

T. C

YYÜ. TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA
OTOLOG SERUM VE PLAZMA DERİ
TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. SİRAÇ AKTAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Yöneticisi

DOÇ. DR. NECMETTİN AKDENİZ

VAN-2010

T. C

YYÜ. TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA
OTOLOG SERUM VE PLAZMA DERİ
TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. SİRAÇ AKTAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

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

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Bu ‘sonun’ mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımaya faydalı olmak için aynı zamanda bir ‘başlangıç’ olduğunun da farkında olarak;

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak dermatoloji eğitimime yol göstermenin yanında, insani ve ahlaki değerleri ile ‘bardağın’ iyimser taraflarını da gösteren değerli hocam Doç. Dr. Ömer ÇALKA’ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca; değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını her an yanımda hissettiğim, aynı zamanda birçok konuda örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Necmettin AKDENİZ’e,

Kısa süre de olsa birlikte çalışma şansına sahip olduğum değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ’a,

Adlarını anımsarken bile mutlu bir tebessüm uyandıran Uzm. Dr. Serap Güneş BİLGİLİ, Uzm. Dr. İ Halil YAVUZ, Uzm. Dr. Yavuz YEŞİLOVA, Uzm. Dr. Hatice UCE ÖZKOL, Uzm. Dr. Gökür ÖZAYDIN YAVUZ’a,

Tez çalışmasına olan değerli katkılarından dolayı Dr. İlhan ÇEÇEN’e,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Başta Sayın Eylem YÜZKAT olmak üzere tüm Dermatoloji servisi hemşire ve personeline,

Bana her konuda destek olan sevgili eşim Çınar DEMİR AKTAR’a,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, destek ve dualarını eksik etmeyen aileme,

Ve ‘başlamak’ için ‘bitirmeyi’ bekleyenlerime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Şekiller ve Resimler.....	VIII
Tablolar.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Ürtiker.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2 Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.5. Klinik ve Sınıflama.....	13
2.1.6. Laboratuar ve Tanısal yaklaşımlar.....	28
2.1.7. Histopatoloji.....	32
2.1.8 Ayırıcı Tanı.....	32
2.1.9. Tedavi.....	32
3. MATERYAL VE METOD.....	41
3. 1. İstatistiksel Analiz.....	44

4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ.....	65
ÖZET.....	66
SUMMARY.....	67
ÖZGEÇMİŞ.....	68
KAYNAKLAR.....	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

OSDT	:	Otolog serum deri testi
OPDT	:	Otolog plazma deri testi
AÜ	:	Akut ürtiker
KÜ	:	Kronik ürtiker
KİÜ	:	Kronik idiyopatik ürtiker
KOÜ	:	Kronik otoimmün ürtiker
ÜAS	:	Ürtiker aktivite skoru
ACEI	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
FcεRI	:	Yüksek affiniteli IgE reseptörü
LT	:	Lökotrien
PGD	:	Prostaglandin
HR	:	Histamin reseptörü
cGMP	:	Siklik guanozin monofosfat
cAMP	:	Siklik adenozin monofosfat
Ig	:	İmmüoglobulin
PAF	:	Trombosit aktive edici faktör
RANTES	:	Aktivasyonla düzenlenen, normal T hücrelerince eksprese edilen ve salgılanan
MIP	:	Makrofaj inflamatuvar protein
TNF-α	:	Tümör nekrozis faktör- α
İL	:	İnterlökin

GM-CSF	:	Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör
ECF-A	:	Eozinofil kemotaktik faktör A
VIP	:	Vazoaktif intestinal peptit
C	:	Kompleman
F-MPL	:	Formyl-met-leu-phe
CIAS1 geni	:	Soğukla indüklenen otoinflamatuvar sendrom 1 geni
P	:	Olasılık değeri
SLE	:	Sistemik lupus eritematozus
UVA	:	Ultravirole A
UVB	:	Ultravirole B
Ag	:	Antijen
Ab	:	Antikor
HAE	:	Hereditör anjionörotik ödem
C1 INH	:	C1 esteraz inhibitörü
HRA	:	Histamin salınım testi
NSAİA	:	Non steroid antiinflamatuvar ajanlar
EMBP	:	Eozinofil majör temel protein
ANA	:	Antinükleer antikor
İVİG	:	İntravenöz immünglobulin
RAST	:	Radyoallergosorbent test
E-ACA	:	Epsilon aminokaproik asit
TEA	:	Transenamik asit
ELISA	:	Enzim ilişkili immün test

ŞEKİLLER VE RESİMLER

Şekil-1. Mast hücre degranülasyonunun simülasyonu.....	10
Şekil-2. Mast hücrelerinin degranülasyonu ile salgılanan mediatörler.....	11
Şekil-3. KÜ'de fonksiyonel otoantikörler.....	24
Resim-1. Dijital çap pergeli ölçüm cihazı ile eritemli papül çap ölçümü.....	42
Resim-2. Dijital çap pergeli ölçüm cihazı.....	42
Resim-3. Jouan marka CR4i seri santrifüj cihazı.....	43

TABLolar

Tablo-1. Akut ürtiker nedenleri.....	6
Tablo-2. Kronik ürtiker nedenleri.....	7
Tablo-3. Mast hücre mediatörleri.....	12
Tablo-4. Ürtiker ve anjioödem karşılaştırılması.....	14
Tablo-5. Ürtiker ve anjioödem oluşum mekanizmasına göre sınıflaması.....	15
Tablo-6. Ürtikerin klinik özelliklerine göre sınıflaması.....	26
Tablo-7. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi.....	43
Tablo-8. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı.....	45
Tablo 9. Hasta grubunun hastalık süresi ve yaş açısından cinsiyete göre karşılaştırılması....	46
Tablo-10. OSDT pozitif ve negatif grupların hastalık süresine göre karşılaştırılması.....	46
Tablo-11. OPDT pozitif ve negatif grupların hastalık süresine göre karşılaştırılması.....	46
Tablo-12. Sağ ve sol koldan yapılan OSDT ve OPDT çaplarının hastalık süresi ile ilişkisi..	47
Tablo-13. Hasta grubunun OSDT cevabı, yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	48
Tablo-14. OSDT pozitif ve negatif grupların yaşa göre karşılaştırılması.....	48
Tablo-15. Hasta grubunun OPDT cevabı, yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	48
Tablo-16. OPDT pozitif ve negatif grupların yaşa göre karşılaştırılması.....	48
Tablo-17. OSDT pozitif ve negatif gruplar ile ortalama UAS sonuçlarının karşılaştırılması..	49
Tablo-18. OPDT pozitif ve negatif gruplar ile ortalama UAS sonuçlarının karşılaştırılması..	49
Tablo-19. Her iki koldan yapılan OSDT sonucunun UAS a göre değerlendirilmesi.....	50
Tablo-20. Her iki koldan yapılan OPDT sonucunun UAS a göre değerlendirilmesi.....	51

Tablo-21. Kontrol grubunun OSDT ve OPDT cevabına göre yaş ve cinsiyet özellikleri.....	53
Tablo-22. Sağ kol OPDT ve OSDT sonuçları.....	54
Tablo-23. Sol kol OPDT ve OSDT sonuçları.....	54
Tablo-24. Hasta grubunda her iki koldan yapılan OSDT ve OPDT sonuçlarının karşılaştırılması.....	55
Tablo-25. Hasta grubunda her iki koldan yapılan OSDT ve OPDT çaplarının karşılaştırılması.....	55
Tablo-26. Sağ ve sol kol OSDT ve OPDT çap farkının istatistiksel gösterimi.....	56
Tablo-27. Hasta grubunda her iki koldan yapılan OSDT ve OPDT çapı sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırma sonuçları.....	56
Tablo-28. Her iki koldan yapılan OSDT ve OPDT çapı ile yaş arasındaki istatistiksel ilişki..	57

1.GİRİŞ

Ürtiker, toplumda sık olarak görülen derinin ve mukozaların vasküler bir reaksiyonu olup geçici eritemli, ödemli, deriden kabarık ürtika plakları ile karakterize bir hastalıktır (1).

Toplum bireylerinin yaklaşık %20'si yaşamlarında en az bir kez ürtiker atağı geçirmektedir. Ürtiker her iki cinste eşit olarak görülmektedir. Akut ürtiker genellikle gençlerde, kronik ürtiker (KÜ) ise daha çok orta yaşlı kadınlarda sık gözlenmektedir. Kronik ürtiker prevalansı yaklaşık %0,1-3 oranındadır ve ortalama başlangıç yaşınının 40 civarında olduğu bildirilmektedir (1). Kronik ürtiker; kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) (%45 oranda) ve kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) (%55) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (2).

Ürtikerin etiyopatogenezinde, ilaçlar, enfeksiyonlar, gıdalar, böcek sokmaları, kollojenazlar, endokrin hastalıklar, maligniteler gibi birçok neden suçlanmaktadır (1).

KÜ'nün sıcak, soğuk, basınç, ışık, terleme, emosyonel faktörler, vibrasyon gibi uyaranlarla provoke olabilen bir alt tipi de fiziksel ürtiker olarak tanımlanmaktadır.

KÜ'lü hastaların %30 ile %50'sinde bazofil ve mast hücre üzerinde bulunan IgE'nin FcεRI reseptörününin α alt birimine karşı ya da IgE'ye karşı fonksiyonel olarak aktif IgG yapısında histamin salgılatıcı otoantikorlar tespit edilmiştir. Bu subgruptaki hastalar otoimmün ürtiker olarak kabul edilmektedir (3, 4). KOÜ'lü hastalarda fonksiyonel antikorların tespit edilmesi için kullanılan "altın standart" test bazofil histamin salınım testleridir. Ancak standardizasyon güçlüğü ve zaman alması nedeni ile bugün daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

KOÜ tanısında kullanılan diğer bir test ise otolog serum deri testidir. Bu test bazofil salınım testlerine göre uygulanışı son derece kolay, maliyeti düşük ve güvenli diğer bir tanı yöntemidir. Otolog serum deri testi (OSDT) in vitro bazofil histamin salınım aktivitesi ile paralellik gösteren in vivo test yöntemidir (5).

Kronik ürtiker hastalarındaki plazmanın trombin üretimi sonucunda mast hücrelerini aktivasyonu, endotel hücre permeabilitesinde göreceli bir artışa ve ekstrensek koagülasyon yolunun aktive olmasına neden olmaktadır. KÜ'lü hastalarda yapılan deri biyopsilerinde doku faktörünün aşırı arttığı saptanmıştır (6). Pıhtılaşma esnasında oluşan çeşitli faktörlerin OSDT

pozitifliğine katkıda bulunabilmesinden dolayı son zamanlarda OSDT'nin KOÜ tanısında spesifikliğı konusu tartışılmaktadır. (5, 7).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Na sitrat ile antikoagüle edilmiş (Koagülasyon faktörlerini içeren) otolog plazma ile otolog serum deri testi arasında farklılıklar saptanmıştır. Mevcut sonuçlar deri reaksiyonlarında trombosit-kaynaklı ya da pıhtılaşma faktörlerinin olası rolüne işaret ederek, KÜ patogenezi hakkında yeni bilgiler sunmaktadır (6).

Çalışmamızın amacı KÜ'lü hastalarda Na sitrat ile antikoagüle edilmiş plazmayı kullanarak, deri otoreaktivitesini değerlendirmek ve bunu OSDT ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRTİKER

2.1.1.TANIM

Ürtiker, toplumda sık olarak gözlenen derinin ve mukoz membranların vasküler bir reaksiyonu olup geçici eritemli, ödemli, deriden kabarık ürtika plakları ile karakterize bir hastalıktır (1).

Ürtikerde lezyonlar genellikle 24 saatten kısa sürede iz bırakmadan kaybolmaktadır (8). Ödem derin dermis, derialtı doku ve mukozaya oluşursa anjioödem olarak adlandırılmaktadır. (9). Anjioödem ürtikere göre daha az kaşıntılı olup ağrılı olabilmektedir (5, 10).

Ürtiker klinik olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Altı hafta veya daha uzun süre sürekli ürtiker papül ve plakların bulunması kronik ürtiker olarak tanımlanmaktadır (1).

2.1.2.TARİHÇE

Ürtiker kelimesi latince ‘Urtica Urens’ teriminden (ısırgan otu) gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca dikkati çeken bu hastalık olan ürtiker Romalı Celsus tarafından MÖ 30’lü yıllarda Aspridito ismiyle tarif edilmiştir (9). Ürtiker terimini ilk kez 1771 tarihinde John Peter Frank tarafından kullanmıştır. Rook ise 1961 yılında ürtikerin immünolojik yönlerini bildirmiştir (11).

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Spesifik bir coğrafya veya ırk ayrımı olmayan ürtiker ve anjioödem dünyanın her yerinde görülebilmektedir (12). Toplumdaki sıklığı %15-25 arasında değişmektedir (13, 14). Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık gözlenmektedir (15).

KÜ'nün toplumdaki gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte %0,1 ile %3 oranlarında görülmektedir (16). AÜ genellikle gençlerde, KÜ ise daha çok orta yaşlı kadınlarda gözlenmektedir (1, 17). Basınç ürtikeri genellikle erkeklerde görülürken, dermografizm ve soğuk ürtiker kadınlarda bildirilmektedir (1).

Olguların %40' ında sadece ürtiker, %10' unda sadece anjioödem, %50' sinde ise ürtiker ve anjioödem birlikte gözlenmektedir (18, 19).

2.1.4. ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynamakla birlikte, akut ürtiker ataklarından, özellikle çocuklarda gıdalar, erişkinlerde ise ilaçlar sorumlu tutulmaktadır (20).

KÜ'ye göre AÜ'de nedeni saptamak daha kolaydır (21). KÜ'li hastaların ise ancak %10-30'unda etiyoloji saptanabilmektedir (22). Etiyopatogenezinde, ilaçlar, enfeksiyonlar, gıdalar, böcek sokmaları, kollojenazlar, endokrin hastalıklar, maligniteler gibi birçok neden suçlanmaktadır (1).

Ürtikere en sık neden olan etkenler

İlaçlar: Penisilin, sefalosporin, sülfonamid gibi antibakteriyel ajanlar, asetil salisilik asit, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, izoniazid, barbütiratlar, ACE inhibitörleri, radyokontrast maddeler, opioid ağrı kesiciler ve kodein akut ürtikere neden olabilmektedir (1). İlaça bağlı ürtiker ve anjioödemde klinik belirtiler genellikle ilaç alımından 1-2 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak bu süre 15 dakika kadar kısa olabileceği gibi 15 güne kadar uzayabilmektedir.

Besinler: Süt ve süt ürünleri, balık ürünleri, kabuklu deniz ürünleri, mantar içeren peynirler, yumurta, meyve (çilek, muz, kivi vb), ceviz, fındık, yerfıstığı, bezelye, domates,

şarap, çikolata, baharatlar, tatlandırıcılar bunlar arasında sayılabilir. Besin alımı sonucu oluşan ürtikerde bulgular sıklıkla sorumlu besinin alımını izleyen 90 dakika içinde gelişmektedir. (1).

Enfeksiyonlar: Viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ürtikere neden olabilmektedir. Enfeksiyon ajanının yapısındaki proteinin yapısındaki antijenler Tip I ve III immün yanıtların oluşmasına neden olmaktadır (20). Vücuttaki herhangi bir enfeksiyon ürtikere neden olabilmektedir. Ancak özellikle periapikal dental abse, tonsillit, sinüzit, sistit, kolesistit, gastrointestinal sistem ve üriner sistem enfeksiyonları sırasında ürtiker görülme sıklığı artmaktadır (23). Parazitlerin endemik olduğu bölgelerde parazit enfeksiyonları da ürtikere neden olabilmektedir. Giardia ve blastokistler en sık suçlanan parazitlerdir (1). Parazitik enfestasyonlar da genellikle eozinofili saptanmaktadır (22, 24).

Respiratuar alerjenler: Polenler, tüylü hayvanların kepekleri, küf sporları ve diğer hava yoluyla gelen maddelere karşı alerjik rinit, astım, ürtiker ve anjiödem oluşabilmektedir (20, 25).

Kollajen doku hastalıkları veya maligniteler: KÜ ve anjiödem bazen sistemik bir hastalığın bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Sistemik vaskülitler, karsinomalar ve lenfoid malignitelerle birlikte KÜ olguları bildirilmiştir (22). Sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar ve diğer kollajen doku hastalıkları ürtiker neden olabilmektedir (1).

KÜ etiolojisinde otoimmünite son yıllarda değer kazanan bir görüş olmuştur. Bu görüşün ortaya atılmasında ilk tespit otoimmün tiroid hastalarının %12-14'ünde tiroglobulin ve peroksidaz otoantikörlerinin varlığı ile KÜ görülmesidir (22, 26).

Diğerleri: Aşılar, kan ürünleri, arı sokması, lateks teması ve emosyonel stres diğer ürtiker nedenleri arasında sayılabilir. (1).

AÜ ve KÜ'nün etiolojisinde rolü olabilecek faktörler tablo 1 ve 2 te gösterilmiştir.

Tablo-1: Akut ürtikerin en sık nedenleri (27)

İdiyopatik
Yiyecek: Meyveler (örn, çilek), deniz ürünleri, yer fıstığı, süt ürünleri, baharat, çay, çikolata
İlaçlar:antibiyotikler(örn, penisilin ve sülfonamidler);aspirin ve nsaia; morfin ve kodein..
Kan ürünleri
Viral enfeksiyonlar ve diğer ateşli hastalıklar
Radyokontrast madde
Arı sokması

Tablo-2: Kronik ürtiker nedenleri (28)

1)Alerjik reaksiyonlar (aynı zamanda akut ürtikere neden olabilir)
a)Gıdalar (özellikle akut ürtikerde, çocuklarda)
b)Gıda katkı maddeleri/nadiren koruyucular
c)İlaçlar
d)Diğerleri (venom ve lateks gibi..)
2)Mediyatörlerin nonalerjik salınımı (aynı zamanda akut ürtikere neden olabilir)
a) İlaçlar (ACE inhibitörleri, Opiatlar, süksinil kolin) b) Venom c) Radiokontrast maddeler
3)İnfeksiyonlar
a) Viral (hepatit B, C, Epstein barr virüs , herpes enf..) b) Parazitik enfeksiyonlar
c) Sınırlı kanıt (<i>Helikobacter pylori</i> , sinüzit, kutanöz fungal ve diğer gizli nedenler)
4) Sistemik hastalıklar/durumlar
a)Kompleman eksiklikleri
b)Kriyoglobunemi (hepatit C ve kronik lenfositik lösemi...)
c)Serum hastalığı (yada diğer immunkompleks aracılı süreçler)
d)Romatolojik (Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit)
e)Tiroid hastalıkları
f)Neoplazmlar (kronik lenfositik lösemi)
g)Diğer endokrinolojik durumlar (Tümörler, over hastalıkları, Oral kontraseptifler...)
5)Fiziksel
Sıcak, soğuk, basınç, vibrasyon , kolinerjik, solar, aquajenik, dermografizm ve egzersizle indüklenen ürtiker/anaflaksi
6)Kronik “idiyopatik” ürtiker (Yukarıda bahsedilen tüm etiyolojilerin dışında)

Mast hücre degranülasyonu sonucu Lewis'in vazodilatasyon (eritem), permabilite artışı (ödem) ve akson refleksi sonucu genişleyen eritem olmak üzere klasik üçlü yanıtı gelişmektedir (29). Ürtiker lezyonları, vazodilatasyon ve kan damarlarının geçirgenliğinin artması sonucu plazma içeriğinin çevre dokuya geçmesi ve dermiste ödem oluşması ile ortaya çıkmaktadır. Çok sayıda mediyatör damar geçirgenliğini arttırarak ürtikeryal lezyonların oluşmasına neden olabilmektedir. Tutulan başlıca hücre mast hücresi salınan başlıca mediatör ise histamindir. Bazofiller de histamin içermesine rağmen histaminin en önemli kaynağı mast hücreleridir (25, 30, 31, 32).

Patogeneizde rol alan hücreler, mediatör ve mekanizmalar:

1) Hücreler

Mast hücreleri:

Mast hücreleri, çeşitli dokularda dağılmış olmalarına rağmen özellikle deri, akciğer ve sindirim sisteminde daha yoğun olarak bulunmaktadır (33). Kimaz-triptaz ve sadece triptaz içeren olmak üzere 2 tip mast hücresi bulunmaktadır. Kimaz-triptaz içeren ilk tip deri ve barsak mukozasında, sadece triptaz içeren ikinci tip ise akciğer ve sindirim sistemi mukozasında belirgindir. Derideki mast hücreleri kan damarları ve deri eklerinin etrafında bulunurlar (16, 33).

