

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

**KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKERDE OTOLOG SERUM DERİ TESTİ
POZİTİFLİĞİ İLE TİROİD OTOANTİKORLARI VE SERUM C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nalan ÖRTÜCÜ ŞEN

Samsun-2014

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

**KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKERDE OTOLOG SERUM DERİ TESTİ
POZİTİFLİĞİ İLE TİROİD OTOANTİKORLARI VE SERUM C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nalan ÖRTÜCÜ ŞEN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet Yaşar TURANLI

Samsun-2014

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleŐtirilebilmesi için desteklerini esirgemeyen tez danıőmanım Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Yaşar TURANLI ve Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine, araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tıp ve uzmanlık tahsilim boyunca sabır ve desteğini esirgemeyen, her zorlukta yanımda olan aileme, eőim Dr. Sedat ŞEN'e ve kızım İpek'e ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİDEKİLER	II-III
TABLO DİZİNİ	IV
ŞEKİL DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII-IX
ABSTRACT	X-XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Ürtiker	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Tanım	2
2.1.3. Epidemiyoloji	2
2.1.4. Etiyoloji	2-4
2.1.5. Ürtiker patogeneğinde yer alan hücre ve mediatörler	4
2.1.5.1. Mast hücreleri	4-6
2.1.5.2. Bazofiller	6
2.1.5.3. Mast hücre ve bazofillerin aktivasyonu	6-8
2.1.6. Kronik ürtikerin sınıflandırması	9
2.1.6.1. Fiziksel ürtiker	9-10
2.1.6.2. Ürtikeryal vaskülit	10
2.1.6.3. Ürtiker ile ilişkili hastalık ve sendromlar	11
2.2. Kronik idiyopatik ürtiker	11-12
2.3. Histopatoloji	12
2.4. Tanı	12-14
2.4.1. Otoantikorların belirlenmesi	14-15
2.4.1.1. İnvivo testler	15-16
2.4.1.2. İnvitro testler	16
2.4.1.3. Otoimmün ürtiker tanısı	16-17

	<u>SAYFA NO</u>
2.5. Tiroid otoantikorları	17-18
2.6. C-reaktif protein	18
2.7. Tedavi	19-21
2.7.1. Antihistaminikler	21-22
2.7.2. Kortikosteroidler	22
2.7.3. Lökotrien antagonistleri	22
2.7.4. Anti inflamatuvar ilaçlar	22
2.7.5. İmmünsüpresif tedaviler	23
2.7.6. Biyolojik ajanlar	23-24
2.7.7. İntravenöz immunglobulin	24
2.7.8. Antikoagulan tedavi	24
2.7.9. Diğer tedaviler	24-25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Otolog serum deri testinin yapılışı	26-27
3.2. Kronik ürtiker aktivitesinin belirlenmesi	27-28
3.3. İstatistiksel analiz	28
4. BULGULAR	29-33
5. TARTIŞMA	34-39
6. SONUÇ	40-41
7. KAYNAKLAR	42-53

TABLO DİZİNİ

		<u>SAYFA NO</u>
Tablo 1	Kronik ürtikerin etiyolojisi	3
Tablo 2	Ürtikeryal lezyonların patolojik mekanizmaları	8
Tablo 3	Fiziksel ürtiker tipleri ve tetikleyici faktörler	10
Tablo 4	Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi	28
Tablo 5	Cinsiyet ve yaş değerleri	29
Tablo 6	Cinsiyete göre otolog serum deri testi, C reaktif protein, tiroid otoantikorlarının değerlendirilmesi	30
Tablo 7	Anjioödem ile otolog serum deri testi ilişkisi	31
Tablo 8	Otolog serum deri testi ile tiroid otoantikorları ilişkisi	31
Tablo 9	C reaktif protein ile otolog serum deri testi ilişkisi	31
Tablo 10	C reaktif proteinin anjioödem ve ürtiker aktivite skoru ile ilişkisi	32
Tablo 11	Tiroid otoantikorları ile anjioödem, C reaktif protein ve ürtiker aktivite skoru ilişkisi	33

ŒEKİL DİZİNİ

		<u>SAYFA NO</u>
Œekil 1	Mast hücre degranülasyon uyarınları	7
Œekil 2	Kronik ürtiker tedavi basamakları	20
Œekil 3	Pozitif otolog serum deri testi	27
Œekil 4	Otolog serum deri testi ile ürtiker aktivite skoru iliŒkisi	32

KISALTMALAR

KÜ	Kronik ürtiker
KİÜ	Kronik idiyopatik ürtiker
OSDT	Otolog serum deri testi
CRP	C-reaktif protein
ÜAS	Ürtiker aktivite skoru
Anti-TG	Anti tiroglobulin
Anti-TPO	Anti tiroidperoksidaz
FÜ	Fiziksel ürtiker
HLA	Human lökosit antijeni
Ig	İmmunglobulin
PG	Prostaglandin
LT	Lökotrien
PAF	Platelet aktive edici faktör
IL	İnterlökin
TNF-alfa	Tümör nekrozis faktör alfa
FcεRI	Yüksek afiniteli immunglobulin E reseptörü
NSAİİ	Non steroidal anti inflamatuvar ilaç
ACE	Anjiotensin konverting enzim
KOÜ	Kronik otoimmün ürtiker
CD	Diferansiasyon grubu
C	Kompleman
ESR	Eritrosit sedimantasyon hızı
ELİSA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
COX	Siklooksijenaz
AH	Antihistaminik
IVIG	İntravenöz immunglobulin
sT3	Serbest triiyodotironin
sT4	Serbest tiroksin
TSH	Tiroid stimulan hormon

ÖZET

Örtücü Şen N. Kronik idiyopatik ürtikerde otolog serum deri testi pozitifliği ile tiroid otoantikörleri ve serum C-reaktif protein düzeyinin değerlendirilmesi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Samsun 2014.

Amaç: Kronik Ürtiker (KÜ) etiyolojisi ve patogenezi hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Buna rağmen hastaların bir kısmında kesin olarak saptanmış bir neden ve mekanizma halen bulunamamıştır. Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) olarak tanımlanan bu grup hastalarda etiyoloji ve patogeneze yönelik olarak araştırmalar önemlidir. Bu çalışmada otolog serum deri testinin (OSDT) KİÜ tanısındaki yeri, bu hastalardaki serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve tiroid otoantikörlerinin sıklığı ve bunların tanıya yardımcı testler olup olamayacağı hakkındaki bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Mayıs 2013-Kasım 2013 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve KİÜ tanısı alan, yaşları 18 ile 65 arasında değişen 61 hasta alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, anjioödem varlığı sorgulanarak kayıt edildi. Hastalık şiddeti ürtiker aktivite skoru (ÜAS) kullanılarak belirlendi. Çalışmaya alınan hasta grubuna tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan hormon), antitiroglobulin antikor (anti-TG), antitiroidperoksidaz antikor (anti-TPO) tetkikleri yapıldı. Eş zamanlı olarak serum CRP düzeyi bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 61 hastanın 17'si erkek, 44'ü kadındı. Kadın ve erkek hasta grupları arasında serum CRP yüksekliği, anjioödem varlığı, OSDT sonucu ve tiroid otoantikör yüksekliği açısından fark saptanmadı.

Hastaların %42,6'sında OSDT pozitif bulundu. OSDT pozitif ve negatif olan hasta grupları karşılaştırıldığında hastalık süresi ve anjioödem varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. OSDT pozitif olan hasta grubunun %69,2'sinde ÜAS orta-şiddetli, %30,8'inde ÜAS hafif olarak bulundu. OSDT pozitif olan hastalarda hastalık şiddeti, OSDT negatif olan hastalara göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,013).

Hastaların %19,7'sinde anti-TPO yüksekliği, %21,3'ünde anti-TG yüksekliği saptandı. En az bir tiroid otoantikoru yüksek olma oranı % 26,2 idi. Tiroid otoantikoru yüksek olan hastaların, bir hasta dışında hepsi normal tiroid hormon düzeylerine sahipti. Anti-TG ve anti-TPO antikor sonucu yüksek olan hastaların OSDT pozitiflik oranları (%92,3,%83,3) yüksekti. Anti-TPO ve anti-TG sonucu yüksek olan hastalarda ÜAS'un şiddetli-orta olma oranı (%83,3,%84,6) yüksek bulunurken, ÜAS'un hafif olma oranı (%16,7,%15,4) düşük bulundu. Tiroid otoantikoru yüksekliği ile OSDT pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (anti-TPO için $p=0,002$, anti-TG için $p<0,001$). Ayrıca tiroid otoantikoru ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlıydı (anti-TPO için $p=0,022$, anti-TG için $p=0,011$).

Serum CRP düzeyi normal ve yüksek olan hastalar arasında OSDT, ÜAS ve tiroid otoantikoru sonuçları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: KİÜ hastalarında OSDT pozitifliği ile tiroid otoantikoru yüksekliği ilişkili bulunmuştur. Bu durum otoimmunityi desteklemektedir. OSDT pozitif olan hastalarda ÜAS, test negatif olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca tiroid otoantikoru yüksek olan hasta grubunda ürtikerin daha şiddetli seyrettiği gözlemlenmiştir. Bu durumun KÜ tanısında ve tedavi sürecinin planlanmasında faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Tiroid otoantikoru yüksekliği olan hastalarda, tiroid hormonları normal değerlerde saptanmıştır. Bu nedenle tiroid hormonları normal olsa bile tiroid otoantikorlarının bakılmasının gerekliliği ve KİÜ'de tiroid otoantikoru testlerinin rutin incelemeler içine alınmasının doğru olacağı kanaatine varılmalıdır.

KÜ'de genel olarak inflamasyon derecesi ve hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak serum CRP düzeyinin yüksek ya da normal değerleri beklenir. Ancak serum CRP düzeyini belirleyen bireysel faktörlerin etkisi ile beklenen yükseklikler görülmeyebilir ya da beklenenden daha yüksek değerler görülebilir. Serum CRP düzeyi normal değerlerde olsada, alevlenme ve remisyon dönemlerindeki serum CRP düzeyinin değişimi inflamasyon derecesini, hastalık şiddetini ve tedavi cevabını değerlendirmek için daha anlamlı olabilir. Serum CRP düzeyinin literatürdeki KÜ hastalarında olan çalışmalarda OSDT ile, bizim çalışmamızda da tiroid otoantikoru ve OSDT ile anlamlı bir ilişkisinin saptanmaması, CRP nin otoimmun/otoreaktif olaylardan bağımsız

bir parametre olduđunu, bu konuda daha geniř hasta ve kontrol grupları ile yapılacak çalıřmaların geređini dūřündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik idiyopatik őrtiker, otolog serum deri testi, tiroid otoantikoları, serum C-reaktif protein

ABSTRACT

Örtücü Şen N, Evaluation of the positivity of autologous serum skin test, thyroid autoantibodies and serum C-reactive protein level in chronic idiopathic urticaria

Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology, Samsun 2014.

Introduction: Many studies have been conducted on chronic urticaria (CU) etiology and pathogenesis. However, those studies could not arrive at a conclusion on certain reasons and mechanisms of the related patients. Research on etiology and pathogenesis in this group of patients defined as chronic idiopathic urticaria (CIU) is important. Within the context of the study, the major purpose is to analyze the place of autologous serum skin test (ASST) on the diagnosis of CIU, serum C-reactive protein (CRP) level of these patients as well as the frequency of thyroid autoantibodies and to examine the findings if those tests can assist to get a diagnosis.

Materials and Methods: 61 patients having CIU ranging in age from 18 and 65 have been taken as part of the study between May 2013-November 2013 at Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Dermatology Disease Clinic. The data on the age, sex, period of the disease and angioedema level of the patients have been recorded. The severity of the disease have been determined in terms of urticarial activity score (UAS). Thyroid function tests (free T3, free T4, thyroid stimulating hormone), anti thyroglobuline antibody (anti-TG) and anti thyroidperoxidase antibody (anti-TPO) examinations have been done on the tested patient group. Their serum CRP level has also been simultaneously checked.

Results: 17 of these patients were men whereas 44 were women. No difference has been found among those patients on serum CRP height, angioedema, ASST result and thyroid autoantibody height.

In 42,6 % of patients had ASST positive. However, no significant difference has been observed between ASST positive and negative patients in terms of the period of the disease and angioedema. 69,2 % of ASST positive patients had UAS severity at moderate-severe level, whereas 30,8 % of them had UAS severity at mild level. The

severity of the disease were higher in the ASST positive patients when compared with the ASST negative patients and this was statistically significant ($p = 0,013$).

In 19,7 % of patients had anti-TPO height whereas 21,3 % of them had anti-TG height. At least one thyroid autoantibody positivity level was 26,2 %. All of the patients except one who had high thyroid autoantibody had normal thyroid hormone levels. The patients who had high anti-TG and anti-TPO scores also had high ASST positivity ratios (92,3 %, 83,3 %). The level of being at moderate-severe skor of UAS (83,3 %, 84,6 %) have been found high in the patients having high scores of anti-TPO and anti-TG whereas the mildness of UAS were not significant (16,7 %, 15,4 %). The relation between the height of thyroid autoantibody and ASST positivity were statistically significant (for anti-TPO $p=0,002$, for anti-TG $p<0,001$). Furthermore, the relations between thyroid autoantibodies and the severity of the disease were also statistically significant (for anti-TPO $p=0,022$, for anti-TG $p=0,011$).

No statistically significant difference has been observed in terms of ASST, UAS and thyroid autoantibodies between the patients having normal and high serum CRP levels.

Conclusion: In CIU patients, the positivity of ASST and thyroid autoantibody height has been correlated. This situation supports autoimmunity. UAS was higher in patients with ASST positive when compared with the patients having negative tests. We have observed that urticaria were more severe in the patients having high thyroid autoantibodies. We, therefore, assume that this finding can be useful in the CU diagnosis and the planning of treatment process.

Thyroid hormones were normal in patients having high levels of thyroid autoantibody. Therefore, we can arrive at the conclusion that thyroid autoantibodies should be checked and thyroid autoantibody tests should be taken as a part of routine examinations in CIU even though the thyroid hormones are normal.

In CU, it is generally expected to have high CRP levels or normal values in relation with inflammation level and the severity of the disease. However, one may not observe the expected high levels or may observe higher levels than expected due to personal factors which determine CRP level. The change in serum CRP levels in the enflaming and remission periods might be more meaningful in the analysis of

inflammation level, the severity of the disease and response to the treatment even though serum CRP level are normal.

No significant relation has been observed between serum CRP level, thyroid autoantibodies and ASST. This makes us to think that serum CRP level is an independent parameter from autoimmune/autoreactive incidents and, therefore, studies involving more comprehensive patients and control groups are necessary in that regard.

Key words: Chronic idiopathic urticaria, autologous serum skin test, thyroid autoantibodies, serum C-reactive protein

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Haftada en az iki kez tekrarlayan, altı hafta ve daha uzun süre devam eden ürtiker, kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanır. KÜ etiyojisi ve patogenezi hakkında çok sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte, bazı hastalarda kesin olarak saptanmış bir neden ve mekanizma halen bulunamamaktadır. Bu nedenle, kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) olarak tanımlanan bu grup hastalarda etiyojisi ve patogeneziine yönelik olarak araştırmalar önemlidir.

