



**MERAM  
TIP FAKÜLTESİ**

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER TANILI HASTALARDA  
NLO, TLO, ELO, MPV, CRP İLE ÜAS7 İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. SULTAN GAMZE CİHAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA-2019**



**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER TANILI HASTALARDA  
NLO, TLO, ELO, MPV, CRP İLE ÜAS7 İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. SULTAN GAMZE CİHAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ.DR. MUNİSE DAYE**

**KONYA-2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Munise Daye'ye,

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Şükrü Balevi, Prof. Dr. Recep Dursun, Doç. Dr. Arzu Ataseven ve Dr. Öğretim Üyesi İlkay Özer'e,

Tezimin istatistiksel analizine katkılarından ötürü Dr. Öğretim Üyesi Yasemin Durduran'a,

Her biriyle çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatım boyunca sevgi, şefkat ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime,

Sevgisi, sabrı ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşime ve kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

### **Kronik Spontan Ürtiker Tanılı Hastalarda NLO, TLO, ELO, MPV, CRP ile ÜAS7 İlişkisinin Değerlendirilmesi**

**Dr. Sultan Gamze Cihan**

**Uzmanlık Tezi**

**Konya-2019**

#### **Amaç**

Kronik spontan ürtiker (KSÜ), sebebi bilinmeyen, altı haftadan uzun süreli tekrarlayıcı ürtika ve/veya anjiyoödem ile karakterize mast hücre kaynaklı bir deri hastalığıdır. KSÜ etiyojisinde nötrofil, lenfosit, eozinofil ve trombositlerin rolü henüz açıklanmamıştır. Ayrıca son zamanlarda KSÜ'nün etiopatogenezinde inflamasyonun rolü üzerinde de durulmaktadır. Bu çalışmada KSÜ tanılı hastalar ve sağlıklı populasyon arasında nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), eozinofil-lenfosit oranı (ELO), ortalama trombosit hacmi (MPV), c-reaktif protein(CRP) düzeylerinin karşılaştırılması ve bu parametrelerin hastalık şiddeti ile ilişkilerinin araştırılması amaçlandı. Konuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcut olup, bunun sonucunun KSÜ patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

#### **Gereç ve Yöntem**

Çalışmaya Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran herhangi bir sistemik hastalığı, otoimmün hastalığı, malignitesi, infeksiyöz hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 64 KSÜ tanılı hasta alındı. Kontrol grubuna ise ürtiker atağı geçirmemiş, herhangi bir hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyet olarak KSÜ hasta grubu ile homojen 64 sağlıklı kişi alındı. Hasta ve kontrol gruplarının hemogram değerlerinden NLO, TLO, ELO hesaplandı, MPV ve CRP değeri kayıt edildi. Hasta grubunun hastalık şiddetini belirlemek için yedi günlük ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) kullanıldı. Hasta grubu ÜAS7'ye göre şiddetli ve hafif-orta olarak 2 grupta

değerlendirildi. Araştırma verilerimizin istatistiksel analizinde “SPSS for Windows version 16.0” yazılımı kullanıldı.

## **Bulgular**

Çalışmaya alınan 64 hastanın 39'u (%61) kadın, 25'i (%39) erkekti. Yaş ortalaması ve standart sapması  $36,92 \pm 10,80$  yıl idi. Hastalık süresi  $31,84 \pm 32,36$  ay idi. KSÜ'lü hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında NLO, TLO, ELO, MPV, CRP değerleri karşılaştırıldı. KSÜ hastalarında NLO ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksek, MPV değerleri ise düşük bulundu ( $p=0,033$ ,  $p=0,001$ ,  $p=<0,001$ ), ELO ve TLO değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,059$ ,  $p=0,085$ ). KSÜ hastaları ÜAS7'ye göre hafif-orta ve şiddetli olarak iki grup olarak değerlendirildiğinde TLO, ELO ve MPV değerleri ile anlamlı ilişki saptanmamış olup, NLO ve CRP düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,038$ ,  $p=<0,001$ ). Şiddetli grupta NLO ve CRP değerleri hafif-orta gruba göre anlamlı olarak yüksekti. NLO değerleri CRP ve ÜAS7 ile zayıf korele bulundu. CRP değerleri ile ÜAS7 arasında orta şiddette pozitif korelasyon saptandı.