Bazofiller:

Bazofillerin bazı özellikleri mast hücrelerine benzemektedir. Yüksek affiniteli IgE reseptörleri (FcεRI) ve sekretuar granüller içerir ve uyarılınca histamin ve LTC4 salgırlar. PGD2 ve proteazlar ise bu hücrelerden salgılanmazlar. Antijen uyarısından sonra kanda histamin salınımında iki aşamalı artış olmaktadır. Birinci artışın ilk bir saat içerisinde, mast hücre degranülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. İkinci artış ise 11-12 saat sonra gerçekleşmektedir (16). Bazofiller dolaşımdan ürtiker lezyonlarına migrasyon yaparak, bu lezyonları arttırmakta ve ürtikerin geç faz reaksiyonlarına neden olmaktadır (5).

2) Mediyatörler

Histamin:

Mast hücre ve bazofillerden salınan ve ürtiker patogenezinde temel rolü oynayan mediatördür. Etkilerini H1, H2, H3 adlı hücre spesifik reseptörleri üzerinden

gerçekleştirmektedir. Histamin, H1 reseptörü aracılığıyla eozinofil ve nötrofil kemotaksisini, PGI2 salınımını, damar geçirgenliğini ve hücre içi cGMP düzeyini arttırmaktadır (33). H2 reseptör aracılığı ile eozinofil ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder, süpresör T-lenfositleri uyarır, IgE aracılı mast hücre salınımını azaltır ve hücre içi cAMP artışına neden olmaktadır. Histaminin intradermal injeksiyonu ürtikeryal lezyonlar için karakteristik eritemli, ödemli ve kaşıntılı bir papül oluşturmaktadır. Histamin, H1 ve H2 reseptörlerine bağlanıp Lewis'in üçlü cevabı olarak bilinen bir dizi reaksiyona yol açmaktadır. Önce vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışına bağlı eritem ve ödem oluşur ardından nöropeptit salınımı sonucu harekete geçen akson refleksi ile oluşan eritem genişler. Histamine bağlı oluşan kaşıntılı eritemin yalnızca H1 reseptörleri ile oluştuğu düşünülmektedir. H3 reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde yer almakta olup, histamin sentezi üzerinde negatif feed back etki oluştururlar (16).

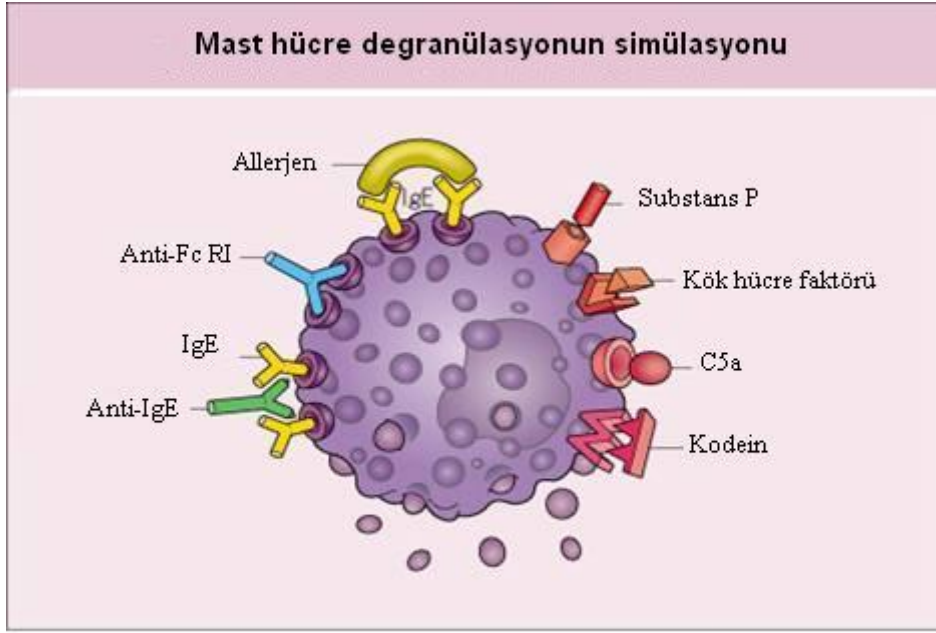
Mast hücreleri ve bazofillerin aktive edilmesi ve mediatör salınımı:

Mast hücreleri ve bazofiller yüksek affiniteli IgE reseptörü (FcεRI) içerirler. Bu reseptörler 1 α, 1β, 2 γ zincirinden oluşan transmembran polipeptit zinciridirler.

Mast hücre aktivasyonu, immunolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalarla olabilir. İmmünolojik olmayan mast hücreleri aktivasyonu, morfin ve kodein, vankomisin ve polimiksin B, bazı radyokontrast madde ve bazı besinler (çilek gibi...), nöropeptit içeren farklı maddeler ile birlikte oluşmaktadır. İmmünolojik mast hücre aktivasyonu iki bitişik mast hücrelerinin yüksek-afinite IgE reseptörlerinin (FcεRIα) α-alt birimlerine bağlanmasına bağlıdır. Antijene özgü IgE ile FcεRI' nin çapraz bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır (34).

Diğer yandan C5a, bazofil ile kimaz ve triptaz içeren mast hücrelerinden histamin salınımına; f-MPL (formyl-met-leu-phe) bazofillerden histamin salınımına; morfin, kodein, vazoaaktif intestinal peptit (VIP), somatostatin ve substans P ise kimaz ve triptaz içeren mast hücrelerinden histamin salınımına neden olmaktadır (16). Mast hücrelerinden mediatör salınımına yol açan immünolojik ve immünolojik olmayan birçok faktör şekil -1'de gösterilmiştir.

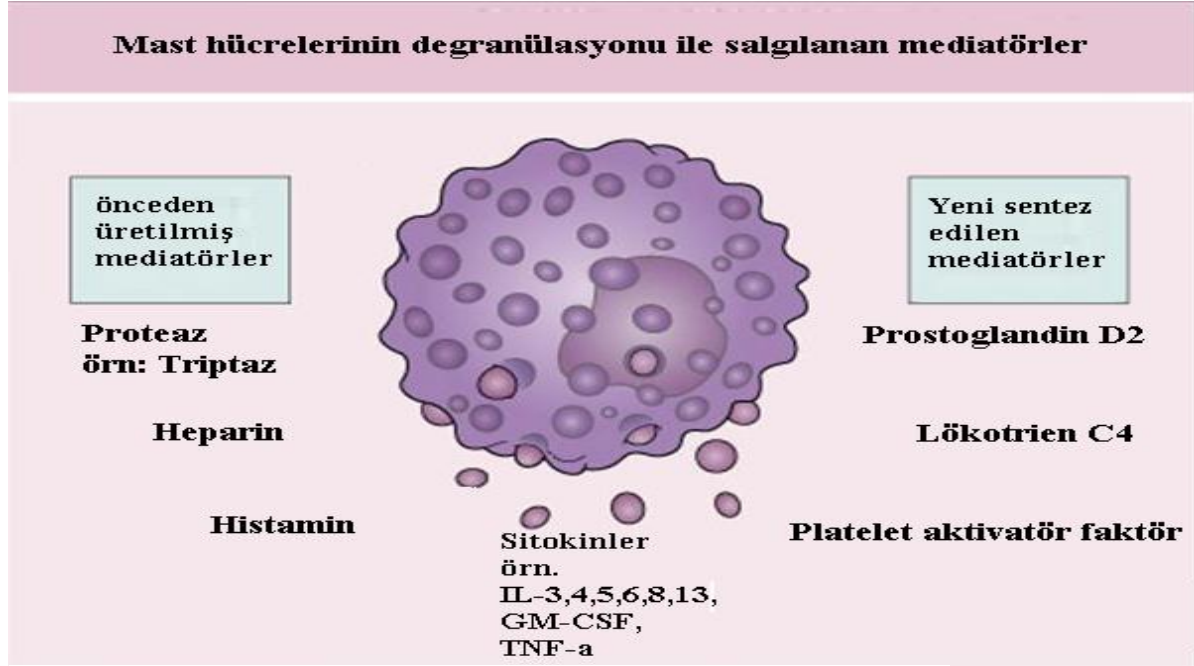
Şekil-1: Mast hücre degranülasyonun simülasyonu (35' den adapte edilmiştir.)



© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Rapini: Dermatology - www.dermtext.com

Mast hücreleri aktive olduklarında çok sayıda mediatör içeren sekretuar granüller salgılamaktadır. Mast hücre mediatörleri önceden üretilmiş mediatörler (primer) ve yeniden üretilenler (sekonder) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer olanlar; histamin, nötral proteazlar (triptaz, kimaz, karboksipeptidaz A), heparin, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktör, asit hidrolazlar ve oksidatif enzimlerden oluşmaktadır. Sekonder olanlar ise prostoglandin D2 (PGD2), Lökotrienler (LT) (C4, D4, E4, B4), PAF (platelet aktive edici faktör), tromboksan A', adenozin, oksijen metabolitleri ve bradikinin'dir (16). Dermal mast hücreleri, IL-4, IL-8 ve TNF- α gibi çok farklı sitokinler üretebilmektedir. Ayrıca IL-3, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi sitokinler, RANTES ve makrofaj inflamatuvar protein 1- α gibi kemokinler yeni tarif edilen maddelerdir (36). Mast hücrelerinin aktivasyonu ile salgılanan primer ve sekonder mediatörler şekil-2'de gösterilmiştir.

Şekil-2: Mast hücrelerinin degranülasyonu ile salgılanan mediatörler (35'den adapte edilmiştir)



© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Rapini: Dermatoloji - www.dermtext.com

Aktivasyon sonucu ortaya çıkan mediyatörler postkapiller venülleri etkiler ve vazodilatasyon gelişir. Endotelial hücreler yuvarlaklaşır ve aralarında yarıklar belirir, plazma interselüler alana sızar. Ödem vazoaaktif maddeleri seyreltip lenfatiklere doğru atınca reaksiyon sonlanır. Anafilâkside rol oynayan eozinofil kemotaktik faktör A (ECF-A) bölgeye eozinofilleri çeker. Eozinofillerden açığa çıkan maddeler mediyatörleri antagonize ederek reaksiyonun sonlanmasına yardımcı olmaktadır (37). Tablo 3'te mast hücrelerinden salgılanan mediyatörler ve etkileri gösterilmektedir.

Tablo-3 Mast hücre mediyatörleri ve etkileri (38)

Histamin	Kaşıntı, vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, müköz sekresyon, lökosit toplanması, PG yapımı, gastrik asit salınımı, immün regülasyon.
Triptaz	C3 parçalanması, fibrinoliz, yüksek molekül ağırlıklı kininojen aktivasyonu
Kimaz	Tip 4 kollajenin oluşumu, Anjiotensin I inhibisyonu
Karboksipeptidaz A	Enzimsel dönüşüm
Heparin	Antikoagülasyon, kompleman aktivasyonu
Eozinofil kemotaktik faktör	Eozinofil kemotaksisi
Nötrofil kemotaktik faktör	Nötrofil kemotaksisi
Asithidrolazlar	Enzimsel dönüşüm
Oksidatif enzimler	Hücrel toksisite, LTC4 inaktivasyonu
PGD2	Vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, trombosit agregasyon inhibisyonu
LTC4,D4,E4	Damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, müköz sekresyon
LTB4	Nötrofil kemotaksisi, yapışması, aktivasyon ve degranülasyonu, damar geçirgenliği
PAF(Platelet Aktive Edici Faktör)	Damar geçirgenliği, trombosit agregasyonu, müköz sekresyon, düz kas kasılması, eozinofil ve nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu
Bradikinin	Bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon
Oksijen metabolitleri	Hücrel sitotoksisite
Adenozin	Düz kas kasılması

Nöropeptitler

Bazı sinir uçları mast hücelere yakın yerleşmektedir. Histamin P maddesinin salımında duyuşal aferent sinirleri uyarılmaktadır. Nöropeptitler intradermal histamin enjeksiyonundan sonra nörojen akson kızarmasına yol açmakta ancak kabarma oluşumlarında nöropeptitlerin direk etkileri görülmemektedir (39).

Kinin ve kompleman

Plazma türevli kininler, KÜ'de etkili değildir. Ancak, kininojende kallikrein hareketi ile bradikinin yapımının ve kompleman ilk ürünlerinden türeyen kinin benzeri peptitlerin, C1 esteraz inhibitör yetersizliğine bağılı oluşan anjioödem patogeneğinde önemli oldukları düşünölmektedir. ACEI ile birlikte görölen anjioödem, kininaz şeklinde işlevi olan ACE bradikinin ayrışımının inhibe edilmesine bağılıdır. C3a ve C5a anafilatoksin yapımı ile kompleman aktivasyonu ürtiker vaskülitte görölmektedir (40).

Hücreşel etkisi

Lenfosit, nötrofil ve eozinofilleri içeren dermal lökosit selöler infiltrasyonu, kronik spontan ürtikerde proinflatuvar özelliğli, kabarmalara yanıtı güçlendiren ve tetikleyen farklı yapılı sitokinler salınmasına neden olmaktadır (40). KOÜ ve otoimmün yapıda olmayan ürtiker hücreşel infiltrasyonun aynı yapıda olduğu yönündeki gözlemler (3), inflamatuvar yanıtın uyarıcıdan daha ziyade, mast hücre degranölasyonu ile belirlendiğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak bazı KÜ hastalarındaki primer bozukluğun humoral değil, hücreşel olabileceği söylenebilir (41).

2.1.5. KLİNİK ve SINIFLAMA

Ürtiker, eritemli, ödemli, sıklıkla kaşıntılı dermisin yüzeyel kısmını tutan değişik büyüklüklerde papöl ve plaklarla karakterize kutane vasköler bir reaksiyondur (25). Tipik lezyonlar 24 saatten kısa sürede kendiliğinden kaybolmaktadır (2, 25). Ürtiker; süresi, aktivitesi, lezyonların morfolojik yapısı ve histopatolojik görünümleri itibariyle, hastadan hastaya farklılık gösteren bir klinik tablodur. Lezyonların büyüklüğü birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilmekte ve genellikle farklı büyüklükteki lezyonların birlikteliği gözlenebilmektedir. Klasik lezyonlar oval şekildedir, fakat anöler, arkuat ya da

serpiginöz de olabilir (16). Bu ödematoz tablo derin dermis, subkutan veya submukozal tabakalarda gelişirse anjioödem olarak tanımlanmaktadır. Ürtiker ve anjioödem herhangi bir lokalizasyonda tek başlarına veya birlikte görülebilirler. Anjioödem genelde yüzü veya ekstremiteleri tutar, ağrılı olabilir fakat kaşıntılı değildir ve kaybolması birkaç gün sürebilmektedir. Dudakların, yanakların ve periorbital bölgelerin büyümesi sıklıkla gözlenmektedir. Fakat dil, farinks ve larinks te etkilenebilmektedir (2). Ürtiker ve anjioödem arasındaki farklar tablo 4 de karşılaştırılmıştır.

Tablo-4 Ürtiker ve anjioödem karşılaştırılması (8)

Ürtiker	Anjioödem
Eritem ile çevrili değişik büyüklükte kabartı	Alt dermis ve subkutan dokunun ani şişliği
Kaşıntı, bazen yanma hissi	Sıklıkla muköz membranların tutulumu
Genellikle 24 saatten önce normale gelmesi	Ürtikere göre daha geç (<72 saat) düzelmesi

Ürtikerde çeşitli sınıflama şekilleri bulunmaktadır. Ürtiker süresine göre klinik olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Altı hafta veya daha uzun süre hemen her gün bulunuyorsa KÜ olarak adlandırılır (1). Oluş mekanizmasına göre ürtiker IgE- bağımlı veya kompleman aracılı immünolojik durumlar, direkt mast hücre degranülasyonu veya araşidonik asit metabolizmasını etkileyen nonimmünolojik mekanizmalar ve idiyopatik olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. (25). Oluş mekanizmasına göre ürtiker/anjioödem sınıflaması tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Ürtiker ve anjioödem oluşum mekanizmasına göre sınıflaması (25).

I-İmmünolojik ürtiker/anjioödem

A- IgE'ye bağımlı

1. Atopik eğilim
2. Spesifik antijen duyarlılığı (besin, ilaç-terapötik ajan, aeroallerjen, hymenoptera zehiri, helmintler)
3. Bazı fiziksel ürtiker tipleri (dermografizm, basınç, soğuk, solar, kolinerjik, egzersizin neden olduğu anafilaksi...)
4. Kontakt ürtikerlerin bir kısmı

B- Kompleman ilişkili

1. Herediter anjioödem
2. Malignite veya otoantikör varlığında oluşan akkiz anjioödem
3. Nekrotizan vaskülit
4. Serum hastalığı
5. Kan ürünlerine karşı reaksiyon

II- Nonimmünolojik ürtiker/anjioödem

A- Direkt mast hücre salınımına bağlı

1. Opiatlar
2. Antibiyotikler
3. Kürar, alfa-tubakürarin
4. Radyokontrast madde
5. Polimiksin-B

B- Araşidonik asit metabolizması değişimine bağlı

1. Aspirin ve NSAİA
2. Azo boyaları ve benzoat

III- İdiyopatik ürtiker/anjioödem

1-İmmünolojik Ürtiker

A- IgE'ye bağımlı ürtiker:

IgE'ye bağımlı erken tip aşırı duyarlılık söz konusudur (1). Antijenin, uyardığı mast hücreleri veya bazofiller üzerindeki duyarlanmış spesifik IgE antikorları ile etkileşimi sonucu, biyolojik aktif maddelerin salınımı ile oluşmaktadır. Spesifik IgE antijenlerini ortaya çıkaran antijenler protein, polisakkarid ve haptendir (20).

Tip I reaksiyon gelişimi üç basamakta olur (21)

1. Membran aktivasyonu (antijen ve IgE etkileşimi).
2. Postreseptör intrasellüler olaylar (membran aktivasyonu ve sitoplazmik granüller atılması arasındaki biyokimyasal olaylar)
3. Mediyatör salınımı

1.Fiziksel ürtikerler;

Fiziksel ürtiker; KÜ'in sıcak, soğuk, basınç, ışık, terleme, emosyonel faktörler, vibrasyon gibi uyaranlarla provoke olan bir alt tipidir. KÜ olgularının üçte birinden fazlasını bu grup oluşturmaktadır (1). Genellikle fiziksel temas bölgesine sınırlı kabarmalar şeklinde klinik bulgular gözlemektedir. Bu gruptaki hastaların çoğu genç erişkinlerdir (1).

Dermografizm:

Fiziksel ürtikerin en sık formu olup KÜ ile en fazla karışan durumlardandır. Deri sert bir cisimle bir kenardan lineer şekilde çizilince 30 dk içinde kaybolan lineer kabartı ve kızarıklık oluşur (2). Dermografizm sıklığı genel popülasyonda yüzde %2-5 olarak bildirilmiştir (42). Gecikmiş dermografik lezyonlar stimulasyondan sonra 3-6 saat içinde gelişir ve 24-48 saat içinde kaybolur. Erupsiyonlar lineer, kırmızı, endure kabartılardan oluşmuştur. Bu reaksiyon, duyuşal sinirlerin aksonal refleksi sonucunda deride oluşun vazodilatasyona bağılı olarak oluşmaktadır (1)

Basınç ürtikeri:

Bu ürtiker tipi tüm ürtikerlerin %2 sini oluşturmaktadır. Yaşam kalitesini en çok bozan ürtiker tipidir (1). Basınca bağlı mast hücre aktivasyonuna bağlı oluşan tabloda deriye basınç uygulanmasından sonra 3-6 saat içinde oluşan eritemli çoğu kez ağrılı derin yerleşimli şişlikler şeklindedir. Spontan ataklar sert bir sandalyede oturma sonrasında, omuz kuşakları ve kemer bölgelerinde, koşma sonrası ayaklarda, elişi sonrasında ortaya çıkmakta ve 3.dekatta pik yapmaktadır. Gecikmiş basınç ürtikeri sıklıkla ateş, üşüme, artralji, miyalji, artmış sedimentasyon hızı ve lökositozla birlikte olabilir (2).

Vibratuvar anjiödem:

Vibratuvar anjiödem kazanılmış idiyopatik bir bozukluk şeklinde oluşabileceği gibi kolinerjik ürtikerle veya yıllarca mesleksi vibratuvar maruziyet sonrasında ortaya çıkabilir. Ailelerde otozomal dominant kalıtımla aktarıldığı belirtilmiştir. Kalıtsal formunda sıklıkla fasiyal flaşing vardır. Hereditör ve kazanılmış formların alevlenmelerinde plazma histamin düzeylerinde artış saptanmıştır (2). Koşma, masaj, motosiklete binme, çekiç kullanma gibi vibratuvar bir uyarıyı takiben saniyeler içinde hastada kaşıntı ve şişlik oluşmaktadır (25, 30).