Bu çalışmada otolog serum deri testinin (OSDT) idiyopatik kronik ürtiker tanısındaki yeri, bu hastalardaki serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve tiroid otoantikörlerinin sıklığı ve bunların tanıya yardımcı testler olup olmayacağı hakkındaki bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Ürtiker

2.1.1. Tarihçe

Ürtiker kelimesi, latince Urtica Urens'den (ısırgan otu) gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca dikkat çeken bu hastalıktan Romalı Celsus, milattan önce 30 yıllarında 'Aspridito' adıyla bahsetmiştir (1). Hippocrates, Pliny ve Celsus, sık görülen hastalıklar içinde ürtikerden bahsetmişlerdir. Ürtiker kelimesini ilk olarak Johan Peter Frank, 1771'de kullanmıştır

2.1.2. Tanım

Ürtiker; eritemli, deriden kabarık, genellikle kaşıntılı, üst dermisi tutan, değişik büyüklüklerde ödemli papül ve plaklarla karakterize, kutane vasküler bir reaksiyondur (2,3). Ödem derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjioödem adını alır (2,4,5,6). Ürtiker altı haftadan kısa sürerse akut ürtiker denir. Haftada en az iki kez tekrarlayan, 6 haftayı geçmesine rağmen devam eden ürtiker, KÜ olarak adlandırılır (7,8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Ürtiker, çok sık görülen deri hastalıklarından biridir. Populasyonun %20'si hayatlarının herhangi bir döneminde ürtiker atağı geçirirler (9). Hastaların % 40-50'sinde ürtiker ve anjioödem bir arada görülebilir (10,11,12). KÜ prevalansı yaklaşık %0.5-1 olarak tahmin edilmektedir (13,14). Üçüncü ve dördüncü dekatlarda pik yapar (14,15,16). KÜ'de kadın-erkek oranı yaklaşık 2/1'dir (14,17,18,19). Fakat bu oran, farklı fiziksel ürtiker (FÜ) tipleri için değişmektedir. Örneğin; dermatografizm ve soğuk ürtikeri kadınlarda sayıca daha fazla görülmesine rağmen, geç basınç ürtikeri daha çok erkeklerde görülür (17). Hastalık süresi genellikle 2-5 yıl arasında değişmekle birlikte şiddetli olgularda bu süre daha da uzayabilir (20,21)

2.1.4. Etiyoloji

Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynamaktadır. KÜ'de etyolojik faktörler şu başlıklar altında toplanabilir; ilaçlar, gıda ve gıda katkıları, solunum yoluyla giren

allerjenler, enfeksiyon ve enfestasyonlar, dahili hastalıklar, maligniteler, kompleman aktivasyonu ve immunkompleks olayları, fiziksel uyaranlar (dermografizm, basınç ürtikeri, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, kolinerjik ürtiker, solar ürtiker) (22,23) (Tablo 1). Bunların dışında genetik ve psikolojik faktörler de sayılabilir (23). KÜ'li hastalarda, human lökosit antijeni (HLA) DR4 ve DQ8 gibi bazı HLA tiplerinin özellikle otoimmünite ile ilişkili olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır (24,25,26).

Tablo 1. Kronik ürtikerin etiyolojisi

Kronik ürtikerin etiyolojisi	
İlaçlar	Gıda ve gıda katkıları
<ul style="list-style-type: none"> • Antimikrobiyaller (penisilin, sulfonamid) • Antiinflamatuvar ve analjezikler • Asetil salisilik asit, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, opiatlar • Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri • Kan ürünleri • Anestezik kas gevşeticiler • Hipnotikler • Antiepileptikler • Kontraseptifler • Monoklonal antikolarlar 	<ul style="list-style-type: none"> • İmmunglobulin E aracılı • Balık, kabuklular, fındık • Vazoaktif amin içerenler • Peynir, bira, şarap • Psödoalerjik reaksiyonlar • Gıda katkı maddeleri, doğal salisilatlar, benzoatlar
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Dahili hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"> • Helikobakter pilori enfeksiyonu • Viral üst solunum yolu enfeksiyonları • Hepatit C enfeksiyonu • Kandida enfeksiyonları 	<ul style="list-style-type: none"> • Kutanöz vaskülit • Tiroid hastalıkları • Sistemik lupus eritematozus ve diğer konnektif doku hastalığı. • Paraproteinemi

KÜ nedenleri arasında %35 oranında fiziksel ve kalan %65'lik dilim içinde; tabloda verilen nedenler, diğer otoimmün ve sebebi bilinmeyen nedenler yer alır. (27)

2.1.5. Ürtiker patogenezinde rol alan hücreler ve mediatörleri:

Ürtiker lezyonları, vazodilatasyon ve kan damarlarının geçirgenliğinin artması sonucu, plazma içeriğinin çevre dokuya geçmesi ve dermiste ödem oluşmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (28). Çok sayıda mediatör, damar geçirgenliğini artırarak ürtiker papülünün oluşmasına neden olabilmektedir. Farklı klinik görünümdeki ürtikerler bu değişik mediatörlere, ya da mediatör kombinasyonlarına bağlı olarak gelişmektedir.

Tutulan başlıca hücre mast hücresi, salınan başlıca mediatör histamindir (2,3,10,29). Bazofiller de histamin içermesine rağmen, histaminin en önemli kaynağı derideki mast hücreleridir (30).

2.1.5.1. Mast hücreleri:

Mast hücreleri, çeşitli dokularda dağılmış olmalarına rağmen özellikle deri, akciğer ve sindirim sisteminde daha yoğun olarak bulunurlar (31). İki farklı mast hücre tipi vardır; kimaz-triptaz içeren ve sadece triptaz içeren mast hücresi. Her iki tür de, immunglobulin (Ig) E reseptörlerine yüksek afinitelidirler ve bu nedenle IgE bağımlı alerjik reaksiyonlara katılma yeteneğine sahiptirler (32). Derideki mast hücreleri kan damarları ve deri eklerinin etrafında bulunurlar (29,31). İntestinal mukozadaki ve derideki mast hücrelerinin çoğunluğu triptaz ve kimaz içermektedir. Mast hücreleri aktive olduklarında, sekretuar granüller salgılamaktadırlar (30,33). Bu granüller inflamasyonda rol oynayan öncül mediatörleri içermektedir.

❖ Primer Mediatörler (önceden üretilmişler)

- Histamin
- Nötral proteazlar
 - Triptaz, Kimaz, Karboksipeptidaz A
- Heparin
- Eozinofil kemotaktik faktör
- Nötrofil kemotaktik faktör
- Asit hidrolazlar

➤ Oksidatif enzimler

❖ **Sekonder Mediatörler (veniden üretilenler)**

➤ Prostaglandin (PG) D2

➤ Lökotrienler

- Lökotrien (LT) C4, D4, E4
- LTB4

➤ Platelet aktive edici faktör (PAF)

➤ Trombaksan A2

➤ Adenozin

➤ Oksijen metabolitleri

➤ Bradikinin

Histamin, mast hücre ve bazofillerden salınan ve ürtiker patogeneğinde temel rolü oynayan mediatördür. Etkilerini H1, H2 ve H3 adı verilen hücre spesifik reseptörler üzerinden gerçekleştirmektedir. Histaminin intradermal enjeksiyonu eritemli, ödemli ve kaşıntılı bir papül oluşturmaktadır. Bu durum ürtikeryal deri lezyonlarının karakteristik bir özelliğidir (31). Histamin, en önemli önceden hazırlanmış mediatördür. Yeni sentez edilen lökotrienler (LTC4, D4, E4), PAF, PGD2 devam eden inflamatuvar olaylara yardım etmektedirler (30). Ayrıca interlökin (IL) 3, IL-4, IL-8 ve Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) ve granulosit-makrofaj koloni stimulan faktor dahil olmak üzere çok sayıda sitokin, farklı dokulardan insan mast hücrelerinde gösterilmiştir (27).

Degranülasyon ile salınan histamin ve diğer proinflamatuvar mediatörler, deride postkapiller venüller üzerindeki reseptörlere bağlanarak albumin ve diğer immunglobulinler dahil olmak üzere büyük plazma proteinlerine geçirgenliğin artmasına ve vazodilatasyona neden olurlar. Ayrıca histamin, TNF-alfa ve IL-8 endotel hücreleri üzerindeki adezyon kuvvet moleküllerinin ekspresyonunu arttırlar. Dolayısı ile dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin kandan ürtikeryal lezyonun içine göçünü teşvik etmiş olurlar (27).

KÜ'deki mast hücre sayıları ile ilgili olarak fikirbirliği yoktur. Mast hücre sayısının konvansiyonel boyalar ile bakıldığında artmış olduğu; triptaz ile normal sayıda olduğu gösterilmiştir (34,35). Ancak yapılan tetkikler ve anemnez sonucu nedeni saptanamayan grup olarak tanımlanan KİÜ'li hastalarda, mast hücrelerinin mediatör

içeriğinin daha kolay salındığı, intradermal kodein (36) ve 48/80 maddesi (37) ile gösterilmiştir.

2.1.5.2. Bazofiller:

Bazofillerin bazı özellikleri mast hücrelerine benzer. Yüksek afiniteli IgE reseptörleri (FcεRI) ve sekretuar granüller içerir ve uyarılınca histamin ve LTC4 salgırlar. Antijen uyarısından sonra kanda histamin salınımında iki aşamalı artış olmaktadır. Birinci artış ilk bir saat içerisinde ve mast hücre degranülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. İkinci artış, yaklaşık 12 saat sonra gerçekleşmektedir (30). Bazofillerin ürtiker oluşumunun erken fazında rolü olmadığı düşünülmektedir. Ama geç faz reaksiyonlarında görüldüğü gibi, bazofiller dolaşımdan ürtiker lezyonlarına migrasyon yaparak bu lezyonları artırmakta ve devamına neden olmaktadır (7).

2.1.5.3. Mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu:

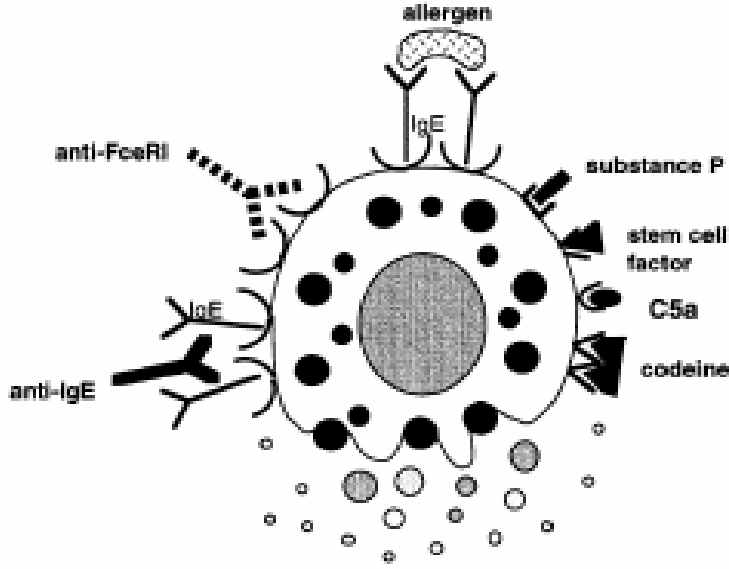
Ürtiker patogeneğinde mast hücresi ve bazofil degranülasyonu başlıca rol oynamaktadır. Ancak bunu tetikleyen faktörler henüz tam olarak anlaşılamamıştır (2,38,39).

Mast hücreleri ve bazofiller FcεRI içerirler. Bu reseptörler 1α, 1β, 2γ zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit zinciridirler. IgE'nin Fc bölgesi, α zincirine bağlanır.

Antijene spesifik IgE ile FcεRI'nin çapraz bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır. Mast hücre zarında bulunan iki ya da daha fazla bitişik FcεRI'nin çapraz bağlanması, mast hücrelerinde depolanan granüllerin hücre membranı ile füzyonuna yol açan kalsiyum ve enerji bağımlı olayların başlamasına ve granüllerin içeriklerini dışarı boşaltmasına neden olur. Buna degranülasyon denir.(27)

Mast hücreleri ve bazofillerden histamin (ve diğer mediatörler) salgılatan fonksiyonel IgG otoantikoları, KÜ hastalarının serumlarında invitro yöntemler kullanılarak yapılan ölçümlerde %30-50 oranında tespit edilmiştir (40). Bu otoantikoların çoğunluğu FcεRI'ın ekstraseluler alfa alt birimine bağlanırlar. Yaşlaşık %10'u IgE'nin kendisinin Fc kısmına karşı yönetilen fonksiyonel otoantikoları içerir. Otoantikoların mast hücrelerine bağlanması, degranülasyonu arttıran ya da kolaylaştıran C5a anaflatoksin ile kompleman aktivasyonunu başlatabilir (41). Opiatlar, C5a anaflatoksin, kök hücre faktörü ve bazı nöropeptitlerden (substant p) oluşan diğer

nonimmünolojik uyarılar, FcεRI'dan bağımsız olarak spesifik reseptörlerine bağlanarak mast hücre degranülasyonuna neden olabilir (40,41). Diğer yandan vazoaaktif intestinal peptit ve somatostatin de mast hücrelerinden histamin salınımına neden olmaktadır (30). Mast hücre degranulasyon uyarıları Şekil 1'de gösterilmiştir (27).



Şekil 1. Mast hücre degranulasyon uyarıları

Ürtiker ve/veya anjioödem hastalarının patofizyolojik mekanizmalar üzerinden yapılan klasifikasyonuna IgE-bağımlı veya kompleman aracılı immunolojik durumlar, direkt mast hücre degranülasyonu veya arasıdonik asit metabolizmasını etkileyen nonimmünolojik mekanizmalar ve idiyopatik durumlar katılabilir (27) (Tablo 2).

Tablo 2. Ürtikeryal lezyonların patolojik mekanizmaları

Ürtikeryal lezyonların patolojik mekanizmaları
❖ İmmünolojik <ul style="list-style-type: none">➤ Otoimmün (FceRI ya da IgE ye karşı gelişen otoantikörler)➤ IgE bağımlı (alerjik) (semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri ve güneş ürtikeri)➤ İmmunkompleks (vaskülitik)➤ Kompleman ve kinin bağımlı (C1 esteraz inhibitör yetmezliği)
❖ Nonimmünolojik <ul style="list-style-type: none">➤ Doğrudan mast hücre salımına neden olan ajanlar (opiadlar gibi)➤ Vazoaktif uyaranlar (ısırgan sokmaları gibi)➤ Aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvarlar, diyet psodoallerjenleri➤ Anjiotensin–konverting enzim inhibitörleri
❖ İdiyopatik

İlaca bağlı ürtiker, immünolojik veya nonimmünolojik mekanizmalarla oluşabilir. İmmünolojik ürtikeryal ilaç reaksiyonları IgE ya da antijen antikor kompleksine bağlı mekanizmalarla, nonimmünolojik ilaç reaksiyonları ise direkt histamin salgılatıcı olarak rol oynayan ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir (10). İlaç alınımından sonra herhangi bir zamanda reaksiyon başlayabilirse de, sorumlu ajanın son iki hafta içinde kullanılmaya başlanmış olma ihtimali daha yüksektir (42). Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) ürtikere neden olan mekanizmaları çok net değildir. Fakat arşidonik asit metabolizmasının prostaglandinlerden lökotrienlere doğru sapması ile damarlara direkt etki ve gecikmiş mast hücre degranülasyonu ile histamin salınımına neden olduğu düşünülmektedir. Aspirinle cross-reaksiyon veren tüm NSAİİ, KÜ’i agreve edebilmektedir (43). Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri de ürtiker ve anjiödem ataklarını tetikleyebilmektedir (44,45). Morfin, kodein gibi opiatlar; tiopental, D-tubakürarin ve süksinilkolin gibi bazı anestetik maddeler, radyokontrast maddeler direkt mast hücrelerinden histamin salınımı ile ürtikere neden olmaktadır. Daha az sıklıkla basitrasin ve polimiksinde nonimmünolojik mekanizma ile ürtikere neden olabilir (2,3,10,29).