## **Sonuç**

Çalışmamızda KSÜ'lü hastalarda NLO ve CRP değerleri yüksek ve ÜAS7 ile pozitif korele bulundu. Hastalık şiddeti ile TLO, ELO, MPV arasında ilişki saptanmadı. NLO ve CRP'nin yüksek olması KSÜ'de inflamatuvar sürecin varlığını göstermektedir. Bu parametrelerin ucuz ve rutin ölçümlerde kolay ulaşılabilir olmaları sebebiyle, KSÜ'de hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtını değerlendirmede kullanılacak belirteçler olabileceği kanaatindeyiz. KSÜ'de etiyopatogeneizde inflamasyonun, nötrofillerin, eozinofillerin ve trombositlerin rolünü kanda ve dokuda başka belirteçlerle değerlendiren çalışmalara ve geniş hasta serilerine ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik spontan ürtiker, nötrofil, trombosit, eozinofil, MPV c-reaktif protein, ÜAS7.

## **ABSTRACT**

### **Evaluation of the relationship between NLR, PLR, ELR, MPV, CRP levels and UAS7 in patients with chronic spontaneous urticaria**

**Dr. Sultan Gamze Cihan**

**Master thesis**

**Konya, 2019**

#### **Objective**

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a mast cell-driven skin disease, that is defined as the recurrence of weals, angioedema or both for more than six weeks due to unknown causes. The role of neutrophils, lymphocytes, eosinophils and platelets in the etiology of chronic spontaneous urticaria has not been explained yet. Recently, the role of inflammation in the etiopathogenesis of CSU has also been emphasized. The aim of this study was to compare neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), eosinophil lymphocyte ratio (ELR), mean platelet volume (MPV), C-reactive protein (CRP) levels between patients with CSU and healthy population and to investigate the relationship between these parameters and disease severity. There are a limited number of studies on this subject and it is thought that this will contribute to the elucidation of the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria.

#### **Materials and Methods**

Sixty-four patients with CSU without any systemic disease, autoimmune disease, malignancy, infectious disease or drug use, were admitted to the Meram Medical Faculty Department of Dermatology and Venereology outpatient clinic. The control group consisted of 64 healthy subjects with no history of medication, disease and urticaria attack and homogeneous with CSU patients according to age and sex. NLR, PLR, ELR were calculated from the hemogram values of the patient and control groups, MPV and CRP values were recorded. Seven-day urticaria activity score (UAS7) was used to determine the

severity of disease in the patient group. The patient group was evaluated in two groups according to UAS7 as severe and mild-moderate. SPSS for Windows version 16.0 software was used for statistical analysis of our research data.

## **Results**

Of the 64 patients included in the study, 39 (61%) were female and 25 (39%) were male. The mean age and standard deviation were  $36.92 \pm 10.80$  years. The duration of the disease was  $31.84 \pm 32.36$  months. NLR, PLR, ELR, MPV, CRP values were compared between patients with CSU and healthy controls. In CSU patients, NLR and CRP values were significantly higher and MPV values were lower ( $p = 0.033$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = <0.001$ ). There was no statistically significant difference between ELR and PLR ( $p = 0.059$ ,  $p = 0.085$ ). When CSU patients were evaluated in two groups as mild-moderate and severe according to UAS7, there was no significant relationship between PLR, ELR and MPV values, and statistically significant difference was found between NLR and CRP levels ( $p = 0.038$ ,  $p = <0.001$ ). In the severe group, NLR and CRP levels were significantly higher than the mild-moderate group. NLR values were poorly correlated with CRP and UAS7. There was a moderate positive correlation between CRP values and UAS7.