Soğuk ürtiker:

Soğukla temas sonrasında kaşıntı, eritem ve ödem oluşmaktadır. Uyarının şiddetine göre ve temas eden bölgenin büyüklüğüne göre lokalize veya sistemik semptomlar hatta anjiödem gelişebilir (1). Kazanılmış ve kalıtsal soğuk ürtiker-anjiödem formları mevcuttur. İdiyopatik ve primer kazanılmış soğuk ürtikere baş ağrısı, hipotansiyon, senkop, wheezing, nefes darlığı, çarpıntı, bulantı, kusma ve diyare eşlik edebilmektedir. Ataklar ortam sıcaklığının değişmesi ve soğuk nesnelere direkt temas sonrasında dakikalar içinde gelişmektedir. Buz uygulaması sonrasında ortaya çıkan kabarıklığa dayanan işleme diagnostik soğuk temas testi denir. Eğer tüm vücut soğuksa yüzmedeki gibi hipotansiyon ve senkop gibi ölümcül olaylar gelişebilmektedir. Nadir vakalarda kazanılmış soğuk ürtikere dolaşan kriyoglobulinler, kriyofibrinojenler, soğuk aglütininler, soğuk hemolizinler özellikle infeksiyöz mononükleozlu çocuklarda eşlik edebilir (2). Kazanılmış soğuk ürtikerin nadir

formları başlıca sistemik soğuk ürtiker, lokalize soğuk ürtiker, soğüğün indüklediği kolinerjik ürtiker, soğuga bağımlı dermografizm ve lokalize soğuk refleks ürtikerdir (2).

Soğuk ürtikerin dominant kalıtılan familyal soğuk ürtiker ve familyal soğuk otoinflamatuvar sendrom olmak üzere iki formu tanımlanmıştır. Sorumlu gen 1q44 kromozomal bandına bağlı inflamasyon ve apoptozu regüle eden proteini kodlayan CIAS1 olarak tanımlanmıştır. Erüpsiyon eritematöz makül olarak oluşur, nadiren kabarıktır, yanma ve kaşıntıyla birlikte. Ateş, baş ağrısı, konjonktivit, artralji ve nötrofilik lokositöz atağın özelliklerindedir. Soğuga maruziyetle semptomların başlangıcı arasındaki süre 2,5 saat olup, ortalama atak süresi 12 saattir (2). Soğukla temas testi negatif sonuçlanmıştır. Bir hastada IL6, G-CSF düzeyleri yüksek saptanmıştır (2). Diğer çalışmalar IL1'in patojenik rolünün olduğunu ortaya koymaktadır (2). Gecikmiş soğuk ürtiker soğukla uyarıdan 9-18 saat sonra, eritematöz, derin şişlikler şeklinde oluşmaktadır (2).

Kolinerjik ürtiker:

Vücut ısısının yükseldiği durumlarda örneğin; sıcak bir duş sırasında, uzamış egzersizde ya da ateş dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. (2). Ter bezlerinin sempatik innervasyonun hastalığı başlattığı düşünülmektedir (1). Sıklıkla 23-28 yaş arasında gözlenmektedir. Erüpsiyon sınırları belirgin, kaşıntılı, küçük, 1-2 mm'lik çevresi eritemli kabartılar şeklindedir. Zaman zaman lezyonlar birleşme eğiliminde olabilir ve anjiödem eşlik edebilir. Sistemik özellikler baş dönmesi, baş ağrısı, senkop, flaşing, wheezing, nefes darlığı, bulantı-kusma ve diyareyi içermektedir. Atopi sıklığında artış bildirilmiştir (43). İntrakutan metakolin klorid gibi kolinerjik madde enjeksiyonu sonucunda hastaların yaklaşık üçte birinde satellit lezyon şeklinde kabartılar oluşturmuştur. Deneysel egzersiz uyarımı esnasında ya da asetilkolin inhalasyonu sonrasında pulmoner fonksiyonlarda değişiklikler bildirilmiştir. Fakat çoğu hasta asemptomatiktir. Kolinerjik ürtikerli hastalarda in vitro otolog ter uygulamasına histamin salınımı yanıtı vardır (2).

Lokal ısı ürtikeri:

Lokal ısı uygulanan bölgede birkaç dakika içinde kabartıların oluştuğu nadir bir ürtikerdir. Atopi insidansı bunlarda yüksek olarak saptanmıştır. Deneysel uyarıyla dolaşımda histamin, nötrofil kemotaktik aktivite ve PgD2 artışı saptanmıştır. Ailesel gecikmiş tipinde uyarı sonrası 1-2 saat içinde ürtiker oluşup 10 saat sonra sonlandığı tanımlanmıştır (2).

Solar ürtiker:

Solar ürtiker; kaşıntılı, eritemli, kabartılı, sıklıkla anjioödem olduğu, güneş ve yapay ışık kaynaklarına maruziyetten dakikalar sonrasında oluşmaktadır. Baş ağrısı, senkop, çınlama, wheezing ve bulantı sistemik özellikleridir. Solar ürtiker daha çok 3. dekatta görülmektedir. Bir çalışmada hastaların % 48'inde atopi hikayesi belirtilmiştir. Solar ürtiker; SLE ve polimorf ışık erupsiyonu ile ilişkilendirilse de genellikle idiyopatik olarak gelişmektedir. Deride bir antijenin uygun dalga boylarındaki ışınla temasının ardından belirginleşmesi sonrasında kompleman aktivasyonu ve C5a salınımı kanıtlanmıştır. UVA, UVB ve görünür ışığa maruz kalmış bireylerde eozinofiller ve nötrofiller için histamin ve diğer kemotaktik faktörler kanda belirlenmiştir (2).

Egzersizindüklediği anafilaksi:

Egzersizindüklediği anafilaksi, kolinerjik ürtikerden kaşıntı, ürtiker, respiratuvar zorluğun olduğu anjioödem ve senkopla ayrılan klinik semptomlardan oluşmaktadır. Çoğu hastada kabartılar noktasal değildir ve akut ya da KÜ'de görülen plaklara benzemektedir. Semptomlar kolinerjik ürtikerdeki gibi egzersiz uyarımıyla kolayca ortaya çıkarılamaz. Yiyeceğe bağımlı anafilaksi olguları da bildirilmiştir. Bu olgularda yiyecek egzersizden 5 saat önce alınmışsa oluşmaktadır. Nadir ailesel formlar da tanımlanmıştır. Egzersizindüklediği anafilaksi olgularında temel akciğer fonksiyonları normaldir. Biyopsi örnekleri mast hücre granülasyonunu gösterir ve semptomların görüldüğü zaman dolaşımında histamin ve triptaz salınımı oluşmaktadır (2).

Akuajenik ürtiker ve akuajenik kaşıntı:

Herhangi bir sıcaklıktaki suyun deriyle teması sonucunda kaşıntı, nadiren de ürtiker oluşmaktadır. Erupsiyon kolinerjik ürtikerdekine benzeyen küçük kabartılardan oluşmaktadır. Ürtikersiz akuajenik pruritus genellikle idiyopatiktir, fakat cildi kuru olan yaşlı hastalarda, polisitemia veralılarda, hodgkin hastalığı, myelodisplastik sendromu ve hipereozinofilik sendromu olan hastalarda da meydana gelebilmektedir. Akuajenik prurituslu hastalar hematolojik bozukluklar yönünden değerlendirilmelidir (2).

Adrenerjik ürtiker:

Emosyonel stres durumlarında beyaz halıyla çevrili kabartılar oluşmaktadır. Lezyonlar intrakutan norepinefrin enjeksiyonu ile ortaya çıkarılabilmektedir (2).

2.Kontakt ürtiker:

Çeşitli maddelerle direkt temas sonrasında ürtiker meydana gelebilir. IgE aracılı ya da non-immünolojik olabilir. Geçici erüpsiyon dakikalar içinde ortaya çıkar ve IgE aracılı olduğunda sistemik belirtilerle beraber olabilir (2). Lateks ürünlerinin proteinleri IgE aracılı kontakt ürtikerin önemli bir nedenidir. Bunun yanında ısırğan otu, artropot kılları ve kimyasallar gibi ajanlar mast hücrelerinden direkt histamin salınımını indükleyebilmektedir (2, 25).

B- Kompleman aracılı ürtiker olguları:

Antijen-antikor kompleksleri kompleman aktivasyonuna yol açmaktadır. Komplemanın aktivasyonu sonucu C3a ve C5a gibi anafatoksinler ortaya çıkar. C3a ve C5a, mast hücre yüzeyindeki kompleman fikse eden antikorlar ile antijenin reaksiyona girmesini sağlayarak mast hücre degranülasyonunu başlatmaktadır. Komplemanı klasik yoldan yani C1 üzerinden aktive edenler, çözüner proteinler ve oligosakkaritlerdir. Alternatif yol aktivasyonu yapanlar ise genelde enfeksiyöz ajanlar, anormal eritrositler ve bazı lenfoblastoid hücre gruplarıdır (44).

Kompleman aktivasyonu hem Tip II hem de Tip III reaksiyonla oluşabilir. Tip II reaksiyona bağlı ürtiker çok sık görülmektedir. Transfüzyon reaksiyonlarında görülen bazı ürtiker olguları buna örnek verilebilir. Tip III reaksiyona bağlı ürtiker olguları ise çok daha sık gözlenmektedir (45)

Serum hastalığı, kollajenozlar, viral hastalıklar ve nekrotizan venülit ise tip III reaksiyona örnektir. C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlı gelişen herediter anjioödemde de kompleman aracılı reaksiyon oluşmaktadır (44).

İmmünkomplekslerle oluşan Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonlarında yabancı bir proteine maruz kalan organizmada 7-10 gün sonra, bu antijenik maddeye karşı antikorlar oluşmaktadır. Sentezlenen bu antikorlar ile antijenin reaksiyona girmesi sonucunda immün komplekslerin (Ag-Ab) oluşmasına yol açmaktadır. Bu immün komplekslerin komplemanı aktive etmeleri sonucunda anafilatoksin (C3a, C5a) etkisi ile mast hücresi ve bazofillerden mediyatör salınımına neden olmaktadır (46).

1. Ürtikeryal vaskülit:

Yeni sınıflamalara göre yaklaşık %52'lik bir kısmı oluşturmaktadır (1). KÜ ve anjioödem, ürtikeryal venulit olarak adlandırılan kutanöz nekrotizan venulit şeklinde bulgu verebilir. Klinik olarak genellikle 24 saatten uzun süren, kaşıntıdan çok yanma hissinin olduğu, ağrılı ürtikeryal papül ve plaklarla karakterizedir. İyileşirken yerlerinde rezidüel pigmentasyon gözlenmektedir. Ateş, kırgınlık, artralji, karın ağrısı ve daha az sıklıkla konjonktivit, üveit, diffüz glomerülo nefrit, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı ve intrakraniyal hipertansiyon eşlik edebilir (2, 43).

2.Serum hastalığı:

Serum hastalığı esasen insanlara heterolog seruma benzer şekilde ilaç verilmesinden kaynaklanan bir yan etki olarak tanımlanmıştır. Suçlu ajanın verilmesinden 7-21 gün sonra ateş, miyalji, artralji, ürtiker, lenfadenopati ve artrit ile kendini göstermektedir (2). Oluşumunda tip III aşırı duyarlılık reaksiyonlarının rol aldığı tabloda semptomlar genellikle kendini sınırlar ve 4-5 gün içinde sonlanmaktadır (47, 48). Serum hastalığı olanların %70'inden fazlasında kaşıntılı ya da ağrılı olabilen ürtiker gözlenmektedir (2).

3. Hereditör anjioödem

Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Komplemanın birinci komponentinin inhibitörünün (C1 INH) kantitatif (HAE tip 1) ya da fonksiyonel defekti (HAE tip 2) söz konusudur. Son yıllarda özellikle kadınlarda östrojen ve gebelik ile provoke olduğu düşünülen kantitatif ve fonksiyonel C1 INH aktivitesinin normal olduğu gösterilen üçüncü bir tip bulunmuştur (HAE tip 3) (49).

C1 inhibitör eksikliği C1 inhibitör genindeki mutasyona bağlı olarak hereditör veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Edinsel anjioödem tipinin bazı hastalarda overlap oluşturabilen iki formu bulunmaktadır.

1) Caldwell Sendromu (Tip I Edinsel Anjioödem);

Bu grup sıklıkla B hücreli lenfoma ya da bağ doku hastalıklarıyla ilişkili olup C1 inhibitör tüketimi vardır. Kompleman aktivasyonun belirgin olduğu SLE ve kriyoglobulinemiyle, transforme B lenfositlerince eksprese edilen monoklonal immünglobulinlere karşı antiidiyotipik antikorlarla oluşan immünkomplekslerin olduğu B hücreli lenfoma bu grubun örnekleridir (2).

2) Primer Edinsel Anjioödem (Tip II Edinsel Anjioödem);

C1 inhibitörün kendisine karşı dolaşan antikorların olduğu otoimmün bir hastalıktır. C1 INH proteinine karşı IgG veya IgM tipi antikorlar bulunmaktadır (2).

C1q seviyeleri edinsel tiplerde düşük düzeylerde görülmektedir. C1 INH eksikliğinin tüm formlarında C4 seviyesi düşük saptanmıştır (2).

Anjioödem epizotları sırasında C2 ve C4 tüketiminin kompleman aktivasyonunun bir belirtisi olduğu ve anjioödemden sorumlu vazoaktif peptidlerin salınımına yol açmadığı düşünülmektedir. Bradikinin oluşan ödemin asıl mediyatörüdür ve bunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda hem herediter hem de edinsel C1 INH eksikliğinde ödem atakları sırasında plazma bradikinin seviyelerinin yükseldiği ve ödem alanlarında lokal bradikinin üretimi olduğu gösterilmiştir (2).

2. Nonimmünolojik Ürtiker

A- Direkt Mast Hücre Salınımı Yoluyla:

Tanı ve tedavi amacı ile kullanılan çeşitli ajanlar immün yanıt oluşturmada anafilaksi benzeri sendrom ve ürtiker/anjioödem tablosu oluşturabilirler. Radyokontrast maddelerin, serum kompleman seviyesinin azalması ve histamin artışı ile alternatif kompleman yolunu aktive ettiği gösterilmiştir. Asemptomatik olgularda bile bu serum değişiklikleri gözlenmiştir. (30, 50)

1. İlaçlar: Radyokontrast maddeler, opiatlar, antibiyotikler, kürar (50)

2. Gıdalar: Yumurta akı, deniz ürünleri, çilek (29).

3. Temas yolu ile etki edenler: Meyve, patates, peru balsamı, çiğ et, balık, saç boyası, benzoik asit (51)

B- Araşidonik Asit Metabolizması Bozulması:

Genel poliklinik hastalarının %1'inde aspirin ile gelişen ürtikeryal reaksiyon görülmektedir. Aspirin intoleransında ailesel yatkınlık söz konusudur. Azo boyaları ve benzoatlar da bu yolla ürtikere neden olabilmektedir (51).

3. İdiyopatik ürtiker /Anjioödem

Etiyolojik faktörleri tespit edilmeyen KÜ'lü grup kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) olarak tanımlanmaktadır (1). KİÜ tanısını koymak için fiziksel ürtiker ve neden olabilecek diğer tüm faktörlerin araştırılması gerekmektedir (16). Kronik idiyopatik ürtiker KÜ' lü hastaların % 70-90'ını ve toplumun % 0,1'ini etkilemektedir. Kadınlarda iki kat daha sık saptanmaktadır (52).

Son sınıflamalara göre daha önceden KİÜ olarak tanımlanmış hastalardan, %40-%50'si KOÜ, geriye kalanları ise KİÜ olarak tanımlanmıştır (53).

KÜ' lü hastaların pek çoğunda etiyoloji saptanamayabilir. Bazı serilerde bu oran %1'in altında bulunmuştur (22). KÜ'lü hastaların tarandığı çalışmalarda başta tiroit hastalıkları olmak üzere vitiligo, diabetes mellitus, romatoid artrit ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün durumların bulunması ve bunların bir kısmında mevcut hastalığın tedavisi ile ürtikeryen atakların gerilemesi patogeneizde otoimmünitenin etkili olduğunu düşündürmüştür (3, 54). Grattan ve ark. 1986'da 12 KÜ' lü hastaya kendi serumlarını intradermal enjeksiyon ile vermiş ve 7 hastada ürtiker papülü gözlenirken kontrol grubunda reaksiyon görülmemesi nedeniyle otoantikorlar gündeme gelmiştir (55). Fakat serumdaki etkili faktörün, yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin alfa zincirine [Fc(epsilon)RI(alfa)] karşı gelişmiş IgG yapısında antikorlar olduğunun gösterilmesi ancak 1993 yılında mümkün olmuştur (36).

Kanında histamin salgılatıcı otoantikorları bulunan KÜ'li hastalarının iki gruba ayrılabilceği gösterilmiştir. Birinci grupta IgG otoantikorların, % 25-30'unun mast hücre yüzey reseptörü FCεRI α'a karşı, % 5-7'sinin ise IgE'ye karşı olduğu bulunmuştur. Anti-FCεRIα otoantikorları hem mast hücrelerinden hem de bazofillerden histamin salgılatma yeteneğine sahiptirler (56, 57).

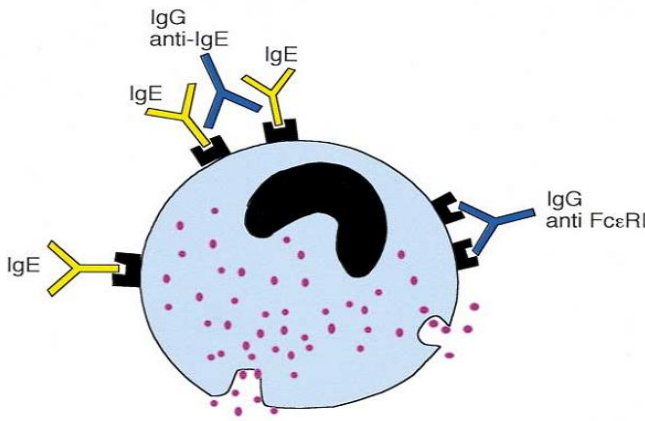
Otoantikorlar olguların üçte birinde mast hücre yüzey reseptörü (FCεRI)'nün α zincirine bağlanmak için IgE ile yarışmaktadır. Fakat geri kalan üçte iki olguda yüzey reseptörünün IgE-bağımsız bölümleriyle reaksiyona girmektedir. İkinci grupta ise histamin salgılatıcı faktör mast hücrelerine spesifiktir ve bazofillerden histamin salınımına neden olmaz. Mast hücrelerine spesifik bu faktör ısıya dayanıklı ve immünoglobulin olmayan bir mediyatördür. Başlangıçta bu faktörün hastaların üçte birinde olduğu düşünülürken bugün bu oran yaklaşık %10'dur (58).

Sonuç olarak kronik idiyopatik ürtiker kapsamına alabileceğimiz olgularda en azından 3 grup hasta vardır;

1. Mast hücre yüzey reseptörü FCεRI α'ya karşı ve daha az olmakla birlikte IgE'ye karşı dolanan fonksiyonel antikorları olan,
2. Mast hücrelerine spesifik histamin salgılatıcı faktörü olan,
3. Ototolog serum deri testi negatif olan ve dolanan antikor bulunamayan (16)

KÜ patogenezinde rol oynayan fonksiyonel otoantikorlar şekil-3'de şematize edilmiştir.

Şekil-3: KÜ de fonksiyonel otoantikorlar (36)



Kronik idiyopatik ürtiker hastalarında otoimmün temelin araştırılmasında otolog serum deri testi ilk ve önemli adımı oluşturmaktadır. Uygulamalara standart geliştirmek amacıyla yapılan bir çalışmada ortalama % 68 sensitivite ve % 80 spesifite bulunmuştur (3). Pozitif otolog serum deri testi otoimmüniteyi akla getirmektedir. Fakat in vitro testler ile antikor varlığı doğrulanmalıdır. Antikor varlığını göstermede henüz yeterli bir ELISA testi geliştirilememiştir. Sağlıklı bireylerden alınan bazofillerden in vitro histamin salınımı testi altın standarttır. Western blot yöntemi halen devam eden çalışmalarda ümit vaat etmektedir (59).

