin negatif gelmesi ama şikayetlerin ve şüphenin devam etmesi

durumunda intradermal testler uygulanır. Allerjen ekstraktının 0.02-0.05 ml kadarı intradermal olarak iğne ucu yukarı bakacak tarzda küçük bir papül oluşturacak kadar verilir. Antijenle birlikte pozitif ve negatif kontrol uygulanır ve 20 dakika sonra değerlendirilir. Tablo 4.15.'de prick test ve intradermal test karşılaştırması gösterilmektedir.

Tablo 4.15. Prick Test- İntadermal Test Avantaj ve Dezavantajları

Prick Test	Basit
	Hızlı
	Yorumlanması kolay
	Yanlış pozitiflik az
	Yanlış negatiflik görece fazla
	IgE antikorlarını tespit etmek mümkün
	Güvenli
İntadermal Test	Görece basit
	Zaman isteyebilir
	Yorumlanması tecrübe ister
	Yanlış pozitiflik görece fazla
	Yanlış negatiflik görece az
	IgE antikorlarını tespit etmek mümkün
	Anafilaksi ve sistemik reaksiyon geliştirme riski daha fazla

Testler değerlendirilirken en geniş ödemli plak çapı ile en dar çap toplanıp ikiye bölünür. Çıkan sonuç 3 mm'den büyükse test pozitif olarak değerlendirilir. Negatif kontrole karşı reaksiyon izlenmesi hastada dermografizm varlığını düşündürür. Pozitif kontrol ise bazı hastalıklar ve ilaçlar negatifleşmeye neden olduklarından değerlendirme açısından varlığı önemlidir. Negatif kontrol olarak

genellikle steril serum fizyolojik çözeltisi, pozitif kontrol olarak ise 1mg/ml Histamin fosfat kullanılır.

Deri testlerinin yanıtını alerjik ekstraktın yoğunluğu, içeriği, stabilizasyonu, uygulanan vücut bölgesinin yeri, hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı, uygulama mevsimi ve kullanılan ilaçların etkileyebileceği unutulmamalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ağustos 2013–Ekim 2014 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 59 KÜ ve 41 AD tanısı konulan toplam 100 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya 18-80 yaş arasındaki popülasyonunun dahil edilmesi planlandı. Çalışma için ESOGÜ Tıp Fakültesi 25.07.2013 tarihli ve 45425468-28 karar sayılı Etik Kurul onamı alınmıştır.

KÜ tanısı klinik muayene ve laboratuvar bulgularıyla konuldu. AD tanısı klinik muayene, laboratuvar ve Hanifin Rajka kriterleri dikkate alınarak konuldu. Tüm hastalara çalışma anlatıldı ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındı. Hastaların verileri ve bulguları hasta takip kartlarına kaydedildi. KÜ ve AD’li hastaların yaşları, cinsiyetleri, şikayetlerinin süresi, ilaç kullanımı varlığı, sistemik ve dermatolojik hastalıklar varlığı açısından sorgulandı. KÜ’li hastalara TSH, Trioid otoantiklorları (TOA), gaitada parazit arama tetkiki, tam idrar tetkiki, tam kan sayımı, hepatit markerleri çalıştırıldı ve tetikleyici ilaç öyküsü açısından sorgulandı. Sistemik hastalığı veya tetikleyici ilaç öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. AD’li hastalara gaitada parazit arama, tam idrar tetkiki, tam kan sayımı çalıştırıldı (Tablo 4.16.). Hastalara anjioödem varlığı açısından dudak, göz kapağı, genitallerde şişme ödem, ishal eşlikli karın ağrısı semptomu sorgulandı.

Tablo 4.16. KÜ ve AD’te rutin bakılan tetkikler

KÜ’li hastalarda bakılan tetkikler	AD’li hastalarda bakılan tetkikler
TSH	Gaitada parazit arama
TOA	Tam idrar tetkiki
Gaitada parazit arama	Tam kan sayımı
Tam idrar tetkiki	
Tam kan sayımı	
Hepatit markerleri	
Tetikleyici ilaç öyküsü	

İlaç, enfeksiyon ve sistemik hastalık ilişkili olan ürtiker hastaları ve fiziksel ürtikeri bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Antihistaminik ve diğer deri testi cevabını etkileyen ilaçların en az 10 gün öncesinden kesilmiş olmasına dikkat edildi. Tablo 4.17.'de çalışmadan dışlanma kriterleri belirtilmiştir.

3.1. Prick Test ve Total IgE

Her iki gruba da total IgE düzeyi ve besin ekstralarını, aeroallerjenleri, hayvan tüylerini, mantar, küf ekstralarını ve zarkanatlı alerjen ekstralarını içeren 30'lu prick test serisi uygulandı. Her hastadan dezenfeksiyona dikkat edilerek 2 ml venöz kan alınarak enzimimmunoassay yöntemiyle otomatik makinelerle total IgE düzeyi saptandı ve 0-100 IU/ml arası değerler normal olarak kabul edildi. Epinefrin, sistemik steroid ve antihistaminiklerin hazır bulunduğu test odasında her hastanın ön kol volar bölgelerine 2 cm aralıklarla her bir alerjen için farklı olmak üzere 1 mmlik uca sahip lansetlerle %50 gliserin ve % 0.5 phenol ihtiva eden standardize edilmiş kitler içinde hazırlanmış ticari alerjen ekstraktları (Alk-Danimarka) damlatılıp epidermise sızdırılarak, 20 dakika sonra oluşan reaksiyonun paterni ve büyüklüğü kaydedildi. Histamin (10mg/ml) ve salin solüsyonları sırasıyla pozitif ve negatif kontrol olarak kullanıldı. Negatif kontrolden 3 mm'den büyük ödemli plak oluşumu gözlenen yanıtlar pozitif olarak kabul edildi. Total IgE sonuçları ve prick test sonuçları her hasta için kaydedildi.

Tam kanda absolü eozinofil seviyeleri coulter LH750 cihazıyla lazer yöntemi kullanılarak ölçüldü. Normal değer aralıkları 0-500/iu arasında kabul edildi.

Tablo 4.17. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1 .18 yaş altı olmak
3. Gebelik, Laktasyon
4. Bilinen renal hastalık, karaciğer hastalığı
5. Bilinen kardiyak ve nörolojik hastalık öyküsü
6. Son 10 gün içinde kortikosteroid, antihistaminik, mast hücre stabilizatörü gibi histaminerjik aktiviteyi baskılayabilecek ilaçlar kullanmış olmak
7. Tiroid hastalıkları, enfeksiyon odağı, ürtikerle ilişkili olabilecek ilaç kullanımı gibi etyolojide yer alabilecek faktörlere sahip olmak

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında değerlendirildi. Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi normal dağılım gösteren değişkenler için normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare, Yate's Ki-Kare ve Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanıldı. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 hastanın 59'u KÜ, 41'i AD'li idi. 59 KÜ'li hastanın 33'ü kadın (%55.9) ve 26'sı erkekti (%44.1). 41 AD'li hastanın 20'si kadın (%48.8), 21'i erkekti (%51.2). Hasta gruplarının verileri tablo 4.18.'de özetlenmiştir.