## **Conclusion**

In our study, NLR and CRP levels were found to be high and correlated positively with UAS7 in patients with CSU. There was no correlation between disease severity and PLR, ELR, MPV. High NLR and CRP levels indicate the presence of inflammatory process in CSU. Since these parameters are inexpensive and easily accessible in routine measurements, we think that there may be markers that can be used to evaluate the severity of disease and response to treatment in CSU. Further studies and large patient series are needed to evaluate the role of inflammation, neutrophils, eosinophils and platelets in etiopathogenesis of CSU with other markers in blood and tissue.

**Keywords:** Chronic spontaneous urticaria, neutrophil, platelet, eosinophil, MPV, c-reactive protein, UAS7.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

|   |     |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR.....                               | iii |
| ÖZET.....                                   | iv  |
| ABSTRACT.....                               | vi  |
| TABLolar DİZİNİ.....                        | x   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                        | xi  |
| KISALTMALAR VE SİMGELER.....                | xii |
| 1.GİRİŞ.....                                | 1   |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                       | 3   |
| 2.1. Tanım ve Tarihçe.....                  | 3   |
| 2.2. Epidemiyoloji.....                     | 3   |
| 2.3. Etiyoloji.....                         | 4   |
| 2.3.1. İlaçlar.....                         | 4   |
| 2.3.2. Gıdalar.....                         | 4   |
| 2.3.3. Otoimmünite.....                     | 5   |
| 2.3.4. Enfeksiyonlar.....                   | 5   |
| 2.3.5. Maligniteler.....                    | 6   |
| 2.3.6. Diğerleri.....                       | 6   |
| 2.4. Patogenez.....                         | 6   |
| 2.4.1. İdiopatik.....                       | 7   |
| 2.4.2. İmmünolojik.....                     | 7   |
| 2.4.3. Non immünolojik.....                 | 10  |
| 2.5. Sınıflama.....                         | 12  |
| 2.5.1. Akut Ürtiker.....                    | 12  |
| 2.5.2. Kronik Ürtiker.....                  | 13  |
| 2.5.2.1 Kronik Spontan Ürtiker.....         | 13  |
| 2.5.2.2. Kronik İndüklenebilir Ürtiker..... | 13  |
| 2.6. Anjiyoödem.....                        | 19  |
| 2.7. Tanı.....                              | 20  |
| 2.7.1. Anamnez ve Fizik Muayene.....        | 20  |
| 2.7.2. Laboratuvar İncelemeleri:.....       | 20  |
| 2.7.3. Provokasyon Testleri:.....           | 21  |

|   |    |
|---|----|
| 2.7.4. Ayırıcı Tanı.....                            | 22 |
| 2.8.Histopatoloji.....                              | 26 |
| 2.9. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddeti.....         | 27 |
| 2.10. Tedavi.....                                   | 29 |
| 2.10.1. Tetikleyici Faktörlerin Eliminasyonu .....  | 29 |
| 2.10.2. Tolerans İndüksiyonu .....                  | 30 |
| 2.10.3. Farmakolojik Tedavi .....                   | 30 |
| 2.11. KSÜ 'de İnflamatuvar Parametrelerin Rolü..... | 40 |
| 2.11.1 Nötrofil Lenfosit Oranı .....                | 41 |
| 2.11.2. Trombosit Lenfosit Oranı .....              | 41 |
| 2.11.3. Eozinofil Lenfosit Oranı .....              | 42 |
| 2.11.4. Ortalama Trombosit Hacmi.....               | 42 |
| 2.11.5. C- Reaktif Protein .....                    | 43 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                            | 44 |
| 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....                        | 45 |
| 5. BULGULAR.....                                    | 46 |
| 6. TARTIŞMA.....                                    | 51 |
| KAYNAKLAR .....                                     | 55 |

