

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK ÜRTİKERDE VİTAMİN D SEVİYELERİ VE  
OTOİMMÜNİTENİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. NURCAN METİN**

**NİSAN-2015**



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK ÜRTİKERDE VİTAMİN D SEVİYELERİ VE  
OTOİMMÜNİTENİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. NURCAN METİN**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. MUSTAFA TEOMAN ERDEM**

**NİSAN-2015**

## ONAY

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri .....Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde ve ..... danışmanlığında doktora öğrencisi ..... tarafından ..... tez başlığı “.....” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı ...../...../.....tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “/Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.....

Enstitü Müdürü

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan ..../..../..... tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

..../..../....

.....

Adı-Soyadı

İmza

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım anabilim dalı başkanımız **Prof. Dr. Mustafa Teoman ERDEM'e** ve **Yrd. Doç. Dr. Berna SOLAK'a**,

Maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen **eşim Emre METİN'e** ve **aileme**,

Eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli uzmanlarımız **Dr. Mahizer YALDIZ'a**, **Dr. Reyhan ÇETİNKAYA'ya**, **Dr. Bahar SEVİMLİ DİKİCİER'e** ve **Dr. Tuba ÇETİNER'e**,

Rotasyonlarım sırasındaki katkılarından dolayı İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. Oğuz KARABAY'a**, Patoloji anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. Mustafa KÖSEM'e**, Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. Serdar GÜLTAN'a**, Dahiliye anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. Ali TAMER'e**,

Asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 2014-50-02-009 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Saygılarımla

**Dr. Nurcan METİN**

## KISALTMA VE SİMGELER

- ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim
- ANA:** Antinükleer antikor
- Anti-TPO:** Anti- tiroid peroksidaz
- Anti-TG:** Anti-tiroglobülin
- Anti-CCP:** Siklik antistrülinize protein
- C1 INH:** C1 esteraz inhibitör
- cAMP:** Siklik adenzin monofosfat
- cGMP:** Siklik guanozin monofosfat
- CRH:** Kortikotropin salıcı hormon
- C3a, C4a, C5a:** Anaflatoksinler
- DH:** Dendritik hücre
- DYKI:** Dermatolojik yaşam kalite indeksi
- EIA:** Egzersize bağlı anaflaksi
- ELISA:** "Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay"
- EBV:** Ebstein Bar Virus
- FcεRIα:** Yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin α subuniti
- GM-CSF:** Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
- HP:** Helicobacter Pylori
- HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü
- INF-γ:** İnterferon--γ
- IL:** İnterlökin
- IVIG:** İntravenöz immünglobülin

**İD:** İntradermal  
**İM:** İntramuskuler  
**İV:** İntravenöz  
**KSÜ:** Kronik spontan ürtiker  
**LT:** Lökotrien  
**MIP 1- $\alpha$ :** Makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa  
**NSAI:** Nonsteroid antiinflamatuvar  
**OSDT:** Otolog serum deri testi  
**PAF:** Trombosit aktifleyici faktör  
**PGD2:** Prostaglandin D2  
**PGI2:** Prostaglandin  
**PUVA:** Psoralen ve Ultraviyole-A  
**RAST:** "Radyoallergoabsorbent test"  
**RANTES:** "Regulated on activation normal T expressed and secreted"  
**SC:** Subkutan  
**SLE:** Sistemik lupus eritematozus  
**Tc:** Sitotoksik T hücreler  
**Th:** Yardımcı T hücreleri  
**Treg:** Düzenleyici T hücreleri  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör-alfa  
**TGF- $\beta$ :** Dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$   
**UAS7:** Ürtiker aktivite skoru  
**UVA:** Ultraviyole-A  
**UVB:** Ultraviyole-B  
**VDR:** Vitamin D reseptörü  
**VIP:** Vazoaktif intestinal peptit



## TABLÖLAR

**TABLO-1:** Mast hücre mediatörleri

**TABLO-2:** Ürtikerin sınıflandırılması

**TABLO-3:** Kronik ürtikerde sorgulama anketi

**TABLO-4:** Kronik ürtikerde gerekli incelemeler

**TABLO-5:** UAS7

**TABLO-6:** Ürtiker tedavisinde genel önlemler

**TABLO-7:** Ürtikerde kullanılan antihistaminik ilaçlar

**TABLO-8:** Gebelikte klasik antihistaminik ilaçların FDA kategorileri

**TABLO-9:** Gebelikte yeni kuşak antihistaminik ilaçların FDA kategorileri

**TABLO-10:** Kronik ürtiker tedavi rehberi

**TABLO-11:** DYKI

**TABLO-12:** KSÜ'li hastaların OSDT cevabına göre yaş ve cinsiyet dağılımı

**TABLO-13:** Grupların 25 (OH) Vitamin D düzeyleri

**TABLO-14:** Çalışmaya alınan KSÜ hastaları

## ŞEKİLLER

**ŞEKİL-1:** Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

**ŞEKİL-2:** Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı

**ŞEKİL-3:** OSDT pozitif ve OSDT negatif olgularda anjioödem birlikteliği

**ŞEKİL-4:** OSDT pozitif ve OSDT negatif olgularda UAS7

**ŞEKİL-5:** OSDT pozitif ve OSDT negatif olgularda DYKI

**ŞEKİL-6:** Grupların 25(OH) Vitamin D değerlerinin ortalamasına göre karşılaştırılması

**ŞEKİL-7:** Grupların 25(OH) Vitamin D değerlerinin sınıflamasına göre karşılaştırılması

**ŞEKİL-8:** Hasta ve kontrol grubunun anti-TG, anti-TPO, anti-TPO±anti-TG ve anti-TG+anti-TG pozitifliği

**ŞEKİL-9:** OSDT pozitif ve OSDT negatif olguların anti-TG, anti-TPO, anti-TPO±anti-TG ve anti-TG+anti-TG pozitifliği

**ŞEKİL-10:** Grupların ANA pozitifliği

**ŞEKİL-11:** Grupların Bazofil Sayıları

# İÇİNDEKİLER

<b>ONAY</b> .....	i
<b>BEYAN</b> .....	ii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>KISALTMA VE SİMGELER</b> .....	iv
<b>TABLOLAR VE ŞEKİLLER</b> .....	v
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. TANIM.....	3
2.2. TARİHÇE.....	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.4. SINIFLAMA.....	4
2.4.1. Akut Ürtiker.....	5
2.4.2. Kronik Ürtiker.....	5
2.4.2.1. Kronik spontan ürtiker.....	6
2.4.2.2. İndüklenebilir ürtiker.....	6
2.4.2.2.1. Fiziksel ürtiker.....	6
2.4.2.2.1.1. Semptomatik dermografizm.....	6
2.4.2.2.1.2. Soğukla indüklenen ürtiker.....	7
2.4.2.2.1.3. Basınç ürtikeri.....	7
2.4.2.2.1.4. Solar ürtiker.....	8
2.4.2.2.1.5. Sıcakla indüklenen ürtiker.....	8
2.4.2.2.1.6. Vibrasyonla indüklenen anjiödem.....	8
2.4.2.2.2. Kolinerjik ürtiker.....	8
2.4.2.2.3. Akuajenik ürtiker.....	9
2.4.2.2.4. Kontakt ürtiker.....	9
2.5. ETİYOLOJİ.....	10

2.5.1. İlaçlar.....	10
2.5.2. Gıdalar.....	11
2.5.3. Enfeksiyonlar.....	11
2.5.4. Böcek sokmaları.....	12
2.5.5. Sistemik hastalıklar.....	12
2.5.6. Respiratuar allerjenler.....	12
2.5.7. Psikolojik faktörler.....	13
2.5.8. İdiyopatik.....	13
2.6. PATOGENEZ.....	13
2.6.1. Ürtiker Patogenezinde Rol Alan Hücreler ve Mediatörleri.....	13
2.6.1.1. Mast hücreleri.....	13
2.6.1.2. Histamin.....	14
2.6.1.3. Bazofiller.....	15
2.6.1.5. Lenfositler.....	16
2.6.2. Mast Hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu.....	17
2.6.3. Patogenezde Diğer Mekanizmalar.....	17
2.6.3.1. Araşidonik asit metabolizması.....	17
2.6.3.2. Komplemanların rolü.....	18
2.6.3.3. Otoimmünitenin rolü.....	19
2.6.3.4. D vitaminin rolü.....	21
2.7. HİSTOPATOLOJİ.....	25
2.8. TANI.....	25
2.8.1. Otolog Serum Deri Testi.....	29
2.9. AYIRICI TANI.....	33
2.10. ÜRTİKER ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	34
2.11. TEDAVİ.....	34
2.11.1. Etkenin Saptanması.....	35
2.11.2. Farmakolojik Tedavi.....	36
2.11.2.1. Antihistaminikler.....	36
2.11.2.2. Kortikosteroidler.....	41
2.11.2.3. Lökotrein antagonistleri.....	41

2.11.2.4. Siklosporin.....	41
2.11.2.5. Omalizumab.....	42
2.11.2.6. Adrenalin.....	42
2.11.2.7. PUVA + UVB fototerapi.....	43
2.11.2.8. Helikobakter Pylori eradikasyonu.....	43
2.11.2.9. Psödoallerjen diyet.....	43
2.11.2.10. Otolog tam kan veya serum tedavisi.....	44
2.11.2.11. Plazmaferez ve İntravenöz immünglobülin.....	44
2.11.2.12. Mast hücre degranülasyonunu önleyen ilaçlar.....	44
2.11.2.13 Danaozol ve Stanazolol.....	44
2.11.2.14 Sulfasalazin.....	45
2.11.2.15. Tiroksin .....	45
2.11.2.16. D vitamini.....	45
2.11.3. Akut Ürtiker Tedavisi.....	45
2.11.4. Kronik Ürtiker Tedavisi.....	46
2.11.5. İndüklenebilir Ürtiker Tedavisi.....	47
2.11.5.1. Semptomatik dermografizm.....	48
2.11.5.2. Soğukla indüklenen ürtiker.....	48
2.11.5.3. Basınç ürtikeri.....	48
2.11.5.4. Solar ürtiker.....	49
2.11.5.5. Vibrasyonla indüklenen ürtiker.....	49
2.11.5.6. Akuajenik ürtiker.....	48
2.11.5.7. Kolinerjik ürtiker.....	48
2.12. PROGNOZ.....	50
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>52</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>55</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>68</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>83</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker, üst ve orta dermisi tutan değişik büyüklüklerde eritemli, ödemli, kaşıntılı papül ve plaklardan oluşan kutane vasküler bir reaksiyondur. Bu vasküler reaksiyon derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları da tutarsa anjioödem adını alır. Ürtikeryal lezyonlar aniden ortaya çıkar ve 24 saatten kısa sürede iz bırakmadan kaybolur. Ürtiker ve anjioödem, çocuklarda ve erişkinlerde oldukça sık görülen bir hastalıktır.

Ürtiker klinik olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Lezyonlar altı haftadan veya daha uzun süre devam ediyorsa bu duruma kronik ürtiker denir. Kronik ürtikerin kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve indüklenbilir ürtiker olmak üzere iki alt tipi vardır. İndüklenbilir ürtikerlerden herhangi biri kronik spontan ürtikere eşlik edebileceği gibi tek başına veya birkaç tanesi bir arada aynı hastada olabilir.

Ürtiker etiolojisinde ilaçlar, enfeksiyonlar, inhalanlar, gıda ve gıda katkı maddeleri, böcek sokmaları, dahili hastalıklar ve maligniteler gibi bir çok faktör suçlanmıştır. Akut ürtikerli olgularda sıklıkla etiyolojik bir neden saptanabilirken, kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %80'inde herhangi bir tetikleyici neden bulunamamıştır.

KSÜ etiyojisi ve patogenezi hakkında pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte, kesin olarak ispatlanmış bir neden ve mekanizma halen bilinmemektedir. Bu nedenle KSÜ etiyojisi ve patogenezi yönelik araştırmalar önemini korumaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KSÜ'li hastaların %45'inde yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin  $\alpha$  subunitine (Fc $\epsilon$ RI- $\alpha$ ) ve/veya IgE'ye karşı fonksiyonel histamin salgılatıcı antikorların olduğu konusunda güçlü bulgular vardır. Günümüzde basit ve ucuz bir in vivo yöntem olan otolog serum deri testi (OSDT) ile fonksiyonel otoantikorların varlığı indirekt olarak gösterebilmektedir. İn vitro tanıda ise bazofil ve dermal mast hücrelerinden histamin salınımının ölçülmesi yer almaktadır.

Günümüzde çok sayıda veri D vitamininin bağışıklık sistemini etkilediğini ve düşük dozlarının otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmalar, KSÜ'li hastalarda antitiroglobülin (Anti-Tg) ve anti tiroperoksidaz (Anti TPO) gibi tiroid otoantikörleri ile antinükleer antikor (ANA) gibi bazı otoimmün belirteçlerin de yüksek oranda pozitifliğini göstermiş ve bu otoimmün belirteçleri pozitif olan hastalarda, hastalığın tedaviye daha dirençli olduğu, şiddetli ve daha uzun seyrettiği saptanmıştır. Bir diğer belirteç bazopeni olup, KSÜ hastalarda daha sık bulunmuş ve hastalık şiddeti ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Biz de bu bilgileri referans olarak kliniğimize başvuran 60 KSÜ hastasını değerlendirdik. Hastaların tümüne OSDT uygulayıp, OSDT pozitif ve negatif grup ile 32 sağlıklı birey arasında 25(OH) vitamin D, ANA, anti-TPO, anti-TG ve bazofil sayılarını karşılaştırdık.

## GENEL BİLGİLER

### TANIM

Ürtiker, eritemli, kaşıntılı, yüzeysel dermisi tutan, değişik büyüklüklerde papül ve plaklarla karakterize, geçici kutane vasküler bir reaksiyondur (Soter and Kaplan 2003). Ödem derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjiyoödem adını alır (Charlesworth 1996, Black and Champion 1998). Altı haftadan kısa sürerse akut ürtiker, altı hafta ve daha uzun sürerse kronik ürtiker olarak tanımlanır (Soter 1991).

### TARİHÇE

Ürtiker ilk defa 18. yüzyılda isimlendirilmiştir. Ürtiker kelimesi latince *Urtica Dioica*'dan (ısırgan otu) gelmektedir (Grattan and Black 2012). Ürtiker kelimesini ilk olarak Johan Peter Frank, 1771'de kullanmıştır. İnsanlık tarihi boyunca dikkat çeken bu hastalıktan Romalı Celsus, MÖ 30 yıllarında '*Aspridito*' adıyla bahsetmiştir (İşçimen, Göksügür 2002). Hippocrates, Pliny ve Celsus, sık görülen hastalıklar içinde ürtikerden bahsetmişlerdir (Champion 1988).



## EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker çok yaygın bir hastalık olup, tahmini prevalansı %0,5-5 arasındadır (Viswanathan, Biagtan and Mathur 2012). Dermatolojik hastaların %1-3'ünü oluşturmaktadır. Genel popülasyonun yaklaşık %20-25'i yaşamları süresince en az bir kez ürtiker ve/veya anjioödem atağı geçirmektedir (Najib, Bajwa, Ostro and Skeih 2009, Maurer et al 2011). Ortalama prevalans erkeklerde %0.11, kadınlarda %0.14 olarak bulunmuştur (Odom, James, and Berger 2000). Akut ürtiker kronik ürtikerden 2 kat fazla görülmektedir (Arıcan ve Kutluk 2005). Kronik ürtikerin tüm hayat boyunca görülme prevalansı %1-3 arasındadır (Zuberbier et al 2012, Zazzali, Broder, Chang, Chiue and Hogan 2012, Rorie and Poole 2014). Kronik ürtiker kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülmektedir. Akut ürtiker genellikle çocuk ve genç erişkinlerde, kronik ürtiker ise daha çok orta yaşlı kadınlarda görülür. Basınç ürtikeri erkeklerde daha sık görülürken, dermografizm ve soğuk ürtikeri ise kadınlarda daha sıktır (Greaves 2000b, Toubi et al 2004, Önder ve Taşkan 2008, Vonakis and Saini 2008, Barlan ve Barış 2012). Olguların %40'ında tek başına ürtiker, %10'unda tek başına anjioödem, %50'sinde ise ürtiker ve anjioödem bir arada görülmektedir. (Schafer and Ring 1993, Henderson, Fleischer, and Feldman 2000, Nettis, Pannofino, Aprile, Ferrannini and Tursi 2003).

## SINIFLAMA

Bugüne kadar ürtikerin etyoloji, süre ve patogeneze göre çok değişik sınıflamaları yapılmıştır ancak günümüzde en çok kabul edileni klinik sınıflama olup, Tablo 2'de gösterilmiştir (Zuberbier et al 2014).

**TABLO-2 Ürtikerin Sınıflandırılması**

I-Akut Ürtiker (< 6 hafta)	
II- Kronik Ürtiker (≥ 6 hafta)	<ul style="list-style-type: none"><li>*Kronik Spontan Ürtiker</li><li>*İndüklenebilir Ürtiker<ul style="list-style-type: none"><li>1. Fiziksel ürtikerler<ul style="list-style-type: none"><li>-Semptomatik dermografizm*</li><li>-Soğukla indüklenen ürtiker**</li><li>-Basınç ürtikeri***</li><li>-Solar ürtiker</li><li>-Sıcakla indüklenen ürtiker****</li><li>-Vibrasyonla indüklenen anjioödem</li></ul></li><li>2. Kolinerjik ürtiker</li><li>3. Akuajenik ürtiker</li><li>4. Kontakt ürtiker</li></ul></li></ul>
Daha önce ürtikerya faktitia veya dermografik ürtiker*, soğukla temas ürtikeri**, gecikmiş basınç ürtikeri***, sıcakla temas ürtikeri**** olarak sınıflandırılırdı.	

**I-Akut Ürtiker:** Altı haftadan daha kısa süre içinde ortaya çıkan, tek başına ya da anjioödemle eşlik ettiği spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır.

Ürtikeryal lezyonlar, ani ortaya çıkan, yüzeysel dermisi tutan, değişik büyüklüklerde keskin sınırlı, santral kabarıklık ve etrafında refleks bir eritemle çevrili, çoğu zaman kaşıntılı, bazen yanma hissi veren, deride hiçbir iz bırakmadan 24 saat içinde kaybolan papül ve plaklarla karakterizedir. Anjioödem ise ani olarak gelişen, derin dermis, subkutan doku ve mukoza tutulumu ile seyreden, deri renginde ya da eritemli, kaşıntıdan ziyade ağrı, uyuşukluk ve batma hissi veren ve 24 saatten daha uzun sürede (ortalama 72 saatte) gerileyen lezyonlarla karakterizedir (Zuberbier et al 2014).

**II- Kronik Ürtiker:** Kronik spontan ürtiker ve indüklenebilir ürtiker olmak üzere iki alt tipi vardır. İndüklenebilir ürtiker, fiziksel ürtiker, kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker ve kontakt ürtiker olmak üzere 4 alt guruba ayrılır. Fiziksel ürtikerler ise semptomatik dermografizm, soğukla indüklenen ürtiker, basınç ürtikeri, solar ürtiker, sıcakla indüklenen ürtiker ve vibrasyonla indüklenen anjioödem olarak sınıflandırılır.

**1-Kronik spontan ürtiker (KSÜ):** Altı hafta ve daha uzun süreli, bilinen ya da bilinmeyen bir nedene bağlı ortaya çıkan, tek başına ya da anjioödem eşlik ettiği spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır. Erişkinlerde ortalama hastalık süresi 2-5 yıl arasında değişmektedir. Hastaların %30-%50'sinde 1 yıl içinde spontan remisyon oluşmakta %20'sinde ise, hastalık 5 yıldan daha uzun sürmektedir (Saini 2014). Kronik ürtiker daha çok erişkinlerde ortaya çıkar. Bunun yanında çocukların %0,1-3'ünde kronik ürtiker meydana gelebilmektedir (Kaplan 2002). KSÜ %80'inde etyoloji bilinmemektedir. (Saini 2014, Greaves 2014).

**2-İndüklenebilir ürtiker:** Semptomatik dermografizm, soğuk, basınç, güneş ışığı, sıcak ve vibrasyon gibi spesifik uyarılarla ortaya çıkan bir fiziksel ürtiker; egzersiz ve ısı değişiklikleri ile ortaya çıkan kolinerjik ürtiker; su ile ortaya çıkan akuajenik ürtiker; ve kontakt ürtiker indüklenebilir ürtiker tipleridir (Maurer et al 2013). Basınç ürtikeri dışında gelişen diğer fiziksel ürtiker tiplerinde, uyarıdan sonra dakikalar içinde kaşıntı ve ürtiker papüllerinin gelişimi ve uyarıcı stimulusun uzaklaşmasından sonra en geç iki saat içinde kaybolması karakteristiktir. İndüklenebilir ürtiker tanısının provakatif testlerle doğrulanması önemlidir (Greaves 2000a). İndüklenebilir ürtiker toplumun %2-5'inde, tüm kronik ürtiker hastalarının ise %35'inde görülmektedir (Dibbern and Dreskin 2004). En sık genç erişkinlerde görülür (Dice 2004).

Anjioödem dermografizm dışında tüm indüklenebilir ürtikerlerle birlikte görülebilir. Aynı zamanda indüklenebilir ürtikerin çeşitli formları birliktelik gösterebilir. IgE birçok indüklenebilir ürtiker patogenezinde rol oynamaktadır. Bu hastalarda fiziksel uyarının mast hücrelerine bağlı spesifik IgE antikorları ile reaksiyona giren bir neoantijeni uyardığı öne sürülmüştür (Grattan and Black 2012)

### **a-Fiziksel Ürtiker**

**i. Semptomatik Dermografizm:** Kelime olarak deri üzerine yazma anlamına gelmektedir. Sert bir obje ile çizilen deride lineer ürtiker papüllerinin gelişmesi şeklinde görülür. Bu ürtiker papülleri hızlıca oluşup sıklıkla 1 saat içinde kaybolurlar. Kaşıntı ile birlikte olduğunda semptomatik dermografizm denir. En sık

görülen fiziksel ürtiker tipi olup, genel popülasyonda görülme sıklığı %5 oranındadır. Kronik ürtikerin %22 oranında nedeni olabilmektedir (Soter and Kaplan 2003). Genellikle akşamları nöbetler halinde ortaya çıkar. Mukoza tutulumu oluşmaz. Hastalık ortalama 5-7 yıl kadar sürer (Grattan and Black 2012).

**ii. Soğukla indüklenen ürtiker:** Ürtikeryal lezyonlar soğukla temas sonrasında ortaya çıkar. Primer, sekonder, refleks soğuk ürtikeri ve ailesel olarak görülebilir. Primer tipi solunum yolu enfeksiyonlarını, eklem bacaklı ısırılmalarını ve son zamanlarda da İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunu takiben oluşabilir. Sekonder tipi daha nadir olup, krioglobülinemi, kriofibrinojenemi gibi serum anormalliklerine bağlı ortaya çıkar. Raynould fenomeni ve purpura eşlik edebilir. Soğuk ürtikerli hastalarda Hepatit B, C, gibi viral enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar ve enfeksiyöz mononükleoz ekarte edilmelidir (Soter and Kaplan 2003, Grattan and Black 2012). Refleks soğuk ürtikerinde vücudun genel soğuması döküntüleri tetikleyebilir. Bazı soğuk ürtikerleri otozomal dominant geçişli herediter özellik gösterebilir. Ataklar soğuk yiyecek ya da sıvıları aldıktan sonra, buz ile temastan sonra ya da ısı değişikliklerinden sonra dakikalar içerisinde oluşur. Uyarının şiddetine ve temas eden bölgenin büyüklüğüne göre lezyonlar lokalize olabilir veya lezyonlara baş ağrısı, karın ağrısı, nefes darlığı, hipotansiyon ve senkop gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir, anjioödem tablosu gelişebilir. Soğuk ürtikerde elektron mikroskobu ile lokalize trombositlerin toplanması gösterilmiştir. PAF ve faktör IV'ü içeren trombosit mediatörlerinin salınımının ürtikere katkısı olabilir (Kaplan 1997). Soğuk ürtikerinin tanısında bir torba içinde buz kalıbının 5 dakika deriye teması sonrası, ürtikeryal lezyonların gösterilmesi yeterlidir. Refleks soğuk ürtikerinde ve herediter soğuk ürtikerinde buz testi negatif olabilir. Ortalama hastalık süresi 6-9 yıl kadardır (Grattan and Black 2012).

**iii. Basınç ürtikeri:** Karakteristik olarak basınç ürtiker papülleri, derinin basınca maruz kaldığı yerlerde, basınçtan 30 dakika-12 saatlik (ortalama 3-8 saat) gecikmeden sonra oluşmakta ve 24 saatten uzun süre (ortalama 48 saat) devam etmektedir (Grattan and Black 2012). Yaşam kalitesini en fazla bozan ürtiker tipidir. Genel popülasyonda görülme sıklığı %2 oranındadır. Kaşıntı ve ağrıya, artralji ve

grip benzeri semptomlar eşlik edebilir. Lezyonlar, kemer ve çorapların lastik yerlerinde ve ağır malzeme taşımakla avuç içlerinde, uzun süren egzersiz sonucu ayak tabanlarında, cinsel ilişki sonrası genital bölgede oluşur (Soter and Kaplan 2003). Ortalama süresi 6-9 yıl arasında değişmektedir (Grattan and Black 2012).

**iv. Solar ürtiker:** Güneş ya da yapay ışığa maruz kaldıktan dakikalar sonra kaşıntı, eritem, ödem, bronkospazm, senkop ve anjiödem oluşumu gözlenebilmektedir. SLE ve eritropoetik porfiriya ilişkili olarak görülebilirse de sıklıkla idiopattiktir. Solar ürtikere neden olan dalga boyları 250-700 nm gibi geniş bir spektrum içindedir. Ultraviyole-A (UVA), ultraviyole-B (UVB) ve görünen ışığa maruz kalınmasından sonra kanda histamin, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktör artışı tanımlanmıştır (Soter and Kaplan 2003, Önder ve Taşkapan 2008).

**v. Sıcakla indüklenen ürtiker:** En nadir görülen fizik ürtiker formlarından biridir. Sıcak temasından 5 dakika sonra başlayıp, 1 saate kadar sürebilir (Black and Champion 1998). Sıcak su, ısı veya güneş ışığı döküntülerin nedeni olabilir. Baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir (Önder ve Taşkapan 2008).

**vi. Vibrasyonla indüklenen anjiödem:** Edinsel ve herediter formu olan vibratuar anjiödem oldukça nadir bir hastalıktır (Mathelier-Fusade et al 2001). Koşma, masaj, motosiklete binme, çekiç kullanma gibi vibratuar bir uyarıyı takiben dakikalar içinde, hastada kaşıntı ve şişlik oluşur ve 30 dakika sürer (Braun Falco et al 2000). Döküntü olmayabilir, sadece cilt altı şişliklerle de seyredebilir. Edinsel formlar daha hafif seyreder, dermografizm ve gecikmiş basın ürtikeri eşlik edebilir. Ailesel formu otozomal dominant geçişlidir ve yoğun titreşimli uyarılar yaygın eritem ve baş ağrısına neden olabilir (Grattan and Black 2012).

### **b- Kolinergic ürtiker**

Tüm ürtiker hastalarının %5'ni oluşturur ve daha çok genç erişkinlerde görülür. Ataklar sıcak banyo, emosyonel stres ve egzersiz gibi tetikleyici uyarılardan sonra, 15 dakika içinde ortaya çıkar. Alkol, baharatlı yiyecekler, soğuk

odadan sıcak odaya hareket de kolinerjik ürtikeri tetikleyebilir. Karakteristik lezyonlar 2-3 mm çaplı etrafında geniş eritem alanı bulunan kaşıntılı monomorfik küçük papüllerdir. En sık vücut üst yarısında olmakla birlikte, kol ve bacaklarda ya da jeneralize olabilir. Bazı hastalarda baş ağrısı, karın ağrısı, hırıltı, halsizlik gibi sistemik semptomlar görülebilmektedir (Black and Champion 1998). Hastalığın patogenezi hala açık değildir. Ter bezlerinin sempatik innervasyonun hastalığı başlattığı düşünülmektedir. Kolinerjik ürtikerli hastaların kanında histamin seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastalık yıllarca sürebilir (Grattan and Black 2012).

### **c-Akuajenik ürtiker**

Derinin herhangi bir ısıdaki su ile teması sonucu kaşıntı oluşabilir veya daha nadiren ürtiker gelişebilir. Lezyonlar kolinerjik ürtikeri anımsatır tarzda 1-3 mm noktasal lezyonlar şeklindedir. Su ile temastan sonra dakikalar içinde başlayıp, 2 saatten daha kısa sürede kaybolurlar (Braun Falco et al 2000).

### **d-Kontakt ürtiker**

Çeşitli maddelerin direkt deriye teması ile ürtiker oluşabilir. IgE bağımlı immünolojik veya nonimmünolojik mekanizma ile oluşabilmektedir. IgE bağımlı olduğunda erupsiyon dakikalar içinde görülebilir ve sistemik belirtilerle birlikte olabilir. IgE aracılıklı olanlar genelde allerjik rinit, atopik egzema veya astımı olan atopik bünyeli çocuklarda besinlerle (fıstık ile dudaklarda), hayvanlarla (köpeğin yaladığı yerlerde) veya lateks ile (eldiven giyildiğinde ellerde) temas sonucu görülebilir. Bu hastalarda muz, avakado, kivi gibi meyvelerle çapraz reaksiyon görülebilir. İmmün aracılıklı olmayanlar ise besin koruyucuları veya tatlandırıcıları ile beraber görülebilir. Yine ısırğan otu, artropot kılları ve bazı kimyasallar mast hücrelerinden direkt histamin salınımına neden olabilirler (Soter and Kaplan 2003).

## ETİYOLOJİ

Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynamakla birlikte, akut ürtiker ataklarından, çocuklarda özellikle gıdalar, erişkinlerde ise ilaçlar sorumludur. Kronik ürtikerde ise nedeni bulmak genellikle daha zordur (Önder ve Taşkapın 2008).

Ürtikerde etiyojik faktörler; ilaçlar, besinler, infeksiyonlar, parazitler, aşılardan, böcek ısırılmaları, kan ürünleri, penetre olan veya temas eden maddeler, inhalanlar, bazı dahili hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, maligniteler, emosyonel stres ve basınç, soğuk, sıcak, vibrasyon, egzersiz, güneş ışınları, su, sürtünme gibi bazı fiziksel tetikleyiciler şeklinde özetlenebilir. (Önder ve Taşkapın 2008).

**İlaçlar:** İlaçlara bağlı ürtiker erişkinlerde daha sıktır. Genellikle ürtikeryal lezyonların alım yoluna bağlı olarak, dakikalar ya da saatler içinde ortaya çıksa da, ilaç alımından sonra herhangi bir zamanda da başlayabilir. Ancak sorumlu ajanın son iki hafta içinde kullanılmaya başlanmış olma ihtimali daha yüksektir. Penisilin reaksiyonları ilaç alımından iki hafta sonra oluşabildiği gibi ilaç kesildikten sonrada ortaya çıkabilir (Beltrani 1996, Black and Champion 1998).