2.1.6. Kronik ürtiker sınıflandırması:

KÜ için çeşitli sınıflandırmalar mevcuttur. Son güncellemeler ile birlikte, KÜ genel olarak kronik spontan ürtiker ve kronik indüklenabilir ürtiker (FÜ'ler ile akuajenik, kolinerjik, kontakt ve egzersiz ile indüklenen ürtikeri içeren) olarak sınıflandırılmıştır (46). Ancak hasta gruplarını tanımlamak için kullanılan en pratik sınıflandırma ürtikerin etiyolojisi yerine, klinik özelliklerine dayanmaktadır. Çünkü etiyoloji ilk muayene sırasında çoğu zaman bilinmemektedir (27).

Ürtiker klinik sınıflaması

- ❖ Olağan (spontan) Ürtiker (diğer sınıflara girmeyen tüm ürtikerler)
- ❖ Fiziksel Ürtiker
- ❖ Ürtikeryal Vaskülit
- ❖ Kontakt Ürtiker
- ❖ Farklı Ürtikeryal Sendromlar

Hastalık süresine göre tüm gruplar akut ya da kronik olabilir (27).

2.1.6.1. Fiziksel ürtikerler:

Spesifik fiziksel uyaranlara karşı yanıt olarak ürtiker papülünün ortaya çıkması şeklinde tanımlanan bir ürtiker tipidir (4). Tüm KÜ hastalarının %35'inden FÜ'ler sorumlu olabilmektedir (27,47). Geç basınç ürtikeri dışında gelişen diğer FÜ tiplerinde, stimulusdan hemen sonra kaşıntı ve ürtiker papüllerinin gelişimi ve uyarıcı stimulusun uzaklaşmasından birkaç dakika sonra veya en çok iki saat içinde kaybolması karakteristiktir. En sık tetikleyici faktörler olarak; egzersiz, ısı değişimleri, soğuk, sıcak, basınç, güneş ışığı, vibrasyon ve su sayılabilir. FÜ tanısının provakatif testlerle doğrulanması önemlidir (20). Semptomatik dermatografizm, FÜ'in en sık görülen tipidir (27). FÜ tipleri ve tetikleyici faktörler Tablo 3'de gösterilmiştir (44).

Tablo 3. Fiziksel ürtiker tipleri ve tetikleyici faktörler

Fiziksel Ürtiker Tipi	Tetikleyici Faktör
Semptomatik dermografizm	Mekanik kuvvet
Kolinerjik ürtiker	Fiziksel egzersiz, baharatlı yiyecekler
Sıcak kontakt ürtiker	Lokalize ısı
Kontakt ürtiker	Ürtikaryojenik madde teması
Geçikmiş basınç ürtikeri	Vertikal basınç (3-12 saat)
Soğuk kontakt ürtiker	Soğuk cisim, hava, sıvı, rüzgâr
Egzersiz ile indüklenen ürtiker	Fiziksel hareket, egzersiz (\pm besin alımı)
Akuajenik ürtiker	Soğuk ya da sıcak su ile temas
Solar ürtiker	Ultraviyole veya görünür ışık ile temas
Vibratuar	Vibratuar alet kullanımı

2.1.6.2. Ürtikeryal vaskülit:

Kutanöz lezyonlar ürtikere benzer olmasına rağmen, histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit gözlenen bir klinikopatolojik tablodur (48). Ürtikeryal vaskülit, antijen-antikor kompleksi ve kompleman aktivasyonunun söz konusu olduğu Tip III hipersensivite reaksiyonu olarak kendini göstermektedir (10). Klinik olarak genellikle 24 saatten uzun süren, kaşıntıdan çok yanma hissinin olduğu, ağrılı ürtikeryal papül ve plaklarla karakterizedir. Lezyonlar bazen rezidüel pigmentasyon veya purpura ile geriler. Nadir dermatolojik bulguları livedo retikularis ve ertitema multiforme benzeri lezyonlar ile ilişkilidir (27). Sistemik tutulum sık olarak gözlenmektedir. En sık görülen semptom artraljidir. Hastaların yaklaşık %50'sini etkiler, gezici ve geçici karakterdedir (27). Bunun dışında sıklık sırasına göre; ağrı, bulantı, kusma ile kendini gösteren gastrointestinal tutulum, pulmoner obstrüktif hastalık, mikroskopik proteinüri ve hematüri gözlenebilmektedir. Ürtikeryal vaskülit için yapılacak tetkikler sistemik tutulum ve ek gelişebilecek hastalıkları da içermelidir.

Hastaların büyük çoğunluğunun etiyolojisi idiyopatiktir. Hastaların küçük bir kısmında kollojen doku hastalıkları, ya da hepatit B ve C virusleri, Lyme hastalığı ve enfeksiyöz mononükleoz gibi enfeksiyonlar mevcut olabilir. Nadiren ilaç ile (simetidin, diltiazem) hipergamaglobulinemi, hematolojik bozukluklar ya da güneş ve soğuk ürtikeri ile bağlantılı olabilir (27).

2.1.6.3. Ürtikerle ilişkili hastalık ve sendromlar:

Ürtiker başka hastalık ya da sendromların bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.

KÜ sınıflamasına girmeyen bu durumları ayırıcı tanıda düşünmek gerekebilir.(44)

Ürtiker ile ilişkili hastalık ve sendromlar

❖ Hastalıklar:

- Mastositoz
- Ürtikeryal vaskülit
- Familial soğuk ürtikeri (vaskülit)
- Nonhistaminerjik anjioödem

❖ Sendromlar:

- Muckle-Wells Sendromu
- Schnitzler Sendromu
- Gleich Sendromu
- Wells Sendromu

❖ Diğer:

- Ailevi Akdeniz Ateşi
- Clarkson Sendromu
- Stil Hastalığı

2.2. Kronik İdiyopatik Ürtiker

Haftada en az iki kez tekrarlayan, 6 haftayı geçmesine rağmen devam eden, öncelikle fiziksel, alerjik, psödoalerjik ve enfeksiyöz nedenler dışlanarak nedeni bulunamayan olgular KIÜ olarak adlandırılır (49,50,51). Patogenezinde mast hücresi ve bazofil degranülasyonu başlıca rolü oynamaktadır, ancak bunu tetikleyen faktörler henüz tam olarak anlaşılammıştır (2,38,39). KÜ'li olguların yarısından fazlası bu guruba girmektedir (49,50,51).

KIÜ li hastaların yaklaşık 1/3 ünde yüksek afiniteli IgE reseptörü olan FcεRI veya IgE ye karşı dolaşan fonksiyonel otoantikorlar vardır (22,52). Bu otoantikorlar mast hücre ve bazofillerden histamin salınımına neden olur. Histamin salgılatıcı otoantikorların saptanması ve bunların hastalığın aktivitesi ile ilişkisinin belirlenmesiyle son yıllarda otoimmün ürtiker tanımı kullanılmaya başlanmıştır (53). Daha önceleri KIÜ

olarak tanımlanan olgular günümüzde kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) ve KIÜ olarak iki grupta incelenmektedir.

Otoantikor pozitif ve negatif KÜ'lerin klinik bulguları genel olarak birbirine benzerdir, ancak otoimmün ürtikerli olguların semptom ve bulguları genel olarak daha şiddetli seyredebilmektedir (12).

2.3. Histopatoloji

Ürtikerli olguların histopatolojisinde, dermiste ödem ve lenfositik infiltrat gözlenir. Lenfositlerin yanı sıra az sayıda eozinofil ve polimorf nükleer lökosit görülebilir (10).

KIÜ ve KOÜ hastalarının biyopsilerinde CD4+ T lenfosit, monosit ve granülosit (nötrofil, eozinofil ve bazofil) ağırlıklı perivasküler infiltrasyon saptanmıştır. Otoantikor pozitif ve negatif olguların biyopsi bulguları karşılaştırıldığında önemli bir fark saptanmamıştır. Sabroe ve arkadaşları otoimmün ve idiyopatik ürtikerlilerin biyopsi bulgularını karşılaştırdığında otoimmün grupta granülositlerin daha fazla bulunmasının dışında diğer hücreler açısından bir fark olmadığını göstermişlerdir (54).

Ürtikeryal vaskülit venüller endotelde şişme, lökosit invazyonu, eritrosit ekstravazasyonu, lökositoklazi gibi histopatolojik bulguların yanı sıra direk immun floresan incelemede immunglobulin ve C3 depozitlerinin sıklıkla görülmesi ile KIÜ ve KOÜ den ayrılır (55).

2.4. Tanı

Ürtikerli hastayı değerlendirmede en önemli ve ilk adım; tam bir anamnez alınması, ayrıntılı fizik muayene (dermografizm bakılması) dir (44). Ayrıntılı anamnez, tanı ve neden olan faktörlerin açıklanmasında önemlidir. Anamnez hastalığın başlangıcını, seyrini ve devam ettiği süreyi içermelidir. Ürtiker papülleri, 24-48 saatten uzun sürüyor, ağrı ve hassasiyet ön planda ise ürtikeryal vaskülit veya geç basınç ürtikeri olabilir. Ürtiker papülünün lokalizasyonu, sayısı, şekli değişkendir ve sıklıkla ürtikerin ayırıcı tanısında yardımcı olmaz. Ancak kolinerjik ürtikerin tipik küçük, monomorfik, kısa ömürlü ürtiker papülleri bunun dışında tutulabilir. Şikayetleri başlatıcı veya arttırıcı fiziksel faktörler sorgulanmalıdır. Ayrıca son zamanlarda geçirilmiş akut enfeksiyon, ilaç alımı ve yiyecekler sorgulanmalıdır (4).

Ürtiker konusunda, 2012 sonunda yapılan 2012 Uluslar Arası Konsensus Toplantısında (URTICARIA 2012) tanı ve tedavide güncellemeler yapılmıştır (56). KÜ tanı yöntemleri son güncellemelerle iki basamak olarak belirlenmiştir. İlk basamakta tüm KÜ'li hastalar eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)/CRP (ESR genellikle KÜ'de normaldir ancak kronik enfeksiyon, vaskülit ve paraproteinemi gibi sistemik hastalıklarda yükselebilir) ve tam kan incelemesi (parazitik enfeksiyonlarda ve bazı ilaç reaksiyonlarında eozinofili, ürtikeriyal vaskülitte nötrofili saptanabilir) ile ciddi bir inflamatuvar hastalık açısından test edilir. Ayrıca NSAİİ gibi ürtikeri tetikleyici ilaçlar azaltılır ya da mümkünse kesilir. Tam kan sayımı ve ESR ile birlikte ayrıntılı bir sorgulama neredeyse tam bir tanısal değerlendirme için yeterli olarak bulunmuştur (57).

İkinci basamak şiddetli ve/veya uzun süreli, tedaviye yanıtız KÜ hastaları için uygulanır. Ek kapsamlı tanı testleri uygulanarak, nedene yönelik araştırma ve olası ayırıcı tanıların ekartasyonu yapılmış olur. Bu basamakta hasta, öyküsüne bağlı olarak otoreaktivite, gıda intoleransı ve kronik enfeksiyon açısından tetkik edilmelidir (56).

FÜ tanısı ve uygulanacak testler için uluslararası standartlar belirlenmiştir (58). FÜ tanı prosedüründe, tetikleyici faktörlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Soğuğa bağlı ürtiker şüphesi varsa deri provakasyon testleri uygulanmalı, sonuç pozitif ise eşik tanımlanmalıdır. Aynı durum semptomatik dermatografizm, sıcak ürtikeri, basınç ve solar ürtiker için de geçerlidir (56). FÜ'de mevcut provakasyon testlerin yanı sıra bazı tiplerinde ileri tetkikler gerekli olabilir. Soğuk ürtikerinde rutin tanı testleri yapıp (tam kan, ESR/CRP), sekonder soğuk ürtikeri durumunda kriyoglobulinler ve enfeksiyon ekartasyonu gerekir. Yine solar ürtikerde diğer ışık kaynaklı dermatozların (sistemik lupus eritematozus, eritropoetik porfiria) ekarte edilmesi gerekmektedir. Bunlar için ek tetkikler gerekebilir (44).

Ürtikeryal vaskülit için tam bir vaskülit taramasına ihtiyaç vardır (27). Hastalara aynı zamanda hematüri ve proteinüri açısından, idrar yolu enfeksiyonu ya da vaskülite bağlı böbrek tutulumunu ekarte etmek için idrar analizi yapılmalıdır.

Kronik ürtikerde gerekli incelemeler

- ❖ Rutin Tanı Testleri:
 - Tam kan sayımı
 - Eritrosit sedimentasyon hızı/ C-reaktif protein
- ❖ Geniş Tanı Testleri:
 - Enfeksiyon hastalıkları (helikobacter pylori, hepatit virusları)

- Tip 1 alerji
- Fonksiyonel antikolar
- Tiroid hormonları ve Tiroid otoantikoları
- Deri testleri (fiziksel testler)
- OSDT
- Deri biyopsisi (vaskulit şüphesinde yapılmalıdır)
- Psödoallerjen serbest diyet (3 hafta)
- Prick test
- Gaytada parazit aranması

Yapılan tüm bu tetkikler ve ayrıntılı anemnez sonucunda herhangi bir neden saptanamayan hastalar KIÜ olarak değerlendirilir. Bu hastalarda otoimmün ürtiker tanısına yönelik otoantikoların değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.4.1. Otoantikoların belirlenmesi:

İlk olarak 1986 yılında Grattan ve ark. (59), KIÜ'li hastaların otolog serumlarının intradermal enjeksiyonu ile deride papül ve eritemin oluştuğunu göstermişlerdir (7,20). Bu basit gözlem döngüsel histamin salgılatıcı faktörlerin bulunduğunu göstermiştir (28). 1993 yılında Greaves ve ark. bu antikorum, FcεRI'nün α ünitesine spesifik ve IgG yapısında olduğunu tanımlamışlardır. Ayrıca hastaların bir kısmında, IgE'ye karşı fonksiyonel otoantikoların olduğunu bildirilmişlerdir (20). Kutanöz reaksiyon oluşturan serumun özelliği aktif hastalıkla ilişkili olmasıdır, remisyon fazında reaksiyon görülmez (20,55,60).