## TABLolar DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| Tablo 2.1: Ürtiker Patogenezi.....  | 7  |
| Tablo 2.2: Ürtiker Sınıflaması.....   | 12 |
| Tablo 2.3: Uyarılabilir Ürtikerlerde Deri Testleri.....   | 15 |
| Tablo 2.4: KSÜ hastalarında tanısal testler.....  | 21 |
| Tablo 2.5: Ürtikeri, ürtikeryal lezyonları olan kutanöz hastalıklardan ayırt eden.....                            | 24 |
| esas özellikler.....  | 24 |
| Tablo 2.6: Ürtikerin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar.....                                       | 25 |
| Tablo 2.7: Ürtiker Aktivite Skoru.....  | 27 |
| Tablo 2.8: Ürtiker Kontrol Testi.....   | 28 |
| Tablo 2.9: H1 Antihistaminiklerin kimyasal ve fonksiyonel sınıflaması.....  | 31 |
| Tablo 2.10: Pediatrikte kullanılan H1- Antihistaminikler.....   | 32 |
| Tablo 2.11: Gebelikte antihistaminik ilaçların FDA kategorisi.....  | 33 |
| Tablo 5.1: Demografik özellikler.....   | 46 |
| Tablo 5.2: Kronik spontan ürtiker hastalarında ve sağlıklı kontrollerde, NLO, TLO, ELO, MPV ve CRP düzeyleri..... | 47 |
| Tablo 5.3: ÜAS7 skoruna göre, NLO, TLO, ELO, MPV ve CRP düzeyleri.....  | 48 |
| Tablo 5.4: ÜAS7 skoruna göre hastalığın süresi, yaş ve cinsiyet dağılımı.....                                     | 48 |
| Tablo 5.5: ÜAS7 ile NLO, TLO, ELO, MPV, CRP ve hastalık süresi arasındaki korelasyon tablosu.....                 | 49 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| Şekil 2.1: KÜ’de Tip 1 ve Tip 2 Otoimmünite.....  | 9  |
| Şekil 2.2: Kronik Ürtikere Tanısal Yaklaşım ..... | 22 |
| Şekil-2.3. Kronik Ürtiker Tedavi Algoritması..... | 39 |
| Şekil 5.1: ÜAS7 ve CRP korelasyonu .....          | 50 |
| Şekil 5.2: CRP VE NLO korelasyonu .....           | 50 |
| Şekil 5.3: ÜAS7 ve NLO korelasyonu .....          | 50 |

## KISALTMALAR VE SİMGELER

|               |  |
|---------------|--|
| <b>ACE:</b>   | Anjiyotensin dönüştürücü enzim                 |
| <b>AÜ:</b>    | Akut Ürtiker                                   |
| <b>CCL:</b>   | Kemokin Ligandı                                |
| <b>CD:</b>    | Başkalaşım kümesi (Cluster of Differentiation) |
| <b>COX:</b>   | Siklooksijenaz Enzimi                          |
| <b>CRP:</b>   | C-Reaktif Protein                              |
| <b>ECP:</b>   | Eozinofil Katyonik Protein                     |
| <b>ELO:</b>   | Eozinofil/Lenfosit Oranı                       |
| <b>FcεRI:</b> | Yüksek afiniteli immünglobulin E reseptörü     |
| <b>Ig:</b>    | İmmünglobulin                                  |
| <b>IL:</b>    | İnterlökin                                     |
| <b>IVIG:</b>  | İntravenöz İmmünglobulin                       |
| <b>KİÜ:</b>   | Kronik İndüklenebilir Ürtiker                  |
| <b>KSÜ:</b>   | Kronik Spontan Ürtiker                         |
| <b>KÜ:</b>    | Kronik Ürtiker                                 |
| <b>LTRA:</b>  | Lökotrien reseptör antagonisti                 |
| <b>MBP:</b>   | Major Bazik Protein                            |
| <b>MPV:</b>   | Ortalama Trombosit Hacmi                       |
| <b>NLO:</b>   | Nötrofil/Lenfosit Oranı                        |
| <b>NSAİİ:</b> | Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar           |
| <b>OSDT:</b>  | Otolog serum deri testi                        |
| <b>RDW:</b>   | Kırmızı hücre dağılım genişliği                |
| <b>TLO:</b>   | Trombosit/Lenfosit Oranı                       |
| <b>TNF:</b>   | Tümör Nekroz Faktörü                           |
| <b>UVA:</b>   | Ultraviyole A                                  |
| <b>UVB:</b>   | Ultraviyole B                                  |
| <b>ÜAS:</b>   | Ürtiker Aktivite Skoru                         |
| <b>ÜKT:</b>   | Ürtiker Kontrol Testi                          |