Suçlanan ilaçlar; Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar, penisilin, sefalosporin, sülfonamid, izoniyazid, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, barbituratlar, kontrast maddeler, opiat analjezikler, kodein vb. ilaçlardır. İlaçlar daha çok akut ürtikere neden olmakla birlikte, kronik ürtikerin uzamasına da neden olabilirler (Önder ve Taşkapın 2008). İlaçlara bağlı kronik ürtiker gelişme oranı %4,4 olup bu grup içinde en sık sorumlu olarak aspirin, NSAİ ilaçlar, analjezikler ve kodein gelmektedir. Analjezikler kronik ürtikerin doğrudan sebebi olmasa da %7-50'sinde alevlendirici rol oynar. Anaflaktik ölümlerin çoğu antibiyotik anaflaksisi nedeniyledir. Aspirin ve diğer NSAİ ilaçların mekanizmaları çok net değildir. Fakat araziidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz inhibisyonu sonucu, artan lökotrienlere bağlı mast hücre degranülasyonu ve damarlara direkt etki ile ürtikere neden olduğu düşünülmektedir (Grattan 2003). ACE inhibisyonu yapan ilaçlarla tedavi gören hastaların %0,1-0,5'inde anjiödem görülebilmektedir. Nadiren yan etki olarak

ürtikere neden olurlar. ACE inhibitörü ile indüklenen anjioödem ve ürtikerin endojen kininaz inhibisyonu ile bradikinin birikimine olduğu düşünülmektedir (Ducroix et al 2004). Tedavinin başlangıcından aylar sonra dahi olabilir (Grattan et al 2002). Morfin, kodein gibi opiatlar; tiopental, D-tubaküarin ve süksinilkolin gibi bazı anestetik maddeler, radyokontrast maddeler direkt mast hücrelerinden histamin salınımı ile (psödoallerjenik mekanizma) ürtikere neden olmaktadır (Odom et al 2000, Önder ve Taşkapan 2008).

**Gıdalar:** Gıdalar genellikle psödoallerjenik mekanizma ile ürtiker oluşturmaktadır. Gıdalara bağlı ürtiker çocuklarda daha sıktır. Antijenler deriye temas yolu ile de ürtiker oluşturabilirler (Önder ve Taşkapan 2008). Besinlerin neden olduğu IgE'ye bağlı alerjik reaksiyonların tek başına ürtikeriyel döküntüye yol açması ender bir durumdur. Genellikle orofarengeal kaşıntı, hışıltı, kusma ve karın ağrısı gibi diğer semptomların da eşlik etmesi beklenir. Besine bağlı ürtiker sorumlu besinin alınımını izleyen 90 dakika içinde gelişir (Powell et al 2007).

En sık suçlanan gıda maddeleri; süt ve süt ürünleri, balık ve kabuklu deniz ürünleri, mantar içeren peynirler, ceviz, fındık, yerfıstığı, bezelye, yumurta, çikolata, domates, kola, tahıl, meyve (çilek, muz, kivi vb.), baharatlar ve tatlandırıcılardır (Önder ve Taşkapan 2008). Alkol de %4,9 oranında doğrudan ürtiker sebebi olabilir (Bülbül Başkan 2012).

Ürtikerin doğrudan doğruya besin maddelerine değil, içerdikleri koruyucu maddeler ve renklendirici boyalara bağlı olarak da gelişebileceği unutulmamalıdır. Katkı maddeleri ise doğal veya sentetik olabilir. Doğal katkı maddelerinden en çok kullanılanlar, mayalar, salisilatlar, sitrik asit, yumurta ve balık albüminidir. Sentetik katkı maddeleri olarak başlıca tatrazin, diğer azo boyaları, benzoat, hidroksibenzoat ve sülfidlerdir (Odom et al 2000, İşçimen ve Göksügür 2002).

**Enfeksiyonlar:** Enfeksiyon etkenleri daha çok akut ürtikere neden olmakla birlikte kronik ürtikere de yol açabilirler. Hepatit A, B, C, Epstein Bar Virus (EBV), koksakivirus, enterovirus, streptokoklar ve paraziter enfeksiyonlar, etkenlerin başlıcalarıdır. Diş apsesi, idrar yolu enfeksiyonu ve Helicobacter Pylori (HP)



varlığında da kronik ürtiker gelişebilmektedir (Burova, Mallet, Greaves 1998). HP enfeksiyonunun ürtikerdeki rolü henüz tam olarak aydınlatılmış değildir (Bakos, Fekete, Prohaszka, Fust, Kalaba 2003). Hastalarda HP eradikasyonu sonrası klinik bulguların gerilediği birçok çalışmada bildirilmiştir (Gaig et al 2002). Ancak, tam aksine eradikasyondan yararlanmayan vakaların da varlığı gösterilmiştir (Burova et al 1998). Candida enfeksiyonu çok nadiren de olsa ürtiker nedeni olarak tanımlanmıştır. İntestinal parazitler nadiren ürtikere neden olurlar ve genellikle eozinofili ile birlikte dirler. En çok suçlanan parazitler Giardia ve blastokistlerdir (Black and Champion 1998, Önder ve Taşkapan 2008). Çocuklarda akut ürtiker özellikle streptokokların yaptığı üst solunum yolları enfeksiyonları ile ilişkili olabilmektedir (Odom et al 2000). Enfeksiyon ajanlarındaki antijenler tip 1 ve tip 3 immün yanıtı neden olmaktadır. Hepatit B, C ve EBV enfeksiyonlarında olduğu gibi immün kompleks yoluyla aktive olan kompleman sistemi (C5a, C3a) mast hücrelerinden histamin salınımına yol açabilmektedir (Siddique, Pereira and Hasan 2004).

**Böcek sokmaları:** Böcek sokmalarına bağlı lokal reaksiyonların yanı sıra bazı olgularda yaygın ürtiker, anafilaksi veya serum hastalığı gelişebilmektedir (Önder ve Taşkapan 2008).

**Sistemik hastalıklar:** Dahili hastalıklara bağlı ürtiker gelişme oranı %1.6'dır. Ürtikere neden olan hastalıklar arasında sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer kollojen doku hastalıkları, sistemik vaskülitler, otoimmün hastalıklar, hipertiroidi ve hipoparatiroidi yer almaktadır. Lösemi, lenfoma gibi hematolojik maligniteler başta olmak üzere nadiren iç organ maligniteleri de ürtiker nedeni olabilmektedir. (Odom et al 2000, Önder ve Taşkapan 2008).

**Respiratuar allerjenler:** Polenler, küf sporları, tüylü hayvanların kepekleri ve diğer hava yoluyla gelen maddeler daha çok allerjik rinit ve astıma nedeni olmakla birlikte nadir olarak da akut ve kronik ürtiker oluşturabilirler. Bu tip ürtikerlerde rinit belirtileri yoktur veya çok azdır (Soter and Kaplan 2003).

**Psikolojik faktörler:** Tek başına ürtiker nedeni olabildikleri gibi, diğer nedenlere bağlı ürtikeri şiddetlendirebilirler (Önder ve Taşkapan 2008). Kronik ürtikerli hastalarda kortikotropin salıcı hormonun (CRH), CRH-R1 reseptörlerinde up-regulasyon olduğu, bunun da CRH'a bağlı deride mast hücre degranülasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (Papadopoulou, Kalogeromitros, Staurianees, Tiblalexı and Theoharides 2005).

**İdyopatik:** Özellikle kronik spontan ürtiker hastalarının %80'inde etyoloji bilinmemektedir. (Saini 2014)

## **PATOGENEZ**

Ürtikerin patogenezi günümüzde hala tam olarak anlaşılammıştır. Ürtikerde tutulan başlıca hücre mast hücresi ve bazofil, salınan başlıca mediatör ise histamindir (Braun Falco, Plewig, Wolff and Burgdorf 2000). Kronik ürtiker patogenezinde rol alan diğer inflamatuvar hücreler ise CD4+ ağırlıklı T lenfositler, monositler, eozinofillerdir. (Grattan 2004b, Atwa, Emara, Youssef and Bayoumy 2014).

Temel olarak ürtiker ve\veya anjioödem patogenezi; IgE-bağımlı, kompleman aracılı veya otoimmün olan immunolojik durumlar, direkt mast hücre degranülasyonu veya araşidonik asit metabolizmasını etkileyen nonimmünolojik mekanizmalar ve idiyopatik durumlar şeklinde sınıflandırılmaktadır (Soter 1991).

Ürtiker plakları, başta histamin olmak üzere birçok mediatöre bağlı gelişen, Lewis'in üçlü cevabı olarak bilinen vazodilatasyon (eritem), damar permeabilite artışı (ödem) ve akson refleksi sonucu eritemin genişlemesi ile ortaya çıkmaktadır (Mathelier-Fusade, Vermeulon, Leynodier 2001, Grattan, Sabroe and Greaves 2002).

### **Ürtiker Patogenezinde Rol Alan Hücreler ve Mediatörleri**

**Mast hücreleri:** Mast hücresi ürtikerin primer efektör hücresidir. Çeşitli dokularda dağılmış olmalarına rağmen özellikle deri, akciğer ve sindirim sisteminde daha

yoğun olarak bulunurlar (Schwartz 1991). Kimaz-triptaz içeren ve sadece triptaz içeren olmak üzere iki farklı mast hücre tipi vardır. İlk tip deri ve intestinal submukozada, ikinci tipi ise alveolar duvar ve burun mukozasında belirgindir. Her iki tip de yüksek affiniteli IgE reseptörlerine (FcεRI) sahiptirler. Derideki mast hücreleri kan damarları ve deri eklerinin etrafında bulunurlar (Church et al 2001).

Kronik ürtikerde mast hücre sayıları hakkında bir görüş birliği yoktur. Mast hücre sayısının konvansiyonel boyalar ile bakıldığında artmış olduğu; triptaz ile bakıldığında normal sayıda olduğu gösterilmiştir (Kılıç, Güler ve Tamay 2009).

Mast hücreleri aktive olduklarında çok sayıda mediatör içeren sekretuar granüller salgılamaktadırlar (Tablo-1) (Charlesworth 1996, Önder ve Taşkan 2008, Grattan and Black 2012).

**TABLO-1 Mast hücre mediatörleri**

Önceden Üretilmiş Mediatörler (Primer)	Yeniden Üretilen Mediatörler (Sekonder)
*Histamin	*PGD2
*Nötral proteazlar -Triptaz -Kimiz -Karboksipeptidaz A	*Lökotrienler -LTC4, D4, E4 -LTB4
* İnterlökinler (IL)-3, -4, -5, -6, -8, -13	*PAF (Platelet Aktive Edici faktör)
*Granülosit Makrofaj Koloni uyarıcı Faktör (GM-CSF)	*Trombaksan A2
*Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF-α)	*Adenozin
*Heparin	*Oksijen metabolitleri
*Asit hidrolazlar	*Bradikinin
*Oksidatif enzimler	

**Histamin:** Mast hücre ve bazofillerden salınan histamin, ürtiker patogenezinde rol alan primer efektör mediatördür. Histamin etkilerini H1, H2 ve H3 adı verilen hücre spesifik reseptörler üzerinden gerçekleştirir. Histamin, H1 reseptörü aracılığı ile vazodilatasyona, postkapiller venüllerin albümin ve immünglobülinler dahil olmak

üzere büyük plazma proteinlerine geçirgenliğinin artmasına, eozinofil ve nötrofil kemotaksisine, prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyinin artmasına neden olur. (Swartz 1991, Garttan and Black 2012). H<sub>2</sub> reseptör aracılığı ile eozinofil ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder, düzenleyici T Lenfositlerini (Treg) uyarır, IgE aracılı mast hücre salınımını azaltır, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyinin artışına neden olur. H<sub>3</sub> reseptörleri ise santral ve periferik sinir sisteminde yer alırlar (Sabroe and Greaves 1997).

Histaminin intradermal (İD) enjeksiyonu eritemli, ödemli ve kaşıntılı bir papül oluşturmaktadır. Bu da ürtikeryal deri lezyonlarının karakteristik bir özelliğidir. Histamine bağlı oluşan kaşıntılı eritemin yalnızca H<sub>1</sub> reseptörleri ile oluştuğu düşünülmektedir. H<sub>1</sub> antihistaminiklerine olan klinik cevap ve histaminin gerek deri, gerekse doku sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda saptanıyor olması, histaminin ürtiker oluşumunda rol oynayan en önemli preforme (önceden hazırlanmış) mediatör olduğunu gösterir (Greaves 1995). Ancak antihistaminiklere her zaman iyi yanıt alınmaması, patogeneizde tek mediatörün histamin olmadığını göstermektedir (Kaya ve Akyol 1999, Önder and Taşkapan 2008). Yeni sentez edilen lökotrienler (LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>), PAF (trombosit aktifleyici faktör), prostoglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) devam eden inflamatuvar olaylara yardım etmektedirler. Dermal mast hücreleri, interlökin-4 (IL-4), IL-8 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi çok farklı sitokinler üretebilmektedir. Ayrıca IL-3, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi sitokinler, "*regulated on activation normal T expressed and secreted*" (RANTES) ve makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa (MIP 1- $\alpha$ ) gibi kemokinler yeni tarif edilen maddelerdir (Greaves 2002).

**Bazofiller:** Bazofiller de mast hücreleri gibi Fc $\epsilon$ RI ve sekretuar granüller içerir ve uyarılınca histamin ve LTC<sub>4</sub> salgırlar. Mast hücrelerinden farklı olarak PGD<sub>2</sub> ve proteaz salgılamazlar. Mast hücreleri sadece IL<sub>4</sub> reseptörü içerir, buna karşın birçok sitokin salgırlar, bazofiller ise çok sayıda sitokin reseptörü taşımalarına rağmen sadece IL<sub>4</sub> salgırlar. Antijen uyarısından sonra kanda histamin artışı iki aşamalı olmaktadır. Birinci artış ilk 1 saat içerisinde ve mast hücre degranülasyonu ile ilişkilidir. İkinci artış ise 11-12 saat sonra olup, bu geç reaksiyonda bazofillerin

rolünün olduğu düşünülmektedir. Geç faz reaksiyonlarında, bazofiller dolaşımdan ürtiker lezyonlarına migrasyon yaparak bu lezyonları artırmakta ve devamına neden olmaktadır (Grattan et al 2002).

Kandaki eozinofil, nötrofil ve lenfosit sayıları normaldir, ancak ürtikeryal lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinde genellikle bu hücrelerin varlığı saptanmaktadır (Grattan and Black 2012).

**Lenfositler:** Son zamanlarda yapılan çalışmalar ürtikerin patogeneğinde, T0 ve yardımcı T hücrelerinin (Th1/Th2) rolü olabileceğini düşündürmektedir (Ferrer et al 2002). Ürtikeryal lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinde CD+ ağırlıklı T hücreleri ile IL-4, IL-5, interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) ve TNF- $\alpha$  gibi çeşitli mediyatörler lezyon bölgelerinde gösterilmiştir (Ying, Kikuchi and Meng 2002).

Th17 hücrelerinden salınan IL17'nin bazı otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle KSÜ'in Th17 hücreleri ile ilişkili olabileceği yönünde bulgular saptanmıştır. IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-6 ve TNF- $\alpha$  sentezleyen Th17 hücreleri, Th hücrelerinin bir alt kümesidir (Liang 2006, Bettelli, Oukka and Kuchroo 2007, Ouyang, Kolls and Zheng 2008). Th17 hücrelerinin farklılaşması IL-6, IL-1b ve TNF- $\alpha$  ile birlikte dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi medyatörler tarafından başlatılır, IL-23 ile devam ettirilir. (Mangan et al 2006, Wilson et al 2007, Chen, Tato, Muul, Laurence, O'Shea 2007). IL-17 ailesi IL-17A'dan IL17F'ye kadar olan altı alt grup içerir. IL-17A ve IL-17F, IL-17R kompleksini eksprese ettirerek proinflamatuvar yanıtı başlatır. IL-23 makrofaj ve dendritik hücrelerden salınarak IL-17' nin stimülasyonunu sağlar (Harrington et al 2005, Harrington, Mangan and Weaver 2006).

Atwa ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada 75 KSÜ hastasında TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL12p70, IL-6, IL-17 ve IL-23 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca IL-17, IL23 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri OSDT pozitif olan

grupta, OSDT negatif olan gruba oranla daha yüksek bulunmuştur. ve bu medyatörlerin yüksekliği ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Dos Santos et al 2008).

## **Mast Hücreleri ve Bazofillerin Aktivasyonu**

Ürtikerde en iyi bilinen mekanizma IgE aracılı mast hücre degranülasyonudur. Mast hücreleri ve bazofillerin içerdiği yüksek afiniteli IgE reseptörleri,  $1\alpha$ ,  $1\beta$ ,  $2\gamma$  zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit zinciridirler. IgE'nin Fab bölgesi antijene, Fc bölgesi ise FcεRI'nin  $\alpha$  zincirine bağlanır. Antijene spesifik IgE ile FcεRI'nin çapraz bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır. Tip 1 hipersensivite reaksiyonu olarak adlandırılan bu durum daha çok akut ürtiker vakaları için geçerli bir mekanizmadır. Tip I reaksiyon gelişimi üç basamakta olur (İşçimen ve Göksügür 2002):

**i. Membran aktivasyonu:** Fab kısmına antijen bağlı IgE'nin, Fc kısmı FcεRI- $\alpha$  subünitine bağlanır ve mast hücre ve bazofil aktivasyonu gerçekleşir.

**ii. Postreseptör intersellüler olaylar:** Membran aktivasyonu sonrası, glikoliz ve hücre içi kalsiyum akışı meydana gelir.

**iii. Mediatör salınımı:** Mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu sonucu mediatörler salınır.

## **Patogeneizde Diğer Mekanizmalar**

**1-Araşidonik asit Metabolizması:** Gıda ve ilaç psödoallerjenleri araşidonik asit metabolizması üzerinden lökotrein sentezlenmesi ile ürtikere neden olabilirler. Bunun ürtikere nasıl yol açtığı bilinmemektedir, bilinen o ki LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> küçük kan damarları üzerine doğrudan etkisiyle, İD enjeksiyonla ürtikeryal döküntülere neden olmaktadır. Özellikle aspirin vb. nonsteroid antiinflamuar (NSAI) ajanların bu mekanizma ile ürtikere neden olduğu bilinmektedir. Kronik ürtikerli hastalarda aspirin intoleransı %20-%50 arasında bildirilmiştir. Aspirine intoleransı olan hastalarda indometazine ve diğer nonsteroid antiinflamuar ilaçlara ve aynı zamanda; gıda katkı maddesi olarak kullanılan azo boyaları, tatrazin, sorbik asit ve benzoatlara karşı da reaksiyon görülebilmektedir. Klinik bulgular, intolere olan bu ajanın alımından 15 dakika ile 20 saat sonrasında ortaya çıkabilmektedir (Nettis et al 2003,Grattan and Black 2012 ).

**2- Komplemanların rolü:** Kaplan ve Chapter (2012) komplemanın patogenezdaki rolünü çözümlenebilmek için bir dizi deney yapmışlar. İlk deneyde, KÜ hastalarının saf immunglobulinleri (otoantikörleri) ile sağlıklı bireyden alınan serumun her ikisini birlikte bazofillere verdiklerinde, histamin salınımını gözlemlemişler. İkinci deneyde, KÜ hastalarının saf immünglobulinleri ile C2-C5 eksik serumu bazofillere verdiklerinde histamin yanıtı elde edememişler. Hemen ardından bu örneğe C5 eklediklerinde histamin salınımı gözlenmiş. Üçüncü deneyde ise KÜ hastalarının saf immunglobulinleri, sağlıklı bireyden alınan serum ve anti C5 antikör eklendiğinde histamin salınımının olmadığını gözlemişler. Bu ardışık deneyler kompleman aktivasyonunun bazofil degranülasyonunda önemli olduğunu destekler niteliktedir. Kompleman aktivasyonu için, iki immunglobulin G'nin fiziksel olarak yakın konumlanmış iki FcERI reseptörüne bağlanması gereklidir. Sonrasında C1 aktivasyonu ile klasik kompleman yolağı aktive olur ve aktive C5 oluşur. Aslında C5'in patogenezdaki rolü, kronik ürtikerin neden sadece deride semptom verdiğini anlayabilmemize yardımcı olur. Bilindiğı gibi mast hücreleri ve bazofiller, vücudun pek çok bölgesinde yerleşir ve önemli işlevleri bulunmaktadır. Kronik ürtikerli hastalarda, bronşial hiperraktivite saptanmıştır. Buna karşın akciğer bulgularının izlenmeyişi, akciğer yerleşimli mast hücrelerinin C5a reseptöründen yoksun olmaları ile açıklanabilir. İntestinal sistem yerleşimli mast hücrelerinde de C5a reseptörleri bulunmaz (Karakök Güngör, Akyol 2014).

Kompleman aktivasyonu sonucu ortaya çıkan C3a, C4a ve C5a gibi anaflatoksinler doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olabilmektedirler. İçlerinde en potenti C5a'dır. Ayrıca C5a, nötrofiller, eozinofiller ve mononükleer hücreler için de kemotaktiktir (Kaplan 1993, Mitchell and Kumar 2003).

Kompleman aktivasyonu Tip II ve Tip III reaksiyonla oluşabilir. Tip II reaksiyona bağlı ürtiker çok sık değildir. Transfüzyon reaksiyonlarında görülen bazı ürtiker olguları buna örnek olabilir. Tip III reaksiyon, immün komplekslerle oluşan aşırı

duyarlılık reaksiyonudur. Organizma yabancı bir proteine maruz kaldıktan 7-10 gün sonra, bu antijenik maddeye karşı antikörler oluşur. Sentezlenen bu antikörler ile antijenin reaksiyona girmesi, immün komplekslerin (Ag-Ab) oluşmasına yol

açmaktadır. Bu komplekslerin komplemanı aktive etmeleri; C3a, C5a etkisi ile mast hücreleri ve bazofillerden mediatör salınımına neden olmaktadır (Kılıçturgay 2000). Serum hastalığı, kollojenazlar, nekrozitan vaskülit ve viral hastalıklar, Tip III reaksiyona örnek olarak gösterilebilir (Kaya ve Akyol 1999).

**3-Otoimmünitenin rolü:** Histamin salgılatıcı otoantikorların saptanması ve bunların hastalığın aktivitesi ile ilişkisinin belirlenmesiyle son yıllarda otoimmün ürtiker oluşumu tanımlanmıştır (Grattan et al 2002). Grattan, Wallington, Warin and Kennedy (1986), KSÜ'li hastaların otolog serumlarının İD enjeksiyonu ile deride papül ve eritemin oluştuğunu göstermişlerdir. FcεRI-α alt birimine ve/veya IgE moleküllerine karşı gelişen bu otoantikorlar, Hide ve ark. (1993) yaptığı çalışma ile vurgulanmış, daha sonra yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir (Fiebiger et al 1995, Tong, Balakrishnan, Vachon and Kinet 1997, Greaves 2003, Kaplan 2004). Fiebiger ve ark. (1998) KSÜ'li 281 hastanın %38'inde, pemfigus vulgarisli hastaların %39'unda, dermatomyozitli hastaların %36'sında, SLE'lu hastaların % 20'sinde, büllöz pemfigoidli hastaların ise %13'ünde FcεRI-α antikorları tespit etmişlerdir. Ancak bu otoantikordardan sadece KSÜ'li hastalarda olanlarının bazofillerden histamin salınımını indükledikleri görülmüştür. Bu otoantikorların %45'i FcεRI-α alt birimine, %5-10'u ise IgE moleküllerine karşı gelişmekte olup, %90'ı IgG1 ve IgG3 tipindedirler (Hide et al 1993, Grattan 2004a, Aydın ve Yüksel 2012). Ferrer, Nakazawa ve Kaplan (1999) KSÜ'li hastaların serumlarında histamin salınımının indüklenmesinin kompleman varlığına dayandığını, IgG'nin aktive kompleman ile FcεRI-α alt birimine çapraz bağlanmasının, mast hücrelerinden histamin salınımına neden olduğunu göstermişlerdir.

Otoimmün mekanizmanın KSÜ vakalarının %40-50'sinde rol aldığı düşünülmektedir. (Smith, Kepley, Schwartz and Lee 1995). Otoantikor pozitif ve negatif kronik ürtikerlerin klinik bulguları birbirine benzemekle birlikte, otoimmün ürtikerli vakaların semptom ve bulguları daha şiddetli seyretmektedir. Her iki grupta da yaklaşık %40 oranında anjiyoödem görülmektedir (Sabroe and Seed et al 1999, Boguniewicz 2008).



Çalışmalarda tiroid otoantikörlerinin (özellikle anti-TPO) ve anormal tiroid fonksiyon testlerinin, artan insidansda histamin salgılatan otoantikoru bulunan KSÜ'li hastalarda daha fazla bulunduğu belirtilmektedir. (Greaves 1995, O'Donnell, Swana, Black and Greaves 1995, Sabroe and Seed et al 1999). 1983'den bu yana tiroid otoimmünitesi ve ürtiker birlikteğini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Leznoff A, Josse, Denburge ve Dolovich (1983) kronik ürtiker ve/veya anjiyoödem ile tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkiyi ilk kez ortaya koyan kişilerdir.

Leznoff ve Susman (1989) KSÜ'li 624 hastanın %14,4'de tiroid otoimmünitesinin varlığını göstermiştir. Tiroid otoimmünitesinin organ spesifik otoimmünitenin en sık görüleni olduğu ve normal popülasyonun %3-14 arasında tiroid otoantikörlere sahip olduğu belirtilmiştir. Spencer et al 1998, Dreskin and Andrews 2005, Monge, Demarco, Cebeci ve ark. 2006, Burman and Wartofsky 2007, Topal ve ark 2014).

Otoimmün tiroid hastalığı, vitiligo, insulin bağımlı diabetes mellitus, romatoid artrit, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklar, otoantikörlere sahip olan kronik ürtikerli hastalarda, otoantikoru olmayanlara göre daha sık gözlemlenmiştir (Sabroe and Seed et al 1999).

ANA nonspesifik bir antikör olup yıllardır özellikle romatolojik hastalıklar başta olmak üzere, birçok otoimmün hastalığın taramasında kullanılmaktadır. Çalışmalarda, ANA pozitifliği KSÜ hastalarında yaklaşık %16 civarında tespit edilmiştir (Viswanathan et al 2012). KSÜ etyopatogenezi ile ilişkisi tam aydınlatılamamış olsa da, çalışmalar ANA pozitifliğinin eşlik ettiği olguların tedaviye daha dirençli olduğunu göstermektedir (Magen, Waitman, Dickstein and Davidovich, 1 2015).

Son zamanlarda popüler bir konu olan D vitamini eksikliğinin KSÜ ve özellikle de otoimmün mekanizma ile oluşan ürtiker ile bağlantısının olduğu üzerinde durulmaktadır. D vitamini otoimmüniteyi tetikleyen ya da artıran çevresel

faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Arnson, Amitel and Shoenfeld 2007, Agmon-Levin and Shoenfeld 2009). Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyleri, KSÜ'li hastalarda kontrol grubuna göre, OSDT pozitif hastalarda ise

OSDT negatif olan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Thorp, Goldner, Meza and Poole 2010, Rorie, Goldner, Lyden and Poole 2014, Granzka et al 2014, Chandrashekar et al 2014, Boonpiyathad, Pradubpongsa and Sangasapaviriya 2014, Abdel- Rehim, Sheha and Mohamed 2014). Ayrıca D vitamini desteği ile iyileşen kronik ürtiker hastaları bildirilmiştir (Goetz 2011, Sindher, Jariwala, Gilbert and Rosenstreich 2012).

**4-D Vitamininin rolü:** D vitamini bilindiği üzere, kemik gelişimi için gerekli kalsiyum-fosfor metabolizmasında rol alan lipofilik bir hormondur. Besinlerle alınabildiği gibi deride güneş ışığı yardımıyla endojen olarak da sentezlenir. Besinlerle alınan, vitamin D<sub>2</sub> vücutta sentezlenen ise vitamin D<sub>3</sub> olarak bilinir. Her iki kaynaktan gelen D vitamini karaciğerde 25(OH)D<sub>3</sub> ve 25(OH)D<sub>2</sub>'ye dönüşür. Bu iki form dolaşımdaki major form olup D vitamini düzeylerinin ölçülmesinde kullanılır. Böbreklerde bulunan 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi aracılığı ile 25(OH)D<sub>3</sub> ve 25(OH)D<sub>2</sub>, D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>'ye dönüşür. Aktif formlar biyolojik etkisini nükleer bir hormon reseptörü olan vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla gösterir. (Lips 2006, Hendy, Hruska, Mathew and Goltzman 2006, Arnson et al 2007, Mora, Iwata, von Adrian 2008, Ersoy-Evans 2010).

Gelişmiş ülkelerde otoimmün hastalıklar, kanser ve kalp hastalıklarından sonra 3. sırada sıklıkta görülmektedir (Harel and Shoenfeld 2006). Bu sıklığa rağmen otoimmün hastalıkların etyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyopatogeneizde pek çok ajan suçlanmakta birlikte bu ajanlardan en yeni olanı D vitamini dir. Birçok çalışma inflamatuvar bağırsak hastalıkları, multiple skleroz, SLE, tip 1 diabet mellitus, romatoid artrit, otoimmün ensefalit, kollajen bağlı artrit, inflamatuvar kemik hastalıkları, otoimmün tiroidit gibi bazı otoimmün bozuklukların insidansı ve/veya şiddetiyle D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi rapor etmiştir

(Kamen et al 2006, Cutolo, Otsa, Uprus, Paolino and Serio 2007, Ardeniz 2008, Zipitis, Akobeng 2008, Smolders, Menheere, Kessels, Damoiseaux and Hupperts 2008, Correale, Ysraelit and Gaitan 2009, Borkar, Verma and Bhalla 2010).

Birçok araştırmacı, otoimmünitede rol alan immün hücrelerin inhibisyonu yoluyla, D vitamininin proinflatuar süreci önlediğini göstermiştir. Son alışmalar Th1'e bağlı otoimmün hastalıkların tedavisinde D vitamini kullanımının faydalı olduğunu, güçlü bir şekilde desteklemektedir (Arnson et al 2007). Antijen sunan hücrelerde (aktive makrofajlar, dendritik hücreler) ve aktive lenfositlerde VDR varlığı ve 1- $\alpha$ -hidroksilaz enziminin sentezi D vitamininin immün modulasyonda rol oynadığını düşündürmektedir (Van Etten and Mathieu 2005). Bu hücrelerdeki 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi renal hücrelerin tersine parathormon ve 1,25(OH) $_2$ D $_3$  ve kan kalsiyumu tarafından değil, INF- $\gamma$  gibi immün sinyallerle regüle edilir. D vitamini eksikliği ile otoimmün hastalıklara olan yatkınlığın arasındaki bağlantının VDR polimorfizmlerine bağlı olduğu düşünülmektedir (Rass, Pakazdi and Rakatos 2006).