4.1. KÜli Hasta Grubunun Verileri

59 KÜ'li hastanın 33'ü kadın (%55.9) ve 26'sı erkekti (%44.1). KÜ'li hasta grubunun yaşları 18-58 arasında olup ortalama yaş 37 idi. KÜ'li hastalarda anjioödem öyküsü hastaların 6'sında mevcuttu (%10.1). Hastalık süresi 3 ay ile 20 yıl arasında değişmekteydi. Total IgE düzeyi KÜ'li hasta grubunda ortalama 155.08 ± 128.25 IU/ml olarak artmış idi. KÜ'li 59 hastanın 29'unda (%49.1) IgE değeri 100'ün üzerinde idi. Eozinofil sayısı KÜ'li hasta grubunda 189 ± 126 /mm³ olarak normal sınırlardaydı. Ortalama IgE değerleri cinsiyetle ilişkisizdi. Ortalama IgE değerleri her iki grupta da eozinofil artışıyla uyumlu artış göstermekteydi. ($p=0.009$ ve 0.007) Her iki hasta grubu arasında ortalama IgE değerleri açısından anlamlı fark yoktu. ($p>0.005$) 2 KÜ'li hastada eozinofili (600-700) mevcuttu. Bkz. Tablo 4.18

KÜ'li 27 hastada (%45.76) hiçbir allerjene reaksiyon izlenmedi. 32 hastada en az 1 allerjene sensitizasyon mevcuttu (%54.23). KÜ'de en sık pozitiflik görülen 6 allerjen; ev tozu akarları (%32.2), polen ot karışımı (%25.4), portakal (%13.6), havuç (%11.9), kakao (%10.2) ve inek sütüydü (%10.2). KÜ'li hastalarda en az pozitiflik izlenen alerjenler patates (%0), balık karışımı 1 (%0) ve 2 (%0), lateks (%0) ve elmaydı (%0).

4.2. AD Hasta Grubunun Verileri

41 AD'li hastanın 20'si kadın (%48.8), 21'i erkekti (%51.2). AD'li hasta grubunun yaşları 24-65 arasında olup ortalama yaş 41 idi. IgE düzeyi AD'li hasta grubunda ortalama 210.17 ± 258.83 IU/ml olarak artmış idi. AD'li 41 hastanın 19'unda (%46.3) IgE değeri 100'ün üzerinde idi. Ortalama IgE değerleri cinsiyetle ilişkisizdi. Ortalama IgE değerleri her iki grupta da eozinofil artışıyla uyumlu artış göstermekteydi. ($p<0.005$) Eozinofil sayısı AD'li hasta grubunda 212 ± 105 olarak

normal sınırlardaydı. AD'li hiçbir hastada eozinofili görülmemiştir. AD'li 7 hastada (%17.07) hiçbir alerjene reaksiyon izlenmedi. 34 hastada en az 1 allerjene sensitizasyon mevcuttu. (%82.9) AD'te en sık pozitiflik görülen 7 allerjen; ev tozu akarları (%34.1), havuç (%34.1), ceviz (26.8), polen ot karışımı (%24.4), kedi tüyü (%19.5), buğday unu (%19.5) ve fıstıktı (%14.6). AD'li hastalarda en az pozitiflik izlenen allerjenler inek sütü (%0), çilek (%0), yumurta sarısı (%0), yumurta akı(%4.9), balık karışımı 1 (%0) ve muzdu (%0).

Tablo 4.18. KÜ ve AD Hasta Grubu Verileri

	KÜ	AD
Toplam Hasta	59	41
Ortalama Yaş	37.22±10.85 (18-58)	41.41±10.65 (24-65)
Cinsiyet (K/E)	33/26	20/21
Ortalama Total IgE (IU/ml)	155.08±128.25 IU/ml	210.17±258.83 IU/ml
Ortalama Eozinofil Sayısı (mm ⁻³)	189.83±126.89	212.19±105.34

Tablo 4.19.'da prick test maddeleri ve pozitiflik izlenen hasta sayıları, yüzdeleri gösterilmiştir. Tablo 4.20. ve 4.21.'de hasta pozitiflikleri gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Prick Test Serisi ve pozitiflik izlenen hasta sayı ve grupları

1- İnek sütü: 6 KÜ (%10.21)
2- Polen karışımı-Çınar,Kavak,Söğüt,Karaağaç: 4 AD (%9.8), 4 KÜ(%6.8)
3- Çilek: 3 KÜ (%5.1)
4- Kakao: 6 KÜ (%10.1), 2 AD (%4.9)

Tablo 4.19. “Devam” Prick Test Serisi ve pozitiflik izlenen hasta sayı ve grupları

5- Fıstık: 6 AD (%14.6), 5 KÜ (%8.5)
6- Portakal: 2 AD (%4.9), 8 KÜ (%13.6)
7- Domates: 4 AD (%9.8), 1 KÜ (%1.7)
8- Patates: 2 AD (%4.9)
9- Yumurta akı: 2 AD (%4.9), 3 KÜ (%5.1)
10- Yumurta sarısı: 5 KÜ (%8.5)
11- Balık karışımı 1-İzmarit, hamsi, barbun, sardalya:
12- Balık karışımı 2- Mezgit , morina balığı, deniz levreği, dil balığı: 2 AD (%4.9)
13- Kedi tüyü: 8 AD (%19.5) 5 KÜ (%8.5)
14- Kanatlı hayvan tüyü karışımı-ördek, tavuk: 3 AD (%7.3), 3 KÜ (%5.1)
15- Köpek tüyü: 4 AD (%9.8), 3 KÜ (%5.1)
16- Lateks : 4 AD (%9.8)
17- Havuç: 14 AD (%34.1) 7 KÜ (%11.9)
18- Muz: 3 KÜ (%5.1)
19- Elma: 4 AD (%9.8)
20- Ceviz: 11 AD (%26.8), 4 KÜ (%6.8)
21- Fındık: 5 AD (%12.2), 2 KÜ (%3.4)
22- Polen – ot karışımı (Dactylis, Festuca, Lolium, Phelum, Poa, Çavdar): 10 AD (%24.4), 15 KÜ (%25.4)
23- Buğday unu: 8 AD (%19.5), 4 KÜ (%6.8)
24- Mantar küf karışımı 1- penisilium br., expansum, notat&roqu.: 4 KÜ(%6.8)
25- Aspergillus küfleri karışımı- Aspergillus fumigatus, amstelodami, niger, terreus : 1 AD (%2.4), 3 KÜ (%5.1)
26- Kandida albicans: 5 AD (%12.2), 4 KÜ (%6.8)

Tablo 4.19. “Devam” Prick Test Serisi ve pozitiflik izlenen hasta sayı ve grupları

27-Bal arısı-apis mellifera: 2 AD (%4.9), 2 KÜ (%3.3)
28- Ev tozu akarı-Dermatophagoides pteronyssinus, farinae: 14 AD (%34.1), 19 KÜ (%32.2)
29-Histamin: 41 AD (% 100), 59 KÜ (% 100)
30-Negatif Kontrol-Serum fizyolojik : 0 AD, 0 KÜ