Fiebiger ve ark.(22), KIÜ'li 281 hastanın %38'inde, pemfigus vulgarisli hastaların %39'unda, dermatomiyozitli hastaların %36'sında, sistemik lupus eritematozus hastalarının %20'sinde ve bülloz pemfigoidli hastaların %13'ünde anti-FcεRIα antikoları bulmuşlardır. Bunlardan sadece, anti-FcεRIα antikoları pozitif KIÜ'li hastaların bazofillerinden histamin salınımını indükleme yetenekleri vardır. Histamin salgılanan serumların %91'i IgG1 ve IgG3 sınıfında olmasına rağmen, diğer histamin salınmayan otoimmün hastaların serumları IgG2 ve IgG4 olarak gözlenmiştir. IgG2 ve IgG4'ün daha az kompleman fikse edebilmesine rağmen IgG1 ve IgG3'de kompleman fiksasyonu daha belirgindir (7). Son yıllarda Ferrer, Nakazawa ve Kaplan, insan deri mast hücrelerini kullanarak KIÜ'li hastaların serumlarında histamin

salınımının indüklenmesinin kompleman varlığına dayandığını kanıtlamışlardır (61). Sonuçta IgG'nin aktive kompleman ile FcεRI'ya çapraz bağlanmasının mast hücrelerinden histamin salınımına neden olduğu düşünülmektedir (7).

2.4.1.1. In vivo testler: Otolog serum deri testi:

KİÜ'li hastaların üçte birinin serumundaki FcεRI veya IgE'ye karşı fonksiyonel antikorların varlığı, otolog serumun dermis içine enjeksiyonu ile oluşan papül ve eritem reaksiyonu ile gösterilebilir. Bu durum OSDT'nin temelini oluşturur.

Malmros 1946 yılında KÜ'li bazı hastaların serumlarının, kendi derilerine enjekte edildiğinde ani bir kızarıklık ve kabartı oluştuğunu bildirmiştir (62). Daha detaylı klinik, immünolojik ve histolojik çalışma 1986 yılında yapılmıştır. Grattan 12 KÜ'li hastanın 7 tanesinde remisyonda olmadıkları dönemde intradermal otolog serum enjeksiyonu sonrası görünüm, histoloji ve iyileşme seyri olarak spontan ürtikeryal döküntülere benzeyen lezyonların geliştiğini göstermiştir (59). Bu gözlem günümüzde OSDT olarak kullanılmaktadır. OSDT aktif KİÜ'li hastaların %50-60'ında pozitif saptanmış, FÜ ya da sağlıklı olgularda pozitiflik gösterilmemiştir (59,63).

OSDT'nin yapılışını kısaca şöyledir; hastalardan 5cc venöz kan alınır ve 30 dakika oda sıcaklığında bekletilir, santrifuj edilir, ayrılan serumdan 0.05ml alınır, 5 cm. aralıkla 0.05 ml otolog serum ve negatif kontrol olarak 0.05 ml serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak histamin ön kol volar yüze intradermal olarak enjekte edilir. Enjeksiyondan sonra 30 dakika içinde ortaya çıkan eritemli papülün çapı ölçülür. OSDT çeşitli çalışmalarda farklı kriterlere göre pozitif kabul edilmiştir (64). Sabroe ve ark. (38) ile Harmanyeri ve ark. (65), eritemli papül çap ortalaması, serum kontrol enjeksiyonuna göre 1.5mm'den fazla ise OSDT'ni pozitif kabul etmiştir (64). Grattan ve ark.'nın (59) 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 belirtilmektedir. Sabroe ve ark.'nın yaptığı çalışmada, otoantikorları belirlemekteki OSDT'i özgülüğünü 60. dakikada papülün çapını ölçerken kabul edilemez kadar düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Bundan dolayı Sabroe ve ark.'ı 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 (38).

Sonuç olarak hasta serumunun enjeksiyonundan otuz dakika sonra değerlendirildiğinde, normal salin enjeksiyonuna göre 1.5 mm ve daha fazla oluşan pembe renkli kabartı pozitif kabul edildiğinde, testin duyarlılığının ve özgüllüğünün %80 olduğu gösterilmiştir (66).

2.4.1.2. In vitro testler:

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ya da Western Blot yöntemleri ile serumdaki fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan total antikorlar ölçülebilmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi, diğer otoimmün bağ dokusu hastalıklarında da bu fonksiyonel olmayan antikorlardan bulunduğu için bu testlerin özgüllüğü oldukça düşüktür (67). Bugün için en yararlı in vitro test, otoantikorlara bağlı bazofil ve deri mast hücrelerinden histamin salınımının gösterilmesidir (68). Bu testte anti-FcεRI antikorların saptanması için donör bazofilleri 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 (69). Bazı araştırmacılara göre test için mast hücreleri bazofillere göre daha çok tercih edilmelidir (70). OSDT pozitif KİÜ'li hastaların serumları atopik donörün bazofilleri ile inkübe edildiğinde hedef bazofillerde CD63 ekspresyonuna neden olmaktadır (71). Benzer şekilde donör bazofillerinde CD203c ekspresyonunun OSDT pozitifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). Bazofil aktivasyon göstergelerinin ekspresyonu akım sitometrisi kullanılarak saptanabilir. Fakat bu testler bazofil histamin salınım testi ile doğrulanmaya ihtiyaç duymaktadır (67).

2.4.1.3. Otoimmün ürtiker tanısı:

Otoimmün ürtiker terimi fonksiyonel serum otoantikorları olan hastalar için kullanılıyor olsada böyle bir tanı koymak konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Otoimmün ürtiker tanısı için OSDT (otoreaktivite), fonksiyonel otoantikorlar (bazofil veya mast hücre deneyleri ile saptanan) ve immün testler (immünreaktivite-Western blot ve ELISA) kullanılabilir. Ürtikerin otoimmün etyolojisi için güçlü delil her üç özelliğin gösterilmesi ile sağlanır. Tedavi ve prognoza rehberlik edecek otoimmünite kanıtını sağlamak için pozitif bir fonksiyonel test ve /veya pozitif bir OSDT yeterli kabul edilebilir (27). KÜ'li hastaların serumlarında, fonksiyonel otoantikorları tespit

etmek için altın standart yöntem bazofil histamin salgılatma aktivitesinin ölçümüdür. Bu yöntem ile sağlıklı donörden elde edilen bazofillerden, hasta serumunun uyardığı histamin salınımı ölçülerek dolaşan fonksiyonel otoantikörlerin varlığı tespit edilir (7,38). Bununla birlikte bu ölçümün, sağlıklı donörlerden alınmış taze bazofiller gerektirmesi ve zaman alıcı olması nedeni ile standardize edilmesi zordur (7). Bazofil histamin salgılanmasının ölçümü ile fonksiyonel otoantikörler ölçülebilir, fakat fonksiyonel olmayan otoantikörler gözden kaçabilir (38). ELISA ve Westernblot testleri ile fonksiyonel antikörler kadar fonksiyonel olmayan otoantikörler da tespit edilmektedir, bu nedenle bu testlerin fonksiyonel otoantikörlerin gösterilmesi için özgül olmadığı düşünülmektedir (73).

OSDT, hastaların serumlarında dolanan histamin salgılatan faktörlerin olduğunu ve bunun KİU'deki fonksiyonel anti-FcεRIα (52) ve anti IgE (74) otoantikörlerin varlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak diğer histamin salgılatan faktörler gözardı edilemez (38). Bu nedenle pozitif OSDT otoimmunitiyi akla getirir, fakat invitro testler ile antikör varlığı doğrulanmalıdır. KİU'li hastalarda invitro olarak anti-FcεRIα ve/veya anti-IgE otoantikörlerin saptanma oranı %30-50'dir (27). OSDT pozitifliği ise KİU'li hastalarda %50-60 arasında değişmektedir (59,75).

OSDT, KİU'de otoimmün patogenezi önemli ölçüde ortaya çıkarabilen, tanı duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, bazofil salınım testlerine göre uygulanımı son derece kolay, maliyeti düşük ve güvenli bir tanı yöntemidir. OSDT, in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren in vivo test yöntemidir (7).

2.5. Tiroid Otoantikörleri

Tiroid hastalığı, vitiligo, insulin bağımlı diabetes mellitus, romatoid artrit, pernisiyoz anemi gibi otoimmün hastalıklar, histamin salgılatan otoantikörlere sahip olan KÜ'li hastalarda otoantikörü olmayanlara göre daha sık gözlemlenmiştir. Özellikle yüksek tiroid otoantikörleri ile tanımlanan otoimmün tiroid hastalıkları, KÜ hastalığına eşlik eden en sık otoimmün durumdur (11).

1983'den bu yana tiroid otoimmunitesi ve ürtiker birlikteliğinden bahseden yayınların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Leznoff ve arkadaşları, KÜ ile tiroid otoimmunitesi arasındaki ilişkiyi ilk kez ortaya koyan araştırmacılarıdır (76,77). Tiroid otoantikörlerinin prevalansının KÜ hastalarında kontrollere göre yüksek saptanması

otoimmün ürtikerin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (27). Son zamanlarda antitiroid antikörlerin, histamin salgılatan otoantikoru bulunan hastalarda daha fazla bulunduğu üzerinde daha çok durulmaktadır (12,55,78). Otoimmün tiroid hastalığı ile KÜ arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen spontan ya da enfeksiyon sonrası gelişen tiroid dokusundaki inflamasyon sonucu salınan antijenler immün yanıtı tetiklemektedir (79).

2.6. C- Reaktif Protein

CRP akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin etkisi ile salınan akut faz proteinlerinden biridir. Her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı beş adet alt üniteden meydana gelir. Serum CRP düzeyi enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir (80).

Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. Sağlıklı bireylerin % 90'da CRP<3,0 mg/L olarak saptanır (81). CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, enfeksiyon ve romatizmal hastalıklar gibi bir çok hastalığın tanısında, riskin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir. KÜ mast hücre degranülasyonu ve perivasküler hücre infiltrasyonu ile karakterize derinin ısrarcı inflamatuvar hastalığıdır (11,82). Ürtikerdeki sistemik inflamatuvar yanıt hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. CRP aynı zamanda klasik kompleman kaskadının güçlü bir aktivatörüdür. Bu yolla belirli koşullar altında inflamatuvar süreci başlatabilir ya da şiddetlendirebilir. Bu nedenle, artmış CRP cevabının, doku hasarı ve inflamasyonu yansıtanın yanı sıra, kompleman bağımlı mekanizma ile ürtiker inflamasyonuna katkıda bulunmakta olduğu düşünülmektedir (83). Bu nedenle KÜ'de inflamasyonun bir göstergesi olan serum CRP düzeyleri ile ilgili çalışmalar son dönemde sıklaşmıştır. KÜ'de hastalık şiddeti ve serum CRP düzeyi arasındaki ilişki bir çok çalışmada anlamlı bulunmuştur (84,85,86). Hastalık şiddetinden sonra, KÜ'de otoimmünitenin bir göstergesi olan OSDT ile serum CRP düzeyinin ilişkisi araştırma konusu olmuştur. Ancak bu konudaki araştırmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiş olup, net bir kanıya varılamamıştır (83).

2.7. Tedavi

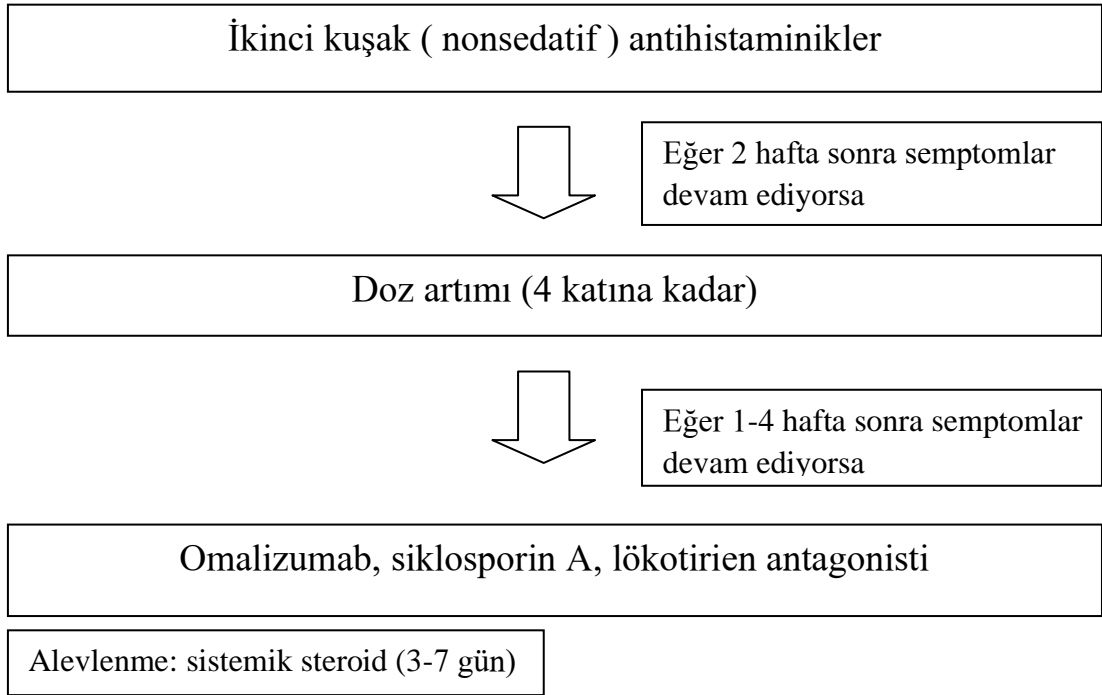
KÜ tedavisinde hastalığı arttıran veya tetikleyen faktörlerden sakınılması, mast hücrelerinden mediatör salınımının önlenmesi ve mast hücre mediatörlerinin hedef dokulardaki etkilerinin azaltılması temel prensiplerdir (87).

Farmakolojik tedavilerin yanı sıra KÜ hastalarında, hastalık alevlenmesine neden olabilecek etkenlerin azaltılması ve en aza indirilmesi için bazı genel önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu hastaların genel olarak vazodilatasyona neden olarak lezyonları tetikleyebilecek durumlardan (alkollü içecekler, sıcak banyo, baharatlı yiyecekler) kaçınılması gerekmektedir. Aşırı yorgunluk ve stres bu durumu etkileyen bir diğer durumdur. KÜ hastalarının yaklaşık %15 kadarında, hastalık alevlenmesinin aspirin ve diğer COX (Siklooksijenaz)-1 inhibitörü (diklofenak, propionik asit deriveleri, indometazin, oksikam) olan ilaçlardan sonra olduğu gösterilmiştir. Bu hastalara analjezik ve antiinflamatuvar ilaç olarak COX-1 inhibisyonu yapmayan parasetamol grubu ilaçlar önerilmelidir (88). Antitrombotik olarak düşük doz aspirin alan hastalar buna devam edebilirler, ancak clopidogrel gibi aspirin dışı alternatifler tercih edilebilir (87). Ürtiker ve anjiödem ataklarını tetikleyebileceği için ACE inhibitörlerinden de sakınılması uygun olur (44,45).