# 1.GİRİŞ

Ürtiker; eritemli, deriden kabarık, kaşıntılı, üst dermisi tutan, değişik büyüklüklerde ödemli papül ve plaklarla karakterize bir hastalıktır. Ödem; derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjiyoödem adını alır [1]. Altı haftadan kısa süren klinik tablolar akut ürtiker (AÜ), altı haftadan uzun süren klinik tablolar ise kronik ürtiker(KÜ) olarak adlandırılır. Kronik ürtikerin, kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik indüklenbilir ürtiker(KIÜ) olmak üzere iki alt tipi vardır. Kronik ürtikerin, insanların %1'ini (%0,5-5) etkilediği bildirilmektedir [2].

Kronik spontan ürtikerin başlıca CD4+ T lenfositler, monositler, nötrofiller, eozinofiller ve bazofillerden oluşan perivasküler infiltrasyonlarla ve mast hücre degranülasyonu ile karakterize kutanöz otoinflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir [3, 4]. Fakat altta yatan patojenik mekanizmalar, kutanöz infiltrasyon ve sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan uyaranlar hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. KSÜ'de nötrofillerin görevi bilinmemekle birlikte, inflamatuvar infiltratta nötrofillerin eozinofillerden daha baskın olduğu, nötrofilden baskın ürtikerin KSÜ'nün tedaviye dirençli bir varyantı olabileceği düşünülmektedir [5, 6].Eozinofiller ise, proinflamatuvar ve immün regülatör moleküller üreterek ürtikerin patogeneze katkıda bulunmaktadır. Aktif eozinofillerden salgılanan major bazik protein (MBP) ve eozinofil katyonik protein (ECP)'nin birikimi KSÜ'lü bireylerin deri biyopsilerinde gözlenmiştir [7].Trombositlerin de KÜ'de inflamasyonun patogenezinde rol oynadığı ve inflamasyon sırasında sayılarında ve hacimlerinde değişiklik olduğu raporlanmıştır [8].

Tam kan sayımı parametrelerinin ise inflamatuvar reaksiyonlarda sayı ve kalite olarak belirgin bir şekilde değiştiği gözlenmiş olup; özellikle nötrofil ve trombosit sayılarında artışla beraber lenfosit sayılarında azalma görülmektedir [9]. Bu sebeple son yıllarda nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), eozinofil lenfosit oranı (ELO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV), sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır. NLO, TLO ve ELO; nötrofillerin, trombositlerin ve eozinofillerin sayısının lenfositlere bölünmesiyle elde edilen oranlar olup, inflamatuvar ortamı yansıtan parametrelerdir. NLO ve TLO'nun birçok kardiyovasküler hastalık, malignite ve kronik inflamatuvar hastalıkta prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [10]. ELO'nun alerjik rinitte duyarlılığı saptamada, atopik dermatitte ise hastalık şiddetini

belirlemede kullanılabilcek bir belirteç olduğu bildirilmiştir [11, 12]. Ürtikerde ise ELO ile ilgili oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. MPV, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [8]. Yapılan çalışmalarda C-Reaktif protein (CRP), MPV, D-dimer ve interlökin-6 (IL-6) seviyeleri ile KSÜ şiddeti arasında korelasyon olduğu saptanmıştır [13].