Tablo 4.20. KÜ’li hastalarda Prick Test Numarasına Göre Pozitif Değerler

KÜ1: 13	KÜ2: YOK
KÜ3: 1,4,5,9,10,15,17,22,24,28	KÜ4: YOK
KÜ5: YOK	KÜ6: 2,6,10,13,18,20,22,24,25,28
KÜ7: YOK	KÜ8: YOK
KÜ9: YOK	KÜ10: 22,28
KÜ11: 28	KÜ12: 6,22,26
KÜ13: YOK	KÜ14: 1,3,4,6,14,26,27
KÜ15: 22,23	KÜ16: 21,22,28
KÜ17: 17	KÜ18: YOK
KÜ19: 23,28	KÜ20: 17
KÜ21: YOK	KÜ22:28
KÜ23: YOK	KÜ24: 28
KÜ25: YOK	KÜ26: 28
KÜ27: 1,3,4,6	KÜ28: YOK
KÜ29: YOK	KÜ30: YOK
KÜ31: 22	KÜ32: YOK
KÜ33: YOK	KÜ34: 2,5,6,13,18,20,22,25,28
KÜ35: YOK	KÜ36: YOK
KÜ37: YOK	KÜ38: 1,4,5,9,10,15,17,22,24,28
KÜ39: 28	KÜ40: 17,28
KÜ41: 23,28	KÜ42: YOK

Tablo 4.20. “Devam” KÜ’li hastalarda Prick Test Numarasına Göre Pozitif Değerler

KÜ43: 17,28	KÜ44: 20,21,22,28
KÜ45: 22,23	KÜ46: 1,2,3,4,5,6,7,26,27
KÜ47: YOK	KÜ48: 6,22
KÜ49: YOK	KÜ50: 22,28
KÜ51: YOK	KÜ52: YOK
KÜ53: YOK	KÜ54: 2,6,10,13, 18,20,22,25,28
KÜ55: YOK	KÜ56:YOK
KÜ57: 1,4,5,9,10,15,17,22,24,28	KÜ58:YOK
KÜ59: 13	

Tablo 4.21. AD’li hastalarda Prick Test Numarasına Göre Pozitif Değerler

AD1: 2,5,9,16,17,20,21,22,26	AD2: 5,17,19,20,28
AD3: 23	AD4: 16
AD5: 2,5,7,13,14,15,17,20,21,22,26	AD6: 4,6,13,17,19,23,25
AD7: YOK	AD8: 17,22,28
AD9: 23	AD10: YOK
AD11: 13	AD12: 23
AD13: 17,20,22	AD14: 7,26
AD15: 22,28	AD16: YOK
AD17: 8,12,13,15,21	AD18: 17
AD19: YOK	AD20: 21,27,28
AD21: 20	AD22: 20,27,28
AD23: YOK	AD24:17
AD25: 8,12,13,14,15,21,28	AD26: YOK
AD27: 22	AD28: 7,26
AD29: 17,20,22,28	AD30: 23
AD31: 13,28	AD32: YOK
AD33: 23	AD34: 17,22,28
AD35: YOK	AD36: 4,6,13,17,19,23,28
AD37: 2,5,7,13,14,15,17,20,22,26,28	AD38: 16
AD39: 23	AD40: 5,17,19,20,28
AD41: 2,5,9,16,17,20,21,22,28	

5. TARTIŞMA

KÜ etyolojisi halen net aydınlatılamamış, çeşitli immunolojik ve non immunolojik mekanizmalarla oluşabilen derinin vasküler bir reaksiyonudur. Hastaların %50-75 kadarında etyolojik faktörün tespiti mümkün olamamaktadır (66). Bu nedenle hastalık etyolojisinde yer alabilecek etkenlere yönelik araştırmalar halen devam etmektedir. Son çalışmalar KÜ'in alerjik olmayan bir hastalık olduğu, primer otoimmünite ile ilişkili olduğunu söylese de veriler henüz yeterli değildir ve alerjik tetikleyicilerle alevlenen ürtiker tabloları iyi bilinmektedir.

Bu çalışmada KÜ'de etyolojik neden olabilecek faktörler arasında olan TSH, TOA, gaitada parazit arama tetkiki, tam idrar tetkiki, tam kan sayımı, hepatit markerleri çalıştırıldı ve tetikleyici ilaç öyküsü açısından sorgulandı, sistemik hastalığı veya tetikleyici ilaç öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Klinikte rutin muayene ve laboratuvar değerleri ile etyolojisi belirlenememiş KÜ vakaları belirlenip, bu hasta grubunda IgE ilişkili tip 1 hipersensitivite varlığı araştırıldı.

Akut ürtiker kadın ve erkeklerde yakın oranda görülmesine rağmen, KÜ orta yaş kadınlarda daha sık görülmektedir. Hormonal farklılıkların kadınlarda daha sık görülmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmesine karşın hormon-ürtiker bağlantısı henüz kanıtlanamamıştır. Bu çalışmada 59 KÜ'li hastanın 33'ü kadın (%55.9) ve 26'sı erkekti (%44.1). Kadınlarda KÜ literatürle uyumlu olarak daha sık görülmekteydi (67-69).

Akut ürtiker genç yaşlarda daha sık görülmesine karşın, KÜ orta yaş grubunun hastalığı olarak bilinir. Bu çalışmada KÜ'li hastaların yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 37 idi (69-70).

Anjioödem KÜ'e %40-50 oranında eşlik ettiği bildirilmiştir (71). Hastalığın şiddetiyle ilişki göstermesi ve tedavi seçiminde önemli olan anjioödem varlığı her ürtikerli hastada sorgulanmalıdır. Bu çalışmada hastalara anjioödem varlığı açısından dudak, göz kapağı, genitalerde şişme ödem, ishal eşlikli karın ağrısı semptomu sorgulandı. Bu çalışmada KÜ'li hastalarda anjioödem öyküsü %10.1 oranında mevcuttu. Bu farklılık hastaların öykülerinde anjioödem tarifi

farklılıklarından, klinikte klinisyen tarafından teyit edilen anjioödem varlığının oranlarının farklı olmasından kaynaklanabilir.

IgE tip 1 aşırı duyarlılık yanıtında primer mediyatör olup erken immün yanıtta sorumludur. KÜ’de total IgE seviyelerinin yüksekliği hastalık şiddetiyle ilişkili olabilir. Kessel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama IgE düzeyi 175 U/ml, hastaların % 34’ünde seviyenin arttığı bildirilmiştir (72). Baek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ürtiker şiddetinin CRP ve total IgE ile ilişkili olmadığı, d-dimer seviyeleriyle uyumluluk gösterdiği bildirilmiştir (73). Bu çalışmada da ortalama IgE değeri literatürdeki verilerle uyumlu olarak artmıştı (155 U/ml) ve total IgE seviyesinde baz değere göre yüksekliği olan hasta oranı % 49.1’di. Kandaki total IgE düzeyinden ziyade serbest IgE’lerin FcεRI bağlanıp, mast hücrelerinden histamin salınmasına neden oldukları düşünülmektedir. Bir anti IgE monoklonal antikor olan Omalizumab’ın KÜ’de kullanımıyla serum IgE seviyelerinin arttığı fakat bunların büyük ölçüde bağlı olduklarından dolaşımda mast hücrelerini uyurabilecek IgE miktarının azalmasıyla hastalık tablosunun gerilediği bildirilmiştir (74,75). Bu çalışmada KÜ’de şiddet ölçeği kullanılmadığından hastalık şiddeti ve IgE düzeyleri arasında karşılaştırma yapılamadı.