Aktif hastalığı olan hastaların %30-60'inde otolog serumun (OSDT, otolog serum deri testi) intradermal enjeksiyonu kabartı-kızarma reaksiyonuna yol açmakta ve KÜ'li hastaların bazılarında alınan serum sağlıklı kişilerden elde edilen kültüre edilmiş bazofillerde histamin salınımını uyarabilmektedir (HRA, histamin releasing test, histamin salınım testi). Her iki fenomen de mast hücreleri ya da bazofiller üzerinde bulunan IgE reseptör FcεRI'ye ya da

IgE'ye karşı gelişen dolaşımdaki IgG'ye bağlanmıştır. Bununla beraber yapılan çalışmalarda OSDT ve HRA'nın hastalığın farklı yönleriyle ilgili olduğuna düşündürmekte ve her zaman otoantikörlerin varlığını işaret etmemektedir (36, 57).

KÜ'lü hastalarda otolog serum enjeksiyonu ile ürtikeryal yanıtın gelişmesini belirten bildirilerin varlığı bu hastalık için olumlu bir gelişmeye neden olmuştur. Ancak pıhtılaşma esnasında oluşan vazoaktif faktörlerin OSDT pozitifliğine katkıda bulunduğunu söylemek mümkündür. Bundan dolayı OSDT kronik otoimmün ürtiker tanısında spesifik bir test olarak kabul edilmemektedir (5, 7). Son yıllarda sınırlı sayıdaki çalışmalarda (6, 60) otolog plazma ile yapılan intradermal testte otolog serum kullanılarak yapılan teste göre daha yüksek bir sensitivite ve spesifisite gözlenmiştir. Sonuçlar KÜ ürtiker patogenezi hakkında yeni bilgiler sunmakta ve bu hastalığın tedavisinde yeni tedavi fırsatlarına işaret etmektedir.

Ürtiker günümüzde Avrupa sınıflandırmasına göre spontan ürtiker, fiziksel ürtiker ve özel ürtiker formları olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır (8). Ancak aynı hastada birden fazla ürtiker formu bir arada bulunabilmektedir (örn. spontan kronik ürtiker ve dermografik ürtiker birlikteliği gibi) (8, 61).

Spontan ürtikerin üçte ikisi akut ürtiker olup altı haftadan kısa süreli, üçte biri kronik ürtiker olup altı haftadan uzun sürelidir. Altı haftadan uzun süreli olup her gün ya da her güne yakın sıklıkta ürtiker lezyonları ortaya çıkıyorsa kronik devamlı ürtiker, arada günlerce ya da haftalarca lezyonsuz kalınan dönemler bulunuyorsa kronik epizodik/intermittan/aralıklı ürtiker olarak değerlendirilir (61, 62).

Tablo 6. Ürtikerin klinik özelliklere göre sınıflandırılması (61)	
Grup/Altgrup	Karakteristik özellikler/Etiyolojik faktörler
I- Spontan Ürtiker	
1- Akut ürtiker	< 6 hafta
2 (a)- Kronik devamlı ürtiker	> 6 hafta, hemen her gün lezyon
2 (b)- Kronik aralıklı ürtiker	> 6 hafta, haftada 2'den az atak
II- Fiziksel Ürtiker	
1- Dermografik ürtiker	Fiziksel sürtünme, gerilme güçleri
2- Gecikmiş basınç ürtikeri	Dikey basınç (3 - 8 saat sonra)
3- Soğuk ürtikeri	Soğuk hava/su/rüzgâr/gıda/ madde
4- Sıcak ürtikeri	Lokal sıcaklık
5- Solar ürtiker	UV ve/veya görünür ışık
6- Vibrasyon ürtikeri	Titreşim güçleri
III- Özel Ürtiker Formları	
1- Kolinerjik ürtiker	Vücut sıcaklığının artışı
2- Egzersiz ürtikeri	Fiziksel egzersiz
3- Akuajenik ürtiker	Su teması
4- Kontakt ürtiker	Ürtikeryojenik madde ile temas

Yukarıda belirtilen tiplerin dışında ürtiker ve/veya anjioödem başka hastalık ya da sendromların bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. KÜ sınıflamasına girmeyen bu durumları ayırıcı tanıda düşünmek gerekebilir.

Ailesel soğuk otoinflatuvar sendromu

Soğuğa maruz kalmayı takiben gelişen, ateş ve kasıntısız ürtiker benzeri plaklar ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Genellikle ilk 6 ayda başlamaktadır. Ataklar 24 saatten az sürmekte ataklar sırasında konjonktivit, terleme ve baş ağrısı görülmektedir. CIAS1 (cold induced auto-inflammatory syndrome) geninde mutasyon saptanmıştır. (63).

Muckle-Wells sendromu

Muckle-Wells sendromu otozomal dominant geçişli, tekrarlayan ürtiker benzeri döküntüler dışında genellikle adolesan dönemde başlayan artrit, bacak ağrıları ve ateş ataklarının görüldüğü, progresif sensorinöral sağırılık, yüksek sedimantasyon hızı, hipergamaglobulinemi ve renal amiloidozun eşlik ettiğı CIAS1 geninde mutasyonların saptandığı, kötü prognoz gösteren bir diğ er otoinflamatuvar sendromdur (64). Serum IL-6 düzeylerinde artış bildirilmiştir (1).

Schnitzler sendromu

Kaşınıtsız ürtiker, vaskülit lezyonları ve monoklonal IgM gammopatinin görüldüğü, kemik ağrısı, artralji, hiperostozis, lenfadenopati ve tekrarlayan ateş ile seyreden nadir bir hastalıktır (65).

Still hastalığı

Gece gelen ürtiker atakları ve travma bölgelerinde ürtika plakları oluşturmaktadır. Gece ateşi, eritrosit sedimantasyon hızında artış eşlik eden diğ er tanı kriterleri arasındadır (1).

Clarkson sendromu

Sistemik kapiller kaçış sendromu olarak da bilinen tabloda kan damarlarındaki plazma eksüdayonuna bağı lı anafilaksi ve hipotansiyon gelişmektedir. Anjioödem ve IgG paraproteinemisi eşlik etmektedir (1).

Eozinofili Birlikte Olan Epizodik Anjioödem (Gleich sendromu)

Gleich ateş, kilo artışı, eozinofili ve eozinofil majör basic protein (EMBP) yüksekliğı bulunan dört vaka tanımlamıştır. Altta yatan bir hastalık yoktur. Okubo ve arkadaşları atak boyunca IL-5 seviyesinde artış olduğunu göstermişlerdir. Tedavisinde sistemik steroidler ve antihistaminikler yer almaktadır. Düşük doz steroidler hızlı cevap göstermektedir (21, 30, 66)

Mastositoz

Kemik iliği, karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve deride mast hücre hiperplazisi sonucu oluşmaktadır. Ataklar sırasında kasıntı, ürtiker, flaşing, bulantı ve kusma gözlenir. Tanı kemik iliği biyopsisi ile konulmaktadır. Ürtikerya pigmentoza mastositozun en sık gözlenen klinik formudur. Küçük kırmızı-kahverengi maküller ya da papüller spatula ile çizildiğinde ürtiker benzeri plaklar oluşur (Darier bulgusu). Tanı deri biyopsisi ile konulur. Prognozu iyidir. Hastaların yarısından fazlasında lezyonlar puberta döneminde kaybolmaktadır (67).

2.1.6. LABARATUVAR VE TANISAL YAKLAŞIMLAR

Ürtiker ve anjioödemli hastayı değerlendirmede en önemli adım, tam bir anamnez ve sistemik muayenedir. Anamnez hastalığın başlangıcını, seyrini ve devam ettiği süreyi içerecek şekilde alınmalıdır. Sıcak, soğuk, basınç, friksiyon ve güneş ışını gibi başlatıcı veya presipite edici fiziksel faktörler sorgulanmalıdır (8, 20, 25).

Taniya ulaşmada plakların çapları, başlangıç zamanları yardımcı olabilir. Ürtiker kısa sürelidir ve plakları genellikle 2-24 saat içinde solmaktadır. Fakat ürtikeryal vaskülit ile bazı ilaç reaksiyonları gibi ürtikeryal döküntüler genellikle birkaç gün sürmektedir. Fiziksel ürtiker tipleri geç basınç ürtikeri dışında genellikle 10 dakika içinde görülmekte ve 1 saat içinde iyileşmektedir. Kontakt ürtikerde, kontakt madde ile temastan 10-30 dk sonra ilk belirtiler başlamakta ve yaklaşık 2 saatte olgunlaşmaktadır. Dermografizmin lineer lezyonları, kolinerjik veya akuajenik ürtikerin küçük papül ve plaklarında olduğu gibi plakların morfolojisi de taniya ulaşmada yardımcı olabilir (7).

Kronik ürtiker /anjioödemli hastaların çoğunda altta yatan bir neden yoktur. Tanısal yaklaşımda anamnez ve fizik muayene ile saptanan bulgular üzerine yoğunlaşılmalıdır.

Kronik idiyopatik ve kronik otoimmün ürtikerli hastalarda serumda hipokomplementemi yoktur. İzole anjioödemli olgularda C4 ve C1 inhibitör düzeyi, vaskülit düşünülen olgularda da C3 ve C4 düzeyi bakılabilir (68).

Hastalardan 37°C'de alınan ve taşınan pıhtılaşmış kan örneği sekonder soğuk ürtikeri tanısı için kriyoglobulinler açısından tetkik edilebilir (2).

Provokasyon testleri: Kolinerjik ürtiker ısı, stres ve egzersiz ile tetiklenmektedir. Akuajenik ürtiker oluşturmak için ilgili vücut kısmı 37°C suyun içine konulur ya da derinin

üstüne ıslak havlu konarak gözlenebilir (68). Soğuk ürtikerinden şüphelenilen olgularda küp şeklinde buz parçasının ön kola 5 dakika süreyle uygulanması ile tipik ürtiker plağı oluşturulabilir (69).

Parazitoloji: Parazitler ve KÜ ilişkisi tam olarak ispatlanmasa da açıklanamayan eozinofilisi olan olgularda dışkı ya da gerekirse serolojik incelemeler yapılabilir.

C1 esteraz inhibitör eksikliğinde ürtiker görülmediği için C1 inhibitör ölçümüne gerek yoktur. İzole anjioödemli olgularda C4 ve C1 esteraz inhibitör düzeyi, vaskülit düşünülen olgularda da C3 ve C4 düzeyi bakılabilir (68).

Ürtikeryal vaskülit ve serum hastalığında kompleman seviyelerini (dolaşan immün kompleksler için C4,C3,C1q bağlayıcı tetkikler) ölmek tanında faydalıdır. KÜ'de biyopsi ürtikeryal vaskülitte veya döküntülerin ürtikeryal olduğu kesin değilse tanıyı kesinleştirmek amacıyla yapılmalıdır (2).

Kronik ürtiker /anjioödemde; rutin prick testinin ve radioallergosorbent testin spesifik IgE aracılı antijen sensitivitesini tanımada çok az bir rolü vardır. Gıda alerjisi KÜ'nün nadir bir nedenidir. Gıdalar akut intermittan ürtiker semptomlarından daha fazla sorumludurlar. Hastaya ilk olarak aeroallerjenler ile deri prick testi yapılmalı, pozitif bulunursa ya da hasta özellikle bir gıda anamnezi veriyorsa gıdalar ile deri delme testi de yapılmalıdır (70). Radioallergosorbent testler ise deri testinin kontrendike olduğu, gıdalardan yüksek oranda şüphe duyulan buna karşın açıklanamayan durumlar için saklanmalıdır.

Periferik bazofilik lökositlerden histamin salınımı; polenlerin ve böcek venomlarını içeren çeşitli antijenlere karşı oluşan anafilaktik sensitivitenin tanısını desteklemektedir.

Kronik ürtiker /anjioödem değerlendirmeleri tiroit fonksiyonlarını, antimikrozomal ve antitiroglobulin antikörlerini kapsamalıdır, hatta otolog deri testi yapılmalıdır. Rutin tarama amaçlı laboratuvar testlerinin tanı değeri düşüktür. Anti IgE antikora veya anti IgE reseptörüne karşı histamin salınım tetkikleri araştırma araçları olarak kalmıştır (3).

OTOANTİKORLARIN TESPİTİ:

a) **İn vivo testler**

Otolog serum deri testi (OSDT):

Otolog serumun intradermal enjeksiyonun bazı KIÜ'li hastalarda eritem ve ödeme neden olması otolog serum deri testinin (OSDT) temelini oluşturmaktadır (3). Kronik idiyopatik ürtikerli olguların yaklaşık %30'un serumlarında yüksek afiniteli IgE reseptör (FcεRIα) veya IgE'ye karşı, IgG tipinde fonksiyonel antikorlar bulunmaktadır. Bu antikorların bulunduğu hastaların belirlenmesi, hastalar immünoterapiden yarar görebilecek olmaları nedeniyle önem taşımaktadır (71).

OSDT aktif kronik idiyopatik ürtikerli hastaların %50-60'ında pozitif saptanmış olup fiziksel ürtiker ya da sağlıklı olgularda gösterilmemiştir (72). OSDT in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren in vivo test yöntemidir (5). Hasta serumunun enjeksiyonundan 30 dakika sonra normal salin enjeksiyonuna göre 1,5 mm ve daha fazla oluşan eritemli renkli kabartı pozitif kabul edildiğinde testin %70 duyarlılığının, %80 özgüllüğünün olduğu gösterilmiştir (3).

OSDT için hastalardan 5cc venöz kan alınır ve 30 dakika oda sıcaklığında bekletilir. 15 dakika 1050 devirde santrifüj edilir. Ayrılan serumdan 0,1 ml alınarak, en az 5cm. aralıklarla 0,1 ml otolog serum ve 0,1 ml serum fizyolojik ön kol volar yüze intradermal olarak enjekte edilir. Enjeksiyondan sonra 30 dakika içinde ortaya çıkan eritemli papülün çapı ölçülür (73).

OSDT; çeşitli çalışmalarda farklı kriterlere göre pozitif kabul edilmiştir (73). Grattan ve ark. (55), papül çapının maksimum ve minimum ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 5 mm'den fazla ve çevreleyen eritemin maksimum ve minimum çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 10 mm'den fazla ise pozitif kabul etmişlerdir. Niimi ve ark. (59), ile O'Donnell ve ark. (74), papül çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 2 mm'den fazla ise, Grattan ve ark. (75), papül hacmi kontrol grubuna göre 9 mm³'den fazla ise, Sabroe ve ark. (3) ile Harmanyeri ve ark. (76), eritemli papül çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 1,5 mm'den fazla ise OSDT'ni pozitif kabul etmişlerdir (73).

Otolog plazma deri testi (OPDT):

KÜ hastalarındaki plazmanın trombin üretimi sonucunda mast hücreleri aktive olur ve endotelyum permeabilitesinde göreceli artışa yol açar. Bir serin proteaz olan trombin, ekstresek koagülasyon yolunu aktive etmekte ve KÜ'lü hastaların deri biyopsilerinde doku faktörünün aşırı arttığı saptanmaktadır (6). Pıhtılaşma esnasında oluşan çeşitli faktörlerin OSDT pozitifliğine katkıda bulunabilmesinden dolayı son zamanlarda OSDT'nin kronik otoimmün ürtiker tanısında spesifikliğı sorgulanmaktadır (5, 7). Asero ve ark'nın 2006 yılında KÜ'li 96 hasta üzerinde yaptığı Na sitrat ile antikoagüle edilmiş (koagülasyon faktörlerini içeren) otolog plazma ile otolog serum deri testinde 96 hastanın 51'inde (%53) OSDT pozitif çıkarken, OPDT testi 71 hastanın 61'inde (%86) pozitif olarak değerlendirilmiştir (6).

OPDT için de hastalardan OSDT'ye benzer şekilde fakat 0.125 mol/lt sodyum sitrat içeren koagülasyon tüpüne 5cc venöz kan alınır ve 30 dakika oda sıcaklığında bekletilir. 15 dakika 1050 devirde santrifüj edilir. Ayrılan serumdan 0,1 ml alınarak, en az 5cm. aralıkla 0,1 ml otolog plazma ve 0,1 ml serum fizyolojik ön kol volar yüze intradermal olarak enjekte edilir. Enjeksiyondan sonra 30 dakika içinde ortaya çıkan eritemli papülün çapı ölçülür. Değerlendirme OSDT'de olduğu gibi yapılır (60).

b) İn vitro testler:

Sağlıklı donörlerin bazofillerinde serumun indüklediğı histamin salınımı yoluyla ya da Westernblot analizi yoluyla da otoantikörler tespit edilebilir (3, 59). ELISA testi, otoimmün bağ dokusu hastalıklarında, KÜ'nün bazı tiplerinde saptananlara benzer antikörler saptaması nedeniyle özgüllüğü düşük bir yöntemdir (41). Sonuç olarak ne Westernblot analiz ne de ELISA fonksiyonel olan otoantikörleri olmayanlarla ayıramamaktadır (3).

2.1.7.HİSTOPATOLOJİ

Klasik ürtikerli olguların histopatolojisinde genellikle nonspesifik, vasküler ve lenfatik dilatasyon, ödem ve değişken yapılı, lenfosit, monosit, nötrofil ve eozinofillerden ibaret olan perivasküler hücresel dermal infiltrasyon gözlenmektedir (77). Vaskülitik formda damar duvarında belirgin nötrofil infiltrasyonu, eritrosit ekstrasvazasyonu ve fibrin depolanması ile karakterize lökositoklastik vaskülit tablosu görülmektedir. Direkt immunfloresan incelemede immunoglobülin ve C3 depolanması görülebilir. (5, 78)

2.1.8. AYIRICI TANI

Ürtikerin ayırıcı tanısında; eritema multiforme, eritema anulare sentrifigum, eritema kronikum migrans, granuloma anülare, tinea korporis, sweet sendromu, makülopapüler ilaç reaksiyonları ile nadiren polimorf ışık erüpsiyonu, büllöz pemfigoidin ürtikeryal lezyonları, Duhring hastalığının ürtikeryal papülleri ve böcek ısırılmaları akla gelmelidir (1, 29)

2.1.9.TEDAVİ

Tedavide ilk basamakta yapılacak en uygun yaklaşım etkenin saptanıp giderilmesidir. Eğer buna imkan yoksa çeşitli tetikleyici faktörlerin azaltılması sağlanmalıdır (20, 25). Özellikle fizik ürtikerli hastalarda, tetikleyici faktörler anamnezden bulunabilir (5). Hastaların %30'unda ürtikeri şiddetlendiren NSAİ ve aspirin gibi ilaçların yasaklanması önemlidir (5, 20, 25). Enfeksiyonlar sırasında KÜ alevlenmesi yaygın olarak görülür. Ancak bunun hastalığın yeni bir atağı mı yoksa hastalık için kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğunun ayrımını yapmak güçtür. Yine etyolojide rolü olabilecek şüpheli gıdaların diyetten elimine edilmesi gereklidir (5).

Etkenin tespiti ve ortadan kaldırılması her zaman mümkün olmadığından ilaç tedavisi gereklidir. Ürtikeryen reaksiyonun şiddetli olduğu veya anafilaksi ile birlikte olduğu durumlarda sistemik steroid ve/veya adrenalin tedaviye eklenip hastanın yakın takibi sağlanmalıdır (79).

1. Antihistaminikler:

Ürtiker olgularında ana tedavi antihistaminikler olup, bunlar hedef hücrelerde histamin reseptörlerini bloke ederek histamini inhibe ederler. Şiddetli AÜ olgularında intramüsküler uygulama çabuk etki sağlaması bakımından yararlı olacaktır. Daha sonra oral tedaviye geçilebilir ve öncelikle sedatif etkili antihistaminiklerin tercih edilmesinde yarar vardır (80).

Uygulanan antihistaminik tedavisine yanıt alınamaması, yani antihistaminik başlandıktan sonra atakların devam etmesi halinde öncelikle, hastanın tedaviye uyumu araştırılmalıdır. Hastaların çoğunluğu ilaçları, atakları bertaraf etmek için kullanmaktadırlar ve bu nedenle de yalnızca ürtiker atağı olduğunda almaktadırlar. Böyle bir sorun olmadığında yine yanıtızlık söz konusu ise doz yeniden ayarlanarak artırılmalı veya kullanılan antihistaminiklerde grup değişikliğine gidilmelidir. Nadiren de olsa bazı hastalarda kullanılan antihistaminiklere karşı bile reaksiyon gelişebilmektedir (11, 30, 80).