Gıda boyaları, koruyucuları ve doğal salisilatlar içeren diyet psödoallerjenlerinden sakınılması önerilmekte olup, bu kısıtlamaların yararı tartışmalıdır (89,90). Özellikle FÜ'li hastalarda tetikleyici faktörler anamnezden bulunabilir ve tetikleyici faktörden kaçınılması önerilebilir (2). Hepatit A ve B gibi viral enfeksiyonlar, nazofarenks enfeksiyonları veya gastrointestinal kanalın helicobakter pylori enfeksiyonları, parazitik enfeksiyonlar gibi KÜ'le birlikteliği bildirilen enfeksiyonların tedavi edilmesi gereklidir (89,91). Ek olarak gastrit, özefagial reflü, safra kesesi ve safra kanallarının inflamasyonu gibi kronik inflamatuvar süreçler potansiyel risk faktörleri olup akılda tutulmalıdır (45,92).

Ürtiker tedavisine başlamadan önce hastalık aktivitesi tespit edilmelidir. KÜ hastalarında bunun için ÜAS kullanılmaktadır. ÜAS hem hastalık aktivitesinin belirlenmesi, hemde tedavinin etkinliğinin takibi için güncel kılavuzlarda standart bir uygulama olarak önerilmektedir (56). ÜAS iki ürtiker semptomu olan kabartı ve kaşıntıyı temel alınarak geliştirilmiştir (93).

Ürtikerin semptomatik tedavisi “European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)”, “the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN)”, “the European Dermatology Forum (EDF)”, “the World Allergy Organization (WAO)” kılavuzları ile belirlenmiştir. 2009 da belirlenen ürtiker tedavi kılavuzu EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (2009), 2012 yılında revize edilmiştir. Buna göre ürtiker tedavisi basamak tedavisi esasına dayanmaktadır (56) (Şekil 2).



Şekil 2. Kronik ürtiker tedavi basamakları

İkinci kuşak (nonsedatif) antihistaminiklerin standart dozları, kılavuzların bir önceki sürümünde olduğu gibi KÜ tedavisinde ilk basamağı oluşturmaktadır. Antihistaminikler (AH) sıklığı kendi yarı ömrüne bağlı olarak günlük alınmalıdır. Nonsedatif AH’lerin standart dozları ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda, en fazla 2 hafta sonra ikinci basamak tedaviye geçilerek, doz arttırılmalıdır. Doz artışı standart dozun 4 katına kadar olabilir. Güncel çalışmalar yüksek dozlardaki bu tedavilerin güvenli ve etkinliklerinin standart doza göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Yüksek doz nonsedatif AH’lere de yanıt vermeyen hastalara, üçüncü basamak tedavi olarak Omalizumab (anti IgE), siklosporin A veya montelukast (lökotrien antagonisti) verilmelidir (56,94,95,96,97). Çoğu durumda ileri basamaklara geçildikçe, doğrudan ve

dolaylı olarak tedavi maliyeti ve yan etkilerde bir artış olmaktadır. Bazı şiddetli vakalarda, tedavi sürecinde sistemik antiinflamatuvar/ immunsupresif ilaçlar (örneğin kortikosteroidler veya siklosporin) ile önceki basamaklara dönülmesi mümkün olabilir (88).

2.7.1. Antihistaminikler:

H1 ve H2 reseptör antagonistleri olarak ikiye ayrılırlar. H1 AH; birinci sınıf (klasik) AH, ikinci sınıf AH ve türevleri olarak sınıflandırılabilirler (27).

Klasik (sedatif) AH: (hidroksizin, difenhidramin): Sedasyon ve antikolinergik yan etkilerinin doz sınırlayıcı olması nedeni ile günümüzde genellikle monoterapi olarak kullanılmazlar. Ürtikerde etkilidirler ancak etkinlikleri ikinci kuşak AH'lerden üstün değildir (98,99). Ancak özellikle KÜ'de büyük bir sorun olarak karşılaşılan uyku bozukluğu durumunda, gündüz kullanılan sedatif olmayan bir AH ile kombine edilirse çok değerli olabilmektedir (27,88). Özellikle hidroksizin gibi kısa etkili olanları tercih edilmektedir (27).

İkinci Kuşak (nonsedatif) AH'ler: (setirizin, loratadin, fexofenadin, levosetirizin, desloratadin, ebastin, rupatadin) KÜ tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar. İkinci kuşak AH'ler, daha az lipofilik olduğundan kan beyin bariyerinden minimal geçer ve öncelikli olarak periferik H1 reseptörlerine bağlanır. Uzun terapötik yarı ömre sahiptirler. Kardiyotoksiteleri, kolinerjik ve sedatif yan etkileri minimaldir. Birçok randomize kontrollü çalışma ile etkinlikleri gösterilmiştir (45,89). Mast hücre mediatörlerini bloke etmenin yanı sıra, mast hücrelerinden sitokin salımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki de gösterirler (89). AH'lerin ürtikerdeki etkisi doza bağımlıdır ve yüksek dozlar genellikle iyi tolere edilir (100). Farklı gruplardan iki AH'in kombine edilmesi günümüzde artık önerilmemektedir. Bu şekilde yapılacak kombinasyonda AH'lerin plazma konsantrasyonu artacağı için yan etkileri de artmaktadır (87).

FÜ 'de farmakolojik tedavi olarak ilk basamakta nonsedatif AH'ler önerilir. Hastanın verdiği cevaba göre doz artımı yapılabilir. Dirençli vakalarda alternatif tedavi (omalizumab, lokotrien antagonistleri) yöntemlerine geçilir (44).

H2 reseptör antagonistleri (Simetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin): Llipofobik olduklarından merkezi sinir sistemini baskılayıcı etkileri yoktur (101). H2 reseptör antagonistleri, H1 reseptör antagonistlerinin yanında eskiden önerilmekle

birlikte (102,103), son çalışmalarda bu kombinasyonun belirgin bir yarar sağlamadığı görülmüştür. Birlikteliklerinde etkilerinin sinerjikten ziyade farmakokinetik olduğu düşünülmektedir (87). Yinede H2 reseptör antagonistleri gastrik asit düzeyi artmış olan sistemik steroid kullanmakta olan hastalarda önerilebilir (88).

Antihistaminik etkili diğer ilaçlar: Hem H1 hem de H2 reseptörlerine karşı aktiviteye sahip bir trisiklik antidepresan olan doksepin de dirençli olgularda kullanılabilir (87).

2.7.2. Kortikosteroidler:

Prednizon ve prednizolon ürtikerin neredeyse tüm formları için etkilidir ancak genellikle şiddetli vakalarda iyi bir başlangıç kontrolü sağlamak için kullanılmaları gerekmektedir (27). Tedavi klavuzlarında, son güncelleme de dahil olmak üzere, ataklarda kısa süreli sistemik steroid tedavisi önerilmektedir (56). KÜ’de uzun vadeli kullanımında tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle kısa süreli ve etkili olan minimal dozda kullanımı uygundur. İlaç kesildiğinde oluşan hastalık alevlenmesi de bu tedaviye bağlı sık görülen bir problemdir ve ürtikerin uzun dönem seyrinde sıklıkla görülür (88).

2.7.3. Lökotrien reseptör antagonistleri (Montelukast ve Zafirlukast):

Bu tedaviler KÜ’de genellikle H1 AH ile kombinasyon şeklinde kullanılmıştır. Özellikle OSDT pozitif olan KÜ’li hastalarda ve aspirin ya da gıda katkı maddelerine intolerans durumlarında etkili olmuştur (104,105). Monoterapi olarak önerilmemektedir (106). Sonuç olarak lökotrien antagonistlerinin etkinlikleri sınırlıdır, ancak mükemmel güvenlik profilleri nedeni ile antihistaminik tedavisine dirençli hastalarda denenebilir.

2.7.4. Antiinflamatuvar ilaçlar (Dapson, Hidroksiklorakin, Sulfasalazin):

KÜ’deki etkinlikleri genellikle sınırlıdır (88).Ucuz ve nisbeten güvenli ilaçlar olması nedeni ile daha pahalı ve toksik ajanlar düşünmeden önce denenebilecek bir tedavi olarak tedavi kılavuzlarında yer almıştır (44). Ancak son güncellemede bu tedavilere yer verilmemiştir (56).

2.7.5. İmmunsupresif tedaviler:

Siklosporin, mast hücre mediatörlerinin serbest bırakılması üzerinde ılımlı, direk bir etkiye sahiptir (107). Antihistaminik dirençli KÜ'de 3-5 mg/kg doz aralığında, yaklaşık 3-6 ay önerilmektedir. Bu süre içinde özellikle kan basıncı ve böbrek fonksiyonları düzenli takip edilmelidir. Tedavi bitiminde belirgin relaps eğilimi olan hastalarda düşük doz siklosporin, uzun süre (2 yıla kadar) önerilmektedir (94).

Azotiopürin, metotreksat, mikofenalat mofetil KÜ'de etkili olan diğer immünsüpresif tedavilerdir (108). Metotreksat, konvansiyonel tedaviye dirençli KÜ'de 15 mg/hafta dozunda etkili ve güvenli bulunmuştur (109,110). Bazı vaka bildirimlerinde intravenöz – oral siklofosamid (111,112) ve azotiopürin (113) tedavilerinin OSDT pozitif olan antihistaminik dirençli KÜ'de etkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda, mikofenalat mofetil (pürin biyosentezi inhibitörü) antihistaminik ve sistemik steroid dirençli KÜ hastalarında olası bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır (114,115)

2.7.6. Biyolojik ajanlar (Omalizumab, Rituximab):

Omalizumab; rekombinan humanize IgG1 yapısında, anti IgE monoklonal antikorudur. Antihistaminiklere cevap vermeyen dirençli KÜ olgularında kullanılmış ve iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Güncel kılavuzlarda üçüncü basamak tedavi olarak önerilmektedir. Omalizumab tedavisinden sonra serum IgE düzeyindeki azalmayı takiben mast hücresi ve bazofiller de FcεRI ekspresyonu azalır (116,117). Omalizumab yavaşca emilir, ortalama 7-8 günde pik serum konsantrasyonuna ulaşır. Herhangi bir organ/dokuda özgün alımı yoktur, genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkisi enjeksiyon yerinde yanma, kaşıntı, ağrı, kızarıklık, indurasyon, şişlik gibi lokal reaksiyonlardır. Diğer sık görülen yan etkiler arasında viral enfeksiyonlar, sinuzit, baş ağrısı ve farenjit bildirilmiştir. Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyon en ciddi yan etkisidir (118).

Omalizumab etkinliği, hem otoimmün hem de otoimmün olmayan KÜ formlarında gösterilmiştir (119,120). Etkinliğinin büyük ölçüde doza bağımlı olduğu bulunmuş ve en iyi etki 300 mg dozda gözlenmiştir (121). Ancak yapılan çalışmalarda, genellikle ilaç kesildikten sonra 10 haftalık bir süre içinde belirtiler kademeli olarak tekrarlamıştır (120).

Rituximab: CD20 proteinine karşı oluşturulmuş şimerik bir monoklonal antikorudur. CD20 proteini B lenfositlerin yüzeyinde bulunan bir moleküldür. B

hücreleri yok eder ve böylece otoantikörler da dahil olmak üzere antikor üretimini azaltmaktadır. KÜ 'de kullanımına ilişkin sınırlı deneyim mevcuttur. Ancak H1 antihistaminik dirençli iki hastalarda etkili olduğu saptanmış oysa başka bir hastada semptomları kontrol etmede başarısız olmuştur (122,123).

2.7.7. İntravenöz immunglobulin:

Olası kullanımı, OSDT ve bazofil histamin salınım testi pozitif olan ve diğer tedavilere yanıt vermeyen KÜ hastalarında, sınırlı sayıda vaka sunumu ve çalışma ile ileri sürülmüştür (75,124). Çalışmalarda intravenöz immunglobulin (IVIG), 5 ardışık gün boyunca 0.4 g/kg/gün dozunda kullanılmış, birkaç hastada cevap alınmış ve 3 yıl boyunca remisyon sağlanmıştır. Ancak diğer çalışmalarda bu olumlu sonuçlar gözlenmemiştir (124). Komplikasyonları (anafilaktoid reaksiyonları, aseptik menenjit ve böbrek yetmezliği nadiren rapor edilmiştir) az olmasına rağmen, intravenöz immunglobülinler pahalı ilaçlardır ve sadece diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda düşünülmelidir

2.7.8. Antikoagulan tedavi:

KÜ hastalarında, sıklıkla hastalığın şiddetli alevlenme dönemlerinde trombin üretimi ve fibrinoliz plazmatik belirteçleri belirgin bir artış göstermektedir(125). Koagülasyon ve fibrinoliz aktivasyonu remisyon sırasında neredeyse normalleşir. Bu durumun (pıhtılaşma / fibrinoliz aktivasyonu) hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynayıp oynamadığı anlaşılamamıştır. Refrakter KÜ olan bazı hastalarda antikoagulan tedavisinin etkinliği bir dönem gösterilmiştir (126). Bu kanıtlara rağmen, antikoagulan tedavisi henüz KÜ için rutin tedavi olarak tavsiye edilmemektedir (88).

2.7.9. Diğer Tedaviler:

Plazmaferez, aralıksız ve şiddetli KÜ hastalarında olası bir tedavi olarak ileri sürülmüştür (127). Fonksiyonel antikorların doğrudan indirgenmesi yoluyla KÜ tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir ancak hala bu konuda çok az deneyim vardır (20,127). Yüksek maliyeti nedeniyle, bu tedavi diğer tedavilere tepkisiz otoantikoru pozitif KÜ hastaları için önerilebilir. Ancak rutin kullanım için tavsiye edilmemektedir (88).

Tiroksin: Tiroid otoimmunitesi ile birlikte görülen KÜ vakalarında tiroksin tedavisi bir çok çalışmada kullanılmıştır (128,129,130). Ancak tiroksinin etkisi konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların bir kısmında tiroksin tedavisi etkili olmuşken (128,129), bir kısmında bu etki gözlenmemiştir (130)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2013-Kasım 2013 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve KİÜ tanısı alan, yaşları 18 ile 65 arasında değişen 61 hasta alındı.

Hastaların öncelikle anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde, hastalara ürtiker nedeni olabilecek şüpheli gıda, ilaç, inhalanlar, temas eden maddeler, fiziksel ajanlar, atopi, enfeksiyon hastalığı öyküsü, diş çürüğü, psikolojik stres ve sistemik bir hastalıkları olup olmadığı soruldu. KÜ nedenlerine yönelik rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı. Tam kan sayımı, ESR, kan biyokimyası, antinükleer antikor, enfeksiyon paneli (HBsAg, antiHBs, antiHCV, boğaz kültürü, dışkıda parazit taraması, tam idrar analizi ve idrar kültürü) bakıldı. FÜ' i ekarte etmek için öykü ve/veya provokasyon testleri (dermografizm için derinin çizilmesi) yapıldı. Yapılan geniş laboratuvar testleri ve alınan anemnez sonucu diğer tüm nedenler dışlanıp, nedeni saptanamayan, ürtikeri tetikleyebilecek bulgusu olmayan, hastalar KİÜ olarak tanımlanarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların büyük bölümü daha önce en az bir antihistaminik ve/veya mast hücre stabilizatorü kullanmış ve tedaviden uzun süreli fayda görmemişlerdi. Daha önce hastaların hiçbiri immunsupresif tedavi almamıştı ve önceden bilinen bir tiroid hastalığı veya otoimmün hastalığa sahip değillerdi. Ayrıca hastalarda serum CRP düzeyinin yüksekliği ile ilişkili olabilen enfeksiyon, inflamatuvar hastalık ve malignite gibi ek problemlerin olmamasına dikkat edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, anjioödem varlığı sorgulanarak kayıt edildi. Çalışmaya alınan hasta grubuna serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3) ve tiroid stimulan hormon (TSH), anti-TG antikor, anti-TPO antikor tetkikleri yapıldı. Eş zamanlı olarak serum CRP düzeyleri bakıldı. Bütün olgulara ürtikerlerinin aktif olduğu dönemde OSDT uygulandı.

