

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



**STANDART TEDAVİYE DİRENÇLİ KRONİK ÜRTİKERLİ  
HASTALARDA OMALİZUMAB TEDAVİSİNİN  
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr Gökhan ŞAHİN**

**Samsun**

**Şubat 2017**



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



**STANDART TEDAVİYE DİRENÇLİ KRONİK ÜRTİKERLİ  
HASTALARDA OMALİZUMAB TEDAVİSİNİN  
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr Gökhan ŞAHİN**

**Danışman**  
**Prof Dr Mehmet Tayyar CANTÜRK**

**Samsun**  
**Şubat 2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım ve tez çalışmam boyunca bana en büyük katkıyı sağlayan değerli danışman hocam ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof Dr Mehmet Tayyar Cantürk'e;

Tüm bu süreçte ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, her zaman yol gösteren değerli hocalarım Prof Dr Nilgün Şentürk, Prof Dr Fatma Aydın, Doç Dr Müge Güler Özden, Doç Dr Esra Pancar Yüksel'e;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, hastanede bilgi alışverişinde bulunduğum, yardımlaştığım; hastane dışında da dost olduğum ve bu dostluğumun baki kalacağı tüm asistan arkadaşlarıma;

Bu noktaya ulaşmamda büyük emekleri olan ve desteğini benden hiç esirgemeyen aileme;

Tanıştığım günden bugüne hayatıma anlam katan, uzmanlık çalışmalarımda bana sabır gösteren ve her zaman yanımda olacağına inandığım sevgili nişanlıma teşekkür ederim.

Şubat 2017

Gökhan Şahin

## ÖZET

**Şahin G, Cantürk MT. Standart tedaviye dirençli kronik ürtikerli hastalarda omalizumab tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Samsun 2017**

### **Amaç:**

Ürtiker genel populasyonun yaklaşık %20'sini etkileyen sık görülen bir hastalıktır. Olası tetikleyiciler ilaç, çeşitli yiyecekler, böcek ısırığı, enfeksiyon olabileceği gibi hastaların çoğunda herhangi bir neden bulunamamaktadır. Ürtiker altı haftadan uzun sürerse kronik ürtiker olarak adlandırılır. Kronik ürtiker, hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkileyebilir; hastalarda sosyo-ekonomik sorunlara yol açabilir. Kronik ürtikerli hastalarda pek çok ilaç denenmiş, bu ilaçların istenen düzeyde etki etmediği görülmüştür. Omalizumab; astım hastalarında kullanılan, IgE antikoru olan biyolojik ajandır ve Faz II ve Faz III çalışmalarda kronik ürtiker tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, 2012 yılından bugüne kadar kliniğimize başvuran, kronik ürtiker tanısı alan ve tedavi ajanı olarak omalizumab kullandığımız hastaların epidemiyolojik özelliklerini, tedavinin etkinliği ve tedavinin etkinliğine etki edebilecek değişkenleri belirleyebilmeyi amaçladık.

### **Yöntem:**

Bu çalışma, Aralık 2012 ve Kasım 2016 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, standart tedaviye dirençli kronik ürtiker tanısı olan ve omalizumab tedavisi uygulanan 165 hastanın retrospektif analizini içermektedir. Hastaların anamnezi, özgeçmişi, eşlik eden hastalıkları, daha önce kronik ürtiker için kullandığı ilaçlar not edilmiş, hastadan ürtikere yönelik tetkikler istenmiş, tanıda şüphe varsa deri biyopsisi alınmıştır. Hastalara, çalışmalardaki etkin doz olan 300 mg/4 hafta omalizumab tedavisi başlanmıştır. Hastanın şikayet durumuna göre, uygulanan doz ve uygulama süresi değişmiştir. Omalizumab tedavisinin etkinliği; tedaviye başlanmadan önceki yedi günün ÜAS7'si ile tedavi başladıktan sonraki bir ayın ortalama ÜAS7 skoru karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Son olarak yaş, cinsiyet, tiroid hastalığı, astım, malignite varlığı, psikiyatrik hastalık varlığı, diyabetes mellitus varlığı ve anjioödem varlığı değişkenlerinin omalizumab tedavisinin etkinliğine etkisi araştırılmıştır.

### **Bulgular:**

Hastalarda K/E oranı yaklaşık 2,5 olarak bulundu. Kronik ürtiker başlangıç yaşı, ortalama 40,17 idi. Hastaların kronik ürtiker süresi, ortalama 6,95 yıl olarak belirlendi. Kronik ürtiker tanısı olan hastalara, %27,8 oran ile en fazla otoimmün hastalıkların eşlik ettiği görüldü. En fazla eşlik eden otoimmün hastalık ise, %17 oranı ile otoimmün tiroid hastalığı olarak belirlendi. Psikiyatrik hastalık görülme

sıklığı %26,7 olarak bulundu. Hastaların %28,5'ine anjioödem eşlik etmekteydi. Anjioödem eşlik ettiği kronik ürtiker tanısı olan hastaların, yalnızca kronik ürtiker tanısı olan hastalara göre "%90 güven aralığında" anlamlı oranda, psikiyatrik hastalık eşlik ettiği görülürken ( $p=0,079$ ); tiroid hastalığı eşlik etmesinde anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p=0,484$ ). Omalizumab kullanan hastaların %58,5'inde tam iyileşme, %28,57'sinde anlamlı iyileşme, %10,88'inde kısmi iyileşme görülürken; %2,04'ünde ise anlamlı iyileşme görülmedi. Fiziksel ürtiker tarifleyen dokuz hastanın sekizinde tam iyileşme, kalan bir hastada ise anlamlı iyileşme görülmüştür. Hastaların büyük çoğunluğu omalizumab 300 mg/4 hafta şeklinde olan uygulamadan fayda görmekte iken, bireysel farklılıklar yüzünden 300 mg/3 hafta veya 150 mg/2 hafta şeklinde etkin dozu olan, az bir hasta grubu da bulunmaktadır. Hastalarda belirgin bir yan etki not edilmedi. Omalizumab tedavisi öncesi kullanılan pek çok ilacın, omalizumab tedavisi ile birlikte kullanımının anlamlı oranda azaldığı görülürken; aynı zamanda antidepressan özelliği de bulunan doksepin kullanımında, omalizumab tedavisi sonrası anlamlı bir azalma görülmedi. Ayrıca omalizumab tedavisi tek başına etkin olmakla birlikte, hastalığı kontrol etmede hastaların çoğunda (%70) standart dozda antihistaminik tedavisine (kullanımı anlamlı oranda azalsa da) ihtiyacın devam ettiği gözlemlendi. Hastalarda tiroid hastalığı eşlik etmesinin, diğer değişkenlerden bağımsız olarak, omalizumab tedavisi etkinliğini azaltabileceği görüldü.

### **Sonuç:**

Standart tedaviye dirençli kronik ürtikerli hastalarda 300 mg/4 hafta şeklinde uygulanan omalizumab tedavisinin etkin olması, belirgin bir yan etkisinin olmaması nedeniyle tercih edilebilecek iyi bir seçenektir; ancak bireysel farklılıkların ve eşlik edebilecek diğer hastalıkların tedavi etkinliğini düşürebileceği gözardı edilmemelidir. Bu konuda yapılacak randomize kontrollü çalışmalar ve uzun süreli klinik gözlemler ile birlikte elde edilecek veriler, bilgilerimizi güncellemeye devam edecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik ürtiker tedavisi, omalizumab.

## ABSTRACT

### **Şahin G, Cantürk MT. Evaluation of the efficacy of omalizumab treatment in standard treatment resistant chronic urticaria patients**

**Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Dermatology and Venerology Department, Thesis of Expertise, Samsun 2017.**

#### **Objective:**

Urticaria is a common disease affecting approximately 20% of the general population. Possible triggers may be drugs, various foods, insect bites, infections, but no cause in the majority of patients. Urticaria is called chronic urticaria if it lasts for longer than six weeks. Chronic urticaria can significantly affect the quality of life of patients; It can lead to socio-economic problems in patients. Many drugs have been tried in patients with chronic urticaria, and these drugs have not been found to have the desired effect. Omalizumab is a biological agent that is an IgE antibody used in asthmatic patients, has been shown to be effective in the treatment of chronic urticaria in Phase II and Phase III trials. In this study, we aimed to determine the epidemiologic characteristics of the patients who applied to our clinic since 2012 and have chronic urticaria in which we used omalizumab as a treatment agent, effectiveness of the treatment and variables that can affect the effectiveness of the treatment.

#### **Methods:**

This study included a retrospective analysis of 165 patients who have standardized treatment-resistant chronic urticaria and received omalizumab treatment between December 2012 and November 2016 at the Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Dermatology Polyclinic. Patients' anamnesis, medical history, comorbid diseases, previous drugs for chronic urticaria were noted, tests for urticaria were performed to the patients, and skin biopsy was taken if there was doubt. An effective dose of 300 mg/4 week omalizumab treatment in studies was initiated to the patients. Depending on the patient's complaint, the dose administered and the duration of administration have changed. UAS7 seven days before the start of treatment was compared with the mean UAS7 (Urticary activity score 7) of the first month after the initiation of treatment for efficacy of omalizumab treatment. Finally, the effects of age, gender, presences of thyroid disease, asthma, malignancy, psychiatric disease, diabetes mellitus and angioedema on the efficacy of omalizumab treatment were investigated.

#### **Results:**

Female to male ratio was about 2,5 in patients. The mean age of onset of chronic urticaria was 40,17. The mean duration of chronic urticaria in patients was 6,95

years. The most common comorbid disease were autoimmune diseases in patients with chronic urticaria with a rate of 27,8%. The most common autoimmune diseases were thyroid diseases with a rate of 17%. The incidence of psychiatric illness was 26,7%. 28,5% of the patients were accompanied by angioedema. Patients with chronic urticaria with angioedema were significantly more likely to have psychiatric disease in the "90% confidence interval" ( $p = 0,079$ ) than patients with only chronic urticaria, but there was no significant difference when accompanied by thyroid disease ( $p = 0,484$ ). In 58,5% of the patients who used omalizumab, complete recovery was achieved, 28,57% was observed significant improvement, and 10,88% was observed partial improvement. No significant improvement was observed in 2,04%. Eight of the nine patients describing physical urticaria had complete recovery, and one of the patients showed significant improvement. The vast majority of patients have benefited from omalizumab 300 mg/4 weeks, while there are fewer patients who are effective at 300 mg/3 weeks or 150 mg/2 weeks due to individual differences. A significant side effect was not noted in the patients. While many medications used before omalizumab treatment were significantly reduced in combination with omalizumab therapy, there was no significant decrease in the use of doxepin, which also had antidepressant properties, after omalizumab treatment. Besides, while omalizumab therapy alone was effective, it was observed that the majority of patients (70%) continued to need antihistamine treatment (even if the use is significantly reduced) at standard dose. It was observed that patients with thyroid disease could reduce the effectiveness of omalizumab therapy independently of other variables.

### **Conclusion:**

Omalizumab therapy in the form of a 300 mg/4 week treatment in patients with chronic urticaria who are resistant to standard therapy is a good option because of its effectiveness and lack of significant side effects; but it should not be overlooked that individual differences and other diseases that accompanied may diminish the efficacy of the treatment. The results obtained with randomized controlled trials and long-term clinical observations to be made in this area will continue to update our knowledge.

**Keywords:** Chronic urticaria treatment, omalizumab.



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VII
TABLO DİZİNİ .....	XII
ŞEKİL DİZİNİ .....	XIII
RESİMLER DİZİNİ.....	XIV
KISALTMALAR .....	XV
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Ürtiker Tanımı.....	3
2.2. Ürtiker Sınıflaması .....	3
2.3. Epidemiyoloji .....	4
2.4. Klinik Özellikler.....	4
2.5. Patogenez Teorileri.....	5
2.5.1. Otoimmün Teori .....	5
2.5.1.1. Otolog serum deri testi .....	5
2.5.1.2. Otoantikorlar .....	5
2.5.2. Diğer Serum ve Plazma Faktörlerini İçeren Teoriler.....	6
2.5.3. Hücresel Defekt Teorisi .....	7
2.5.4. Diğer Teoriler .....	7
2.5.4.1. Enfeksiyöz ajanlar .....	7
2.5.4.2. Yiyecek ve yiyecek katkı maddeleri .....	7
2.6. Etiyoloji .....	7
2.6.1. Enfeksiyonlar .....	8
2.6.1.1. Viral ve bakteriyel.....	8
2.6.1.2. Parazitik enfeksiyonlar.....	9
2.6.2. IgE Aracılı Allerjik Reaksiyonlar .....	9
2.6.2.1. İlaçlar.....	9
2.6.2.2. Böcek ısırıkları ve sokmaları .....	9
2.6.2.3. Lateks .....	9

2.6.2.4. Yiyecekler ve yiyecek katkı maddeleri .....	10
2.6.2.5. Allerjenlerle kontakt.....	11
2.6.2.6. Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonları.....	11
2.6.3. Direk Mast Hücre Aktivasyonu .....	11
2.6.3.1. Narkotikler .....	11
2.6.3.2. Kas gevşeticiler .....	11
2.6.3.3. Vankomisin .....	11
2.6.3.4. Radyokontrast ajanlar.....	11
2.6.3.5. Belirli yiyecekler.....	11
2.6.3.6. Isırgan otu .....	11
2.6.4. Non Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar.....	12
2.6.4.1. Pseudoallerjik mekanizma .....	12
2.6.4.2. Allerjik mekanizma.....	12
2.6.5. Sık Rastlanmayan Nedenler.....	12
2.6.5.1. Fiziksel stimulus .....	12
2.6.5.2. Serum hastalığı.....	12
2.6.5.3. Progesteron ile ilişkili ürtiker.....	12
2.6.5.4. Stres.....	12
2.7. Ürtikeryal Semptomları Bulunan Sistemik Hastalıklar.....	13
2.7.1. Ürtikeryal Vaskülit .....	13
2.7.2. Mastositoz.....	13
2.7.3. SLE, Romatoid Artrit, Sjögren Sendromu, Çölyak Hastalığı, Otoimmün Tiroid Hastalıkları ve Diğer Otoimmün Hastalıklar .....	13
2.7.4. Kütanöz Küçük Damar Vaskülitleri .....	14
2.7.4.1. Ürtikeryal vaskülit.....	14
2.7.4.2. Henoch-Schönlein purpurası (IgA vaskülit) .....	14
2.7.4.3. Sistemik lupus eritematozus.....	14
2.7.5. Kriyoglobulinemi.....	14
2.7.6. Malignansiler .....	14
2.7.7. Schnitzler Sendromu.....	14
2.7.8. Hipereozinofilik Sendrom.....	14
2.7.9. Kriopirin İlişkili Periyodik Sendromlar (CAPS) .....	15
2.7.9.1. Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom.....	15
2.7.9.2. Muckle-Wells Sendromu .....	15

2.8. Tanı.....	15
2.8.1. Klinik Hikaye.....	15
2.8.2. Fizik Muayene .....	16
2.8.3. Laboratuvar.....	16
2.8.4. Allerji Testleri.....	17
2.8.5. Uyarılabilir Ürtikerlerde Deri Testleri.....	17
2.8.6. Deri Biyopsisi .....	17
2.9. Ayırıcı Tanı .....	17
2.9.1 Kaşıntısız Durumlar .....	17
2.9.1.1. Viral egzantem .....	17
2.9.1.2. Auriculotemporal sendrom.....	18
2.9.1.3. Sweet Sendromu .....	19
2.9.2. Kaşıntılı Durumlar .....	19
2.9.2.1. Atopik dermatit .....	19
2.9.2.2. Kontakt dermatit.....	19
2.9.2.3. İlaç erupsiyonları.....	19
2.9.2.4. Böcek ısırıkları .....	19
2.9.2.5. Büllöz pemfigoid.....	19
2.9.2.6. Eritema multiforme .....	19
2.9.2.7. Bitkilerin indüklediği reaksiyonlar .....	20
2.9.2.8. Gebeliğin polimorfik erupsiyonu (Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy -PUPPP-).....	20
2.10. Prognoz.....	21
3. HASTA EĞİTİMİ ve ÜRTİKERİN STANDART TEDAVİSİ.....	22
3.1. Hasta Eğitimi .....	22
3.1.1. Hastayı Rahatlatma .....	22
3.1.2. Hastalığı Tetikleyen Faktörlerden Uzak Durma.....	22
3.1.2.1. Fiziksel faktörler .....	22
3.1.2.2. Anti-inflamatuar ilaçlar .....	23
3.1.3. Diyet Değişiklikleri.....	23
3.1.4. Yorgunluk ve Stres .....	23
3.2. Kronik Ürtikerli Hastalarda Standart Tedavi Ajanları .....	24
3.2.1. H1 Antihistaminikler .....	24
3.2.1.1. Antihistaminik dozları.....	25

3.2.1.2. Düzenli antihistaminik kullanımının önemi.....	25
3.2.1.3. Birinci jenerasyon antihistaminiklerin dozları.....	26
3.2.1.4. Yan etki ve izlem .....	26
3.2.1.5. Gebelikte ve süt emzirme döneminde kullanım.....	27
3.2.2. H2 Antihistaminikler .....	27
3.2.3. Topikal Tedaviler.....	27
3.2.4. Sistemik Glukokortikoidler.....	28
3.2.5. Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA) .....	28
3.2.6. Spesifik Klinik Durumlarda Önerilen Diğer Tedaviler .....	29
3.2.6.1. Hipertansiyon ve ürtiker.....	29
3.2.6.2. Tiroid otoantikoları ve ürtiker.....	29
3.2.6.3. Gebelik-emzirme dönemi ve ürtiker .....	29
3.3. Kronik Ürtiker Tedavisinde Basamaklı Yaklaşım.....	30
3.3.1. Sistemik Steroidler ile Kısa Süreli Kontrol .....	30
3.3.2. Basamak I .....	30
3.3.3. Basamak II .....	31
3.3.4. Basamak III.....	32
3.3.5. Basamak IV.....	32
3.4. Semptomları Kontrol Altında Olan Hastaların Yönetimi.....	33
<b>4. DİRENÇLİ SEMPTOMLARI OLAN KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARIN</b> <b>TEDAVİSİ .....</b>	<b>34</b>
4.1. Anti-inflamatuar Ajanlar .....	34
4.1.1. Dapson .....	35
4.1.2. Sulfasalazin.....	35
4.1.3. Hidroksiklorokin.....	36
4.2. Omalizumab .....	36
4.2.1. Omalizumab Tedavisinin Etkinliği.....	36
4.2.2. Omalizumab Dozu .....	37
4.2.3. Yan Etki ve İzlem .....	38
4.2.4. Gebelikte Kullanım.....	38
4.3. İmmüsupresan İlaçlar .....	38
4.3.1. Kalsinörin İnhibitörleri .....	38
4.3.1.1. Siklosporin .....	38
4.3.1.2. Takrolimus .....	39

4.3.1.3. Sirolimus .....	39
4.3.2. Mikofenolat Mofetil.....	39
4.4. Diğer Tedaviler.....	40
4.4.1. İmmunglobulin.....	40
4.4.2. TNF İnhibitörleri.....	40
4.4.3. Kolşisin .....	40
4.4.4. Androjenler .....	40
4.4.5. Metotreksat .....	40
4.4.6. Siklofosfamid.....	41
4.4.7. Antifibrinolitikler ve Antikoagulanlar .....	41
4.4.8. Metilksantinler .....	41
4.5. İlaçsız Tedaviler .....	41
4.5.1. Fototerapi .....	41
4.5.2. Otohemoterapi .....	41
4.5.3. Plazmaferez.....	42
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	43
5.1. Omalizumab Uygulanması .....	44
5.2. Kronik Ürtiker Aktivitesinin Değerlendirilmesi .....	44
5.3. Etik Kurul .....	44
5.4. İstatistiksel Analiz .....	45
6. BULGULAR.....	46
7. TARTIŞMA .....	56
8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	64
9. KAYNAKLAR .....	67

## TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1:</b> Ürtiker sınıflaması.....	3
<b>Tablo 2:</b> Tanımlanabilir ürtiker nedenleri.....	8
<b>Tablo 3:</b> Anafilaksinin bulgu ve belirtileri.....	10
<b>Tablo 4:</b> Uyarılabilir ürtikerde deri testleri.....	18
<b>Tablo 5:</b> Kronik ürtikerli hastalarda pseudoallerjensiz diyet.....	24
<b>Tablo 6:</b> H1 antihistaminiklerin yan etkileri.....	27
<b>Tablo 7:</b> Ülkemizde bulunan pediatrik antihistaminikler.....	31
<b>Tablo 8:</b> Ürtiker aktivite skorlaması.....	44
<b>Tablo 9:</b> Çalışmadaki hastalarda ürtikere eşlik eden hastalıklar.....	47
<b>Tablo 10:</b> Anjioödem-depresyon ilişkisi.....	48
<b>Tablo 11:</b> Anjioödem-tiroid hastalığı ilişkisi.....	49
<b>Tablo 12:</b> Hastalara uygulanan omalizumab dozu.....	49
<b>Tablo 13:</b> Omalizumab tedavisi öncesi ve sonrasında ek ilaç kullanımının karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 14:</b> Omalizumab tedavisi uygulanan ürtiker tipleri.....	51
<b>Tablo 15:</b> Yıllara göre ilaç kullanım oranları.....	53
<b>Tablo 16:</b> Omalizumab tedavisinden fayda görmeye değişkenlerin etkisi .....	54

## ŞEKİL DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1:</b> Ürtikerde tanısal algoritma.....	20
<b>Şekil 2:</b> Ürtiker için önerilen tedavi algoritması.....	33
<b>Şekil 3:</b> Hastaların cinsiyet dağılım grafiği.....	46
<b>Şekil 4:</b> Ürtikerli hastalarda anjioödem oranı.....	48
<b>Şekil 5:</b> Hastaların omalizumab tedavisinden fayda görme oranları.....	51
<b>Şekil 6:</b> Ürtiker tiplerine göre omalizumabtan fayda gören hasta sayıları.....	52



## RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

**Resim 1:** Tipik ürtikeryal plakları olan bir hasta.....4

**Resim 2:** Birinci doz omalizumab uygulandıktan sonra ürtikeryal lezyonlarda alevlenme.....55





## KISALTMALAR

**ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim (Angiotensin Converting Enzyme)

**AHK:** Antihistaminik kombinasyonu

**ANA:** Antinükleer antikor

**Anti PAF:** Anti platelet aktive edici faktör

**BFT:** Böbrek fonksiyon testi

**CAPS:** Kriopirin ilişkili periyodik sendromlar (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes)

**CBC:** Tam kan sayımı (Complete Blood Count)

**Cm:** Santimetre

**COX-1:** Siklooksijenaz 1 (Cyclo-Oxygenase 1)

**CRP:** C reaktif protein

**DRESS:** Eozinofili ve sistemik reaksiyonla ilişkili ilaç reaksiyonu (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

**EAACI/GA2LEN/EDF:** Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi/Global Allerji ve Astım Avrupa Ağı/Avrupa Dermatoloji Forumu (European Academy of Allergy and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network/European Dermatology Forum)

**EBV:** Epstein-Barr virusü

**ESR:** Eritrosit Sedimantasyon Hızı (Erythrocyte Sedimentation Rate)

**FDA:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

**G6PD:** Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz

**H1-2:** Histamin 1 ve 2 reseptörleri

**HBV:** Hepatit B virusü

**HCV:** Hepatit C virusü

**HQ:** Hidroksikolorokin

**HSP:** Henoch-Schönlein purpurası

**HIV:** İnsan immün yetmezlik virusü (Human Immunodeficiency Virus)

**IgA:** İmmunglobulin A

**IgE:** İmmunglobulin E

**IgG:** İmmunglobulin G

**IgM:** İmmunglobulin M

**IL-6:** İnterlökin-6

**IVIG:** İntravenöz immunglobulin

**İJA:** İkinci jenerasyon antihistaminik

**J/cm<sup>2</sup>:** Joule/santimetre kare

**KCFT:** Karaciğer fonksiyon testleri

**Kg:** Kilogram

**LTRA:** Lökotrien reseptör antagonisti

**Mg:** Miligram

**MMP-9:** Matriks metalloproteinaz-9

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**NSAİİ:** Non steroidal anti-inflamatuar ilaç

**OTÖ-OÖ:** Omalizumab tedavisinden önce

**OTB-OB:** Omalizumab tedavisi ile birlikte

**OSDT:** Otolog serum deri testi

**PUPPP:** Gebeliğin kaşıntılı ürtikeryal papül ve plakları (Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy)

**PUVA:** Psoralen ultraviole A

**Rpm:** Santrifüj işlemindeki dakikadaki devir sayısı (Rotation Per Minute)

**SLE:** Sistemik lupus eritematozus

**TİT:** Tam idrar tetkiki

**TNF-alfa:** Tümör nekrozis faktör alfa

**TSH:** Tiroid stimulan hormon

**UVA:** Ultraviyole A

**ÜAS7:** 7 günlük ürtiker aktivite skoru

**dbUVB:** Dar bant ultraviyole B

**5-ASA:** 5-Asetil salisilik asit



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ürtiker veya kurdeşen dökme, genel popülasyonun yaklaşık % 20'sini etkileyen, sık görülen bir hastalıktır (1). Tipik ürtiker lezyonu son derece kaşıntılı, eritemli plaklardır. Ürtikere bazen derinin derin tabakalarının şişmesiyle karakterize olan anjioödem de eşlik edebilir. Olası tetikleyiciler; ilaç, çeşitli yiyecekler, böcek ısırığı, enfeksiyon olabileceği gibi, hastaların çoğunda herhangi bir neden bulunmamaktadır.