Klasik H1 antihistaminikler:

Gastrointestinal sistemden iyi emilirler. Etkileri 30 dakikada başlamakta 6 saate kadar uzamaktadır. Çoğu kan-beyin bariyerini aşarlar, plasenta ve süte geçerler. Üriner atılım 24 saati bulmaktadır. En sık sedasyon olmak üzere baş dönmesi, görme bulanıklığı, diplopi, sinirlilik, tremor, mukoza kuruluğu, üriner retansiyon, çarpıntı, ajitasyon, göz içi basınç artışı, iştah azalması, bulantı, kusma, kabızlık, ishal gibi yan etkileri oluşabilmektedir. Dermografizm ve kolinerjik ürtikerde en etkili ilaç grubudur. Sedatif etkili antihistaminikler akut olgularda hastalığın neden olabileceği anksiyeteyi de bir ölçüde hafifleterek ek bir yarar sağlamaktadırlar. Hidroksizin en çok kullanılan preparattır. Gece gelişen ürtiker atakları nedeniyle uyku düzeni bozulan hastalarda faydalıdır. Difenhidramin dermografizmde daha etkilidir. Siproheptadin özellikle soğuk ürtikerinin tedavisinde kullanılır ve diğer antihistaminiklerle (hidroksizin) kombine olarak verilebilir (25, 81, 82).

İkinci kuşak antihistaminikler:

Feksofenadin, loratadin, astemizol, setrizin gibi ikinci kuşak antihistaminikler büyük lipofilik moleküller olup proteinlere bağlanırlar, kan-beyin bariyerini geçemediklerinden sedatif etkileri azdır. Bu preparatların aynı zamanda yarı ömürlerinin de uzun olması kullanımda hasta uyumunu kolaylaştırmaktadır. Özellikle hafif seyreden olgularda, idame tedavide ve hastanın günlük işlerinin aksamaması istendiğinde başlanabilir (20, 30, 80).

Yeni kuşak antihistaminikler:

Desloratadin loratadinin aktif metaboliti olup kimyasal olarak antiinflamatuvar ve antihistaminik özellikleri daha fazladır. KÜ'de günlük 5 mg dozda önerilmektedir (83). Levosetrizin, setrizinin aktif enantiomeri olup, H-1 reseptörleri için yüksek selektivite ve affinitesi gösterir (84). Olapatadin hidroklorid, yeni antialerjik, histamin H1 reseptör antagonisti bir ilaçtır. Selektif H1 reseptör antagonisti olup eozinofil ve polimorf nüveli hücrelerden lökotrien ve tromboksan, inflamatuvar lipid mediyatörlerinin salınımını engellemektedir (85).

H₁ antihistaminiklere H₂ antagonist kombinasyonu:

Bilinen antihistaminlere H₂ antihistaminiklerin eklenmesinin bazı KÜ'li hastalarda faydalı olduğu bilinmesine rağmen, H₁ ve H₂ antihistaminiklerin zayıf kombinasyonu nedeniyle bu terapötik yaklaşım önerilmemektedir. H₂ antihistaminiklerin, histaminin indüklediği kaşıntı üzerine etkisi yoktur ve tek başlarına kullanılmamalıdır (83).

2. Adrenalin:

Şiddetli akut ürtiker ve anjioödem olgularında adrenalin 0.25-0.50 mg subkutan olarak uygulanır. Bu doz yarım saatlik aralarla yinelenebilir. Ancak hastanın kardiyovasküler bir probleminin, özellikle hipertansiyonunun olup olmadığı öncelikle araştırılmalıdır. Adrenalin uygulaması ile beraber IM olarak tek doz antihistaminik injeksiyonu da yapılmalıdır (21, 30, 79).

3. Kortikosteroidler:

KİÜ'de otoimmünite ile birlikte immünosüpresif tedavi de gündeme gelmiştir (86). Otoimmün ürtiker dışında konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen inatçı KÜ ile özellikle mukozal ödemin söz konusu olduğu olgularda 0,5-1 mg/kg/gün dozda prednizolon uygulaması önerilmektedir. Akut ürtiker olgularında 1-4 günlük sistemik kortikosteroid kullanımı sık önerilirken, KÜ'de üç haftalık bir uygulamadan sonra doz azaltılmalıdır. Remisyon sağlanacak olursa konvansiyonel yöntemlerle tedaviye devam edilir. Atakların yinelemesi halinde ise en düşük süpresif doz saptanarak alterne tedaviye geçilir (21, 79, 80, 83).

4. Antidepresanlar:

Doksepin bir trisiklik antidepresan olmakla birlikte H1 antihistaminik etkiye de sahip olup, özellikle temel antihistaminikler ile kombine olarak yararlı olabilir (80, 82, 83).

5. Kalsiyum Antagonistleri:

Mast hücresinin boşalması kalsiyumun hücre içine girmesine bağlı olduğu için, kalsiyum antagonistlerinin histamin salınımını inhibe etmesi beklenir. Yapılan çalışmalarda KÜ'de belirgin, fiziksel ürtikerde ise %50 gerileme olduğu bildirilmiştir (87).

6. Stanozolol-Danazol:

Stanozolol-Danazol gibi anabolik steroidlerin proteaz inhibitör seviyesini arttırarak etki ettikleri düşünülmektedir. Steroidlerle sinerjistik etkileri vardır. Stanozolol soğuk ürtikeri, danazol kolinerjik ürtikerde etkilidir. Her iki ilaç da herediter anjioödem ve progesterona bağlı ürtiker tedavisinde kullanılabilir (88).

7. Ultraviyole Tedavisi:

Solar ürtikerde duyarsızlaştırma amacı ile kullanılır. Plazmaferez ile birlikte kullanıldığında çok daha fazla etki gösterir. Fototerapinin dermografizm tedavisindeki etkisi tartışmalıdır (87)

8. Dapson:

Özellikle ürtikeryal vaskülit ve gecikmiş tip basınç ürtikerinde etkili bulunmuştur (37). Yine KÜ' lü olgularda 25 mg/gün dozda yanıt bildirilmektedir (89).

9. Kolşisin:

Ürtikeryal vaskülit ve histopatolojik olarak belirgin nötrofil infiltrasyonu olan olgularda kullanılabilir (83). Lökosit migrasyonunu azaltarak inflamatuvar cevabı baskılar. 0.6 mg'lık tabletlerden günde 3-4 kez verilmesi faydalıdır (11).

10. Antibiyotikler:

Enfeksiyonlar KÜ'ye yol açabildiğinden, enfeksiyon odağı saptanan hastalarda antibiyotik tedavisi uygulanır. Odak saptanmasa bile ampirik antibiyotik tedavisi önerenler de vardır. KÜ ile *Helicobacter pylori* ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte, saptanan hastalarda eradikasyon antibiyoterapisi önerilmektedir (90).

11. Lökotrien reseptör antagonistleri:

Montelukast ve zafirlukast gibi lökotrien inhibitörleri, mast hücre yüzey reseptörü blokajı yapacak peptidler tedavi için umut verici görünmektedir (87, 91). Montelukast ve feksofenadin ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada etkiler yakın bulunmasına rağmen, montelukastın OSDT negatifleştirme oranı daha yüksek bulunmuştur (92).

12. Siklosporin:

Siklosporin, özellikle antihistaminiklere cevap vermeyen şiddetli tekrarlayan ürtikerli olgularda etkili bulunmuştur (1). Doz şeması için standart bir uygulama yoktur. Genellikle 1-5 mg/gün arası dozlarda etkili olabildiği bildirilmiştir (93). Etkisini bazofil ve mast hücre degranülasyonunu inhibe ederek göstermektedir (1).

13. Metotreksat

Antihistaminiklere ve uzun süreli steroid tedavisine dirençli olgularda nadiren kullanılmıştır. Nötrofil adezyonu ve lökotrien sentezini azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir (94).

14. İntravenöz immünglobulin (İVİG)

İVİG uygulanması pahalı bir tedavi alternatifidir ve tedavide etkisiz olduğuna dair yayınlar da vardır (95). Genellikle 2 mg/gün şeklinde 5 günlük uygulama yeterli olmaktadır. Retiküloendotelial sistemdeki IgG antikorların Fc parçasını bloke ederek etki ettiği düşünülmektedir (74).

15. Plazmaferez

Plazmaferez yine spesifik olmayan immünoterapi yöntemi olarak inatçı olgularda remisyon sağlayabilmektedir (96). Etkisini histamin salan otoantikor seviyesini düşürerek göstermektedir (97).

16. Diğer ilaç tedavileri:

Tiroksin verilmesinin ötiroid hastalarda biyokimyasal olarak KÜ'yü baskıladığı bildirilmiştir (83). Sulfasalazin geçikmiş basınç ürtiker semptomlarının kontrolünde etkilidir. Bu hastalar aynı zamanda sistemik kortikosteroidlere ihtiyaç duyarlar. NSAİA'lar çelişkili sonuçlarla birlikte gecikmiş basınç ürtikeri tedavi etmede kullanılabilirdiği gibi KÜ'yü arttırabilmektedir. Traneksemik asit, terbutalin ve warfarini içeren çeşitli ilaç tedavileri KÜ' de kullanılabilir. İmmünomodülatör bir ajan olan interferon tedavide denenmektedir (23).

17. Gelecekteki tedaviler

Gelecekte kompleman blokajı, anti IgE, anti TNF- α , Anti-IL-5 gibi tedaviler düşünülmektedir (98).

18. Diyet:

KÜ'lü hastalardan gıda anamnezi olanlarda mümkünse deri testleri ile veya gıdaya spesifik IgE (RAST yöntemi) ile doğrulama yapmak gereklidir. Eliminasyon diyeti ve şüphelenen gıdaların diyete eklenmesi ile yapılacak test hasta uyumu açısından zor ve

sonuçları tartışmalı bulunmaktadır. Yine de gıda boyası, salisilat, koruyucu madde ve katkı maddeleri içeren hazır gıdalardan kaçınılmasını önermek tedaviyi desteklemesi açısından önemlidir (22).

19. Hipnoz:

KÜ psikolojik olarak hastaları yıpratığı için, hipnoz ve telkinin ürtikeri düzeltme bile kaşıntıyı azalttığı bildirilmiştir (99).

Akut ürtiker olgularında tedavide ilk yapılması gereken, şüphelenilen etkenin uzaklaştırılmasıdır. H1 antihistaminikler tedavide ilk tercih edilecek ilaçlardır. Hastalarda şiddetli ürtikeryal reaksiyon gösteren durumlarda, veya laringeal ödem, tehlikeli sirkulatuvar kollaps durumlarında subkutan epinefrin enjeksiyonu, sistemik kortikosteroid uygulaması veya entübasyon gerekebileceğinden hospitalize edilmelidir (20). KÜ olgularında ise en iyi tedavi etken olan nedenin saptanarak ortadan kaldırılmasıdır. Fakat bu her zaman mümkün olmadığından ilaç tedavisi gerekmektedir (9). İlaç terapileri, birinci-ikinci ve üçüncü derecede, önceki yaklaşımlara verilen yanıt ve hastanın yaşam kalitesindeki gelişime göre tercih edilebilir (5, 40).

Birincil terapiler

Ürtikerli birçok hastanın ana tedavisinde antihistaminikler rol oynamasına rağmen, tüm hastalar buna cevap vermez. Bunların %40'ı 3. basamak kliniklerde tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar. Antihistaminikler kaşıntıyı, kabarıklık, kısa kabarıklık süresi ve kabarıklık sayılarını azalmasına rağmen ürtikeri tamamen ortadan kaldıramazlar. Antihistaminikler yarı ömürlerine dayanılarak günde tek doz alınmaları önerilmektedir. Genel kural olarak antihistaminikler güvenli ve çok az belirgin yan etkilere sahiptirler. Bunlar birinci kuşak (klasik, sedatif) antihistaminler, ikinci kuşak (yok veya minimal sedasyon) antihistaminler ve deriveleri ve H2 antagonistler olarak sınıflandırılabilir. Farklı gruplardan kombine ilaçlar ürtiker semptomlarının kontrolünde daha etkilidirler (83).

İkincil terapiler

Antihistaminik tedavisine yanıt alınamayan KÜ'lü hastaların şiddetli ataklarında, geç basınç ürtikeri ve ürtikeryal vaskülit gibi antihistaminiklere zayıf cevap veren durumlarda kısa dönem oral kortikosteroidlere ihtiyaç duyulabilir. (5, 23). Erişkinlerde önerilen doz, sabah erken saatlerde tek doz 30 mg prednizolon şeklindedir. Doz azaltılarak tedavi 3 haftada tamamlanmalıdır (23).

Üçüncü evre tedavileri

Kronik idiyopatik ürtikerli bazı hastalarda, otoimmün etiolojinin kanıtlarının artmasından dolayı kronik idiyopatik ürtikerli hastaların tedavilerinde immünsüpresif ajanlar yeni tedavi seçenekleri olarak sunulmaktadır (5).

Klasik tedavilere yanıt vermeyen, şiddetli ürtiker hastalarında, immünomodülatör uygulamalar, küçük, kontrolsüz vakalarda test edilmiştir. 3-8 haftalık plazmaferez tedavisi otoimmün ürtikerli hastaların sekiz tanesinden altısında gelişim göstermiştir (97). İntravenöz immünglobulin (İVİG) infüzyon 5 günde 0,4 g/kg/günde 10 hastadan dokuzunda fayda sağlamış ve hastaların ikisinin 2 sene boyunca şikayetleri oluşmamıştır (74). Siklosporin 1-3 ay arasında 2,5-3,5 mg/kg/gün dozda şiddetli ürtiker hastalarının çoğunda fayda sağlamıştır (100, 101). Azatiyopurin, metotreksat, mikofeolat mofetil gibi diğer immünsüpresif tedaviler de ürtikerde yararlı olabilir (5).

Hereditör anjioödem tedavisi

Hereditör anjioödem akut atakları; şiddetli laringeal ödem mevcut olduğunda epinefrin, entübasyon ve trakeostomi ile tedavi edilir, cevap alınmazsa ataklarda taze donmuş plazma ve 1000-2000 IU C1 estaraz inhibitör konsantresi verilir. C1 estaraz inhibitör konsantresi ile tedavide 15 dakika içinde serum C1 INH seviyesi normal seviyesinin %50'si kadar artar, 1,5-2 gün süresince yüksek kalır (2, 30). Kısa dönem profilaksi de baş-boyun bölgesine uygulanacak operasyonlardan 30 dakika önce 500-1000 IU C1 INH infüzyonu yapılmalıdır. Danazol veya ε-Aminokaproik asit (ε-ACA) gibi anabolik androjenler ve antifibrinolitikler de kullanılabilir, fakat bu ajanlar yavaş etki gösterirler (11, 21).

Uzun dönem profilakside genellikle anabolik androjenlerle sağlanır. Anabolik androjenler karaciğerden C1 INH sentezini stimüle ederler ve C4 seviyesini arttırırlar.

Danazol günde 50-600 mg, stanozolol günde 2-6 mg dozda kullanılır. Androjenler daha etkili olmasına karşın, bunların kontrendike olduğu durumlarda ϵ -ACA ve transenamik asit (TEA) gibi antifibrinolitik ajanlar da kullanılabilir (11, 30).

Kazanılmış C1 INH eksikliği düşük doz androjenlerle birlikte altta yatan durumun düzeltilmesiyle tedavi edilebilir. Tip II kazanılmış C1 INH eksikliği olanlarda plazmaferez ve sitotoksik ajanlara ihtiyaç duyulabilir (2)

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dermatoloji kliniğine Nisan 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında başvuran, anjioödemli ya da anjioödemli, kronik sürekli ya da rekürren ürtiker tanısı alan 50 hasta (32 kadın ve 18 erkek hasta) ve daha önce ürtiker geçirmemiş 20 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Fiziksel ürtikerli hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş cinsiyetleri ile ürtiker aktivite skorları belirlendi. Çalışma protokolü Helsinki Bildirisinin etik yönergelerine göre onaylandı ve tüm hastalar katılımdan önce bilgilendirilmiş olur formunu imzaladılar. Çalışma için Yüzüncü yıl Üniversitesi Klinik ve Laboratuar Araştırmaları Etik Kurulundan (2009/01 karar sayısı) ile izin alındı.

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol grubunun her iki ön kol fleksör yüzlerine otolog serum ve plazma deri testleri uygulandı. Test öncesi hastaların son 3 ay içinde herhangi bir immünsüpresif ilaç almadığına dikkat edildi. Yine uygulanmadan önce hastalardan varsa kullanmış oldukları kısa etkili antihistaminikler 3 gün, uzun etkili antihistaminikler ve/veya mast hücre stabilizatörleri 1 hafta önceden kesildi. Test öncesinde anafilaksi riskine karşı adrenalin, enjektabl prednizolon ve antihistaminikler hazır bulunduruldu. Testler tek bir araştırmacı tarafından yapıp, sonuç farklı bir araştırmacı tarafından değerlendirildi.

Otolog serum ve plazma deri testinin yapılışı:

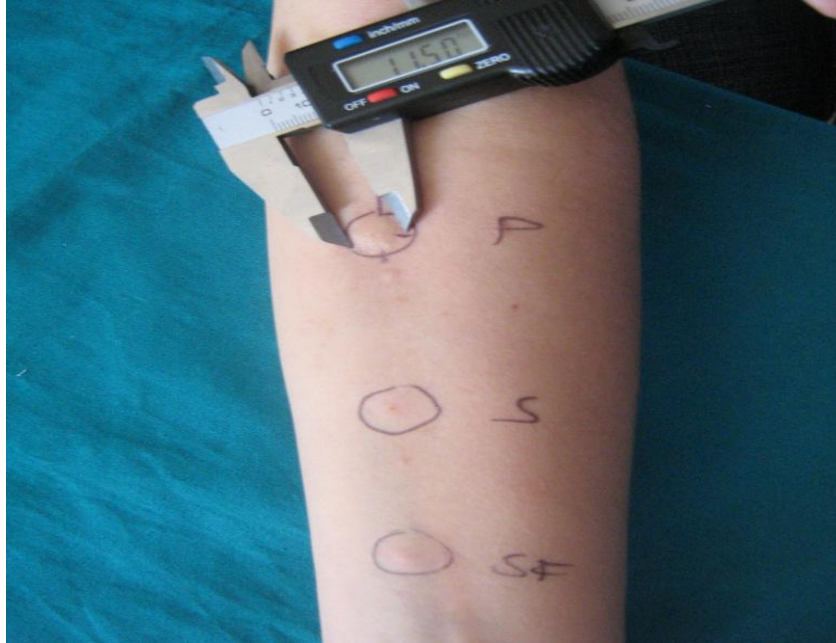
Hastalar ve kontrollerden steril şartlarda alınan 5'er cc venöz kan steril düz Na-sitratlı koagülasyon ve biyokimya tüpüne konuldu. Oda sıcaklığında 30 dk bekletildikten sonra Jouan marka CR4i seri santrifüj cihazında (Resim-1) 4000 rpm devirde 7 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı.

Otolog plazma, sulandırılmamış otolog serum ve serum fizyolojikten 0,1'er ml insülin enjektörüne çekilerek, her iki ön kol volar yüze son 24 saat içinde ürtiker papülünün oluşmadığı bilinen bir alana, enjeksiyon bölgeleri arasında en az 5 cm kalacak şekilde intradermal olarak enjekte edildi. Test sonuçları enjeksiyondan 30 dakika sonra değerlendirildi. Otolog serum ile oluşan eritemli papül cevabı serum fizyolojik ile oluşan cevaba göre 1,5 mm veya daha fazla ise pozitif olarak kabul edildi (Resim-2). Çap ölçümü Dijital çap pergeli ölçüm cihazı ile yapıldı (Resim-3).

Resim-1: Jouan marka CR4i seri santrifüj cihazı



Resim-2: Dijital çap pergeli ölçüm cihazı ile eritemli papül çap ölçümü



Resim-3: Dijital ap pergeli ölüm cihazı



Kronik rtiker aktivitesinin değerlendirilmesi:

Hastalığın Şiddetini belirlemek için EAACI/GA2LEN/EDF rehberinde önerilen skorlama sistemi (Tablo-7) kullanıldı. Ürtiker aktivasyon skoru (AS) kabartı sayısı skorunun ve kaşıntı Şiddeti skorunun toplamından oluşmaktadır. Toplam skor 0 ile 6 arasındadır.