3.1.Otolog Serum Deri Testinin Yapılışı

Hastaların venöz kanı steril tüplere alınarak 30 dakika süre ile oda ısısında pıhtılaşmaya bırakıldı. Daha sonra kanlar 500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Hazırlanmış serumdan 0,05 ml, bir insülin enjektörü (27 G iğne uçlu şırınga) ile enjektörün uç açıklığı aşağı bakacak biçimde ve 45 derecelik açı ile ön kolun volar yüzüne, son 24 saat içinde ürtiker papülünün oluşmadığı bilinen bir alana,

intradermal olarak enjekte edildi. Pozitif kontrol olarak histamin, deri prick testi (10 mg/ml) ile ve negatif kontrol olarak %0.9 steril salin yine ön kolun volar yüzüne 5 cm aralıklarla 0,05 ml enjekte edildi. Otuz dakika sonra kızarıklık ve kabartı değerlendirildi ve ölçüldü. Seruma bağlı kabartı, saline bağlı kabartıdan 1,5 mm ve daha fazla ise OSDT pozitif kabul edildi (Şekil 3).



Şekil 3. Pozitif Otolog Serum Deri Testi

Hastaların kullandığı kısa etkili antihistaminiklerin en az 3 gün, mast hücre stabilizatörleri ve uzun etkili antihistaminiklerin en az 7 gün ve doksepin tedavisinin 2 hafta önce kesilmiş olmasına dikkat edildi. Ayrıca hastanın tetkiklerinin yapıldığı dönemde OSDT sonucunu etkileyebilecek tedavi (trisiklikantidepresanları 7 gün) almamasına dikkat edildi. Bütün OSDT 'leri tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

3.2.Kronik Ürtiker Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalığın şiddetini belirlemek için EAACI/GA2LEN/EDF rehberinde önerilen ürtiker aktivite skorlama sistemi kullanıldı. Ürtiker aktivite skoru (ÜAS), kabartı sayısı skoru ve kaşıntı şiddeti skorunun toplamından oluşur. Toplam günlük skor 0 ile 6 arasındadır. Hastaların dört gün için ÜAS 'ları belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

Skor	Kabartı sayısı	Kasıntı şiddeti
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20/24 saat)	Hafif
2	Orta (21-50/24 saat)	Orta
3	Siddetli (>50/24 saat)	Siddetli

Toplam skor: 0-6

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından izin alındı. Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

3.3.İstatistiksel Analiz

İstatistik analizlerde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, sayısal değişkenler ortanca (min-max) ile frekans verileri ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için gruplar arası ikili karşılaştırmada ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fisher'in Kesin testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamak için Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Korelasyon kat sayısı "r" için tanım aralıkları: düşük ve önemsiz korelasyon; 0,05-0,30, düşük-orta derecede korelasyon; 0,30-0,40, orta derece korelasyon; 0,40-0,60, iyi derece; 0,60-0,70, çok iyi; 0,70-0,75, ve mükemmel korelasyon; 0,75-1,00 olarak belirlendi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 61 hastanın 17 'si erkek, 44 'ü kadındı. Yaşları 18 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama yaş ve standart sapması $37,47 \pm 13,96$ idi (Tablo 5). Hastalık süreleri 2 ay ile 60 ay arasında değişmekte olup, ortalama $16,57 \pm 18,82$ olarak bulundu.

Tablo 5. Cinsiyet ve yaş değerleri

	Hasta sayısı	Minimum yaş	Maksimum yaş	Ortalama yaş	P
Toplam hasta	61	18	65	$37,47 \pm 13,96$	0,797
Kadın hasta	44	18	65	$37,02 \pm 13,79$	
Erkek hasta	17	18	65	$38,65 \pm 14,75$	

Hastalarda anjioödem varlığı, OSDT, CRP ve tiroid otoantikörleri sonuçları toplam hastada ve cinsiyete göre değerlendirildi (Tablo 6). Anjioödem varlığı, OSDT pozitifliği ve CRP sonuçları açısından kadın ve erkek cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tiroid otoantikörleri sonuçları kadın ve erkek hastalardaki düşük sayılar nedeni ile istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Tablo 6. Cinsiyete göre anjioödem, OSDT, CRP ve tiroid otoantikörlerinin değerlendirilmesi

		Toplam	Kadın	Erkek
Anjioödem	Var	12 (%19,7)	11 (%25)	1 (%6)
	Yok	49 (%80,3)	33 (%75)	16 (%94)
	P	0,151		
OSDT	Pozitif	26 (%42,6)	20 (%45,5)	6 (%35,3)
	Negatif	35 (%57,4)	24 (%54,5)	11 (%64,7)
	P	0,472		
CRP	Yüksek	27 (%44,3)	19 (%43,2)	8 (%47,1)
	Normal	34 (%55,7)	25 (%56,8)	9 (%52,9)
	P	0,791		
Anti TPO	Yüksek	12 (%19,7)	8 (%18,2)	4 (%23,5)
	Normal	49 (%80,3)	36 (%81,8)	13 (%76,5)
Anti Tiroglobin	Yüksek	13 (%21,3)	11 (%25)	2 (%11,8)
	Normal	48 (%78,7)	33 (%75)	15 (%88,2)

Hastaların OSDT sonuçları ile hastalık süreleri karşılaştırıldığında; OSDT sonucu pozitif olan 26 hastanın ortalama hastalık süresi $15,69 \pm 17,19$ idi, OSDT sonucu negatif olan 35 hastanın ortalama hastalık süresi $17,17 \pm 20,34$ olarak bulundu. OSDT sonucu ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($P=0,889$).

Hastaların OSDT sonuçları ile anjioödem varlığı karşılaştırıldı. OSDT pozitif ya da negatif olan hastalar da anjioödem varlığı açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($P=0,600$) (Tablo 7) .

Tablo 7. Anjioödem ile OSDT ilişkisi

		Anjioödem		
		Var	Yok	Toplam
OSDT	Pozitif	8 (%66,7)	18 (%36,7)	26 (%42,6)
	Negatif	4 (%33,3)	31 (%63,3)	35 (%57,4)
	Toplam	12 (%100)	49 (%100)	61 (%100)

Hastaların OSDT sonuçları ile tiroid otoantikör sonuçları karşılaştırıldı. Anti-TPO ve anti-TG antikör sonucu yüksek olan hastalarda OSDT pozitiflik oranı yüksekti. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$, $P<0,001$) (Tablo.8).

Tablo 8. OSDT ile tiroid otoantikörlerinin ilişkisi

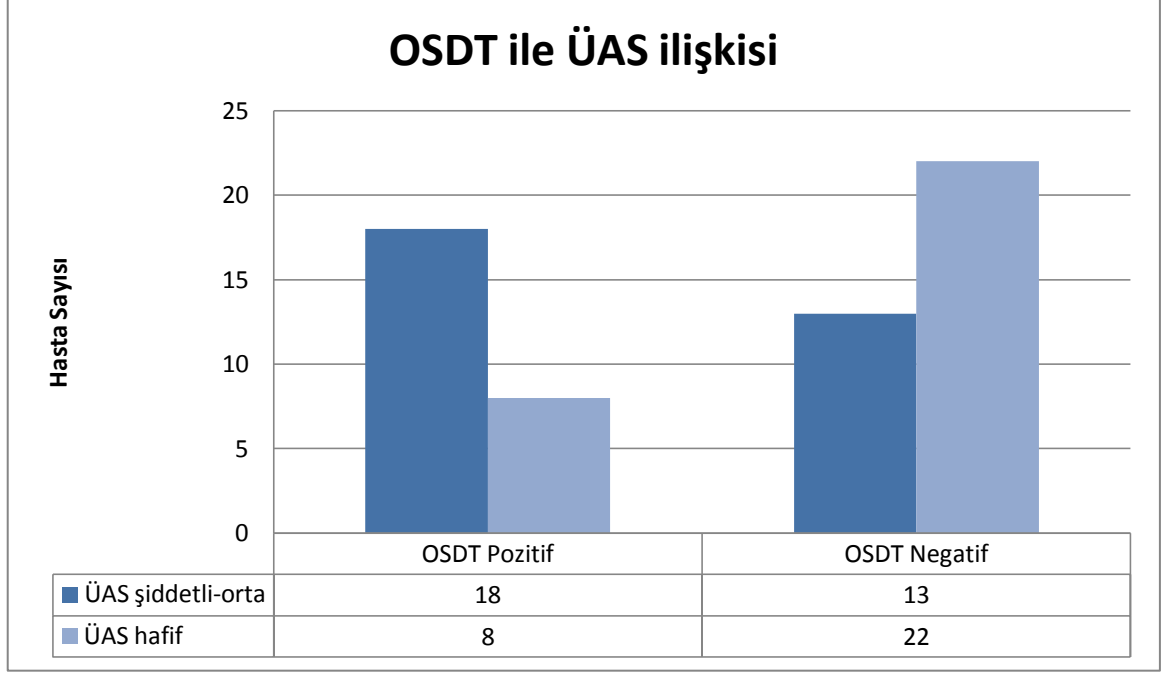
		OSDT		
		Pozitif	Negatif	Toplam
Anti TPO	Yüksek	10 (%83,3)	2 (%16,7)	12 (%100)
	Normal	16 (%32,7)	33 (%67,3)	49 (%100)
	Toplam	26 (%42,6)	35 (%57,4)	61 (%100)
Anti Tiroglobulin	Yüksek	12 (%92,3)	1 (%7,7)	13 (%100)
	Normal	14 (%29,2)	34 (%70,8)	48 (%100)
	Toplam	26 (%42,6)	35 (%57,4)	61 (%100)

Hastaların OSDT ve CRP sonuçları birlikte değerlendirildi. OSDT sonucuna göre CRP düzeyi gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($P=0,437$) (Tablo 9) .

Tablo 9. CRP-OSDT ilişkisi

		CRP		Toplam
		Yüksek	Normal	
OSDT	Pozitif	13 (%48,1)	13 (%38,2)	26 (%42,6)
	Negatif	14 (%51,9)	21 (%61,8)	35 (%57,4)
	Toplam	27 (%100)	34 (%100)	61 (%100)

Hastaların OSDT sonuçları ile hastalık aktivite skoru karşılaştırıldı. OSDT pozitif olan hastalarda ÜAS yüksekti, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,013) (Şekil 4).



Şekil 4. OSDT ile ÜAS ilişkisi

Hastaların CRP sonuçları ile hastalık süreleri, anjioödem varlığı, ÜAS ilişkisi değerlendirildi. CRP sonucu yüksek olan hastaların hastalık süresi ortalama $14,67 \pm 17,00$ ay, CRP sonucu normal olan hastaların hastalık süresi ortalama $18,02 \pm 20,45$ ay olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (P=0,765). CRP sonucuna göre anjioödem varlığı ve ÜAS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (P=0,522, P=0,510) (Tablo 10).

Tablo 10. CRP'nin anjioödem ve ÜAS ile ilişkisi

		CRP	
		Normal	Yüksek
Anjioödem	Var	8 (%66,7)	4 (%33,3)
	Yok	26 (%53,1)	23 (%46,9)
ÜAS	Şiddetli-orta	16 (%51,6)	15 (%48,4)
	Hafif	18 (%60)	12 (%40)

Hastaların tiroid otoantikörleri ile CRP ilişkisi değerlendirildi. Anti-TPO ve anti-TG antikörleri yüksek ve normal olan hastalar arasında CRP sonuçları açısından farklılık saptanmadı (P=0,840, P=0,635) (Tablo 11).

Hastaların tiroid otoantikör sonuçlarına göre hastalık sürelerine bakıldı. Anti-TPO antikör sonucu yüksek olan hastaların ortalama hastalık süresi; 22,00±17,59 ay, normal olanların ortalama hastalık süresi; 15,20±19,17 ay olarak bulundu. Anti-TPO antikör sonucu pozitif bulunan hastalarda hastalık süresi negatif bulunan hastalara göre anlamlı olarak uzundu (P=0,044). Anti-TG antikör sonucu yüksek olan hastaların ortalama hastalık süresi; 19,77±18,54 ay, normal olanların ortalama hastalık süresi; 15,67±19,12 ay olarak bulundu. Gruplar arasında hastalık süreleri açısından fark bulunmadı (P=0,312).

Tiroid otoantikör sonuçlarına göre anjioödem varlığı açısından hastalar karşılaştırıldı. Anti-TPO ve anti-TG antikör sonucuna göre anjioödem varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (P=0,604, P=0,257) (Tablo 11).

Hastaların tiroid otoantikör sonucuna göre ÜAS değerlendirilmesi yapıldı. Anti-TPO ve anti-TG antikör sonucu yüksek olan hastaların ÜAS'ı, otoantikör düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı düzeyde farklı bulundu (P=0,022, P=0,011) (Tablo 11).

Tablo 11. Tiroid otoantikörleri ile anjioödem, CRP ve ÜAS ilişkisi.

		Anti TPO		Anti Tiroglobulin	
		Yüksek	Normal	Yüksek	Normal
Anjioödem	Var	3 (%25)	9 (%18,4)	4 (%30,8)	8 (%16,7)
	Yok	9 (%75)	22 (%81,6)	9 (%69,2)	40 (%83,3)
CRP	Yüksek	5 (%41,7)	22 (%44,9)	5 (%38,5)	22 (%45,8)
	Normal	7 (%58,3)	27 (%55,1)	8 (%61,5)	26 (%54,2)
ÜAS	Şiddetli-orta	10 (%83,3)	21 (%42,9)	11 (%84,6)	20 (%41,6)
	Hafif	2 (%16,7)	28 (%57,1)	2 (%15,4)	28 (%58,4)

5.TARTIŞMA

KÜ'li hastalar arasında öncelikle fiziksel, alerjik, psödoalerjik ve enfeksiyöz nedenler dışlanarak nedeni bulunamayan olgular KIÜ olarak adlandırılır (49,50,51). Patogenezinde mast hücresi ve bazofil degranülasyonu başlıca rolü oynamaktadır, ancak bunu tetikleyen faktörler henüz tam olarak anlaşılammıştır (2,38,39). Yeni çalışmalarda KIÜ olarak değerlendirilmiş olguların bir kısmında, histamin salgılatıcı otoantikolar veya antikor dışı faktörlerin varlığı gösterilmiştir (39). KOÜ olarak adlandırılan bu gruptaki hastalarda bulunan IgE'ye ve FcεRI'a karşı olan otoantikolar, hem bazofiller, hemde mast hücrelerinden histamin salgılanmasına neden olan fonksiyonel otoantikolardır (7). KIÜ'de intradermal otolog serum enjeksiyonu ile eritem ve şişlik oluşması, hastaların bir kısmında dolanan bu antikorların tanımlanmasına imkan veren ilk gözlemdir ve bu OSDT temelini oluşturur (74).