Ürtiker, özellikle kronik formlarında, hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkilemekte ve sosyo-ekonomik sorunlara yol açabilmektedir. Ürtikerli hastaların pek çoğunda neden saptanamasa da; hastada öncelikle, hastanın ürtikerini tetikleyebilecek herhangi bir neden varlığı araştırılmalıdır. Bir neden saptanırsa, o nedenin ekarte edilmeye çalışılması gerekir. Hastaların çoğunda neden saptanamadığı için genellikle daha çok tedavi üzerine yoğunlaşılır. Kronik ürtikerli hastaların çoğu, hastalıklarını kabullenmek istemediği için düzenli ilaç kullanmak istemez. Bu yüzden ilk amaç; hastalara, kronik ürtikerin diyabet, hipertansiyon gibi uzun süreli bir hastalık olduğunu ve uzun süre düzenli ilaç kullanmayı gerektirdiğini iyi bir şekilde anlatmaktır.

Kronik ürtiker çok uzun yıllardır bilinen bir hastalıktır. Bu yüzden pek çok ilaç bu hastalıkta denenmiş ve bu ilaçların bazıları bugün halen kullanılmakta iken, bazılarının ise kanıt düzeyi düşük ve etkinliği az olduğu için kullanılmamaktadır. Pek çok ilacın denendiği ancak ürtiker hastalarında bu ilaçların çoğunun istenen düzeyde etki etmediği görülmüş ve astım hastalarında kullanılan, IgE antikoru olan omalizumab tedavisinin, Faz II ve Faz III çalışmalarda (2,3,4) etkili olduğu görülmüştür. Sonraları ülkemizde ürtiker tanısı alan hastalarda, endikasyon dışı tedavi ajanı olarak kullanılmaya başlanan omalizumab, 2012 yılından itibaren Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde de kullanılmaya başlanmıştır. Faz III çalışmalarından sonra, Avrupa ve Amerika kılavuzlarında tedavi basamaklarında yerini aldıktan sonra, FDA tarafından ürtiker tanısında kullanımı onaylanmış (Mart 2014) ve sonrasında Türkiye'de de 300 mg/4 hafta dozunda endikasyon (Ağustos 2014) almıştır. Ancak her hastada 300 mg/4 hafta dozu uygun olmamakta, kimisinde daha sık aralıklar gerekmekte, kimisinde ise bu zaman aralığı açılabilir.

Kronik ürtiker tedavisinde yol gösterici bir yaklaşım geliştirebilmek amacıyla Ağustos 2016'da Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu yayınlandı (5). Bu kılavuza göre, kronik ürtikerde, tedaviye standart dozda ikinci kuşak H1 antihistaminik ile başlanılır, 1-2 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa mevcut antihistaminik dozu 4 katına kadar arttırılır. 1-2 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa, son kullanılan dozda, başka bir antihistaminik geçilir. 1-2 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa, tedaviye omalizumab eklenir. 24 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa, omalizumab dozu arttırılabilir, siklosporine geçiş yapılır veya mevcut tedaviye eklenir. 12 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa, diğer ajanlar denenebilir. Atak sırasında 10 günü geçmeyecek şekilde 0.5-1 mg/kg prednizolon veya eşdeğerinde sistemik steroid verilebilir.

Biz de 2012 yılından itibaren polikliniğimize başvuran kronik ürtikerli hastalarda, öncelikle antihistaminik tedavisi, hasta fayda görmeyince 4 kat antihistaminik tedavisi, hasta yine fayda görmeyince başka bir antihistaminik geçiş ve hasta bundan da fayda görmeyince, omalizumab tedavisine başladık. Hastalara kılavuzlarda önerildiği gibi 300 mg/4 hafta dozunda omalizumab başladık, ancak sonrasında her hasta için farklı doz şemaları yani farklı dozda ilaç ihtiyacı oluştuğunu gördük. Hastaların çoğunda 300 mg/4 hafta tedavisi yeterli olurken, kimisinde 6 haftada bir omalizumab tedavisine çıkılabildi. Bazı hastalarda ise 300 mg omalizumab tedavisi sonrası, 3 hafta şikayetsiz dönem, son bir hafta şikayetli dönem olduğu görülünce Sağlık Bakanlığı'ndan endikasyon dışı tedavi onayı alınarak omalizumab 300 mg/3 hafta kullanıldı. Yine bazı hastalarda omalizumab tedavisine 1 yıl kadar ara verilebilirken, en fazla 10 hafta ara verilebilen, 4 yıldır takipli hasta olduğu da görüldü.

Bu çalışmada ürtiker tanımı, sınıflaması, epidemiyolojisi, etiyolojide yer alabilen tetikleyiciler, tedavide kullanılan ajanlar, etki mekanizmaları ve yararları anlatılacaktır. Sonrasında polikliniğimize Aralık 2012 – Kasım 2016 tarihleri arasında başvuran, kronik ürtiker tanılı, omalizumab kullandığımız hastaların Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) ile ilaçtan fayda görme oranları, ilacı kullanım sıklıkları, ilaca ne kadar ara verebildikleri ve bu bilgilerin mevcut literatürle karşılaştırılması yapıp; son olarak ilacın etkinliğinin tartışılması planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ürtiker Tanımı

Ürtiker, kaşıntılı ve ödemli papül/plaklarla "ürtika", derin dermis veya subkutis tutulumuna bağlı anjioödem ile ya da her ikisinin birden gelişimiyle kendini gösteren bir hastalıktır (6). Lezyonlar 6 haftadan kısa süreliyse akut ürtiker olarak adlandırılır. 6 haftadan uzun süren, haftada 2'den fazla atak olduğu zaman kronik ürtiker olarak kabul edilir. Altı haftadan uzun süren, ancak haftada 2'den daha az atak gelişen durumlar için 'epizodik kronik ürtiker' tanımı kullanılabilir (7).

### 2.2. Ürtiker Sınıflaması

Hastalığın endojen yönünün ağırlığını vurgulamak ve tanımsal birlik sağlamak için 'kronik idiopatik ürtiker' ve 'kronik ürtiker' tanımlarının yerine 'kronik spontan ürtiker' tanımı önerilmiştir. Belirlenebilir uyarıcılar varlığında çıkan ürtikerler 'uyarılabılır ürtiker' olarak adlandırılır (5). (Tablo 1)

**Tablo 1:** Ürtiker Sınıflaması

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

### 2.3. Epidemiyoloji

Ürtiker popülasyonun %20'sini, hayatlarının bazı zamanlarında etkiler (1). Kronik ürtiker genel popülasyonun %1'ini etkiler (8). Çocuklarda ve erişkinlerde kronik ürtiker gelişebilmekle birlikte; erişkinlerde daha sıktır. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülür (9) ve genellikle hayatın 3. ve 4. dekadında başlar (10).

### 2.4. Klinik Özellikler

Ürtikeryal lezyonlar; deriden kabarık, sınırları belirgin, genellikle santral solgunluğun eşlik ettiği eritemli plaklardır (Resim 1). Lezyonlar yuvarlak, oval, serpijinöz şekilli olabilirken; lezyonların boyutları bir santimetre ve bir santimetreden çok daha büyük olabilmektedir. Genellikle çok şiddetli kaşıntı eşlik eder ve kaşıntı iş, okul hayatını ve uykuyu kötü etkileyebilir. Semptomlar en fazla gece şiddetlenir.

**Resim 1:** Tipik ürtikeryal plakları olan bir hasta



Lezyonlar dakikalar-saatler içinde ortaya çıkıp 24 saat içinde deri üzerinde rezidüel ekimotik lezyon bırakmadan kaybolur. Lezyonlar ağrılı değildir; eğer ağrı ve rezidüel yanma hissi varsa, ürtikerden ziyade ürtikeryal vaskülitten şüphelenilmelidir.

Vücudun herhangi bir alanı etkilenebilmekle birlikte, elbise baskısı altında kalan alanlar (kemer altı deri bölgesi gibi) ve sürtünme yerleri (aksilla gibi) daha dramatik olarak etkilenebilmektedir.

Ürtiker ile ilgili anjioödem genellikle yüz, dudaklar, ekstremiteler ve/veya genital bölgeleri etkiler. Eğer ürtikersiz anjioödem varsa, ilaçla indüklenen anjioödem (örneğin ACE inhibitörleri), idiopatik anjioödem ile herediter ve akkiz C1 inhibitör eksikliğine bağlı anjioödem de gözden geçirmekte fayda vardır (11).

Anjioödemde bulgular, ürtikere göre daha geç (72 saate kadar) kaybolur (12). Hastaların yarısında sadece ürtiker görülürken, %40'ında ürtiker ve anjioödem beraber, %10'unda ise anjioödem tek başına bulunur (13).

Kronik ürtikerli hastaların %80-90'ında ürtikere neden olan alerjik neden saptanamaz (14). Kronik ürtiker genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır.

## **2.5. Patogenez Teorileri**

Ürtiker patogenezindeki teorilerin hiçbirisi tamamen kabul edilmemekle birlikte; özellikle otoimmün teori, histamin saldırgan faktörleri içeren teori, hücrenel defekt teorisi ürtiker patogenezinde en çok üzerinde düşünölen ve geliştirilen teorilerdir (5).

### **2.5.1. Otoimmün Teori**

Bu teonin temeli, kronik ürtikerli hastalarda daha sık olarak tiroid disfonksiyonu görölməsi ve daha fazla oranda tiroid otoantikoru görölmesine dayanmaktadır (15). Araştırılan otoantikorlar ve diğer serum faktörleri, kütanöz mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını arttırabilir. Otoimmün bir durumun eşlik edebildiği ürtikerler kronik otoimmün ürtiker olarak da adlandırılmaktadır.

#### **2.5.1.1. Otolog serum deri testi**

1980'li yıllarda otolog serum deri testinin (OSDT) tanımlanması ile kronik ürtikerin otoimmün bir hastalık olabileceği yönünde araştırmalar başladı. OSDT; insan serumundaki mast hücre aktivasyonunu indükleyen maddelerin in vivo elde edilmesine dayanır. 3-7 gün süreyle antihistaminik kullanmayan hastanın, kendi serumu intradermal olarak hastaya enjekte edilir. 30 dakika içinde enjeksiyon yerinde ödem ve/veya eritem olması ile test pozitif kabul edilir (16).

OSDT pozitifliği kronik ürtikerli hastalara özgün bir durum değildir. Yapılan bir çalışmada kronik ürtikerli hastaların %53'ünde, non-allerjik astım/rinitli hastaların %20'sinde, sağlıklı kontrollerin %56'sında pozitif OSDT olduğu görölmüşür (17). Kronik ürtiker remisyona girse bile OSDT pozitifliği devam edebilmektedir. OSDT'nin pozitif olmasının tedavinin prognozu hakkında yönlendirici olabildiğine dair kanıt bulunmamaktadır (18).

#### **2.5.1.2. Otoantikorlar**

Kronik ürtikerli ve pozitif otolog serum testli hastalardan toplanan serumların, kontrol bireylerden alınan bazofillerden in vitro olarak histamin salınımına neden



olabildiği görülmüştür (19). Yapılan çalışmalarda ürtikere yönelik iki otoantikör tanımlanmıştır.

- IgE'nin alfa subünitine karşı olan insan IgG molekülü
- IgE'nin Fc kısmına karşı olan insan IgG molekülü

Kronik ürtikerli hastaların %30-50'sinde bu otoantikörlerin bulunduğu gösterilmiştir (20). Bu otoantikörler histamin salınımını tetikleyebilirler. Ancak OSDT'ne benzer olarak bu otoantikörler kronik ürtikerli hastalara spesifik değildir; sağlıklı bireylerde de bulunabileceği gibi, pemfigus vulgaris, SLE, dermatomyozit gibi diğer otoimmün hastalığı olan kişilerde de bulunabilir. Otoantikörlerin düzeyi hastalığın klinik aktivitesi ile ilgili değildir ve otoantikörlerin olmasının tedaviyi zorlaştırdığına dair kanıt bulunmamaktadır (21).

### **2.5.2. Diğer Serum ve Plazma Faktörlerini İçeren Teoriler**

Plazma veya serumdaki bazı faktörlerin mast hücrelerini veya bazofilleri direk veya indirek olarak aktive ederek kronik ürtiker patogenezinde rol oynayabilecekleri düşünülmektedir; fakat bu faktörlerin hiçbirisi pozitif OSDT için esansiyel değildir ve bu faktörlerin neden sadece derideki mast hücrelerini etkiledikleri açık değildir.

- Kronik ürtikerli hastalardan hazırlanan serum; IgE reseptörü eksik olan değişik mast hücre grupları ile inkube edildiği zaman, mast hücre degranülasyonuna sebep olabilir (22). Aktive mast hücre kültürlerinden hazırlanan süpernatantlar, endotelial hücre permeabilitesini arttırabilirler.
- Kronik ürtikerli hastaların çoğunun anti-IgE tedavisinden fayda görmesi; patogeneizde bilinmeyen bir antijene karşı oluşan anormal IgE'nin mast hücre ve bazofilleri aktive ettiğini düşündürmektedir.
- Bazı kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda, trombin gibi platelet kaynaklı pıhtılaşma faktörlerinin anormal veya fazla üretiminin olduğu görülmüştür (23). Trombin, mast hücre ve bazofilleri aktive edebilir; kan damarı permeabilitesini arttırabilir (24). Trombin ayrıca kronik ürtikerli hastalarda IgG bağımlı histamin salınımını arttıran C5a üretimini de arttırabilir (25).
- Pıhtılaşma kaskadının ekstrinsik yolağının aktive olduğu kronik ürtikerli hastalarda varfarin, heparin ve traneksamik asit gibi antikoagulan ajanlar etkili olabilir (26,27,28).

### **2.5.3. Hücresel Defekt Teorisi**

Hücresel defekt teorisi, mast hücreleri veya bazofillerin sinyalizasyon ve fonksiyonlarında hücresel reseptör düzeyinde farklılıklara bağlı olarak kronik ürtikere neden olabileceğine dayanmaktadır.

- Kronik ürtikerli hastaların lezyonsuz deride mast hücre sayıları normaldir; ancak kodein gibi non-immunolojik mast hücre degranulasyonuna sebep olan bir ajanla aktive olduklarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla histamin salgırlar (29).
- Kronik ürtikerli hastaların periferik kanlarında bazofil sayısı düşüktür, tedaviye dirençli hastalarda daha da düşük olduğu görülmüştür. Bu durum bazofillerin deriye göçüne bağlı olabilir (30).

### **2.5.4. Diğer Teoriler**

Enfeksiyöz ajanlar ile yiyecek ve yiyecek katkı maddeleri teorileri kronik ürtiker patogeneğinde kanıt düzeyleri anektodaldır.

#### **2.5.4.1. Enfeksiyöz ajanlar**

Helikobakter pilori, hepatit A, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarına bağlı kronik ürtiker oluşumuna dair vaka raporları ve çelişkili seriler vardır (21).

#### **2.5.4.2. Yiyecek ve yiyecek katkı maddeleri**

Yiyecek ve yiyecek katkı maddeleri nadiren kronik ürtikere neden olur. Ancak erişkin hastaların yaklaşık yarısında ürtiker atakları ile yiyecekler arasında bir ilişki olduğuna dair algı oluşur. Hastaların bu şüpheleri, diyet değişikliklerinde kronik ürtiker semptomlarının geçici fluktuasyon göstermesinden kaynaklanmaktadır. Alkol ve baharatlı yiyecekler, vazodilatör etkilerine bağlı olarak histamin salınımını arttırabilirler. Ancak kronik ürtiker semptomları remisyonunda olduğu zaman, aynı hastaların aynı yiyecekleri semptomsuz olarak yiyebildikleri görülmüştür (21).

### **2.6. Etiyoloji**

Hastaların çoğunda spesifik neden saptanamamaktadır. Kronik ürtikerle karşılaştırıldığında akut ürtikerde daha fazla etiyolojik faktör tanımlanabilir. Farklı etiyolojilerde, değişik mekanizmalarla mast hücreleri aktive olabilmektedir. Ürtikeri tetikleyebilen veya alevlenmesine neden olabilen nedenler Tablo 2’de özetlenmiştir (11).

**Tablo 2:** Tanımlanabilir Ürtiker nedenleri

<b>Enfeksiyonlar</b>	<b>IgE aracılı alerjik reaksiyonlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Viral</li><li>• Parazitik</li><li>• Bakteriyel</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İlaçlar</li><li>• Böcekler</li><li>• Sokulma (Yaban arısı, arı, eşek arısı, ateş karıncaları)</li><li>• Isırma (Triatoma-tahtakurusu-)</li><li>• Yiyecekler</li><li>• Kan ürünleri (Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonları)</li><li>• Lateks (Kontakt veya inhaler)</li><li>• Kontakt allerjenler (Hayvan salgıları, çiğ yiyecekler)</li><li>• Aeroallerjenler</li><li>• Yiyecek katkı maddeleri</li><li>• Direkt mast hücre aktivasyonu</li><li>• Narkotikler/ Opiatlar</li><li>• Kas gevşeticiler (Süksinil-kolin gibi)</li><li>• Radyokontrast ajanlar</li><li>• Vankomisin</li></ul>
<b>Fiziksel stimulus</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dermografizm</li><li>• Gecikmiş basınç</li><li>• Soğuk</li><li>• Kolinerjik</li><li>• Vibratör</li><li>• Akuajenik</li><li>• Solar</li><li>• Egzersiz</li></ul>	
<b>Çok yönlü mekanizmalar</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar</li><li>• Serum hastalığı</li><li>• Transfüzyon reaksiyonları (IgE aracılı olmayanlar)</li><li>• Hormon ile ilişkili (Progesteron)</li><li>• Isırgan otu değmesi</li></ul>	

## 2.6.1. Enfeksiyonlar

### 2.6.1.1. Viral ve bakteriyel

Özellikle çocuklarda viral veya bakteriyel enfeksiyonları takiben akut ürtiker gelişebilir. Bazı pediatrik serilerde akut ürtiker vakalarının %80'den fazlasının nedeni enfeksiyonlarla ilişkilidir (31,32,33). Tam olarak patogenez açıklanamasa da; immün aktivasyon, kompleman aktivasyonu ve immün kompleks formasyonu önerilen mekanizmalardır. Yapılan çalışmalarda viral ve bakteriyel enfeksiyon geçiren çocukların çoğu, eş zamanlı olarak antibiyotik de kullanmaktadır; bu yüzden ürtikeri enfeksiyonun mu, ilacın mı ya da ikisinin kombinasyonunun mu tetiklediği açık değildir.

Hepatit A ve B enfeksiyonunun, daha az sıklıkta da hepatit C enfeksiyonunun preikterik fazında ürtiker görülebilir (34). Ürtiker HIV enfeksiyonunun başlangıç bulgusu olabilir (35).

Kronik ürtikerde enfeksiyonların, hastalığın seyrinde tetikleyici ve alevlendirici olarak rol oynadığı düşünülmektedir (36). Helikobakter pilori enfeksiyonunun kronik ürtiker oluşumu için risk faktörü olabileceği vurgulanmış (37); bakteri yoğunluğu ve gastrik enflamasyonun ürtiker şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (36).

#### **2.6.1.2. Parazitik enfeksiyonlar**

Genellikle akut, kendini sınırlayan, eozinofil baskın ürtikere neden olur. Ancylostoma, Strongyloides, Filaria, Echinococcus, Trichinella, Toxocara, Fasciola, Schistosoma mansoni ve Blastocystis hominis enfeksiyonlarıyla ürtiker ilişkilidir. Periferik kan eozinofilisi olan endemik bölgelere seyahat etmiş hastalarda dışkı incelemesi önerilmelidir. Ayrıca suşi yenmesi ile doğrudan alınan Anisakis simpleks ürtikere neden olabilir (38).

#### **2.6.2. IgE Aracılı Allerjik Reaksiyonlar**

Sorumlu allerjenle teması takiben dakikalar ile 2 saat arasında oluşan IgE aracılı Tip 1 allerjik reaksiyon ile oluşan ürtikeryal lezyonlardır. Allerjik reaksiyonlar deriyle sınırlı olabileceği gibi, sistemik allerjik reaksiyonun bir parçası da olabilir (11). (Tablo 3)

##### **2.6.2.1. İlaçlar**

Neredeyse tüm antibiyotiklerde bildirilmesine rağmen özellikle beta laktam grubu antibiyotikler IgE aracılı ürtikere neden olabilir.

##### **2.6.2.2. Böcek ısırıkları ve sokmaları**

Hymenoptera (arı, eşek arısı, yaban arısı, ateş karıncaları) ve Triatoma ailelerinden böceklerin sokmaları gerçek ürtikeryal lezyonlara neden olabilir. Tahtakurusu, pire ve akarlar; özellikle alt ekstremitelere, haftalar içinde resolve olan papüler ürtikeryal lezyonlara neden olur.

##### **2.6.2.3. Lateks**

Latekse mesleki, dental ve cerrahi olarak maruz kalma, duyarlı bireylerde anjioödem, astım ve anaflaksiye yol açabilir. Lateks kondom kullanımına bağlı, penil ve akut vajinit benzeri vulvar/vajinal ürtiker ve anjioödem görülebilir.

#### 2.6.2.4. Yiyecekler ve yiyecek katkı maddeleri

Yiyeceklere bağlı alerjik reaksiyonlar tipik olarak yiyecek alımından 30 dakika kadar sonra ¼rtikeryal lezyonlara neden olabilir. S¼t, yumurta, yer fıstığı, fındık, soya ve buğday ¼ocuklarda en sık jeneralize ¼rtikere neden olabilen yiyeceklerdir. Erişkinlerde balık, kabuklu deniz ¼r¼nleri, fındık ve yer fıstığı en sık saptanan alerjenlerdir. Ticari olarak hazırlanan sentetik katkı maddeleriyle karşılaştırıldığında; doğal yiyecek katkı maddelerinin daha sık ¼rtikeryal reaksiyonlara neden olabildiği s¼ylenebilir.

**Tablo 3:** Anafilaksinin bulgu ve belirtileri

<b>Deri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sıcaklık hissetme, flushing, kaşıntı, ¼rtiker, anjioodem, erekte¼r pili kaslarının kasılması</li></ul>
<b>Oral</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dudak, dil ve damağın kaşıntısı veya karıncalanması</li><li>• Dudak, dil ve uvulanın ¼demi, metalik tat</li></ul>
<b>Solunum sistemi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Burun- Kaşıntı, konjesyon, rinore, hapşıрма</li><li>• Larenks- Boğazda kaşıntı ve nefes darlığı, disfoni, ses kısıklığı, stridor</li><li>• Alt solunum yolu- Dispne, g¼ę¼s sıkışması, ¼ks¼r¼k, wheezing ve siyanoz</li></ul>
<b>Gastrointestinal</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare ve disfaji</li></ul>
<b>Kardiyovask¼ler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zayıflık ve sersemlik hissi, senkop, değişken mental durum, g¼ę¼s ağrısı, ¼arpıntı, taşıkardi, bradikardi veya disritmi, hipotansiyon, duyma azlığı, ¼riner ve fekal inkontinans ve kardiyak arrest</li></ul>
<b>N¼rolojik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anksiyete, kaygı, ¼l¼m korkusu hissi, n¼bet ge¼irme, baş ağrısı ve konfüzyon, ¼ocuklarda ani davranışsal değişiklikler (ağlamak, irritabl olmak, oyunu kesmek)</li></ul>
<b>Ok¼ler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Periorbital kaşıntı, eritem ve ¼dem, g¼zyaşı akması, konjonktival eritem</li></ul>
<b>Diğer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kadınlarda uterin kramplar</li></ul>

### **2.6.2.5. Allerjenlerle kontakt**

Bitki ürünleri, resinler, çiğ sebze ve meyveler, çiğ deniz yiyecekleri gibi allerjenlerle temas ürtikere neden olabilir. Deterjan, sabun ve losyonlar ürtikerden çok kontakt dermatite neden olur.

### **2.6.2.6. Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonları**

Transfüzyon sonucu IgE aracılı, kompleman aracılı ve diğer immunolojik mekanizmalar aracılı ürtikeryal lezyonlar oluşabilir.

### **2.6.3. Direk Mast Hücre Aktivasyonu**

Belirli ilaçlar, yiyecekler ve bitkiler IgE aracılı olmadan direk mast hücre degranulasyonuna neden olabilir.

#### **2.6.3.1. Narkotikler**

Kodein ve morfin gibi opiat analjezikler direk mast hücre aktivasyonuna neden olurlar.

#### **2.6.3.2. Kas gevşeticiler**

Atraküryum, vekuronyum, süksinil-kolin ve kürar gibi anesteziik kas gevşeticiler IgE aracılı anaflaksiye yol açabildiği gibi direk mast hücre aktivasyonu da yapabilirler.

#### **2.6.3.3. Vankomisin**

Vankomisin hızlı infüzyonu diffüz eritem, flushing ve bazen eşlik edebilen ürtiker ile kendini gösteren 'Red Men Sendromu' olarak ortaya çıkabilir.

#### **2.6.3.4. Radyokontrast ajanlar**

Radyokontrast olarak verilen ilaçlar da ürtiker ve anjioödem ile ilişkili olabilir.

#### **2.6.3.5. Belirli yiyecekler**

Domates, çilek gibi bazı yiyecekler genellikle çocuklarda, non-immunolojik mekanizmalarla, jeneralize ürtiker veya kontakt ürtikere neden olabilirler. Bu yiyeceklere bağlı IgE aracılı lezyonlar da ortaya çıkabilir.

#### **2.6.3.6. Isırgan otu**

Isırgan otu (*Urtica dioica*) Avrupa, Amerika ve Afrika'nın bazı bölümlerinde sık rastlanan; bitkinin deriye teması ile birlikte deride hassaslaşma ve kabarıklık oluşturan bir bitkidir. Bu semptomlar bitkinin kendisinin histamin salgılatmasına bağlı olabilir.