Kandaki eozinofil sayısı alerjik hastalıklar, parazit enfestasyonları, kollajen doku hastalıkları, ilaç reaksiyonları, otoimmün büllöz hastalıklar, bazı hematolojik ve malign hastalıklarda artış gösterir. Eozinofillerin ürtikerde geç dönemde rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle antihistaminiklere dirençli, şiddetli ürtiker vakalarında sorumlu hücrelerin eozinofiller olduğu düşünülmektedir. Eozinofillerin doku faktörü üzerinden ekstrinsik yolağı uyardığı ve sonuçta koagülasyon kaskadını başlattıkları düşünülmektedir. Koagülasyon kaskadı sonucu trombin ve ürünleri artmakta, trombin direkt ve indirekt yollarla vasküler permeabilityyi arttırmakta ve mast hücrelerinden histamin salınımını uyarmaktadır (76,77). Böylelikle ürtiker lezyonları oluşmaktadır. Kanda eozinofil sayısı düşerken dokuda eozinofil sayısının arttığı gösterilmiştir (78). Periferik kanda eozinofil yüzdesi %3-5, mutlak sayısı 350-500 / μ l olarak normal olarak kabul edilir. Lazer sistemleriyle ölçüm yapan yeni nesil cihazlarda makineye göre değişik değerler referans alınabilmektedir. Bizim ölçüm cihazımızda referans alınan normal değerler 0-500/mm³ arasında idi. KÜ’li olan hastaların sadece 2’sinde hafif derecede eozinofili tespit edildi (%3.3). Kandaki

eozinofil seviyesinin KÜ'de hastalık varlığıyla ilişkili olmadığı düşünüldü. Bu veriye rağmen etyolojide yer alabilecek parazitik enfestasyonlarda eozinofili görülebileceğinden periferik kan eozinofil seviyesinin değerlendirmesinin önemli olduğu unutulmamalıdır.

Eskiden allerjik bir hastalık olduğu düşünülen ürtiker son bulgular ışığında farklı etyopatolojiyle tanımlanmaktadır. Akut ürtikerde tip 1 hipersensitivite ile ilişkili çeşitli allerjik reaksiyonların varlığı bilinse de KÜ'in farklı bir mekanizmayla oluştuğu düşünülmektedir (79). KÜ'de vazodilatasyon, damar permabilite artışı, mediyatörlerin oluşumu, salınımı ve inflamatuvar hücrelerin göçü patogeneze bahsedilmiştir. İmmunolojik, nonimmunolojik ve idyopatik mekanizmalarla ilerleyebilen bu kaskad sonuçta histamin ve mediyatörlerin salınımına neden olmaktadır. KÜ'de aeroallerjen veya gıda sensitizasyonunun varlığı genellikle tek başına etyolojik neden olmamakla birlikte tetikleyici rol oynayabilir. Bu açıdan deri testleri halen KÜ'li hastalarda sıkça istenen testler arasında yer almaktadırlar. Deri testleri allerjene karşı duyarlılığı belirlemede gerek güvenilirliği, gerekse nisbeten uygulama kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle en önemli tanı araçlarından (80). Bu açıdan bu hasta gruplarında klinik öyküyle uyumlu sensitizasyon varlığı durumunda sorumlu allerjenden sakınma önerilmelidir. İmmunoterapi KÜ'li hastalarda genel olarak etkisiz kabul edilmektedir. Fakat ilginçtir ki literatürde ev tozu akarlarına karşı duyarlı hastada uygulanan immunoterapi sonrası ürtikerde iyileşme bildirilmiş olgular mevcuttur (81). Bu açıdan her hasta kendi içinde allerjen öyküsü ve klinik korelasyon açısından değerlendirilmeli ve seçilmiş hastalara allerjenden sakınma yöntemleri anlatılmalıdır. Bu çalışmada tip 1 hipersensitivite ile ilişkisi daha iyi bilinen AD'li hasta grubuna göre KÜ'li hasta grubunda daha düşük atopik duyarlanma sıklığı mevcuttu. Otuziki hastada en az bir allerjene sensitizasyon (%54.23) vardı ve KÜ'de en sık pozitiflik görülen allerjenler sırasıyla; ev tozu akarları (%32.2), polen ot karışımı (%25.4), portakal (%13.6), havuç (%11.9), kakao (%10.2) ve inek sütüydü (%10.2). En sık altı allerjen olan inek sütü, kakao, portakal, havuç, ot poleni karışımı ve ev tozu akarlarını içeren altı allerjenik ekstrenin, en az bir duyarlanmanın var olduğu 32 hastanın 30'unda (%93.7) pozitif reaksiyona neden olduğu izlendi. Sınırlı sayıda allerji testi yapılmasını gerektiren durumlarda Eskişehir yöresinden başvuran KÜ'li hastalarda bu altı allerjenin uygulandığı prick test serisi

hastaların büyük çoğunluğunu tespit etmeye yardımcı olacaktır. Allerjen duyarlılığındaki bu dağılımı Eskişehir'in karasal iklimi, ağaç polenlerinin daha az görüldüğü bozkır bitki örtüsü, şehirde ot, hayvan yemi ve tek yıllık bitki ekiminin yaygın yapılmasıyla ilişkili olabilir. Diyet ve beslenme alışkanlıkları alerjik duyarlanma gelişimiyle korelasyon gösterebilir. Avrupa ülkelerine ve sahil şehirlerine göre balık ilişkili pozitif reaksiyonların az görülmesi bölgemizde balık tüketiminin görece düşük olmasıyla ilişkili olabilir.

Literatürde Türkiye'de Geçer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KÜ'li hastalarda aeroallerjenlere karşı duyarlılığın % 32; Çiçek ve arkadaşlarının yaptığı gıdaları, hayvan tüylerini, ev tozu akarlarını, polenlere karşı duyarlılığı araştıran çalışmada %12.93; Arıcan ve arkadaşlarının besin alerjenlerine duyarlılığı araştırdığı çalışmada % 30; Baysal ve arkadaşlarının yaptığı ev tozu akarları, mantarlar, hayvan tüyleri, polenleri, gıdaları içeren çalışmasında % 13; Havlucu ve arkadaşlarının Hatay bölgesinde ev tozu akarları, hayvan tüyleri ve gıdaları içeren çalışmasında % 57, Comert ve arkadaşlarının aeroallerjen ve gıda alerjenlerini içeren çalışmasında %33.2 olarak değişen oranlarda alerjen duyarlılığı bildirilmiştir(68,82-84). Song ve arkadaşlarının 153 KÜ'li hastada baktıkları ev tozu akarı duyarlılığı %17.7, Rasool ve arkadaşlarının ev tozu akarları, polenler, hamam böceği yün ve hayvan tüyleriyle yaptığı çalışmada % 1.6; Aucey ve arkadaşlarının aeroallerjen ve gıda alerjenlerini içeren çalışmasında %46.7 oranında prick test pozitifliği bildirmişlerdir(67,70,85). Bu çalışmada KÜ'li hastalardaki en az bir alerjene sensitizasyon varlığı oranı %54.23'tü. Literatür verilerindeki farklılıklar kullanılan alerjen ekstraktlarının standardizasyonun ve çeşidinin farklı olması, çalışmaya dahil edilen KÜ hastalarının sınıflandırılmasındaki farklılıklar, alerjen duyarlılığındaki bölgesel ve kişisel farklılıklardan kaynaklanabilir.