Otoimmünite, öz-toleransın kaybı ile birlikte, öz antijenlere karşı oluşan sonradan oluşmuş bağışıklık cevabıdır. Bu immün cevapta özellikle dendritik hücreler (DH) ve lenfositler rol almaktadır. Doğuştan ve sonradan kazanılan bağışıklık arasında köprü oluşturan DH, güçlü antijen sunan hücrelerdir ve öz toleransı korurlar. Eskiden supresör T hücre olarak bilinen Treg hücreler, oto-saldırının baskılanmasından ve öz-toleransın korunmasından sorumludur (Vila, Isaacs and Anderson 2009). Uyarılmamış Th ve sitotoksik T hücreler (Tc), mikro çevrenin etkisiyle Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 tip hücreye farklılaşırlar. Th1/Tc1 hücreler, IFN- $\gamma$ , IL-2 ve TNF- $\alpha$  sekrete eder. Th1 hücrelerce öz-proteinlere yönelik immün yanıt, otoimmün hastalıklara ve doku reddine neden olmaktadır. Th2/Tc2 hücreler ise, IL-4, IL-5 ve IL-13 sekrete eder (Janeway, Travers, Walport and Shlomchick 2005). Th2 hücre gelişiminde en önemli rol oynayan sitokin IL-4, Th1 hücre farklılaşmasında ise IL-12'dir. Otoimmün reaksiyonlarda rolü olan Th17 hücrelerinin, Th1 hücrelerine göre otoimmün hastalıkları indüklemeye daha güçlü olduğu bilinmektedir (Langrish et al 2005).

1,25(OH) $_2$ D $_3$ , DH'in olgunlaşma ve farklılaşmasını inhibe eder, ve bu hücrelerde apoptozu indükler. VDR yoksun farelerin, lenf bezlerinde, olgun DH sayısında artma belirlenmiştir (Gauzzi et al 2005). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ , antijen sunumu için gerekli yardımcı uyarı moleküllerinin (CD40, CD80 ve CD86) ve sınıf II majör doku

uygunluk kompleksinin ekspresyonunu azaltır (Van Etten and Mathieu 2005). In vitro olarak D vitamini ile temas ettirilen DH'lerin CD14 belirtecini koruduğu, ancak CD19, CD40, CD80, CD86 moleküllerini eksprese edemediği gösterilmiştir. In vitro çalışmalarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün monositlerin, DH'lere diferansiyasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, DH'nin salgıladığı IL-12'yi inhibe eder. IL-12 sitokini bağışıklık sistemini Th1 fenotipine kaydıran önemli bir sitokindir. IL-12 inhibisyonu ile immün cevap Th2 fenotipine kayar. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> kemik iliğinin olgunlaşmamış monosit ve makrofajlarında TNF- $\alpha$  sentezini artırırken; periferik kan mononükleer hücrelerde TNF- $\alpha$  üretimini azaltmaktadır (Van Etten 2005).

D vitamini monositlerin makrofajlara farklılaşmasını ve makrofajların maturasyonunu stimüle eder. Ayrıca makrofaj-spesifik yüzey antijen, lipozomol enzim, asit fosfataz ve makrofajların antimikrobiyal fonksiyonları için gerekli olan hidrojen peroksit üretimini ve salınımını artırır (Helming et al 2005, Cannell et al 2006).

D vitamini, lenfositlerin Th1, Th17 ve Treg alt tipleri üzerinde belirgin etki gösterir. Pasif CD4 T hücreleri düşük konsantrasyonlarda VDR eksprese eder. Aktive olunca bu salınım 5 katına çıkar. İnsan periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde Th1 hücre proliferasyonunun ve Th1 lenfositlerinden salınan IFN- $\gamma$  ve IL-2'nin, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tarafından inhibe edildiği ve D vitamin sinyalizasyon yokluğunda, Th1 fenotipi yönünde kayma olduğu gösterilmiştir. IL-2 otokrin olarak T hücre proliferasyonunu stimüle eder. İNF- $\gamma$ , antijen sunumu ve T lenfosit uyarımı için gerekli bir sitokindir. In vitro 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> muamelesi sonrası, yüksek oranda IL-4, IL-5, ve IL-10 sentezleyen Th2 fenotipinde T hücre popülasyonu gelişimi rapor edilmiştir (Cantorna, Zhu, Froicu and Wittke 2004, Van Etten and Mathieu 2005).

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> varlığında Th2/Tc2 hücre paterninin Th1/Tc1 hücrelere baskın gelmesinde, Th1/Tc1 süpresyonu ile birlikte, D vitamininin, IL-4 üzerinden Th2/Tc2 farklılaşması üzerindeki indükleyici etkisi beraber rol oynamaktadır (Thien, Baier, Pietschmann, Peterlik and Willheim 2005). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aracılı IL-4 up-regülasyonu üzerinden otoimmünite gelişiminin süpresyonu in vivo olarak da doğrulanmıştır. IL-10, Th1 lenfosit aktivasyonunu inhibe etmektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, periferik öz-toleransın korunması için gerekli olan Treg oluşumu ve fonksiyonunu artırarak da

otoimmün hastalıkları baskılar (Spach, Nashold, Dittel and Hayes 2006). Th17 hücreleri otoimmün reaksiyonlarda IL-1 IL-6, ve TNF- $\alpha$ 'ya ek olarak Th1 hücre migrasyonunu stimüle eden kemokinleri indükleyerek rol oynarlar. (Dardalhon, Korn, Kuchroo and Anderson 2008, Bettelli, Korn, Oukka and Kuchroo 2009). Dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve IL-6, ve IL-21 tarafından Th17 hücreleri uyarılırlar. Uyarılmış Th17 hücreleri IL-17, IL-21, IL-22 üretir ve IL-23 reseptörü eksprese ederler. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ , IL-6 ve IL-17 salınımını engelleyerek Th17 fonksiyon ve farklılaşmasını engellemiş olur (Stockinger 2007). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün B hücrelerinden otoantikor üretim ve salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün immün sistem üzerindeki etkisi sonucu Th1 fenotipi baskılanmakta, Th2 fenotipi ise güçlenerek Th1 aracılı otoimmün hastalıklar önlenmektedir (Hardin 2005, Gauzzi et al 2005, Adorini 2005).

Özetle, çok miktarda veri 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün bağışıklık sistemini etkilediğini ve düşük dozlarının otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermekle birlikte, otoimmün hastalıkları olan olgulardaki düşük D vitamini düzeylerinin nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. Beslenme, çevresel etki, genetik D vitamini yapımında azalma veya yıkımında artmaya bağlı olabilir. Elimizdeki bilgiler bağlantının gerçek olduğunu gösterse de, düşük D vitamini seviyelerinin otoimmün hastalıkların bir sonucu olmak yerine hastalığın nedeni olduğunu ispatlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **HİSTOPATOLOJİ:**

Ürtikerli olguların biyopsisinde yüzeysel dermiste ödem ve lenfositik infiltrat gözlenir. Anjioödemde ödem ve infiltrasyon derin dermis ve subkutan dokudadır. Her iki tabloda da venler dilatedir. Dermal infiltratta lenfositlerin yanısıra az sayıda eozinofil ve polimorf nükleer lökosit de görülebilir. İnfiltrat B-lenfositlerini ve

natural killer hücrelerini içermez. Kronik ürtikerde vasküler endotelyumda E-sellektin saptanmıştır. Direkt immünflorasan incelemede immünglobulin ve komplemana rastlanmamıştır (Soter and Kaplan 2003, Grattan and Black 2012).

## TANI

Ürtiker tipik klinik özellikleri ile tanısı çok rahat konulan bir hastalık olmakla birlikte; uzun sürmesi, semptom ve atakların beklenmeyen zamanlarda ortaya çıkması nedeniyle hem hasta hem de hekim için sıkıntı veren bir tablodur. Ürtiker ve anjioödemli her hastada kapsamlı bir anamnez ve sistemik muayene gereklidir (Önder ve Taşkapan 2008). Ayrıntılı anamnez; hastalık süresi, atak sıklığı, bireysel lezyonların süresi, fiziksel ürtiker nedenleri, anjioödem varlığı, kutane lezyonlara keyifsizlik, baş ağrısı, abdominal ağrı, artralji, wheezing veya senkop gibi sistemik semptomların eşlik edip etmediği, tetikleyici faktörler (ilaç alımı, yiyecekler, geçirilmiş akut enfeksiyon, stres ve böcek sokması vb.), allerji ve atopi, özgeçmiş ve soygeçmiş, otoimmün hastalık, daha önceki tedaviler, bilinen yan etkiler ve hastalığın hayat kalitesine etkileri gibi değerlendirmeleri kapsmalıdır. Tek başına ayrıntılı bir anamnezin etyolojiyi saptama olasılığı %72-86'dır (Kozel et al 2002). Ayrıntılı anamnezin önemi 220 prospektif bir çalışmada gösterilmiş ve hastalara ayrıntılı sorgulama anketi uygulanmıştır. Labaratuvar testleri olarak sadece tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı istenmiş, ayrıntılı labaratuvar incelemesi ile aynı ölçüde tanıya götürdüğü gösterilmiştir (Kozel, Mekkes, Bossuyt and Bos 2000).

Anamnezin yanında hastalara verilen sorgulama anketi, hastaların etyolojik faktörler açısından sorgulanmasını sağlayan ve evinde uygulatılan, zaman kazandırıcı, ekonomik ve hastanın tanı sürecine katılımını sağlayan bir araçtır. Sorgulama anketi içinde hastalığın sebepleri, tetikleyici faktörler ve hastanın tıbbi geçmişine dair sorular yer almaktadır. Bu konuda uyarlanmış çeşitli anketler kullanılabilir. Kozel ve ark. (2000) uyguladıkları anket örneğinin çevirisi Tablo-3'de sunulmuştur. Akut ürtikerin tanı ve etyolojisi ayrıntılı anamnezle çoğu kez belirlenir ve genellikle ek

labaratuvar tetkikine gereksinim duyulmaz. Fiziksel ürtikerlerde ise anamnezle saptanan fiziksel faktöre yönelik provakasyon testleri tanıda önemlidir. Anjioödem varlığında, özellikle orofarenksi etkilediğinde yutkunma ve solunum güçlüğü ile birlikte görülür. Kronik ürtikerde ayrıntılı anamnez ve anamnezde ilişkili şüpheli durumlar için ayrıntılı labaratuvar tetkiki gereklidir (Tablo-4) (Soter and kaplan 2003, Önder ve Taşkan 2008, Grattan and Black 2012).

**TABLO-3 Kronik ürtikerde sorgulama anketi**

1. Ne zamandan beri kızarıklık ve/veya kabarıklıklarınız var? Lütfen tarih yazınız.....
2. Kızarıklık ataklarınız ne kadar sıklıkla oluyor? Devamlı    Günlük    Haftalık    Aylık    Diğer (belirtiniz).....
3. Herbir kızarıklığınız ne kadar sürede kayboluyor? Kızarıklığın etrafını kalemle çevirip kaybolma süresini takip edebilirsiniz
4. 24 saatten uzun süren kızarıklık veya kabarıklıklarınız oldu mu?    Evet    Hayır
5. Kızarıklıklarınızın ortalama boyutu nedir?.....
6. Kızarıklıklarınız nerede çıkıyor? Tüm vücut    Kol/bacak    Basınç yerleri    Diğer.....
7. Kabarıklıklarınız nerede çıkıyor? Dudak    Göz kapağı    El/parmak    Ayak    Dil    Boğaz
8. Kızarıklıklarınız kaybolurken mor, mavi, kahverengi veya kırmızı leke bırakıyor mu?    Evet    Hayır
9. Kızarıklık/kabarıklıklarınızın olduğu yerler kaşınıyor mu?    Evet    Hayır
10. Kaşıntı dışında başka şikayetleriniz oluyor mu?    Evet    Hayır
11. Kızarıklık/kabarıklık atağınız sırasında veya sonrasında aşağıdaki belirtileri yaşadınız mı? Burun akıntısı    Gözlerde sulanma    Astım    Nefes darlığı    Seste kabalaşma Dil/damak/boğazda şişme    İshal    Ateş    Yorgunluk    Baş ağrısı    Bayılma    Baş dönmesi Bulantı/kusma    Mide ağrısı/karında spazm
12. Şikayetleriniz günün hangi diliminde daha sık? Sabah    Gün içinde    Akşam    Gece    Gece uykudan uyandırır    Belli değil
13. Kızarıklık/kabarıklıklarınız nerede ve ne zaman sıklaşır? Evin içinde    Evin dışında    İşte    Hafta içi    Hafta sonu    Tatilde
14. Şikayetleriniz enfeksiyon veya hastalık sonrası mı başladı? (diş enfeksiyonu, sinüzit, paraziter enfeksiyonlar, mesane enfeksiyonları, pnömani vs.)    Evet    Hayır Belirtiniz.....
15. Şikayetleriniz şunlardan sonra başladı ise belirtiniz. Kontrastlı röntgen çekimi    İlaç alımı    Aşılama    İğne vurulma    Diğer (belirtiniz).....
16. Mevsimler veya hava durumundaki değişiklikler şikayetlerinizi artırıyor mu?    Evet    Hayır

17. Tropikal bir iklimde bulundunuz mu? Ne zaman ve neresi? Evet Hayır Belirtiniz.....
Bazen kızarıklık ve kaşıntılar özel durumlarla ilişkili olabilir. Aşağıdaki sorularda bu durumlar anlatıldı. Siz de bunları gözlemlediyseniz lütfen belirtiniz.
18. Kızarıklıklarınız şunlardan 15 dk sonra başladı mı? Deriyi kaşıma Sıkı kıyafet Sürtünme Bir yere yaslanma
19. Kızarıklık ve kabarıklıklarınız derinize 4-12 basınç uygulama sonucu sonrası ortaya çıktı mı? Olduysa hangi aktivite sonrası? Uzun süre oturma Uzun süre yürüme Bisiklet kullanma Alet kullanma Ağır yük taşıma
20. Kızarıklıklarınız şunlara maruziyet sonrası oluştu mu? Soğuk hava (kar, rüzgar, yağmur) Soğuk su (duş, deniz, havuzda yüzme) Soğuk eşya veya gıda (dondurma yeme, buzlu içecek)
21. Kızarıklıklarınız şunlardan sonra oluştu mu? Sıcağa veya sıcak havaya maruziyet Fiziksel egzersiz/spor Cinsel ilişki Sıcak/ Sıcak cisimle deri teması Banyo Baharatlı veya sıcak içecek/yiyecek Heyecan, korku, stres halinde Terleme ile
22. Kızarıklık/kabarıklıklarınız güneşe maruziyet sonrası oluştu mu? Evet Hayır
23. Soğuk maruziyeti ile parmaklarınızda beyazlama, morarma, ağrı veya uyuşukluk oldu mu? Evet Hayır
24. Kızarıklıklarınızın stres veya sıkıntı ile kötüleştiğini düşünüyor musunuz? Evet Hayır
25. Derizin aşağıdakilerle teması kızarıklık veya kabarıklığa yol açtı mı? Yünlü kıyafetler Bitki ve hayvanlar Kozmetik/parfüm ilaçlar Gıdalar Kimyasalar Diğer(belirtiniz).....
26. Ailenizde kızarıklık/kabarıklıkları olan var mı? Evet Hayır
27. Ailenizde aşağıdaki hastalıklar var mı? Alerjik rinit Alerjik astım Alerjik ekzema Alerjik konjunktivit
28. Şunlara alerjiniz var mı? Varsa testlerle onaylandı mı? Evet Hayır Ev tozu Arı sokması Polenler Hayvanlar Latex Diğer(belirtiniz).....
29. Şikayetleriniz bazı yiyeceklerin tüketimi ile artıyor mu? Evet Hayır Balık çilek muz fıstık fındık kabuklular soya peynir alkol çikolata yumurta Süt ürünleri dondurma konserveler dondurulmuş yiyecekler yapay tatlandırıcılar
30. Bazı gıdaları yedikten sonra aşağıdaki şikayetleriniz oluyor mu? Dilde karıncalanma/yanma dilde/dudaklarda ödem karın ağrısı ishal
31. Bazı yiyeceklere alerjik misiniz? Evet Hayır
32. Şikayetlerinizi rahatlatmak için diyet yaptınız mı? Evet Hayır Diyet etkili oldu mu? Evet Hayır Diyete uyabildiniz mi? Evet Hayır
33. Evde havyan besler misiniz? Evet Hayır Hangisi? Ne zamandır?
34. Şunlara temasınız olur mu? Bitki kozmetikler temizleyiciler/yıkama ürünleri yapıştırıcı boya Diğer(belirtiniz).....
35. Mesleğiniz nedir?



36.Hobileriniz nedir?
37.Mesleğinizde uçucu kimyasal veya sanayi ürünlerine maruz kalır mısınız? Evet Hayır
38.Vucudunuzda metal obje var mı?( diş implantları, protez, kalp pili gibi) Evet Hayır
39.Bayanlar için, doğum kontrol ilaçları veya diğer hormon ilaçları kullanıyor musunuz? Evet Hayır Adetlerinizin belirli zamanlarında şikayetleriniz artıyor mu? Evet Hayır
40.Son bir yıl içinde kızarıklık/kabarıklıklarınız için kullandığınız ilaçları yazınız.
41.Kaşıntı ilaçlarınızı en son ne zaman içtiniz?
42.Son bir yıl içinde kullandığınız tüm ilaçları ,varsa aşılammaları yazınız (vitamin,hormon,stres ilaçları, uyku hapları, romatizma ilaçları, ağrı kesiciler,bağırsak ve grip ilaçları.)
43.İlaçlara alerjiniz var mı? Evet Hayır Varsa hangileri?
44.Hiç hastaneye yattınız mı? Evet Hayır Hangi sebeple?
45.Şu anda başka fiziksel şikayetleriniz var mı? Evet Hayır Varsa belirtiniz.....
46.Kızarıklık/kabarıklıklarınız için olası sebeplere dair önerileriniz var mı? Sizce neler sebep olabilir? Herhangi bir ilişki saptadınız mı?

**TABLO-4 Kronik ürtikerde gerekli incelemeler**

Tüm hastalarda	Seçilmiş hastalarda
* Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene	* İnüklenabilir ürtiker için provokasyon testleri * Tam kan sayımı * Eritrosit sedimentasyon hızı * Tam idrar tahlili * Biyokimyasal testler * 25(OH) vitamin D * Tiroid fonksiyon testleri, anti-TPO, anti-TG * ANA * Dışkıda parazit ve parazit yumurtası aranması * Hepatit B ve C virus yüzey antijenleri ve antikorları * HP için gastroskopi * Prick test, Spesifik IgE için radioallergosorbent test (RAST) * Kompleman sistem analizi (C2,C3,C4,CH50) ve krioproteinler * Serum C1 esteraz inhibitör (C1 INH) düzeyi * Plazma ve eritrosit protoporfirinler * OSDT * Bazofil histamin salınım testi * "Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay" (ELİSA) ve Western blot testi * Deri biyopsisi * Diş, kulak burun boğaz, jinekoloji ve psikiatri konsültasyonu

**Otolog serum deri testi:**

Malmros (1946) kronik ürtikerli bazı hastaların serumları kendi derilerine enjekte edildiğinde ani bir kızarıklık ve kabartı oluştuğunu bildirmiştir. Daha detaylı klinik, immunolojik ve histolojik çalışma 1986 yılında yapılmıştır. Grattan ve ark. (1986) 12 kronik ürtikerli hastanın 7'sinde remisyonda olmadıkları dönemde intradermal otolog serum enjeksiyonu sonrası görünüm, histoloji ve iyileşme seyri olarak spontan ürtikeriyel döküntülere benzeyen lezyonların geliştiğini göstermiştir. Bu gözlem OSDT olarak kullanılmaktadır.

OSDT KSÜ'de fonksiyonel otoantikorların tespiti için in vivo test olarak kullanılmaktadır. OSDT için, hastadan 5cc venöz kan alınır ve oda sıcaklığında 30 dakika pıhtılaşmaya bırakılır. Onbeş dakika süreyle 500 g santrifüj ile serum ayrılır. Alkolle silinip temizlenmiş ön kol iç yüzlerine, insülin ya da tüberkülin enjektörüyle ve enjektörün uç açıklığı aşağı bakacak biçimde, 45 derecelik açıyla, deri hafif gerildikten sonra, 0,05 ml otolog serum ID yoldan verilir. Uygulama bölgesinde ürtikeryel lezyon ya da lezyonlar varsa, bu lezyonlara yakın uygulama yapılmamalı ve sonuçların değerlendirilmesinde buna dikkat edilmelidir. Antijenle birlikte, negatif kontrol olarak (aynı dozda) steril serum fizyolojik ya da (koruyucu olarak %0,4 fenol içeren) dilüent, yine yukarıda belirtildiği gibi uygulanır. Enjektörde hava kalmamasına ve enjekte edilen antijenin deri altına kaçmamasına dikkat edilmelidir. Kola, bir otolog serum, bir de negatif kontrol olmak üzere, ikisi arasında yaklaşık 4 cm bırakılarak enjeksiyon yapılır. Testin her iki kola, çift taraflı uygulanması (özellikle solüsyonların deri altına kaçarak, yalancı negatif reaksiyon gelişebilme olasılığını değerlendirmek açısından) daha uygun olabilir. Uygulamadan 30 dakika sonra test değerlendirilir (<http://www.turkdermatoloji.org> Erişim tarihi: 28 Nisan) 2015). OSDT; çeşitli çalışmalarda farklı kriterlere göre pozitif kabul edilmiştir. Grattan ve ark. (1986), papülün maksimum ve minimum çapının ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 5 mm'den fazla ve çevreleyen eritemin maksimum ve minimum çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 10 mm'den fazla ise, Grattan, Francis, Hide and Greaves (1991), papül hacmi kontrol grubuna göre 9 mm<sup>3</sup>'den fazla ise, Niimi ve ark. (1996), ile O'Donnell ve ark. (1998), papül çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 2 mm'den fazla ise, Sabroe, Grattan ve ark. (1999) ile Harmanyeri, Doğan ve Taşkapan (2000) eritemli papül çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 1,5 mm'den fazla ise OSDT'ni pozitif kabul etmiştir Günümüzde Sabroe, Grattan ve ark. (1999) ile Harmanyeri ve ark. (2000) kabul ettiği kriter kullanılmakta olup, uygulamadan 30 dakika sonra, negatif kontrolden 1,5 mm ya da daha büyük ve kırmızı (eritemli) bir ürtikeryal papül oluşumu varsa test pozitif olarak değerlendirilir. Grattan ve ark.'nın (1986) yaptığı çalışmalarda, otolog serum ile oluşturulan papül tepkisinin değişken olduğu ama genelde en üst düzeye 1,5-2 saatte ulaştığı ve ortalama 8 saat pozitif olarak kaldığı

belirlenmektedir. Sabroe, Grattan ve ark. (1999) yaptığı çalışmada, otoantikorları belirlemekteki OSDT’i özgüllüğünü 60. dakikada papülün çapını ölçerken kabul edilemez kadar düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Bundan dolayı Sabroe ve ark. (1999) OSDT’nin 30. dakikada okunmasını tavsiye etmektedir. Bu mast hücrelerinden yeniden üretilen inflamatuvar mediatörlerden çok, mast hücrelerinden ilk salınan histamine bağlı olarak gelişen papül reaksiyonunu yansıtmaktadır.

OSDT yapılamadan önce klasik birinci kuşak antihistaminiklerin en az 3 gün, uzun etkili antihistaminiklerin, trisiklik antidepressanların ve fenotiyazin türevlerinin ise en az 7 gün önce kesilmiş olması gereklidir. Uzun süredir sistemik kortikosteroid ya da immünoşüpressif ajan kullanmakta olan hastalarda da yalancı negatiflik olasılığı vardır (<http://www.turkdermatoloji.org> Erişim tarihi: 28 Nisan).

OSDT'nin sensitivite ve spesifitesi yaklaşık %80'dir. OSDT aktif KSÜ'li hastaların % 50-60'ında pozitif saptanmış, KSÜ dışında kronik hastalığı olan hastalarda ya da sağlıklı vakalarda nadiren pozitif bulunmuştur (Sabroe et al 2002). Çoklu ilaç allerjisi sendromunda ve çoklu steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç duyarlılıklarında test sıklıkla pozitif sonuç vermektedir (Sabroe and Greaves 2006). Otolog serum yerine plazma kullanılmasının intradermal deri testi cevabında daha yüksek olarak pozitif sonuçlandığı bildirilmiştir (Kozel et al 2002).

OSDT kabul görmüş ve uzun seneler kronik ürtikerde otoimmünite varlığının gösterilmesi amacı ile klinikte başvuru olan bir test olmuştur. Ancak farklı araştırmacılar OSDT’nin güvenilirliğinden şüphe duymuş ve çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Taşkapan, Kutlu ve Karabudak (2008) çalışmalarında kronik ürtikerli hastalarda OSDT pozitifliğini %53 oranında bulmuşken alerjik rinit/astımı olanlarda %20 pozitiflik ve sağlıklı kontrollerde %56 oranında pozitiflik göstermişlerdir. Diğer çalışmalarda tedaviye yanıt ve hastalık seyri ile ilişkisi bulunamamış olması da OSDT’nin güvenilirliğini şüpheye düşüren kanıtlar arasında yer almaktadır (Lapolla, Desai, English 2012).

İn vitro testler olan ELISA ya da Western Blot yöntemleri ile serumdaki fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan total antikorlar ölçülebilmektedir. Diğer otoimmün bağ

dokusu hastalıklarında ve diğer kronik ürtiker tiplerinde de bu antikorlar bulunduğu için bu testlerin özgüllüğü oldukça düşüktür. Bugün için en yararlı in vitro test otoantikorlara bağlı bazofil ve dermal mast hücrelerinden histamin salınımının gösterilmesidir. FcεRI-α antikorların saptanması için kullanılan insan donör bazofillerinin laktik asit ile muamele edilerek IgE'lerinden ayrılması sağlanır. Ayrıca bazofiller IgE ile duyarlılaştırılarak anti-IgE antikorları saptanmaya çalışılır. İnkübasyon ortamına IL-3 eklenerek ölçüm daha duyarlı hale getirilir. Günümüzde bazofil histamin salınım testi birçok laboratuvarda yapılabilmekle birlikte otoantikorlar oda ısısında stabil oldukları için serum örnekleri bu laboratuvarlara posta yoluyla gönderilebilmektedir (Sabroe and Greaves 2006, Aydın ve Yüksel 2012).

Kronik ürtikerde otoimmünitenin gösterilmesinde, en yeni tanı yöntemlerinden biri de CD63 ve CD203c gibi bazofil aktivasyon göstergelerinin akım sitometrisi kullanılarak ölçümüdür (Ebo et al 2006). Otolog serum testi pozitifliği ile bazofillerin CD203c ve CD63 ekspresyonunun korele olduğu ileri sürülmektedir (Yasnowsky et al 2006). Bu testlerin bazofil histamin salınım testi ile doğrulanmaya ihtiyacı vardır. OSDT pozitif KSÜ'li hastaların serumları atopik donörün bazofilleri ile inkübe edildiğinde hedef bazofillerde CD63 ekspresyonu meydana gelmektedir. Szegedi ve ark (2006) mast hücre ve bazofil aktivasyon göstergesi olan CD63 ile histamin salınımı arasında direkt korelasyon olduğunu göstermiştir. Frezzolini, Provini, Teofoli, Pomponi, De Pita. (2006) ise atopik hastaların kanı kullanıldığında OSDT pozitif kronik ürtikerli hastalarda OSDT negatif hastalara göre daha fazla bazofil CD63 ekspresyonu olduğunu belirlemiştir. CD63, bazofil ve mast hücreleri dışında trombosit ve monositlerde de eksprese edilmektedir. Oysaki CD203c (ektonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz) ektoenzimi yalnızca bazofil, mast hücresi ve CD34 progenitor hücrelerde bulunmaktadır. Donör bazofillerinde CD203c ekspresyonunun OSDT pozitifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yasnowsky et al 2006). Bazofil aktivasyon göstergelerinin ekspresyonu akım sitometrisi kullanılarak saptanabiliyor olması nedeni ile bu testin ileride otoimmün kronik ürtiker için bir tarama testi olabileceğini söylemek olasıdır (Sabroe and Greaves 2006).

Bazopeni KSÜ'in uzun zamandır tespit edilmiş bir özelliğidir (Magen et al 2010). Sabroe, Francis, Barr, Black and Greaves (1998) dolaşımdaki bazofil sayılarının otoantikorlu hastalarda neredeyse yok olduğunu, otoantikor negatif hastalarda bu değerlerin normale yakın olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bazofil sayısı ile KSÜ şiddeti arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır (Magen et al 2015). Kandaki bazofillerin sayılması da yine bazofil aktivasyon belirteçleri gibi otoantikor tarama testi için bir temel oluşturabilir (Sabroe and Greaves 2006).

## **AYIRICI TANI**

Ürtiker papülleri normalde 24 saati aşmaz, eğer 24-48 saatten uzun sürüyor, ağrı ve hassasiyet ön planda ise geç basınç ürtikeri veya ürtiker dışı bir hastalık olan ürtikeryal vaskülit olabilir. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar iyileşirken rezidüel pigmentasyon bırakır ve lezyonlara purpurik döküntüler eşlik eder. Ayrıca ürtikeryal vaskülitte karın ağrısı, eklem ağrısı gibi sistemik semptomlar ile hematüri, proteinüri ve kompleman düşüklüğü gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Kesin tanısı histopatolojik olarak konulmakla birlikte, şüpheli durumlarda deri biyopsisi gerekebilir. Ürtiker papülünün lokalizasyonu, sayısı, şekli değişkendir ve sıklıkla ürtikerin ayırıcı tanısında yardımcı olmaz. Ancak kolinerjik ve akuajenik ürtikerin tipik küçük, monomorfik, kısa ömürlü ürtiker papülleri bunun dışında tutulabilir. Ürtikersiz anjioödem görüldüğü, herediter ve edinsel anjioödem de ayırıcı tanıya girer. Düşük C4 düzeyleri herediter ve edinsel anjioödem için nonspesifik bir tarama testidir. Şüpheli durumlarda C1 INH düzeyini veya fonksiyonun gösteren testlere başvurulur. Ürtiker ayırıcı tanısında düşünülecek diğer hastalıklar; ilaca veya viral enfeksiyonlara bağlı makülopapüler döküntüler, polimorf ışık erupsyonu, büllöz pemfigoidin ürtikeryan lezyonları, eritema multiforme, eritema annulare sentrifugum, granuloma annulere, tinea corporis, sweet sendromu, Duhring'in ürtikeryal papülleri ve böcek ısırılmalarıdır (Grattan et al 2002, Önder ve Taşkapan 2008, Grattan and Black 2012).