## **2.6.4. Non Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar**

### **2.6.4.1. Pseudoallerjik mekanizma**

NSAİİ'lar bazı bireylerde büyük olasılıkla arasıdonik asit metabolizmasındaki anormalliklere bağlı olarak lezyon oluştururlar. Bu mekanizma non-immunolojik olduğu için pseudoallerjik reaksiyon olarak da adlandırılır. NSAİİ'lara bağlı pseudoallerji genellikle aspirin, ibuprofen gibi siklooksijenaz-1'i (COX-1) güçlü inhibe eden ilaçlarla birlikte görülürken, zayıf inhibe eden NSAİİ'larla daha nadir görülür. Hastalar genellikle asetaminofen ve selektif COX-2 inhibitörlerini daha kolay tolere ederler.

### **2.6.4.2. Allerjik mekanizma**

Herhangi bir NSAİİ; allerjik olarak da immunolojik mekanizma ile ürtikere neden olabilir.

## **2.6.5. Sık Rastlanmayan Nedenler**

### **2.6.5.1. Fiziksel stimulus**

Fiziksel ürtikeryal sendromlar; soğuğa maruz kalma, vücut ısısında ani değişiklik, derinin basınca ve vibrasyona maruz kalması, egzersiz ile güneş ışığı maruziyetine bağlı olarak tetiklenebilirler.

### **2.6.5.2. Serum hastalığı**

Serum hastalığı veya serum hastalığı benzeri reaksiyonlar; ekzojen protein veya ilaçlara karşı oluşan; ateş, poliartralji, poliartrit ve/veya lenfadenopatinin eşlik edebildiği ürtikeryal lezyonlarla karakterizedir. Tipik olarak neden olan ilacın alınından 1-3 hafta sonra gelişir. Proteinüri, ödem ve abdominal ağrı eşlik edebilir.

### **2.6.5.3. Progesteron ile ilişkili ürtiker**

Progesteron içeren oral kontraseptiflere, hormon replasman tedavilerine bağlı veya endojen progesteron ile ilişkili siklik ürtiker gibi ürtiker vakaları nadirdir ve otoimmün progesteron dermatiti olarak isimlendirilir. Lezyonlar genellikle menstruel siklusun ikinci yarısında ortaya çıkar ve menstruasyon ile birlikte kaybolurlar (39,40).

### **2.6.5.4. Stres**

Fiziksel ve psikiyatrik olarak stresli olunan zamanlarda ürtiker semptomlarının daha ağır geçtiğine dair yayınlar (41) olduğu gibi, stresin etkisinin olmadığını düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır (42).

## **2.7. Ürtikeryal Semptomları Bulunan Sistemik Hastalıklar**

Sistemik hastalıklarla ilişkili ürtikerler genellikle rekürren, kalıcı ve tedaviye dirençlidir.

### **2.7.1. Ürtikeryal Vaskülit**

Ürtikeryal lezyonlar ağrılı ve 24 saatten uzun sürüyorsa; lezyonlar resolve olduktan sonra yerinde purpura, ekimoz veya hiperpigmentasyon bırakıyorsa ürtikeryal vaskülitte şüphelenilir. Beraberinde ateş, artralji, artrit, kilo değişiklikleri, kemik ağrısı ve lenfadenopati eşlik edebilir. Ürtikeryal vaskülit; diğer bir kutanöz hastalığın veya sistemik hastalığın habercisi olabileceği gibi; romatolojik bir hastalığın bir parçası ya da nadiren bir malignensinin deri lezyonu olarak da ortaya çıkabilir.

### **2.7.2. Mastositoz**

Mastositoz ve mast hücre hastalıkları; değişik allerjenlere karşı allerjik reaksiyon ve anafaksi gösteren hastalarda görülen nadir bir durumdur. Karakteristik deri bulguları tanıda yardımcıdır.

### **2.7.3. SLE, Romatoid Artrit, Sjögren Sendromu, Çölyak Hastalığı, Otoimmün Tiroid Hastalıkları ve Diğer Otoimmün Hastalıklar**

Ürtiker, otoimmün hastalığı olan bireylerde zaman zaman sporodik olarak ortaya çıkabilir (43). Bu durum kompleman reseptörü aracılığıyla direk mast hücre aktivasyonuna veya anaflaktoid degranulasyon ile sonuçlanan otoantikor jenerasyonuna bağlı olabilir. Hastada otoimmün bir hastalığı telkin eden bir bulgu yoksa akut ürtikeri olan hastalarda bu hastalıkları araştırmak gerekli değildir.

Bir çalışmada kronik ürtikerli hastaların %9,8'inde hipotiroidizm (kontrol grubunda %0,6), %2,6'sında hipertiroidizm (kontrol grubunda %0,5) olduğu görülmüştür (43). Genel popülasyonla (%5-10) karşılaştırıldığında tiroid otoantikorlarının (özellikle tiroid peroksidaz ve antimikrozomal antikorlar) kronik ürtikerli hastalarda daha sık (%12-30) olduğu gösterilmiştir (44). Ancak tiroid otoantikor pozitifliği bulunan hastaların çoğunluğunun normal tiroid fonksiyonlarına sahip olduğu görülmüştür. Normal tiroid fonksiyonlu kronik ürtikerli hastalarda otoantikorların rolü tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak tiroid otoantikorlu hastalarda hipo-hipertiroidizm olmasa bile, hastaların standart ürtiker tedavilerine dirençli oldukları görülmüştür (45).



#### **2.7.4. Kütanöz Küçük Damar Vaskülitleri**

Bazı kütanöz küçük damar vaskülitlerinin erken evrelerindeki lezyonlar ürtikeryal lezyonlara benzeyebilir. Bu lezyonlar 24 saatten uzun sürüyorsa, ağrılı ve yangı hissi varsa, ayrıca ateş gibi sistemik bir semptom eşlik ediyorsa vaskülitten şüphelenilmelidir.

##### **2.7.4.1. Ürtikeryal vaskülit**

2.7.1. başlıklı yazıda anlatıldı.

##### **2.7.4.2. Henoch-Schönlein purpurası (IgA vaskülit)**

Genellikle alt ekstremitelere lokalize, purpurik lezyonlarla karakterize sistemik bir vaskülitir. Deri lezyonları başlangıçta ürtikeryal olabilir. Beraberinde artralji, abdominal ağrı ve böbrek tutulumunun olması HSP'yi ayırıcı tanıda akla getirmelidir.

##### **2.7.4.3. Sistemik lupus eritematozus**

SLE'li hastalarda ürtikeryal lezyonlar gelişip; sonrasında vaskülitik patern kazanabilir. Bu lezyonlardan alınacak biyopsi vaskülitik özellik gösterir.

#### **2.7.5. Kriyoglobulinemi**

Kriyoglobulinemi, hepatit B veya C enfeksiyonuna bağlı olarak, daha çok kalça ve alt ekstremitelerde soğukla indüklenen ürtikeryal veya vaskülitik lezyonlara neden olur.

#### **2.7.6. Malignansiler**

Ürtiker özellikle IgM ve bazen IgG paraproteinemileri ile birliktelik gösterebilmekle beraber diğer malignansilere de eşlik edebilir. Bu durum kompleman bağımlı yollardan gerçekleşebilir. Bu tür vakalarda ürtiker kalıcı ve kroniktir.

#### **2.7.7. Schnitzler Sendromu**

Ateş, kilo kaybı, kemik ağrısı, adenopati, ürtiker ve monoklonal gamapati (IgM veya IgG gamapatisi) birlikteliği Schnitzler Sendromu olarak tanımlanır. Ürtiker büyük olasılıkla dolaşan immun komplekslere ve kompleman aktivasyonuna bağlıdır.

#### **2.7.8. Hipereozinofilik Sendrom**

Eozinofiller kalıcı olarak fazla üretilir ve dokuları infiltre ederek zarar verirler. Rekürren ürtiker oluşabileceği gibi anjioödem veya eritroderma daha karakteristiktir. Tanı; kan eozinofil düzeyinin >1500/mikrolitre olması, eozinofil yüksekliğine bağlı

organ hasarı semptom ve bulgularının olması, eozinofiliye sebep olabilecek parazitik enfeksiyon veya allerjik hastalık olmaması ile konur.

### **2.7.9. Kriopirin İlişkili Periyodik Sendromlar (CAPS)**

#### **2.7.9.1. Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom**

Periyodik ateş, ürtiker, lökositoz, konjunktivit ve soğuğa maruziyet sonrası kas ve deri hassasiyeti ile karakterizedir. Semptomların başlangıcı vakaların çoğunda infant dönemindedir.

#### **2.7.9.2. Muckle-Wells Sendromu**

Kriopirin mutasyonu ile ilişkili periyodik ürtikeryal erupsiyonları içerir. Hastaların fenotipi ailesel soğuk otoinflamatuvar sendromlu hastalara benzemekle birlikte, hastalar soğuğa hassas değildirler. Sensorionöral işitme kaybı ve artrit eşlik edebilir, amiloidoza progresyon gösterebilir (21).

### **2.8. Tanı**

Ürtikerde tanı; fizik muayene ile karakteristik deri lezyonlarının hastada görülmesi ve detaylı hikaye ile konur.

#### **2.8.1. Klinik Hikaye**

- Hastada jeneralize allerjik reaksiyon veya anaflaksin diğer bulgularının olup olmadığı sorgulanmalıdır. Bu sorular anaflaksi için hekimi uyaracak olan nefes darlığı veya zor nefes alma, boğuk ses, bulantı, kusma, abdominal kramp ve bayılma hissini içermelidir.
- Geçmişte ürtiker lezyonu olup olmadığı da hastadan alınacak anamnezde önemlidir. Bazı çocuklar enfeksiyonlara bağlı olarak tekrarlayan akut ürtiker geliştirebilir. Erişkinlerde tekrarlayan NSAİİ alımına bağlı tekrarlayan ürtiker lezyonları oluşabilir. Hastaların ek bir allerjik hastalığı olup olmadığı da anamnezde bulunması gereken bir bilgidir.
- Açıklanamayan ateş, kilo kaybı, artralji, artrit ve kemik ağrısı, eşlik edebilecek sistemik bir hastalığın bulgusu olabilir.
- Hastada etiyojolojiye yönelik olarak viral veya bakteriyel bir enfeksiyon geçirip geçirmediği; herhangi bir ilaç alıp almadığı, hastanın yediği yiyecekler, egzersiz yapıp yapmadığı, böcek teması, yakın zamanda seyahat öyküsü ve seksüel anamnez de sorgulanmalıdır.

### 2.8.2. Fizik Muayene

Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde kızarıklık olarak görülebilir ve palpasyonla kabarıklığı belirlenebilir. Eğer muayene esnasında hastanın lezyonu yoksa ürtikerli bir hastanın lezyonunun fotoğrafı hastaya gösterilerek kendi lezyonunun fotoğraftaki lezyona benzeyip benzemediği sorgulanabilir, ancak yine de kesin tanı için lezyonları görmek gerekir.

Eğer hasta veya hekim, lezyonların 24 saatten kısa süreli olup olmadığından emin değilse; lezyonlar kalem ile çizilip; rezolusyon zamanı not edilebilir.

### 2.8.3. Laboratuvar

- Hastanın anamnezinde ve fizik muayenesinde altta yatan bir hastalığa dair bulgu yoksa akut ürtikerde Avrupa, İngiliz ve Türk kılavuzları laboratuvar çalışmalarını gerekli görmemektedir (5,46,47,48). Amerikan kılavuzu ise ürtiker lezyonlarının kalıcı olabileceği düşünülen hastalarda bazı tetkiklerin yapılabileceğini önermektedir (49). Bu tetkikler hemogram, BFT, KCFT ve ESR olarak belirtilmektedir. Etiyolojide şüphelenilen spesifik bir neden saptanırsa ona yönelik laboratuvar incelemesi yapılabilir.
- Kronik ürtikerli 6462 hastayı içeren 29 çalışmaya yönelik yapılan bir analizde, hastaların sadece %1,6'sında sebep olabilecek potansiyel bir iç hastalık olduğu görülmüş (50) ve yapılan test sayısı ile altta yatabilecek hastalığın tanımlanabilmesi arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Kılavuzlar kronik ürtikerde sistemik hastalık araştırmak için sınırlı tetkikler (hemogram, CRP veya ESR, TSH) yapılmasını önermektedir (50,51). Hemogramda eozinofili görülmesi, atopik bir hastalığın veya parazitik bir enfeksiyonun habercisi olabilir. CRP ve ESR testleri kronik ürtikerli hastaların çoğunluğunda normaldir. CRP ve ESR'deki anlamlı yükselmeler; otoimmün, romatolojik, enfeksiyöz veya neoplastik hastalıkları daha ileri araştırmaya yönlendirir. CRP veya ESR'de yükseklik varsa ANA, kriyoglobulinler, hepatit B ve C serolojileri ve serum protein elektroforezi istenebilir. Bazı klinisyenler rutin olarak tiroid otoantikörlerini kronik ürtikerli hastalarda isterken, çoğunlukla önerilen TSH'si anormal olan hastalarda bu tetkikleri görmektir (52). Kronik ürtikerli çocuklarda otoimmün tiroid hastalıkları nadirdir (53).

#### **2.8.4. Allerji Testleri**

Semptomlar ortaya çıkmadan kısa süre önce spesifik bir tetikleyiciye maruziyet sonrası kabarıklıklar oluşuyorsa; tetikleyici allerjik bir neden olarak kabul edilebilir. Hastanın anamnezinde olası bir allerjen varsa, ticari olarak da bu allerjene yönelik IgE preparatı varsa; hastaya yönelik bu test uygulanabilir. Allerji testinin yorumu tecrübe gerektirmektedir. Pozitif sonuç tanı koydurucu olmamakla birlikte anlamlıdır; ancak negatif sonuç allerjiyi dışlamamaktadır.

#### **2.8.5. Uyarılabilir Ürtikerlerde Deri Testleri**

Uyarılabilir ürtikerler için deri testleri Tablo 4’de özetlenmiştir (5). Bu testler acil müdahale ekipmanının hazır olduğu şartlarda yapılmalıdır. Süresinden önce pozitif olan testlerde test sonlandırılır.

#### **2.8.6. Deri Biyopsisi**

Kronik ürtiker tanısında deri biyopsisi rutin olarak gerekli değildir. Ancak ayırıcı tanıda ürtikeryal vaskülit ve mastositoz gibi hastalıklar ile şüphede kalınıyorsa biyopsi yapılabilir. Biyopsi için yeni lezyon seçilmelidir. Biyopsinin anlamlı sonuç vermesi için hastanın son günlerde kortikosteroid almamış olması gereklidir. İmmunfloresan tetkiki vaskülit ayırıcı tanısında lezyonel alandan; otoimmün hastalık ayırıcı tanıda olduğu zaman perilezyonel alandan alınarak incelenmelidir (21).

Kronik ürtikerde biyopsi bulguları hastalar arasında değişiklik gösterebilmektedir. Daha çok lenfosit ve eozinofillerin olduğu, daha nadiren nötrofil ve bazofillerin de eşlik edebildiği perivasküler mikst infiltrata, intertisyel ödem eşlik eder. Lenfositler genellikle CD4(+)’tir. B lenfositler genellikle görülmez. Anjiödemde benzer bulgular görülmekle beraber; intertisyel dokularda ödem daha baskındır. Nötrofilin baskın olduğu kronik ürtiker varyantının tedaviye daha dirençli olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (54).

### **2.9. Ayırıcı Tanı**

#### **2.9.1 Kaşıntısız Durumlar**

##### **2.9.1.1. Viral egzantem**

Çocuklarda viral egzantemler sıktır. Eritema enfeksiyozum, EBV, enterovirus ve kızamık ürtiker benzeri lezyonlara neden olabilir. Lezyonlar kaşıntılı değildir ve eritematöz makulopapüler lezyonlar günler boyunca kalıcıdır. Ateş sıklıkla eşlik eder.

**Tablo 4:** Uyarılabilir ürtikerde deri testleri

<b>Soğuk ürtikeri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle ince plastik bir torbada eriyen buz küpü uygulanır ve 10 dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.</li></ul>
<b>Gecikmiş basınç ürtikeri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Omuz, üst sırt, uyluk veya önkol volar yüzüne 7 kg ağırlık, 3 cm genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.</li></ul>
<b>Sıcak ürtikeri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle 44 °C sıcaklığında termofor uygulanır. On dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.</li></ul>
<b>Solar ürtiker</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kalça bölgesinde 6 J/cm<sup>2</sup> UVB ve görünür ışık (projektör) uygulanır. 10 dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.</li></ul>
<b>Semptomatik dermografizm</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi künt düzgün bir cisim (kapalı tükenmez kalem ucu, tahta spatula vs.) ile çizilir. On dakika sonra ürtiker ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.</li></ul>
<b>Titreşim anjioödem</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ön kol volar yüzüne 10 dakika süreyle titreşim aleti (1000 rpm) uygulanır. 10 dakika sonra anjioödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.</li></ul>
<b>Akuajenik ürtiker</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 20 dakika süreyle, vücut ısısında ıslak giysi giydirilir. 30 dakika içinde ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.</li></ul>
<b>Kolinerjik ürtiker</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 30 dakika eforlu egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya 42 °C sıcak banyo provokasyonu yapılır. Testten 10 dakika sonra ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.</li></ul>
<b>Temas ürtikeri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Deri provokasyon testi (lateks ve besinlerle yapılan ve 20. dakikada değerlendirilen açık-kapalı yama testi, deri delme testi)</li></ul>

### 2.9.1.2. Auriculotemporal sendrom

Auriculotemporal sendrom; auriculotemporal sinirin innerve ettiği yanak ve çene hattında, yiyecek alımını takiben ortaya çıkan flushing ve/veya ter artışı olmasıyla karakterize, kaşıntısız bir hastalıktır. Çocuklarda veya erişkinlerde forseps ile doğum,

viral enfeksiyon, cerrahi veya lokal olarak sinirin travmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir, genellikle unilateraldir (55).

### **2.9.1.3. Sweet Sendromu**

Ateş, artralji ve periferik lökositozun eşlik ettiği; rekürren, ağrılı, uzun süreli inflamatuvar papül ve plaklarla karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Bazı vakalarda deri lezyonları çıkmadan önce ateşli bir hastalık öyküsü vardır.

## **2.9.2. Kaşıntılı Durumlar**

### **2.9.2.1. Atopik dermatit**

Kaşıntılı eritematöz papüller, skuam, yer yer yama tarzı lezyonlarla karakterize, şiddetli kaşıntının eşlik edebildiği; sık görülen bir hastalıktır. Çocuklarda yüz, saçlı deri, ekstremiteler ve gövde tipik olarak etkilenebilirken; bez bölgesi korunabilmektedir. Büyük ocuklar ve erişkinlerde fleksural bölgeler (boyun, antekübital fossa, popliteal alan) etkilenebilmektedir.

### **2.9.2.2. Kontakt dermatit**

Tetikleyicinin deriye temasını takiben oluşan, alerjik veya iritan karakterde olabilen, deride eritematöz, papüler ve yer yer veziküllerin de eşlik edebildiği lezyonlardır.

### **2.9.2.3. İlaç erupsiyonları**

İlaç alımını takiben ortaya çıkan, genellikle morbiliform karakterde olan kütanöz ilaç reaksiyonları viral egzantemleri taklit edebilir. Küçük makül ve papüller, kaşıntılı veya kaşıntısız olabilir; zamanla genişleyebilir; ürtikerin aksine lezyonlar 24 saatten uzun sürelidir.

### **2.9.2.4. Böcek ısırıkları**

Böcek ısırıkları sonucu oluşan ürtikeryal lezyonlar kalıcıdır. Ancak bazı böcek ısırıkları sistemik alerjik reaksiyonu tetikleyerek gerçek ürtikere neden olabilir.

### **2.9.2.5. Büllöz pemfigoid**

Yaşlılarda büllöz pemfigoid ürtikeryal lezyonların eşlik ettiği kaşıntıyla birlikte başlayabilir. Ayrışma daha sonra zamanla oluşabilir.

### **2.9.2.6. Eritema multiforme**

Eritema multiforme; minor hedef görünümlü, vezikülobüllöz lezyonların da olabildiği eritematöz makulopapüler lezyonlardır. Lezyonlar ağrılı veya kaşıntılı olabilir, genellikle palmoplantar alanda olabilmekle birlikte ekstremitelerin ekstensör

yüzeylerinde simetrik olarak dağılabilmektedir. Lezyonlar ürtikerden farklı olarak günler sürer, ateş ve kırgınlık eşlik edebilir.

### 2.9.2.7. Bitkilerin indüklediği reaksiyonlar

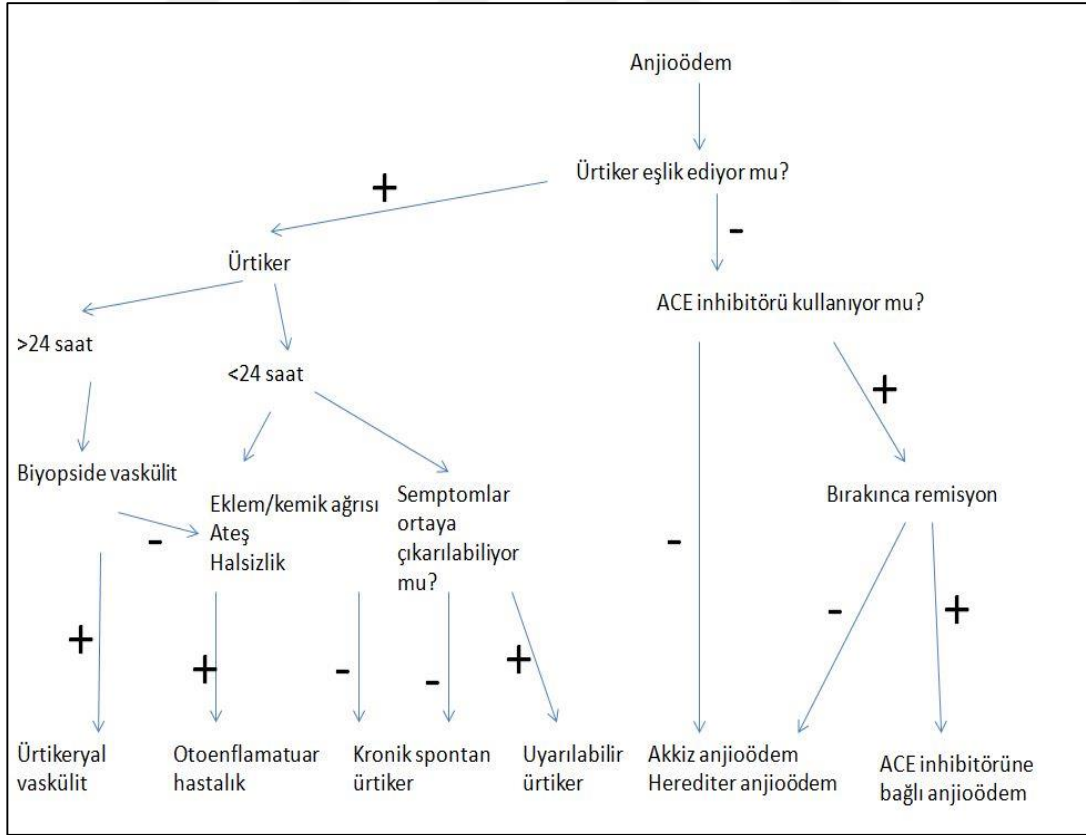
Zehirli sarmaşık bitkisi başlangıçta ürtiker benzeri lezyonlara sebep olup; zamanla bu lezyonlar veziküler hale gelebilir.

### 2.9.2.8. Gebeliğin polimorfik erupsiyonu (Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy -PUPPP-)

Tipik olarak karın çevresinde eritematöz papüllerle başlayan, gebe kadınları etkileyen kaşıntılı bir dermatozdur. Lezyonlar sonrasında ekstremitelere yayılır ve papüller ürtikeryal plaklara dönüşür. Yüz, avuç içi, ayak tabanı ve periumblikal alan genellikle korunur. Lezyonlar hedef benzeri de olabilir (21).

- Bu bilgiler ışığında Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzunda belirtilen ürtikerde tanısal algoritma Şekil 1’de gösterilmiştir (5).

**Şekil 1:** Ürtikerde tanısal algoritma



## **2.10. Prognoz**

Ürtiker çoğunlukla kendi kendini sınırlayan, epizodik bir hastalıktır. Ortalama hastalık süresi 2-5 yıldır (56,57). Altta yatan bir hastalık veya tetikleyici saptanmayan hastalarda 1 yıl içinde spontan remisyon oranı %30-50'dir (14,58). Ancak hastaların %30'dan fazlasında semptomlar 5 yıldan fazla sürer ve bu hastalar hakkında yapılan çalışmalar yetersizdir. Şiddetli seyreden olgularda hastalığın daha uzun sürmesi olasıdır. Hastalık şiddeti ve süresi, anjioödem, fiziksel ürtikerlerle birliktelik, ileri yaş ve OSDT pozitifliğinin şiddetli semptomlarla ilişkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (5). Çocuklarda yapılan ileriye dönük bir çalışmada, 4-15 yaş arasındaki 92 çocukta hastalık başladıktan 1, 3 ve 5 yıl sonraki remisyon oranları sırası ile %18,5, %54 ve %67,7 olarak bulunmuş, otoimmünite ile remisyon arasında bir ilişki bulunmamış, remisyonu belirleyen bir faktöre rastlanmamıştır (59).