Tablo-7. Hastalık Şiddetinin değerlendirilmesi (8)

Skor	Kabartı sayısı	Kaşıntı Şiddeti
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20/24 saat)	Hafif
2	Orta (21-50/24 saat)	Orta
3	Şiddetli (>50/24 saat)	Şiddetli
Toplam skor: 0-6		

3.1 Verilerin değerlendirilmesi:

3.1.1 İstatistiksel analiz:

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student – t testi kullanılmıştır. Ayrıca, hasta grubunda; Plazma ve Serum değerlerini karşılaştırma Eş Yapma t testi Paired Comparison t test kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla; Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ ve $p<0,01$ olarak alındı ve tüm veriler SPSS 15.0 (Statistical packages for analysis) versiyon programı kullanılarak analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastanın 18'i erkek ve 32'si kadındı. Yaşları 16-51 arasında olup, yaş ortalaması ve standart sapması 29.72 ± 8.525 olarak hesaplandı. Erkek hastaların yaş aralığı 19-44, kadın hastaların yaş aralığı 16-51 arasında değişmekteydi. Erkek hastaların yaş ortalaması ve standart sapması 29.72 ± 8.52 , kadın hastaların yaş ortalaması ve standart sapması 33.88 ± 10.29 olarak bulundu. Hastaların hastalık süresi 0,2-12 arasında olup, hastalık süresi ortalaması ve standart sapması erkeklerde 2.25 ± 2.31 , kadınlarda 2.54 ± 2.76 düzeyindeydi. Hastalık süresi ve yaşları açısından cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmadı (hastalık süresine göre $p=0.701$, yaşa göre $p= 0,153$).

Sağlıklı kontrol grubu olarak alınan 20 hastanın 8'i erkek 12'si kadındı. Yaşları 15-43 arasında olup, ortalama ve standart sapması $26,40 \pm 8,27$ düzeyindeydi. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı tablo-8 de, hasta grubunun hastalık süresi ve yaş açısından cinsiyete göre karşılaştırılması tablo-9 da gösterilmektedir.

Tablo-8. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete dağılımı

			Cinsiyet		Toplam
			Erkek	Kadın	
Grup	Kontrol	Sayı	8	12	20
		Grup içinde %	%40,0	%60,0	%100,0
		Cinsiyet içinde %	%30,8	%27,3	%28,6
		Toplamda %	%11,4	%17,1	%28,6
	Hasta	Sayı	18	32	50
		Grup içinde %	%36,0	%64,0	%100,0
		Cinsiyet içinde %	%69,2	%72,7	%71,4
		Toplamda %	%25,7	%45,7	%71,4
Toplam		Sayı	26	44	70
		Grup içinde %	%37,1	%62,9	%100,0
		Cinsiyet içinde %	%100,0	%100,0	%100,0
		Toplamda %	%37,1	%62,9	%100,0
Ki-Kare =0.098, p = 0.754					

Tablo 9. Hasta grubunun hastalık süresi ve yaş açısından cinsiyete göre karşılaştırılması

		Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Min.	Mak.	P
Hastalık Süresi	Erkek	18	2,2500	2,31498	,54565	,30	10,00	,701
	Kadın	32	2,5475	2,76134	,48814	,20	10,00	
Yaş	Erkek	18	29,72	8,525	2,009	19	44	,153
	Kadın	32	33,88	10,292	1,819	16	51	

Çalışmamızda KÜ'lü hasta grubunda hastalık süresi OSDT pozitif hastalarda 0,2-10, OSDT negatif hastalarda 0,3-9 arasındaydı. Hastalık süresi ortalaması ve standart sapması, OSDT pozitif hastalarda $2,61\pm 3,20$, OSDT negatif hastalarda $2,28\pm 1,97$ olarak saptandı. OPDT pozitif hastalarda hastalık süresi 0,2-10 iken, OPDT negatif hastalarda 1-9 arasındaydı. Hastalık süresi ortalaması ve standart sapması, OPDT pozitif hastalarda $2,27\pm 2,73$, OPDT negatif hastalarda $2,85\pm 2,21$ olarak saptandı. Kronik ürtikerli hasta grubunda hastalık süresi açısından OSDT pozitif ve negatif gruplar (Tablo-10, $P=0,659$) ile OPDT pozitif ve negatif gruplar (Tablo-11, $p=0,484$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-10. OSDT pozitif ve negatif grupların hastalık süresine göre karşılaştırılması

	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Minimum	Maksimum
OSDT-negatif	2,2889	1,97393	0,37988	0,30	9,00
OSDT-pozitif	2,6183	3,20401	0,66808	0,20	10,00
Toplam	2,4404	2,58922	0,36617	0,20	10,00

($P=0,659$)

Tablo-11. OPDT pozitif ve negatif grupların hastalık süresine göre karşılaştırılması

	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Minimum	Maksimum
OPDT-negatif	2,8571	2,21384	0,59167	1,00	9,00
OPDT-pozitif	2,2783	2,73291	0,45548	0,20	10,00
Toplam	2,4404	2,58922	0,36617	0,20	10,00

($P=0,484$)

Kronik ürtikerli hasta grubunda hem sağ hem de sol koldan yapılan OSDT ve OPDT çapları ile hastalık süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tablo-12’de sağ ve sol koldan yapılan OSDT ve OPDT çapları ile hastalık süresi arasında istatistiksel ilişki gösterilmiştir.

Tablo-12. Sağ ve sol koldan yapılan OSDT ve OPDT çaplarının hastalık süresi ile ilişkisi

	Hastalık süresi (p)
Sol OSDT çapı	-,009
Sol OPDT çapı	-,141
Sol SF çapı	0,117
Sağ OSDT çapı	-,009
Sağ OPDT çapı	-,139
Sağ SF çapı	0,080

*: p<0.05, **:p<0.01

OSDT pozitif hastaların yaş aralığı 24-51, OSDT negatif hastaların yaş aralığı 16-44 arasında değişmekteydi. OSDT pozitif hastaların yaş ortalaması ve standart sapması 35,65±9,12, OSDT negatif hastaların yaş ortalaması ve standart sapması 29,59±9,66 arasındaydı. OSDT pozitif hastaların 5’i erkek, 18’i kadındı ve OSDT negatif hastaların 13’i erkek, 14’ü kadın hastadan oluşmaktaydı. OPDT pozitif hastaların yaş aralığı 18-51 yaş, OPDT negatif hastaların yaş aralığı 16-44 yaş arasında değişmekteydi. OPDT pozitif hastaların yaş ortalaması ve standart sapması 34,28±9,29, OPDT negatif hastaların yaş ortalaması ve standart sapması 27,50±9,73 arasındaydı. OPDT pozitif hastaların 9’u erkek, 27’si kadın ve OPDT negatif hastaların 9’u erkek, 5’i kadın hastadan oluşmaktaydı. Yaşa göre OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında ile OPDT pozitif ve negatif gruplar arasında pozitif test sonucu lehine anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla OSDT grubunda p=0,028, OPDT grubunda 0,027). Kronik ürtikerli hastaların OSDT cevabı, yaş ve cinsiyete göre dağılımı tablo-13’te, OSDT pozitif ve negatif grupların yaşa göre karşılaştırılması tablo-14’de, kronik ürtikerli hastaların OPDT cevabı, yaş ve cinsiyete göre dağılımı tablo-15’de, OPDT pozitif ve negatif grupların yaşa göre karşılaştırılması tablo-16’da gösterilmiştir.

Tablo-13. Hasta grubunun OSDT cevabı, yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	Sağ ve sol kol OSDT-Pozitif	Sağ ve sol kol OSDT-Negatif
Hasta sayısı	23	27
Yaş aralığı	24-51	16-44
Erkek/Kadın	5/18	13/14

Tablo-14. OSDT pozitif ve negatif grupların yaşa göre karşılaştırılması

	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Minimum	Maksimum
OSDT-negatif	29,59	9,665	1,860	16	44
OSDT-pozitif	35,65	9,128	1,903	24	51
Toplam	32,38	9,812	1,388	16	51

(p=0,028)

Tablo-15. Hasta grubunun OPDT cevabı, yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	Sağ ve sol kol OPDT-Pozitif	Sağ ve sol kol OPDT-Negatif
Hasta sayısı	36	14
Yaş aralığı	18-51	16-44
Erkek/Kadın	9/27	9/5

Tablo-16. OPDT pozitif ve negatif grupların yaşa göre karşılaştırılması

	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Minimum	Maksimum
OPDT-negatif	27,50	9,733	2,601	16	44
OPDT-pozitif	34,28	9,294	1,549	18	51
Toplam	32,38	9,812	1,388	16	51

(p=0,027)

Çalışmamıza katılan kronik ürtikerli 50 hastanın ürtiker aktivite skoru (ÜAS) ortalama ve standart sapması $3,12 \pm 1,86$ olarak saptandı. OSDT pozitif hastaların ÜAS ortalama ve standart sapması $3,09 \pm 2,02$, OSDT negatif hastaların ÜAS ortalama ve standart sapması $3,15 \pm 1,74$ düzeyindeydi. OPDT pozitif hastaların ÜAS ortalama ve standart sapması $3,31 \pm 1,99$, OPDT negatif hastaların ÜAS ortalama ve standart sapması $2,64 \pm 1,3$ olarak saptanmıştır. OSDT ve OPDT pozitif ve negatif gruplar ile ortalama ÜAS sonuçları tablo-17 ve 18 de gösterilmiştir. Ürtiker aktivite skoruna göre hem OSDT hem de OPDT pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,909$; $P=0,262$).

Tablo-17. OSDT pozitif ve negatif gruplar ile ortalama UAS sonuçlarının karşılaştırılması

	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Minimum	Maksimum
OSDT-negatif	3,15	1,748	,336	0	6
OSDT-pozitif	3,09	2,021	,421	0	6
Toplam	3,12	1,859	,263	0	6

($p=0,909$)

Tablo-18. OPDT pozitif ve negatif gruplar ile ortalama UAS sonuçlarının karşılaştırılması

	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Minimum	Maksimum
OPDT-negatif	2,64	1,393	,372	1	6
OPDT-pozitif	3,31	1,997	,333	0	6
Toplam	3,12	1,859	,263	0	6

($P=0,262$)

Hastalarımızda sol ve sağ tarafta yapılan OSDT ve OPDT sonucuna göre ÜAS değerlendirmemizde ÜAS sonucunun testin sonucu ile ilişkili olmadığı saptandı. Her iki koldan yapılan OSDT sonucunun UAS'a göre değerlendirilmesi tablo-19 de, OPDT sonucunun ÜAS a göre değerlendirilmesi ise tablo-20 de gösterilmiştir.

Tablo-19: Her iki koldan yapılan OSDT sonucunun UAS a göre değerlendirilmesi

		Sağ ve sol OSDT		Toplam	
		OSDT negatif	OSDT pozitif		
UAS	0	Sayı	1	3	4
		UAS içinde %	%25,0	%75,0	%100,0
		Sağ ve sol OSDT içinde %	%3,7	%13,0	%8,0
		Toplamda %	%2,0	%6,0	%8,0
	1	Sayı	3	3	6
		UAS içinde %	%50,0	%50,0	%100,0
		Sağ ve sol OSDT içinde %	%11,1	%13,0	%12,0
		Toplamda %	%6,0	%6,0	%12,0
	2	Sayı	8	3	11
		UAS içinde %	%72,7	%27,3	%100,0
		Sağ ve sol OSDT içinde %	%29,6	%13,0	%22,0
		Toplamda %	%16,0	%6,0	%22,0
	3	Sayı	5	5	10
		UAS içinde %	%50,0	%50,0	%100,0
		Sağ ve sol OSDT içinde %	%18,5	%21,7	%20,0
		Toplamda %	%10,0	%10,0	%20,0
	4	Sayı	3	1	4
		UAS içinde %	%75,0	%25,0	%100,0
		Sağ ve sol OSDT içinde %	%11,1	%4,3	%8,0
		Toplamda %	%6,0	%2,0	%8,0
	5	Sayı	3	5	8
		UAS içinde %	%37,5	62,5%	100,0%
		Sağ ve sol OSDT içinde %	%11,1	21,7%	16,0%

		Toplamda %	%6,0	%10,0	%16,0
	6	Sayı	4	3	7
		UAS içinde %	%57,1	%42,9	%100,0
		Sağ ve sol OSDT içinde %	%14,8	%13,0	%14,0
		Toplamda %	%8,0	%6,0	%14,0
Toplam		Sayı	27	23	50
		UAS içinde %	%54,0	%46,0	%100,0
		Sağ ve sol OSDT içinde %	%100,0	%100,0	%100,0
		Toplamda %	%54,0	%46,0	100,0

Pearson Chi-Square p=0,593

Tablo-20: Her iki koldan yapılan OPDT sonucunun UAS a göre değerlendirilmesi

			Sağ ve sol OPDT		Toplam
			OPDT negatif	OPDT pozitif	
UAS	0	Sayı	0	4	4
		UAS içinde %	%0	%100,0	%100,0
		Sağ ve sol OPDT içinde %	%0	%11,1	%8,0
		Toplamda %	%0	%8,0	%8,0
	1	Sayı	2	4	6
		UAS içinde %	%33,3	%66,7	%100,0
		Sağ ve sol OPDT içinde %	%14,3	%11,1	%12,0
		Toplamda %	%4,0	%8,0	%12,0
	2	Sayı	6	5	11
		UAS içinde %	%54,5	%45,5	%100,0
		Sağ ve sol OPDT içinde %	%42,9	%13,9	%22,0
		Toplamda %	%12,0	%10,0	%22,0

	3	Sayı	4	6	10
		UAS içinde %	%40,0	%60,0	%100,0
		Sağ ve sol OPDT içinde %	%28,6	%16,7	%20,0
		Toplamda %	%8,0	%12,0	%20,0
	4	Sayı	0	4	4
		UAS içinde %	% 0	%100,0	%100,0
		Sağ ve sol OPDT içinde %	% 0	%11,1	%8,0
		Toplamda %	% 0	%8,0	%8,0
	5	Sayı	1	7	8
		UAS içinde %	%12,5	%87,5	%100,0
		Sağ ve sol OPDT içinde %	%7,1	%19,4	%16,0
		Toplamda %	%2,0	%14,0	%16,0
	6	Sayı	1	6	7
		UAS içinde %	%14,3	%85,7	%100,0
		Sağ ve sol OPDT içinde %	%7,1	%16,7	%14,0
		Toplamda %	%2,0	%12,0	%14,0
Toplam		Sayı	14	36	50
		UAS içinde %	%28,0	%72,0	%100,0
		Sağ ve sol OPDT içinde %	%100,0	%100,0	%100,0
		Toplamda %	%28,0	%72,0	%100,0

Pearson Chi-Square p=0,154

Sağlıklı kontrol grubunda 20 olgudan 3'ünde (%15) sağ ve sol kollarda OSDT ve OPDT pozitif, 17'sinde (%85) OSDT ve OPDT negatif olarak saptandı. Yaş aralığı OSDT ve OPDT pozitif grupta 24-43 OSDT ve OPDT negatif grupta 15-43 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması OSDT ve OPDT pozitif grupta 36, OSDT ve OPDT negatif grupta 24,7 idi. OSDT ve OPDT pozitif olguların 2'si kadın, 1'i erkekti. OSDT ve OPDT negatif olguların 8'i erkek, 9'u kadındı. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo-21'de özetlenmiştir.

Tablo-21: Kontrol grubunun OSDT ve OPDT cevabına göre yaş ve cinsiyet özellikleri

	Sağ ve sol kol OPDT ve OSDT-Pozitif	Sağ ve sol kol OPDT ve OSDT-Negatif
Kontrol grubu	3	17
Yaş aralığı	24-43	15-43
Erkek/Kadın	1/2	8/9

Kronik ürtikerli hastalarda her iki koldan yapılan OPDT ve OSDT 50 hastanın 23'ünde (%46) OSDT pozitif, 27 hastada (%54) OSDT negatif; OPDT 50 hastanın 36'sında (%72) pozitif çıkarken, 14'ünde (%28) negatifti. OSDT negatif 27 hastanın 13'ünde (%48) OPDT pozitif iken, OSDT pozitif 23 hastada, OPDT pozitifliği saptandı (%100). OPDT negatif 14 hastada, OSDT' de negatif (%100); OPDT pozitif 36 hastanın, 23'ünde (%63,1) OSDT pozitifliği vardı. Sağ ve sol kol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmama ile birlikte OPDT ve OSDT pozitifliği arasında OPDT pozitifliği lehine anlamlı farklılık görülmüştür (Ki- Kare=16.56, p = 0.001).

Sağ kol OSDT ve OPDT sonuçları tablo 22'te, sol kol OSDT ve OPDT sonuçları tablo 23'da, sağ ve sol koldan OSDT ve OPDT sonuçlarının karşılaştırılması tablo 24'de gösterilmiştir.

Tablo-22. Sağ kol OPDT ve OSDT sonuçları

			Sağ kol OPDT		Toplam
			Negatif	Pozitif	
Sağ kol OSDT	Negatif	Sayı	14	13	27
		Sağ kol OSDT içinde %	%51,9	%48,1	%100,0
		Sağ kol OPDT içinde %	%100,0	%36,1	%54,0
		Toplamda %	%28,0	%26,0	%54,0
	Pozitif	Sayı	0	23	23
		Sağ kol OSDT içinde %	% 0	%100,0	%100,0

		Sağ kol OPDT içinde %	% 0	% 63,9	% 46,0
		Toplamda %	% 0	% 46,0	% 46,0
Toplam		Sayı	14	36	50
		Sağ kol OSDT içinde %	% 28,0	% 72,0	% 100,0
		Sağ kol OPDT içinde %	% 100,0	% 100,0	% 100,0
		Toplamda %	% 28,0	% 72,0	% 100,0
Ki- Kare = 16.56, p = 0.001					

Tablo-23. Sol kol OPDT ve OSDT sonuçları

			Sol kol OPDT		Toplam
			Negatif	Pozitif	
Sol kol OSDT	Negatif	Sayı	14	13	27
		Sol kol OSDT içinde %	% 51,9	% 48,1	% 100,0
		Sol kol OPDT içinde %	100,0%	36,1%	% 54,0
		Toplamda %	% 28,0	% 26,0	% 54,0
	Pozitif	Sayı	0	23	23
		Sol kol OSDT içinde %	% 0	% 100,0	% 100,0
		Sol kol OPDT içinde %	% 0	% 63,9	% 46,0
		Toplamda %	% 0	% 46,0	% 46,0
Toplam		Sayı	14	36	50
		Sol kol OSDT içinde %	% 28,0	% 72,0	% 100,0
		Sol kol OPDT içinde %	% 100,0	% 100,0	% 100,0
		Toplamda %	% 28,0	% 72,0	% 100,0
Ki- Kare = 16.56, p = 0.001					

Tablo-24. Hasta grubunda her iki koldan yapılan OSDT ve OPDT sonuçlarının karşılaştırılması

	OPDT-negatif	OPDT-pozitif	TOPLAM
OSDT-negatif	14 (%52)	13 (%48)	27 (%54)
OSDT-pozitif	0	23 (%100)	23 (%46)
TOPLAM	14 (%28)	36 (%72)	50

KÜ'li hastalarda sağ koldan yapılan OSDT'de oluşan kabarıklık çapının ortalama ve standart sapması $3,1506 \pm 3,40$ mm, OPDT'de oluşan kabarıklık çapının ortalama ve standart sapması $5,13 \pm 3,71$ mm; Sol koldan yapılan OSDT'de oluşan kabarıklık çapının ortalama ve standart sapması $3,11 \pm 3,38$ mm, OPDT'de oluşan kabarıklık çapının ortalama ve standart sapması $5,20 \pm 3,74$ mm olarak değerlendirildi. OSDT ve OPDT pozitif hastalarda çaplar açısından OPDT lehine anlamlı farklılık görülmüştür (sağ ve sol kol $p < 0.001$).