## ÜRTİKER ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik ürtikerde hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla günümüzde ürtiker aktivite skorlama (UAS7) sisteminin kullanılması önerilmektedir (Karadağ et al 2011). UAS7 rutinde pek kullanılmayıp, hastaların değerlendirilmesi ve tedavi takibi amacıyla daha çok bilimsel çalışmalarda kullanılan bir yöntemdir. UAS7 temel olarak ürtikerin temel semptomları olan ürtikeryal kabarıklık ve pruritusu esas alıp, 7 gün boyunca ölçülen skorun ortalaması alınarak (0-6) arası bir değer olarak hesaplanır (Tablo-5) (Zuberbier et al 2014).

**TABLO-5 UAS7**

Skor	Kabarıklık	Pruritus
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 / 24 saat)	Hafif (var ama sıkıntı yaratmıyor)
2	Orta (20-50 / 24 saat)	Orta (sıkıntı yaratıyor ama günlük aktivite ve uykuyu etkilemiyor)
3	Ağır (>50 /24 saat)	Ağır (günlük aktiviteleri ve uykuyu bölecek kadar şiddetli)

### **TEDAVİ:**

Hastalığın tedavisinde üç temel hedef vardır; hastalığa neden olan ya da tetikleyen faktörlerden kaçınılması, patogeneizde rol alan mast hücrelerinden mediatör salınımının önlenmesi ve bu mediyatörlerin hedef dokudaki reseptörlerinin

inhibisyonudur. Hastanın bir dermatoallerji polikliniğinde takip ve tedavi edilmesi, hastalığın kontrolü açısından daha faydalı olacaktır. Genel önlemler de hastalığın tedavisinde oldukça önemli yer tutmaktadır (Tablo-6) ( Erdem 2014a).

#### **TABLO-6 Ürtiker tedavisinde genel önlemler**

Hasta eğitimi ve iyi bir diyalog  
Stres ve fiziksel egzersizden kaçınma  
Sıcak ortamlardan kaçınma  
Yeterli uyku  
Aşırı yorgunluktan kaçınma  
Dar ve sıkı giysiler giymeme  
Alkol, ACE inhibitörleri, ve aspirin diğer NSAI ilaçlardan kaçınma

#### **1- Etkenin saptanması**

Ürtikerin en ideal tedavisi hastalığa neden olan etkenin bulunup ortadan kaldırılmasıdır. Etiyolojinin belirlenmesi için ayrıntılı anamnez gerekmektedir. Bu konuda düzenlenen anketler hastalara doldurularak etyolojik nedene daha kolay ulaşılması sağlanabilir. (Aydın ve Yüksel Pancar 2012)

Öncelikle hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. ya ACE inhibitörlerinin, aspirin ve diğer NSAI ilaçların yasaklanması önemlidir. Analjezik olarak asetaminofen önerilebilir. NSAI ilaçlarla oluşan psödoallerjik reaksiyon akut ürtikerin bir nedenidir ve bu anjiödem ve anaflaktoid reaksiyon olarak karşımıza gelebilir. Kronik ürtikerde, kodeine karşı deri test reaksiyonu olan hastalarda kodein ve diğer opiatların yasaklanması önemli bir yaklaşımdır (Grattan et al 2002).

Gıda ve gıda katkı maddelerinin ürtikeri tetikleyebileceği hastaya öğretilmelidir. Hastadan diyet günlüğü tutması istenerek, şüpheli besinleri belirlemesi ve eliminasyon diyeti uygulaması yararlı olabilir. Gıda maddeleri ile provakasyon testi yapılabilir ancak daha çok psödoallerjen içermeyen diyet önerilmektedir (Önder ve Taşkapın 2008).



## 2- Farmakolojik tedavi:

Mast hücrelerine yönelik tedavi hücrelerden mediatör sentez ve salınımının inhibisyonunu içerir. Kalsiyum ve siklik nükleotid seviyelerinin modülasyonu veya membran stabilizasyonu ile salınım bloke edilebilir (Soter and Kaplan 2003).

**Antihistaminikler:** Antihistaminikler, tüm hastalarda yanıt alınamamasına ve hastaların yaklaşık %40'ının tamamen veya tama yakın iyileşmesine rağmen, ürtiker tedavisinin temelini oluşturur. Antihistaminikler ürtikeri tamamen geçirmese de kabarıklıkları düzleştirirler, kaşıntıyı ve ürtikeryal lezyonların sayısını azaltırlar.

Antihistaminikler birinci kuşak H1 antihistaminikler (klasik), ikinci kuşak (yeni) H1 antihistaminikler ve türevleri (minimal sedatif) ile H2 antihistaminikler olarak sınıflandırılırlar.

H1 antihistaminikler hedef dokulardaki histamin reseptörlerini geri dönüşümlü yarışmalı olarak bloke ederler. Akut ve kronik ürtiker tedavisinde H1 antihistaminikler ilk tedavi yöntemidir. H1 antihistaminikler ürtiker semptomlarının ve klinik olarak lezyon sayısının azaltılmasında etkili olmaktadır. Antihistaminikler sadece semptomatik dönemde değil, sıklığı kendi yarı ömürlerine bağlı olarak günlük alınmalıdır. Antihistaminik ilaçlar genelde iyi absorbe edilir. Terapötik etkileri alındıktan 15-30 dakika içinde başlar ve 1 saatte maksimum düzeye ulaşır.

H1 antihistaminik ilaçlar kortikal nörotransmisyonu bozarak, hızlı sodyum kanal blokajı ile sedasyon yapabilir. Ayrıca kardiyak hücrelerdeki sodyum kanallarının blokajı ile de QRS' de belirgin genişleme, QT uzaması ve aritmilere neden olabilir.

Antihistaminiklerin bunların dışında; antikolinergik, lokal anestezik ve antiemetik etkileri de bulunmaktadır. Antikolinergik etki ile ağız kuruluğu, buğulu görme, idrar retansiyonu ve taşikardi yapabilirler. H2 antihistaminikler lipofobik olduklarından merkezi sinir sistemini baskılayıcı etkileri yoktur (Soter 2003, Önder ve Taşkapan 2008, Grattan and Black 2012).

Klasik antihistaminik ilaçların yüksek doz kullanımı, düşük doz kullanımına göre daha etkili olmakla birlikte, yüksek dozlarda olası yan etkiler daha sık görülmektedir.

Bu nedenle birinci kuşak antihistaminikler monoterapide kullanılmazlar. Ancak, gündüzleri sedatif olmayan bir antihistaminik ile birlikte kullanılırsa, uykuyu bozan ürtikerlerde çok değerli olabilirler. Klorfeniramin ve hidrosizin gibi kısa etkili klasik antihistaminikler, genellikle ertesi günkü yeteneklere engel olabilen difenhidramin gibi uzun etkili ilaçlara tercih edilirler. Ayrıca difenhidraminin sinüs taşikardisi ve sedasyon gibi yan etkileri daha fazladır. Son tedavi protokollerinde geçmese de ürtiker tedavisinde klasik antihistaminiklerin de kullanılabileceğini söyleyenler vardır (Ferrer, Sastre and Jauregui 2011, Erdem 2014a).

Yeni kuşak antihistaminikler genellikle iyi tolere edilir ve alımları kolaydır. Hastaların büyük çoğunluğu için günlük tek oral doz yeterlidir. Yeni kuşak antihistaminikler, daha az lipofilik olduklarından kan beyin bariyerinden minimal geçer ve öncelikli olarak periferik H<sub>1</sub> reseptörlerine bağlanırlar. Buna bağlı olarak sedatif yan etkileri minimaldir. Ayrıca, kardiyotoksiteleri ve antikolinergik yan etkilerinin olmamasıyla birlikte, antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Klinik olarak ilaç etkileşimleri nadirdir, ancak sistemik eritromisin, ketakanazol ile mizolastinin eş zamanlı uygulanması, olası QT uzamasıyla birlikte torsades de pointes gibi kardiyak aritmiler (terfenadin ve astemizoldeki gibi) açısından kontrendikedir. Yeni kuşak antihistaminiklerden en potent olanı desloratadindir. H<sub>1</sub> reseptörlerine selektivitesi fazla iken, kolinerjik ve  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlere affinitesi diğer yeni kuşak antihistaminiklere göre daha azdır (Grattan and Black 2012).

H<sub>2</sub> reseptörleri daha çok midede bulunmaktadır. Bununla birlikte ranitidin ve simetidin gibi bazı H<sub>2</sub> antagonistlerinin deride de etkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca H<sub>2</sub> antihistaminiklerin, H<sub>1</sub> antihistaminik ilaçların kan düzeyini artırdığı düşünülmektedir. H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> kombinasyonu için kanıtların az olmasına ve bazı otörlerin bu tedavi yaklaşımını önermemesine rağmen, geleneksel H<sub>1</sub> antihistaminiklere H<sub>2</sub> antagonistlerinin eklenmesi kronik ürtikerli bazı olgularda yararlı olabilir. Simetidin, warfarin, mizolastin, diazepam ve propranolol gibi oksidatif karaciğer metabolizmasını kullanan bazı ilaçlar ile potansiyel etkileşimleri

mevcuttur. Ayrıca jinekometri ve azospermi yapabilir. Ranitidin simetidine ait bu yan etkileri yoktur ve simetidine tercih edilir. Nizatidin ve famotidin ranitidine benzer özellikleri vardır, ancak ürtikerde kullanımına dair çalışmalar bulunmamaktadır. H2 antagonistleri monoterapide kullanılmazlar (Utaş 2005, Grattan and Black 2012).

Trisiklik bir antidepresan olan doksepin, çok kuvvetli H1 ve H2 antagonist özelliği taşımaktadır. Uyku bozukluğu ile giden olgularda kullanılabilir (Önder ve Taşkapan 2008).

Benzosikloheptadin derivativesi olan ketotifen de, H1 antihistaminik etki ve kalsiyum kanal blokajı ile mast hücrelerinden histamin salınımını engeller. Ürtikerde kullanılan antihistaminik grubu ilaçlar Tablo-7'de özetlenmiştir (Grattan and Black 2012).

Çocuklarda ve gebelerde klasik antihistaminikler nispeten güvenlidirler. Çocuklarda yeni kuşak antihistaminik ilaçlar da kullanılabilir (Taşkapan 2013, Zuberbier et al 2009). Gebelik sırasında antihistaminik ilaç reçete edilecekse klorfeniraminin en güvenli olduğuna dair fikir birliği mevcuttur. Siproheptadin ile de malformasyon bildirilmemiştir. Hidroksizinin ilk trimesterde az da olsa malformasyon yapabileceği bilinmektedir. Difenhidramin yarık damakla ilişkili olabileceğini belirten tartışmalı çalışmalar mevcuttur. Antihistaminiklerin, hamileliğin son iki haftasında kullanımı ile membran rüptürü ve prematür bebeklerde retroental fibroplazi bildirilmiştir. Yeni kuşakların teratojenite çalışmaları sınırlıdır. Yeni kuşak antihistaminikler içinde B kategorisinde sadece setirizin ve loratidine vardır. Loratidin ile ilgili çalışmalar çok yeterli değildir. Özellikle gebeliğin ilk üç ayında bütün antihistaminiklerin mümkünse yasaklanması en iyisidir (Tablo-8,Tablo-9) (Doğan ve Karabudak 2007).

**TABLO-7 Ürtikerde kullanılan antihistaminik ilaçlar**

Sınıf	Kimyasal Sınıfı	Örnek	Günlük Erişkin Doz
<b>Klasik H1 Antagonistleri</b>	1.Alkilamin	Feniramin	4 mg 3x1(gece 12 mg'a çıkılabilir)
	2.Etanolamin	Difenhidramin	10-25 mg gece
	3.Piperazin	Klemastin	1 mg 2x1
		Hidroksizin	10-25 mg 3x1 (gece 75 mg' çıkılabilir)
	4.Piperidin	Siproheptadin	2mg 3x2
<b>Yeni Kuşak H1 Antagonistleri</b>	Akrivastin		8 mg 3x1
	Setirizin		10 mg 1x1
	Levosetirizin		5 mg 1x1
	Loratadin		10 mg 1x1
	Desloratadin		5 mg 1x1
	Feksofenadin		120 mg/180 mg 1x1
	Mizolastin		10 mg 1x1
	Ebastin		10 mg 1x1
Rupatadin		10 mg 1x1	
<b>H2 Antagonistleri</b>	Simetidin		400 mg 2x1
	Ranitidin		150 mg 2x1
<b>Antihistaminik özelliği olan ilaçlar</b>	1.Trisklik antidepresan	Doksepin	10-50 mg 1x1 gece
	2.Benzosikloheptadin	Ketotifen	1mg 2x1

**TABLO-8 Gebelikte klasik antihistaminik ilaçların FDA kategorileri**

<b>Klasik Antistaminikler</b>		
<b>Kimyasal Sınıf</b>	<b>Örnek</b>	<b>FDA Kategorisi</b>
<b>Alkilamin</b>	Bromfeniramin	C
	Klorfeniramin	B
<b>Etolanamin</b>	Difenhidramin	B
<b>Etilendiamin</b>	Tripelenamin	C
<b>Fenotiazin</b>	Prometazin	C
	Allmetazim	C
	Metdilazin	C
<b>Piperazin</b>	Hidroksizin	C
<b>Piperidin</b>	Siproheptadin	B
	Azatadin	B

**TABLO-9 Gebelikte yeni kuşak antihistaminik ilaçların FDA kategorileri**

<b>Yeni Kuşak Antihistaminikler</b>	
<b>İlaç</b>	<b>FDA Kategorisi</b>
<b>Setizirin</b>	B
<b>Loratadin</b>	B
<b>Levosetirizin</b>	C
<b>Desloratadin</b>	C
<b>Azelastin</b>	C
<b>Rupatadin</b>	C
<b>Feksofenadin</b>	C
<b>Terfenadin</b>	C
<b>Astemizol</b>	C

**Kortikosteroidler:** Sistemik kortikosteroidler güncel rehberlerde akut ürtiker ve anjiödemle eşlik ettiği ürtiker ile kronik ürtikerin akut alevlenmelerinde kısa süreli tavsiye edilmektedir. Ancak antihistaminiklere dirençli kronik ürtikerde 20-25 mg/günaşırı veya 10-12,5 mg/gün prednizolon başlanıp tedaviye cevap alındığında doz haftada 1 mg azaltılarak 3 ay devam şeklinde protokoller de mevcuttur (Kaplan 2012). Şiddetli bir akut ürtiker tablosunda, ya da kronik ürtikerin akut alevlenmesinde oral H1 antihistaminik yanına 3-5 gün süre ile 20-50 mg/gün ya da 0,5mg/kg/gün dozunda prednizolon eklenir (Önder ve Taşkapın 2008).

**Lökotrien antagonistleri:** Lökotrein reseptör antagonisti olan montelukast ve zafirlukast, patogeneğinde lökotreinlerin rol aldığı aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar ile psödoalerjenlere bağı kronik ürtiker olgularında daha etkilidir. Tek başına veya antihistaminiklerle kombine kullanıma bağı %20-%50 oranında etkili olduğu bildirilmektedir. Fakat son yıllardaki görüşe göre antihistaminiklere dirençli kronik ürtikerde tedaviye lökotrien antagonistlerinin eklenmesi genellikle başarısız olmaktadır (Kosnik and Subic 2011, Kaplan 2012). 2014 yılında Berlin'de uzman görüş birliğı çerçevesinde hazırlanan rehberde lökotrein antagonistleri dirençli kronik ürtiker tedavi basamağında yer almaktadır (Erdem 2014a).

**Siklosporin:** Siklosporin yüksek doz antihistaminik / antihistaminik+ antilökotrein tedavilerine yanıt vermeyen olgularda ilk seçenek olarak düşünölmelidir. Optimal doz ve süreye ilişkin yaygın kabul görmüş bir yaklaşım yoktur, ortalama 4-20 hafta ve 2,5-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Genelde uzun etkili antihistaminiklerle kombine edilir (Trojan and Khan 2012). Çift kör bir çalışmada, 4-8 hafta 4 mg/kg/gün dozunda kullanılan KSÜ'li olgularında hiç bir yan etki gelişmeden etkili olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanlı bir çalışmada 3 mg/kg/gün dozunda siklosporin kullanılan 120 KSÜ hastanın 3 ay sonrasında %85'inde anlamlı derecede iyileşme tespit edilmiştir. Siklosporin 20 hastada, 1-2 mg/kg/gün dozunda önemli bir yan etki oluşmaksızın 5-10 yıl süre zarfıyla kullanılmıştır (Kessel and Toubi 2010). Bir başka çalışmada 100 kronik ürtikerli hastaya 1 mg/kg/gün dozunda başlanıp, her 2-4 haftada bir doz 25-50 mg artırılarak, 25 ay boyunca siklosporin tedavisi uygulanmış

olup, ortalama 20,5 haftada remisyon görülmüş ve cevap alınan hastalarda doz takip eden 6 ay içinde azaltılmıştır. Hastaların %78'inde ortalama 1,63 mg/kg dozla anlamlı derecede remisyon elde edilmiştir (Hollander, Joo and Wedner 2011).

**Omaluzimab:** Omalizumab Ig E'nin Fc kısmını yüksek oranda bloke eden bir rekambinant insan monoklonal antikorudur. Tedaviye dirençli kronik ürtiker tedavi basamaklarının son aşamasındaki en etkili ilaçlardan birisidir. KSÜ, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, kolinerjik ve solar ürtiker ve semptomatik dermografizm gibi fiziksel ürtiker tiplerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda 90 KSÜ hastasında 300 mg veya 600 mg tek doz subkutan (SC) omalizumabın ürtikeryal semptomları hızla geriletği belirlenmiştir (Saini et al 2011). Çok merkezli randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir diğer çalışmada ise, anti-TPO pozitifliği gösteren KSÜ 49 olguda 2-4 hafta arayla 24 hafta kullanılan subkutan omalizumabın etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (Maurer et al 2011). Etkisi ortalama 1-2 hafta içinde başlamaktadır. Hastaların %50'sinden fazlasında yaşam kalite indeksi düzelmektedir. Aylık dozlar halinde uygulanması önemli bir avantajdır. Yan etki profili plasebodan farklı bulunmamıştır. En sık gözlenen yan etkiler ishal, nazofaranjit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve baş ağrısıdır. Omalizumab yeni kullanıma girmiş olduğundan etkinlik ve yan etki profilini tam olarak anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (Nam et al 2012, Maurer, Rosen, Hsieh et al 2013, Erdem 2014b). Ancak dirençli, oral siklosporin tedavisinin yetersiz kaldığı ya da uygulanamadığı KSÜ olgularında omalizumab iyi bir seçenek olabilir (Taşkapan 2013).

**Adrenalin:** İntrasellüler cAMP düzeylerini artırarak mast hücrelerinden histamin salınımını azaltmaktadır. Adrenalin şiddetli akut ürtiker, laringeal anjiödem varlığı ve anafilaktik ataklarda hala kullanılmaktadır. Antihistaminiklerle birlikte verilmesi önerilmektedir. 1/1000'lik 1mg/ml adrenalin 0,3-0,5 mg dozda intramusküler (İM) olarak uygulanır. Çocuk dozu 1/1000'lik adrenalin için 0,01 mg/kg veya 0,1-0,3 mg'dır. Trisiklik antidepresan ve beta blokörlerle birlikte verilmemelidir (Grattan and Black 2012).

**PUVA ve UVB Fototerapi:** Psoralen+UVA (PUVA) ve darbant UVB'nin kronik ürtiker ve bazı fiziksel ürtiker tiplerinde etkili olduğu ve etki yönünden aralarında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Aydoğan, Karadoğan, Tunalı ve Sarıcaoğlu'nun (2012) çalışmalarında antihistaminik dirençli KSÜ hastalarının, darbant %45'inin tam, %22'sinin anlamlı derecede, %31'inin ise orta derecede UVB tedavisine cevap verdiğini göstermişlerdir. PUVA ileri derecede semptomatik dermografizmin kaşıntısında faydalı olabilir. Solar ürtikerli olgularda da darbant UVB ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiştir (Önder ve Taşkan 2008, Khafagy, Salem and Ghary 2013).

**HP eradikasyonu:** KSÜ' de HP araştırması ve eradikasyonu oldukça tartışmalıdır. Şimdiye dek bu konuda yapılmış üç önemli meta-analiz bulunmaktadır. Federman ve ark. ile Wedi ve ark. Heliobakter pylori eradikasyonu ile KSÜ'in gerilemesi arasında güçlü bir bağlantı olduğunu tespit etmişlerdir (Wedi, Raap, Wieczorek, Kapp 2009). Shakouri, Combalati, Lang ve Khan (2010) tarafından yapılan meta-analitik bir çalışmada ise bu bağlantının zayıf olduğu vurgulanmaktadır. Yetersiz kanıta rağmen HP'nin araştırılması ve eradike edilmesinde fayda vardır.

**Psödoalerjen diyet:** KSÜ'de psödoalerjen (besin katkı maddeleri, vazoaktif maddeler vb.) içermeyen özel diyetlerin etkinliğine ilişkin tartışmalar sürmektedir. Özellikle Almanya'da bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Magerl, Pisareuskaja, Schufele, Zuberbier ve Maurer (2011) yılında yapılan bir çalışmada; tedavilere dirençli 140 KSÜ hastası, 3 haftalık psödoalerjen içermeyen diyete alınmış ve 48'i bu diyetten yarar görmüştür. Araştırmacılar yalnızca beslenmeye ilişkin yaklaşımlarda her 3 olgudan birinin yakınmalarının belirgin bir biçimde azaltılabileceğini belirtmektedirler. Başka çalışmalarda KSÜ tedavisinde psödoalerjik diyetin %27- %95 oranında etkili olduğu gösterilmiştir. Antihistaminiklerin başarısız olduğu ve ikinci basamak ilaçların uygunsuz olduğu durumlarda dikkate alınabilir ancak hastalar diyet konusunda zorlanmamalı, istekli hastalara önerilmelidir (Akoglu, Atakan, Cakır, Kalayci ve Hayran 2012).



**Otolog tam kan veya serum tedavisi:** Bu tedavilerle ilgili Kocatürk ve ark. (2012) yaptıkları bir çalışmada, 88 KSÜ hastasında haftalık otolog kan veya serum enjeksiyonu sonrası kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Plazmaferez ve Intravenöz Immünglobülin (IVIG):** Plazmaferez küçük çaplı bir çalışmada, KSÜ olan hastaların bazılarında başarılı bulunmuştur. Ancak pahalı olması, potansiyel morbiditesi ve ürtikerin erken nüksü nedeniyle monoterapi olarak tavsiye edilmemiştir (Grattan, Francis and Slotter 1992). Başka bir çalışmada, 5 gün boyunca 2gr/kg dozunda İVİG ile tedavi edilen KSÜ hastalarının büyük çoğunluğunda, bazılarında en az 3 yıl süren kalıcı remisyona faydası görülmüştür (O'Donnell et al 1998). Kontrollü ve geniş çaplı çalışmanın olmaması, tedavinin oldukça pahalı olması nedeniyle rutin tedavide tercih edilmemektedir.

**Mast hücre degranülasyonunu önleyen ilaçlar:** Disodyum kromoglikat ve kromalin sodyum mast hücre membran stabilizasyonu ve intrasellüler cAMP stimülasyonu ile histamin salınımını azaltmaktadırlar. Ketotifen ve oksatomidinin, kromaline benzer etkilerinin yanı sıra H1 antihistaminik etkileri de bulunur. Dermografizmde, soğuk ürtikerinde ve egzersize bağlı ürtikerde etkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Ormerod 1994). Ancak bu ajanlar günümüzde pek tercih edilmemektedir.

Bir kalsium kanal blokeri olan nifedipinin tek başına ya da antihistaminiklerle birlikte kullanımının kronik ürtiker için yararlı olduğunu gösteren birkaç kör çalışma bulunmaktadır. Günümüzde özellikle hipertansif ürtiker hastalarında, antihistaminiklerle birlikte kullanımı bazı yazarlar tarafından tavsiye edilmektedir (Grattan and Black 2012).

**Danazol ve Stanazolol:** Anabolizan androjenler olup, proteaz inhibitör seviyesini artırarak etki ettikleri düşünülmektedir. Kortikosteroidlerle sinerjistik etkileri vardır. Stanazolol soğuk ürtikerinde, danazol ise kolinerjik ürtikerde etkili bulunmuştur. Her iki ilaç da herediter anjioödem ve progesterona bağlı ürtiker tedavisinde de etkilidir ancak karaciğer toksisitesi ve virilizan yan etkileri dezavantajlarıdır (İşçimen ve Göksüğü 2002, Grattan and Black 2012).

**Sulfasalazin:** Gecikmiş basınç ürtikeri için yararlı olabilir. Ancak bu hastaların çoğunda sistemik kortikosteroidler de gereklidir. Kanıt değeri düşük bir ilaçtır (Grattan and Black 2012).

**Tiroksin:** Son yıllarda tiroid otoimmünitesi olan hastalara tedavi amaçlı levotiroksin verilerek bazı çalışmalar yapılmıştır. Rumblyrt ve ark. tiroid otoantikor pozitifliği saptanan ötiroid kronik ürtiker hastalarına levotiroksin tedavisi vermişler ve 4 haftada dramatik yanıt görmüşlerdir (Topal ve ark 2014). Gaig ve ark. tiroid otoimmünitesi tespit edilen 18 kronik ürtikerli hastaya 3 ay süreyle levotiroksin tedavisi vermişler ve 15 hastada iyi, 2 hastada kısmi yanıt elde etmişlerdir. On altı hastanın 14'ünde tiroid otoantikorlarında azalma görülmüştür (Monge et al 2007). Bu çalışmalardan hareketle son yıllarda standart tedaviye yanıt vermeyen tiroid otoimmünitesi saptanmış hastalara levotiroksin verilmesi önerilmektedir (Utaş 2005).

**D Vitamini:** D vitaminin eksikliğinin KSÜ patogenezinde rolü üzerine yapılan çalışmalarda bulunan anlamlı sonuçlar, KSÜ tedavisinde D vitaminin kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Goetz'in (2011) yaptığı retrospektif bir çalışmada, 57 KSÜ'li hastanın %70'inde, önce günlük sonra haftalık 50.000 ünite D vitamini tedavisi ile semptomlarında belirgin düzelmeye saptanmıştır. Shindler ve ark. (2012) serum 25(OH) D vitamin seviyesi 4,7 ng/ml olan 58 yaşında KSÜ'li bir erkek hastada D vitamini replasmanı sonrası semptomlarının tamamen gerilediğini gözlemiştir. Rorie ve ark. (2014) yaptıkları çift-kör randomize çalışmada, düşük doz (600 IU) ve yüksek doz (4000 IU) D vitamini ile 12 hafta boyunca tedavi edilen 42 KSÜ hastasının UAS7'nun yüksek dozla tedavi edilen grupta 1. haftadan 12. haftaya doğru azalma oranını daha yüksek bulmuşlardır.

### **Akut Ürtiker Tedavisi**

Akut ürtikere neden olan etkenin eliminasyonu ve genel önlemler tedavinin başarısında önemli yer tutar. Akut ürtikerin farmakolojik tedavisinde ilk basamak oral H1 antihistaminiklerin 1-4x1/gün şeklinde 3 hafta süre ile kullanılmasıdır. Eğer şiddetli bir tablo söz konusu ise oral H1 antihistaminik yanına 3-5 gün süre ile 20-50 mg/gün veya 0,5 mg/kg/gün dozunda prednizolon eklenir. Anjiödemden eşlik ettiği

çok şiddetli olgularda ve anafilaksi durumunda ise 1/1000'lik adrenalin 0,3-0,5 mg dozunda deltoide İM olarak uygulanmalıdır. İntravenöz (İV) kortikosteroid ve İV ya da İM antihistaminik tedavisi adrenalinle birlikte verilmelidir. Şiddetli olgular hospitalize edilmeli, entübasyon ihtiyacı açısından temkinli olunmalıdır (Tablo-9) (Taşkapan 2006, Zuberbier et al 2009, Bernstein, Lang and Khan 2014).

### **Kronik Ürtiker Tedavisi**

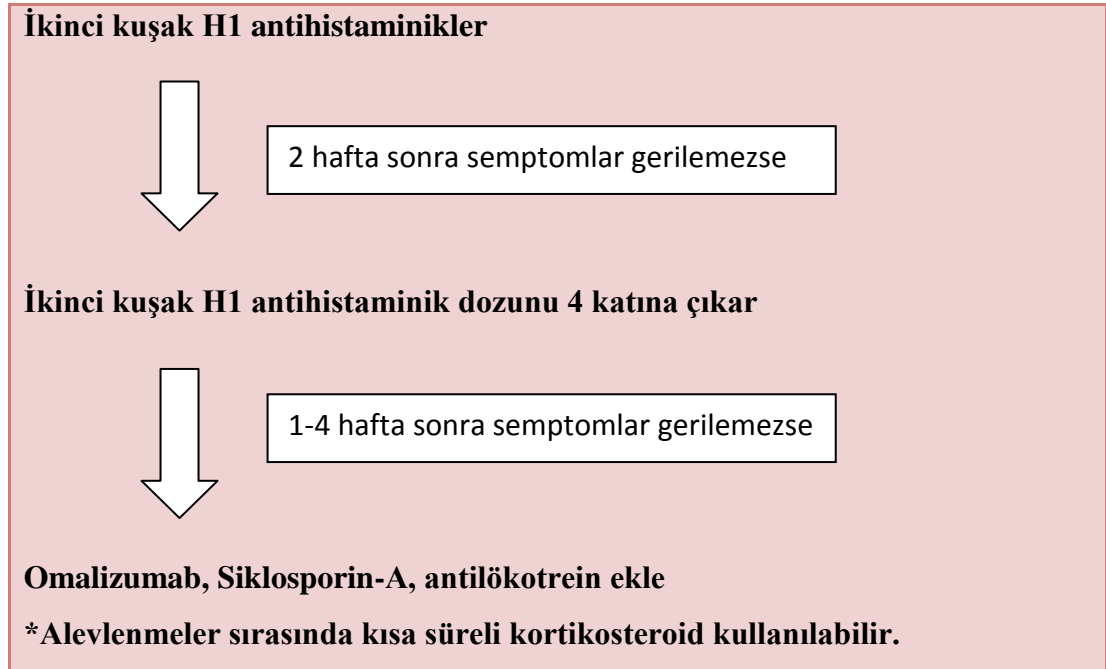
Altta yatan ilaç, fiziksel uyaranlar ve psikolojik etmenler gibi neden ya da tetikleyicilerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması, eşlik eden enfeksiyonların ve inflamatuvar hastalıkların tedavisi, immünmodülasyon ve diyetle fonksiyonel otoantikorların azaltılması kronik ürtiker tedavisinin temelini oluşturur (Zuberbier et al 2009).