### **3. HASTA EĞİTİMİ ve ÜRTİKERİN STANDART TEDAVİSİ**

Kronik ürtiker tedavisinde tetikleyicileri belirleyebilmek ve minimize edebilmek için öncelikle hastanın dikkatli bir şekilde anamnezi alınmalıdır. Kronik ürtikerin başlangıç tedavisi H1 antihistaminiklerdir. Eğer semptomlar devam ederse; rehberler, H1 antihistaminik dozunun arttırılmasını, H1 antihistaminik ajanının değiştirilmesini veya her ikisini birden önermektedir (60). Bu bölümde kronik ürtikerli hastaların eğitimi ve kronik ürtikerli hastaların standart tedavisi anlatılacaktır.

#### **3.1. Hasta Eğitimi**

Kronik ürtiker hastalarda rahatsızlık yaratır, tahmin edilemez dalgalanmalarla seyreder, ev-iş-okul hayatını etkiler ve tedavisi de sıklıkla zordur. Semptomların süresi ve ağırlığı hastalar arasında belirgin farklılıklar gösterir ve altta yatan neden çoğunlukla saptanamaz. Hastalar veya hastaların etrafındakiler tarafından kronik ürtiker bulaşıcı bir hastalık olarak algılanabilir, bu durum çevreye karşı utanma duygusuna, hayal kırıklığına ve sonuçta anksiyeteye neden olabilir.

##### **3.1.1. Hastayı Rahatlatma**

Kronik ürtikerli hastaların çoğunluğu hayal kırıklığına uğramıştır ve kaygılıdır; bu yüzden hastayı rahatlatma, başarılı hasta yönetiminin önemli bir parçasıdır. Hastalara aşağıda belirtilen kronik ürtikerin 3 önemli özelliği bildirilmelidir.

- Kronik ürtiker sıklıkla kalıcı değildir ve hastaların %30-50'si 1 yıl içinde remisyona uğrar (14,58).
- Akut ürtikerde gelişen allerjik reaksiyon ve anjioödem hayatı tehdit edebilecek düzeye gelebilirken; kronik ürtikerde bu durum çok daha nadirdir.
- Kronik ürtikerli hastaların çoğunluğu başarılı bir şekilde takip ve tedavi edilir.

##### **3.1.2. Hastalığı Tetikleyen Faktörlerden Uzak Durma**

Kronik ürtiker ve anjioödemli hastaların %80-90'ında sebep olabilecek dış etken saptanamaz. Ancak etiyojide anlatılan etkenlerden birisi saptanabilirse; bu etkenlerden uzak durulması için hasta eğitimi eksiksiz olmalıdır.

###### **3.1.2.1. Fiziksel faktörler**

Kronik ürtikerli hastaların azımsanmayacak bir kısmı fiziksel uyaranlarla aktive olabilir. Hastaların semptomlarını en aza indirmek için bu fiziksel uyaranlardan

olabildiğince uzak durması hastaya anlatılmalıdır. Örneğin; sıcak ve sıkı elbise giyme ürtiker semptomlarını aktive edebildiğinden hastalara ılık su ile duş alması ve geniş elbise giymesi gibi öğütler verilebilir.

### **3.1.2.2. Anti-inflamatuar ilaçlar**

NSAİ ilaçlar hastaların çoğunluğunda kronik ürtiker semptomlarını arttırmalar. NSAİ ilaç alımını takiben 15 dakika ile 24 saat içerisinde ürtiker lezyonları vücutta hızla gelişebilir. Erişkin kronik ürtikerli hastalarda %20-40 oranında NSAİ ilaç alımını takiben semptomların kötüye gittiği gösterilmiştir (61). NSAİ ilaç kesilmesini takiben çoğunlukla semptomlar birkaç saat ile 2 gün içerisinde gerilerken; bazen 2 haftaya kadar bu süre uzayabilmektedir (62).

### **3.1.3. Diyet Değişiklikleri**

Kronik ürtikerli hastalarda diyet önerileri endike değildir. Hastaların semptomlarına yiyecek ve yiyecek katkı maddeleri büyük olasılıkla sebep olmamaktadır. IgE aracılı yiyecek reaksiyonları, kronik ürtikerde bir etiyolojik neden değildir ve yiyecek allerjisi testi gerekli değildir (50).

IgE aracılı yiyecek allerjisi kronik ürtikere neden olmamakla birlikte; yiyecekler, kronik ürtikerde fark edilebilir fluktuasyonlara neden olabilirler. Bu fluktuasyonlara yiyeceklerde bulunan pseudoallerjen olarak adlandırılan bazı maddelerin neden olduğu düşünülmektedir. Pseudoallerjenlerin bazı yiyeceklerdeki (pek çok sebze ve meyve, deniz yiyecekleri gibi) doğal aromatik bileşenlerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Bu yiyecekler (Tablo 5) çok geniş olduğu için bunlardan sakınmasını hastaya söylemek çok da mümkün görülmemektedir.

Yayınlanan rehberlerde de çok geniş bir pseudoallerjen listesi olduğu için rutin olarak bu tür yiyeceklerden sakınılması önerilmemektedir. Ancak bir hasta bu tür diyete uymaya çok motive olduysa ona itiraz edilmeyebilir. Klinik iyileşme sağlanabilmesi için hastanın uzun süre boyunca bu diyet listesine uyması gerekebilir. Diyete uyma ile kronik ürtikerin semptomlarının iyileşmesi arasında sınırlı klinik ilişki vardır (63).

### **3.1.4. Yorgunluk ve Stres**

Fiziksel ve emosyonel aşırı yorgunluk durumlarında ve stres ile hem lezyonlarda hem de pruritusta artış olabileceğinden hastanın farkında olduğu ve kaçınılabileceği

stresli ortamlardan uzak durması önerilir. Bazı hastalar psikolojik destekten fayda görebilir (64,65).

**Tablo 5:** Kronik ürtikerli hastalarda pseudoallerjensiz diyet: Yasaklanan yiyecek maddeleri

Yiyecek Maddeleri	Açıklama
<b>Katkı maddeleri</b>	E100-E1518, koruyucu ve yapay renkli katkı maddeleri, jel şeklinde ajanlar, yoğunlaştırıcı maddeler, nemlendiriciler, emulsiyon hale getiriciler, lezzet arttırıcılar, antioksidanlar, ayrıştırıcılar, tatlandırıcılar, modifiye nişastalar, köpürme ajanları, stabilizatörler
<b>Baharatlar ve bitkiler</b>	Tuz ve frenksoğanı gibi baharatlı benzer yiyeceklerin hepsinden uzak durma
<b>Yumurta ürünleri</b>	Yumurta ürünlerinden yapılan pasta, kek, bisküvit, mayonez
<b>Et ve deniz ürünleri</b>	Deniz yiyecekleri, mangal gibi dumanla pişirilmiş et ürünleri
<b>Meyveler</b>	Taze meyveler, kurutulmuş meyveler, meyve suları
<b>Ekmekler</b>	Ek bitkilerle yapılmış ekmekler,
<b>Sebzeler</b>	Domates, enginar, bezelye, mantar, ıspanak, keçikulağı, soğan, biber
<b>Şekerlemeler ve diğerleri</b>	Alkol, bitki çayları, susam, patates cipsi, sakız, şekerleme

### 3.2. Kronik Ürtikerli Hastalarda Standart Tedavi Ajanları

Kronik ürtikerli hastalarda başlangıç tedavisi antihistaminiklerdir. Dirençli lezyonları olan hastalarda kortikosteroidler mümkün olduğunca kısa süreli kullanılır. Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımının neden olabileceği yan etkiler nedeni ile dirençli semptomları bulunan hastalarda diğer immunsupresif ve antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir.

#### 3.2.1. H1 Antihistaminikler

Antihistaminikler 1950 yıllarında tedaviye girmiş ilaçlardır. Ürtikerin birçok semptomu endotel hücrelerinde ve sinirlerde bulunan H1 reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Bu yüzden H1 antihistaminikler kronik ürtiker farmakoterapisinde köşetaşdır. Yapılan çalışmalarda değişik oranlar elde edilmekle birlikte, diğer ajanları kullanmadan; bir antihistaminik ile veya antihistaminik kombinasyonu ile hastaların %50-95'inde tatmin edici sonuçlar alınabilmektedir (66,67). Pek çok randomize ve plasebo kontrollü çalışma, birinci ve ikinci jenerasyon H1

antihistaminiklerin kronik ürtikerin major semptomlarını (kaşıntı, uyku düzeni, plak oluşumu ve günlük aktiviteler) azalttığını göstermiştir (68,69,70). Nonsedatif antihistaminikler kronik ürtikerli hastaların yaşam kalitelerini artırırlar (71).

İkinci jenerasyon antihistaminikler (setirizin, levosetirizin, feksofenadin, loratadin, desloratadin); birinci jenerasyon antihistaminiklere (hidroksizin, difenhidramin, klorfeniramin, mizolastin) göre daha etkilidir ve daha iyi tolere edilir (sedatif ve kolinerjik etkileri daha azdır) (72). Bu ajanları karşılaştıran sistemik bir çalışmada, önerilen dozlarda bu ajanların birbirine üstünlükleri gösterilememiştir (73). Ancak bazı otörler tedaviye setirizin ile başlamayı (74) önerebildikleri gibi; rupatadinin anti-platelet aktive eden faktör (Anti-PAF) aktivitesinden dolayı levosetirizinden daha etkili olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır (75).

Birinci kuşak antihistaminiklerin çoğu için iyi düzenlenmiş farmakokinetik çalışmalar (emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon) yoktur. İlaç konsantrasyonu ve aktivitesi arasındaki ilişkileri gösteren farmakodinamik çalışmalar ise yetersizdir. Antipruritik etkileri 4-6 saat sürmektedir (76). İkinci kuşak H1 antihistaminiklerin etkisi 24 saat devam etmektedir. Ayrıca antihistaminik etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuar etkileri ile ürtiker patogenezinde rol oynayan diğer sitokinleri de baskırlar (77).

### **3.2.1.1. Antihistaminik dozları**

Dirençli ürtiker lezyonu olan hastalarda Türk, Amerikan ve diğer rehberlerde standart antihistaminik dozlarının 4 katına kadar çıkılabileceği belirtilmektedir (5,74,78). Ancak yüksek dozlarda etkinlik henüz tüm ajanlarda gösterilememiştir. Doz artırımı levosetirizin ve desloratadinde en güçlü, setirizinde güçlü, feksofenadinde ise güçsüz kanıtlara dayalı olarak tavsiye edilebilir (74).

### **3.2.1.2. Düzenli antihistaminik kullanımının önemi**

Pek çok klinisyen H1 antihistaminiklerin her gün aynı dozda düzenli olarak alınmasını önermektedir. Klinik araştırmalarda antihistaminiklerin düzenli kullanıldığında etkili olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır. Ancak gerçek hayatta kronik ürtiker semptomları fluktuasyonlar gösterdiği için, hastalar ilaçlarını ancak ihtiyacı olduğu zamanlar kullanmaktadır. Bu tür kullanım da ilaçların etkisiz olduğuna dair hastalarda izlenim uyandırabilir (79). Bu yüzden hastalar ilaçların düzenli kullanımı için cesaretlendirilmelidir.

### **3.2.1.3. Birinci jenerasyon antihistaminiklerin dozları**

İkinci jenerasyon antihistaminikler hastada yeterli cevap oluşturamazsa; pek çok otör birinci kuşak antihistaminiklerin daha yüksek dozda kullanımını önermektedir (80). Ancak yüksek dozda kullanım ile sedasyon yan etki riski artmaktadır; bu yüzden hastalar bu konu hakkında bilgilendirilmelidir.

İki yaşın altındaki çocuklarda sedatif antihistaminiklerden kaçınılmalıdır. Bu çocuklarda paradoksal ajitasyona sebep olabilir. Özellikle grip için kullanılan suspansiyonlar birinci kuşak antihistaminik içermektedir ve bu yaş grubunda antihistaminige bağlı olabileceği düşünülen ölümler bildirilmiştir.

Birinci jenerasyon antihistaminikler ile 3-5 gün tedavi sonrasında standart dozlarda performans azalmasına tolerasyon bildirilmektedir (81). Kronik ürtikerli hastalarda yüksek doz birinci kuşak antihistaminik kullanımı hakkında çalışmalar yetersizdir. Bazı yazarlar kademeli doz artırımını önermektedir. Örneğin hidrosizin 10-25 mg/gün şeklinde başlanıp; 5-7 günde bir 10-25 mg/gün doz arttırılıp; maksimum günde 4 kere 25-50 mg kullanılması şeklinde öneriler yapılabilir (74).

Sabah ikinci kuşak bir antihistaminik, akşam birinci kuşak bir antihistaminik kombinasyonu da önerilebilir (13). Bu şekilde kullanımda yine gündüz hastada uyku hali oluşabilmektedir. Amerikan tedavi rehberlerinde; yüksek doz ikinci kuşak antihistaminikler ve/veya H2 antihistaminik ve lökotrien antagonistlerine karşı semptomlar direnç gösteriyorsa, akşama birinci jenerasyon antihistaminik eklenebileceği belirtilmektedir.

### **3.2.1.4. Yan etki ve izlem**

Birinci kuşak antihistaminikler H1 reseptörlerine non-spesifik olarak bağlandığı için çoğu kolinerjik, alfa-adrenerjik ve serotoninerjik reseptörleri de bloke edebilmekte; düşük molekül ağırlıkları ve lipofilik özellikleri nedeniyle kan-beyin bariyerini kolayca geçerek beyindeki H1 reseptörlerine bağlanmaları sonucunda, 12 saatten daha uzun sürebilen sedasyon, sensorimotor ve psikomotor işlevlerde bozukluk gibi yan etkilere yol açabilmektedir (5).

İkinci kuşak H1 antihistaminikler, bu yan etkileri daha az göstermektedir. Bu grupta sedasyon yapma ihtimali en düşük olan feksofenadin, en yüksek olanlar ise setirizin ve levosetirizindir. İlaç etkileşimleri minimaldir (82). (Tablo 6)

**Tablo 6:** H1 antihistaminiklerin yan etkileri

Sistem	Birinci Jenerasyon	İkinci Jenerasyon
<b>MSS</b>	Öğrenmede, hafızada, sensoriomotor eylemlerde bozulma, sedasyon, baş ağrısı, konfüzyon, ajitasyon, distoni, diskinezi ve halüsinasyonlar	Minimal veya hiç yan etki yok
<b>Kardiyovasküler</b>	Doza bağımlı sinüs taşikardisi, refleks taşikardi, atrial refraktif periyotta uzama ve supraventriküler aritmiler; doza bağımlı QTC intervalinde uzama ve ventriküler aritmiler	Yan etki yok
<b>Toksik yüksek doz kullanımı</b>	Ciddi MSS ve kardiyak yan etkiler ölüme yol açabilir	Ciddi bir yan etki veya ölüm bildirilmemiş.

### 3.2.1.5. Gebelikte ve süt emzirme döneminde kullanım

Hamilelerde ve süt veren annelerde gebelik kategorisi B olan loratadin, setirizin ve levosetirizin tercih edilmelidir (6).

### 3.2.2. H2 Antihistaminikler

Yalnız H1 antihistaminiklerle semptomları kontrol altına alınamayan hastalarda H2 reseptör antagonistlerinin tedaviye eklenmesi denenebilir. Kronik ürtikerde H2 antihistaminik kullanımı ile ilgili çalışmalar eskidir ve yetersizdir. Hidroksizin ile simetidin kombinasyonu en fazla çalışılan birlikteliktir (83). Bu iki ilacın etkisi gerçek bir sinerjistik etkiden ziyade karaciğerde aynı enzim tarafından metabolize olmalarına, bir ilacın veya her iki ilacın serum konsantrasyonlarının artmasına bağlı olabilir (84). Benzer etki simetidin-setirizin (85) ve simetidin-hidroksizin kombinasyonunda gözlenmemiştir (86). Sonuç olarak H1 antihistaminiklere yanıtız hastalarda H2 antihistaminik eklenmesi düşünülebilir; ancak efektif değilse H2 antihistaminige devam edilmemelidir.

### 3.2.3. Topikal Tedaviler

Kronik ürtikerde bazı topikal ajanların faydalı olduğuna dair sınırlı sayıda çalışma vardır. Klinik olarak kullanımları da çok etkili olmamaktadır. Mentol, fenol, pramoksin içeren emolyentler; etkili olabilir; ancak minimal etkilidir. Yüksek potent topikal kortikosteroidler dermal atrofi gibi yan etkisinden dolayı önerilmez. Topikal

antihistaminikler (doksepin içeren preparatlar gibi) kontakt duyarlılığa neden olabilir (87).

#### **3.2.4. Sistemik Glukokortikoidler**

Sistemik steroidlerin kronik ürtiker semptomlarını kontrol altına almada hastaların büyük bir kısmında etkili olduğu görülmüştür. Ancak uzun süreli kullanımına bağlı etkilere bakıldığında, steroide sekonder kalıcı yan etkiler oluşabilmektedir. Retrospektif bir çalışmada tedaviye steroid eklemekle; yalnız başına antihistaminik kullanımı karşılaştırılmış, steroid eklemenin tedavi zamanını azaltmadığı görülmüştür (88). Steroidler hastalık modifiye edici etkiye sahip değildir. Bu yüzden kronik ürtikerde sistemik steroidin; akut alevlenme dönemlerinde maksimum 10 gün olacak şekilde kullanılması uygundur. Hastanın semptomları kontrol altına alındıktan sonra aşamalı bir şekilde steroid dozu azaltılıp kesilmelidir.

#### **3.2.5. Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA)**

Aktive mast hücreleri histamine ek olarak lökotrien üretilen salgırlarlar. Lökotrien D<sub>4</sub>'ün intradermal enjeksiyonu ürtikeryal plak oluşumuna neden olur. Montelukast ve zafirlukast LTRA iken, zileuton 5-lipoksijenaz inhibitörüdür.

Kronik ürtikerde LTRA'leri hem monoterapi olarak, hem de ek ilaç tedavisi olarak etkili olabilen ilaçlardır. Montelukast ve zafirlukast ulaşılabilirlik yönü daha fazla olduğundan ve laboratuvar takibi gerekmediğinden zileutona göre daha fazla tercih edilir. Zileuton kullanan hastalarda KCFT takibi gerekmektedir. Bazı hastalarda hızlı etki gösterirlerken, bazı hastalarda etki için birkaç hafta gerekebilmektedir (89).

Aspirin veya diğer NSAİ ilaç kullanımı sonrası kronik ürtiker semptomları aktive olan hastalarda LTRA ile daha iyi yanıt elde edilebilir.

Çok nadir görülen antihistaminiklerin indüklediği ürtikerde LTRA kullanılabilir. Bir olgu sunumunda dört hastanın üçünün montelukasttan fayda gördüğü belirtilmiştir (90).

Yetişkinlerde önerilen doz montelukast için 10 mg/gün, zafirlukast için 2x20 mg/gündür. Ürtikerde kullanım süresine ilişkin bir veri olmamakla birlikte iki yılı aşan kullanım süreleri bildirilmiştir.

LTRA iyi tolere edilen ve düşük yan etki profili gösteren ajanlardır. Bildirilen yan etkiler (baş ağrısı, karın ağrısı, dispepsi, öksürük) plasebo ile benzerdir. Gebelik kategorisi B'dir.

Düşük yan etki profilleri ve genel anlamda güvenli ilaçlar olmaları nedeni ile LTRA (özellikle montelukast); hem antihistaminiklere yanıt vermeyen kronik spontan ürtikerde, hem de dermografik ürtiker, soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve geç basınç ürtikerlerinde ikinci kuşak antihistaminiklerle kombine edilerek kullanılabilir (5).

### **3.2.6. Spesifik Klinik Durumlarda Önerilen Diğer Tedaviler**

#### **3.2.6.1. Hipertansiyon ve ürtiker**

Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, stimule T lenfosit proliferasyonunu azaltarak ve mast hücre mediatör salınımını inhibe ederek ürtiker semptomlarını azaltabilir (91,92). 10 hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada nifedipinin 7 hastada etkili olduğu görülmüştür (93). Kalsiyum kanal blokerleri hızlı cevap verebilirliği ve kolay ulaşılabilirlik gibi özellikleri nedeniyle eşlik eden hipertansiyonu olan hastalarda tercih edilebilir.

#### **3.2.6.2. Tiroid otoantikorları ve ürtiker**

Daha önce de belirtildiği gibi tiroid otoimmunitesi kronik ürtikerli hastalarda normal populasyona göre daha sık görülmektedir. Ancak kronik ürtikeri bulunan tiroid otoantikorları pozitif hastalar ötiroidi, hipotiroidi veya hipertiroidi olabilir.

Tiroid otoantikoru pozitif, hipotiroidi olan hastalar; tiroid hormon replasman tedavisinden fayda görebilirler. Ötiroidi olan hastalarda, TSH seviyesini suprese edecek dozlarda tiroid hormon kullanımının etkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (94). Ancak bu çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür. Eğer tiroid hormon tedavisi kullanılırsa iyatrojenik hipertiroidizm ve osteoporoz açısından dikkatli olunmalıdır (95).

#### **3.2.6.3. Gebelik-emzirme dönemi ve ürtiker**

Ürtikerli hamile kadınlar mümkün olan en az ilaçla tedavi edilmelidirler. Gebelikte ve özellikle ilk trimesterde ilaç kullanılmaması en tercih edilen seçenektir. Ancak şiddetli ve tedavi gerektiren durumlarda, kâr-zarar oranı gözetilerek ve her olgu ayrı ayrı düşünülerek tedavi planlanmalıdır. Gebelerde de ilk tedavi seçeneği antihistaminiklerdir. Klorfeniramin, loratadin, setirizin ve levosetirizin için gebelik



kategorisi B olarak belirlenmiştir. Diğer antihistaminiklerde ise gebelik kategorisi C'dir. Ürtikerli gebe hastaların tedavisinde birinci jenerasyon antihistaminiklerin daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (5).

Anne sütünde oldukça düşük miktarlarda saptandığı için emzirme dönemindeki kadın hastaların tedavisinde loratadin ve setirizin tercih edilebilir (96).

### **3.3. Kronik Ürtiker Tedavisinde Basamaklı Yaklaşım**

Tamamen aynı olmasa da Türk, İngiliz ve Amerikan rehberleri, kronik ürtikerde hastalara aşamalı bir yaklaşım ile tedavi planı yapılmasını önermektedir (5,6,50).

#### **3.3.1. Sistemik Steroidler ile Kısa Süreli Kontrol**

Hayat kalitesini azaltan ağır ürtiker ataklarında, kısa süreli sistemik steroid kullanımı her basamakta önerilebilir. Hasta steroid alırken, düzenli kullanmakta olduğu ilacına devam edebilir. Daha önce de belirtildiği gibi uzun süreli sistemik steroid kullanımından kaçınılmalıdır.

Sistemik steroid dozu azaltılırken veya kesildiği zaman semptomlar alevlenirse, etkili olan en düşük doza dönülüp; daha uzun zaman aralıkları ile steroidin kesilmesi planlanabilir.

#### **3.3.2. Basamak I**

Kronik ürtikerin başlangıç tedavisinde standart dozlarda ikinci jenerasyon antihistaminikler önerilir.

- Setirizin 10 mg/gün
- Levosetirizin 5 mg/gün
- Feksofenadin 180 mg/gün
- Loratadin 10 mg/gün
- Desloratadin 5 mg/gün

Hastalar hastalığı alevlendirebilecek NSAİ ilaçlardan ve daha önce anlatılan olası tetikleyicilerden uzak durması konusunda eğitilmelidir.

Çocuklarda antihistaminik dozları Tablo 7'de belirtilmiştir (5).

**Tablo 7:** Ülkemizde bulunan pediatrik antihistaminikler

<b>Etken Madde</b>	<b>Form</b>	<b>Yaşa göre dozaj</b>
<b>Setirizin</b>	Şurup/Damla	2-12 yaş arası: 5 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 10 mg/gün
<b>Loratadin</b>	Şurup	2-12 yaş arası: 5 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 10 mg/gün
<b>Levosetirizin</b>	Şurup/Damla	2-6 yaş arası: 2x1,25 mg 6 yaş ve üzeri: 5 mg/gün
<b>Desloratadin</b>	Şurup	6-11 ay arası: 1 mg/gün 1-5 yaş arası: 1,25 mg/gün 6-11 yaş arası: 2,5 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 5 mg/gün
<b>Feksofenadin</b>	Şurup	6 ay-2 yaş arası: 2x15 mg/gün 2-11 yaş arası: 2x30 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 120-180 mg/gün
<b>Rupatadin:</b>	Tablet	12 yaş ve üzeri: 10 mg/gün

Antihistaminik dozları, yanıt alınamayan durumlarda, çocuğun yaş ve kilosu dikkate alınarak 2-4 katına kadar çıkılabilir.

### **3.3.3. Basamak II**

Eğer basamak I'deki tedavi ile semptomlar 1-2 hafta içerisinde kontrol altına alınamadıysa aşağıdaki diğer seçeneklere gidilebilir.

- İkinci jenerasyon antihistaminikler dört katına kadar dozları arttırabilir. Yapılan çalışmalarda desloratadin ve levosetirizinde bu durum en güçlü olarak desteklenmiş, setirizin ve loratadinde desteklenmiştir. Feksofenadinde ise destekleyecek yeterli veri yoktur.
- Başka gruptan ikinci jenerasyon antihistaminik eklenebilir.
- H2 antihistaminik eklenebilir.
  - Ranitidin 2x150 mg
  - Famotidin 2x20mg

- Simetidin 2x400 mg
- LTRA eklenebilir.
  - Montelukast 1x10 mg
  - Zafirlukast 2x20 mg
- Yatmadan önce H1 jenerasyon antihistaminik eklenebilir.
  - Genellikle hidrosizin kullanılır. Erişkinlerde 10-25 mg ile başlanır. 12 yaştan küçük çocuklarda 0,5 mg/kg; 12 yaşından büyük çocuklarda 10 mg ile başlanılabilir.
- Doksepin 10-25 mg/gün dozunda akşam saatine eklenebilir. 12 yaşından küçük çocuklarda doksepin kullanımı hakkında yeterli veri yoktur.
- Siproheptadin çocuklarda kullanılabilir; 6 yaşından küçük çocuklarda 2 mg, daha büyük çocuklarda 4 mg başlanabilir, 8 mg'a kadar çıkılabilir.