Hastalık aktivitesi, yaşam kalitesine etkisi, tedavinin etkinliği ve hastalığın kontrolü klinik olarak değerlendirilmekte olup ürtiker aktivite skoru (ÜAS), anjiyoödem aktivite skoru, ürtiker kontrol testi (ÜKT) gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Günümüzde hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için sıklıkla ÜAS kullanılmaktadır [2, 14]. Bu skorlama sistemleri KÜ'lü hastaların izlenmesinde çok değerli olmalarına rağmen, subjektif ve geriye dönük olmaları ise dezavantajdır. Dolayısıyla, hastalığın aktivitesinin değerlendirilebilmesi için nesnel ve ölçülebilir göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kronik spontan ürtikerde nötrofil, lenfosit, eozinofil ve trombositlerin rolü henüz net olarak açıklanamamış olup; patogenezinde inflamasyonun rolünü saptamak amacıyla KSÜ tanılı hastalarda ve sağlıklı populasyonda NLO, TLO, ELO, MPV, CRP düzeylerini karşılaştırarak, hastalık şiddeti ile ilişkileri olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Konuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcut olup, bu araştırmanın sonucunun KSÜ'de hastalık şiddetinin belirlenmesine ve KSÜ patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Tarihçe

Ürtiker hastalığı, Hipokrat döneminden beri bilinmektedir. ‘Ürtiker’ kelimesi ilk olarak John Peter Frank tarafından 1771’de kullanılmıştır. Hastalığa, latince ‘urtica dioica’nın (ısırgan otu) deriye temasıyla oluşan ödemli, eritemli, papül-plaklara benzemesi nedeniyle ‘Ürtiker’ isimlendirmesi yapılmıştır [15].

Ürtiker; eritemli, kaşıntılı, sınırları belirgin, yirmi dört saat içinde gerileyen papül ve plaklarla karakterize bir hastalıktır. Ödem; derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjiyoödem adını alır. Ürtiker atakları altı haftadan kısa sürerse AÜ, altı haftadan uzun ve haftada en az iki kez tekrarlayan karakterde ise KÜ olarak tanımlanır. Kronik ürtiker ise, KSÜ ve KIÜ olarak iki gruba ayrılır[1, 2]. Geçmişte kullanılan kronik idiyopatik ürtiker tanımlamasındaki idiyopatik kelimesinin, semptomların kendiliğinden ortaya çıktığını ve bir tetikleyici tarafından uyarılmadığını belirtmemesi nedeniyle bu tanımdan vazgeçilmiş, KSÜ kullanılması önerilmiştir [16].

### 2.2. Epidemiyoloji

Ürtiker tüm dünyada oldukça sık görülen bir dermatolojik hastalık olup, çalışma popülasyonuna bağlı olarak prevalansı %0,3 ile %11,3 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan 11,040 hasta içeren retrospektif bir çalışmada ise %8,3 bulunmuştur[17]. İnsanların %10-20’si yaşamlarının bir noktasında AÜ atağı geçirir, bunların %0,1’i KÜ’ye ilerler [18]. Kronik ürtikerin yaşam boyu görülme prevalansı %1 olup, hastaların yaklaşık %20’sinde fiziksel tetikleyici bir ajan bulunmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda KÜ prevalansı İspanya’da %0,6, Almanya’da %0,8, Tayvan’da %0,4, ABD’de %0,08 bulunmuştur [19-21]. İtalya’da yapılan bir çalışmada ise KSÜ insidansı 1000 kişi başına 0,10 – 1,5 saptanmıştır. 2002 ve 2013 yıllarındaki yıllık prevalansı ise %0,02 ile %0,38 olarak bildirilmiştir [22]. Kadınları, erkeklere göre iki kat daha fazla etkilemektedir. Tipik olarak üçüncü ve beşinci dekatlar arasında başlamaktadır [23]. Hastaların %40’ında anjiyoödem epizotları eşlik edebilir, %10’unda ise ilk ortaya çıkışı sadece anjiyoödem

olabilmektedir [24]. Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olan KÜ genel olarak iki ila beş yıl arası sürmektedir. Hastaların %20'sinde bulgular beş yıldan fazla devam edebilir [25].