Kronik ürtikerin birinci basamak farmakolojik tedavisinde yeni kuşak H1 oral antihistaminikler kullanılmakta olup, olguların %40'ında iyi sonuçlar alınmaktadır. Hastalığın en iyi kontrolü için ilaçların düzenli olarak kullanılması gerekmektedir. Buna rağmen hastalar kısa dönem antihistaminik almayı tercih etmektedirler. Bu nedenle, antihistaminik tedaviye yanıt alınmaması yani atakların devam etmesi halinde öncelikle tedavinin önerildiği biçimde kullanılıp kullanılmadığı araştırılmalıdır (İşçimen ve Göksüğü 2002, Önder ve Taşkapan 2008).

Kronik ürtiker tedavisinde birçok yaklaşım ve öneri bulunmaktadır. 2012 yılında Berlin'de düzenlenen konusunda uzman kişilerin katılımı ile belirlenen ve 2014'de geniş bir konsensusla kabul edilen tedavi rehberine göre; tedaviye ilk olarak H1 antihistaminiklerin kullanımı ile başlanır. Antihistaminikler 2 hafta süreyle kullanıldıktan sonra, semptomlar değerlendirilir. Eğer semptomlarda belirgin düzelme varsa tedaviye devam edilir. Tedavinin ne kadar süreceği konusunda tam bir uzlaşma bulunmamaktadır. İki hafta sonra semptomlar sebat ediyor ise, ilacın dozu 4 katına çıkarılır. Yüksek doz antihistaminik tedavisine rağmen semptomlar 1-4 hafta içinde hala gerilemediyse, kullanılan antihistaminiklerin yanına lökotrein antagonistleri, siklosporin-A, ya da omalizumab gibi, ikinci ve üçüncü basamak tedaviler eklenir (Tablo-10) (Maurer et al 2013, Zuberbier et al 2014). Antihistaminik dozunun

arttırmak KSÜ'de sık kullanılan bir uygulama olsa da bu konuda kaliteli çalışma yoktur. Sadece uzman görüşlerine dayanmaktadır. Ancak diğer ilaçlarla kıyaslandığında yüksek doz antihistaminikler etkili ve daha güvenilirdir. KSÜ sırasında ortaya çıkan akut alevlenmelerde kısa süreli kortikosteroidler 0,5 mg/kg/gün veya dozunda 3-5 gün süre ile kullanılabilir (Erdem 2014a).

**TABLO-10 Kronik ürtikerde tedavi rehberi**



Başka bir protokolda de antihistaminiklere dirençli KSÜ'de 20-25 mg/günaşırı veya 10-12,5 mg/gün prednizolon başlanıp tedaviye cevap alındığında doz haftada 1 mg azaltılarak 3 ay devam şeklinde tedavi önerilmektedir (Kaplan 2012).

### **İndüklenebilir Ürtiker Tedavisi**

Fiziksel ürtikerin tedavisinde en etkili yöntem neden olan fiziksel etkenden uzak durulmasıdır. Bu tarz ürtikerin farmakolojik tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. Olgu serileri şeklinde, küçük çaplı çalışmalarda etkili bulunan tedaviler aşağıda belirtilmiştir (Taşkapan 2013)

**Semptomatik dermografizm:** Yeni kuşak antihistaminiklere yanıt iyidir. Gerekirse ilaç dozları yükseltilebilir ve tedavinin aylarca sürmesi gerekebilir. Antihistaminiklere dirençli olgularda darbant UVB etkili bulunmuştur (Borzova et al 2008). Siklosporin ile yüksek doz antihistaminiklere dirençli 6 olgunun 3'ünde belirgin düzelme ve 1'inde tam remisyona sağlanmıştır (Toda, Takahagi, Mihara and Hide 2011). Omalizumab ile yüksek doz antihistaminiklere dirençli 3 olguda çok iyi sonuçlar alınmıştır (Krause et al 2010, Metz et al 2011).

**Soğukla indüklenen ürtiker:** Yeni kuşak antihistaminiklerden desloratadinin 4 katı dozunda verilmesi etkinliği belirgin biçimde artırmaktadır (Siebenhaar et al 2009, Magerl et al 2012). Siproheptatin, ketotifen, doksepin kullanılabilir. İki olguda setirizin ve zafirlukast kombinasyonu daha etkili bulunmuştur (Zuberbier et al 2009, Taşkapın 2013). Bazı olgular, İM benzatin penisilin ve oral doksisisiklin tedavisine iyi yanıt vermiştir. Siklosporin ile bir olguda, omalizumab ile de dirençli iki olguda belirgin iyileşme sağlanmıştır (Boyce 2006, Metz et al 2011, Taşkapın 2013)

**Basınç ürtikeri:** Kronik bir hastalık olup, genellikle tedavilere dirençlidir. Antihistaminiklere iyi yanıt vermez. Soğuk ürtikerinde olduğu gibi, uzun etkili antihistaminiklere lökotrein antagonistlerinin eklenmesi daha etkili bulunmuştur (Nettis et al 2006). Nimesulid+ ketotifen, 40 hastalık bir çalışmada, sistemik steroid kadar etkili bulunmuştur. Yüksek doz ve uzun süreli steroid kullanımı oldukça etkilidir, ancak yan etkiler nedeniyle bu yaklaşım uygun değildir (Zuberbier et al 2009, Taşkapın 2013) Dapsonla yapılan bir çalışmada 31 olgunun %74'ünde iyi/çok iyi yanıt alınmıştır (Grundman, Kiefer, Luger and Brehler 2011). Sülfasalazin 2 olguda, 500 mg'dan 4 g/gün dozuna çıkarılmış ve tam düzelme sağlanmıştır (Taşkapın 2013) Yüksek doz İVİG ile dirençli 8 olgunun, 3'ünde tam remisyona, 2'sinin semptomlarında belirgin azalma sağlanmıştır. Traneksamik asit bir olguda oldukça etkili bulunmuştur (Shedden and Highet 2006) Etanersept ile erkek bir olguda hızlı ve tam iyileşme sağlanmıştır (Magerl et al 2007). Omalizumab ile bir bayan hastanın yakınmalarının düzeldiği gösterilmiştir (Bindslev and Skov 2010).

**Solar ürtiker:** Yeni kuşak antihistaminikler semptomatik tedavide etkilidir. Dört olguda uzun etkili antihistaminiklere lökotrein antagonistlerinin eklenmesi daha etkili bulunmuştur (Grundman, Stander, Luger and Beisert 2008). PUVA ve darbant UVB ile desensitizasyon yapılabilir (Masuaka et al 2012, Calzavara et al 2012). Klasik tedavilere dirençli 54 yaşında bir erkek hastanın semptomları fotoferez ile belirgin biçimde azalmıştır. Plazmaferez veya plazmaferez+PUVA kullanılabilir. Siklosporin dirençli olgularda bir seçenek olabilir (Taşkapan 2013). Diğer tedavilere dirençli 32 yaşında bir bayan hastada semptomların İVİG + PUVA tedavisiyle belirgin düzeldiği gözlenmiştir. Omalizumab ile bir olguda tam düzelme, bir olguda ise parsiyel düzelme sağlanmıştır (Güzelbey ve ark 2008, Waibel, Reese, Hamilton ve Devillez 2010).

**Vibrasyonla indüklenen ananjioödem:** İkinci kuşak antihistaminiklerin kullanımı ile iyi sonuç alınan olgular bulunmaktadır. Bir olguda kısa süreli oral steroid tedavisiyle iyi yanıt alınmıştır (Patruno et al 2009).

**Akuajenik ürtiker:** Oral antihistaminiklere yanıt değişkendir. Bazı olgularda antihistaminikler ve ketotifenle düzelme sağlanmıştır (Park et al 2011). Dirençli olgularda fototerapi ± antihistamin uygulanabilir. Bariyer kremler yakınmaları azaltabilir. Antihistaminiklere dirençli HIV+ bir olguda stanozolol ile dramatik düzelme sağlanmıştır (Taşkapan 2013).

**Kolinerjik ürtiker:** Yeni kuşak antihistaminikler, gerekirse yüksek dozda kullanılabilir (Zuberbier et al 2009). Hidroksizin, ketotifen, danazol etkilidir. Edinsel yaygın hipohidrozinin eşlik ettiği olgularda sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Antihistaminikler + skopoloamin butilbromid 10 mg 3x1 ile iyi sonuçlar alınan olgular mevcuttur (Ujiie et al 2006). Setirizin + montelukast + propranolol, Omalizumab tedavilerinin de etkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (Metz et al 2008, Feinber and Toner 2008).

## PROGNOZ

Akut ürtiker çoğunlukla kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak anjioödem eşlik ettiği, anafilaksiye kadar gidebilen ağır olgular yaşamı tehdit eder. Kronik ürtikerde ise etyolojik ajanın çoğu kez saptanamaması, hastalığın kontrolünü ve tedavisini zorlaştırmaktadır. Buna bağlı hastalık uzun bir seyir göstermektedir. KSÜ'in literatürde belirtilen ortalama süresi 2-5 yıldır. Hastaların %30-%50'sinde 1 yıl içinde spontan remisyon oluşmakta %20'sinde ise hastalık 5 yıldan daha uzun sürmektedir Kronik ürtiker hastanın yaşam kalitesini önemli derecede bozabilen bir hastalık olup, koroner kalp hastalıkları ile yaşam kalitesini aynı oranda etkilediği belirtilmektedir (Viswanathan et 2012). KSÜ'in hastaların yaşam kalitelerine etkisi dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKI) doldurularak hesaplanabilir (Tablo-11) (Öztürkcan, Türel Ermertcan, Eser ve Şahin 2006). Yapılan tedaviler daha çok semptomlara yönelik olup, kür tedavisi değildir. KSÜ'li hastalar iyi bir hasta-doktor iletişimi ile takip edilmelidir. Tedavi planlanırken tek bir protokole bağlı kalmayıp, hasta endeksli tedaviler daha akılcı bir yaklaşımdır

**TABLO-11 DYKI**

1. Geçen hafta boyunca ne kadar kaşıntılı, acı ve ağrı verici ya da batmalıydı? 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç
2. Geçen hafta boyunca derinizin durumu yüzünden ne kadar utandınız ya da derinizin görünümünden rahatsız olduğunuzu fark ettiniz? 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç
3. Geçen hafta boyunca derinizin durumu alışverişe gitmenizi ya da bahçenizle ilgilenmenizi ne kadar engelledi? 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç
4. Geçen hafta derinizin durumu giydiğiniz kıyafetleri ne kadar etkiledi? 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç
5. Geçen hafta boyunca derinizin durumu sosyal faaliyetleriniz ya da boş zaman faaliyetlerinizi ne kadar etkiledi? 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç
6. Geçen hafta boyunca derinizin durumu herhangi bir sporu yapmanızı ne kadar etkiledi? 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç
7. Geçen hafta boyunca derinizin durumu sizi işinizden ya da çalışmanızdan alıyordu mu? 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç Cevabınız "hayır" ise geçen hafta boyunca derinizin durumu iş yaparken ya da çalışırken ne kadar sorun yarattı? 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç
8. Geçen hafta boyunca derinizin durumu eşinizle, arkadaşlarınızla ya da akrabalarınıza ne kadar sorun yarattı? 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç
9. Geçen hafta boyunca derinizin durumu ne ölçüde cinsel sıkıntıya yol açtı? 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç
10. Geçen hafta boyunca deriniz için uygulanan tedavi ne kadar sorun yarattı? Örneğin, evinizde düzensizliğe ve dağınıklığa yola açarak veya zamanınızı alarak. 3=Çok fazla 2=Çok 1=Biraz 0=Hiç



## MATERYAL VE METOT

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine 1 Ocak -31 Mart 2014 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş arası, 80 kronik ürtiker hastasından, çalışma kriterlerine uyan toplam 60 hasta çalışmaya alındı.

Tüm hastalar, ürtikere neden olabilecek şüpheli gıda, ilaç, enfeksiyon ve enfestasyon (ateş, boğaz ağrısı, geniz akıntısı, öksürük, balgam, karın ağrısı, ishal, dışkıda parazit öyküsü, diş ağrısı ve diş çürüğü, idrar yaparken yanma, sık idrar çıkma, vajinal kötü kokulu, peynirimsi akıntı ) inhalan ajanlara ve kontakt allerjenlere maruziyet, böcek sokması, tetikleyici fiziksel ajanlar, psikolojik stres, SLE ve diğer kollojen doku hastalıkları, sistemik vaskülitler, otoimmün hastalıklar, hipertiroidi ve hipoparatiroidi lösemi, lenfoma gibi hematolojik ve iç organ maligniteleri, inflamatuvar deri hastalıklar açısından detaylı olarak sorgulandı. Kozle ve ark. anket örneğinin çevirisi ve DYKI tüm hastalara verilerek, doldurmaları istendi. Doldurulan anketler ve DYKI gözden geçirildi. Anamnezde hastalık süresi, atak sıklığı, bireysel lezyonların süresi, anjiödem varlığı, lezyonlara baş ağrısı, abdominal ağrı, artralji, wheezing veya senkop gibi sistemik semptomların eşlik edip etmediği, allerji ve atopi kişisel ve aile öyküsü, daha önceki tedaviler, bilinen yan etkiler de sorgulandı. UAS7 hesaplandı. Hastaların sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı.

Tüm hastalardan hemogram, glikoz, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitleri içeren biyokimya analizleri, tam idrar tetkiki, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP düzeyleri, hepatit B yüzey antijen ve antikor tayini, hepatit C antikorları, total IgE ve tiroid fonksiyon testleri ( Serbest T4,TSH) istendi. Gerekli görülen hastalar, psikiyatri, diş hekimi ve kadın doğum hastalıklarına konsulte edildi.

Tüm bu klinik ve labaratuvar değerlendirmeleri sonucu ürtikeri tetikleyebilecek herhangi bir bulgusu olmayan hastalar çalışmaya alındı.

Kontrol grubuna daha önce hiç ürtiker atağı geçirmemiş, herhangi sistemik bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyet olarak tüm KSÜ hasta grubu ile homojen, 32 sağlıklı birey alındı.

Dışlama kriterleri; Daha önce de bahsedilen, ürtikeri tetikleyebilecek herhangi şüpheli gıda, ilaç, solunum yolu, idrar yolu, gastrointstinal, deri vb. enfeksiyonu tarifleyenler, inhalan kontakt allerjenlere maruz kalanlar, anksiyete, kollajen doku hastalığı, sistemik vaskülit, otoimmün hastalıklar, hipertiroidi ve hipoparatiroidi, malignite, hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler, hepatik, renal hastalık ve inflamatuvar deri hastalığı, gibi psikiyatrik, sistemik ve deri hastalıkları olanlar, 6 haftadan kısa süreli ürtikeri olanlar, son 3 ay içinde D vitamini takviyesi alanlar, başka nedenle sistemik ilaç kullananlar ve gebeler çalışmaya alınmadı.

D vitamini düzeylerinin mevsimsel değişkenliği göz önünde bulundurularak hastalar ve kontroller aynı zaman diliminde, kış-bahar aylarını kapsayan 3 aylık süre içerisinde değerlendirildi.

Hastaların çoğu daha önce en az bir sedatif ve/veya nonsedatif antihistaminik kullanmış, ancak tedaviden uzun süreli fayda görmemişlerdi. Daha önce hastaların hiçbiri immünsupresif tedavi almamıştı ve önceden bilinen bir otoimmün tiroid hastalıkları yoktu.

Tüm hastalara OSDT uygulandı. Test uygulanmadan önce hastaların kullandığı klasik antihistaminikler en az 72 saat önce, mast hücre stabilizatörleri ve uzun etkili antihistaminikler en az 1 hafta önce kesildi. Test öncesinde anaflaksi riskine karşı adrenalin, enjektabl prednizolon ve antihistaminikler hazırlandı. OSDT için, hastalardan alınan 5cc venöz kan, oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 15 dakika 500 g santrifüj ile serumlarına ayrıldı. Alkolle silinip temizlenmiş ön kol iç yüzüne, insülin enjektörüyle ve enjektörün uç açıklığı aşağı bakacak biçimde, 45 derecelik açıyla, 0,05 ml otolog serum İD olarak enjekte edildi. Negatif kontrol olarak steril serum fizyolojik 0,05 ml dozunda otolog serumun verildiği yerin 4 cm aşağısına uygulandı. Test uygulamadan 30 dakika sonra değerlendirildi. Otolog

serum ile oluşan eritemli papül çapı, serum fizyolojik ile oluşan ertitemli papül çapından 1.5 mm veya daha fazla ise test pozitif olarak kabul edildi.

Hastalarda ve kontrol grubunda 25(OH) vitamin D, anti-TG, anti-TPO ve ANA düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

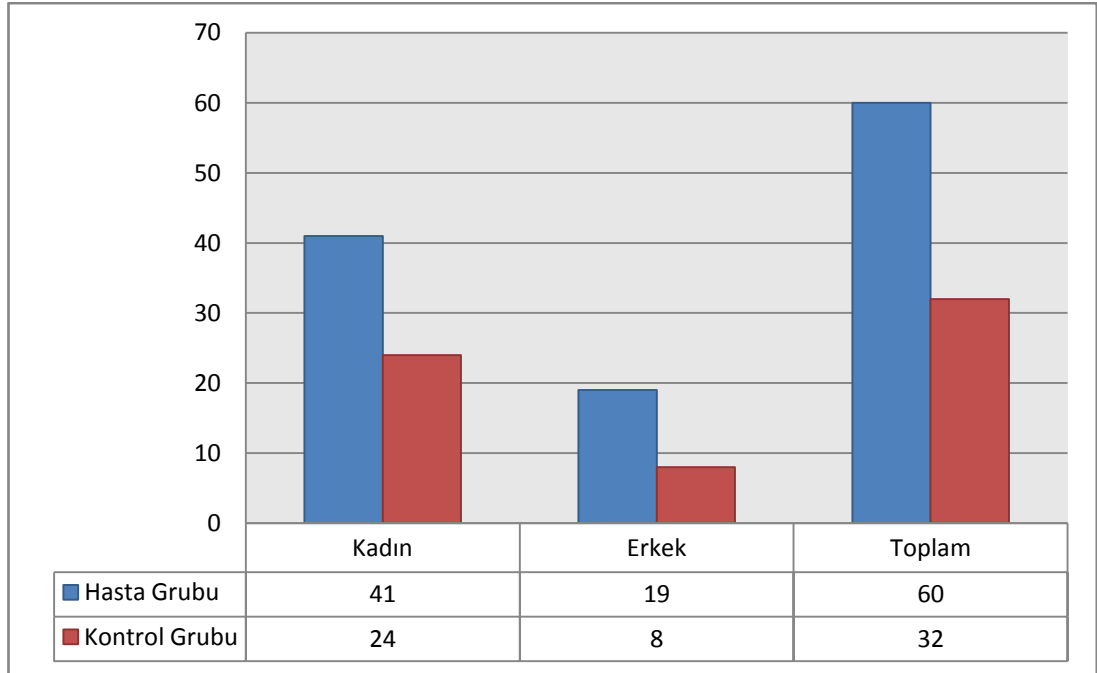
Tüm istatistikler SPSS programının 18 sürümü kullanılarak yapıldı. OSDT pozitif ile OSDT negatif hastalar arasında yaş ve DYKI Student-t testi, hastalık süresi ve UAS7 Mann-Whitney U testi, cinsiyet ve anjioödem birlikteliği ise Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

25(OH) vitamin D değerlerinin ortalamaları OSDT pozitif ve negatif hastalar ile kontrol grubu arasında Kruskal Wallis testi, tüm hastalar ve kontrol grubu arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. D vitamini ortalamalarının anjioödemle ilintisinin tespitinde Student-t testi, immün belirteçlerle karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ki-kare testi, 25(OH) vitamin D değerlerinin kategorik sınıflamasının OSDT pozitif, negatif ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmasında, anjioödem, immün belirteçler ve cinsiyetle ilişkisinin belirlenmesinde kullanıldı. D vitamini ortalamalarının bazofil sayısı, UAS7, DYKI, hastalık süresi ve yaşla korelasyonunun değerlendirilmesinde, Pearson ve Spearman Korelasyon analizlerinden yararlanıldı. Tiroid otoantikörlerinin, OSDT pozitif, negatif hastalar ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmasında, ANA ve anjioödemle ilintisinin tespitinde; Ki-kare, yaş, DYKI ve bazofil sayısı ile değerlendirilmesinde; Student-t, UAS7 ve hastalık süresi ile kıyaslamasında ise Mann-Whitney U testleri kullanıldı. ANA'un OSDT pozitif ve negatif hastalar ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmasında, anjioödemle ilintisinin belirlenmesinde, Ki-kare, yaş ve DYKI ile değerlendirilmesinde, Student-t, UAS7, bazofil sayısı ve hastalık süresi ile kıyaslamasında ise Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Bazofil sayılarının cinsiyet ve anjioödemle ilişkisinin tespiti ve hasta-kontrol, OSDT pozitif-kontrol ve OSDT negatif-kontrol arasında kıyaslanması Mann-Whitney U testi, OSDT pozitif ve negatif hastalar arasında kıyaslanması da Student-t ile yapıldı. Yaş, hastalık süresi, UAS7 ve DYKI ile korelasyonunun değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman Korelasyon analizleri kullanıldı.

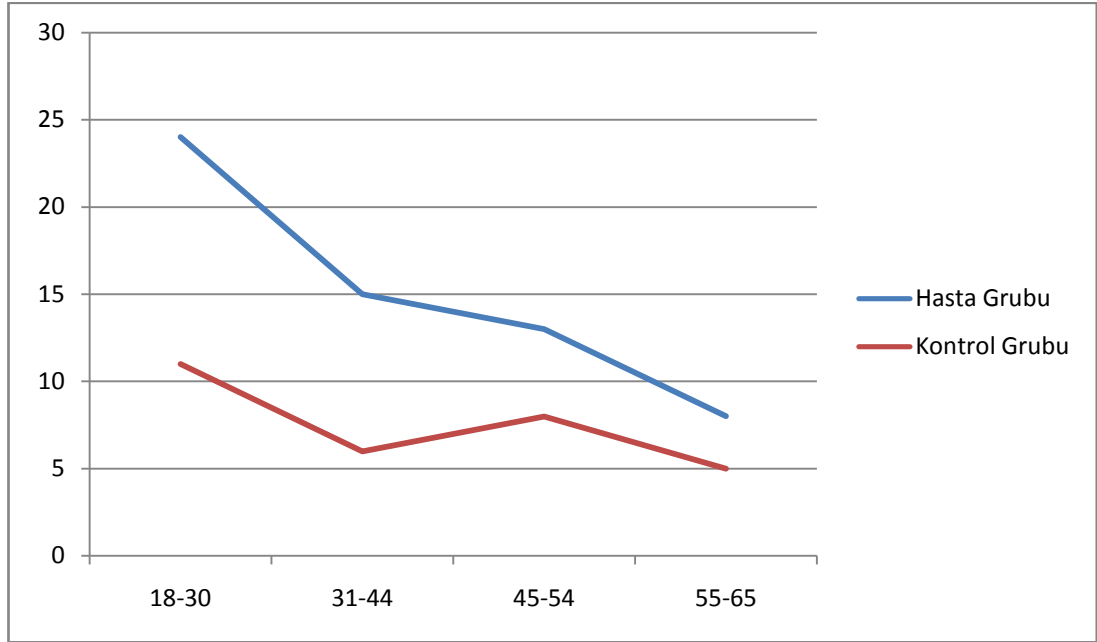
## BULGULAR

Çalışmaya alınan 60 hastanın 41'i (%68,3) kadın, 19'u (%31,7) erkekti. Yaşları 18-65 arasında olup, yaş ortalaması ve standart sapması  $37,67 \pm 3,9$  idi. Hastalık süresi 2-300 ay arasında değişmekle birlikte, ortalaması ve standart sapması  $39,60 \pm 59,48$  idi. Kontrol grubu olarak alınan 32 olgunun 24'ü (%75) kadın, 8'i (%25) erkekti. Yaş aralığı 18-65 olup, yaş ortalaması ve standart sapması  $40,16 \pm 15,79$  idi (Şekil-1, Şekil-2).

**ŞEKİL-1 Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı**



**ŞEKİL-2 Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı**



OSDT'i, KSÜ'li 60 hastanın 30'unda (%50) pozitif, 30'unda (%50) negatifti. OSDT pozitif hastaların 21'i (%70) kadın, 9'u (%30) erkekti. OSDT negatif hastaların ise 20'si (%66,6) kadın, 10'u (%33,3) erkekti. OSDT pozitif olan hastaların yaşları 18-65, OSDT negatif hastaların yaşları ise 18-59 arasında değişmekteydi (Tablo-12).

Hastalık süresi, OSDT pozitif hastalarda 2-300 ay, OSDT negatif hastalarda 2-180 ay arasındaydı. Hastalık süresi ortalaması ve standart sapması, OSDT pozitif hastalarda  $50,33 \pm 71,01$ , OSDT negatif hastalarda  $28,87 \pm 43,79$  idi. Anjiyoödem OSDT pozitif hastaların 22'sine (% 6,11), OSDT negatif hastaların 14'üne (%38,9) eşlik etmekteydi (Şekil-3). OSDT pozitif grupta UAS7 ortalama ve standart sapması  $5,43 \pm 0,67$ , OSDT negatif grupta ise  $4,67 \pm 1,29$  idi (Şekil-4). OSDT pozitif hastalarda DYKI ortalama ve standart sapması  $14,47 \pm 6,47$  iken, OSDT negatif hastalarda  $10,20 \pm 6,07$  idi (Şekil-5).

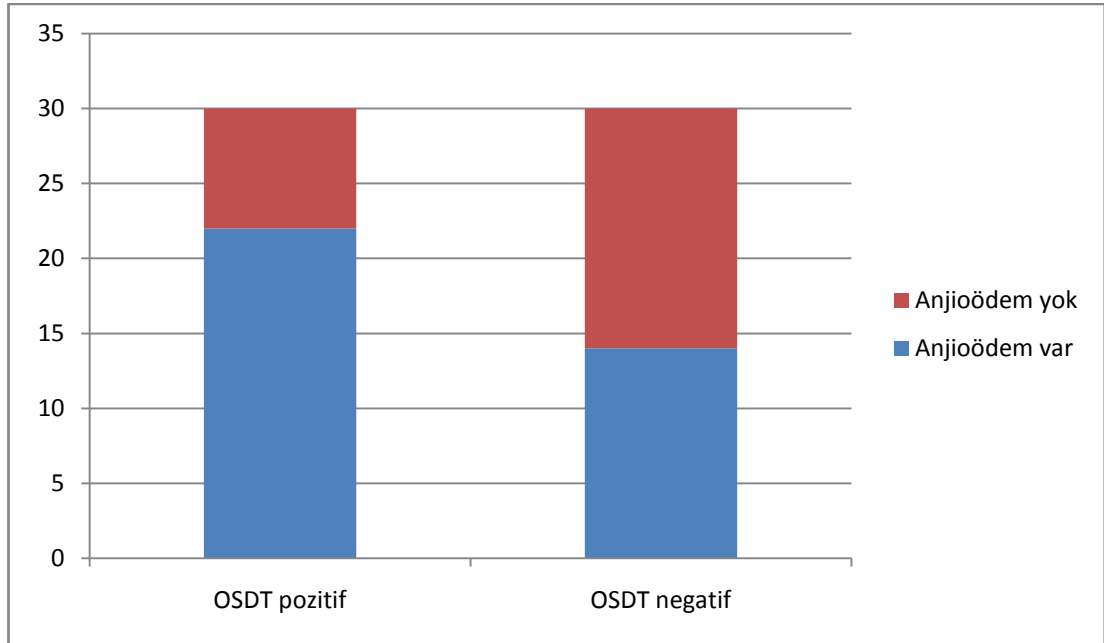
OSDT pozitif ve negatif grup arasında yaş, cinsiyet ve hastalık süresi açısından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). OSDT pozitif hastalarda, OSDT negatif hastalara göre anjiyoödem daha sık eşlik ettiği,

UAS7'unun da anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırayla  $p=0,035$ ,  $p=0.018$ ). DYKI karşılaştırılmasında ise hastalığın OSDT pozitif hastalarda yaşam kalitesini daha çok bozduğu sonucuna varıldı ( $p=0,011$ )

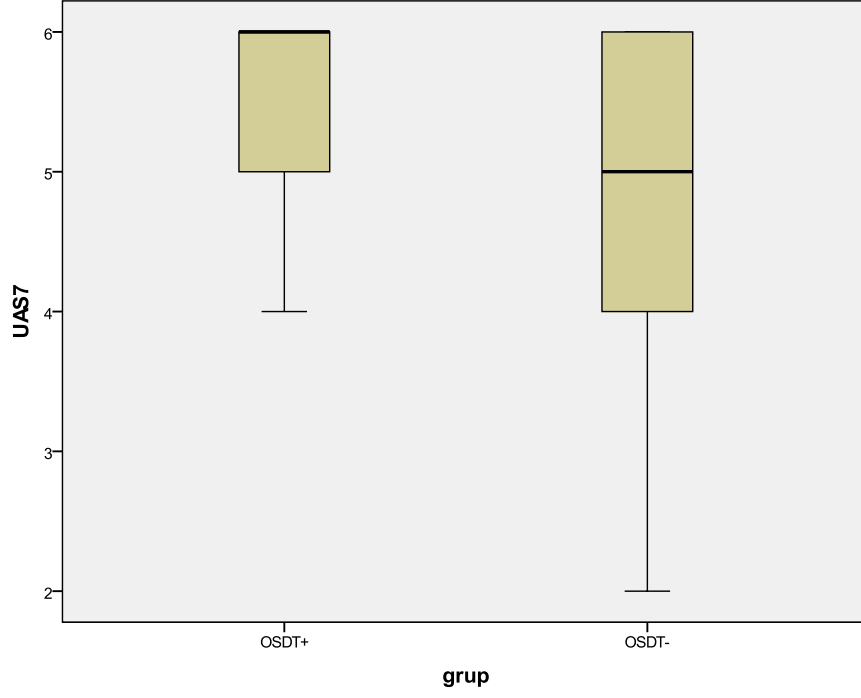
**TABLO-12 KSÜ'li hastaların OSDT cevabına göre yaş ve cinsiyet dağılımı**

	OSDT pozitif	OSDT negatif	Toplam
Hasta Sayısı	30	30	60
Yaş aralığı	18-65	18-59	18-65
Kadın/Erkek	21/9	20/10	41/19