### **3.3.4. Basamak III**

Eğer ikinci basamak tedaviye rağmen şikayetler devam ediyorsa, birinci jenerasyon H1 antihistaminiklerin dozu artırılabilir. Faydalı olmadığı düşünülen ilaçlar kesilmelidir.

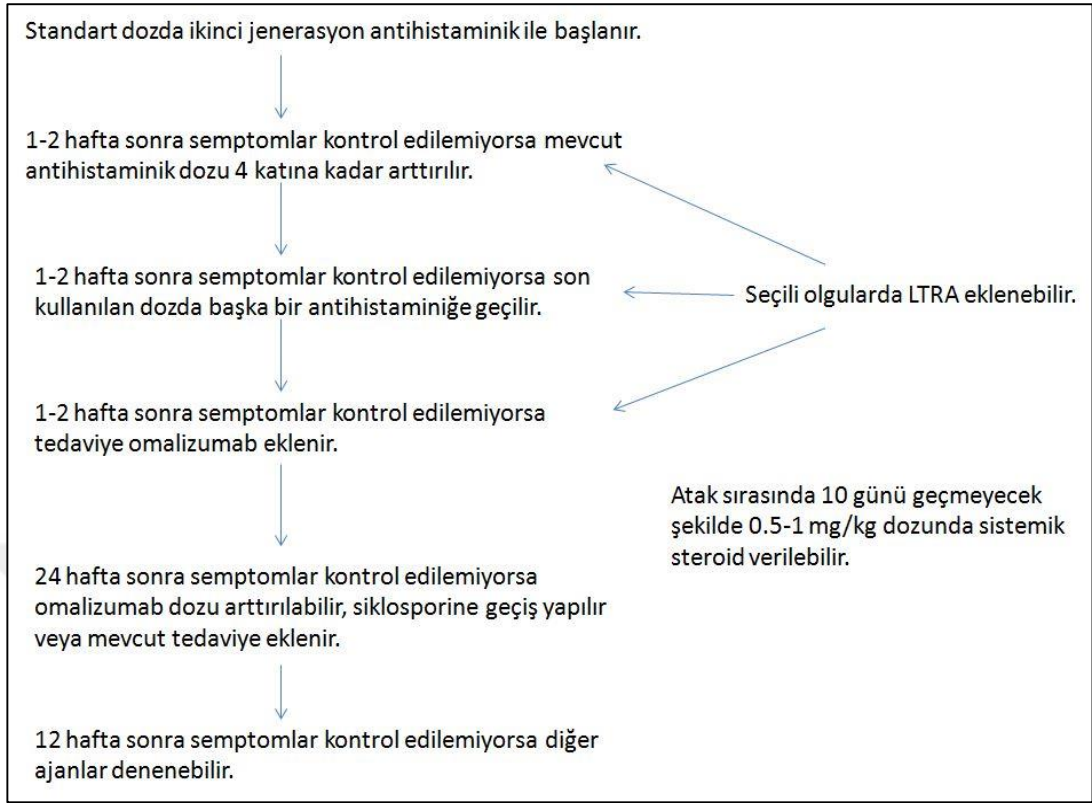
- Hidrosizin erişkinlerde 10-25 mg/gün dozunda başlanır, tolere edildiği sürece haftalık olarak doz artırılır. Günlük dörde bölünerek 100-200 mg/gün verilebilir. Çocuklarda maksimum doz; 6 yaşın altında 12,5 mg, 6-12 yaş arası 25 mg, 12 yaşından büyüklerde 100 mg'dır.
- Doksepin erişkinlerde 10-25 mg/gün ile başlanıp haftalık doz artırımı ile 100-150 mg/güne ikiye bölünmüş doz ile çıkılabilir. Daha önce de belirtildiği gibi 12 yaşından küçük çocuklarda kullanımı hakkında veriler sınırlıdır.

### **3.3.5. Basamak IV**

Basamak üçe rağmen şikayetleri devam eden hastalar Amerikan ve Türk rehberlerine göre standart tedaviye dirençli kabul edilir. Standart tedaviye dirençli kronik ürtikerde omalizumab, siklosporin ve çeşitli anti-inflamatuar ve immunsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Tezimizin konusunu da oluşturan bu bölüm ileride daha detaylı anlatılacaktır.

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzunda belirtilen tedavi algoritması Şekil 2'de gösterilmiştir (5).

**Şekil 2:** Ürtiker için önerilen tedavi algoritması



### 3.4. Semptomları Kontrol Altında Olan Hastaların Yönetimi

Birçok kronik ürtikerli hastanın semptomlarını kontrol altında tutabilmek için çoklu ilaç kullanımına ihtiyaç duyulabilmektedir. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra ilaçların kesilebilmesi için bir zaman periyodu gerekmektedir.

Bu zaman periyodunun optimum süresi hakkında yapılmış bir çalışma yoktur. Ancak önerilen; kontrol altına alındıktan sonra 1-3 ay için ilaçların, semptomlar kontrol altında olsa dahi, düzenli kullanımınıdır. Bu sürenin belirlenmesinde;

- Semptomları kontrol altına almak için geçen süre, semptomların daha önce olan ağırlığı ve tedavi sırasında karşılaşılan zorluklar
- Kronik ürtikerin uzun sürmesine neden olabilen eşlik eden fiziksel ürtiker varlığı
- Az da olsa semptomların devam etmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 4. DİRENÇLİ SEMPTOMLARI OLAN KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARIN TEDAVİSİ

Bu bölümde tezimizin de konusu olan standart tedaviye dirençli kronik ürtiker tedavisinde kullanılan ajanlar anlatılacaktır. Omalizumab etkinlik bakımından dünya genelinde kabul görmüş, rehberlerin çoğunluğunda standart tedaviye dirençli ürtikerde ilk sırada kullanılan ajandır. Bu gruptaki diğer ilaçlar ise anti-inflamatuar ve immunsupresan ilaçlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Anti-inflamatuar ilaçlar grubunda dapson, sulfasalazin ve hidrosiklorokin bulunmaktadır, bu ilaçların düşük potansiyel toksisitesi ve kronik ürtikerde daha az kanıtlanmış etkisi bulunmaktadır. İmmunsupresan ilaçların ise potansiyel toksisiteleri ve etkinlikleri anti-inflamatuar ilaçlara göre daha fazladır. Bu grupta kalsinörin inhibitörleri, sirolimus ve mikofenolat mofetil yer almaktadır.

Dirençli lezyonları olan hastalarda tedavinin amacı; tedaviye bağlı yan etkileri minimize ederek hastanın yaşam kalitesini düzeltmek ve semptomları kontrol altına almaktır. Bu yüzden hastaya tedavi verilirken oluşabilecek ilaç yan etkilerine karşı dikkatli olunması gerekmektedir (96).

##### 4.1. Anti-inflamatuar Ajanlar

Kronik ürtikerde kullanılan anti-inflamatuar ajanlar dapson, sulfasalazin ve hidrosiklorokindir. Bu tedavilere başlamadan önce hemogram, KCFT ve BFT tetkikleri yapılmalıdır.

- Bu grupta dapson öncelikli seçenek olarak düşünülebilir. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği olmadığı, tedaviye başlamadan önce belirlenmelidir.
- Altta yatan anemisi olan hastalarda sulfasalazin önemli bir seçenektir.
- Hidrosiklorokin; kontrolsüz kronik ürtikerde, lezyonlar çok şiddetli değilse tercih edilebilir. Çünkü hidrosiklorokininin etkisinin başlama zamanı uzundur ve şiddetli semptomları olan hastalar bu süreyi tolere edemeyebilirler.

Diğer bir strateji de dapson veya sulfasalazinden biri ile birlikte hidrosiklorokin başlamak, eğer birkaç hafta içinde yanıt varsa hidrosiklorokini kesmektir. Çünkü olan etki hidrosiklorokine bağlı değildir. 4-6 hafta içinde yanıt yoksa diğer ajan

kesilir, hidroksiklorokin ile tedavi 12 haftaya tamamlanabilir. Etki yine yoksa anti-inflamatuar ilaçlardan vazgeçilmelidir.

#### **4.1.1. Dapson**

Dapson, nötrofil fonksiyonlarını (nötrofillerden lizozomal enzim salgılanması, integrin aracılı nötrofil aderans kapasitesi, inflamasyonda nötrofil aktivasyon sinyalleri) inhibe eder (97,98). Dapson aracılı nötrofil fonksiyon inhibisyonuyla prostoglandin ve lökotrien aktivitesinin inhibe olduğu düşünülmektedir. Dapson nötrofillerin hakim olduğu kutanöz hastalıklarda etkili olabilir.

Dapson tedavisine başlamadan önce hastalarda hemogram, KCFT ve BFT tetkikleri yapılmalıdır. Dapson G6PD eksikliği olan hastalarda ağır hemolitik anemiye neden olabilir; bu yüzden mutlaka tedaviye başlamadan önce G6PD enzim düzeyi görülmelidir.

Erişkinlerde 100 mg/gün dozunda başlanır. Başlangıçtan iki hafta sonra bir kez ve devamında ise ayda bir hemogram ve KCFT tetkikleri görülmesi önerilmektedir. Hemoglobinde %10-20 oranında düşüş kabul edilebilir; G6PD eksikliği olmayan hastalarda hemoglobin düşüklüğü %25'i aşmadığı müddetçe ilaç kesilmez. Klinik cevap sağlandıktan sonra doz düşürülebilir.

Periferik nöropati, klinik olarak anlamlı methemoglobinemi, agranulositozis, ilaç allerji reaksiyonları ve DRESS nadir olarak görülür; ancak ilaç kesilmesini gerektiren ciddi yan etkilerdir (99).

#### **4.1.2. Sulfasalazin**

Kronik ürtikerde etki mekanizması; adenozin salınımında değişiklik, lökotrien ve prostoglandin sentezinde azalma, IgE aracılı mast hücre degranulasyonunun inhibisyonu, B lenfosit diferansiyasyon ve proliferasyonunun erken fazlarının inhibisyonu yoluyla olabilir (96). Sulfasalazin gastrointestinal sistemde sulfapiridin ve 5-ASA'ya metabolize olur.

Erişkinlerde tedavi, 1-2x500 mg/gün olarak başlanıp; haftalık doz artırımı şeklinde 2x1 gr/güne kadar çıkılabilir. Hastaların çoğunda sulfasalazin iyi tolere edilir. Bulantı, baş ağrısı, hafif-geçici lökopeni ve KCFT yüksekliği sık karşılaşılan yan etkileridir. Agranulositoz ciddi bir yan etkisidir ve göz ardı edilmemelidir.

Hemogram, KCFT ve idrar tetkiki ilk üç ay, ayda bir; sonrasında daha az sıklıkta yapılmalıdır. Yararlılığını belirlemek için 4-6 hafta yeterlidir (100).

#### **4.1.3. Hidroksiklorokin**

T lenfosit aktivasyonunun suprese edilmesini, antijen üretiminin bozulmasını, makrofajlar ve diğer antijen sunan hücrelerdeki intraselüler alkalizasyonun kesilmesini sağlayarak etki gösterdiğine inanılmaktadır (101).

Erişkinlerde 2x200 mg ile tedaviye başlanır. Yaklaşık 3 ay içinde etki göstermeye başlar. Ciddi yan etkiye nadiren neden olur. En sık görülen yan etkiler bulantı, deride maküler lezyonlar ve baş ağrısıdır (96). Hidroksiklorokin nadir de olsa korneal depositlere ve görmeyi tehdit etme potansiyeli bulunan retinopatiye neden olabileceği için hasta mutlaka göz hekimi kontrolünde ilacı kullanmalıdır.

#### **4.2. Omalizumab**

Omalizumab, IgE'ye karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Kan ve interstisyel boşluktaki serbest IgE'yi bağlar, mast hücre fonksiyonlarını azaltır ve eozinofil apoptozisini tetikler. Bazofillerden sitokin salınımını ve immün hücrelerin dokuya göçünü azaltır (102). Kronik ürtikerde etkili olduğu, yapılan randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (103,104,105). Omalizumab tedavisinin 12 yaşından büyük, H1 antihistaminik tedavisine rağmen şikayetleri devam eden hastalarda kullanımı Ağustos 2014'te Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır (106).

##### **4.2.1. Omalizumab Tedavisinin Etkinliği**

Omalizumab tedavisinin etkinliği öncelikle vaka raporlarında, OSDT pozitif veya negatif az sayıda hasta serilerinde, fiziksel ürtikerde ve ürtikeryal vaskülitte gösterildi. Sonrasında standart dozda H1 antihistaminik tedavisine yanıtız hastalarda randomize kontrollü çalışmalarla kronik ürtikerde etkinliği gösterilmiştir (96).

- Çok merkezli 12-75 yaş arasındaki 323 dirençli ürtiker lezyonları olan hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastalara 3 ay süreyle ayda bir plasebo, 75, 150 ve 300 mg omalizumab subkutan uygulanmış; hastalar sonrasında 4 ay daha gözlenmiş. 150 mg ve 300 mg omalizumab doz grubunda kaşıntı skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu görülmüş. Ürtikerin tamamen baskılanma oranının gruplarda sırasıyla 10, 18, 23 ve 53 olduğu gözlenmiş. Semptomların enjeksiyon sonrası 4 ay

boyunca zamanla arttığı görülmüş, ancak en başındaki seviyeye ulaşmadığı not edilmiş (105).

- 300 mg/ay omalizumab ile plasebo; 6 ay boyunca H1 antihistaminik, H2 antihistaminik veya LTRA kullanan dirençli lezyonları olan 335 kronik ürtikerli hastada karşılaştırılmıştır (107). Hastalar çalışmaya başlanmadan, H1 antihistaminiklerin standart dozundan 4 katına kadar kullanmışlar. Ortalama kaşıntı skorunda omalizumab grubunda -8,6, plasebo grubunda -4 oranında azalma olmuş. Bu omalizumab grubunda daha anlamlı bulunmuş. 12 hafta sonunda kaşıntı ve kabarıklık olmayan hasta oranı omalizumab grubunda %34 iken, plasebo grubunda %5 olarak bulunmuş.
- KÜRATİF bir tedavi ajanı değildir, tedavi kesildikten sonra 10 hafta içerisinde relaps sık görülür.

#### **4.2.2. Omalizumab Dozu**

H1 antihistaminiklere dirençli kronik ürtikerde 150 mg/4 hafta ve 300 mg/4 hafta şeklinde iki doz şeması FDA tarafından onaylanmıştır. Omalizumab tedavisine 300 mg/4 hafta şeklinde başlanıp; yeterli cevap alınırsa 150 mg/4 hafta veya 300 mg/6 hafta dozlarında uygulanabilir. Omalizumab tedavisi ile etkinlik genellikle 1 ay içerisinde görülür. Doz IgE düzeyinden bağımsızdır.

- Hastaya ilk doz 300 mg başlanırsa ve etkinlik görülmediyse, ikinci doz 2-4 hafta içinde verilebilir. İkinci doz sonrası da belirgin etki görülmezse, hasta cevapsız kabul edilir.
- Hastaya ilk doz 150 mg başlanıp etki görülmediyse, ikinci doz 300 mg olarak 2-4 hafta içinde uygulanabilir. İkinci doz sonrası yine etki yoksa hasta cevapsız kabul edilir (96).
- Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi kılavuzunda ise önerilen; 300 mg/ay 6 ay kullanıldıktan sonra yanıt yoksa 450-600 mg/ay dozuna çıkılır. Üç ay süreyle 600 mg/ay dozuna rağmen şikayetler sebat ediyorsa hasta omalizumaba dirençli kabul edilir (5).

Eğer hastanın semptomları 2-3 aydır hiç olmamışsa enjeksiyon dozu düşürülebilir veya doz arası açılabilir. Eğer hastanın semptomları 150 mg/8 hafta kullanmasına rağmen yoksa lezyonlar çıkana kadar tedaviye ara verilebilir (108). Omalizumab tedavisi kesilebilen hastalarda semptomlar yeniden başladığı takdirde tekrar



omalizumab tedavisi denenebilir, bu tür hastalarda omalizumaba karşı bir direnç bildirilmemiştir (109).

#### **4.2.3. Yan Etki ve İzlem**

Baş ağrısı, üst abdominal ağrı, diyare ve enjeksiyon yerinde ödem, eritem, ağrı ve kaşıntı olguların %3 kadarında görülebilir. Tedavi öncesi ve sırasında labaratuvar tetkiklerine gereksinim yoktur.

#### **4.2.4. Gebelikte Kullanım**

Ürtiker endikasyonunda gebelikte kullanımına dair veri yoktur. Astım hastalarının takibi yapılan bir çalışmada tedavi altında 169 gebelik bildirilmiş; bu gebeliklerde major anomalilerde artışa rastlanmamıştır (110). FDA tarafından gebelik kategorisi B olarak belirtilmektedir.

#### **4.3. İmmüsupresan İlaçlar**

Uzun süre steroid kullanmak zorunda kalan, omalizumab ve/veya diğer anti-inflamatuar ilaçlara cevapsız hastalarda immüsupresif ilaçlar bir seçenek olarak düşünülebilir.

##### **4.3.1. Kalsinörin İnhibitörleri**

Mast hücreleri ve diğer hücre tiplerinden histamin, lökotrien C4 ve diğer mediyatörlerin kalsiyum bağımlı salınımını inhibe ederler (111). T hücre aktivasyonunu baskırlar (112). Siklosporin TNF-alfa aktivitesini engelleyebilir ve sekonder olarak nötrofil birikimini inhibe edebilir (113). Takrolimus da benzer etkiye sahiptir.

##### **4.3.1.1. Siklosporin**

Siklosporin hızlı etkilidir(114), uzun süreli remisyon sağlayabilir ve etkinliği steroid ile karşılaştırılabilecek kadar iyidir (115). Siklosporinin ürtiker tedavisinde yapılan ilk çalışmalarında yüksek doz (5-6 mg/kg/gün) kullanıldığı ve bu yüzden hastaların siklosporini yan etkilerinden dolayı kesmek zorunda kaldıkları belirtilmiştir. Siklosporin kullanımı ile hafif yan etkiler görülmesi sıktır, doz bağımlıdır, doz düşülmesi ile geri dönüşümlüdür. Ağır yan etkiler nadirdir, ancak hipertansiyon ve böbrek yetmezliği görülebilir.

Erişkinlerde önerilen dozu 3-3,5 mg/kg/gündür. Birkaç ay içerisinde ayda bir 50 mg azaltılarak 100 mg/gün dozuna inilir, takiben 25 mg/ay azaltılır. Önerilen kullanım süresi genellikle 3-6 aydır. Klinik yanıt oranları %64-95 arasındadır.

Tedavi süresi tamamlandığında hastaların %50'sinde dokuz aya varan remisyon sağlanabilmektedir. Relaps durumunda 1,5-2 mg/kg/gün dozunda iki yıla kadar idame tedavisi sürdürülebilir (116). Kan basıncı, kan üre nitrojeni ve kreatinin aylık; açlık lipidleri periodik olarak takip edilmelidir. Kalsinörin inhibitörlerinin etkinliği ile kan düzeyleri arasında ilişki olmamasına rağmen; siklosporinin serum düzeyi kontrolünü yapmak, dozun aşırıya kaçmadığını garantiye almak açısından takip edilebilir (96). Siklosporin hirsutismus ve gingival hiperplaziye neden olabilir. FDA tarafından gebelik kategorisi C olarak belirlenmiştir.

#### **4.3.1.2. Takrolimus**

Kronik ürtikerde takrolimus kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Şiddetli kronik ürtikeri bulunan 19 hastada düşük doz takrolimus ile yapılan bir çalışmada; 12 hafta sonunda %71 hasta anlamlı derecede ilaçtan fayda görmüş, hastaların dokuzu antihistaminiklerini, üçü ise kullanmış olduğu sistemik steroidi kesebilmiş. İki hasta yan etkilerden dolayı ilacı kullanamamış. İlaçtan fayda gören hastalardan biri daha önce siklosporinden fayda görmemiş. Bu durum kalsinörin inhibitörlerinin farklı mekanizmalarla etki edebileceğini düşündürmektedir (117). Takrolimusun monitorizasyonu siklosporin gibidir.

Takrolimus 2x1 mg olarak tedaviye başlanır. 1-2 hafta içinde etki görülmezse 2x2 mg dozuna çıkılabilir.

#### **4.3.1.3. Sirolimus**

Sirolimusun bir vaka çalışmasında daha önce multipl ilaçlara dirençli üç kronik ürtikerli hastanın ikisinde etkili olduğu gösterilmiştir (118). Ancak sirolimusun izole anjiödem neden olabileceği unutulmamalıdır.

#### **4.3.2. Mikofenolat Mofetil**

Lenfositler için selektif antimetabolittir. Ayrıca adhezyon moleküllerinin adezyonunu ve sekonder lökosit migrasyonunu inhibe eder (119). En sık görülen yan etkisi; gastrointestinal semptomlar ve lökopenidir. Kronik ürtikerde etkili olduğuna dair yapılmış çalışma az olmakla birlikte etkin olduğu belirtilmektedir. Önerilen bir tedavi olması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tedaviye 2x1 gr olarak başlanır, yeterince etkinlik görülmezse 2-4 hafta içinde 2x500 mg kadar doz artırımına gidilebilir. Maksimum doz 2x2 gr'dır.

#### **4.4. Diğer Tedaviler**

Bu grupta anlatılacak ilaçların çoğunun etkinliği vaka raporlarında gösterilmiş olup, geniş vaka serilerinde kanıtlanmamıştır. Bu ilaçların kullanımlarını kısıtlayan bazı faktörler (maliyet, yan etki, şüpheli etkinlik, monitorizasyon gibi) de bulunmaktadır.

##### **4.4.1. İmmunglobulin**

Malignensi gibi ek hastalığı olanlarda immunsupresif ilaç kullanımı yerine immunmodulatör olarak seçilebilecek bir ilaçtır. İmmunglobulinler hücre adezyonunu, immun regülatuar molekülleri, kompleman fonksiyonlarını, sitokin düzeylerini ve antikor üretimini düzenlerler (120). Ancak İVİG kullanımının maliyeti çok fazladır. Yan etkileri genellikle öngörülebilir ve azdır. Yapılan çalışmalarda etkili olduğuna dair veriler mevcuttur (121,122).

##### **4.4.2. TNF İnhibitörleri**

TNF alfa'nın kronik ürtikerli hastaların lezyonel ve nonlezyonel derisinde epidermiste daha fazla salgılandığı gösterilmiştir (123). Kronik ürtikerde yapılan vaka raporlarında etkili olabildiğine dair veriler bulunmaktadır (124). Bu çalışmalarda dozları diğer kütanöz hastalıklarda olduğu gibi kullanılmıştır. Ancak İVİG gibi, TNF alfa inhibitörlerinin maliyeti kullanma kısıtlılığı yaratmaktadır.

##### **4.4.3. Kolşisin**

Lökosit adezyon ve migrasyonunu azaltarak veya lökotrien ailesini suprese ederek kronik ürtikerde etki gösterdiğine inanılmaktadır (125). Etkinliğini gösteren vaka raporları vardır (126). Genel anlamda kronik ürtikerde etkisiz olduğu düşünülmektedir. Ucuzdur, etki süresi hızlıdır; yan etkisi ise minimal düzeydedir.

##### **4.4.4. Androjenler**

Hereditör anjioödem tedavisinde efektif olduğu gösterilen androjenlerin kronik idiopatik ürtiker tedavisinde de kullanılabilmesine dair yayınlar mevcuttur (127). Bu bağlamda stanozolol 2x2 mg dozunda kullanılabilir.

Ancak hiperkolesterolemi, hipertansiyon, akne, depresyon, KCFT yükseklikleri gibi yan etkiler göz ardı edilmemelidir. Bu yan etkilerden dolayı özellikle çocuklar ve kadınlarda kullanımlarında dikkatli olunmalıdır.

##### **4.4.5. Metotreksat**

İnflamasyon deride nötrofil birikimini azaltır, lökosit adhesivliğini hafifletir, lökotrien sentezini azaltır, sitokin aktivitesini düzenler (96). Ciddi yan etkileri olabileceğinden

monitorizasyonu sık olmalıdır. Etkinliğini gösteren çalışmalar (128) olduğu gibi; etkisiz olduğuna dair yayınlar (129) da bulunmaktadır.

#### **4.4.6. Siklofosfamid**

Kronik ürtikerde plazma hücrelerinden otoantikör üretimini azalttığına inanılmaktadır (96). Dört hafta içinde etkisinin başladığına ve tam remisyonun altı ay kadar sürdüğüne dair yayınlar (130) varsa da; ciddi yan etkiler (gecikmiş sekonder neoplazi ve hemorajik sistit) ve pahalı olması kullanımını sınırlamaktadır.

#### **4.4.7. Antifibrinolitikler ve Antikoagulanlar**

Ürtiker/anjioödem patogeneğinde yer alan inflamatuvar yolağın koagülasyon ve fibrinolizis yolağıyla ilişkili olduğuna inanılmaktadır (131). Aprotinin ve traneksamik asit, anjioödem tedavisinde uzun zamandır kullanılan ilaçlardır. Antifibrinolitik ilaçlar (aprotinin ve traneksamik asit) ve antikoagulan ilaçların (varfarin ve heparin) kronik ürtikerde etkili olduğuna dair yayınlar (132) olsa da, ilaçların potansiyel yan etkileri daha ağır basmaktadır.