AD genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli tetikleyici faktörlerin etkisiyle, epidermal bariyer bütünlüğünün bozulmasıyla ilişkili değişmiş inflamatuvar yanıtın eşlik ettiği kaşıntılı ekzematöz lezyonlarla karakterize bir deri hastalığıdır. Tetikleyici faktörler iritanlar, alerjenler, iklim değişiklikleri gibi ekstrinsik faktörler olabileceği gibi emosyonel stres, immun regülasyonda değişiklikler gibi intrinsik faktörler de olabilir. AD hastalarının 2/3'ünde IgE ilişkili etyolojik neden tespit edilmiştir. Bu grup ekstrinsik AD olarak isimlendirilmiştir. Hastaların 1/3 kadarı ise

intrinsek faktörlerle ilişkili olan IgE ilişkisiz AD grubu olarak sınıflandırılmıştır. Kronik, tekrarlayıcı ve kişinin yaşam kalitesini bozan bir tablo olan AD’te allerjen maruziyeti sonrası tetiklenen gruptaki hastaları tespit edip bu hastalara gerekli önlemleri almak hastalık kontrolü ve tedavisinde önemli olabilmektedir.

AD kadın ve erkeklerde benzer oranda görülmekte olup bazı kaynaklarda hafif kadın predominansından bahsedilmiştir. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada kadın erkek oranı benzerdi (86). 41 AD’li hastanın 20’si kadın (%48.8), 21’i erkekti (%51.2).

AD başlıca çocukluk çağının hastalığı olup erişkinlerde daha nadir görülmektedir. Atopik yürüyüşün bir klinik tablosu olarak AD gerilese de bu hastalarda ileriki yaşamlarında alerjik rinit, lokalize el-göz ekzeması gibi atopinin bulgusu olan hastalıklar toplumdan daha sık görülmektedir. AD çocuklarda %15-20, erişkinlerde %1-3 oranında bildirilmiştir (51). Bu çalışmada erişkin AD hastaları dahil edilmiş olup hasta grubunun yaşları 24-65 arasında değişmekte ve ortalama yaş 41 idi.

AD’te total IgE düzeyleri artış gösterir, IgE yüksekliği hastalığın minör kriterleri arasında sayılmaktadır. Hastalık şiddeti ile IgE yüksekliğinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (87). Bu çalışmada hastalık şiddet ölçeği kullanılmamasına rağmen klinik tecrübemize göre IgE düzeyi yüksek olan hastalarda semptomların daha yoğun, tekrarlayıcı ve tedaviye dirençli olduğu izlenmiştir. Türkiye’de Şener ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AD’li hasta grubunda total IgE yüksekliği % 68, Baykan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 56.7 olarak bulunmuştur (88,89). Baz ve arkadaşlarının KÜ, AD ve idyopatik jeneralize prurituslu hastalarda sınıflama yapılmaksızın yaptığı çalışmada hasta gruplarının % 53’ünde IgE yüksekliği mevcuttu (90). Literatürdeki çalışmalarda AD’te çocuk hastalar da dahil edilmiş olup erişkinlerdeki IgE yüksekliği çocuklardaki kadar hastalık varlığı ve şiddetiyle korele olmayabilir. Bu çalışmada IgE düzeyi AD’li hasta grubunda ortalama 210 IU/ml ve 41 hastanın 19’unda (%46.3) referans değerlere göre IgE yüksekliği mevcuttu. IgE düzeyi farklılıkları popülasyon arası değişiklikler, mevsimsel dalgalanmalar gösterebilir. IgE yüksekliğinin AD şiddeti ve alevlenmeleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (91). Bir anti IgE monoklonal

antikoru olan omalizumabın AD tedavisinde kullanıldığı vaka serilerinde AD'ı yatıştırabildiği gösterilmiştir (65).

AD'te eozinofiller geç dönemdeki reaksiyonlardan sorumlu olarak düşünülür. AD'li hastaların lezyonlarında major basic protein, eozinofilik katyonik protein gibi eozinofil kaynaklı proteinler artmıştır. Şener ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otomatik ölçümle eozinofil sayısının normal kontrol grubundan farklılık göstermediği fakat manuel ölçümle hasta grubunda eozinofil sayısının arttığı bildirilmiştir (88).

AD'li hastalarda sensitizasyon oranları farklı oranlarda bildirilmiştir. Yöresel alerjenlerin farklılığı, maruziyet yoğunluğu, iklim ve bitki örtüsü değişiklikleri, o bölgede yaşayan bireylerin gen polimorfizmi, yıkanma ve temizlik alışkanlığı farklılıkları sensitizasyon varlığını ve şiddetini etkileyebilir.

IgE ilişkili tip 1 allerjik yanıtta erken yanıt 15-20 dakika içinde tepe noktasına ulaşır, geç yanıt 1-2 saat içinde başlayıp 24-48 saatte sona erer. Erken tip reaksiyonları göstermek için deri testleri kullanılabilir.

Literatürde Havlucu ve arkadaşlarının allerjik semptomlu hastalarda sınıflandırma olmaksızın yaptıkları çalışmada % 72.3 oranında prick test pozitifliği, Şener ve arkadaşlarının çalışmasında hasta yaşlarından dolayı prick test yapılamamış grupta toplam istatistiğe dahil edildiğinden % 28 oranında, Torun ve arkadaşlarının atopik hastalıklarda sınıflandırma yapmaksızın 12 yaşından büyük hastalıkları değerlendirdikleri çalışmada % 54.2, Baykan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AD'li hastaların %100'ünde en az 1 allerjene karşı pozitif reaksiyon, Çölgeçen ve arkadaşlarının AD'li hastalarda yaptığı çalışmada % 24.4 oranında prick test pozitifliği bildirilmiştir (84,88,89,92,93). Röckmann ve arkadaşlarının erişkin AD'li hastalarda gıda duyarlılığını araştırdığı bir çalışmada %74.4 oranında, Sybilski ve arkadaşlarının AD'i hastalarında yaptığı çalışmada %25.7, Kwon ve arkadaşlarının gıda alerjenleriyle yaptığı çalışma da %50.7 oranında, Zeppa ve arkadaşlarının aeroallerjenlerle yaptığı çalışmada %68.4 sensitizasyon mevcuttu (94-97). Bu çalışmada en az 1 allerjene sensitizasyon mevcut olan hasta oranı %82.9'du. Bu çalışmada AD'te en sık pozitiflik görülen 7 allerjen; ev tozu akarları (%34.1), havuç (%34.1), ceviz (26.8), polen ot karışımı (%24.4), kedi tüyü (%19.5),

buğday unu (%19.5) ve fıstıktı (%14.6). AD'li hastalarda en sık izlenen bu yedi allerjen, duyarlılığı olan hastaların %88.23'ünde pozitif reaksiyona neden olmuştur. Sınırlı sayıda alerji testi yapılmasını gerektiren durumlarda Eskişehir yöresinden başvuran AD'li hastalarda bu yedi alerjiden oluşan prick test serisinin uygulanması hastaların büyük çoğunluğunu tespit etmeye yardımcı olacaktır.