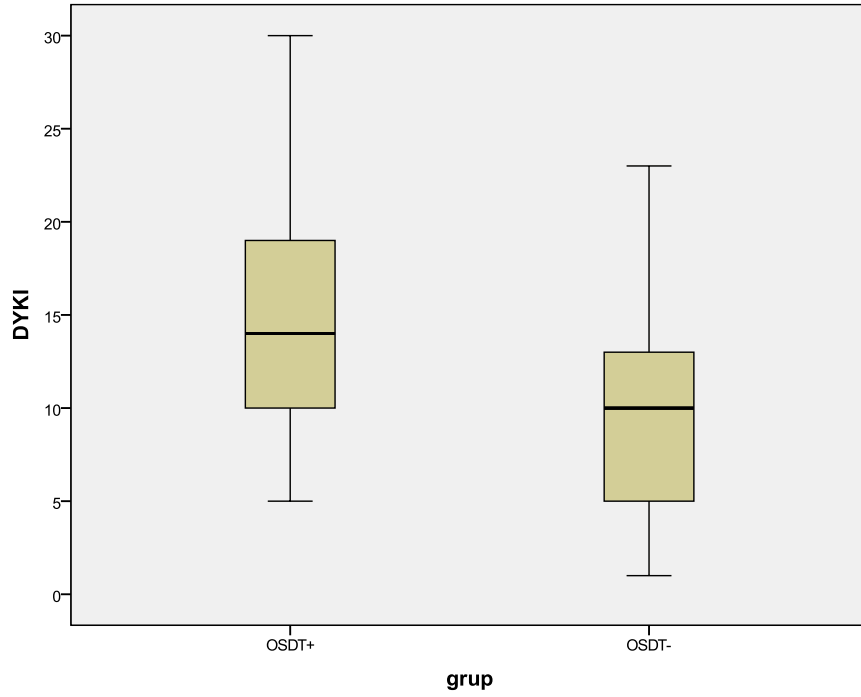
**ŞEKİL-3 OSDT pozitif ve OSDT negatif olgularda anjioödem birlikteliği**



**ŞEKİL-4 OSDT pozitif ve OSDT negatif olgularda UAS7**



**ŞEKİL-5 OSDT pozitif ve OSDT negatif olgularda DYKI**



Hasta grubunun 58'inde (%96,6), kontrol grubunun ise 29'unda (%90,6) 25(OH) vitamin D değerleri <30 ng/ml idi. Hasta ve kontrol grubu, 25(OH) vitamin D değerleri <10 ng/ml olanlar ciddi eksik, 10-29 ng/ml olanlar eksik, olmak üzere iki gruba ayrıldı. 25(OH) vitamin D değerleri hasta grubunun 19'unda (%86,4) ciddi eksik, 39'unda (%65) eksik, kontrol grubunun ise 3'ünde (%13,6) ciddi eksik, 29'unda (%81) eksikti. OSDT pozitif grupta 25(OH) vitamin D değerleri 8'inde (%26,6) ciddi eksik, 20'sinde (%66,6) eksik, ve OSDT negatif grupta ise 11'inde (%36,6) ciddi eksik, 19'unda (%63,3) eksikti (Tablo-13). Hasta grubunda 25(OH) vitamin D değerlerinin ortalama ve standart sapması  $15,52 \pm 8,84$ , kontrol grubunda ise  $16,59 \pm 7,65$  idi. OSDT pozitif olan hastaların 25(OH) vitamin D değerlerinin ortalama ve standart sapması  $17,68 \pm 9,64$ , OSDT negatif olan hastaların ise  $13,37 \pm 7,61$  idi (Şekil-6).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında <30 ng/ml 25(OH) vitamin D değerleri ve 25(OH) vitamin D değerlerinin ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). OSDT pozitif, OSDT negatif ve kontrol grupları arasında da 25(OH) vitamin D değerlerinin ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

KSÜ hastalarının tümünde ciddi eksik 25(OH) vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık saptandı ( $p = 0,021$ ) (Şekil-7). Ayrıca D vitamini <10 ng/ml olan 19 hastanın 17'si (%89,4) kadındı ve erkeklere oranla anlamlı olarak daha yüksekti. OSDT pozitif ve negatif grup arasında ise anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

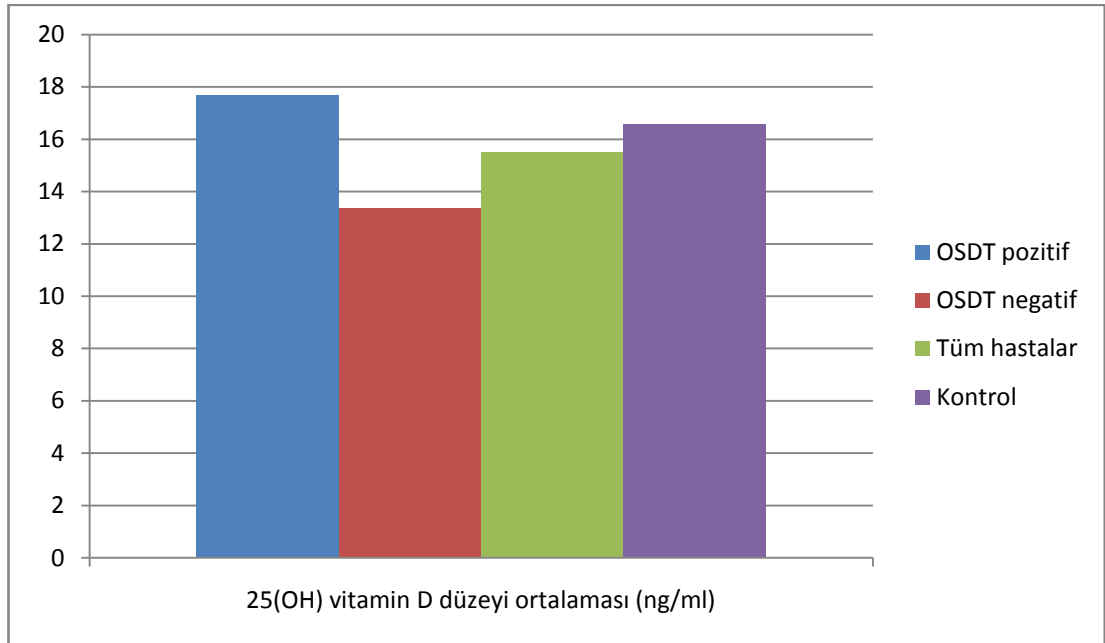
25(OH) vitamin D değerlerinin ortalamaları, anjioödemli olan ve olmayan, ANA, anti-TG ve/veya anti-TPO veya herhangi bir otoimmün belirteci pozitif ve negatif olan KSÜ hastaları arasında anlamlı bir farklılık göstermiyordu ( $p > 0,05$ ). Ayrıca D vitamini <10 ng/ml olan KSÜ hastalarında, anjioödem varlığı ve herhangi bir otoimmün belirteç pozitifliği ile bir ilişki tespit edilmedi. 25(OH) vitamin D düzeyleri ile, DYKI, UAS7, bazofil sayısı, yaş ve hastalık süresi arasında pozitif veya negatif bir korelasyon yoktu ( $p > 0,05$ ).



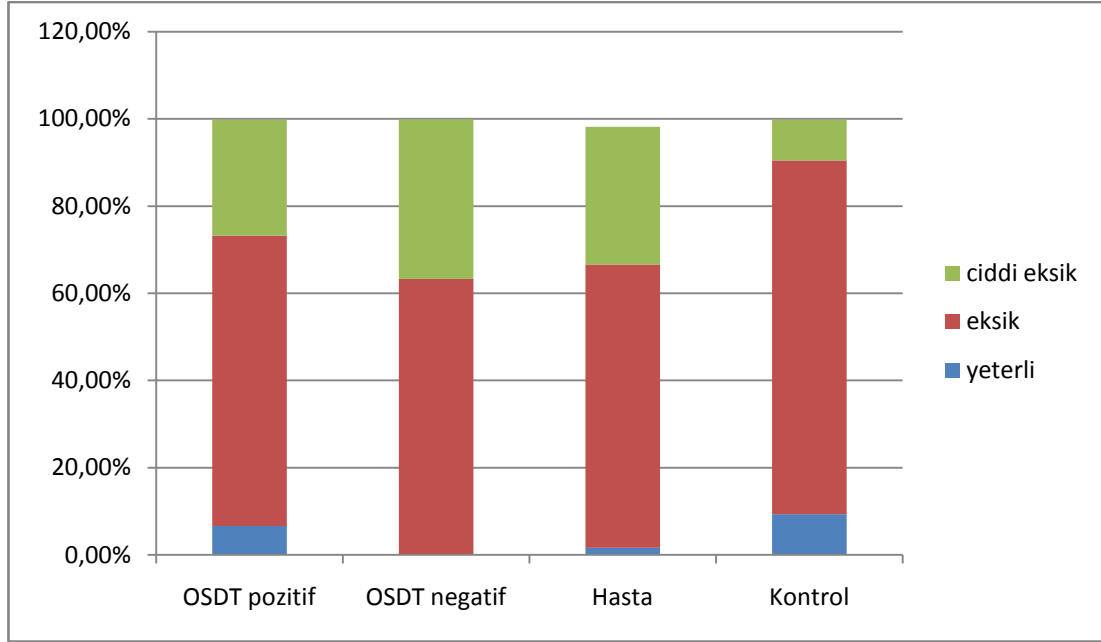
**TABLO-13 Grupların 25 (OH) Vitamin D düzeyleri**

	OSDT pozitif	OSDT negatif	Tüm hastalar	Kontrol
Ciddi Eksik <10	8/30	11/30	19/60	3/32
Eksik 10-29	20/30	19/30	39/60	26/32
<30	28/30	30/30	58/60	29/32

**ŞEKİL-6 25(OH) Vitamin D değerlerinin ortalamasına göre grupların karşılaştırılması**



### ŞEKİL-7 25(OH) Vitamin D değerlerinin sınıflamasına göre grupların karşılaştırılması



Hastaların 15'inde (%25) anti-TPO (OSDT pozitif/OSDT negatif: 8/7), 19'unda (%31,6) anti-TG (OSDT pozitif/OSDT negatif:11/8), 16'sında (%26,6) her iki antikor (OSDT pozitif/OSDT negatif: 9/7), 25'inde (%41,2) ise en az bir antikor (OSDT pozitif/OSDT negatif:14/11) pozitif saptandı. Kontrol grubunda 1 (%3,1) kişide anti-TPO, 3 (%9,6) kişide anti-TG, 1 (%3,1) kişide her iki antikor, 3 (%9,6) kişide en az bir antikor pozitif bulundu (Şekil-8, Şekil-9).

Anti-TG ve/veya anti-TPO' su pozitif KSÜ hastalarında, hastalık süre ortalaması ve standart sapması  $61,36 \pm 77,09$ , negatif olanlarda ise  $24,05 \pm 36,72$  idi. UAS7 ortalaması ve standart sapması, tiroid otoantikorlarından birinin pozitif olduğu hastalarda  $5,36 \pm 1,03$  iken, otoantikoru negatif olanlarda  $4,82 \pm 1,09$  idi. Tiroid otoantikorlarından herhangi biri pozitif olan 25 KSÜ hastasının 16'sında (%64) aynı zamanda ANA pozitifliği de mevcuttu.

Hastalar ve kontrol grubu, anti-TPO ile anti-TG açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda, tiroid otoantikor (anti-TG ve/veya anti-TPO) pozitifliği kontrol grubuna

göre anlamlı olarak daha sık bulundu ( $p=0,001$ ). Anti-TG ve anti-TPO ayrı olarak karşılaştırıldığında da, hasta grubunda her iki antikor pozitifliği daha sık saptandı. ( $p=0,008$ ,  $p=0,017$ ). Hem anti-TG hem de anti-TPO'nun beraber pozitif olduğu durumlarda önceki durumlara benzer şekilde hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,006$ ).

Anti-TG ve/veya anti-TPO pozitifliği olan KSÜ'li hastalarında tiroid otoantikörleri negatif olan KSÜ hastalarına göre, hastalık süresi daha uzun ve UAS7 da anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırayla  $p=0,012$ ,  $p=0,028$ ). Tiroid otoantikörü pozitif olan hastalarda anlamlı olarak ANA pozitifliği de mevcuttu ( $p=0,00$ ).

Tirod otoantikörlerden herhangi birinin pozitif olduğu hastalarla, otoantikörü negatif hastalar arasında yaş, cinsiyet, anjiödem varlığı, bazofil sayıları, DYKI açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

ANA hastaların 20'sinde (%33,3) (OSDT pozitif/OSDT negatif:11/9), kontrol grubunun ise sadece 2'sinde (%6,25) pozitifliği (Şekil-10, Şekil-11).

ANA'yu pozitif olan KSÜ hastalarında, hastalık süresi ortalaması ve standart sapması  $39,25\pm 66,82$ , negatif olanlarda ise  $39,24\pm 5,34$  idi. UAS7 ortalaması ve standart sapması ise ANA'yu pozitif olanlarda  $45\pm 0,82$ , negatif olanlarda ise  $4,85\pm 1,16$  idi. ANA'yu pozitif olan hastaların %80'inde tiroid otoantikör pozitifliği mevcuttu.

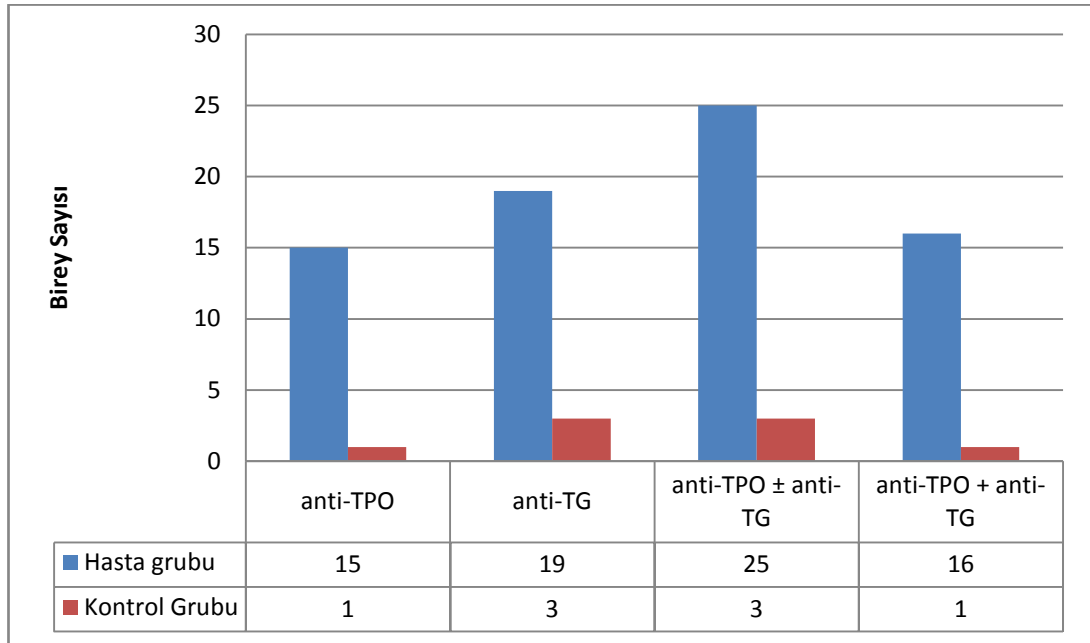
Tüm KSÜ hastaların 43'ünde (%71,6) OSDT, ANA, anti-TPO ve anti-TG gibi immün belirteçlerinden ez az biri pozitifliği.

ANA pozitifliği, KSÜ hastalarında kontrol grubuna göre daha sık bulundu ( $p=0,004$ ). ANA'yu pozitif olan KSÜ hastalarında UAS7 anlamlı olarak yüksek bulunurken ( $p=0,042$ ), hastalık süresi açısından bir fark görülmedi ( $p>0,05$ ). Ayrıca tiroid otoantikörleri da ANA pozitif hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,000$ ).

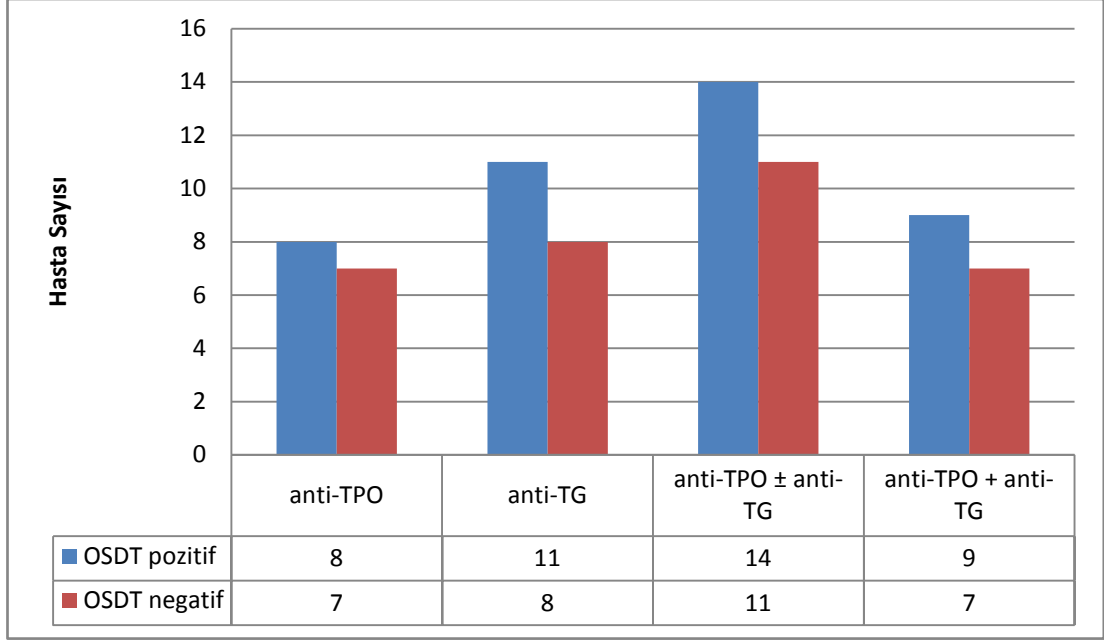
ANA'yu pozitif olan hastalarla ANA'yu negatif olan hastalar arasında yaş, cinsiyet, anliödem varlığı, DYKI, anjiödem varlığı ve bazofil sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

OSDT pozitif ve OSDT negatif grup arasında tiroid otoantikor ve ANA pozitifliği açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0,05$ ). OSDT pozitif hastalar ile kontrol grubu, ANA, anti-TG, anti-TPO, en az bir tiroid otoantikor ve her iki tiroid otoantikorun pozitif olduğu durumlar açısından kıyaslandığında tüm otoimmün belirteçler, OSDT pozitif grupta daha sık bulundu (sırayla  $p=0,003$ ,  $P=0,010$ ,  $p=0,011$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,005$ ). OSDT negatif hastalar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada ANA, anti-TPO, en az bir tiroid otoantikoru ile her iki tiroid otoantikoru pozitifliği OSDT negatif grupta daha yüksek saptandı (sırayla  $p=0,014$ ,  $p=0,018$ ,  $p=0,010$ ,  $p=0,018$ ).

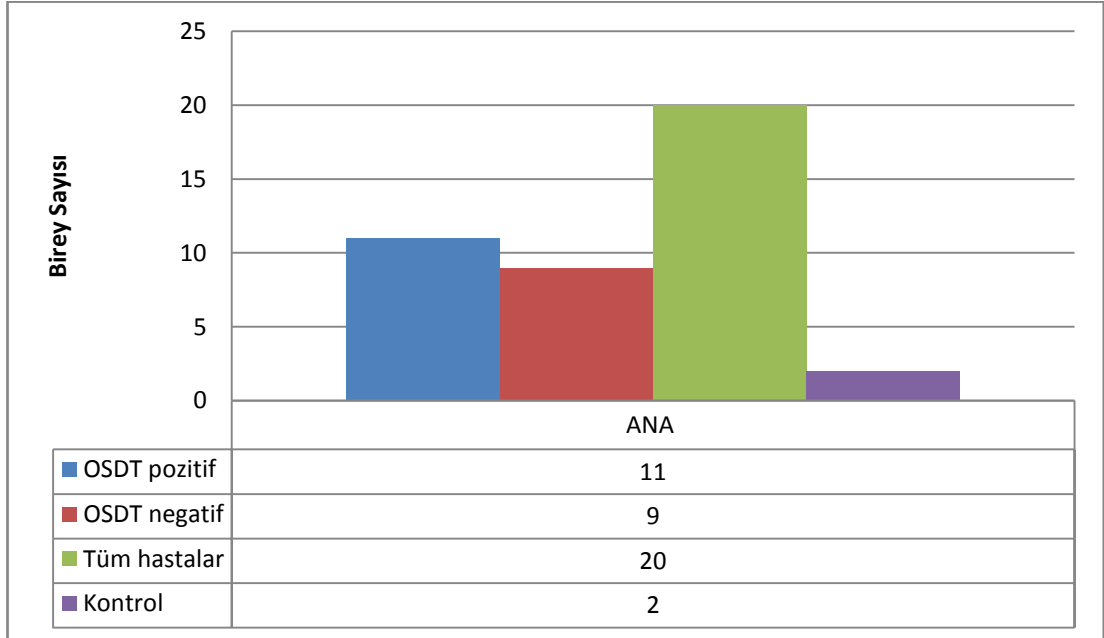
**ŞEKİL-8 Hasta ve kontrol grubunda anti-TG, anti-TPO, anti-TPO±anti-TG ve anti-TG+anti-TG pozitifliği**



**ŞEKİL-9 OSDT pozitif ve negatif grupların anti-TG, anti-TPO, anti-TPO±anti-TG ve anti-TG+anti-TG pozitifliği**



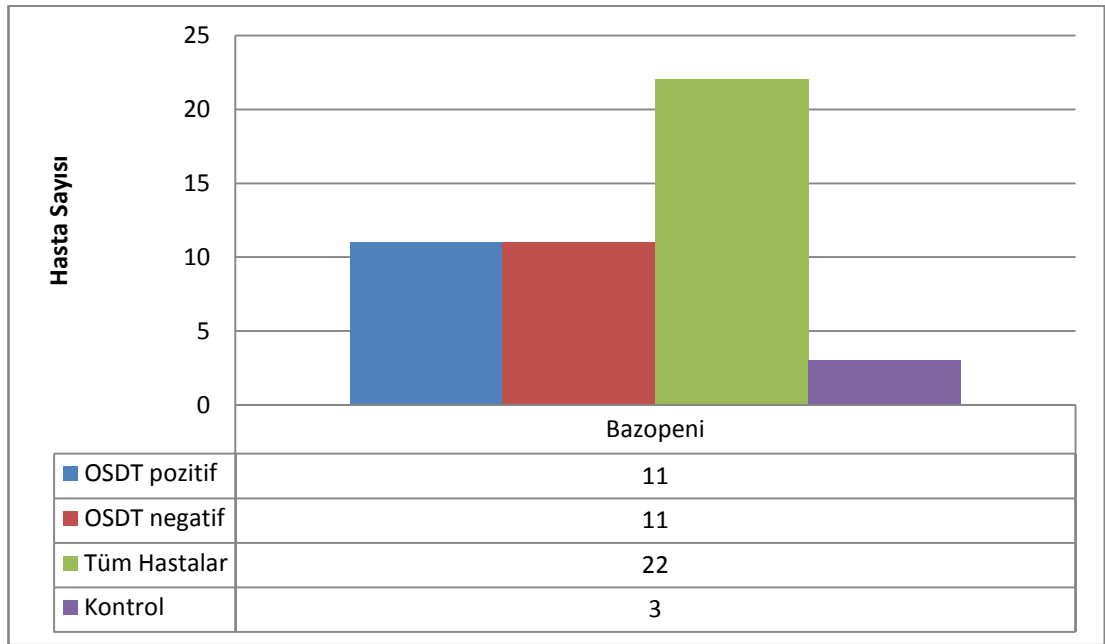
**ŞEKİL-10 Grupların ANA pozitifliği**



Bazofil sayıları hastaların 22'sinde (%36,6) (OSDT pozitif /OSDT negatif: 11/11), kontrol grubunun ise 3'ünde (%9,3) <0,1 k/ul idi (Şekil-11).

Hasta ve kontrol grubu bazofil sayıları açısından karşılaştırıldığında, bazofil sayılarının hastalarda daha düşük düzeylerde olduğu saptandı (P=0,015). OSDT pozitif ve OSDT negatif gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). OSDT pozitif ve negatif hastaların her ikisinde de bazofil sayıları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (sırayla p=0,013, p=0,043). Bazofil sayıları ile DYKI arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken (p=0,039), yaş, cinsiyet, hastalık süresi, UAS7, anjioödem varlığı ile ilişkisi saptanmadı (p>0,05).

**ŞEKİL-11 Gruplarda Bazofil Sayıları**



Çalışmaya alınan tüm hastaların değerlendirilmesi Tablo-14'te özetlenmiştir.

**TABLO-14 Çalışmaya alınan KSÜ hastaları**

No	Yaş	Cins	Süre (ay)	OSDT	UAS7	DYKI	Anji oöde m	25(OH) vitamin D (ng/ml)	A N A	Anti-TPO	Anti-TG	Bazofil (k/ul)
1	65	K	6	+	6	5	+	18,2	-	-	-	0,1
2	18	K	2	+	5	20	+	19	-	-	-	0,0
3	39	K	108	+	6	14	+	17,3	-	-	-	0,1
4	18	K	4	+	6	19	+	23	+	-	+	0,1
5	45	K	36	+	4	19	+	4,8	-	+	+	0,0
6	62	K	300	+	6	23	+	9,1	+	-	+	0,0
7	61	K	192	+	6	10	+	11,4	-	+	-	0,1
8	34	K	24	+	6	25	+	6,9	+	-	+	0,1
9	50	K	3	+	6	20	+	26,3	-	-	-	0,0
10	30	K	180	+	5	18	+	19,3	-	+	-	0,1
11	25	K	120	+	5	30	+	6,0	-	+	+	0,1
12	37	E	5	+	6	21	+	31,1	+	+	+	0,0
13	48	K	36	+	6	15	-	46,8	+	+	+	0,08
14	33	K	36	+	5	10	-	14,3	-	-	-	0,04
15	19	K	36	+	6	15	-	4,0	+	-	+	0,0
16	37	E	24	+	5	5	+	15,9	-	-	-	0,0
17	40	E	96	+	5	14	+	14,8	-	-	-	0,0
18	24	E	3	+	6	5	+	21	+	-	-	0,1
19	18	E	5	+	6	18	+	24,5	-	-	-	0,1
20	22	E	12	+	6	14	+	25,2	-	-	-	0,1
21	29	K	24	+	5	17	-	23,6	-	-	-	0,1
22	20	E	5	+	5	12	+	8,5	-	-	-	0,1
23	53	K	24	+	5	13	+	7,9	-	-	-	0,1
24	29	K	5	+	6	5	-	3	+	+	+	0,0
25	61	E	120	+	6	9	+	26,9	+	-	+	0,1
26	51	E	12	+	5	12	-	15,9	-	-	-	0,1
27	45	K	6	+	4	5	-	29,7	+	+	-	0,1
28	32	K	2	+	5	21	-	23,7	+	-	-	0,1
29	65	K	12	+	4	10	+	14,6	-	-	-	0,1
30	40	K	72	+	6	10	+	17,7	-	-	+	0,1
31	33	K	36	-	5	8	-	18	-	-	+	0,1

32	30	K	24	-	6	13	-	12,1	+	+	+	0,1
33	40	K	24	-	4	10	-	26,1	+	+	+	0,0
34	53	K	180	-	6	20	+	6,1	-	+	-	0,0
35	42	E	36	-	6	5	-	26	+	-	+	0,1
36	25	E	3	-	2	12	-	12	-	-	+	0,1
37	19	E	180	-	6	11	-	24,7	-	-	-	0,1
38	35	E	12	-	3	3	+	16,2	-	-	-	0,11
39	30	K	12		6	23	+	13,7	+	+	+	0,05
40	59	K	2	-	4	21	-	2,7	-	-	-	0,0
41	52	E	60	-	4	4	-	19	-	-	-	0,1
42	48	E	36	-	6	19	+	10,7	-	-	-	0,1
43	38	E	4	-	4	1	+	10,7	+	-	+	0,0
44	42	K	12	-	2	8	-	9,1	+	-	+	0,0
45	27	K	36	-	5	13	-	2,7	+	+	-	0,1
46	27	K	7		6	12	+	19,3	-	-	+	0,0
47	51	K	6	-	6	14	+	19,7	-	-	-	0,06
48	38	E	3	-	5	7	-	13,2	-	-	-	0,1
49	21	K	24	-	6	18	+	8,7	-	-	-	0,02
50	58	K	48	-	4	11	-	21,3	+	-	-	0,08
51	30	K	12	-	2	3	-	14,5	-	-	-	0,1
52	45	K	12	-	4	16	+	4,8	-	-	-	0,1
53	19	K	2	-	4	1	+	6,8	-	-	-	0,02
54	20	E	6	-	4	4	-	5,2	-	-	-	0,1
55	28	K	4	-	4	10	+	8,7	-	-	-	0,1
56	57	E	24	-	5	11	+	20,4	+	-	-	0,06
57	50	K	8	-	5	12	+	11	-	+	-	0,1
58	28	K	12	-	4	10	-	28,1	-	-	-	0,1
59	18	K	5	-	6	10	-	8,3	-	-	-	0,1
60	48	K	36	-	6	6		1,3	+	+	-	0,1
							+					



## TARTIŞMA VE SONUÇ

KSÜ olgularının yaklaşık %80'inde etyoloji bilinmemekle birlikte, bu grubun yaklaşık %40-50'sinde otoimmün mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. (Saini 2014, Zuberbier et al 2014, Greaves 2014). Otoimmünite ilk olarak Grattan ve ark. (1986) tarafından yapılan çalışmada tanımlanmış, daha sonra bu konuda yapılan diğer çalışmalarla da bu tanım desteklenmiştir (Kaplan 2004, Hide et al 1993, Fiebigler et al 1995, Tong et al 1997, Greaves 2003).

KSÜ'de tespit edilen ve histamin salgılatan otoantikolar çoğu FcεRI-α karşı olmakla birlikte, FcεRI-α ve IgE moleküllerine karşı gelişirler (Hide et al 1993, Grattan et al 2002, Grattan 2004, Grattan and Humphreys 2007). OSDT fonksiyonel otoantikoların tespitinde kullanılan ucuz ve kolay uygulanabilir in vivo bir test olup spesifite ve sensitivitesi yaklaşık %80'dir (Aydın ve Yüksel Pancar 2012).

Magen ve ark. (2010) yaptıkları retrospektif bir çalışmada 373 KSÜ hastasınının 171'ine OSDT uygulanmış olup, bunların 78'inde (%45,6) OSDT pozitif tespit edilmiştir. Jirapongsananuruk ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada 94 KSÜ hastasında OSDT pozitifliği 36 hastada (%38,2) saptanmıştır. Ülkemizde Şahiner ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada 100 KSÜ tanılı çocuk hastanın 45'ine OSDT uygulanmış olup 21 (%46,7) hastada OSDT pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda KSÜ'li hastaların tümüne OSDT uygulanmış olup, literatürle benzer şekilde hastaların %50'sinde OSDT pozitif bulunmuştur.