#### **4.4.8. Metilksantinler**

Kronik ürtikerde metilksantinlerin kullanımı da düşünülebilir. Teofilinin 2x200 mg dozunda 6 ay kullanımın etkili olduğuna dair plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır (133).

### **4.5. İlaçsız Tedaviler**

#### **4.5.1. Fototerapi**

Sistemik tedaviyi tolere edemeyen ve sık vizite gelebileceğini belirten hastalarda fototerapi bir seçenek olarak düşünülebilir. Deri direk ışığa maruz kalır ve hedef hücrelerden lokal mediyatör salınımı ve mast hücrelerinden histamin salınımı azalır.

PUVA ve dbUVB'nin kronik ürtikerde etkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (134). Solar ürtiker ve semptomatik dermografizm olmak üzere uyarılabilir ürtikerlerde etkinliği belirgindir (5).

#### **4.5.2. Otohemoterapi**

Hastanın kendi serumundaki proürtikeryal faktörleri desensitize edebilmek için otolog kan parenteral enjeksiyon ile hastaya uygulanır. Ülkemizde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada otolog serum tedavisi, otolog tam kan tedavisi ve plasebo tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (135).

### **4.5.3. Plazmaferez**

Plazmaferez, plazmadan inflamasyona neden olabilecek proteinlerin ve diğer maddelerin uzaklaştırılması esasına dayanır ve pek çok mekanizma ile immunmodölatör etkiye sahiptir (136). Uygulanımı esnasında çok sıkı monitorizasyon gerektirmesi ve pahalılığı nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Aralık 2012 ve Kasım 2016 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, standart tedaviye dirençli kronik ürtikerli omalizumab uygulanan 165 hastanın retrospektif analizini içermektedir.

Hastalar polikliniğe başvurduklarında detaylı anemnezleri alınmış; bunlar dosyalara ve hastanenin Nucleus sistemine kaydedilmiştir. Anamnezde, hastalara ürtiker nedeni olabilecek şüpheli gıda, ilaç, inhalanlar, temas eden maddeler, fiziksel ajanlar, atopi, enfeksiyon hastalığı öyküsü, psikolojik stres ve sistemik hastalık öyküleri sorulmuştur. Sonrasında hastadan alınan hikayeye göre standart rutin tetkikler (CBC, ESR, KCFT, BFT, TİT, CRP) ve gerek görüldüğünde ek tetkikler (Hepatit paneli, dışkıda parazit, idrar kültürü, ANA, tiroid otoantikörleri, TFT) yapılmıştır.

Hastaların tanısı; klinik hikayeye ve dermatolojik muayeneye dayanarak konulmuştur. Bazı hastalarda ürtikeryal vaskülit ekarte edebilmek için deri biyopsisi alınmıştır. Fiziksel ürtiker tanımlayan hastalarda tanıyı doğrulamak için provakasyon testleri uygulanmıştır.

Kronik ürtiker tanısı konan hastalara, rehberlerde de belirtildiği üzere, öncelikle standart dozda antihistaminik tedavisi başlanmış; fayda görmeyince, antihistaminik doz artırımı, steroid, siklosporin, doksepin, antihistaminik kombinasyonları, LTRA ve hidrosiklorokin denenmiştir. Omalizumab standart tedaviye dirençli hastalarda çalışmalarda önerilen dozu olan 300 mg, 4 haftada bir başlanmıştır. Şikayeti devam eden hastalara diğer ilaçlar eklenmiş, bazen de omalizumab dozunun 150 mg/2 hafta, bazen de 300 mg/3 hafta olacak şekilde uygulanması planlanmıştır. 2012 yılında astım tedavisinde endikasyonu olan omalizumab tedavisine ilk başlarda başlayabilmek için Sağlık Bakanlığı'ndan endikasyon dışı ilaç onayı alınırken, Ağustos 2014'ten sonra; Türkiye'de 3 hekim raporu ile 3. basamak sağlık kuruluşlarında verilmeye başlanmıştır. Ancak 300 mg/3 hafta uygulamak zorunda kaldığımız hastalarda yine Sağlık Bakanlığı'ndan endikasyon dışı ilaç onayı almak zorunda kalınmıştır.

### 5.1. Omalizumab Uygulanması

Omalizumab 150 mg'lık enjeksiyonluk çözelti olarak Türkiye'de bulunmaktadır. Soğuk zincir ile temin edilen ilaçlar 18 (gauge) numara iğne ile 1,4 cc sıvı ile sulandırılarak çözelti haline getirildi. Sonrasında bu çözelti oval hareketlerle çevrilerek (dikey değil) yaklaşık 1 dakika kadar çözünmesine yardım edildi. 5 dakikada bir çevrilerek yaklaşık 20 dakika sonra yine 18 numara iğne ile çözelti enjektöre 1,2 cc olarak çekildi. Sonra 18 numara iğne, 25 numara iğne ile değiştirilip hastaya subkutan uygulandı. 300 mg uygulamada iki ayrı enjektör kullanıldı. Uygulamalar genellikle kolun lateral kısımlarına yapıldı. Hastalar ilk uygulamadan sonra, rehberlerde de belirtildiği üzere, 2 saat; sonraki uygulamalarda ise 20 dakika gözlem altında tutuldu.

### 5.2. Kronik Ürtiker Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalığın şiddetini belirlemek için EAACI/GA2LEN/EDF rehberinde önerilen ürtiker aktivite skorlama sistemi (ÜAS) kullanıldı. Hastaların omalizumab tedavisine başlamadan önceki son bir haftadır ÜAS skoru ile omalizumab tedavisi aldıktan sonraki 4 haftanın ÜAS skor ortalaması karşılaştırıldı. ÜAS'de %90-100 arasında azalma 'tam cevap', %60-90 arasında azalma 'anlamlı iyileşme', %30-60 arasında azalma 'kısmi iyileşme', %0-30 arasındaki azalma ise 'anlamlı iyileşme yok' olarak kabul edildi. Çalışmada 18 hastada ilk doz omalizumabını dış merkezde yaptırdığı veya ilk doz omalizumab sonrası kontrole gelmediği için omalizumab faydası değerlendirilememiştir.

**Tablo 8:** Ürtiker aktivite skorlaması

Ürtiker plağı	Kaşıntı
0. Yok	0. Yok
1. Hafif (<20 plak/24 saat)	1. Hafif (Rahatsız edici değil)
2. Orta (20-50 plak/24 saat)	2. Orta (Günlük aktiviteyi etkilemiyor)
3. Şiddetli (>50 plak/24 saat)	3. Şiddetli (Günlük aktiviteyi etkiliyor)

*Toplam 1 haftalık skor 0-42 arasında değişmektedir.*

### 5.3. Etik Kurul

Çalışma; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 13.10.2016 tarihinde, B.30.2.ODM.0.20.08/511 sayı ile onaylanmıştır.

#### **5.4. İstatistiksel Analiz**

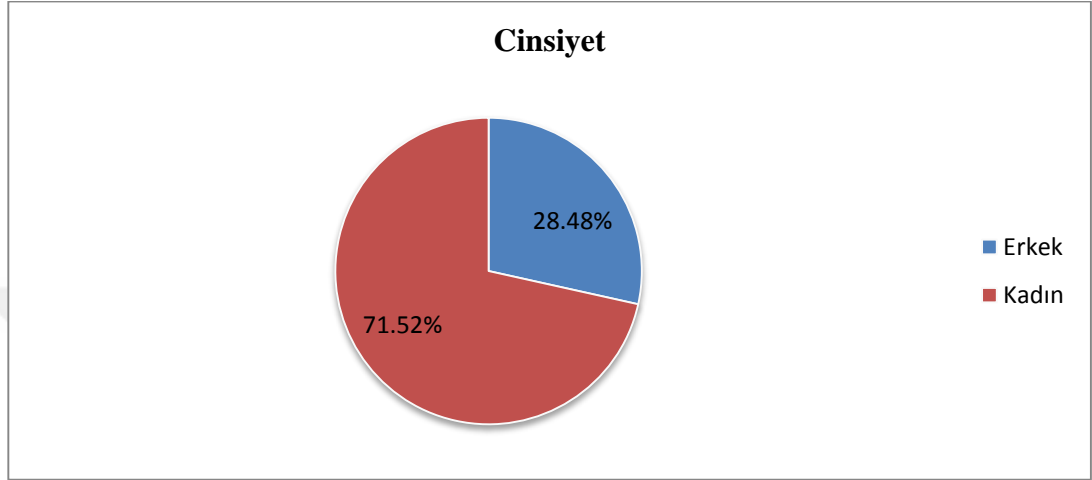
İstatistiksel analizlerde SPSS 23.0 programı kullanıldı. Çalışmaya katılan hastaların demografik bilgilerini belirtmek için frekans dağılımları, grafikler, tanımlayıcı istatistikler ve çapraz tablolar kullanılmıştır. Anjiyoödemli olan hastalar ile anjiyoödemli olmayan hastaların depresyon (burada güven düzeyi %90 kabul edilmiştir) ve tiroid ile ilişkisine bakılırken Pearson Ki Kare testinden yararlanılmıştır. Kurulan hipotezlerde güven düzeyi genel olarak %95 kabul edilmiştir. Omalizumab tedavisi öncesi ilaçların kullanımı ile omalizumab tedavisi sonrası ilaçların kullanımı arasında fark olup olmadığı parametrik olmayan testlerden Mc-Nemar testi kullanılarak yapılmıştır. Omalizumab faydası, sıralayıcı ölçekten sınıflayıcı ölçeğe dönüştürülüp (1-2) ikili lojistik regresyon analizi için bağımlı değişken olarak alınmıştır. Ürtikere eşlik eden hastalıklar, yaş ve cinsiyet bağımsız değişken olarak alınıp omalizumab faydasına etki eden etmenleri belirlemek için ikili lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Yapılan analizin doğruluk oranı ve açıklayıcılık oranına sırasıyla sınıflama tablosu ve Nagelkerke R<sup>2</sup> ile bakılmıştır. Çalışmada yapılan sınıflayıcı ölçekli değişkenlerin başka bir sınıflayıcı ölçekli değişkenler ile ilişkisinin olup olmadığı “Pearson-Ki Kare veya Fisher Exact” testi kullanılarak yapılmıştır.



## 6. BULGULAR

Çalışmaya alınan 165 hastanın 47'si erkek (%28,48), 118'i (%71,52) ise kadındır. (Şekil 3)

**Şekil 3:** Hastaların cinsiyet dağılım grafiği



Hastaların yaşları 20-77 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $43,98 \pm 1.045$ , medyanı ise 43 yaştır. Bu hastalardan erkek hastaların yaşları 21-77 arasında olup yaş ortalaması  $43,98 \pm 2.179$  iken bayan hastaların yaşları 20-73 arasında olup yaş ortalaması  $43,97 \pm 1.181$ 'dir.

En fazla omalizumab uygulanan hastaya 41 kez enjeksiyon uygulanırken; 12 hastaya sadece 1 kez omalizumab uygulanmıştır. 165 hastaya toplam 1218 enjeksiyon uygulanırken; ortalama hasta başı enjeksiyon  $7,38 \pm 7,001$  olmuştur.

Omalizumab tedavisi altında (ilk omalizumab ile son omalizumab dozu arasında) hastalar minimum 4 hafta, maksimum 190 hafta gözlenmiştir. Toplam gözlem süresi 6365 hafta, 164 hastanın ortalama gözlemi  $38,81 \pm 42,33$  hafta olmuştur.

Buna göre hastalara ortalama  $5,004 \pm 2,178$  haftada bir omalizumab tedavisi uygulanmıştır.

Hastaların omalizumab tedavisi altında şikayetleri azaldıktan sonra (genellikle 3. veya 6. dozdan sonra) omalizumab tedavisine ara verilmiş, şikayetleri yineleyince omalizumab tedavisi tekrar başlanmıştır. Bu şekilde kontrolüne düzenli

gelen 116 ürtikerli hastada en az 4 hafta, en fazla 34 hafta ara verilebilmiş olup; ortalama tedaviye ara verilebilme süresi  $8,8 \pm 6,308$  hafta olmuştur.

Omalizumab tedavisine başlamadan önce hastaların 137'si hastalık başlangıcı için bir tarih belirtebilmiştir. Buna göre minimum 2 ay, maksimum 300 ay olarak belirtilen kronik ürtiker süresi ortalama  $45,67 \pm 70,004$  ay olarak hesaplanmıştır. Omalizumab tedavisi ile birlikte ortalama kronik ürtiker süremiz 83,48 ay; 6,95 yıl olmuştur. Ancak tam bir kronik ürtiker süresi verebilmek için bu hastaların ürtiker semptomlarının yok olduğu zamanı vermek daha doğru olacaktır. Bu yüzden bu hastaların; takibi yapılarak kronik ürtiker sonlanma zamanı belirlenebilirse bu oran daha doğru sonucu verebilecektir.

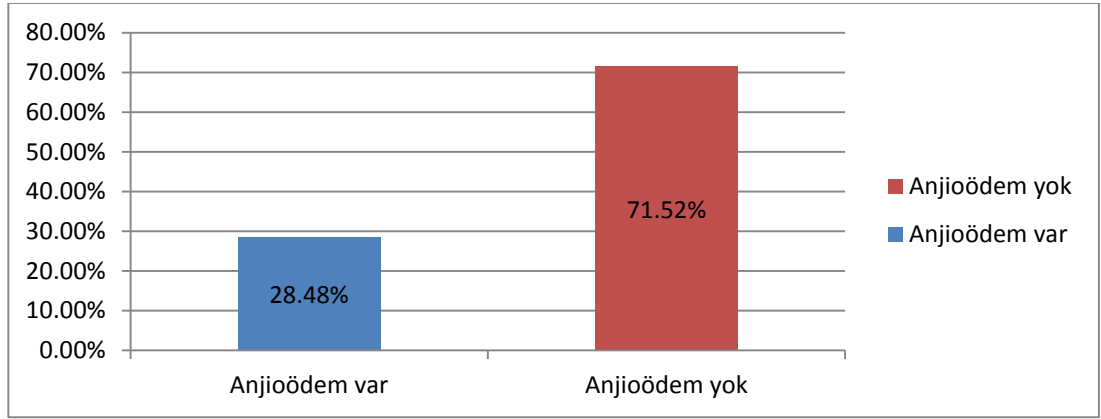
Hastaların %49,7'sine (82 hasta) başka bir hastalık eşlik ederken, % 50,3'üne (83 hasta) herhangi bir hastalık eşlik etmemektedir. Eşlik eden hastalıklar Tablo 9'de verilmiştir.

**Tablo 9:** Çalışmadaki hastalarda ürtikere eşlik eden hastalıklar

<b>Eşlik eden hastalık</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	44	26,7
<b>Tiroid hastalıkları</b>	28	17
<b>Astım</b>	9	5,5
<b>Hipertansiyon</b>	9	5,5
<b>Diyabet</b>	5	3
<b>Malignite</b>	3	1,8
<b>Atopik dermatit</b>	1	0,6
<b>Diğer hastalıklar</b>	11	6,7

Toplam sayı 99 olmakla birlikte, 17 hastada birden fazla hastalık eşlik etmektedir. Tablodan görüldüğü üzere çalışmaya alınan hastalarda ürtikere en fazla psikiyatrik hastalıklar, sonrasında tiroid hastalıkları (tedaviye gereksinim duyan ve duymayan otoimmün tiroid hastalıkları) eşlik etmektedir. Eşlik eden diğer hastalıklar (biri hasta) hipofiz adenomu (endokrin takibinde), göğüste şüpheli nodül (göğüs hastalıkları tarafından tomografi takibi), HCV ve HBV (enfeksiyon takibinde), skleroderma, Behçet, herpetik keratit, retinitis pigmentosa, psoriasis, pruri jenerale ve Sjogren sendromudur.

**Şekil 4:** Ürtikerli hastalarda anjiyoödem oranı



Çalışmaya katılan hastaların 47'sinde (%28,5) anjiyoödem varken, 118 hastada (%71,5) ürtikere anjiyoödem eşlik etmemektedir. (Şekil 4)

**Tablo 10:** Anjiyoödem-psikiyatrik hastalık ilişkisi

			Anjiyoödemli psikiyatrik hastalıkları olmayanlar		Toplam
			Var	Yok	
Anjiyoödem ve psikiyatrik hastalığı olanlar	Var	Sayı (yüzde %)	0 (% 0)	11 (% 6,7)	11 (% 6,7)
	Yok	Sayı (yüzde %)	33 (% 20)	121 (% 73,3)	154 (% 93,3)
Toplam		Sayı (yüzde %)	33 (% 20)	132 (% 80)	165 (% 100)

Tablo 10'da ürtikerli hastalarda anjiyoödem ile psikiyatrik hastalık ilişkisinin olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu tabloya göre 11 hastada hem anjiyoödem hem psikiyatrik hastalık varken; psikiyatrik hastalığı olan diğer 33 hastada anjiyoödem bulunmamaktadır. Anjiyoödemli hastalarda psikiyatrik hastalık bulunma olasılığı "%90 güven düzeyinde" anlamlıdır.  $p = 0.079(p < 0.10)$

**Tablo 11:** Anjiyoödem-tiroid hastalığı ilişkisi

			Anjiyoödem olmayıp tiroid hastalığı olanlar		Toplam
			Var	Yok	
Anjiyoödem ve tiroid hastalığı olanlar	Var	Sayı (yüzde %)	0 (% 0)	5 (% 3,0)	5 (% 3,0)
	Yok	Sayı (yüzde %)	22 (% 13,3)	138 (% 83,6)	160 (% 97,0)
Toplam		Sayı (yüzde %)	33 (% 13,3)	132 (% 86,7)	165 (% 100)

Tablo 11’de ürtikerli hastalarda anjiyoödem ile tiroid hastalığının ilişkisinin olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu tabloya göre 5 hastada anjiyoödem ve tiroid hastalığı varken, 22 hastada anjiyoödem bulunmayıp, tiroid hastalığı bulunmaktadır. Bu durum “Pearson Ki-Kare Testi” kullanılarak değerlendirilmiş ve %95 güven düzeyinde anlamlı bir fark saptanamamıştır.  $p = 0.484$ .

**Tablo 12:** Hastalara uygulanan omalizumab dozu

Omalizumab aralığı	Frekans	Yüzde (%)
300 mg/4 hafta	156	94,5
150 mg/2 hafta	4	2,4
300 mg/3 hafta	5	3,0

Tablo 12’de ise hastalara uygulanan omalizumabın dozu ve aralıkları belirtilmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi hastaların hepsine 300 mg/4 hafta dozunda omalizumab başlanmış, hastanın şikayet durumuna göre 300 mg/3 hafta veya 150 mg/2 hafta dozunda uygulanmaya devam edilmiştir.

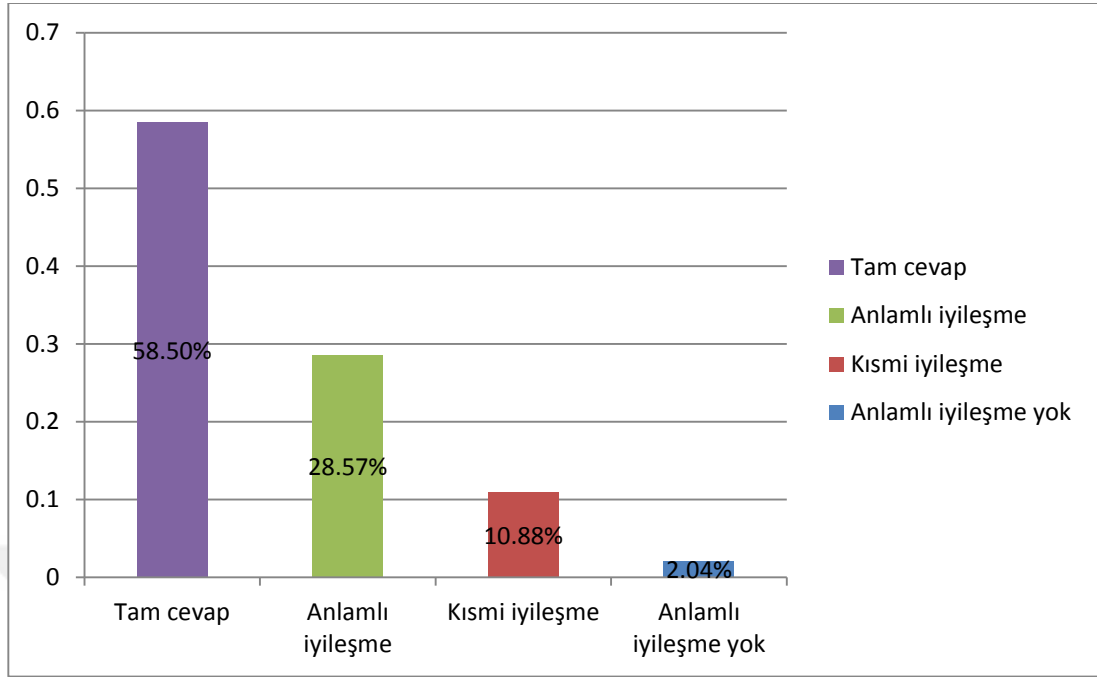
**Tablo 13:** Omalizumab tedavisi öncesi ve sonrasında ek ilaç kullanımının karşılaştırılması

<b>İlaç</b>	<b>Hasta sayısı OTÖ</b>	<b>Yüzde (%) OTÖ</b>	<b>Hasta sayısı OTB</b>	<b>Yüzde (%) OTB</b>	<b>p değeri</b>
<b>İkinci jenerasyon antihistaminik</b>	165	100	116	70,3	0,000
<b>Sistemik steroid</b>	148	89,7	22	13,3	0,000
<b>İkinci jenerasyon antihistaminiklerin doz artırımı</b>	138	83,6	88	53,3	0,048
<b>Antihistaminik kombinasyonu</b>	35	21,2	21	12,7	0,038
<b>Siklosporin</b>	21	12,7	0	0	
<b>Doksepin</b>	8	4,8	3	1,8	0,861
<b>LTRA</b>	6	3,6	0	0	
<b>Hidroksiklorokin</b>	3	1,8	0	0	

(OTÖ: Omalizumab tedavisinden önce, OTB: Omalizumab tedavisi ile birlikte, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti)

Tablo 13'te hastaların omalizumab tedavisinden önce ve omalizumab tedavisi ile birlikte kullandığı ilaçlar gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü üzere tüm ilaçların kullanımında azalma olduğu görülmektedir. Omalizumab tedavisi ile birlikte siklosporin, LTRA ve hidroksiklorokin hiç kullanılmadığı için p değerleri hesaplanamamıştır. Doksepindeki düşüş ise  $p=0,861>0,05$  olduğu için anlamlı kabul edilmemektedir. Burada Mc Nemar testi kullanılmış olup; güven aralığı %95'tir.

**Şekil 5:** Hastaların omalizumab tedavisinden fayda görme oranları

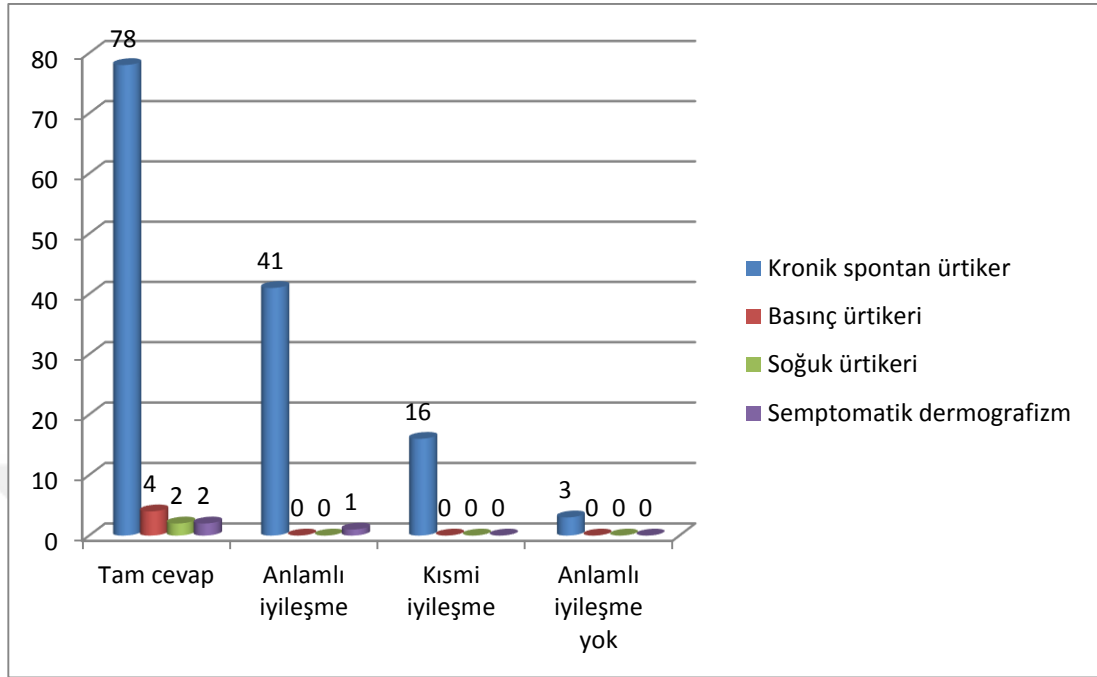


Bölüm 5.2.'de anlatıldığı üzere ÜAS kullanılarak hastaların omalizumab tedavisinden fayda görme oranları Şekil 5'de gösterilmektedir. 86 (% 58,5) hastada tam yanıt alınırken, 42 (% 28,57) hastada anlamlı iyileşme, 16 (% 10,88) hastada kısmi iyileşme olduğu ve 3 (% 2,04) hastada ise anlamlı iyileşme olmadığı görülmektedir. 18 hastada ise ilk doz omalizumabını dış merkezde yaptırdığı veya ilk doz omalizumab sonrası kontrole gelmediği için omalizumab faydası değerlendirilememiştir.