Bu çalışmada 1/5 hastadan fazla oranda pozitiflik görülen alerjenler ev tozu akarları, havuç, ceviz, polen-ot karışımıydı. Pratik olarak gıda alerjenlerinin çocukluk çağında, aeroallerjenlerinse erişkin çağda daha anlamlı klinik birliktelik gösterdiği bilinmektedir. Erişkinlerde de gıda duyarlılığının varlığı bu reaksiyonlar klinikle uyumlu olduğu takdirde dikkate alınmalıdır. Ev tozu akarları literatürde yapılmış pek çok çalışmada en sık görülen alerjen olarak tanımlanmış olup bu çalışmayla da uyumludur. Havuç ve ceviz gibi gıda alerjenleri özellikle çocukluk çağında tariflense de erişkin çağda gıda alerjilerinin gerilediği buna karşın aeroallerjen duyarlılığının arttığı düşünülmektedir. Rokaite ve arkadaşlarının AD'li çocuklarda yaptığı çalışmasında havuç alerjisi %18.5, Roehr ve arkadaşlarının çalışmasında %11 oranında sensitizasyon mevcuttu (98,99). Ceviz alerjisi diğer gıda alerjenleri gibi çoğunlukla çocukluk yaş grubunda araştırılmıştır. Yavuz ve arkadaşlarının Türkiye'de hastalık sınıflandırması olmaksızın atopik hastalıklarda yaptıkları çalışmada ceviz alerjisi % 7.6, Mustafayev ve arkadaşlarının adolesanlarda yaptıkları çalışmasında %4.5, Lee'nin Kore'de 4 yaş altı çocuklarda yaptığı çalışmada ceviz alerjisi %31.9 bildirilmiştir. Bu çalışmada cevize karşı pozitif prick test yanıtı AD'li hastaların %26.8'inde izlenmiştir. Polen-ot karışımı içerisinde Dactylis (domuz ayrığı), Festuca (yumak otu), Lolium (Süt otu), Phelum (çayır otu), Poa (çayır çimeni) ve çavdarı içeren allerjenik ekstrater mevcuttu. Türkiye'den Şahiner ve arkadaşlarının atopik hastalıklar sınıflandırılmadan alerji polikliniğine başvuran en az bir alerjene duyarlı gruptaki hastaların değerlendirildiği çocuk ve adolesanlarda yaptığı bir çalışmada Dactylis (domuz ayrığı), Festuca (yumak otu), Lolium (Süt otu), Phelum (çayır otu) içeren ot polenlerine karşı %70.3 duyarlılık bildirilmiş olup Türkiye'den daha önce bildirilen ot poleni duyarlılıkları %43 ile %74 arasında bildirilmiştir (102). Kurt ve arkadaşlarının kronik spontan ürtikerde yaptıkları aeroallerjen kullanarak yaptıkları bir çalışmada atopik duyarlanma oranı %30.9 olarak bildirilmiştir (103). Samococki ve arkadaşlarının

AD'li erişkinlerde yaptığı çalışmada % 44.1 oranında duyarlılık belirtilmiştir (104). Bu çalışmada AD'li hastalarda ot polenleri karışımına duyarlılık oranı % 25.4'tü. Sensitizasyon oranındaki farklılıkların nedeni atopik hastaların sınıflandırılmamış olması ve çevresel maruziyet oranlarının farklı olması olabilir.

Sınırlı sayıda test olanağı olan merkezlerde veya aşırı duyarlılık ve anaflaksi riski nedeniyle çok sayıda allerjenik ekstreyle prick test yapılamadığı durumlarda sınırlı sayıda alerjenle pretest yapılması tercih edilebilir. KÜ'li hastalarda inek sütü, kakao, portakal, havuç, ot poleni karışımı ve ev tozu akarlarını içeren alerjen serisiyle; AD'li hastalarda ise ev tozu akarları, havuç, ceviz, polen ot karışımı, kedi tüyü, buğday unu ve fıstık içeren seriyle yapılan prick test duyarlılığı olan hastaların büyük çoğunluğu saptamaya yardımcı olacaktır.

Literatürde alerjik hastalıklarda tanı ve etyoloji amacıyla yapılmış çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen özellikle Türkiye literatüründe hastalıklar genel olarak alt başlıklara sınıflandırılmamış ve alerjik semptomlar belirtilmeksizin alerji testi ve alerji ilişkili laboratuvar değerleri bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalık şiddet ölçeği kullanılmadığından şiddetle IgE, eozinofil düzeyi ve prick test pozitifliği ile karşılaştırma yapılamamıştır. Atopik hastalıklarda yapılacak yeni çalışmaların iyi sınıflandırılması, hastalık şiddet ölçeği kullanılması, alerjen duyarlılığının yüzdesel olarak bölgesel farklılıkları göstermek amacıyla özel olarak belirtilmesine özen gösterilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 59'u KÜ ve 41'i AD tanılı 100 hasta üzerinde yapılmıştır. KÜ ve AD'te deri prick test ve total IgE sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada şu sonuçları elde ettik:

1. 59 KÜ'li hastanın 33'ü kadın (%55.9) ve 26'sı erkekti (%44.1).
2. KÜ'li hasta grubunun yaşları 18-58 arasında olup ortama yaş 37 idi.
3. KÜ'li hastalarda anjioödem öyküsü hastaların 6'sında mevcuttu (%10.1).
4. KÜ'li grupta hastalık süresi 3 ay ile 20 yıl arasında değişmekteydi.
5. Total IgE düzeyi KÜ'li hasta grubunda ortalama 155 IU/ml olarak artmış idi. KÜ'li 59 hastanın 29'unda (%49.1) IgE değeri 100'ün üzerinde idi. Ortalama IgE değerleri cinsiyetle ilişkisizdi. Ortalama IgE değerleri her iki hasta grubunda da eozinofil artışıyla uyumlu artış göstermekteydi. ($p < 0.005$) Her iki hasta grubu arasında ortalama IgE değerleri açısından anlamlı fark yoktu. ($p > 0.005$)
6. Eozinofil sayısı KÜ'li hasta grubunda 189 ± 126 olarak normal sınırlardaydı. 2 KÜ'li hastada hafif eozinofili (600-700) mevcuttu.
7. KÜ'li 27 hastada (%45.76) hiçbir allerjene reaksiyon izlenmedi. 32 hastada en az 1 allerjene sensitizasyon mevcuttu (%54.23). KÜ'de en sık pozitiflik görülen 6 allerjen; ev tozu akarları (%32.2), polen ot karışımı (%25.4), portakal (%13.6), havuç (%11.9), kakao (%10.2) ve inek sütüydü (%10.2). KÜ'li hastalarda en az pozitiflik izlenen alerjenler patates (%0), balık karışımı 1 (%0) ve 2 (%0), lateks (%0) ve elmaydı (%0).
8. En sık altı alerjen olan inek sütü, kakao, portakal, havuç, ot poleni karışımı ve ev tozu akarlarını içeren altı alerjenik ekstrenin, en az bir duyarlanmanın var olduğu 32 hastanın 30'unda (%93.7) pozitif reaksiyona neden olduğu izlendi.
9. 41 AD'li hastanın 20'si kadın (%48.8), 21'i erkekti (%51.2) .
10. AD'li hasta grubunun yaşları 24-65 arasında olup ortalama yaş 41 idi.