KÜ'li hastaların serumlarında, fonksiyonel otoantikoları tespit etmek için altın standart yöntem invitro bazofil histamin salgılatma aktivitesinin ölçümüdür (7,38). Ancak testin metodunun zorluğu ve her yerde yapılamaması nedeni ile OSDT, KÜ'de patogenezi önemli ölçüde ortaya koyabilen, fonksiyonel otoantikoların varlığını gösterebilen, kolay, ucuz bir test olarak ortaya çıkmaktadır (38,65). Ayrıca OSDT, in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren invivo test yöntemidir (7). Bu nedenle biz çalışmamızda KOÜ'li olguların KIÜ'li hastalardan ayrımı amacı ile OSDT'ni tercih ettik. OSDT, çeşitli çalışmalarda farklı kriterlere göre pozitif kabul edilmiştir. Sabroe ve ark. (38) ile Harmanyeri ve ark. (65), hastanın serumunun intradermal olarak hastanın ön koluna enjekte edilmesinden otuz dakika sonra, eritemli papül çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 1.5mm'den fazla ise OSDT'yi pozitif kabul etmiştir (64). OSDT bu şekilde değerlendirildiğinde, testin duyarlılığı ve özgüllüğünün %80 olduğu gösterilmiştir (66). OSDT pozitiflik oranı genel olarak ortalama %50-60 olarak bulunmuştur (59). Bizim çalışmamızda da OSDT, bu kriterlere uygun şekilde yapılmış ve değerlendirilmiştir. Çalışmaya aldığımız 61 KIÜ 'li hastanın 26'sında (%42,6) OSDT pozitifliği elde ettik. Bu oran Nettis ve arkadaşları (131) nın 102 hastalık çalışmalarında bildirdiği %41.2 ve Emre ve ark. (132)'nin 56 hastada bildirdiği %43 oranları ile benzerdi.

KOÜ ve KIÜ olgularının klinik ve laboratuvar farklılıklarının olup olmadığı, otoimmün ürtiker tanımı yapıldıktan sonra hep bir araştırma konusu olmuştur. Bizim çalışmamızda OSDT pozitif ve negatif olan gruplar karşılaştırıldığında hastalık süresi

açısından anlamlı fark saptanmamıştır. OSDT pozitiflik oranı kadın hastalarda % 45,5, erkek hastalarda % 35,3 olarak bulunmuş, ancak cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. OSDT pozitif olan gruptaki hastaların % 66,7 sinde, OSDT negatif olan gruptaki hastaların % 33,3 ünde anjioödem tespit edilip, ancak muhtemelen olgu sayısının azlığı nedeni ile bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmamıştır. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Nettis ve arkadaşları, 102 hastada yaptıkları çalışmada OSDT pozitif ve negatif iki grubu karşılaştırdıklarında cinsiyet, semptomların süresi açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır. Ancak anjioödem sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit etmişlerdir. OSDT pozitif grupta anjioödem sıklığını %69,05; OSDT negatif olan grupta ise %43,33 olarak bulmuşlardır (131). Sabroe ve arkadaşları, 107 hastalık çalışmalarında, KIÜ ile KOÜ’li olgularda hastalık süresi ve anjioödem varlığı sıklığını birbirine benzer bulmuşlardır (12). Yine Vohra ve arkadaşları, 100 hastada yaptıkları çalışmada OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, anjioödem varlığı açısından anlamlı fark saptamamıştır (133).

OSDT pozitifliği ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki birçok çalışma ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Biz hastalık şiddetini belirlemek için ÜAS’ı kullandık.(44). ÜAS genellikle yedi gün için değerlendirilmekle birlikte Mlynek ve ark. ÜAS için optimal sürenin dört gün olduğunu belirlemiştir (134). Bizde çalışmamızda ÜAS’ı dört gün için hesapladık. ÜAS günlük skoru: 0-6 arasında olmakla beraber dört gün için toplam skor 0-24 idi. Buna göre hastalık şiddeti ÜAS 0-8 olanlar hafif, 9-16 olanlar orta ve 17-24 olanlar şiddetli olarak sınıflandırılmaktaydı (134). Hastalar ÜAS dört günlük değerleri hesaplanarak, hafif, orta, şiddetli olarak sınıflandırıldı. Kasperska-Zajac’ın KÜ konusunda yaptığı çalışmalarında grupladığı gibi hastalık şiddeti hafif olanlar ve hastalık şiddeti orta –şiddetli olanlar olarak iki gruba ayrıldı (135). Buna göre belirlenen hastalık şiddeti ile OSDT sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; OSDT pozitif olan hastalarda hastalık şiddeti, OSDT negatif olan hastalara göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuç Alyasin ve ark.’nın 69 hastalık çalışması (136), Vohra ve ark.’nın 100 hastada yaptığı çalışma (133) ve diğer birçok çalışmayı (137,138,139) desteklemekteydi.

Bizim çalışmamızda toplam hastaların 12 ‘sinde (%19,7) anti-TPO antikor yüksekliği, 13’ünde (%21,3) anti-TG antikor yüksekliği saptandı. Hastaların 9’unda (%14,75) her iki otoantikor da yüksekti. En az bir tiroid otoantikor pozitiflik oranı,

tiroid otoimmunitesi sıklığı % 26,2 idi. 1983'den beri tiroid otoimmünitesi ve KÜ birlikteğini gösteren çok sayıda yayın vardır. Leznoff ve arkadaşları, KÜ ile tiroid otoimmunitesi arasındaki ilişkiyi ilk kez ortaya koymuşlardır (76,77). Otoimmün tiroid hastalığı ile KÜ arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen spontan ya da enfeksiyon sonrası gelişen tiroid dokusundaki inflamasyon sonucu salınan antijenler, immün yanıtı tetiklemekte, mast hücre aktivasyonunu ve mediyatör salınımını arttırmaktadır (79). Son dönemdeki çalışmalarda KÜ hastalarında tiroid otoimmunitesi sıklığı %6.5-%57 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (140,141). Bununla birlikte Zauli ve ark.(142) 52 hastada en az bir tiroid otoantikör pozitifliğini %23, Vernuil ve ark. (143) ise 45 hastalık çalışmalarında %26,7, Emre ve ark. (132) %23,2 olarak bulmuşlardır. Bizim bulduğumuz oran mevcut verilere benzerdi.

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak tiroid otoantikörü yüksek olan hastaların, bir hastadaki sT3 ve sT4 yüksekliği ve TSH düşüklüğü dışında hepsi, normal tiroid hormon düzeylerine (ötiroid) sahipti (78,143,144,145). Vernuil ve ark'nın çalışmasında, tiroid otoimmunitesi mevcut olan hastaların hepsi normal tiroid hormon düzeylerine sahipti (143). Bizim sonuçlarımızda buna benzerlik gösterdi.

Bizim çalışmamızda otoimmün tiroidit tanısı alan 16 hastanın 15'i (toplam hastanın %25,59'u) ötiroid otoimmün tiroidit ve 1'i (toplam hastaların %1.63'ü) Graves hastalığı tanısı aldı. Cebeci ve ark (146) çalışmasında otoimmün tiroidit tanısı alan 23 hastanın 18'i ötiroid otoimmün tiroidit, 4'ü subklinik otoimmün tiroidit ve 1'i Graves hastalığı tanısı almıştı. Sonuçlarımız bu çalışmaya benzerdi.

Tiroid fonksiyon testleri otoimmün tiroidit tanısı için yeterli olmamakla beraber, özellikle anti-TPO antikorlu ötiroid hastalar hipotiroidizme ilerleme konusunda önemli bir riske sahiptir (22). Bu nedenle antikor titrelerinin ve tiroid fonksiyon testlerinin belli aralıklarla takibi önerilmektedir. Geniş bir hasta grubu ve bu hastaların uzun süreli izlemi ile yapılmış bir çalışmada hipotiroidi tanısının %3,6 sının KÜ tanısı sonrası ilk 6 ayda, %80 kadarının ise KÜ tanısından sonraki 10 yıl içinde konulduğu gösterilmiştir (147). Bu nedenle hastaların bu açıdan uzun süreli takibi önemlidir.

Son zamanlarda antitiroid antikorların KÜ hastalarında kontrollere göre yüksek bulunmasının otoimmün ürtikerin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (27). Bu nedenle tiroid otoantikörlerinin, histamin salgılatan otoantikörü bulunan KİÜ'li hastalarda daha fazla bulunduğu üzerinde durulmaktadır (12,55,77). Biz de

çalışmamızda bu düşünce ile yola çıkarak OSDT sonuçları ile tiroid otoantikor yüksekliğinin ilişkili olup olmadığını araştırdık. OSDT pozitif olan 26 hastanın %38,4'ünde anti-TPO, %46,5'inde anti-TG antikor pozitifliği saptadık. Benzer şekilde Bakos ve ark.(148), 48 hastalık çalışmalarında OSDT pozitif grupta anti-TPO antikor pozitifliğini %42,3 oranında saptamıştı. Çalışmamızda ayrıca anti-TG sonucu yüksek olan 13 hastanın %92,3'ünde OSDT pozitif idi. Anti-TG antikor sonucu yüksek olan hastalarda OSDT pozitiflik oranı yüksekti ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Anti-TPO antikor sonucu yüksek olan hastaların %83,3'ünde OSDT pozitif idi. Anti-TPO antikor sonucu yüksek olan hastalarda OSDT pozitifliği yüksek olup, bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlar literatürdeki bir çok çalışma ile benzer olup otoimmunitiyi desteklemekteydi(148,149).

. Tiroid otoantikorları ile hastalık şiddetine ilişkin çalışmalarda, ürtiker şiddet skorunun değerlendirilme farklılığı ile ilişkili olduğu düşünülen farklı sonuçlar elde edilmiştir (150). Bizim çalışmamızda anti-TPO antikor sonucu yüksek olan hastaların %83,3'ünde ÜAS şiddetli- orta iken, anti-TPO antikor sonucu normal olan hastalarda bu oran %42,9 olarak bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı şekilde anti-TG antikoru yüksek olan gruptaki hastaların hastalık şiddeti, normal olan hastalara göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıydı. Kessel ve ark. (137), 203 hastada ürtiker şiddeti ile tiroid otoantikor pozitifliği arasındaki ilişkiyi araştırmış ve anlamlı ilişki saptamıştı. Sonuçlarımız Kessel ve ark.'nın sonuçları ile benzerdi.

CRP, inflamasyonu çok iyi kantite eden, akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin (özellikle IL-6) etkisi ile başlıca karaciğerden salınan akut faz proteinlerinden biridir (81). CRP 'nin inflamasyonu gösteren bir test olması nedeni ile, enfeksiyon hastalıkları ve nekroz gibi durumların tanısında, aktivitesinin belirlenmesinde ve izlenmesinde önemlidir. KÜ de mast hücre degranülasyonu ve perivasküler hücre infiltrasyonu ile karakterize derinin ısrarcı inflamatuvar hastalığıdır (11,82) . Ürtikerdeki sistemik inflamatuvar yanıt hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Bu nedenle KÜ'de, inflamasyonun bir göstergesi olan serum CRP düzeyleri ile ilgili çalışmalar son dönemde sıklaşmıştır.

Çalışmamızda ÜAS orta- şiddetli olan gruptaki hastaların %48,4 ünde, ÜAS hafif olan gruptaki hastaların %40'ında serum CRP düzeyi yüksekti. İki grup arasında farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Çalışmamızda serum CRP düzeyi yüksekliği ile ÜAS şiddeti arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Tedeschi ve ark. nın ve Kasperska-Zajac ve ark.'nın çalışmalarında serum CRP düzeyinin KÜ'de artmış olduğu gösterilmiştir (84,86). Benzer şekilde serum CRP düzeyi Tedeschi ve ark. nın, Kasperska-Zajac ve ark.'nın ve Takahagi ve ark.'nın çalışmalarında ürtiker hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur(84,86). Kasperska-Zajac ve ark. serum CRP düzeyi ve hastalık şiddetini korele buldukları çalışmalarında, şiddetli-orta ve hafif KÜ hasta grupları arasında serum CRP düzeylerini istatistiksel olarak farklı bulmuş, ancak ÜAS'ı hafif ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında belirgin bir fark bulmamıştır (86). Ayrıca şiddetli hastalık grubundaki 14 hastanın 3'ünde serum CRP düzeyini normal aralıkta tespit etmiştir. Böylece şiddetli hastalık aktivitesine rağmen serum CRP düzeyinin normal laboratuvar değerleri arasında da kalabileceğini savunmuşlardır. Bunun yanında hafif hastalık şiddeti olan 25 hastanın 2 'sinde serum CRP düzeyinin normal değerlerin üzerinde olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda serum CRP düzeyinin hastaların semptomatik periyotlarında normal sınırlarda olsa bile remisyon ile birlikte bu değerin altına düştüğünü göstermişlerdir. Bu nedenle hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde sadece normal laboratuvar aralığı üzerindeki serum CRP düzeyleri değil aynı zamanda normal sınırlardaki serum CRP düzeylerinin de dikkate alınmasını önermişlerdir. Kasperska-Zajac ve ark remisyon ve hastalık alevlenme dönemlerindeki serum CRP düzeylerinin karşılaştırılmasını yararlı bulmuşlardır (86). Ayrıca genel popülasyonda bireylerin kararlı, karakteristik serum CRP düzeyine sahip olma eğilimi önemlidir (151,152). Bu durum hastalık şiddetinin yanı sıra bireysel faktörlerin de serum CRP düzeyini belirlediğini göstermektedir (153). Bu gözlemlerin serum CRP düzeyinin KÜ hastalarında, hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak klinik yararlılığını kısıtladığı düşünülmektedir (86).

Bu bilgilerin ışığında KÜ'de otoreaktivite göstergesi olan OSDT ile serum CRP düzeyi ilişkisi gündeme getirilmiş olup çalışmaların bir kısmında OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında serum CRP düzeyinde fark saptanmazken, Magen ve ark. OSDT pozitif olan grupta serum CRP düzeyini OSDT negatif gruba göre daha yüksek bulmuşlardır (84,86,138). Bizim çalışmamızda 61 hastanın %44,3'ünde CRP yüksek, %55,7'sinde CRP normaldi. OSDT pozitif olan 26 hastanın %50'sinde CRP yüksekti. OSDT negatif olan grupta ise 35 hastanın %40'ında CRP yüksek bulundu. OSDT pozitif ve negatif grupta CRP düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu

sonuç literatürdeki Tedeschi ve ark. ile Kasperska-Zajac ve ark. 'nın sonuçları ile benzerdi (84,86).

Biz çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak serum CRP düzeyi ile otoimmünite ilişkisini, OSDT 'nin yanı sıra otoimmünitenin bir başka parametresi olan tiroid otoantikörleri ile değerlendirdik. Bu nedenle çalışmamızda tiroid otoantikörleri yüksek ve normal olan grupların serum CRP düzeyleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuç, CRP ile otoimmünitenin ilişkisinin saptanmadığı diğer çalışmalar ile benzerdi. Serum CRP düzeyinin, OSDT ve tiroid otoantikörleri ile ilişkisinin saptanmamış olması, serum CRP'nin artmış konsantrasyonunun KÜ'deki inflamatuvar süreci yansıtabileceğini ancak otoimmün/otoreaktif mekanizmalardan bağımsız olduğunu düşündürmektedir (84,86).