**Tablo 14:** Omalizumab tedavisi uygulanan ürtiker tipleri

Ürtiker tipi	Sayı	Yüzde (%)
<b>Kronik Spontan Ürtiker</b>	155	93,9
<b>Basınç Ürtikeri</b>	4	2,4
<b>Soğuk Ürtikeri</b>	2	1,2
<b>Semptomatik Dermografizm</b>	4	2,4

**Şekil 6:** Ürtiker tiplerine göre omalizumabtan fayda gören hasta sayıları



Şekil 6’da görüldüğü üzere basınç ürtikerli ve soğuk ürtikerli toplam altı hasta ve semptomatik dermografizmlili hastaların ikisi omalizumab tedavisinden tam fayda görürken, 1 semptomatik dermografizmlili hastada anlamlı iyileşme görülmüştür. Diğer semptomatik dermografizmlili hasta ise ilk dozu sonrası henüz kontrole gelmemiştir. Kronik spontan ürtikerli hasta ile fiziksel ürtikerli hastalarda sayıca fazla sayıda fark olduğu için iyileşme yanıtları arasında fark olup olmadığı hesaplanamamıştır.

Tablo 15’te hastaların yıllara göre omalizumab öncesi ve omalizumab ile birlikte aldığı tedaviler, bu tedaviler arasında hesaplanabilen p değerleri verilmiştir.

İkinci jenerasyon antihistaminikler omalizumab öncesi her hastaya başlandığı için aynı zamanda o yıl kaç hastaya yeni omalizumab tedavisi başlandığını da göstermektedir. Her yıl artan oranda omalizumab tedavisi verilmesi (29.12.2012’de omalizumab başlanan hasta 2013 yılına dahil edilmiştir.) ve 11 aylık 2016 yılında geride kalan 3 yıla göre daha fazla sayıda hastaya omalizumab tedavisi başlanmış olduğu tabloda dikkatimizi çekmektedir.

**Tablo 15:** Yıllara göre ilaç kullanım oranları

İlaç	2013			2014			2015			2016		
	OÖ	OB	p	OÖ	OB	p	OÖ	OB	p	OÖ	OB	p
İJA	17	14		12	11		51	39		85	52	
Sistemik steroid	17	3		12	5		46	8	0,00	73	6	0,0
İJA doz arttırımı	15	6	0,1	11	8	0,2	46	32	0,01	66	42	0,0
AHK	9	8		1	3		8	6		17	4	
Siklosporin	13	0		6	0		0	0		1	0	
Doksepin	4	0		2	1		1	0		1	2	
LTRA	1	0		2	0		1	0		2	0	
HQ	1	0		1	0		0	0		1	0	

(İJA: İkinci jenerasyon antihistaminik, AHK: Antihistaminik kombinasyonu, HQ: Hidroksiklorokin, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti OÖ: Omalizumab öncesi, OB: Omalizumab ile birlikte)

Omalizumab tedavisi ile birlikte yıllara göre de steroid tedavisi verilmesinin anlamlı oranda azaldığı görülmektedir.

İkinci jenerasyon antihistaminiklerin doz arttırımı şeklinde kullanımı 2014 yılı hariç anlamlı oranda azalmıştır. (%90 güven düzeyinde)

Antihistaminik kombinasyon tedavilerinde anlamlı bir azalma olduğu söylenemez.

Siklosporin kullanımının omalizumab kullanımı ile birlikte azaldığı, hatta son yıllarda hiç tercih edilmediği görülmektedir. 2016 yılında omalizumab tedavisi öncesi verilen siklosporin eşlik eden psoriasis yüzündendir; ancak yeterli yanıt alınamadığı için omalizumab tedavisine geçilmiş, sonrasında ise siklosporin kullanımına gerek kalmamıştır.

Doksepin, LTRA ve hidroksiklorokin kullanımlarının da son yıllarda azaldıkları görülmektedir. Örneklerin az olması ve sıfır değerinin bulunması nedeni ile bu ilaçlarda da p değeri hesaplanamamıştır.



**Tablo 16:** Omalizumab tedavisinden fayda görmeye değişkenlerin etkisi

Değişken	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	%95 C.I EXP(B) için	
							altsınır	üstsınır
Yaş	-,007	,021	,103	1	,748	,993	,952	1,036
Cinsiyet	-,260	,624	,173	1	,677	,771	,227	2,621
Tiroid hastalığı	-1,411	,637	4,903	1	,027	,244	,070	,850
Astım	-,768	1,212	,402	1	,526	,464	,043	4,987
Malignite	19520	21879,506	,000	1	,999	300140290,509	,000	.
Psikiyatrik hastalık	-,462	,577	,642	1	,423	,630	,203	1,951
Diyabet	-,069	1,264	,003	1	,956	,933	,078	11,118
Diğer hastalık	-2,683	,791	11,494	1	,001	,068	,014	,322
Anjioödem	1,170	,737	2,518	1	,113	3,222	,760	13,663
Constant (sabit)	-32,353	43759,012	,000	1	,999	,000		

Tablo 16’da omalizumab tedavisinden hastaların fayda görmesinin eşlik eden hastalığa bağlı olup olmadığı incelenmiştir. Bu tabloda şekil 5’te gösterilen 147 hastada çalışılmıştır. Bu hastaların 41’i erkek (%27,9), 106’sı ise (%72,1) kadındır. Burada daha önce bahsedilen tam cevap ve anlamlı iyileşme 0 (ÜAS’de %60-100 azalma), kısmi iyileşme ve anlamlı iyileşme yok ise 1 (ÜAS’de %0-60 azalma) olarak kabul edildi. Bu durumda kullanılmış olan ilacın faydası var grup referans kategoridir diyebiliriz.

Kullanılmış olan ilacın faydası olduğunu tespit edilen kişilerin oranı %98,4 doğru tahmin edilmiştir. Genel olarak doğru sınıflama oranı %87,8’dir.

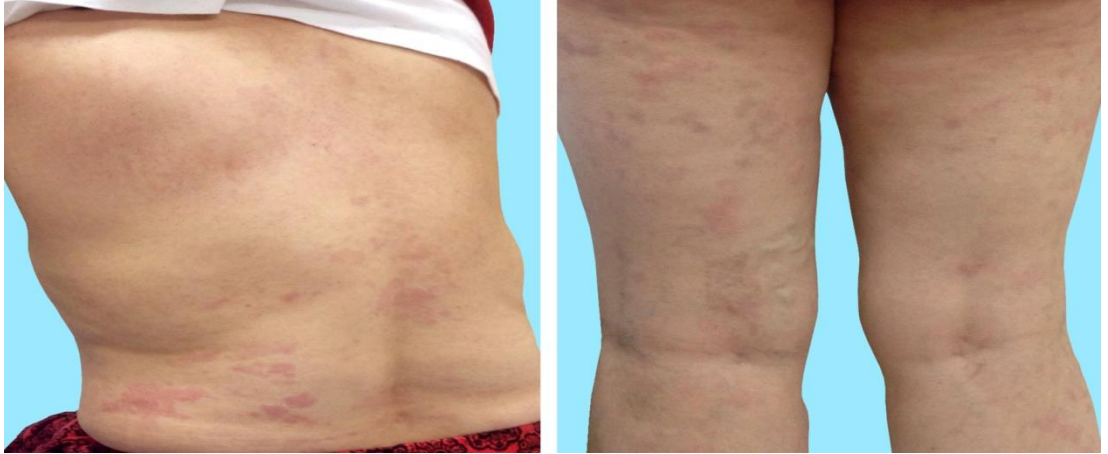
OR<1 olduğundan  $1-0,244 = 0,756$ . Referans değeri olarak kullanılmış olan ilacın etki etmesini aldığımızdan dolayı tiroid hastalığı olan kişilerde ilacın etki etme durumu ilacın etki etmeme durumundan 0,756 oranında daha azdır. Wald istatistiğine göre parametre anlamlı bulunmuştur.

Aynı şekilde diğer hastalıklar meydana geldiğinde kullanılmış olan ilacın fayda etmemesi 0,068 kat daha fazla artış göstermektedir.

OR<1 olduğundan  $1-0,068 = 0,932$ . Referans değeri olarak kullanılmış olan ilacın etki etmesini aldığımızdan dolayı diğer hastalığı olan kişilerin ilacın etki etme durumu ilacın etki etmeme durumundan 0,932 oranında daha azdır. Wald istatistiğine göre parametre anlamlı bulunmuştur.

Bizim hasta gözlemimizde en sık enjeksiyon yeri reaksiyonu görüldü, ancak bu durum daha çok uygulama şekli ve uygulayan kişiye bağımlıydı. Bir hastamızda ürtiker şikayetlerinin ilk doz sonrası alevlendi (Resim 2); bu yüzden kısa süreli kortikosteroid kullanılmak zorunda kalındığı; ancak diğer uygulamalar sonrasında bu yan etkiye rastlanmadığı gözlenmiştir. Bir hasta, dördüncü dozdan sonra saç ve kaş dökülmesi tanımladı; ancak üç ay sonra bu şikayetlerinin azaldığını belirtirken; bir hasta, beşinci uygulama sonrası saç dökülmesi tarifledi; yine sonraki dozlarda bu şikayetinin azaldığını belirtti. Bir hasta, birinci doz sonrası kulak çınlaması ve baş dönmesi tarifledi; ancak diğer enjeksiyon uygulamaları sonrası bu yan etki gözlenmedi.

**Resim 2:** Birinci doz omalizumab uygulaması sonrası ürtikeryal lezyonlarda alevlenme



## 7. TARTIŞMA

Kronik ürtiker genel popülasyonun %1'ini etkileyen (8), mortalite sebebi olmasa da önemli bir morbidite sebebi olabilen bir hastalıktır. Kronik ürtikeri olan hastalar sık doktor başvurusu yapmakta, hekimler ise hastaların yaşam kalitelerini arttırabilmek için yan etkisi fazla olabilen ilaçlara başvurabilmektedir. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na dünyada ve ülkemizde daha önce astım tanısı ile kullanılan omalizumab tedavisi Aralık 2012'den bu yana önce endikasyon dışı onay alınarak; Sağlık Bakanlığı ödeme kapsamına girdikten sonra ise üç hekim raporu ile kullanılmaya başlanan IgE otoantikorudur. Omalizumab kullanmaya başladıktan sonra hastaların immunsupresif, immunmodulatör ilaç kullanımında ve bunlara bağlı yan etkilerde azalma görülmüş, hastaların yaşam kalitelerinde artma olduğu poliklinik vizitlerinde saptanmıştır. Bu çalışmamızda ilk hastamızdan kasım 2016'ya kadar takip ettiğimiz hastalarımızı retrospektif olarak incelemeye çalıştık.

Yaklaşık 4 yılda 165 kronik ürtikerli hastaya omalizumab tedavisi uyguladık. Hastalarımızın K/E oranının yaklaşık 2,5 olduğu, bu oranın daha önce belirtilen (9) kronik ürtikerde kadın/erkek oranına benzer olduğu görülmüştür. Çalışmalarda görülen cinsiyet farklılığının nedeni, hastalığın otoimmün kökeni ve kadınlarda otoimmün hastalıkların daha fazla görülmesi ile açıklanabilir (137). Bingham ve ark.; kronik ürtikerin genellikle hayatın 3. ve 4. dekadında başladığını belirtmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 43,98 bulunmuştur, bundan hastaların hikayesinden ortalama kronik ürtiker başlangıç zamanını çıkarttığımızda, hastalarımızın ortalama kronik ürtiker başlangıç zamanı 40,17 yaş olarak bulunmuştur. Bu da Bingham ve ark.'nın belirttiği epidemiyolojik veri ile benzerdir.

Erkek ve kadın hastalar arasında, kronik ürtiker başlangıç yaşı ortalaması arasında çalışmamızda benzerlik vardır. (sırasıyla 40,18 yaş ve 40,17 yaş)

Kronik ürtiker hastalarında hastalık şiddeti ve süresi hastadan hastaya belirgin değişkenlik göstermektedir. Tedaviye ilk başlanılan hastalardan 4 yıldır omalizumab tedavisini halen düzenli ziyaret ile alanlar olduğu gibi, 12 hasta tek doz omalizumab sonrası iyileştiğinden veya hastalık şiddetleri antihistaminik tedavisi ile idame edebileceğinden dolayı ikinci bir doza hekim tarafından gerek duyulmamıştır.

Nebiolo ve ark. (56) ve Kozel ve ark. (57) kronik ürtiker süresinin 2-5 yıl arasında değiştiğini belirtmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda hastaların hastalık belirttiği süre ve toplam gözlemleri toplandığında ortalama hastalık süresi 6,95 yıl olarak bulunmuş ve bu hastaların daha remisyona girmedikleri göz önüne alındığında çalışmadaki populasyonda kronik ürtiker remisyon süresinin belirtilen kronik ürtiker süresine göre çok daha uzun olabileceği görülmektedir. Ancak omalizumab tedavisine zorlu kronik ürtiker hastalarının alınması, kısa sürebilecek kronik ürtikerli hastaların antihistaminik tedavileri ile idame edebilmesi ve onların bu çalışmaya alınmaması nedeniyle belki de ortalama kronik ürtiker süresi bu çalışmada öngörülenden daha az da olabilir.

Kronik ürtiker pek çok otoimmün hastalık ile beraber görülebildiğinden dolayı etiyojisinde otoimmün patogenezin araştırılmasına son yıllarda önem verilmektedir ve tedavide de bu yönde araştırmalar sürmektedir. Bu araştırmalar sonucu astım tedavisinde etkili olan omalizumab tedavisi, kronik ürtiker tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Pek çok otoimmün hastalık birlikte görülebildiği gibi, kronik ürtikere de otoimmün hastalıklar eşlik edebilmektedir (42). Confine-Cohen ve ark. yaptığı çalışmada tiroid hastalıklarını ürtikere eşlik eden en sık (kronik ürtikerli hastaların %12,6'sında) otoimmün hastalık olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da en sık rastlanılan otoimmün hastalık %17 ile tiroid hastalığı olarak bulunmuştur. Confine-Cohen ve ark. ürtiker ve tiroid otoimmunitesinin ilişkili olduğunu belirtirmişlerdir. Lapi ve ark. (137) ise ürtiker ve tiroid otoimmunitesi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlar; ancak Confine-Cohen ve ark.'nın çalışmasının daha geniş bir popülasyonu kapsadığının altını çizerek bu çalışmanın sonuçlarının daha anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastalarda tiroid hastalığı görülme oranı her iki çalışmadan da daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda astım (%5,5), diyabet (%3), atopik dermatit (%0,6), skleroderma (%0,6) , Behçet (%0,6) , Sjogren sendromu (%0,6) eşlik eden diğer otoimmün hastalıklardır. Tablo 7'de çalışmamızdaki hastalarda kronik ürtikere eşlik eden hastalıklar verilmiş, psikiyatrik hastalıklar %26,7 olarak gözükse de sayılan tüm otoimmün hastalıkları topladığımızda çalışmamızda da %27,8 ile kronik ürtikere en fazla eşlik eden hastalığın otoimmün hastalıklar olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda kronik ürtikerli hastalardaki tiroid otoimmunitesi oranının daha sık olduğu görülmüştür. (Çalışmalarda %12-30 arasında bu oran verilebilmektedir.)

Bunun nedeni hasta popülasyonumuzun dirençli kronik ürtikerli hastalardan oluşmuş olması olabilir. Bu da Grattan ve ark.'nın (45) da belirttiği üzere tiroid otoantikoru hastalarda hipo-hipertiroidizm olmasa bile hastaların standart ürtiker tedavilerine dirençli olmaları ile ilişkili olabilir.

Staubach ve ark. (64) duygusal sıkıntı ve mental hastalığın kronik ürtikerli hastalarda daha yüksek oranda olduğunu belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada hastaların %48'inin bir veya daha fazla psikosomatik hastalığa sahip olduğunu, bunların da en fazla anksiyete bozukluğu olduğunu, bunu depresif ve somatoform bozuklukların izlediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastalarda psikiyatrik hastalık görülme oranı %26,7 olarak bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda bu oran %35-60 arasında değişmektedir (138,139). Çalışmamızda psikiyatrik hastalık bulunan kronik ürtikerli hasta sayısının daha az olması, çalışılan popülasyon ve tarafımızca alınan popülasyon ile alakalı olabilir. Yapılan çalışmalarda bu oran tüm hastalara uygulanan belirli ölçekler ile elde edilmişken, biz bu oranı hasta hikayesi ve gerektiğinde psikiyatri konsültasyonu ile elde ettik. Bu yüzden belki de psikiyatrik problemleri olan ama bunu bize söylemekten çekinen bir grup hasta bu oran dışında kalmış olabilir.

Çalışmamızda ayrıca 9 hastada hipertansiyon bulunmakta olup; Chang ve ark. (140) kronik ürtikerin, cinsiyet, yaş, komorbidite ve non-sedatif antihistaminik kullanımından bağımsız olarak gelecekteki hipertansiyon riskini artırdığını bildirmişlerdir. Hastalarımızın daha uzun süreli gözlemi ile belki de bu hipotez doğrulanabilir.

Çalışmaya katılan hastalarımızın %28,5'inde aynı zamanda anjioödem de eşlik etmekteydi. Yapılan çalışmalarda (10,13) bu oran %40 olarak belirtilmektedir. Çalışmamızdaki oranın daha az olmasının sebebi anjioödem daha çok akut ürtikere eşlik etmesi, çalışmamızdaki popülasyonun dirençli kronik ürtikerli hastalardan oluşmuş olması olabilir.

Fouche ve ark. (141) depresyon ve anksiyete semptomlarının hereditör anjioödemli hastalarda daha sık olduğunu belirtmişler, bu durumun kronik hastalık yükünden veya ilgili patofizyolojik özelliklerden kaynaklı olabileceğini söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda da psikiyatrik hastalık olma olasılığı anjioödem eşlik ettiği ürtiker hastalarında, yalnızca ürtikerli hastalara göre "%90

güven düzeyinde" anlamlı oranda fazla olarak bulunmuştur. Bu durum anjioödemli hastaların her an bir atak yaşama anksiyetesi ile ilişkili olabilir. Lumry ve ark. (142) herediter anjioödem, hastaları fiziksel ve mental olarak etkilediğini; eğitim, kariyer ve iş üretkenliklerine negatif etkileri olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda anjioödem eşlik ettiği ürtikerli hastalarda tiroid hastalığı olma ilişkisinin; yalnız ürtikerli hastalarla karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde olmadığı görüldü. Karagol ve ark. (143) rekürren idiopatik histaminerjik akkiz anjioödem ile tiroid otoimmunitesi arasında belirgin bir ilişki saptamamışlardır. Bu durum çalışmamızda benzerlik göstermektedir.

Astım hastalarına omalizumab tedavisi verilirken, hasta ağırlığı ve hastanın serum IgE düzeyi göz önüne alınarak doz ayarlaması yapılır. Ürtiker hastalarında da ilk uygulandığı zamanlarda benzer şekilde doz ayarlaması yapılmıştır. İlk yapılan vaka raporları ve küçük gruplu çalışmalarda bu görülmektedir. Ancak sonrasında yapılan Faz III çalışmalarda hastanın serum IgE düzeyinden bağımsız olarak, özellikle 300 mg/4 hafta dozunda omalizumab uygulanmasının yararlı olduğu görülmüş (105) ve FDA tarafından da böyle onaylanmıştır. Biz de hastalarımıza 300 mg/4 hafta olacak şekilde tedaviyi uygulamaya başlasak da, istenilen fayda elde edilemeyen 4 hastada 150 mg/2 hafta ve Sağlık Bakanlığı'ndan endikasyon dışı onay alınarak 5 hastada 300 mg/3 hafta şeklinde uyguladık. Metz ve ark. (144) benzer şekilde hastaların değişik omalizumab dozlarından fayda görebileceğini belirtmişlerdir. Yine ürtiker kılavuzlarında da 300 mg/4 hafta omalizumab uygulanımına cevapsız hastalarda 300 mg'lık dozu 4 haftadan kısa sürede verme (96) veya 600 mg/4 hafta (5) şeklinde uygulanımın denenmesi önerilmektedir. Bizim 600 mg/4 hafta uyguladığımız hasta olmasa da, özellikle 300 mg/3 hafta uygulanan hastalarımız, 4 haftada bir uygulanmasından daha iyi bir şekilde ilaçtan fayda gördü. Sonuç olarak; hastalarımızın büyük oranı (%94,5) 300 mg/4 hafta uygulamasından yarar görmüş olsa da; fayda görmeyen az orandaki hastada, omalizumab tedavi rejimini değiştirmek, omalizumab tedavisinin etkinliğini arttırabilir.

Çalışmamıza katılan hastalarda omalizumab tedavisinden önce ve omalizumab tedavisi ile birlikte kullanılan ilaçlar Tablo 13'te karşılaştırılmalı olarak verilmiştir. Faz III çalışmaları omalizumab tedavisinin tek başına etkili olduğunu belirtse de; faydalanım oranını arttırabilmek için şikayetleri devam eden hastalarda

ek antihistaminik, doksepin, LTRA ve akut alevlenmelerde steroid kullanılabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda kronik ürtikerli her hastaya, rehberlerde de önerildiği üzere, antihistaminik tedavisinin verildiği; omalizumab tedavisinden sonra ise hastaların semptomlarını daha iyi kontrol altına alabilmek için hastaların %70'inin standart dozda antihistaminik tedavisine gereksinimlerinin devam ettiğini (anlamli oranda kullanımları azalsa da) görmekteyiz. Hastaların %70'inin standart dozda antihistaminik kullanmaya devam etmesi, omalizumab tedavisinin dirençli kronik ürtikerli hastalarda faydalı olmakla birlikte hastalığı kontrol etmede tek başına çok da başarılı olmadığını göstermiştir. Kronik ürtikerli hastalarda omalizumab tedavisi öncesi akut alevlenmelerde önerilen steroid verilme oranının, omalizumab tedavisi sonrası %89,7'den, %13,3'e gerilediği ve bu durumun anlamlılığının da gayet yüksek olduğu ( $p=0,000$ ) görülmektedir. Bu durum özellikle omalizumab tedavisi sonrası hastaların özellikle akut alevlenmelerinin ve dolayısı ile hospitalizasyonlarının azaldığının ve steroidin uzun süreli kullanımından doğabilecek yan etki risklerinden omalizumab sayesinde uzaklaşıldığının bir göstergesi olabilir. Yine ikinci jenerasyon antihistaminik doz artırımının, antihistaminik kombine etme tercihlerinin omalizumab tedavisi sonrası anlamlı derecede azaldığı; omalizumab tedavisi sonrası hastaların hiçbirine siklosporin, LTRA ve hidroksiklorokin verilme ihtiyacının kalmadığı görülmektedir. Özellikle siklosporin; omalizumab tedavisi öncesi, yan etkilerinden ötürü vermeye çekindiğimiz; ancak özellikle uzun süreli steroid kullanımından kaçınmak için dirençli kronik ürtiker tedavisinde başladığımız bir ilaç iken; omalizumab tedavisi sonrası bu hastaların hiçbirinin siklosporin kullanmaması yine omalizumab tedavisinin etkinliğini klinik açıdan göstermektedir. Omalizumab tedavisi öncesi 8 hasta doksepin kullanmışken; omalizumab tedavisi sonrası 3 hasta doksepin kullanmaktadır. Bu azalmanın anlamlı olmadığı görülmektedir. ( $p=0.861$ ) Doksepin daha önce de belirtildiği gibi hem antihistaminik hem de antidepresif özellikleri bulunan bir ajandır. Bu durum özellikle depresyonun eşlik ettiği kronik ürtikerli hastalarda psikiyatrik yardımın devam etmesi gerektiğinin, omalizumab tedavisinin bu hastalarda tek başına etkili olmayacağıın bir göstergesi olabilir. Sonuç olarak omalizumab tedavisi ile birlikte daha önce kullanılan ürtikeri baskılayıcı ilaç oranı anlamlı ölçüde azalmaktadır. Literatürde belki de zaten beklenen bir sonuç olduğu için bu konu ile ilgili veri yoktur. Yine de omalizumabın hastalığı kontrol etmede tek başına etkinliğinin sınırlı olduğu, antihistaminiklerle kombine edilmesine yüksek oranda gereksinim olacağı, akut alevlenmelerin dolayısı

ile steroid ihtiyacının azalacağını ancak tamamen bitmeyebileceğini ve stres faktörü etkin olan hastaların omalizumabtan optimum fayda görebilmesi için antidepresan özellikli ilaçlarına devam etmeleri gerektiğini göstermesi bakımından bu tablo literatüre katkı sağlayabilir.