OSDT pozitif ve negatif hastaların klinik bulguları birbirine benzemekle birlikte OSDT pozitif olan hastalarda semptom ve klinik bulgular biraz daha şiddetli seyretmekte ve yaşam kalitesini daha belirgin bozabilmektedir (Boguniewicz 2008).

KSÜ'de hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla günümüzde UAS7 sistemi kullanılmaktadır (Zuberbier et al 2009) Bununla birlikte hastalığın şiddeti, anjioödem eşlik etmesi ve KSÜ'in hastanın yaşam kalitesini ne kadar bozduğunu gösteren DYKI gibi ölçeklerle de belirlenebilir (Öztürkcan ve ark. 2006).

Magen ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada, UAS7'u OSDT pozitif hastalarda, OSDT negatif hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,041$ ). Bizim çalışmamızda da, OSDT pozitif ve OSDT negatif hastalar, hastalığın süresi, anjioödem birikteliği, UAS7 ve DYKI açısından kıyaslandı ve hastalık şiddet göstergeleri olan anjioödem birikteliği, UAS7 ve DYKI ortalamaları OSDT pozitif grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (sırayla  $p=0.018$ ,  $p=0,035$ ,  $p=0,011$ ). OSDT pozitif olan hastalarda hastalığın daha şiddetli olduğu ve yaşam kalitesinin daha çok bozulduğu sonucuna varıldı.

Son zamanlarda D vitamininin immünmodulasyonda rolü olduğu ve D vitamini eksikliğinin, birçok otoimmün hastalık, allerjik hastalık, malignite, kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (Ardeniz 2008, Boonpiyathad et al 2014). Birçok çalışma inflamatuvar bağırsak hastalıkları, multiple skleroz, SLE, tip 1 diabet mellitus, romatoid artrit, otoimmün tiroidit gibi bazı otoimmün bozuklukların insidansı ve/veya şiddetiyle D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi rapor etmiştir (Arnson et al 2007, Ardeniz 2008, Ersoy Evans 2010).

Yapılan çalışmalarla D vitamini düşüklüğü ile atopik dermatit ve astım gibi allerjik hastalıklar arasında da bir ilişki olabileceği gösterilmiştir. Camargo ve ark. (2007) Amerika'da yaptıkları bir çalışma da bir yıllık süre içinde epinefrin kaleminin kuzey ülkelerinde daha fazla reçete edildiğini tespit etmişlerdir. Kuzey ülkelerinde güneş ışınlarına maruziyetin azlığı nedeniyle, D vitamini yetersizliğinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Sutherland ve ark. (2007) astımlı 54 hastanın D vitamini seviyelerinin düşük olduğunu ve bu düşüklüğün bozulmuş akciğer fonksiyonu, artmış havayolu hipersensivitesi ve tedaviye direnç ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hata ve ark. (2008) Oral D vitamininin atopik dermatitli hastaların derisinde katherlisidin ekspresyonunun düzenlenmesindeki faydasını göstererek, allerjik hastalıklarda D vitamininin potansiyel bir immünmodülatör olabileceğini belirten bir çalışma yapmışlardır.

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, Th1 fenotipini baskılayıp, Th2 fenotipini güçlendirerek Th1 aracılı otoimmün hastalıkları baskılamaktadır (Adorini 2005, Hardin 2005). Th1 ve Th17 hücrelerinin kronik spontan ürtikerin etyopatogenezinde rolü olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Ürtikeryal lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinde CD+T hücreleri, IL-4, IL-5, INF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  varlığı gösterilmiştir (Ying et al 2002). Çalışmalarda ürtiker hastalarında TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-17 ve IL-23 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Atwa ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada IL-17, IL23 ve TNF- $\alpha$  otolog serum testi pozitif olan hastalarda, otolog serum testi negatif olan hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuş, bu medyatörlerin serum düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir.

D vitamininin normal serum düzeyi  $\geq 30$  ng/ml (75 nmol/l)'dir,  $\geq 100$ ng/ml (250nmol/l) düzeyleri ise toksiktir. Kemik gelişimi ve mineral hemostazı için  $\geq 30$  ng/ml değerler, pek çok uzman tarafından kabul görmüş bir doz olsa da, immün sistem metabolizması için gerekli optimum D vitamini düzeyleri hala bilinmemektedir (Hosseinezhad, Holick, 2013, Pludowski et al 2013, Grzanka et al 2014, Boonpiyathad et al 2014). D vitamini eksikliği tipik olarak kış ayları boyunca ultraviyole ışığından yeterince faydalanılamayan ülkelerde yaşayan insanlarda ve D vitamininin'den yetersiz beslenen kişilerde görülmektedir (Ardeniz 2008).

Thorp ve ark. (2010) Nebraska'da yaptıkları bir çalışmada, beyaz ırktan seçilen 25 KSÜ hastasının 25(OH) vitamin D düzeyleri kontrol grubu olan allerjik rinitli kişilere kıyasla anlamlı düşük bulunmuştur (KSÜ' de 25(OH) vitamin D ortalaması ve standart sapması: 29,4 ng/ml $\pm$ 13,4, kontrol grubunda: 39,6 ng/ml $\pm$ 14,7). Ancak bu düşüklük ile hastalığın şiddeti ve süresi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca her iki grupta da  $<30$  değerlerin prevalansı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Burada kontrol grubu olarak allerjik rinit hastalarının seçilmesi, çalışmanın kısıtlı yanlarından olup, allerjik rinitli hastalarda da 25(OH) vitamin D düzeylerinin düşük olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (Wjst 2006).

Goetz'in (2011) yaptığı retrospektif bir çalışmada D vitamini düşük olan 57 KSÜ'li hastanın %70'inde, önce günlük sonra haftalık 50.000 ünite D vitamini tedavisi ile semptomlarında belirgin düzelme saptanmıştır.

Shindler ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada, serum 25(OH) D vitamin seviyesi 4,7 ng/ml olan 58 yaşında KSÜ+anjioödemli olan erkek bir hastada D vitamini replasmanı sonrası semptomlarının tamamen gerilediği gözlenmiştir.

Granzka ve ark. (2014) Polonyo'da yaptıkları çalışmada 35 KSÜ hastasının 25(OH) vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (KSÜ'de 25(OH) vitamin D medyan değeri: 26,0 ng/ml, kontrol grubunda: 31,1 ng/ml). Ayrıca bu çalışmada hastalar D vitamini <10ng/ml, 11-20 ng/ml ve 21-29 ng/ml olarak 3 gruba ayrılmış, 20'nin altı seviyeler KSÜ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı daha sık bulunurken,  $\geq 20$  ng/ml seviyelerde iki grup arasında fark görülmemiştir. Ayrıca D vitamini düşüklüğü ile ürtiker şiddeti arasında da bir ilişki tespit edilmemiştir.

Chandrashekar ve ark. (2014) Hindistan'da yaptıkları çalışmada, 45 KSÜ hastasında 25(OH) vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre, OSDT pozitif grupta da, OSDT negatif gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur (KSÜ' de 25(OH) vitamin D ortalaması ve standart sapması: 12,7 ng/ml $\pm$ 2,7, kontrol grubunda: 24,3 ng/ml $\pm$ 13,5, OSDT pozitif grupta: 11,1 ng/ml $\pm$ 2,1, OSDT negatif grupta: 15,1 ng/ml $\pm$ 1,3). Ayrıca UAS7 ile D vitamini arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Boonpiyathad ve ark. (2014) Tayland' da yaptıkları çalışmada 60 KSÜ hastasında 25(OH) vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (KSÜ' de 25(OH) vitamin D: Median değer: 15 ng/ml (7-52), Kontrol: 30 ng/ml (25-46). Ayrıca D vitamini düzeyleri düşük olan 50 hastaya, 6 hafta boyunca günde 20,000 ünite kolekalsiferol tedavisi verilmiş, tedavi sonrası hastaların UAS7 ve DYKI'lerinde belirgin düzelme saptanmıştır.

Rorie ve ark. (2014) yaptıkları çift-kör randomize bir çalışmada, düşük doz (600 IU) ve yüksek doz (4000 IU) D vitamini ile 12 hafta boyunca tedavi edilen 42 KSÜ hastasının UAS7'u değerlendirilmiş, yüksek dozla tedavi edilen grupta 1. haftadan, 12. haftaya doğru UAS7 azalma oranı daha yüksek saptanmıştır.

Abdel-Rehim ve ark. (2014) Mısır' da 22 KSÜ hastasında yaptıkları çalışmada D vitamini seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur.

(KSÜ' de 25(OH) vitamin D ortalaması ve standart sapması 28,4 nmol/lit  $\pm$  9,09, kontrol grubunda: 104,5 nmol/lit  $\pm$  76,8 ). Ancak D vitamini seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında ise anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Yakın zamanlı yapılan bu kısıtlı sayıdaki çalışmalarda D vitamini eksikliği ile kronik ürtiker ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da <10 ng/ml değerler KSÜ hastalarında, kontrol grubuna göre daha sık gözlenmiştir. Bununla birlikte tüm dünyada ve ülkemizde, D vitamini eksikliğin pandemi olarak artması, çalışmamızda da olduğu gibi D vitamini eksikliğin çeşitli hastalıklarla ilişkisini ortaya koymayı oldukça zorlaştırmaktadır. Gözlemsel çalışmalar göstermiştir ki; sanayileşmiş ülkeleri içeren dünyanın kuzey bölgelerinin birçoğunda D vitamini yetersizliği yaygın olarak görülmektedir (Pearce and Cheetham 2010, Fidan, Alkan ve Tosun 2014). Ancak D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir (Wacker and Holick 2013). Ülkemizden Uçar, Taşlıpınar, Soydaş ve Özcan (2012) son yıllarda Ankara bölgesinde yaptıkları bir çalışmada; oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir. Bu düşüklük, etkin D vitamini sentezi için gerekli süre ve miktarda güneş maruziyetinin olmaması nedeniyle, güneş ışınlarından yeterli düzeyde yararlanılamamasına, D vitamini kaynaklarının yetersiz tüketimine, intestinal emilimin genetik veya çevresel nedenli farklılıklarına bağlı olabilir.

Çalışmamızda hem hasta, hem de kontrol grubundaki genel D vitamini düşüklüğünün nedeni, ölçümlerin kış aylarında yapılmasına bağlı olabilir. Ayrıca bu bölgeye yönelik, genel popülasyonun D vitamini düzeylerini gösterecek randomize çalışmalar, D vitamini eksikliğin hastalıklarla ilişkisini belirlemede daha çok yol gösterici olacaktır.

Veriler 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün bağışıklık sistemini etkilediğini ve düşük dozlarının otoimmün ve allerjik hastalıklarla ilişkili olduğunu gösterse de, otoimmün ve allerjik hastalıkları olan olgulardaki düşük D vitamini düzeylerinin nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. D vitamini eksikliği inflamasyon gibi farklı uyaranlara sekonder ortaya çıkıp, patogeneze katılıyor olabilir.

Çalışmamızın kısıtlı yanları, hasta ve kontrol grubunun az sayıda olması ve D vitaminin yaz-kış, hatta gün içinde varyasyon göstermesi nedeniyle hastaların toplanma süresinin uzun olmasıdır. D vitamini eksikliği ile KSÜ arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha geniş çaplı, çok merkezli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca D vitamini düşük KSÜ hastalarının D vitamini replasmanı sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesi ile yapılacak geniş çaplı çalışmalar da bu ilişkiyi ortaya koymada bize daha çok fikir verecektir.

Tiroid otoantikörlerin, histamin salgılatan otoantikoru olan KSÜ hastalarında daha sık bulunduğu gösteren çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.

Tiroid otoantikörlerinden anti-TPO, mikrozomal bir enzim olan tiroid peroksidaza, anti-TG ise tiroglobüline karşı gelişen otoantikörler olup serum düzeylerinin ölçülmesi kronik otoimmün tiroidit tanısı konmasını sağlar. dernek Organ spesifik otoimmünitenin en sık rastlanılanının tiroid otoimmünitesi olduğu ve normal popülasyonun %3-14 arasında tiroid otoantikörlere sahip olduğu bilinmektedir (Dreskin and Andrews 2005, Monge et al 2007, Viswanathan et al 2012, Topal ve ark 2014). Tiroid otoantikörleri, özellikle anti-TPO otoimmün tiroiditi olan hastaların %95-100' de pozitifdir (Gulec ve ark 2011).

Otoimmün ürtikerli hastalarda tiroid otoimmünitesinin artmış olduğundan ilk olarak Leznoff ve ark. (1983) bahsetmiştir.

Leznoff ve Susman (1989) KSÜ'li 624 hastanın 90'ında (%14,4) tiroid otoimmünitesi saptamışlar ve otoimmün bir hastalığın KSÜ'in bir alt grubu olabileceğini savunmuşlardır. Sonraki yıllarda ürtikerli hastalarda tiroid otoimmünitesinin varlığı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Heymann (1999), 140 KSÜ hastasının 17'de (%12,1) anti-TG titrasyonunda artış bildirmişlerdir. Lanigan, Short and Moulton (1987), KSÜ'li hastalarda tiroid otoimmünitesini, sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Türkteş ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada kronik ürtikerli 94 hastanın 11'de (%11,7) anti-TG pozitifliği, 9'unda (%9,57) anti-TPO pozitifliği saptanmıştır.

Verneuil ve ark. (2004) 99 hastayı kapsayan çalışmalarında, kronik ürtikerli hastalarda tiroid otoantikor (anti-TG ve/veya anti-TPO), sıklığı %26,7 iken, kontrol grubunda %3,3 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Cebeci, Topçu, Onsun, Kurtulmuş ve Uras'ın (2004) yaptığı çalışmada, 52 KSÜ hastasının %44,2'sinde tiroid otoantikoru, %32,6'sında anti-TG, %21,1'inde anti-TPO, %9,6'sında hem anti-TG hem de anti-TPO titresini normal değerlerin üstünde saptanmıştır.

Monge ve ark. (2007) tarafından yapılan başka bir çalışmada kronik ürtikerli hastalarda anti-TG %22, anti-TPO ise %26,8 oranında bulunmuştur.

Gül, Çakmak, Gönül, Soylu ve Kılıç (2009) çalışmasında hasta grubunun %16,9'unda, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin ise %9,9'unda tiroid otoantikor pozitifliği tespit edilmiştir.

Gangemi Saitta, Lombardo, Patafi and Benvenga (2009) 95 KSÜ'li hastada yaptıkları çalışmada %32,6 oranında tiroid otoantikor, %81,1 oranında anti-TPO pozitifliği, %45,9 oranında ise anti-TG pozitifliği saptamışlardır.

Magen ve ark. (2010) yaptıkları retrospektif bir çalışmada Anti-TPO ve anti-TG OSDT pozitif ve negatif grup arasında farklılık göstermezken kontrol grubuna göre her iki grupta da anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,001).

Viswanathan ve ark. (2012) Amerika'da yaptıkları bir çalışmada 118 KSÜ hastasının %6'sında anti-TG, %26'sında ise anti-TPO pozitifliği elde etmişlerdir.

Işık ve ark. (2013) 58 KSÜ hastasında otoimmün tiroid hastalığını %13,7 oranında tespit etmişler ve hastaların L-tiroksini tedavisi sonrası semptom ve bulgularının düzeldiğini belirtmişlerdir.

Topal ve ark. (2014) 79 KSÜ hastasında yaptıkları çalışmada, tiroid otoantikor pozitifliği kronik ürtikerli grupta % 26,7, anti-TG ve anti-TPO pozitifliği sırasıyla %10,7 ve %17,9 oranında bulunmuştur. Anti-TPO sıklığı kronik ürtikerli grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir.

KSÜ hastalarındaki tiroid otoantikorlarının artışının arkasındaki patogeneze hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak tiroid otoantikorlarının pozitif olduğu KSÜ hastalarda hastalık daha şiddetli olmaya ve daha uzun sürmeye meyillidir (Dreskin and Andrews 2005). Bizimde çalışmamızda tiroid otoantikoru pozitif KSÜ hastalarında, otoantikoru negatif olan KSÜ hastalarına göre hastalık şiddetini gösteren UAS7'u daha yüksek, hastalık süresi de anlamlı olarak daha uzun bulundu.

KSÜ' de tiroid otoantikorları veya IgE otoantikorları ile yakından ilişkili olsa da mutlak bir korelasyon söz konusu değildir (Magen et al 2015). Magen ve ark. çalışmalarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da OSDT pozitif ve negatif hastalar arasında otoantikor pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak KSÜ ile tiroid otoimmünitesi arasında bir ilişki olduğu saptandı (Confino-Cohen et al 2012).

Son yıllarda tiroid otoimmünitesi olan hastalara tedavi amaçlı levotiroksin verilerek bazı çalışmalar yapılmıştır. Rumblyrt, Katz and Schocket (1995) tiroid otoantikor pozitifliği saptanan ötiroid kronik ürtiker hastalarına levotiroksin tedavisi vermişler ve 4 haftada dramatik yanıt görmüşlerdir. Gaig ve ark. tiroid otoimmünitesi tespit edilen 18 kronik ürtikerli hastaya 3 ay süreyle levotiroksin tedavisi vermişler ve 15 hastada iyi, 2 hastada kısmi yanıt elde etmişlerdir. On altı hastanın 14'ünde tiroid otoantikorlarında azalma görülmüştür (Monge et al 2007). Bu çalışmalardan hareketle son yıllarda standart tedaviye yanıt vermeyen tiroid otoimmünitesi saptanmış hastalara levotiroksin verilmesi önerilmektedir (Ulaş 2005).

Tiroid otoantikorlarının KSÜ hastalarında bakılması, hastalığı şiddetli seyredecek grubun önceden tespiti ve hasta bazlı tedavi planında yararlı olabilir. Ayrıca tiroid otoimmünitesinin olduğu konvansiyonel tedaviye dirençli KSÜ hastalarında levotiroksin tedavisi denenebilir.

Tiroid hastalıklarına ek olarak diğer otoimmün hastalıklar ve KSÜ arasındaki muhtemel ilişki değerlendirilmiştir. Contino-Cohen ve ark. (2014) KSÜ hastalarının %12,5'inde bir, %2,1'inde iki, %0,01'inde ise KSÜ'e ek olarak üç otoimmün hastalık tespit etmişlerdir.



ANA, hücre nükleusundaki uygun antijenlere karşı gelişen ve birçok romatolojik hastalıkta tespit edilen nonspesifik bir otoantikordur. Yıllardır otoimmün hastalıkların taramasında kullanılmaktadır. Ancak KSÜ ile ilişkisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bu konu ile ilgili bildiri günümüzde az sayıda bulunmaktadır (Lyons et al 2005, Viswanathan et al 2012).

ANA pozitifliği'nin  $\geq 1/160$  titrasyonları romatolojik ve diğer otoimmün hastalıklar açısından daha anlamlı bulunurken, daha düşük titreler normal immün aktivasyonun önemli bir komponenti olabilir. ANA, altta herhangi bir romatolojik ve otoimmün hastalık bulunmaksızın, normal populasyonun yaklaşık %5-25'inde yüksek, %2,5'inde de önemli ölçüde yüksek olarak bulunabilir (Wandstrat et al 2006).

Yapılan çalışmalarda, KSÜ hastalarında ANA pozitifliği yaklaşık %16 civarında tespit edilmiştir (Viswanathan et al 2012).

Krupa, Ramnane ve Rajouria (2010) Hindistan'da yaptığı retrospektif bir kohort araştırmasında, KSÜ hastalarında ANA pozitiflik insidansı %4 olarak raporlanmıştır.

Magen ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmada 171 KSÜ hastasının %14,6 sında ANA pozitifliği elde edilmiştir. Ayrıca, ANA pozitiflik oranı OSDT pozitif grupta OSDT negatif gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırayla  $p=0,035$ ,  $p=0.001$ ).

Jirapongsananuruk ve ark. (2010) 94 KSÜ tanılı çocuk hastada yaptığı çalışmada sadece 2 hastada ANA titresi 1/160 üzerinde pozitif saptanmıştır.

Şahiner ve ark. (2011) yaptıkları araştırmada ANA i 94 KSÜ' li çocuk hastanın 13'ünde (%13,8) pozitif saptanmış olup, 1 tanesinin persistan artraljisi olduğu ve kollajen vasküler hastalıklar açısından takipte olduğu belirtilmiştir.

Viswanathan ve ark. (2012) Amerika'da yaptıkları bir çalışmada 131 KSÜ hastasının %29'unda ANA pozitifliği elde etmişlerdir. Ayrıca ANA pozitif olan grupta hastaların antihistaminik tedavilere ANA negatif gruba göre daha dirençli olduğu gösterilmiştir.

Işık ve ark. (2014) çalışmada 56 KSÜ hastasının 9'unda (%16) >1/100 ANA titresi saptanmış olup hiçbirinde romatolojik hastalık ile uyumlu öykü ve fizik muayene bulgusuna rastlanmamıştır. Bu çalışmada otoimmün tiroid hastalıkları ve ANA pozitifliği KSÜ'li hastalarda nispeten sık saptanmıştır (sırasıyla %13,7, %7).

Magen ve ark. (2015) retrospektif bir çalışmada 569 KSÜ hastasının 91'inde (%15,9) ANA pozitifliği tespit etmişlerdir. ANA pozitif KSÜ hastalarında anlamlı olarak romatolojik hastalık ve otoimmün hastalık (SLE, Sjögren sendromu, sistemik sklerozis ve overlap sendromları, hashimoto tiroiditi, graves hastalığı) insidansını ve SS-A 52, SS-A 60, SS-B otoantikorlarını daha sık bulmuşlardır. Ayrıca ANA pozitif grupta bazofil sayısında belirgin düşüklükle ( $p<0.001$ ) birlikte konvansiyonel antihistaminik tedavilerine daha az yanıt verdiklerini tespit etmişlerdir. ANA pozitif grupta tiroid otoantikorları da yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

Araştırmamızda KSÜ' li hastalarda ANA pozitifliği daha önceki çalışmalara nispeten daha yüksek oranda tespit edildi. ANA'un  $\geq 1/100$  değerlerinin pozitif kabul edilip, titre düzeylerinin belirlenememesi çalışmamızın kısıtlı yanlarından.

ANA pozitifliği tiroid otoimmüniteli KSÜ hastaların yaklaşık %79'unda pozitif saptanmıştır (Magen et al 2015). Bizim çalışmamızda en az bir tiroid otoantikoru pozitif olan 25 KSÜ hastasının 16'sında (%64) ANA pozitifliği mevcuttu.

Otoimmün tiroidit sistemik romatolojik hastalıklardan daha yaygındır. Romatologlar tarafından saptanan ANA pozitifliğinin önemli bir kısmı otoimmün tiroidit ile ilişkili olabilir (McGrogan, Seaman, Wright and de Vrie 2008).

ANA pozitifliğinin KSÜ patogenezinde rolünün ne olduğu tam olarak bilinmese de, KSÜ'de hastalık şiddeti ve konvansiyonel antihistaminik tedavisine direnç ile pozitif korelasyonu yönünde güçlü bir ilişki bulunmuştur (Viswanathan et al 2012). Bizim çalışmamızda UAS7 ANA pozitif grupta anlamlı olarak yüksek saptandı.

Tiroid otoantikorları ve ANA gibi otoimmün belirteçlerin KSÜ' de anlamlı olarak yüksek bulunması, kronik ürtikerin romatoid artrit, vitiligo, pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte sık görülmesi, bazı hastalarda antihistaminik

tedaviye direnç gösterip, siklosporin, plazmaferez ve intravenöz immünglobülin gibi tedavilerden fayda görülmesi otoantikorların ürtiker patogeneğinde major rol oynadığını düşündürmektedir (Utaş 2005, Confino-Cohen et al 2012).

KSÜ'li hastalarda periferik kanda bazopeni birçok çalışmada gösterilmiştir. Sabroe ve ark. (1998) dolaşımdaki bazofil sayılarının otoantikorlu hastalarda neredeyse yok olduğunu, otoantikor negatif hastalarda bu değerlerin normale yakın olduğunu

bildirmişlerdir. Ayrıca bazofil sayısı ile KSÜ şiddeti arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. Sistemik romatolojik hastalıkları olan hastaların bazofilleri anti-DNA ve ANA'a cevap olarak histamin salgırlar ve bu yanıt hastalığın şiddeti ile koreledir. Romatoid artritteki IgE yapısındaki siklik antisitrülinize protein (anti-CCP) bazofillerdeki FcεRI-α reseptörlerine bağlanarak bazofilleri direkt aktive edebilirler. ANA ve tiroid otoantikorları için de KSÜ etyopatogeneğinde bu mekanizmanın geçerli olup olmadığı ileri çalışmalarla araştırılabilir (Magen et al 2010).

Magen ve ark. ( 2010) yaptıkları çalışmada bazofil sayıları OSDT pozitif olanlarda, OSDT negatif olanlara ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (sırayla p=0,027, p=0,008).

Bizim araştırmamızda da Magen ve ark. çalışmaları ile uyumlu olarak hastalarda bazofil sayıları, sağlıklı kontrole göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Kandaki bazofillerin sayılması da otoantikor tarama testi için bir temel oluşturabilir (Aydın ve Yüksek Pancar 2012).

Sonuç olarak KSÜ etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış, ancak sık görülen ve yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır. Konvansiyonel ajanlar çoğu olguda hastalığı kontrol altına almakla birlikte hastaların bir kısmında hastalık daha şiddetli seyredip, konvansiyonel ajanlara direnç gösterir. D vitamini eksikliğinin, KSÜ etyolojisinde rolünün geniş çaplı çalışmalarla kanıtlanması bu hastalığın tedavisinde klinisyenlere kolaylık sağlayacaktır. Ayrıca KSÜ'in etyopatogeneğini daha iyi anlayabilmek için OSDT, tiroid otoantikorları, ANA ve bazopeni gibi otoimmün belirteçlerin varlığını göstermek önemli olsa da, asıl soru bu belirteçlerin, hastalığın şiddeti ve yönetimi ile

ilgili klinik bir öneminin olup olmadığının ortaya konulmasıdır. Araştırmamız ve başka çalışmalar gösteriyor ki, otoimmün belirteçleri pozitif olan olgularda hastalık daha şiddetli ve uzun seyredip, yaşam kalitesini daha çok bozmaktadır. Bu bağlamda otoimmün belirteçlerin bakılması, tedavide şiddetli grubu en başından belirleyip, standart basamak tedavi yaklaşımından çok hastaya yönelik tedavi protokollerine olanak sağlayacaktır.

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Bu çalışmada kronik ürtikerde D vitamini eksikliğinin hastalığın etyopatogenezindeki rolünün ve otoimmün belirteçlerin hastalığın seyrine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**MATERYAL VE METOT:** Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine 1 Ocak -31 Mart 2014 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş arası, 80 KSÜ hastasından, anamnez, sorgulama anketi, konsültasyonlar ve kan tetkikleri sonucu etyolojik bir ajan tespit edilemeyen 60 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubuna hiç ürtiker atağı geçirmemiş, sistemik bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyet olarak KSÜ grubu ile homojen, 32 sağlıklı birey alındı. Tüm hastalara OSDT uygulandı. Hastalarda ve kontrol grubunda 25(OH) vitamin D, anti-TG, anti-TPO ve ANA düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Tüm istatistikler SPSS programının 18 sürümü kullanılarak yapıldı.

**BULGULAR:** OSDT pozitif grupta, negatif gruba göre anjioödem daha sık, UAS7 anlamlı olarak daha yüksekti. Hastalığın OSDT pozitif hastalarda yaşam kalitesini daha çok bozduğu görüldü. KSÜ hastalarının tümünde <10 ng/ml D vitamini düzeyleri kontrole göre daha sık saptandı. Tiroid otoantikor ve ANA pozitiflikleri OSDT pozitif- negatif hastalar ile tüm hastalarda kontrole göre yüksekti, bazofil

sayıları ise daha düşüktü. Tiroid otoantikoru pozitif olanlarda hastalık süresi daha uzun ve UAS7 daha yüksek saptandı. ANA'u pozitif olan KSÜ hastalarında UAS7 dah yüksek bulundu. Bazofil sayıları ile DYKI arasında negatif korelasyon gözlendi.

**SONUÇ:** D vitamini eksikliğinin, KSÜ etyopatogenezinde rolünün geniş çaplı çalışmalarla kanıtlanması bu hastalığın tedavisinde klinisyenlere kolaylık sağlayacaktır. Çalışmamızda OSDT, tiroid otoantikorları, ANA ve bazopeni gibi otoimmün belirteçleri olan hastalarda hastalığın daha şiddetli ve uzun seyredip, yaşam kalitesini daha çok bozduğu görülmektedir. Bu otoimmün belirteçleri göstermek, hem etyopatogenezi daha iyi anlayabilmek, hem de tedavide şiddetli grubu en başından belirleyip, standart basamak tedavi yaklaşımından çok hasta bazlı tedaviye yönelmek açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ürtiker, D vitamini eksikliği, Tiroid stimülan antikor, Antinükleer antikor, Bazofiller

## SUMMARY

### **Vitamin D Levels and Investigation of Autoimmunity in the Chronic Urticaria**

**INTRODUCTION:** In this study, investigating the role of vitamin D deficiency in the disease etiopathogenesis and effect of autoimmune markers on the course of the disease were aimed in chronic urticaria.

**MATERIAL AND METHOD:** Sixty patients were enrolled in this study visited Sakarya University Education and Research Hospital Dermatology Clinic, between 1 January-31 March 2014 years and not be identified any etiologic agent with history, questioning survey, consultations and the results of blood tests. Thirty two healthy

subjects enrolled in control group who never had urticaria, systemic disease and use of any drug and homogeneous with CSU as sex and age. ASST was performed in all patients. Levels of 25 (OH) vitamin D, anti-TG, anti-TPO and ANA were measured in the patients and the control group by ELISA method. All statistics were performed using SPSS version 18.

**RESULTS:** Angioedema was more often and UAS7 was significantly higher in ASST positive group than negative group. Disease more impair the quality of life were seen in ASST-positive patients. All of the CSU patients' <10 ng / ml vitamin D levels were more frequently than control. Thyroid autoantibodies and ANA positivity were higher in ASST positive-negative and all patients than control, the number of basophils was lower. Duration of disease was longer and UAS7 was significantly higher in patients with positive thyroid autoantibodies. UAS7 was found higher in patients with positive ANA. Negative correlation was observed between the DLQI and basophil counts.

**CONCLUSIONS:** Consequently, To support the role of vitamin D deficiency in CSU etiopatogenesis by large studies will provide convenience to clinicians in the treatment of this disease. According to our study, disease is seen more severe, longer and more impair the quality of life in patients have autoimmune markers such as ASST, thyroid autoantibodies, ANA and bazopenia. Showing these autoimmune markers will be better for both to understand etiopatogenesis and determine severe group at the beginning and preferring to patient based treatment than standard step treatment.