Çocuklarda ürtikerin yıllık insidansı %1 olarak bildirilmiş olup, en sık AÜ formu görülmektedir. Kronik ürtiker yetişkinlere göre daha az görülmektedir [26]. Fakat 2018 yılında yapılan bir çalışmada ise çocuklarda KÜ ve KSÜ prevalansı sırasıyla %1,38 ve %0,75 bulunmuş olup, yetişkin popülasyona benzer olduğu raporlanmıştır [27].

### **2.3. Etiyoloji**

Ürtiker etiyojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörlerin bazıları lezyon oluşumunda birincil rol oynarken, bazıları ise lezyonların alevlenmesine neden olmaktadır. KSÜ tanılı hastaların %50'sinde altta yatan neden saptanamamaktadır. İndüklenebilir ürtikerde ise neden bellidir ve önemli olan ürtiker gelişmesine sebep olan eşik değerin saptanmasıdır. İlaçlar, gıdalar, maligniteler, enfeksiyonlar, iç hastalıkları ve diğer dermatolojik hastalıklar saptanabilen etiyojik faktörlerden bazılarıdır [2].

#### **2.3.1. İlaçlar**

İlaçlar farklı mekanizmalarla ürtikere neden olabilmektedir. Akut ürtikerde ilaçlar immunolojik (İmmunglobulin-E (Ig-E) veya immünkompleks aracılı) ve non-immunolojik mekanizmalar üzerinden etkiliyken, KÜ'de non-immunolojik mekanizmalar ürtiker lezyonlarının alevlenmesine neden olmaktadır [2, 28]. Beta laktamlar, IgE aracılı advers ilaç reaksiyonunun en yaygın nedenidir. Fakat IgE antikoru mast hücrelerinden mediatörlerin salınması ve ürtiker oluşumu için her zaman gerekli değildir. Opiyatlar ya da kodein gibi bazı ilaçlar doğrudan mast hücrelerine etki ederek; aspirin ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ise araziidonik asit metabolizması üzerinden KÜ'nün alevlenmesine neden olabilmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ise bradikinin yıkımını engelleyerek anjiyoödem oluşumuna neden olurlar [28].

#### **2.3.2. Gıdalar**

Akut ürtiker tanılı hastaların %5,3'ünde etiyojik neden gıdalardır; fakat KÜ'de altta yatan neden nadiren IgE aracılı gıda allerjisi olabilmektedir. Çocuklarda süt, yumurta, yer fıstığı, fındık, soya ve buğday; yetişkinlerde ise balık, kabuklu deniz ürünleri, fındık ve yer fıstığı en sık sorumlu tutulan gıdalardır [29]. Eliminasyon diyet sonuçlarının çelişkili olması, gıda anamnezinin güvenilir olmaması, gıdalar için alerjene özgü IgE seviyesinin

ölçülmesinin zayıf prediktif değere sahip olması gibi nedenlerden dolayı KÜ’de gıda alerjisinin rolü tam olarak belirlenememiştir [30]. Gıda alerjisi gösterilmeden diyet kısıtlaması önerilmemektedir [31]. Bazı KÜ hastalarında, gıda bileşenlerine ve gıda katkı maddelerine karşı psödoalerjik reaksiyonlar (IgE aracılı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları) gözlemlenmiştir. Bu psödoalerjenler; salisilatlar, aromatik bileşikler ve gıda katkı maddeleri gibi doğal olarak oluşan gıda bileşenleridir. Bu hastalarda psödoalerjenden fakir diyet uygulanması semptomları azaltabilmektedir [32, 33].