11. Total IgE düzeyi AD'li hasta grubunda ortalama 210 IU/ml olarak artmış idi. AD'li 41 hastanın 19'unda (%46.3) IgE değeri 100'ün üzerinde idi. Ortalama IgE değerleri cinsiyetle ilişkisizdi. Ortalama IgE değerleri her iki grupta da eozinofil artışıyla uyumlu artış göstermekteydi. ($p < 0.005$)
12. Eozinofil sayısı AD'li hasta grubunda 212 ± 105 olarak normal sınırlardaydı. AD'li hiçbir hastada eozinofili görülmemiştir.
13. AD'li 7 hastada (%17.07) hiçbir alerjene reaksiyon izlenmedi. 34 hastada en az 1 alerjene sensitizasyon mevcuttu. (%82.9) AD'te en sık pozitiflik görülen 7 alerjen; ev tozu akarları (%34.1), havuç (%34.1), ceviz (26.8), polen ot karışımı (%24.4), kedi tüyü (%19.5), buğday unu (%19.5) ve fıstıktı (%14.6). AD'li hastalarda en az pozitiflik izlenen alerjenler inek sütü (%0), çilek (%0), yumurta sarısı (%0), yumurta akı(%4.9), balık karışımı 1 (%0) ve muzdu (%0).
14. Sonuç olarak; AD'te daha belirgin olmak üzere her iki hastalık grubunda da alerjen duyarlılığının belirgin olduğu bu sebeple klinikle uyumlu duyarlanma varlığında tanımlanan alerjiden sakınma ve seçilmiş vakalarda immunoterapi yararlı olabilir.
15. Bu çalışmada hastalık şiddet ölçeği kullanılmadığından şiddetle total IgE, eozinofil düzeyi ve prick test pozitifliği ile karşılaştırma yapılamamıştır. Alerjik hastalıklarda yapılacak yeni çalışmaların alt gruplarına sınıflandırılması, hastalık şiddet ölçeği kullanılması, alerjen duyarlılığının yüzdesel olarak bölgesel farklılıkları göstermek amacıyla özel olarak belirtilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Grabbe J. Urticaria and angioedema. Burgdorf WHC, Plewing G, Wolff HH, Landthaler M. Braun Falco's Dermatology. Third edition Berlin, Springer Medizin Verlag 2009: 359-76.
2. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. Journal of Dermatology 2007;34:294-301.
3. Onder M, Taskapan O. Ürtiker ve serum hastalığı. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji,,de. 3. Baskı. Cilt 1, Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul, 2008;255-268.
4. Kaplan AP. Urticaria and Angioedema. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: Mcgraw-Hill, 2008;p330-343.
5. Asero R, Lorini M, Chong SU, Zuberbier T, Tedeschi A. Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. Clin Exp Allergy 2004;34:1111-1114.
6. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: S99-S108.
7. Grattan CEH, Black AK. Urticaria and mastocytosis. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. 8th edition Oxford. Wiley-Blackwell Publications, 2010: 22.1-22.30.
8. James WD, Berger TG, Elston DM.. Erythema and urticaria. Andrews' Diseases of the Skin. 11th edition Philadelphia. WB Saunders Co., 2011: 138-54.
9. Champion R.H: Urticaria: then and now. Br J Dermatol 1988; 119: 427-36.
10. Nettis E, Pannofino A, Aprile CD, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and laboratory investigations: Clinical and etiological aspects in urticaria and anjioedema. Br J Dermatol 2003;148:501-506.

11. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In *Allergy: Principles and Practice*. 5th ed. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW eds. St Louis, MO: CV Mosby, 1998:p1104-1122.
12. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M et al. Incremental build-up food challenge--a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:116-26.
13. Sheehan-Dare RA, Henderson MJ, Cotteril JA. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol*1990;123:769-74.
14. Soter NA, Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th edition. New York, Mc Graw Hill, 2003;p1129-1139.
15. Grattan CEH. Urticaria and angioedema. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*, 3rd edition. Elsevier. 2012;291-306.
16. Charlesworth EN: Urticaria and anjioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 484 -489.
17. Schwartz LB: Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 190-204.
18. Grattan CEH. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:163-181.
19. Kaplan AP: Urticaria and anjioedema. *Allergy Principles and Practice*. Ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson EF Jr, Yunginger JW, Buse W, 4.Bask1, Mosby Yearbook Inc, 1993: 1553 -80.
20. Habif TP: Urticaria. *Clinical dermatology*. Ed. Habif TP. 3. Bask1, Missoouri, Mosby-Year Book, 1996: 122-47.

21. Ventura M.T. · Napolitano S. · Menga R. · Cecere R. · Asero R. Anisakis simplex Hypersensitivity Is Associated with Chronic Urticaria in Endemic Areas. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:297–300 .
22. Krishnamurthy A, Naguwa SM, Gershwin ME. Pediatric angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:250–9.
23. Nettis E, Pannofino A, Aprile CD, Ferrannini A, Tursi A: Clinical and laboratory investigations: Clinical and etiological aspects in urticaria and anjioedema. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 501-506.
24. Demircay Z, Gurbuz O: Kronik otoimmun urtiker. *Turkderm* 1999; 33: 190-193.
25. Kaplan AP: Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-474.
26. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria and its management. *Dermatol Ther* 2000;13: 384 -391.
27. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol.* 1997; 133(8): 1003 -1008.
28. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008: Apr, 6 (4), 306-17
29. Beltrani VS. Urticaria and angioedema. *Dermatol Clin.* 1996; 14(1): 171-198
30. Su Ö, Onsun N, Atılganoğlu U, Kural BY, Aygın S, Konuk E: Kronik ürtiker etiyoopatogenezine algoritmik yaklaşımın pratikte sağladığı yararlar. *Türkderm* 2002; 36: 24-28.
31. Jin J, Liu X, Sun Y. The prevalence of increased serum IgE and Aspergillus sensitization in patients with COPD and their association with symptoms and lung function. *Resp Research* 2014;15:130.
32. Denli YG, Yücel A, Baba M, Karakaş M, Memişoğlu HR. Ürtikerde tanı. *Türkderm* 2001; 35: 70-75.
33. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):105-16.

34. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;19:971-978.
35. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):105-16.
36. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Merk H, Stingl G, Henz BM. Management of urticaria: A consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6(2):128-31.
37. Kulaç M, Karaca Ş, Özbulut Ö, Çetişli A. Tedaviye Dirençli Kronik Ürtikerde Oral Mirtazapin. *Türkderm* 2008; 42: 31-3
38. Soter AN: Antihistamines. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı, New York: McGraw- Hill, 2003: 2420-2426
39. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.
40. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:134–40.
41. Sagi L, Solomon M, Baum S, et al. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011;91: 303–6.
42. 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: 101-09.
43. Arkwright PD. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:510–1.

44. Makris MP, Papadavid E, Zuberbier T. The use of biologicals in cutaneous allergies - present and future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014 Oct; 14(5):409-16.
45. Aubin F, Porcher R, Jeanmougin M et al. Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: A phase II multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2014 Aug; 71(5): 948-53.
46. P Jandus, O Hausmann, WJ Pichler, A Helbling. Intravenous Immunoglobulin in Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; Vol. 23(1): 50-73
47. Ring J, Darsow U. Atopic Dermatitis. Burgdorf WHC, Plewing G, Wolff HH, Landthaler M. Braun Falco's Dermatology. Third edition Berlin, Springer Medizin Verlag 2009: 409-24.
48. Kirtak N. ADte Tanı ve Tedavi Prensipleri. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(2):49-54.
49. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-93.
50. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Atopic Dermatitis. Dermatology. Third edition. Elsevier 2012;203-217.
51. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60.
52. James WD, Berger TG, Elston DM. Atopic Dermatitis, Eczema, and Noninfectious Immunodeficiency Disorders. *Andrews' Diseases of the Skin*. 11 .Baskı, Philadelphia. WB Saunders Co., 2011: 62-87.
53. Tanei R: Atopic dermatitis in the elderly. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8: 398-404.
54. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell M, et al: New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 651-657.