6.SONUÇ

OSDT, KIÜ'de otoimmün patogenezi önemli ölçüde ortaya koyabilen, fonksiyonel otoantikörlerin varlığını gösterebilen *invivo* önemli bir testtir. Çalışmamızdaki sonuçlar otoimmün ürtiker olarak tanımlanan, OSDT pozitif olan hastalarda, klinik olarak ürtiker semptomlarının OSDT negatif hastalara göre daha şiddetli olabileceğini düşündürmüştür. Bu durum tedavi basamaklarını değerlendirmede yardımcı olabilir. Ayrıca otoimmün ürtikerin tespit edilmesi özellikle klasik KÜ tedavisine dirençli hastalarda, immünsüpresif tedaviye karar açısından önem arz etmektedir.

Tiroid otoimmünitesi ve ürtiker ilişkisini destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda özellikle OSDT pozitif hastalarda tiroid otoantikör yüksekliğinin sıklığı, OSDT negatif gruba göre yüksek bulunmuştur. Bu durum otoimmüniteyi desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda tiroid otoantikörleri yüksek olan hasta grubunda ürtikerin daha şiddetli seyrettiğini gözlemlenmiştir. Bu durumun KÜ tanısında ve tedavi sürecinin planlanmasında faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Tiroid otoantikör yüksekliği olan hastalarda, tiroid hormonlarının normal değerlerde saptanabilmesi, KIÜ tanısında tiroid fonksiyonları normal olsa bile tiroid otoantikörlerinin araştırılmasının önemini ortaya koymaktadır. Genel olarak özellikle anti-TPO antikörli ötiroid hastalar, hipotiroidizme ilerleme açısından görülebilir bir riske sahiptir. Bu nedenle tiroid otoantikör titrelerinin ve tiroid fonksiyon testlerinin belli aralıklarla takip edilmesi gerekir. Sonuç olarak, KÜ'de tiroid otoantikör testlerinin rutin incelemeler içine alınmasının doğru olacağı kanaatine varılmalıdır.

Serum CRP düzeyinin inflamatuvar süreci yansıtan bir parametre olması ışığında, KÜ'de genel olarak inflamasyon derecesi ve hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak yüksek ya da normal değerleri beklenir. Ancak serum CRP düzeyini belirleyen bireysel faktörlerin etkisi ile beklenen yükseklikler görülmeyebilir ya da beklenenden daha yüksek değerler görülebilir. Sonuç olarak serum CRP düzeyinin normal sınırların üzerindeki yüksek değerleri yerine, serum CRP düzeyi normal değerlerde de olsa, alevlenme ve remisyon dönemlerindeki serum CRP düzeyinin değişimi inflamasyon derecesini ve tedavi cevabını değerlendirmek için daha anlamlı olabilir.

Serum CRP düzeyinin literatürdeki KÜ hastalarında olan çalışmalarda OSDT ile, bizim çalışmamızda da tiroid otoantikörleri ve OSDT ile anlamlı bir ilişkisinin saptanmaması, CRP nin otoimmün/otoreaktif olaylardan bağımsız bir parametre

olduđunu, bu konuda daha geniř hasta ve kontrol grupları ile yapılacak çalıřmaların geređini dūřündürmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. İşçimen A, Göksügür N. Ürtiker ve anjioodem I etyoloji ve patogenez. *Dermatose* 2002;1:43-51.
2. Soter AN, Kaplan AP. Urticaria and anjioedema. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6'ncı Baskı. New York, McGraw-Hill 2003;1129-43.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Urticaria, anjioedema and anaphylaxis. *Dermatology*. 2'nci Baskı. Berlin, Spinger 2000;431-56.
4. Black A.K and Champion R.H. Urticaria. *Rook/Wilkonson/Ebling Textbook of dermatology*. Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnachi SM. 6'ncı Baskı. London, Blackwell Science Ltd 1998;2113-39.
5. Charlesworth EN. Urticaria and anjioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:484-489.
6. Soter NA. Acut and chronic urticaria and anjioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:146-154.
7. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-57.
8. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:363-8.
9. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332(26):1767-72.
10. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*. 3'üncü baskı. İstanbul, Nobel 2008;255-262.
11. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3):465-74.
12. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(3):443-50.
13. Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:134-43.
14. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:214-20.

15. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(Suppl 2):21–6.
16. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104(4):369–81.
17. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, et al. *Urticaria Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects*, Berlin: Springer; 1998:55-89.
18. Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(1 Pt 2):166–74.
19. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria—which clinical parameters are pathogenetically relevant. A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(1):22–9.
20. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(4):664–72.
21. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(5):407–10.
22. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders: identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998;101(1):243-51.
23. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Kobza- Black A, Maurer D, Stingl G, et al. Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6(2):123-7.
24. Tüzün B, Hasman D. The association of autoimmune urticaria and autologous serum skin test and thyroid disease. *Dermatose* 2002;3(1):46-51.
25. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:853–858.
26. Pacor ML, Di Lorenzo G, Mansueto P, Martinelli N, Esposito- Pellitteri M, Pradella P, Uxa L, Di Fede G, Rini G, Corrocher R (2006) Relationship between human leucocyte antigen class I and class II and chronic idiopathic urticaria associated with aspirin and/or NSAIDs hypersensitivity. *Mediators Inflamm* 1:1–5.
27. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. Third edition. Elsevier 2012;291-306.

28. Mathelier-Fusade P, Vermeulon C, Leynodier F. Vibratory anjioedema. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:750-752.
29. Odom RB, James WD, Berger TG. Urticaria(Hives). *Andrews' disease of the skin: clinical dermatology*. 9^{ncu} Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company 2000:160-171.
30. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-1008.
31. Schwartz LB. Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:190-204.
32. Church M, Lichtenstein LM, Simon H-U, et al. Effector cells of allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, ed. *Allergy*, 2nd edn. London. Mosby2001:303-324.
33. Greaves MW. The immunopharmacology of skin inflammation: the future is already here. *British Journal of Dermatology* 2000;143:47-52.
34. Natbony SH, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:177-83.
35. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:360-4.
36. Kaufman A, Rosenstreich DL. Mast cell heterogeneity in chronic idiopathic urticaria, *Ann Allergy* 1990;65:367-73.
37. Be'dard PM, Brunet C, Pelletier G, He'bert J. Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1121-5.
38. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology* 1999;140: 446-452.
39. Demircay Z, Gurbuz O. Kronik otoimmun urtiker. *Turkderm* 1999; 33:190-193.
40. Grattan CEH. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:163-181.
41. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:169-172.
42. Beltrani VS: Urticaria and anjioedema. *Dermatologic Clinics* 1996;14:171198.

43. Grattan CEH. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:123-127.
44. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417–1426.
45. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica G, Church MK, et al. EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1427–1443.
46. Malcolm W. Greaves, Pathology and Classification of Urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014;34:1–9.
47. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, et al. Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1 Pt 1):132–7.
48. Kobza Black A. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:565-569.
49. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992;69:61-5.
50. Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983;51:161-5.
51. Ehlers I, Niggemann B, Binder C, Zuberbier T. Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998;53:1074-7
52. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328(22):1599-604.
53. Bae J-S, Kim S-H, Ye Y-M, Yoon HJ, Suh C-H, Nahm D-H et al. Significant association of FcεRIα promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1280–1281.
54. Sabroe RA, Poon EP, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:484-93.
55. Greaves MW. Chronic urticaria. *New England Journal of Medicine* 1995;332:1967-1772.

56. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;19:971-978.
57. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of a history based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; 134:1575-1580.
58. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715-21.
59. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583-590.
60. Fagiolo V, Kricek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000;106:567-572.
61. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-FcεRIα in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:672-676.
62. Malmros H. Auto serumtest (AST). *Nordisk Med* 1946;29,150-1.
63. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti- FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:492-9.
64. Tuzun B, Hasman D. Otoimmun urtiker ile otolog serum testi ve tiroid hastalığı ilişkisi. *Dermatose* 2002;3:46-51.
65. Harmanyeri Y, Doğan B, Taşkapan MO, Oz M. Otolog serum deri testi: Kronik idiyopatik urtikerli hastalarda prevalans çalışması. *Turkderm* 2000;34:93-94.
66. Bogumiewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008;29(5):433-8.
67. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006;154:813-19.
68. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 201;107:1056-62.

69. Ferrer M, Luquin E, Kaplan AP. IL3 effect on basophils histamine release upon stimulation with chronic urticaria sera. *Allergy* 2003;58:802–7.
70. Asero R, Lorini M, Chong SU, Zuberbier T, Tedeshi A. Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1111-14.
71. Gyimesi E, Sipka S, Danko K, et al. Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 2004;151:388-96.
72. Yasnowsky KM, Schoen DJ, Vedanthan PK, et al. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c surface expression. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115,179.
73. Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:403-407.
74. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clinical and Experimental Allergy* 1991;21:695-704.
75. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, Francis DM, Kermani F et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *British Journal of Dermatology* 1998;138:101-106.
76. Leznoff A, Josse RG, Denburge J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and anjioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119:636-640.
77. Heymann W. Chronic urticaria and anjioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-232.
78. O'Donnell BF, Swana GT, Kobza Black A, Greaves MW. Organ and nonorgan specific autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1995;133(1145):42.
79. Rumbryt JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease, *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:215-23.
80. Bennett A. Akut faz reaktanları. *Cecil essentials of medicine*. 1995:564.
81. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000;46:34-38.

82. Kaplan A. Inflammation in chronic urticaria is not limited to the consequences of mast cell (or basophil) degranulation. *Clin Exp Allergy* 2010;40:834–835.
83. A. Kasperska-Zajac. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(6):665-72.
84. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clin Exp Allergy* 2010;40:875–881.
85. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010;65:649–656.
86. Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1386–1391.
87. Utas S. Treatment principles chronic idiopathic urticaria. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(2):11-5.
88. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):105-16.
89. Maurer M. Chronic urticaria. In: Zuberbier T, Grattan C, Maurer M, eds. Berlin: Springer; 2010. p.45-56.
90. Grattan CE. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(3):217-21.
91. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58(12):1224-34.
92. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:387–396.
93. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CEH, Kapp A, Kozel MMA, Maurer M, Merk HF, Schaefer T, Simon D, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-20.
94. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478–82.
95. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409–13.

96. Wan KS. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2009;20:194–7.
97. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1401–7.
98. Grant JA, Bernstein DI, Buckley CE, et al. Double-blind comparison of terfenadine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;81:574–9.
99. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996;30:1075–9.
100. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Merk H, Stingl G, Henz BM. Management of urticaria: A consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6(2):128–31.
101. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2):365–72.
102. Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, et al. Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981;117:404–7.
103. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized doubleblind study. *Br J Dermatol* 1987;117:81–8.
104. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:134–40.
105. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1607–14.
106. Reimers A, Pichler C, Helbling A, et al. Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1763–8.

107. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800–804.
108. Sa´nchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al, WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5(11):125–47.
109. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010;162:191–4.
110. Sagi L, Solomon M, Baum S, et al. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011;91:303–6.
111. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:212–4.
112. Asero R. Oral cyclophosphamide in a case of cyclosporin and steroid-resistant chronic urticaria showing autoreactivity on autologous serum skin testing. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:582–3.
113. Tedeschi A. Paradoxical exacerbation of chronic urticaria by H1-antihistamines and montelukast. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:187–9.
114. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol* 2006;45:1224–7.
115. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, et al. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: Experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:767–70.
116. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):569-73.
117. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(2):190-3.
118. Segal M, Stokes JR, Casale TB. Anti-immunoglobulin E therapy. *WAO Journal*. 2008;1(10):174-83.

119. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1415–8.
120. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria patients symptomatic despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101–9.
121. Maurer M, Rose´n K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924–35.
122. Arkwright PD. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:510–1.
123. Mallipeddi R, Grattan CE. Lack of response of severe steroid-dependent chronic urticaria to rituximab. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:333–4.
124. Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective. *Allergy* 2000;55:1099–100.
125. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:705–10.
126. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, et al. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1161–5.
127. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078–80.
128. Bangash SA, Bahna SL. Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allergy Asthma Proc.* 2005 Sep-Oct;26(5):415-7.
129. Kirkpatrick CH. A mechanism for urticaria/angioedema in patients with thyroid disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Oct;130(4):988-90.
130. Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket at al. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 Dec;96:901-5.
131. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Cavallo E, Loria MP, Fanelli M, Ferrannini A, Turs A. Reactivity to autologous serum skintest and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:29-31.
132. Emre S, Ozcelik S, Akyol M. Kronik idiyatik urtikerli hastalarda otolog serum deri testi ile tiroid otoantikoru arastandaki iliskisi. *T Klin Dermatoloji* 2004;14;149-155.

133. Vohra S, Sharma NL, Mahajan VK, Shanker V. Clinicoepidemiologic features of chronic urticaria in patients having positive versus negative autologous serum skin test: a study of 100 Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:156-159.
134. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2008;63(6):777-80.
135. A. Kasperska-Zajac, A. Grzanka, E. Machura, B. Mazur, M. Misiolek, E. Czecior, J. Kasperski, and J. Jochem. Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *Inflamm Res.* 2013 Mar;62(3):309-12.
136. Alyasin S, Hamidi M, Karimi AA, Amiri A, Ghaffarpasand F, Ehsaei MJ. Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *South Med J* 2011;104:111–115.
137. Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panassof J, Toubi E. Elevated serum total IgE a potential marker for severe chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:288–293.
138. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Feldman V, Kidon M, Schlesinger M, Stoecker Z. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. *Am J Med Sci* 2010;339:504–508.
139. Caproni M, Volpi W, Giomi B, Cardinali C, Antiga E, Melani L, Dagata A, Fabbri P. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol* 2004;84:288–290.
140. Atta AM, Rodrigues MZ, Sousa CP, et al. Autoantibody production in chronic idiopathic urticaria is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Braz J Med Biol Res.* 2004 Jan;37(1):13-7.
141. Aamir IS, Tauheed S, Majid F, et al. Frequency of autoimmune thyroid disease in chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010 Mar;20(3):158-61.
142. Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G, et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:93–95.

143. 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* 2004;208(2):98-103.
144. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and anjioedema with thyroid autoimmunity: in a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66-71.
145. Turктаş I, Gokcora N, Demirsoy S ve ark: The association of chronic urticaria and angiedema with autoimmune thyroides (report). *Int J Dermatol* 1997;36:187-190.
146. Cebeci F, Topçu E, Onsun N, Kurtulmuş N, Uras A. Kronik idyopatik ürtiker ile otoimmün tiroidit birlikteliği. *Türkderm* 2004;38:264-267
147. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13.
148. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42:613–615.
149. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005;153:331–335.
150. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:197–204
151. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454.
152. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006; 2: S3.
153. Vickers MA, Green FR, Terry C et al. Genotype at a promoter polymorphism of the interleukin-6 gene is associated with baseline levels of plasma C-reactive protein. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 1029–1034.