Tablo-25. Hasta grubunda her iki koldan yapılan OSDT ve OPDT çaplarının karşılaştırılması

		Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata
Sağ kol	OSDT çapı	3,1506	3,40899	0,48210
	OPDT çapı	5,1304	3,71608	0,52553
Sol kol	OSDT çapı	3,1190	3,38286	0,47841
	OPDT çapı	5,2032	3,74792	0,53004

(Sağ kol OPDT-OSDT $p=0,000$, Sol kol OPDT-OSDT $p=0,000$)

Tablo-26: Sağ ve sol kol OSDT ve OPDT çap farkının istatistiksel gösterimi

		Gruplar arası farklılık			T	df	P
		Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata			
Sağ kol	OSDT çapı –OPDT çapı	-1,97980	3,36848	0,47638	-4,156	49	0,000
Sol kol	OSDT çapı –OPDT çapı	-2,08420	3,49899	0,49483	-4,212	49	0,000

KÜ'li hastalarda sağ koldan yapılan OSDT'de oluşan kabarıklık çapının ortalama ve standart sapması erkeklerde $1,83 \pm 2,76$ mm, kadınlarda $3,89 \pm 3,54$ mm; OPDT ile oluşan kabarıklığın ortalama ve standart sapması erkeklerde $3,03 \pm 3,27$ mm, kadınlarda $6,30 \pm 3,45$ mm olarak değerlendirildi. Sol koldan yapılan OSDT'de oluşan kabarıklık çapının ortalama ve standart sapması erkeklerde $1,84 \pm 2,83$ mm, kadınlarda $3,83 \pm 3,49$ mm; OPDT ile oluşan kabarıklığın ortalama ve standart sapması erkeklerde $3,13 \pm 3,21$ mm, kadınlarda $6,36 \pm 3,55$ mm olarak değerlendirildi. OSDT ve OPDT pozitif hastalarda cinsiyet açısından yapılan testlerde OSDT ve OPDT çapı bakımından kadınlar lehine anlamlı fark gözlenmiştir (OSDT sağ kol $p= 0,039$, sol kol $p= 0,045$; OPDT sağ kol $p= 0,002$, sol kol $p= 0,003$).

Tablo-27. Hasta grubunda her iki koldan yapılan OSDT ve OPDT çapı sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırma sonuçları

		Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Min.	Mak.	P
Sol OSDT	Erkek	1,8489	2,83047	0,66715	0,00	9,66	0,045
	Kadın	3,8334	3,49736	0,61825	0,00	9,94	
Sol OPDT	Erkek	3,1378	3,21569	0,75795	0,00	8,44	0,003
	Kadın	6,3650	3,55840	0,62904	0,00	11,35	
Sağ OSDT	Erkek	1,8328	2,76514	0,65175	0,00	9,39	0,039
	Kadın	3,8919	3,54971	0,62751	0,00	10,03	
Sağ OPDT	Erkek	3,0339	3,27232	0,77129	0,00	8,89	0,002
	Kadın	6,3097	3,45943	0,61155	0,00	11,50	

KÜ'li hasta grubunda sağ ve sol koldan yapılan OSDT ve OPDT çapı arasında yaş arttıkça çapın artması olarak yorumlanan ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Sağ ve sol koldan yapılan OSDT ve OPDT çapı ile yaş arasındaki istatistiksel ilişki tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo-28: Her iki koldan yapılan OSDT ve OPDT çapı ile yaş arasındaki istatistiksel ilişki

	Yaş (p)
Sol OSDT çapı	0,327*
Sol OPDT çapı	0,343*
Sol SF çapı	0,169
Sağ OSDT çapı	0,324*
Sağ OPDT çapı	0,367**
Sağ SF çapı	0,157

*: p<0.05, **:p<0.01

5. TARTIŞMA

Ürtiker, toplumda sık olarak görülen derinin ve mukoz membranların vasküler bir reaksiyonu olup geçici eritemli, ödemli, deriden kabarık ürtika plakları ile karakterize bir hastalıktır (1).

Ürtiker genel olarak kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülmektedir (15, 102). Çalışmamızda KÜ' lü olgularımızın %64'ü kadın ve %36'sını erkek hastalar oluşmaktaydı. Sayı olarak kadın hastalar fazla olsada istatistiksel olarak kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-1, p = 0.754).

KÜ orta yaşlarda sık rastlanan bir hastalıktır (103). Godse ve ark'nın 2008 yılında yaptıkları çalışmada çalışmaya katılan hastaların yaş aralığını 18-60 arasında, yaş ortalamalarını 38,9 yıl bulmuşlar (60). Metz ve ark'nın 2009 yılındaki çalışmasında çalışmaya katılan 200 hastanın yaşları 15-82 arasında olup, yaş ortalamaları 45,8 yıl bulunmuş (104). Çalışmamızda KÜ'li 50 hastanın yaş ortalaması 32,8 yıl olup, hastaların yaş dağılımı en sık 4 dekatta bulundu ve bu sonuç literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

Hastalık süresi Metz ve ark'nın yaptıkları çalışmada 3-360 ay arasında olup ortalama 48,3 ay bulunmuş (104). Literatürdeki çalışmalarda hastalık süresi cinsiyete göre karşılaştırılmamıştır. Çalışmamızda hastalık süresi 0,2- 12 yıl arasında olup, hastalık süresinin ortalaması erkek hastalarda 2,25 yıl ve kadın hastalarda 2,54 yıl olarak saptandı. Hastalık süresi ve yaş açısından cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (Hastalık süresine göre p=0.701, yaşa göre p= 0,153).

KÜ'li hastaların bir alt grubunda kızarıklık-kabarıklık reaksiyonunu indükleyebilen dolaşan endojen faktör veya faktörler mevcuttur ve bunlar otoreaktif ürtiker alt grubunu oluşturmaktadır (41, 105). Son yıllarda yapılan çalışmalarda KIÜ olgularının %40-60 kadarında etiyolojik olarak otoimmün faktörler saptanmıştır (28). Tüm KÜ'li hastalar

üzerinde OSDT ve OPDT'yi kullanarak yaptığımız çalışmamızda, sırasıyla %46 ve %72 oranında otoimmünite lehine pozitiflik saptadık. Bu sonuç literatürle uyum göstermektedir.

KÜ'li hastaların serumlarında, fonksiyonel otoantikorları tespit etmek için altın standart yöntem bazofil histamin salgılatma aktivitesinin ölçümüdür. İki sağlıklı donörden elde edilen bazofillerden, hasta serumunun uyardığı histamin salınımı ölçülerek dolaşan fonksiyonel otoantikorların varlığı tespit edilmiştir (3, 5). Bununla birlikte bu ölçümün, sağlıklı donörlerden alınmış taze bazofiller gerektirmesi ve zaman alıcı olması nedeni ile standardize edilmesi zordur. Ancak bu teknik, ileri araştırma merkezlerinde bulunmaktadır (5). Bazofil histamin salgılanmasının ölçümü ile fonksiyonel otoantikorlar ölçülebilir fakat nonfonksiyonel otoantikorlar gözden kaçabilmektedir (3).

Yapılan çalışmalarda KİÜ'li olguların %15-31'inde mast hücrelerinin ve bazofillerin yüksek afiniteli IgE reseptörünün alfa alt birimine (FcεRIα) karşı IgG tipi otoantikorlar tespit edilmiştir (3, 74). Tüm KÜ'li hastalar ele alındığında ise bu oran %37-%60 olarak bulunmuştur (54, 106). IgE'ye karşı oluşan otoantikorlar hastaların %10'nunda saptanmıştır (54). Hastalardaki FcεRIα ve IgE'ye karşı gelişen otoantikorların, IgG1 ve IgG3 izotipinde oldukları gösterilmiştir (5).

KOÜ olarak adlandırılan bu olgulardaki otoantikorlar fonksiyonel olarak aktiftir ve sağlıklı donörlerin bazofillerinden ve derideki mast hücrelerinden in vitro olarak histamin salınımına neden olmaktadır (3, 4).

Fiebiger ve ark'ları KİÜ'li 281 hastanın %38'inde, pemfigus vulgarisli hastaların %39'unda, dermatomyozitli hastaların %36'sında, SLE'li hastaların %20'sinde ve büllöz pemfigoidli hastaların %13'ünde anti-FcεRIα antikorları saptamışlardır (107). Fakat bu antikorlar, kompleman fiksasyonu yapmayan IgG4 ve çok zayıf kompleman fiksasyonuna neden olan IgG2 izotipleridir. Bu nedenle invitro bazofil histamin salgılatma aktivitesi negatiftir (16, 107). Halbuki KİÜ' de bulunan IgG1 ve IgG3 tipi otoantikorlar, kompleman

birleşmesine daha uygun antikorlardır ve bu özellikleri ile histamin salgılatıcı aktivite gösterdikleri sanılmaktadır (10, 107).

KİÜ' de intradermal otolog serum enjeksiyonu ile eritem ve şişlik oluşması, hastaların bir kısmında dolaşan antikorların tanımlanmasına imkan veren ilk gözlem olup bu OSDT'nin temelini oluşturmaktadır. Bu basit gözlem, hastaların serumlarında dolanan histamin salgılatan faktörlerin olduğunu ve bunun KİÜ'deki fonksiyonel anti-FcεRIα (26) ve anti IgE (54) otoantikorların varlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak diğer histamin salgılatan faktörlerin göz ardı edilmemesi gerekir (3).

OSDT, çeşitli çalışmalarda farklı kriterlere göre pozitif kabul edilmiştir (73). Grattan ve ark'ları (55), papül çapının maksimum ve minimum ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 5 mm'den fazla ve çevreleyen eritemin maksimum ve minimum çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 10 mm'den fazla ise, Niimi ve ark (59) ile O'Donnell ve ark. (74), papül çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 2 mm'den fazla ise, Grattan ve ark.'nın (75) başka bir çalışmada, papül hacmi kontrol grubuna göre 9 mm³'den fazla ise, Sabroe ve arkadaşları (3) ile Harmanyeri ve arkadaşlarının (76), eritemli papül çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 1,5 mm'den fazla ise OSDT'yi pozitif olarak kabul etmişlerdir (73).

Lezyon hacminin ölçümü deri tabakasının kalınlığının ölçümünü gerektirdiğinden, bazı vakalarda özellikle obez bireylerde ölçüm için derinin kaldırılması güçlük doğurmaktadır. İnterstisyel ya da ödem sıvısının kaybına yol açarak papül hacmini azaltabileceğinden dolayı deri tabakasının kalınlığının ölçümü için tekrarlayan girişimlerden kaçınılmalıdır. Papül eriteminin ölçümü basit fakat yanıtıcı bir yöntemdir. Papülü çevreleyen eritemli alanın ölçümü dışarıya uzanan maküllerden dolayı güç olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı eritemli papül çapının ölçümü yapılacak en erken ölçüm yöntemidir (3). Çalışmamızda eritemli papül çapını dijital caliper operating instruction ölçüm cihazı ile ölçtük. OSDT'yi sabroe ve ark ile Harmanyeri ve ark'nın yaptığı çalışmalara benzer şekilde hasta serumu enjekte edilen bölgedeki eritemli papül çap ortalaması, serum fizyolojik bölgesindeki göre 1,5 mm'den fazla ise pozitif kabul ettik.

Asero ve ark'nın 2006 yılında yaptıkları çalışmada KÜ hikayesi olmayan alerjik rinitli 10 ve kontakt ürtikerli 5 hastanın hiçbirinde OPDT ve OSDT ile deri reaktivitesi gözlememişlerdir (6). Çalışmamızda daha önce ürtiker atağı geçirmemiş, kronik ve otoimmün hastalık öyküsü olmayan 20 olgudan oluşan sağlıklı kontrol grubunun 3'ünde (%15) sağ ve sol kollarda OSDT ve OPDT pozitif, 17'sinde (%85) OSDT ve OPDT negatif sonuçlandı. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yapılan çalışmalarda otoreaktivite için genellikle kullanılan in vivo test olan OSDT'nin KÜ hastalarının %35-45'inde pozitif sonuç vermesine rağmen gösterilmesine rağmen, OSDT sonucu pozitif olan KÜ hastalarının genel yüzdesi bildirilerde %4 ile %76 arasında değişmektedir. OSDT'yi ilk uygulayan Grattan ve ark 12 KIÜ hastasının 7'sinde (%58) pozitif yanıt bulmuşlardır (55). Niimi ve ark ise OSDT pozitifliğini %60 bulmuşlardır (59). Ülkemizde Harmaneri ve ark OSDT ile %17 gibi çok daha düşük oranda pozitiflik bildirilmiştir (76). Hızal ve ark idiyopatik grubu ayırmadan KÜ'li hastalarda OSDT'yi %40 oranında pozitif bulmuşlardır (109, 110). Çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuçla KÜ'lü hastalarımızın %46'sında OSDT sonucunu pozitif olarak saptadık.

Sonuçlardaki çelişkiler muhtemelen hasta seçimi ile metodoloji ve yanıtın yorumlanmasındaki farklılıkları yansıtmaktadır. OSDT prosedürü ve yorumlaması konusunda uluslararası standart bir protokol sağlamak için Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi tarafından bir uzlaşma paneli oluşturulmaya çalışılmaktadır (104).

OSDT KÜ'de patogenezi önemli ölçüde ortaya koyabilen, fonksiyonel otoantikörlerin varlığını gösterebilen, kolay, ucuz bir invivo test olarak ortaya çıkmaktadır (3, 76). Klinik pratikte otoreaktif KÜ tanısını koymada en kolay yöntem haline gelen OSDT'nin spesifitesi pıhtılaşma sürecinde büyük miktarlarda bradikinin oluşması (6, 111) ve nötrofillerce salgılanan triptaz benzeri plazma proteazlarınca C5a'nın direkt yarılmasının yanlış pozitif sonuçlara yol açabildiği belirtilmektedir (6). Aynı zamanda KIÜ hastalarındaki plazmanın trombin üretimi için işaretler gösterdiği ve trombin üretiminin ise ekstresek koagülasyon yolunu aktive etmekle sonuçlandığı gösterilmiştir. Yine trombin üretiminin inflamatuvar

prosele katkıda bulunması ve belki de ardışık olaylar neticesinde sinerjistik olarak histamin salıcı otoantikorlara etkili olması nedeniyle OSDT'nin spesifitesi sorgulanmaktadır (6, 112).

Trombin hemostaz, damar yara iyileşmesi, revaskülarizasyon ve doku remodellingte rol oynayan bir serin proteazdır (113) ve etkilerinin büyük kısmını proteazla aktive olan reseptörler üzerinden gösterir (114). KÜ de trombin üretimi bulgularını sürpriz olmaktan çıkaran çeşitli gözlemler vardır. Trombinin bununla alakalı bir etkisi vasküler permeabilite artışı üzerinden ödem yapmasıdır. Bu etki antihistaminlerce oldukça azaltılır ve eğer mast hücre granülleri tamamen boşalırsa bu etki ortadan kalkar (115). Trombin mast hücre degranülasyonunu tetikleyebilme kapasitesine sahiptir (115) ve mast hücre yüzeyindeki proteazlarca aktive olan reseptör 1'i aktive edebilir (116). Bazı mast hücre popülasyonlarında, trombine yanıt FcεRI aracılı aktivasyonla eşgüçtedir (116). Diğer taraftan mast hücreleri triptaz salınımıyla protrombini trombine dönüştürebilir (117). İlginç bir şekilde hem herediter hem de akkiz C1 esteraz inhibitör eksikliğinde akut atakların trombin üretimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (118). Ayrıca heparinin ASST de kabartı ve kızarıklık reaksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (119). Heparin plazma proteini olup, bazı serin proteaz enzimlerine (faktör Xia, Ixa, Xa, VIIa ve trombin) irreversibl olarak bağlanıp aktivitelerini bloke eden bir antitrombin-III aktivatörüdür (120). Ayrıca çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada antikoagulan bir ilaç olan warfarinin antihistaminiklere yanıtız KÜ'li bazı hastalarda dramatik bir yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (120).

Belirtilen olası nedenlerden dolayı son zamanlarda bu testin serum yerine plazma ile yapılması durumunda daha duyarlı olabileceği bildirilmiştir (121). Önceki çalışmalar, heparinin in vivo ve in vitro olarak mast hücrelerinin ve bazofillerin degranülasyonunu inhibe ettiği için, heparin ile antikoagüle edilmiş plazmanın kullanılamayacağını göstermiştir (119, 122). Na sitrat ile antikoagüle edilmiş, koagülasyon faktörlerini içeren otolog plazma ile yapılan deri testi az sayıda çalışmada OSDT'ye alternatif olarak denenmiştir. Bizde KÜ'li hastalarımıza Na sitrat ile antikoagüle edilmiş otolog plazma ile intradermal deri testi uyguladık.

Asero ve arkadaşlarının 2006 yılında KÜ'li 96 hasta üzerinde yapılan Na sitrat ile antikoagüle edilmiş (Koagülasyon faktörlerini içeren) otolog plazma ile otolog serum deri testinde 96 hastanın 51'inde (%53) OSDT pozitifliği saptanırken, OPDT testi ile 71 hastanın 61'inde (%86) pozitiflik saptanmıştır (6). Metz ve ark'nın 2009 yılında Barselona ve İspanya'da 56, Almanya'da 128, Norveç'te 16 olmak üzere 146'sı kadın, 54'ü erkek 200 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 200 hastanın 75'inde (%37,5) OSDT pozitif çıkarken, OPDT testi 200 hastanın 86'sında (%43) pozitif; OSDT negatif olan 125 hastanın 29'unda (%14,5) OPDT ile pozitiflik saptamışlar ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (104).

Çalışmamızda daha önce literatürde yapılan çalışmalardan farklı olacak şekilde 2 testi de her iki koldan uyguladık. Fakat kollar arasında farklılık bulmadık. Her iki koldan yapılan OPDT ile OSDT'de 50 hastanın 23'ünde (%46) OSDT pozitif, 27 hastada (%54) OSDT negatif; OPDT 50 hastanın 36'sında (%72) pozitif çıkarken, 14'ünde (%28) negatifti. OSDT negatif 27 hastanın 13'ünde (%48) OPDT-pozitif iken, OSDT pozitif 23 hastada (%100), OPDT'de pozitif saptandı. OPDT negatif 14 hastada, OSDT negatifliği %100, OPDT pozitif 36 hastanın, 23'ünde (%63,1) OSDT pozitifliği saptadık. Sonuç olarak çalışmamızda Metz ve ark'nın yaptığı çalışmadaki sonuçların aksine, Asero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer sonuçlarla OPDT ve OSDT pozitifliği arasında OPDT pozitifliği lehine anlamlı farklılık saptadık (Ki- Kare = 16.56, p = 0.001).

Asero ve ark'nın 2006 yılında yaptıkları çalışmada ortalama kızarıklık-kabarıklık alan çapı ortalaması, OPDT hastalarının 41'de 21'inde (%51) OSDT'ye göre fazla; diğer 19 hastada ise birbirine yakın olarak saptanmıştır (6). Godse ve ark'nın 2008 yılında yaptıkları çalışmada şiddetli ürtikeri olan bir hastada plazmanın indüklediği kabartı serumun indüklediğinden daha büyük olarak gözlenmiştir. 13 hastada OSDT ve OPDT büyüklükleri birbirine yakın bulunmuştur (60). Çalışmamızda OSDT ve OPDT pozitif hastalarda çaplar açısından OPDT lehine anlamlı farklılık görülmüş (p< 0.001) ve OSDT ve OPDT pozitif hastalarda cinsiyet açısından yapılan testlerde OSDT ve OPDT çapı bakımından kadınlar lehine anlamlı fark gözlenmiştir (OSDT sağ kol p= 0,039, sol kol p= 0,045; OPDT sağ kol p= 0,002, sol kol p= 0, 003).

Aytekin ve ark'nın 2001 yılında yaptıkları çalışmada hastaların yaşları ile OSDT pozitifliği arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yaş azaldıkça OSDT pozitifliğinin arttığını saptamışlardır. Aralarında hafif anlamlı bir ilişki gözlemlemişlerdir ($p < 0,05$). Fakat cinsiyet ile OSDT pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (123). Çalışmamızda yaşa göre OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında ve OPDT pozitif ve negatif gruplar arasında pozitif test sonucu lehine anlamlı fark gözlemlendi ve literatürden farklı olarak yaş arttıkça OSDT ve OPDT pozitifliğinin arttığı şeklinde yorumlanan ve istatistiksel olarak desteklenen bulgular tespit edildi (sırasıyla OSDT grubunda $p=0,028$, OPDT grubunda $P=0,027$).

Hastalığın şiddetini belirlemek için literatürlerin çoğunda EAACI/GA2LEN/EDF rehberinde önerilen skorlama sistemi kullanılmaktadır. Ürtiker aktivasyon skoru (ÜAS) kabartı sayısı skorunun ve kaşıntı şiddeti skorunun toplamından oluşur. Toplam skor 0 ile 6 arasındadır (8).

Metz ve ark'nın 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada OSDT sonuçları pozitif hastaların, OSDT sonuçları negatif hastalarla karşılaştırıldığında hastalık aktivitesinde artma saptamışlardır. Buna karşın, OPDT sonuçları pozitif ve negatif olan hastaların 7 skorlu UAS ile yapılan değerlendirmesinde, hastalık aktivitesi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (104). Çalışmamızda 6 skorlu ÜAS açısından, sağ ve sol koldan OSDT pozitif ve negatif saptanan hastalar ile sağ ve sol koldan OPDT pozitif ve negatif olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla OSDT pozitif ve negatif gruplar için $p=0,909$, OPDT pozitif ve negatif gruplar için $p=0,262$). OPDT ve OSDT pozitif ve negatif olan hastalarda ÜAS 6'ya göre anlamlı fark saptanmadı.