**Key Words:** Urticaria, Vitamin D deficiency, Throid stimulating antibody, Antinuclear antibody, Bazophils

## KAYNAKLAR

- Abdel-Rehim AS, Sheha DS, Mohamed NA. (2014). Vitamin D level among Egyptian patients with chronic spontaneous urticaria and its relation to severity of the disease, *Egypt J Immunol*, 21(2):85-90.
- Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. (2009). Prediction and prevention of auto- immune skin disorders. *Arch Dermatol Res*, 301:57-64.
- Akoglu G, Atakan N, Cakır B, Kalayci O, Hayran M. (2012). Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res*, 304:257-262.
- Ardeniz Ö. (2008). Vitamin D ve immün sistem. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 28:198-205.
- Arıcan Ö, Kutluk R. (2005). Ürtikerde etyopatogenez. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 26(1):46-52.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. (2007). Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic consideration. *Ann Rheum Dis*, 66:1137–1142.
- Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. (2014). Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF-a among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin tes *JEADV*, 28:469–474.
- Aydın F, Yüksel Pancar E. (2012). Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics, 5(2):16-19.
- Aydoğan K, Karadoğan SK, Tunalı Ş, Sarıcaoglu H. (2012). Narrowband ultraviolet B (311 nm, TL01) phototherapy in chronic ordinary urticaria. *International Journal of Dermatology*, 51:98-103.
- Bakos N, Fekete B, Prohaszka Z, Fust G, Kalabay L. (2003). High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa Helicobacter pylori-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy*, 58:663-667.
- Barlan I, Barış S. (2012). Çocukluk çağında ürtiker ve anjiyoödem: patojenez, tanı ve tedavi. *Türk Arch Ped*, 47:235-239.

- Beltrani VS. (1996). Urticaria and anjioedema. *Dermatologic Clinics*, 14:171-198.
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. (2014). The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*, 133:1270-1277.
- Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. (2007). T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol*, 8:345–350.
- Binslev-Jensen C, Skov PS. (2010). Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a Case report. *Allergy*, 65:138-139.
- Bischoff-Ferrari HA. (2012). Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord*, 13:71-47.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. (2004). Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. *Am J Clin Nutr*, 80:752-758.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. (2012). A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J M*, 367:40-49.
- Black A.K and Champion R.H. (1998). Urticaria. In: *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology*. Champion H, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. (eds), 6th ed, Blackwell Science Ltd, London, p.2113-2139.
- Boguniewicz M. (2008). The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*, 29(5):433-438.
- Bolognia JL, Jorizzo J, Rapini PR. (eds), (2012). *Dermatology*. Dermatoloji. Çeviren: Vatansever S, Başkan EB. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, s.261-276.
- Boonpiyat T, Pradulopongsa P, Sangasapavirya A. (2014). Vitamin D supplements improve urticaria symptoms and quality of life in chronic spontaneous urticaria patients. *Dermato-endocrinology*, e1:1-7.
- Borkar VV, Verma S, Bhalla A. (2010). Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 11(5):345-350.
- Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. (2008). Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.*, 59(5):752-757..



- Boyce JA. (2006). Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.*,117(6):1415-1418.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. (2000). *Dermatology*. 2nd ed, Springer, Berlin, p.431-456.
- Burova GP, Mallet AI, Greaves MW. (1998). Is H.pylori a cause of chronic urticaria? *Br J Dermatol*, 139:42.
- Bülbül Başkan E. (2012). Kronik idiyopatik ürtikerde tanısal yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 5(2):1-10.
- Calzavara-Pinton P, Zane C, Rossi M, Sala R, Venturini M. (2012). Narrowband ultraviolet B phototherapy is a suitable treatment option for solar urticaria. *Am Acad Dermatol.*, 67(1):e5-9.
- Camargo CA Jr, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. (2007). Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*, 120(1):131-136.
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Lieberman P, Wood RA. (2006). Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*, 134:1129–1140.
- Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N, Kurtulmus N, Uras AR. (2006). Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol*, 16:402–405.
- Cebeci F, Topçu E, Onsun N, Kurtulmuş N, Uras A. (2004).Autoimmune tyroidit with chronic idiopathic urticaria. *Turkderm* 2004; 38: 264-267.
- Champion R.H. (1988). Urticaria: Then and now. *Br J Dermatol*, 119:427- 436.
- Chandrashekar L, Rajappa M, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Arumugam B. (2014). 25-Hydroxy vitamin D levels in chronic urticaria and its correlation with disease severity from a tertiary care centre in South India. *Clin Chem Lab Med.*,52(6):e115-118.
- Charlesworth EN. (1996). Urticaria and anjioedema: a Clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 76:484-489.
- Chen Z, Tato CM, Muul L Laurence A, O'Shea JJ. (2007). Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis Rheum*, 56(9):2936–2946.
- Church M, Lichtenstein LM, Simon H-U. (2001). Effector cells of allergy. In: *Allergy*. Holgate ST, Church MK, Lichstein LM. (eds), 2nd ed., Mosby, London, p.303-324.

- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. (2012). Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*, 129:1307–1313.
- Correale J, YsraelitMC, Gaitan MI. (2009). Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 132:1146-1160.
- Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. (2007). Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 7:59-64.
- Demirçay Z, Gürbüz O. (1999). Kronik otoimmün ürtiker. *Türkderm*, 33:190-193
- Dibbern DA, Dreskin SC. (2004). Urticaria and angioedema: an Overview. *Immunol Allergy Clin N Am*, 24:141-162.
- Dice JP. (2004). Physical Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*, 24:225-246.34.
- Ga Doğan B, Karabudak Ö. (2007). Gebelik ve Laktasyonda Dermatolojik ilaç Kullanımı. *Türkderm*, 41(Özel Sayı1): 8-12
- Dos Santos J, Azor M, Nojima V, Lourenço FD, Prearo E, Maruta CW, Rivitti EA, da Silva Duarte AJ, Sato MN. (2008). Increased circulating proinflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *Int Immunopharmacol*, 8:1433–1440.
- Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. (2005). *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 5:408-412.
- Ducroix JP, Outurquin S, Benabes JB, Gras U, Chaby G, Strunski V, Salle U, Smail A, Lok C, Andrejak M. (2004). Anjioedema and anjiotensin converting enzyme inhibitors a report of 19 cases. *Rev Med Interne*, 25:501-506.
- Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ. (2006). Flow-assisted allergy diagnosis: Current applications and future perspectives. *Allergy*, 61:1028-2039.
- Erdem T. (2014). Ürtikerli Hastaya Yaklaşım .*Turk J Dermatol*, 3:178-82
- Erdem T.(2014). Omalizumab. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 7:102-107
- Ersoy Evans S. (2010). Yorum: D viatmin ve otoimmünite Arada bir ilişki var mı? *J am Acad Dermatol*, 7(3): 156-158.
- Feinberg JH, Toner CB. (2008). Succesful treatment of disabling cholinergic urticaria. *Mill Med*,173:217-220

- Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. (1999). Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 104:169-172.
- Ferrer M, Sastre J, Jáuregui I. (2011). Effect of Antihistamine Up-Dosing in Chronic Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 21:34-39
- Fidan F, Alkan BM, Tosun A. (2014). Çağın pandemisi: D Vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 20: 71-74.
- Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. (1998) Anti-FcεRIα autoantibodies in autoimmune disorders identification of a structure function relationship. *J Clin Invest*, 101:243-251.
- Fiebiger E1, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschläger M, Kinet JP, Stingl G. (1995). Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest.*, 96(6):2606-2612.
- Frezzolini A, Provini A, Teofoli P, Pomponi D, De Pita O. (2006). Serum-induced basophil CD63 expression by means of trico- lour cytometric method for the in vitro diagnosis of chronic urticaria. *Allergy*, 61(9):1071-1077.
- Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. (2005). The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy*, 60:256-258
- Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. (2002). Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo- controlled double blind study. *Allergol Immunopathol*, 30:255-258.
- Gangemi S, Saitta S, Lombardo G, Patafi M, Benvenga S. (2009). Serum thyroid autoantibodies in patients with idiopathic either acute or chronic urticaria. *J Endocrinol Invest*, 32:107-110.
- Gauzzi MC, Purificato C, Donato K, Jin Y, Wang L, Daniel KC, Maghazachi AA, Belardelli F, Adorini L, Gessani S. (2005). Suppressive effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and chemotaxis. *J Immunol*, 174:270-276.
- Goetz DW. (2011). Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *W V Med J*, 107(1):14-20
- Grattan CEH. (2003). Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol*, 28:123-127.
- Grattan CEH. (2004a). Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am*, 24:163-181.

- Grattan CEH. (2004b). The urticaria spectrum. Recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 217–221.
- Grattan CEH, Dawn G, Gibbs S, and Francis DM. (2003). Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: Diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy*, 33:337–341.
- Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. (1991) Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clinical and Experimental Allergy*, 21:695-704.
- Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP. (1992). Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet*, 339:1078-1080.
- Grattan CEH, Humphres F. (2007). Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol*, 157:116-1123.
- Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. (2002). Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*, 46:645-657.
- Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC. (1986). A Serological mediator in chronic idiopathic urticaria: a Clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol*, 114:583-590.
- Greaves MW. (1995). Chronic urticaria. *New England Journal of Medicine*, 332:1967-1772.
- Greaves MW. (2000a). The Immunopharmacology of skin inflammation: the future is already here!. *British Journal of Dermatology*, 143:47-52.
- Greaves MW. (2000b). Chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105:664-672.
- Greaves MW. (2002). Autoimmune urticaria. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 23:171-183.
- Greaves MW. (2003). Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 3(5):363-368.
- Greaves MW. (2014). Pathology and classification of urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*, 34(1):1-9
- Grzanka A, Machura E, Mazur B, Misiolek M, Jochem J, Kasperski J, Kasperska-Zajac A. (2014). Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Inflamm (Lond)*, 11(1):2.

- Grundman SA, Kiefer S, Luger TA, Brehler R. (2011). Delayed pressure urticaria- dapson heading for first line therapy? *J Dtsch Dermatol Ges*, 9:908-912.
- Grundaman SA, Stander S, Luger TA, Beissert S. (2008). Antihistamine combination treatment of solar urticaria. *Br J Dermatol*, 158:440-442.
- Gülec M, Kartal O, Caliskaner AZ, Yazici M, Yaman H, Ozturk S, Sener O. (2011). Chronic urticaria in patients with autoimmune thyroiditis: significance of severity of thyroid gland inflammation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*, 77: 477-482.
- Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. (2008). Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy.*, 63(11):1563-1565.
- Hardin JA. (2005). Dendritic cells: potential triggers of autoimmunity and targets for therapy. *Ann Rheum Dis*, 64(Suppl 4):iv86–90.
- Harel M, Shoenfeld Y. Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? (2006). *Ann NY Acad Sci*, 1069:322–345.
- Harmaneri Y, Doğan B, Taşkan MO, Öz M. (2000). Otolog serum deri testi: Kronik idiopatik ürtikerli hastalardap prevalans çalışması. *Türkderm*, 34:93-94.
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. (2005). Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*, 6:1123–1132.
- Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. (2006). Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol*, 18:349–356.
- Hata TR, Kotol P, Jackson M, Nguyen M, Paik A, Udall D, Kanada K, Yamasaki K, Alexandrescu D, Gallo RL. (2008). Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol.*, 122(4):829-831.
- Henderson LR, Fleischer BA, Feldman RS. (2000). Allergists and dermatologists have far more expertise in caring for patients with urticaria than other specialists. *J Am Acad Dermatol*, 43:1084-109.
- Helming L, Bose J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, Probst-Kepper M, Balling R, Lengeling A. (2005). 1alpha,25- Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*, 106:4351–4358.
- Hendy GN, Hruska KA, Mathew S, Goltzman D. (2006). New insights into mineral and skeletal regulation by active forms of vitamin D. *Kidney Int*, 69:218–223.

- Heymann W. (1999). Chronic urticaria and anjioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol*, 40:229-232.
- Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. (1993). Autoantibodies against the high- affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urtivaria. *N Engl J Med*, 328(22):1599-1604
- Hossein-nezhad A, Holick MF. (2013). Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*, 88:720- 755.
- Hollander SM, Joo SS, Wedner HJ. (2011). Factors that predict the success of cyclosporine treatment for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 107:523-528.
- Işık S, Arıkan Ayyıldız Z, Çağlayan Sözmen Ş, Fıncı F, Uysal P, Karaman Ö, Uzun N. (2004). Kronik ürtikerli olgularımızın etyolojik değerlendirmesi. *Turkderm*, 48: 13-16.
- İşçimen A, Göksüğü N. (2002). Ürtiker ve anjioödem etyoloji ve patogenezi. *Dermatose*, 1:43-51.
- Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. (2010). Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol*, 21(3):508-514.
- Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gil- keson GS. (2006). Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 5:114-117.
- Kaplan AP. 1993). Urticaria and anjioedema. In: *Allergy Principles and Practice*. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson EF Jr, Yunginger JW, Buse W. (eds), 4th ed., Mosby Yearbook Inc, p.1553-1580.
- Kaplan AP. (2002). Clinical practice: chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*; 346: 175-9.
- Kaplan AP. (2004). Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 114(3): 465-474.
- Kaplan AP. (2012) Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*, 4:326-331.
- Kaplan AP. (2012) Urticaria and Angioedema. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. (eds) 8th ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, chapter 38.
- Karadağ AS, Bilgili SG, Çalka Ö, Akdeniz N, Özko HU, Aktar S. (2011). Akut ürtikerli yatan hastaların klinik olarak değerlendirilmesi. *Türkderm*, 45:179-183.
- Karakök Güngör H. Akyok A.(2014). Kronik ürtiker patogenezi. *Turk J Dermatol* 2014; 8: 223-226

- Kaya Tİ, Akyol A. (1999). Ürtiker patogenezi: Kronik idiyopatik ürtiker patogenezi konusundaki gelişmeler. *T Klin Dermatol*, 9:41-50.
- Kessel A, Toubi E. (2010). Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the Option for long-term therapy. *Allergy*, 65:1478-1482.
- Khafagy NH, Salem SA, Ghaly EG. (2013). Comparative study of systemic psoralen and ultraviolet A and narrowband ultraviolet B in treatment of chronic urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 29:12-17.
- Kılıç G, Güler N, Tamay Z. (2009). Alerjinin bilinmez sorununa tanısal yaklaşım: Kronik ürtiker ve anjioödem. *Çocuk Dergisi*, 9(2):68-75
- Kılıçturgay K. (2000). İmmunoloji. 1. Baskı., Bursa, s.265-281.
- Kocatürk E, Aktaş S, Türkoğlu Z, Kavala M, Zindancı I, Koc M, Can B, Südoğan S. (2012). 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*, 23:465-71.
- Kosnik M, Subic T. (2011). Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Respiratory Medicine*, 105:84-88
- Kozel MMA, Moein MC, Mekkes JR, Meinardi MM, Bossuyt PM, Bos JD. (2002). Evaluation of a clinical guideline for the diagnoses of physical and chronic urticaria and angioedema. *Acta Derm Venereol*, 10:220-225.
- Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. (2002). Diagnostisch beleid bij, patienten met chronische urticaria. *Ned Tijdschr DermVener Venereol*, 10:220-225.
- Krause K, Ardelean E, Kessler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Worm M, Zuberbier T, Maurer M. (2010). Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*, 65(11):1494-1495.
- Krupa Shankar DS, Ramnane M, Rajouria EA. (2010). Etiological approach to chronic urticaria. *Indian J Dermatol*, 55:33-38.
- Lanigan SW, Short P, Moul P. (1987). The association of chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol*, 12:335-338.
- Leznoff A, Josse RG, Denburge J, Dolovich J. (1983). Association of chronic urticaria and anjioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*, 119:636-640.

- Leznoff A, Sussman GL. (1989). Syndrome of idiopathic chronic urticaria and anjioedema with thyroid autoimmunity: in a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 84:66-71.
- Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. (2006). Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of anti- microbial peptides. *J Exp Med*, 203:2271–2279.
- Lips P. (2006). Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*, 92:4–8.
- Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH. (2005). Effective use of autoanti- body tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann NY Acad Sci*, 1050:217–228.
- Magen E, Waitman DA, Dickstein Y, Davidovich V, Kahan NR. (2015). Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc.*, 36(2):138-144.
- Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. (2007). Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol.*, 119(3):752-754.
- Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. (2010). Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a Prospective trial. *Allergy.*, 65(1):78-83.
- Malmros H. (1946). Auto serumtest (AST). *Nordisk Med*, 29:150-151.
- Mangan PR, Harrington LE, O’Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. (2006). Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*, 441:231–234.
- Masuoka E, Fukunaga A, Kishigami K, Jimbo H, Nishioka M, Uchimura Y, Taguchi K, Ohgou N, Nishigori C. (2012). Successful and long-lasting treatment of solar urticaria with ultraviolet A rush hardening therapy. *Br J Dermatol*, 167(1):198-201.
- Mathelier-Fusade P, Vermeulon C, Leynodier F. (2001). Vibratory anjioedema. *Ann Dermatol Venereol*, 128:750-752.
- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Ruëff F, Schäkel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, Staubach P. (2011). Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*, 128(1):202-209.



- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CEH, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T. (2011). Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*, 66:317–330.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. (2013). Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*, 368(10):924-935.
- Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. (2013). Revision to the international guidelines on diagnosis and therapy on chronic urticaria, *Journal of the German Society of Dermatology*, 1110:971-977.
- Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Zuberbier T, Maurer M. (2011). Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*, 154(2):177-180.
- Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. (2008). Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*, 63(2):247-249.
- McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, and de Vries CS. (2008). The incidence of autoimmune thyroid disease: A systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69:687–696.
- Monge C, Demarco P, Burman KD, Wartofsky L. (2007). Autoimmune thyroid disease and chronic urticaria. *Clin Endocrinol*, 67(3):473-475.
- Mora JR, Iwata M, von Adrian UH. (2008). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take center stage. *Nat Rev Immunol*, 8:685-698.
- Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. (2009). A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 103:496–501.
- Nam YH, Kim JH, Jin HJ, Hwang EK, Shin YS, Ye YM, Park HS. (2012). Effects of Omalizumab Treatment in Patients With Refractory Chronic Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*, 4:357-361.
- .Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, Vacca A. (2006). Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.*, 155(6):1279-1282.

- Nettis E, Pannofino A, Aprile CD, Ferrannini A, Tursi A. (2003). Clinical and laboratory investigations: Clinical and etiological aspects in urticaria and anjioedema. *British Journal of Dermatology*, 148:501-506.
- Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, Winkelmann RK, Greaves MW, Barr RM. (1996). Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *Journal of Investigative Dermatology*, 106:1001-1006.
- Odom RB, James WD, Berger TG. (2000). *Andrews' Disease of the Skin: Clinical Dermatology*. 9th ed, WB Saunders Company, Philadelphia, s.160-171.
- O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, Francis DM, Kermani F, Niimi N, Barlow RJ, Winkelmann RK, Greaves MW. (1998). Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *British Journal of Dermatology*, 138:101-106.
- O'Donnell BF, Swana GT, Kobza Black A, Greaves MW. (1995). Organ and sonorgan specific autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol*, 133 (suppl 145):42.
- Omereod AD. (1994) Urticaria, recognition, cause and treatment. *Drugs*, 48:717-730.
- Ortonne JP. Urticaria and its subtypes: The role of second-generation antihistamines. *European Journal of Internal Medicine* 2012;23:26-30.
- Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. (2008) The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, 28:454-467.
- Önder M, Taşkapan O. (2008). Ürtiker ve Serum Hastalığı. İçinde: *Dermatoloji*. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. (eds), 3 baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, s.265-268.
- Öztürkcan S, Ermertcan A, Eser E, Şahin MT. (2006). Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol*, 45:1300-1307
- Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianean NG, Tiblalex D, Theoharides TC. (2005). Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol.*, 125(5):952-955.
- Park H, Kim HS, Yoo DS, Kim JW, Kim CW, Kim SS, Hwang JI, Lee JY, Choi YJ. (2011). Aquagenic urticaria: a report of two cases. *Ann Dermatol.*, 23(Suppl 3):S371-S374.
- Patrino C, Ayala F, Cimmino G, Mordente I, Balato N. (2009). Vibratory angioedema in a saxophonist. *Dermatitis.*, 20(6):346-347.

- Pearce SHS, Cheetham TD. (2010). Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 340:b5664.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M. (2013). Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.*, 12(10):976-989.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA. (2007). BSAIC guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clinical and Experimental Allergy* 37:631-650.
- Rass P, Pakozdi A, Lakatos P, Zilahi E, Sipka S, Szegedi G, Szekanecz Z. (2006). Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int*, 26:964-971.
- Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. (eds), (2003). Basic Pathology. Temel Patoloji. 7th ed. Çeviren: Tulunay Ö. Güneş Kitapevi, Ankara, s.103-164.
- Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. (2014) Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a Randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 112(4):376-382..
- Rumbyrt JS, Katz JL, Schocket AL. (1995). Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.*,96:901-905.
- Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, Black AK, Stingl G, Greaves MW, Barr RM. (2002). Classification of anti- FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idio- pathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*, 110:492-499.
- Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. (1998). Anti- Fc(epsilon)RI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 102(4 Pt 1):651-658.
- Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A. (1999). The autologous serum skin test: a Screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology*, 140:446-452.
- Sabroe RA, Greaves MW. (1997). The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol*, 133:1003-1008.

- Sabroe RA, Greaves MV. (2006). Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol*, 154(5):813-819
- Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. (1999). Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*, 40:443-450.
- Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, Sekerel BE. (2011). Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*, 156:224-230.
- Saini S. (2014). Chronic urticaria: Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history. [Electronic Journal], [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, Spector S, Maurer M. (2011). A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 128(3):567-573.
- Schafer T, Ring J. (1993). Epidemiology of urticaria. *Monogr Allergy*, 31:49-60
- Schocket A. (2006). Chronic urticaria: Pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc*, 27(2):90-95
- Schwartz LB. (1991). Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol*, 25:190-204
- Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. (2010). Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 10(4):362-369.
- Shedden C, Highet AS. (2006). Delayed pressure urticaria controlled by tranexamic acid. *Clin Exp Dermatol*, 31:295-296.
- Siddique N, Pereira BN, Hasan AS. (2004). Hepatitis C and urticaria: cause and effect? *Allergy*, 59:668.
- Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. (2008). High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*, 123(3):672-679.
- Sindher SB, Jariwala S, Gilbert J, Rosenstreich D. (2012). Resolution of chronic urticaria coincident with vitamin D supplementation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 109(5):359-360.

- Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. (1995). Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 96:360-364.
- Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. (2008). Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14:1220-1224.
- Soter NA.(1996). Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol*, 25:146-154.
- Soter AN. (2003). Antihistamines. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. (eds), 6th ed., McGraw-Hill New York, p.2420-2426.
- Soter AN, Kaplan AP. (2003). Urticaria and angioedema. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. (eds), 6th ed, McGraw-Hill, New York, p.1129-1143.
- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT. (1998). Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.*, 83:1121-1127.
- Stockinger B. (2007) Th17 cells: an orphan with influence 4. *Immunol Cell Biol*, 85:83-84.
- Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. (2010). Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 181(7):699-704
- Szegedi A, Irinyi B, Gal M, Hunyadi J, Dankó K, Kiss E, Sipka S, Szegedi G, Gyimesi E. (2006). Significant correlation between the CD63 assay and the histamine release assay in chronic urticaria. *Br J Dermatol*, 155:67-75.
- Taşkapan O. (2006). Akut ürtiker ve anjiödem. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*, 2(3):1-5
- Taşkapan O, Kutlu A, Karabudak O. (2008). Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clinical and experimental dermatology*, 33:754-758.
- Taşkapan O. (2013). Ürtiker ve anjiödem tedavisi. İçinde: *Dermatolojide Tedavi*. Memişoğlu H. (ed). 1.baskı, Armoni Nuans Sanatlar ve İletişim Hizmetleri, İstanbul, s.69-78
- Thien R, Baier K, Pietschmann P, Peterlik M, Willheim M. (2005). Interactions of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 with IL-12 and IL-4 on cytokine expression of human T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*, 116:683-689.

- Thorp WA, Goldner W, Meza J, Poole JA. (2010). Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 126(2):413-414.
- Toda S, Takahagi S, Hide M. (2011). Six cases of antihistamine- resistant dermatographic urticariaa treated with oral ciclosporin. *Allergol Int,* 60:447-550.
- Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinét JP, Kaplan AP. (1997). Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. , *J Allergy Clin Immunol.*, 99(4):461-465.
- Topal İO, Duman H, Güngör Ş, Ülkümen PK, Durmuşcan M, Topal Y. (2014). Ürtikerli hastalarda tiroid otoimmunitésinin araştırılması. *Tip Araştırmaları Dergisi,* 12(3):103-107.
- Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. (2004). Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy,* 59: 869-873.
- Trojan TD, Khan DA. (2012). Calcineurin inhibitors in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol,* 12:412-420.
- Türktaş I, Gökcora N, Demirsoy S, Çakır N, Onala E. (1997). The association of chronic urticaria and angiedema with autoimmune thyroides (report). *Int J Dermatol,* 36:187-190.
- Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. (2012). Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci,* 2:12-15.
- Utaş S. (2005). Kronik Ürtiker Etyopatogenezi ve Tedavi Yaklaşımları. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci,* 1(6):22-27.
- Ujiie H, Shimizu T, Natsuga K, Arita K, Tomizawa K, Shimizu H. (2006). Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines. *Clin Exp Dermatol.*, 31(4):588-589.
- Wacker M, Holick MF. (2013). Vitamin D-Effects on Skeletal and Extrasketal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients,* 5:111-114.
- Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, Devillez RL. (2010). Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol,* 125:490-491.
- Wandstrat AE, Carr-Johnson F, Branch V, Gray H, Fairhurst AM, Reimold A, Karp D, Wakeland EK, Olsen NJ. (2006). Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.*, 27(3):153-60.

- Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp E. (2009). Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol*,5:10.
- Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, Basham B, Smith K, Chen T, Morel F, Lecron JC, Kastelein RA, Cua DJ, McClanahan TK, Bowman EP, de Waal Malefyt R. (2007). Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*, 8: 950–957.
- Wjst M. (2006). The vitamin D slant on allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 17:477-843.
- Van Etten E, Mathieu C. (2005). Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*,97:93-101.
- Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, Reznik Y, Leroy D. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology.*, 208(2):98-103.
- Viswanathan RK, Biagtan MJ, and Mathur SK. (2012).The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 108:337–341.
- Vonakis BM, Saini SS. (2008). New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol*, 20: 709-716.
- Yasnowsky KM, Dreskin SC, Efaw B, Schoen D, Vedanthan PK, Alam R, Harbeck RJ. (2006). Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression. *J Allergy Clin Immunol.*, 117(6):1430-1434.
- Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. (2002). TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol.*, 109(4):694-700.
- Zipitis CS, Akobeng AK. (2008). Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, 93:512-517.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, Grattan CE, Kapp A, Maurer M, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, Wedi B; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization (EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO). (2009). Guideline: Management of urticaria. *Allergy*. 64(10):1427-1443

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization (The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO). (2014). Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 69(7):868-887

## ÖZGEÇMİŞ

### **I- Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: Nurcan Metin

Doğum yeri ve tarihi: Kayseri, 26.06.1984

Uyruğu: T.C. vatandaşı

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi  
Dermatoloji Polikliniği, Korucuk/SAKARYA 0507 5806255

Yabancı dili: İngilizce

### **II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)**

2002-2008: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

1998-2001: Kayseri Sümer Lisesi

### **III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)**

2008: Pratisyen Dr.

2011: Arş. Gör. Dr.

### **IV- Mesleki Deneyimi**

Erzurum Karaçoban Devlet Hastanesi ve Bitlis Devlet Hastanesi: Pratisyen

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi: Arş. Gör.

### **V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

Türk Dermatoloji Derneği

### **VI- Bilimsel İlgi Alanları**



## YAYIN LİSTESİ

1. Erdem T, Metin N. Rozasea. Dermatoz 2012 ; 3(1) : 19-26.
2. Metin N., Yalçın G., Karakeçe E., Yıldız M., Erdem T. Sakarya' da Kutanöz Leishmaniasis: Olgu sunumu 4. Ulusal Dermatoloji Kongresi 09-13 ekim 2012 Gaziantep
3. Yıldız M., Sevimli Dikicier B., Metin N., Erdem M.T., Dikicier E., Kahyaoğlu Z. İlk Bulgusu Kutanöz Nodül Olan Akciğer Adenokarsinoma Olgusu. 24. Ulusal Dermatoloji Kongresi 09-13 ekim 2012 Gaziantep
4. Yıldız M., Sevimli Dikicier B., Metin N., Erdem M.T., Kahyaoğlu Z. Erişkin Dönem ILVEN Olgusu. 24. Ulusal Dermatoloji Kongresi 09-13 ekim 2012 Gaziantep
5. Sevimli Dikicier B., Kılıç B., Metin N. Periorbital Anjioödem Kliniği İle Ortaya Çıkan Bir Vena Cava Superior Olgusu. 24. Ulusal Dermatoloji Kongresi 09-13 ekim 2012 Gaziantep
6. Erdem T., Sevimli Dikicier B., Kılıç B., Metin N. A Case of irritant contact dermatitis caused by tea tree oil. 22nd EADV congress" Dematovenerology in a Changing World.2-6 oct. 2013. İstanbul
7. Kilic B., Metin N., Erdem M.T. Angioedema- urticaria due to oral acitretin, a case report22nd EADV congress" Dematovenerology in a Changing World. 2-6 oct. 2013. İstanbul
8. Kılıç B., Erdem M.T., Erol A., Metin N., Karayılan S. Büllöz Dermatitisi Artefakta. Otoimmün Büllöz Hastalıklar Güz Toplantıları 12-15 Eylül 2013 Trabzon
9. Metin N., Çetiner T., Erdem M.T. Piebaldizm Olgu Sunumu. 21. Prof. Dr. A. Lütfütat Sempozyumu 13-17 Kasım 2013 Ankara
10. Metin N., Yıldız M., Erdem M.T., Erdem Ş. Morfea ve Büllöz Liken Skleroatrofikans Birlikteliği: Olgu Sunumu 21. Prof. Dr. A. Lütfütat Sempozyumu 13-17 Kasım 2013 Ankara

**11.** Metin N., Yalçın G., Karakeçe E., Yıldız M., Erdem T. Periorbital Yerleşimli Kutanöz Layşmanyazisin İntralezyonel Meglumin Antimonat ve Azitromisin ile Başarılı Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2013;23(3):84-87.

**13.** Yıldız M., Sevimli Dikicier B., Metin N., Erdem M.T., Dikicier E., Kahyaoglu Z İlk Bulgusu Kutanöz Nodül Olan Akciğer Adenokarsinoma Olgusu. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2013;23(2):66-68.

**14.** Yıldız M., Sevimli Dikicier B., Metin N., Erdem M.T., Erişkin Dönem Başlangıçlı İnflamatuvar Lineer Verrüköz Epidermal Nevüs (ILVEN): Olgu Sunumu. *Turk J Dermatol* 2014;1:45-47.