Kronik ürtikerli hastalarda verilen tedavinin faydası, çalışmalarda ÜAS7'deki değişim ile değerlendirilmektedir (105). Metz ve ark. (144) yaptıkları çalışmada ÜAS7'de %90'dan fazla azalmayı tam cevap, %30-90 arasındaki azalmayı anlamlı iyileşme, %0-30 arasındaki azalmayı ise anlamlı iyileşme yok olarak kabul ederek omalizumab etkinliğini değerlendirmişler. Çalışmaya aldıkları 30 hastanın 25'inde (%83) tam cevap, 3'ünde (%10) anlamlı iyileşme olduğunu; 2 hastada (%7) ise anlamlı iyileşme olmadığını belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda hastalarımızda omalizumab etkinliğini benzer şekilde değerlendirmeye çalıştık. Tedaviye başlamadan önceki ÜAS7 ile tedaviye başladıktan sonraki 4 haftanın ÜAS7 ortalamasını karşılaştırdık. Metz ve ark. gibi ÜAS7'de %90'dan fazla azalmayı tam cevap, %30'dan az azalmayı ise anlamlı iyileşme yok olarak kabul ettik. Yalnız %30-90 arası geniş bir aralık olduğu için %60-90 aralığında azalmayı anlamlı iyileşme, %30-60 aralığındaki azalmayı ise kısmi iyileşme olarak kabul etmeyi uygun bulduk. Buna göre bizim tam cevap oranımızın (%58,5); Metz ve ark. 'nın tam cevap oranından (%83) belirgin ölçüde az olduğunu gördük. Anlamlı iyileşme olmayan hasta oranımız %2,04'tü ve Metz ve ark.'larının iyileşmeyen hasta sayısından (%7) da bu hastalarımızın daha az olduğunu gördük. Metz ve ark.'nın anlamlı iyileşme olarak kabul ettiği hasta grubu bizim popülasyonumuzda daha fazlaydı. Bu farklılık bizim popülasyonumuzun (değerlendirmeye alınan hasta sayısı 147) daha geniş olmasından veya alınan popülasyon farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızdaki anlamlı iyileşme kaydedilmeyen üç hasta incelendiğinde; birinci hastada antidepresan, antihistaminik ve omalizumab tedavisi birlikte kullanılmış, hasta kontrol vizitlerinde omalizumab tedavisinin yaşam kalitesine ek bir katkı sağlamadığını belirtmiş, 3 doz uygulama sonrası omalizumab tedavisinden vazgeçilmiştir. Halen antihistaminik ve antidepresan tedavileri ile stabil bir şekilde hastanın takibine devam edilmektedir. İkinci hastada ürtikere şiddetli atopik dermatit eşlik etmekteydi, zaten az olan ürtiker plağı şikayetleri azalsa da kaşıntı skorlarında belirgin azalma olmadığı için omalizumabtan yanıt alınamadı ve başka tedavilere yöneldi. Atopik dermatit tedavisinde omalizumab dozunun 375 mg/3 hafta gibi



yüksek dozlarda etkin olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (145). Belki de bu hastaya daha yüksek dozlarda omalizumab tedavisi uygulaysaydık etkin bir cevap alabilirdik. Üçüncü hastamız ise birinci hastamıza benzer şekilde doksepin tedavisi ile daha rahat olduğunu belirtmiş, omalizumab tedavisi bu yüzden 3 uygulama sonrası kesilmiş, halen doksepin ile stabil bir şekilde takip edilmektedir. (Temmuz 2015'den bu yana) Bu durum daha öncede belirtildiği gibi özellikle stresin tetiklediği kronik ürtikerde omalizumab tedavisinin etkinliğinin az olabileceğini desteklemektedir.

Omalizumab tedavisi uygulanan on hasta, aynı zamanda uyarılabilir ürtiker tariflemekteydi. Dördü basınç ürtikeri, ikisi soğuk ürtikeri ve dördünde de semptomatik dermatografizm vardı. Basınç ürtikerli ve soğuk ürtikerli hastaların hepsi omalizumab tedavisine cevap verirken; semptomatik dermatografizmliler hastaların ikisi tam iyileşme, birinde anlamlı iyileşme görüldü, diğer semptomatik dermatografizmliler hasta ise birinci doz omalizumab uygulaması sonrası kontrole gelmedi. Çalışmamızda toplamda dokuz fiziksel ürtikerli hastanın, sekizi omalizumab tedavisinden fayda görürken, birinde anlamlı iyileşme saptandı. Metz ve ark. (144), yaptığı çalışmada, toplamda otuz dört fiziksel ürtikerli hastanın 24'ünde (%71) tam cevap, 4'ünde (%12) anlamlı cevap almışken; 6'sında (%17) anlamlı cevap alamadıklarını bildirmişlerdir. Özellikle basınç ürtikeri ve semptomatik dermatografizmliler olgularda daha iyi cevap alırken; soğuk ürtikeri ve kolinerjik ürtikerli hastaların daha az omalizumaba cevap verdiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda fiziksel ürtikerli hasta sayısı daha azdır ve omalizumabtan hastaların hemen hepsi fayda görmüştür. Fiziksel ürtikerli hastalarda omalizumab kullanımının etkisi ile ilgili daha net konuşabilmek için daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Omalizumab tedavisinde baş ağrısı, üst abdominal ağrı, diyare ve enjeksiyon yerinde ödem, eritem, ağrı ve kaşıntı bildirilen yan etkilerdir (96). Bizim çalışmamızda hastalarda en sık enjeksiyon yeri reaksiyonu görüldü, ancak bu durum daha çok uygulayan kişiye ve uygulama şekline bağlandı. Özellikle hastalarda omalizumab tedavisinin 150 mg halinde iki ayrı enjeksiyon şeklinde uygulanmasının, enjeksiyon yeri reaksiyon riskini minimuma indirdiği görüldü. Hastalar enjeksiyon yeri reaksiyonunu her uygulama sonrası belirtmemişlerdir. Kulak çınlaması, baş dönmesi, saç ve kaş dökülmesi hastalarımızın bildirdiği diğer yan etkiler olup; ilerleyen omalizumab uygulamaları sonrası hastalar bu şikayetlerinin gerilediğini

belirtmişlerdir. Omalizumab tedavisi uyguladığımız bir hastada ise ürtikeryal plakları enjeksiyon sonrası arttığı için kısa süreli sistemik steroid tedavisi verildi, ancak diğer uygulamalar sonrası hastanın şikayetlerinde alevlenme olmadı. Sonuç olarak; polikliniğimizde takip edilen omalizumab uygulanan kronik ürtikerli hastalarda ilaca bağlanabilecek belirgin bir yan etki görülmemiştir. Daha uzun süreli gözlemler ve daha geniş hasta popülasyonları ile ilacın yan etkilerini değerlendirmek bu konu hakkında net konuşabilmek için yapılabilecek en doğru seçenektir.

Omalizumab tedavisi kronik ürtikerli hastalarda etkin olması ve belirgin bir yan etkisinin bulunmaması nedeni ile polikliniğimizde antihistaminik tedavisine dirençli kronik ürtikerli hastalarda zamanla ilk seçenek tedavi haline gelmiştir. Aralık 2012-2015 yılları arasında 80 hastaya omalizumab tedavisi başlarken; 2016 yılının 11 aylık döneminde bu üç yılda başlanan hasta sayısının toplamından daha fazla sayıda (85 hasta) hastaya omalizumab tedavisi başlanması, bu ilaçtan dolayı olan hasta memnuniyetinin, ilacı başlama yönünde bize cesaret verdiğini göstermektedir. Siklosporin gibi şiddetli ürtikerde tercih sebebi olan bir ilaç; yan etkilerinden dolayı ve omalizumabın tedavi etkinliğinden dolayı artık tercih edilmemektedir. Hidroksiklorokin ve LTRA gibi ürtikerde kanıt düzeyi düşük olan ilaçlara da ihtiyaç azalmıştır; ancak doksepin kullanımı, ihtiyaç olan hastalarda devam edebilmektedir.

Omalizumab tedavisinin etkinliği ile hastaların yaş, cinsiyet, tiroid hastalığı, astım, malignite, psikiyatrik hastalık, diyabet, diğer hastalıklar ve anjiyodem varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında; sadece tiroid hastalığı ve diğer hastalığı olanlar arasında omalizumab etkinliğinin daha az olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Yine literatüre bakıldığında bu konu ile ilgili bir veri yoktur. Diğer hastalığı olanlar arasında daha önce belirtilen on bir farklı hasta ve on bir farklı hastalık ile bu durumun ilişkilendirilmesi çok anlamlı olmasa da özellikle tiroid hastalığı olanlarda omalizumab tedavisinin daha az etkin olabileceği göz ardı edilmemelidir. Konuyla ilgili geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Standart tedaviye dirençli kronik ürtikerli hastalarda omalizumab tedavisinin etkinliğini değerlendirmeye çalıştığımız bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

Kronik ürtikerin hastalarının K/E oranı yaklaşık 2,5'tir. Kadınlarda kronik ürtikerin daha fazla görülmesinin sebebi, hastalığın otoimmün kökeni ve kadınlarda otoimmün hastalıkların daha fazla görülmesi ile açıklanabilir. Hastalarımızın ortalama kronik ürtiker başlangıç zamanı 40,17 yaşdır. Başlangıç yaşı cinsiyet farkı gözetmemektedir.

Kronik ürtikerli hastalarda hastalık süresi bireysel olarak belirgin farklılık göstermektedir. Tek doz omalizumab ile hastalığı baskılanan ve omalizumab idamesi gerektirmeyen hasta olabileceği gibi dört yıldır tedaviye ara verilemeyen şiddetli ve uzun süreli kronik ürtikeri olan hasta da bulunmaktadır. Standart tedaviye dirençli kronik ürtikerli hastaların ortalama hastalık süresi 6,95 yıldır. Hastaların uzun süreli takibi ile kronik ürtiker remisyon süresinin daha uzun olması kaçınılmazdır.

Çalışmamıza göre standart tedaviye dirençli kronik ürtikere en sık otoimmün hastalıklar (%27,8) ve ikinci olarak psikiyatrik hastalıklar (%26,7) eşlik etmektedir. En sık rastlanılan otoimmün hastalık, tiroid hastalıklarıdır(%17). Bunu astım (%5,5), diyabet (%3), atopik dermatit (%0,6), skleroderma (%0,6), Sjogren sendromu (%0,6) izlemektedir.

Standart tedaviye dirençli kronik ürtikerli hastalarda anjioödem eşlik etme sıklığı %28,5 olarak bulunmuştur. Anjioödem eşlik eden kronik ürtikerli hastalarda, yalnızca kronik ürtikerli hastalara göre daha sık oranda "% 90 güven aralığında" psikiyatrik hastalık eşlik edebilir. ( $p=0,079$  ( $p<0,10$ )) Anjioödem eşlik eden kronik ürtikerli hastalarda, yalnızca kronik ürtikerli hastalara göre tiroid hastalığı görülme oranı arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. ( $p=0,484$ )

Bireysel farklılıklardan dolayı hastaların fayda gördüğü omalizumab dozu ve omalizumab uygulanım aralığı değişkenlik gösterebilir. Hastaların büyük çoğunluğu omalizumab tedavisinin 300 mg/4 hafta şeklinde uygulanımından fayda görmüştür. (%94,5)

Kronik ürtikerli hastalarda semptomları kontrol altına alabilmek için omalizumab tedavisi ile ikinci kuşak antihistaminik kombinasyonunun yüksek oranda (%70) olduğu (birlikte kullanımları anlamlı oranda azalsa da) görülmüştür. Kronik ürtikerli hastalarda omalizumab tedavisi sonrası anlamlı oranda kortikosteroid, ikinci jenerasyon antihistaminik doz arttırımı, antihistaminik kombinasyonu verme ihtiyacının azaldığı; siklosporin, LTRA ve hidroksiklorokin tedavilerine hiç gerek duyulmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak omalizumab tedavisi öncesi doksepin kullanımı ile sonrası doksepin kullanımı arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. (p=0.861) Kronik ürtikere eşlik eden stres faktörü varlığında tek başına omalizumab tedavisi etkili olmayabilir, bu hastalarda doksepin tedavisine devam etmek gerekebilir.

Omalizumab kullanan hastalarda %58,5 oranında tam cevap, %28,57'sinde anlamlı iyileşme, %10,88'inde kısmi iyileşme görülürken, %2,04'ünde anlamlı iyileşme olmamıştır. Fayda görmediğini belirten iki hastada psikojenik faktörler ön planda iken, diğer hastaya atopik dermatit eşlik etmekteydi, ürtiker plağından ziyade kaşıntısı yüzünden ÜAS7'de anlamlı değişim gözlenmedi.

Fiziksel ürtikerli hastalarda omalizumab tedavisinden fayda görme olasılığı, kronik spontan ürtikere göre daha yüksek olabilir. (%88 tam iyileşme, %12 anlamlı iyileşme)

Çalışmamızda omalizumab tedavisi alan hastaların belirttiği yan etkiler; enjeksiyon yeri reaksiyonu (en sık), kulak çınlaması, baş dönmesi, saç ve kaş dökülmesidir. Ancak tedavi devam ettikçe bu yan etkilerin kalıcı olmaması nedeniyle görülen yan etkiler omalizumab tedavisine bağlanmamıştır. Bir hastada ilk doz omalizumab uygulanım sonrası semptomları alevlenmiş, diğer dozlarda ise bu reaksiyon gözlenmemiştir.

Omalizumab tedavisinin standart tedaviye dirençli kronik ürtikerli hastalarda etkinliğinin yüksek oranda görülmesi, yan etki riskinin hemen hemen hiç olmaması nedeniyle kullanım sıklığı yıllara göre göreceli olarak artmaktadır.

Omalizumab tedavisinin etkinliğinin yaş, cinsiyet, astım, malignite, psikiyatrik hastalık, diyabet ve anjiyödem değişkenlerinin eşlik etmesinden etkilenmediği görülmüştür. Ancak eşlik eden tiroid hastalığı varlığında omalizumab

tedavisinin etkinliđi dūşebilir, konuyla ilgili daha geniř populasyonla yapılacak randomize kontrollū çalıřmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; standart tedaviye dirençli kronik ūrtikerli hastalarda 300 mg/4 hafta řeklinde uygulanan omalizumab tedavisinin etkin olması, belirgin bir yan etkisinin olmaması nedeniyle tercih edilebilecek iyi bir seçenektir. Ancak bireysel farklılıkların olabileceđi ve eřlik edebilecek diđer hastalıkların tedavi etkinliđini dūřurebileceđi gōzardı edilmemelidir.



## 9. KAYNAKLAR

1. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton's Allergy: Principles and practice, 7th, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et al. (Eds), Mosby, St Louis, MO 2009. Vol 2, p.1063.
2. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol.* 2015 Mar;135(3):925.
3. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standart combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jul;132(1):101-9.
4. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med.* 2013 Mar 7;368(10):924-35.
5. Goncu Kocaturk E, Aktan S, Atakan N, et al. The Turkish Guideline for the diagnosis and management of urticaria-2016. *Turkderm – Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50:82-98.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
7. Wedi B: Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venerol* 2007;87:196-205. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664.
8. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 Suppl 2:21.
9. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104:369.
10. Bingham CO. (2015) New-onset urticaria. <[www.uptodate.com/contents/new-onset-urticaria](http://www.uptodate.com/contents/new-onset-urticaria)>accessed: 01.01.2017.
11. Zuberbier T. Classification of Urticaria in Urticaria and Anjoedema. Zuberbier T, Grattan C and Maurer M, eds. Berlin: Springer, 2008.
12. Kaplan AP. Clinical Practise. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175-9.
13. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; 34:294.
14. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66.
15. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:446.

16. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33:754.
17. Lapolla W, Desai N, English JC 3rd. Clinical utility of testing for autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:e83.
18. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114:583.
19. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, et al. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:461.
20. Saini S. (2015) Chronic urticaria: Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history. <[www.uptodate.com/contents/chronic-urticaria-clinical-manifestations-diagnosis-pathogenesis-and-natural-history](http://www.uptodate.com/contents/chronic-urticaria-clinical-manifestations-diagnosis-pathogenesis-and-natural-history)> accessed:01.01.2017
21. Bossi F, Frossi B, Radillo O, et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy* 2011; 66:1538.
22. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1113.
23. Razin E, Marx G. Thrombin-induced degranulation of cultured bone marrow-derived mast cells. *J Immunol* 1984; 133:3282.
24. Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:114.
25. Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med* 2010; 5:97.
26. Chua SL, Gibbs S. Chronic urticaria responding to subcutaneous heparin sodium. *Br J Dermatol* 2005; 153:216.
27. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:384.
28. Jacques P, Lavoie A, Bédard PM, et al. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1139.
29. Grattan CE, Walpole D, Francis DM, et al. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1417.
30. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004; 21:102.

31. Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, et al. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998; 134:319.
32. Plumb J, Norlin C, Young PC, Utah Pediatric Practice Based Research Network. Exposures and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:1017.
33. Cribier B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30:25.
34. Friedman D, Picard-Dahan C, Grossin M, et al. Chronic urticaria revealing an HIV infection. *Eur J Dermatol* 1995; 5:40.
35. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.
36. Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine-resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:7-12.
37. Del Pozo MD, Audicana M, Diez JM, et al. *Anisakis simplex*, a relevant etiologic factor in acute urticaria. *Allergy* 1997; 52:576.
38. Poole JA, Rosenwasser LJ. Chronic idiopathic urticaria exacerbated with progesterone therapy treated with novel desensitization protocol. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:456.
39. Bernstein IL, Bernstein DI, Lummus ZL, Bernstein JA. A case of progesterone-induced anaphylaxis, cyclic urticaria/angioedema, and autoimmune dermatitis. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20:643.
40. Hunkin V, Chung MC. Chronic idiopathic urticaria, psychological comorbidity and posttraumatic stress: the impact of alexithymia and repression. *Psychiatr Q* 2012; 83:431.
41. Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy* 2013; 68:131.
42. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1307.
43. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:496.
44. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:408.
45. Grattan CE, Humphreys F, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007; 157:1116.
46. Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. *World Allergy Organ J* 2012; 5:S1.



47. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417.
48. Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema; part II: chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85 Suppl (6 pt 2):525.
49. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1270.
50. 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; 11:971.
51. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346:175.
52. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:508.
53. Llamas-Velasco M, Fraga J, Requena L, et al. [Neutrophilic urticaria or urticaria with predominantly neutrophilic inflammatory infiltrate: study of its clinical and histopathologic characteristics and its possible association with rheumatic disease]. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103:511.
54. Sicherer SH, Sampson HA. Auriculotemporal syndrome: a masquerader of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:851.
55. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664.
56. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:407.
57. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:387.
58. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:663-8.
59. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:631.
60. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28:123.
61. Asero R, Bavbek S, Blanca M, et al. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160:126.
62. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65:78.

63. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:344-8 e1.
64. Staubach P, Dechene M, Metz M, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011;91:557-61.
65. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61:316.
66. Kavosh ER, Khan DA. Second-generation H1-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12:361.
67. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:676.
68. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:517.
69. Ring J, Hein R, Gauger A, et al. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001; 40:72.
70. Kamide R, Niimura M, Ueda H, et al. Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter double-blind comparative study with clemastine. *Ann Allergy* 1989; 62:322.
71. Kalivas J, Breneman D, Tharp M, et al. Urticaria: clinical efficacy of cetirizine in comparison with hydroxyzine and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:1014.
72. Belaich S, Bruttmann G, DeGreef H, et al. Comparative effects of loratadine and terfenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy* 1990; 64:191.
73. Khan DA. (2016) Chronic urticaria: Standard management and patient education. [www.uptodate.com/contents/chronic-urticaria-standard-management-and-patient-education](http://www.uptodate.com/contents/chronic-urticaria-standard-management-and-patient-education) accessed: 01.01.2017
74. Maiti R, Jaida J, Raghavendra BN, et al. Rupatadine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a comparative study of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 2011; 10:1444.
75. Cömert Erkılınc A. Ürtiker ve Antihistaminikler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8:67-75.
76. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:2511-9.
77. Ortonne JP. Chronic urticaria: a comparison of management guidelines. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12:2683.
78. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009; 64:605.

79. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:631.
80. Weller K, Ardelean E, Scholz E, et al. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:168.
81. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines. Current status and future directions. *World Allergy Organ J* 2008;1:145-55.
82. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD008596.
83. Salo OP, Kauppinen K, Männistö PT. Cimetidine increases the plasma concentration of hydroxyzine. *Acta Derm Venereol* 1986; 66:349.
84. Jáuregui I, Ferrer M, Montoro J, et al. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17 Suppl 2:41.
85. Simons FE, Sussman GL, Simons KJ. Effect of the H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:685.
86. Ellingsen AR, Thestrup-Pedersen K. Treatment of chronic idiopathic urticaria with topical steroids. An open trial. *Acta Derm Venereol* 1996; 76:43.
87. Kim S, Baek S, Shin B, et al. Influence of initial treatment modality on long-term control of chronic idiopathic urticaria. *PLoS One* 2013; 8:e69345.
88. Mora PM, González Pérez Mdel C, Jiménez Villarruel M, et al. [Therapeutic options in idiopathic chronic urticaria]. *Rev Alerg Mex* 2005; 52:77.
89. Catelain A, Freymond N, Queuille E, Nicolas JF. [Urticaria paradoxically aggravated by H1 antihistamines]. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:451.
90. Kotturi MF, Carlow DA, Lee JC, et al. Identification and functional characterization of voltage-dependent calcium channels in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2003; 278:46949.
91. Kim YY, Holgate ST, Church MK. Inhibition of histamine release from dispersed human lung and tonsillar mast cells by nifedipine and nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19:631.
92. Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:756.
93. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1307.
94. Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J* 2003; 50:657.
95. Briggs GB, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th Edn ed. Hagerstown, MD: Lippincot Williams&Wilkins, 2001.

96. Khan DA. (2016) Chronic urticaria: Treatment of refractory symptoms. <[www.uptodate.com/contents/chronic-urticaria-treatment-of-refractory-symptoms](http://www.uptodate.com/contents/chronic-urticaria-treatment-of-refractory-symptoms)> accessed: 01.01.2017
97. Booth SA, Moody CE, Dahl MV, et al. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol* 1992; 98:135.
98. Debol SM, Herron MJ, Nelson RD. Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J Leukoc Biol* 1997; 62:827.
99. Kosseifi SG, Guha B, Nassour DN, et al. The Dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. *J Occup Med Toxicol* 2006; 1:9.
100. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:924.
101. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:82.
102. Chang TW, Chen C, Lin CJ, et al. The potential pharmacologic mechanism of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:337-42.
103. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:567.
104. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:202.
105. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368:924.
106. US Food and Drug Administration (FDA) new and generic drug approvals. <http://www.fda.gov/drugs/newsevents/ucm130961.htm> (Accessed on March 25, 2014).
107. 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.
108. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:914.
109. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014; 150:288.
110. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:407-12.

111. Marone G, Triggiani M, Cirillo R, et al. Cyclosporin A inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C4 from human lung mast cells. *Ric Clin Lab* 1988; 18:53.
112. Marone G, Triggiani M, Cirillo R, et al. Cyclosporin A inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C4 from human lung mast cells. *Ric Clin Lab* 1988; 18:53.
113. Thomson AW. The effects of cyclosporin A on non-T cell components of the immune system. *J Autoimmun* 1992; 5 Suppl A:167.
114. Ilter N, Güreler MA, Akkoca MA. Short-term oral cyclosporine for chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12:67.
115. Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L, et al. Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23:205.
116. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478-82.
117. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:145.
118. Morgan M. Treatment of refractory chronic urticaria with sirolimus. *Arch Dermatol* 2009; 145:637.
119. Moder KG. Mycophenolate mofetil: new applications for this immunosuppressant. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:15.
120. Sewell WA, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology* 2002; 107:387.
121. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138:101.
122. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39:237.
123. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, et al. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:307.
124. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, et al. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:752.
125. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest* 1995; 96:994.
126. Pho LN, Eliason MJ, Regruto M, et al. Treatment of chronic urticaria with colchicine. *J Drugs Dermatol* 2011; 10:1423.
127. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Stanazolol in chronic urticaria: a double blind, placebo controlled trial. *J Dermatol* 2001; 28:299.

128. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010; 162:191.
129. Borcea A, Greaves MW. Methotrexate-induced exacerbation of urticarial vasculitis: an unusual adverse reaction. *Br J Dermatol* 2000; 143:203.
130. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:212.
131. Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med* 2010; 5:97.
132. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:384.
133. Kalogeromitros D, Kempuraj D, Katsarou-Katsari A, et al. Theophylline as 'add-on' therapy to cetirizine in patients with chronic idiopathic urticaria. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139:258.
134. Khafagy NH, Salem SA, Ghaly EG. Comparative study of systemic psoralen and ultraviolet A and narrowband ultraviolet B in treatment of chronic urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29:12.
135. Kocatürk E, Aktaş S, Türkoğlu Z, et al. Autologous whole blood and autologous serum injections are equally effective as placebo injections in reducing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria: a placebo controlled, randomized, single-blind study. *J Dermatolog Treat* 2012; 23:465.
136. Jiang X, Lu M, Ying Y, et al. A case report of double-filtration plasmapheresis for the resolution of refractory chronic urticaria. *Ther Apher Dial* 2008; 12:505.
137. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol*. 2016 May;174(5):996-1004.
138. Picardi A, Abeni D, Melchi CF et al. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatology* 2000; 143:983-991.
139. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:29-33.
140. Chang HW, Cheng HM, Yen HR et al. Association between chronic idiopathic urticaria and hypertension: A population-based retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Jun; 116(6):554-8.
141. Fouche AS, Saunders EF, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Apr; 112(4):371-5.

- 142.** Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010 Sep-Oct;31(5):407-14.
- 143.** Karagol HI, Yilmz O, Topal E et al. Association between thyroid autoimmunity and recurrent angioedema in children. *Allergy Asthma Proc.* 2015 Nov-Dec;36(6):468-72.
- 144.** Metz M, Ohanyan T, Church MK et al. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *Journal of Dermatological Science.* 73 (2014) 57-62.
- 145.** Quist SR, Ambach A, Göppner D et al. Long-term treatment of severe recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab, an anti-immunoglobulin E. *Acta Derm Venerol.* 2013 Mar 27;93(2):206-8.