Hızal ve ark yaptıkları çalışmada hastalık süresi açısından OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (110). Grattan ve ark çalışmalarında, OSDT pozitif hastaların OSDT negatif hastalara göre daha kısa süre hastalık süresine sahip olduğunu gözlemişlerdir (55). Çalışmamızda hastalık süresi OSDT pozitif hastalarda ortalama 0,2-10 yıl, OSDT negatif hastalarda ortalama 0,3-9 yıl arasındaydı. Hastalık süresi bakımından OSDT pozitif ve negatif grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-10, $P=0,659$). OPDT pozitif hastalarda hastalık süresi ortalama 0,2-10 yıl, OPDT negatif hastalarda ise 1-9 yıl arasındaydı. Hastalık süresi bakımından OPDT pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo-11, $p=0,484$)

6. SONUÇ

KÜ'li 50 hasta üzerinde OSDT ve OPDT arasındaki ilişkiyi irdelemek için yaptığımız çalışmamızda, KÜ'li olgular içinde OSDT pozitifliğini (%46) OPDT pozitifliğini (%72) olarak bulduk. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Bu bulgu daha önce sınırlı sayıdaki ve son zamanlarda da çelişkili sonuçlarla sunulan çalışmaların aksine, OPDT'yi gerek pozitiflik gerekse oluşan kabarıklık çapı bakımından OSDT'ye üstün kılmaktadır.

OSDT ve OPDT pozitif gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ÜAS açısından yapılan değerlendirmede, test sonucunda oluşan kabarıklık çaplarının kadın hasta grubunda daha yüksek olduğunu saptadık. Yine çalışmaya alınan hastaların yaşları arttıkça test pozitiflik oranının arttığını gözlemledik. Hastalık aktivitesi ve süresinin, test sonuçları üzerine etkisinin olmadığını gözlemledik.

KÜ'li hastalarımızda OPDT ile saptadığımız yüksek oranda pozitiflik, deri reaksiyonlarında trombosit-kaynaklı ya da pıhtılaşma faktörlerinin olası rolüne işaret ederek, KÜ patogenezi hakkında yeni bilgiler sunmaktadır.

Sonuç olarak; KÜ hastalarının etiopatogenezinde otoimmüniteyi değerlendirirken, OSDT'ye alternatif olarak OPDT uygulamasının daha değerli olduğunu düşünmekteyiz. Belki de bu uygulama ileri çalışmalarla desteklendiğinde, hastalıkta yeni ufuklar ve tedavi alternatifleri doğuracaktır.

ÖZET

Kronik ürtikerli hastalarda Otolog serum deri ve plazma deri testleri sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 50 kronik ürtikerli hasta ele alındı ve sonuçları 20 sağlıklı birey ile karşılaştırıldı.

Kronik ürtikerli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, her iki koldan uygulanan otolog serum ve plazmanın intradermal injeksiyonu ile oluşan eritemli papül çapı değerlendirildi. Sonuç olarak 50 KÜ'li hastanın 23'ünde (%46) OSDT, 36'sında (%72) OPDT pozitif olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubunun 3'ünde (% 15) OSDT ve OPDT pozitif olarak saptandı. OPDT pozitifliği KÜ'li hastalarda OSDT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$). Hem OSDT hem de OPDT pozitifliği KÜ'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,000$)

KÜ olguları yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ürtiker aktivite skoru, papül çapı açısından karşılaştırıldığında; OSDT pozitif hastalara göre oluşan papül çapı OPDT pozitif grupta daha fazla bulundu ($p=0,000$). OSDT ve OPDT pozitif hastalarda papül çapları bakımından kadınlar lehine anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,05$)

KÜ'li hastalarda yaş arttıkça OSDT ve OPDT pozitifliğinin arttığı şeklinde yorumlanan ve istatistiksel olarak desteklenen bulgulara rastlandı. ÜAS ve hastalık süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi.

KÜ'li hastaların etyopatogenezinde otoimmüniteyi değerlendirirken OSDT'ye alternatif olarak OPDT uygulamasının daha etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bu uygulama ileri çalışmalarla desteklendiğinde, pıhtılaşma faktörlerinin rolleri tam olarak belirlenip hastalıkta yeni ufuklar ve tedavi alternatifleri doğuracaktır.

SUMMARY

To assess the relationship between ASST and APST results in patients with chronic urticaria (CU) 50 patients with CU were taken into study and their results were compared with 20 healthy individuals.

Autologous serum and plasma were intradermally injected to the arms of both patient groups consisting of patients with CU and healthy control subjects and the diameters of formed erythematous papules were evaluated. In group of 50 patients with CU, ASST was positive in 23 patients (46%) and APST was positive in 36 patients (72%). In the healthy control group ASST and APST were positive in three patients (15%). In patients with CU, APST positivity was found statistically significantly higher compared to ASST. In patients with CU, both ASST and APST positivity were found statistically significantly higher compared to the healthy control group.

When patients with CU were compared based upon the age, gender, duration of disease, urticaria activity score (UAS) and diameter of papules, in the group of APST-positive patients diameter of papules were greater compared to ASST positive ones. In APST and ASST-positive patients in terms of the diameter of the papules there was a significant difference in favor of women.

ASST and APST positivity interpreted as increased in patients with CU with increasing age and statistically supported findings were observed. In terms of UAS and the duration of the disease any significant differences wasn't observed between the groups

When evaluating autoimmunity in etiopathogenesis of chronic urticaria patients we think APST more efficient as an alternative to ASST application. If this application is supported by further studies, the exact role of clotting factors will be determined and this will lead to new horizons and treatment alternatives in this disease.

ÖZGEÇMİŞ

Sıraç AKTAR, 1981 yılında Diyarbakır'ın Bismil ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Siverek'te, orta lise öğrenimini Diyarbakır'da tamamladı. 1998 yılında başladığı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2004 yılında mezun oldu. Aynı yıl pratisyen hekim olarak Siirt'e bağlı Baykan ilçe devlet hastanesine çalışmaya başladı. Aralık 2005 tarihinde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalında uzmanlık eğitimine başladı. Evli, çocuğu yok.

KAYNAKLAR

1- Onder M, Taskapan O. Ürtiker ve serum hastalığı. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji'de. 3'üncü Baskı. Cilt 1, Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul, 2008;255-268.

2- Kaplan AP. Urticaria and Angioedema. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: Mcgraw-Hill, 2008;p330–343.

3- Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol 1999;140:446-452.

4- Asero R, Lorini M, Chong SU, Zuberbier T, Tedeschi A. Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. Clin Exp Allergy 2004;34:1111-1114.

5- Grattan CH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002;46:645-657.

6- Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1113–1117.

7- Grattan CEH. Autoimmune urticaria. Immunol Allergy Clin N Am 2004;24:163-181.

8- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MM, Maurer M, Merk HF, Schäfer T, Simon D, Vena GA, Wedi B; EAACI/GA2LEN/EDF. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-320.

9- İşçimen A, Göksüğü N. Ürtiker ve anjioödem-II klinik ve tedavi. *Dermatose* 2002;2:31-39.

10- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:631-50.

11- Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Angioedema. *Textbook of Dermatology*. 6. ed. Oxford, Blackwell Science, 2000;2134-2138.

12- Maize JC. Urticaria and non-hereditary angioedema. *Clinical Dermatology*. Cilt 2. Ed. Dermis DJ. New York, Lippincott, Williams Wilkins, 1999;p7-9.

13- Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* 1988;119:427-436.

14- Nettis E, Pannofino A, Aprile CD, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and laboratory investigations: Clinical and etiological aspects in urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2003;148:501-506.

15- Mete N, Gülbahar O, Sin A, Kokuludag A, Sebik F. Kronik idiyopatik ürtikerde otolog serum testi. *Ege Tıp Dergisi* 2003;42:25-29.

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

17- Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. J Am Acad Dermatol 1991;25:146-154.

18- Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med 2001;346:175–179.

19- Vazquez NF, Meida Arvizu VM, Sanchez Nuncio HR, Villanueva Carreto ML, Guidos Fogelbach GA. Prevalence and potential triggering factors of chronic urticaria and angioedema in an urban area of northeastern Mexico, Rev Alerg Mex 2004;51:181–188.

20- Tüzün Y. Ürtiker. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir E.H, Baransü O. 2'nci Baskı. İstanbul, Nobel tıp kitapçevleri 1994; 280-91.

21- Odom RB, James WD, Berger TG. Urticaria. Andrews' Disease of the Skin. 9 th ed . Philedelpia, Saounders Company, 2000;160-171.

22- Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In Allergy: Principles and Practice. 5th ed. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW eds. St Louis, MO: CV Mosby, 1998;p1104-1122.

23- Greaves MW. Chronic urticaria. N Engl J Med 1995;332:1967-1972.

24- Kobza Black A, Greaves MW. Urticaria and angioedema. In Kay AB: Allergy and Allergic Diseases. Vol.2, Ch. 102, 1st edition. Blackwell Sci. Ltd. MA, USA, 1997;1586-1605.

25- Soter NA, Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th edition. New York, Mc Graw Hill, 2003;p1129-1139.

26- Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity IgE reseptor as a cause of histamin release in chronic urticaria. N Engl J Med 1993;328:1599- 1604.

27- Malcolm W Greaves, Ruth A Sabroe. Allergy and the skin. Urticaria. BMJ 1998;316:1147.

28- Umer Najib M.D, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. Allergy Asthma Proc. 2009;30:1-10.

29- Kaya TI, Akyol A. Ürtiker patogenezi: kronik idyppatik ürtiker patogenezi konusunda gelişmeler. T Klin J Dermatol 1999;9:41-50.

30- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Urticaria, anjioedema and anaphylaxis. Dermatology. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag-. 2000:431-456

31- Nettis E, Colanardi MC, Barra L, Ferranini A, Vacca A, Tursi A. Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol 2006;154:533-538.

- 32- Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. *Allergy* 2002;57:19-24.
- 33- Schwartz LB. Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:190-204.
- 34- Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 169-172.
- 35- Grattan CEH, Black AK. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Eds. *Dermatology*. 2th ed. London: Mosby,2003;287-302
- 36- Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-672.
- 37- Huston DP, Bressler RB. Urticaria and angioedema. *Clinical Allergy. Med Clin North Am* 1992;76:805-840.
- 38- Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:484-495
- 39- Petersen LJ, Church MK. Stahl skov p: histamine is released in the wheal but not the flare following challenge of human skin in vivo: a microdialysis study. *Clin Exp Allergy* 1997;27:284-295.
- 40- Grattan CEH, Black AK. Urticaria and Mastocytosis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. USA: Blackwell, 2004;4714-4716.

41- Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. Br J Dermatol 2006;154:813-819.

42- Dice JP. Physical urticaria, Immunol Allergy Clin N Am, 2004, 225-246

43- Black AK Champion RH. Urticaria. In: Textbook of Dermatology ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. 6th ed., London, UK: Blackwell Science; 1998;2113-2139.

44- Maize JC. Urticaria and angioedema. In Clinical Dermatology Ed. Dermis DJ. 8 th edition, Philadelphia, Lippincott , 1991;347-359.

45- Yüzüak T. Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda otolog serum deri testi pozitifliği ve tiroid otoantikörleri ile ilişkisi, Uzmanlık tezi: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, İstanbul, 2004.

46- Kılıçturgay K. Hipersensitivite. İmmunoloji 1'nci Baskı. Bursa: Güneş Kitabevi 2000;265-281.

47- Frank MM, Hester CG. Immune complexes and allergic disease. In Middleton's Allergy: Principles and practice. Ed. Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW. St louis, Mosby, 2005; 997-1014

48- James WD, Berger TG, Elston DM. Contact dermatitis and drug eruptions. Andrews' disease of the skin: Clinical dermatology 10th ed. Philadelphia, Elsevier, 2006:126-127.

49- Bork K, Barnstedt S-E, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1 INH activity in women. *Lancet* 2000;356:213-217.

50- Soter NA. Urticaria and angioedema. *Fitzpatrick's Dermatology in general Medicine* de. Ed. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF. 5th ed. Newyork, Mc Graw Hill, 1999;1409-2053.

51- Katz HI. Anaphylactic syndrome. In: Moshella SL, Hurley HJ, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992;590-596.

52- Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria and its management. *Dermatol Ther* 2000;13:384-391.

53- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-474.

54- Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66.

55- 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.

56- Kermani F, Niimi N, Francis DM et al. Characterization of a novel mast cell-specific histamin releasing activity in chronic idiopathic urticaria (CIU). *J Invest Dermatol* 1995;105:452.

- 57- Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP. Assesment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:461-465.
- 58- Fiebiger E, Wichlas S, Stingl G, Maurer D. Aoutoantibodies directed against Fc epsilon Rlalpha: IgG subtype compasition, prevalance, and disease specificity. *J Invest Dermatol* 1996;107:492.
- 59- Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell B, Hide M, Kobza-Black A, Winkelmann RK, Greaves MW, Barr RM. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-1006.
- 60- Godse KV. Autologous serum skin test v/s autologous plasma skin test. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2008;74:496-497.
- 61- Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(4):306-17.
- 62- Hartmann K. Urticaria. Classification and diagnosis, *Hautarzt* Apr 2004;55:340-343.
- 63- Hoffman HM, Wandarer AA, Broide DH. Familial cold auto inflomatory syndrome: phenotype and genotype of and autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 615.
- 64- Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced uticaria/urticarialike syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:259-286.
- 65- Worm M, Kolde G. Schnitzler's syndrome: successful treatment of two patients using thalidomide. *Br J Dermatol* 2003;148:601-602.

66- Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, Silver JE, Bower J, Gonchoroff N, Gleich GJ. Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood* 1992;79:688-692.

67- Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:287-316.

68- Toubi E, Kessel A, Avshovich N, E. Bamberger , E. Sabo , D. Nusem , J. Panasoff. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study pf 139 patints. *Allergy* 2004;59:869-873.

69- Bakırtas A. Ürtiker. *Klinik Pediatri dergisi*. 2005;4:5-10

70- Ewan PW. Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations. *BMJ* 1996;312:1074-1078.

71- Amrinder J, Greaves K, Greaves MW. Kronik idiyomatik ürtikerli hastalara yaklaşıım. *Dermatoloji, Literatür* 1996:6-11.

72- Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Grattan CEH, Kobza-Black A. Classification of anti FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:492-499.

73- Tüzün B, Hasman D. Otoimmün ürtiker ile otolog serum testi ve tiroid hastalığı ilişkisi. *Dermatose* 2002;3:46-51.

74- O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, Francis DM, Kermani F, Niimi N, Barlow RJ, Winkelmann RK, Greaves MW. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-106.

75- Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991;21(6):695-704.

76- Harmanyeri Y, Doğan B, Taşkaplan MO, Öz M. Otolog serum deri testi: Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda prevalans çalışması. *Türkderm* 2000;34:93-94.

77- Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:177-183.

78- Karel L, Baysal V, Gürer MA. Kronik ürtikerde histopatolojik incelemenin önemi. *Turk J Dermatopathol* 1997;1:22-25.

79- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-1580.

80- Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Polano Mk, et al. Urticaria and angioedema. *Color Atlas of Synopsis of Clinical Dermatology*. 3. Baskı. New York, Mc Graw- Hill Compony, 1997; 314-321.

81- Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001;144:708-714.

82- Orkin M, Maiback HI, Dahl MV. *Dermatology*. 1th ed. London, Prentice-Hall International Inc, 1991;417-421.

83- Grattan CEH, Black AK. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP eds. *Dermatology*, 2 nd ed. Mosby / Elsevier 2008; pp 1713-1744

84- Day JH, Ellis AK, Raferio E. Levocetirizine; a new selective H-1 reseptör antagonist for use in allergic disorders. *Drugs Today (Borc)* 2004;40:415-421.

85- Ohmari K, Hayashi K, Kaise T, Ohshima E, et al. Pharmacological, pharmacokinetic and clinical properties of olopatadine hydrochloride , a new antiallergic drug. *Jpn J Pharmacol* 2002;88:379-397.

86- Black AK, O'Donnell B, Barr R, Francis D, et al. Immunotherapy of chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:339-340.

87- Taskapan O, Harmanyeri Y. Ketotifen and chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:240-241.

88- Tedeschi A, Suli C, Lorini ML. Successful treatment of chronic urticaria. *Allergy* 2000;55:1097-1098.

89- Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm Venereol* 2005;85:254-255.

90- Ozkaya-Beyazit E, Demir K, Özgüroglu E, Kaymakoglu S, Özarmagan G. Helicobacter pylori eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:1165-1167.

- 91- Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria. *Allergy* 2001;56:456-457.
- 92- Chu TJ, Warren MS, Wilmington DE. Zafirlukast (Accolate) in the treatment of chronic idiopathic urticaria-a case series. *J Allergy Immunol* 1998;101:105.
- 93- Erboz SE, Öztürk G, Alper S, Özdemir F, Ünal İ. Kronik ürtiker immünopatogenezi ve güncel tedavisi. *Ege Dermatolojisi Simpozyumu, İzmir, 1997*;1-3.
- 94- Sheikh J. Advances in the treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:317-334.
- 95- Grattan CEH, O'Dannell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-372.
- 96- Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy* 2000;55:1099-1101.
- 97- Grattan CH, Francis DM, Slater NP, Greaves MW. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078-1080.
- 98- Guldbakke KK, Khachemoune A. Etiology, classification, and treatment of urticaria. *Cutis*, 2007;79:41-49.
- 99- Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Stanazolol in chronic urticaria: a double blind, placebo controlled trial. *J Dermatol* 2001;28:299-302.

100- Barlow RJ, Kobza Black A, Greaves MW. Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin. *Eur J Dermatol* 1993;3:273-5.

101- Toubi E, Blant A, Kessel A et al. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312-316.

102- Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991;30:381-386.

103- Metzger WJ. Urticaria, Angioedema, and Hereditary Angioedema. Roy Patterson, Leslie Carroll Grammer and Paul A. Greenberger, ed. *Allergic Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;265-283.

104- Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzova E, Grattan CEH, et al. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:705-706.

105- Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:134-143.

106- Fiebiger E, Maurer D, Holub ve ark. Serum IgG autoantibodies directed against the α chain of FC ϵ RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients. *J Clin Invest* 1995;96:2606-2612.

107- Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-Fc RI autoantibodies in autoimmune disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101:243-251.

- 108- Demirçay Z, Gürbüz O. Kronik otoimmün ürtiker. *Türkderm* 1999;33:190-193.
- 109- Watson RD, Gershwin ME. Acquired angioedema associated with sinusitis. *Invest Allergol Clin Immunol* 2000;1083:129-134.
- 110- Hızal M. Kronik ürtikerde otolog serum deri testinin tanıdaki önemi. Uzmanlık tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 2000, Edirne.
- 111- Kaplan AP, Joseph K, Shibayama Y, Nakazawa Y, Ghebrehivet B, Reddigari S, et al. Bradykinin formation: plasma and tissue pathways and cellular interactions. In Gallin J, Snyderman R, editors. *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. 3rd ed. Philadelphia:Lippincott, Williams and Wilkins; 1999;331-347.
- 112- Asero R, Tedeschi A, Coppolo R, Griffini S, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:705-710.
- 113- Goldsack NR, Chambers RC, Dabbagh K, Laurent GJ. Thrombin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30:641-649.
- 114- Coughlin SR. How the protease thrombin talk to cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:11023-11027.
- 115- Cirino G, Cicala C, Bucci MR, Sorrentino L, et al. Thrombin function as an inflammatory mediator through activation of its receptors. *J Exp Med* 1996;183:821-827.

116- Vliagoftis H. Thrombin duces mast cell adhesion to fibronectin: evidence for the involvement of protease-activated receptor-1. *J Immunol* 2002;169:4551-4558.

117- Kido H, Fukusen N, Katunuma N, Morita T, et al. Tryptase from rat mast cells converts bovine prothrombin to thrombin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;132:613-619.

118- Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, et al. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood* 1997;89:3213-3218.

119- Fagiolo U, Cancian M, Bertollo L, Peserico A, et al. Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1143-1147.

120- Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1161-1165.

121- Altrich M, Halsey J, Altman L. Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:3185.

122- Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, et al. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1105-1110.

123- Aytekin S, Türkmen H. Kronik Ürtikerli 31 Hastada Otolog Serum Deri Testi ve Etiyolojik Faktörlerin Araştırılması. *T Klin Dermatoloji* 2001;11:141-145