55. Caubet JC, and Eigenmann PA: Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 289-307.
56. May CE: Objective clinical laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 500-515
57. Sicherer SH, and Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:114-122
58. Werfel T, Schwerek N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Deutsches Arzteblatt International* 2014;111:509-20.
59. Habif TP. Atopic Dermatitis. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy Fifth Edition* 2010;5: 154-180.
60. Ricci G, Dondi A, Patrizi A. Useful tools for the management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:287–300.
61. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy.* 2009;64:276–8.
62. Werfel T, Breuer K, Rueff F, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy.* 2006;61:202–5.
63. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ.* 2003;326:1367.
64. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;63:742–50.
65. Lacombe Barrios J, Bégin P, Paradis L et al. Anti-IgE therapy and severe atopic dermatitis: a pediatric perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Nov;69(5):832-4.

66. Baysal V, Arkaya A, Yıldırım M. Kronik ürtikerde etyolojik faktörlerin araştırılması ve prick test sonuçları. *T Klin J Dermatol*. 1997 7:151-155.
67. Augey F, Genure-saad N, Bensaïd B et al. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol* 2011; 21(3):349-53.
68. Comert S, Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu AF. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopathol* 2013;41(4):239-45.
69. Gecer E, Erdem T. Aeroallergen prick test and autologous serum skin test results in patients with chronic urticaria and their comparison. *Ann Dermatol* 2012;24(4):472-74.
70. Song Z, Zhai Z, Zhong H et al. Evaluation of autologous serum skin test and skin prick test reactivity to house dust mite in patients with chronic spontaneous urticaria. *Plos One* 2013 May;8(5): 1-7.
71. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. Nov 2012;5(11):125-47.
72. Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E et al. Elevated serum total IgE-a potential marker for severe chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153(3): 288-93.
73. Baek YS, Jeon J, Kim JH, Oh Ch. Severity of acute and chronic urticaria correlates with d-dimer level, but not c-reactive protein or total IgE. *Clin Exp Dermatol* 2014 Oct;39(7):785-800.
74. Steiss JO, Schmidt A, Nahrlich L, Zimmer KP, Rudloff S. Immunoglobulin E monitoring and reduction of omalizumab therapy in children and adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(1): 77-81.
75. Greenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ* 2014;7(1): 31.
76. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy* 2014(69):683,91.

77. Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, Kato J et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66:428-33.
78. Asero R, Cugno M, Tedeschi A. Eosinophils in chronic urticaria: supporting or leading actors? *World Allergy Organ J* 2009; Sep2(9):213-7.
79. Soria A, Frances C. Urticaria: diagnosis and treatment. *Rev Med Interne* 2014 Sep;35(9):586-94.
80. Kurt E. Allergy skin tests. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(6):14-20.
81. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z. Remission of chronic urticaria in the course of house dust mite immunotherapy—mere coincidence or something more to it? *Vaccine* 2009 Dec 9; 27(52): 7240-41.
82. Cicek D, Kandi B, Dertlioglu SB, Ucak H. Elazığ yöresinde alerjik astma, alerjik rinit, alerjik konjunktivit, kronik ürtiker ve atopik dermatitli olgularda prick test sonuçlarının değerlendirilmesi. *FÜ Sağ. Bil. Derg* 2008;22(4): 193-96.
83. Arican O, Unluer OY, Balaban D, Karaoglu A, Ersoy L. The research on frequency of food allergy in chronic urticaria, papular urticaria and atopic dermatitis with the study of prick test and serum IgE levels. *T Klin Dermatol* 2002;12:16-23.
84. Havlucu Y, Özdemir L, Yurtman DH, Özdemir B. Hatay/Dörtyol Bölgesindeki Alerjik Semptomlar ile Başvuran Hastalarda Atopi Varlığının Değerlendirilmesi. *Tur Toraks Der* 2011;12:5-8.
85. Rasool R, Shera IA, Nissar S, Shah ZA, Nayak N, Siddigi MA, Sameer AS. Role of skin prick test in allergic disorders: a prospective study in Kashmiri population in light of review. *Indian J Dermatol* 2013;58(1):12-17.
86. Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y, Yoshinaga H, Suto H, Okumura K, Ogawa H. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. *Br J Dermatol* 2003; 148(1):117-21.
87. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic Dermatitis in Children, *Immunology And Allergy Clinics of North America* 2015;35(1):161-183.

88. Şener S, Şenol M, Tekerekoğlu MS, Karaca Ş, Özerol İH. Atopik dermatit ve ürtikerde test seçimi. *T Klin Allerji Astım* 2011;3:118-25.
89. Baykan A, Balevi A, Balevi Ş. Atopik Dermatitli Hastalarda Deri Prick Test ve Spesifik IgE Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Selcuk Tıp Derg* 2012;28(2):87-90.
90. Baz K, Güvenç U, Yazıcı AC, Köktürk A, İkizoğlu G, Teşdelen B. Mersin’de Atopi ve Deri Hastalıkları. *Turk Klin J Dermatol* 2007;17:105-11.
91. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;68(4):498-506.
92. Torun E, Şeremet S. Allerjik hastalığı olan hastalarımızda deri prick test sonuçlarının değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hast Derg* 2010;24(2):87-92.
93. Çölgeçen E, Özyurt K, İntepe YS, Gencer ZK, Özkırış M, Ede G, Karaçavuş S. Yozgat yöresinde atopik semptomlu hastalarda deri prick testi sonuçları. *J Clin Exp Invest* 2014;5(1):64-68.
94. Röckmann H, Geel MJ, Knulst AC, Huiskes J, Bruijnzeel-Koomen CA, Bruin-weller MS. Food allergen sensitization pattern in adults in relation to severity of atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy* 2014;4:9.
95. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Samel-Kowalik P et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to ECAP study. *J Dermatol* 2014 Dec;6:1346-51.
96. Kwon J, Kim J, Cho S, Noh G, Lee SS. Characterization of food allergies in patients with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract* 2013 Apr;7(2):115-21.
97. Zeppa L, Bellini V, Lisi P. Atopic Dermatitis in Adults. *Dermatitis* 2011;22(1): 40-46.
98. Rokaite R, Labanauskas L, Vaideliene L. Role of skin patch test in diagnosing food allergy in children with atopic dermatitis. *Medicina* 2004;40(11):1081-87.

99. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann. Food allergy and nonallergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1534-41.
100. Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, Kalayci O, Sackesen C. Phenotypes of IgE mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(6): 47-55.
101. Mustafayev R, Civelek E, Orhan F, Yüksel H, Boz AB, Sekerel BE. Similar prevalence, different spectrum: IgE-mediated food allergy among Turkish adolescents. *Allergol Immunopathol* 2013;41(6):387-96.
102. Sahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, Buyuktiryaki AB, Tuncer A, Sekerel BE. Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157(4):391-8.
103. Kurt E, Aktas A, Aksu K, Keren M, Dokumacioglu A, Goss CH, Alatas O. Autologous serum skin test response in chronic spontaneous urticaria and respiratory diseases and its relationship with serum IL-18 level. *Arch Dermatol Res* 2011;303:643-49.
104. Somococki Z, Owczarek W, Rujna P, Raczka A. Hipersensitivity to aeroallergens in adult patients with atopic dermatitis develops due to different immunological mechanisms. *Eur J Dermatol* 2007 Nov-Dec;17(6): 520-4.