### **2.3.3. Otoimmünite**

Yapılan çalışmalarda KSÜ, özellikle Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, vitiligo, diabetes mellitus tip 1, çölyak hastalığı, romatoid artrit, Graves hastalığı gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla güçlü bir şekilde bağlantılı bulunmuştur [34]. Anti nükleer antikor, romatoid faktör, anti-tiroglobulin, anti-parietal hücre antikorları düzeylerinin, kontrollere kıyasla yüksek olması da hastalığın etiolojisinde otoimmünitenin rolünü desteklemektedir [35]. Kadın KÜ tanılı hastalarda, otoimmün tiroid hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi komorbid otoimmün hastalıkların gelişme riski erkeklere göre daha yüksektir [36, 37]. Bu nedenle otoimmün hastalıklar açısından aile öyküsü ve genetik yatkınlığı olan özellikle kadın KÜ hastalarının taranması önerilmektedir [34].

### **2.3.4. Enfeksiyonlar**

Enfeksiyonlar, AÜ etiolojisinde yer alan en sık nedenler arasında olup, özellikle pediatrik popülasyonda daha ön plana çıkmaktadır. Çocuklarda AÜ vakalarının %57’sinde sıklıkla viral üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları olmak üzere enfeksiyonlar etiolojide sorumlu bulunmuştur [38]. Hepatit, enfeksiyöz mononükleoz, Helikobakter pylori (H. pylori) enfeksiyonu, dental enfeksiyonlar, parazitik enfestasyonlar, sinüzit ve idrar yolu enfeksiyonları gibi birçok farklı enfeksiyon ürtikere neden olabilmektedir. Bu enfeksiyonlar KÜ hastalarında tetikleyici olabilmekte ve hastalığın şiddetini artırabilmektedir [39, 40]. Özellikle H. pylori ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur. Bazı çalışmalarda H. Pylori eradikasyonundan sonra, KÜ semptomlarında azalma olması nedeniyle etiyopatogenetik bir bağlantı olduğu düşünülmüştür. Enfeksiyon sırasında gastrik vasküler geçirgenliğinin artması sonucu konağın alerjenlere maruz kalmasının artmasının patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir [41]. Yapılan bir çalışmada da H. pylori pozitif grupta ürtikerin daha şiddetli seyrettiği bulunmuştur[42]. 2015 yılında yapılan bir metaanalizde KÜ hastalarında H. pylori enfeksiyonu prevalansının kontrol gurubundan daha yüksek olduğu ve H. pylori enfeksiyonunun zayıf olsa da KÜ

riski ile ilişkili olduğu raporlanmıştır [43]. H. Pylori ve KÜ ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, H. Pylori enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen 33 KÜ tanılı hastanın, %72,7'sinde hastalık aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir [44]. Başka bir çalışmada ise anti-H. Pylori IgG pozitif olgularda, H. pylori eradikasyonunun ürtiker üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir [45]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 31 KÜ tanılı hastanın 20'sinde H.Pylori enfeksiyonu tespit edilmiş, H. pylori görülme sıklığı normal bireylerden yüksek bulunmuştur [46]. H. pylori enfeksiyonunun KÜ'deki rolü hala tartışmalıdır. Ayrıca üst gastrointestinal sistem inflamatuvar hastalıklarının H. pylori'den bağımsız olarak KSÜ'ye neden olabileceği ve alevlenmeleri tetikleyebileceği düşünülmektedir [47].

### **2.3.5. Maligniteler**

Kronik ürtiker ve malignite arasındaki ilişki tartışmalı olup, farklı sonuçlar gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde KÜ ve malignite birlikteliği olan 26 olgu bildirilmiştir. Olguların %68'inde karsinomlar (kolon, over, akciğer, tiroid, prostat, meme), %24'ünde hematolojik kökenli maligniteler (lenfoma, lösemi, myelom) eşlik etmektedir [48]. Yapılan bir çalışmada KÜ'de özellikle non-hodgkin lenfoma olmak üzere hematolojik malignitelerde artış saptanmıştır [49]. KÜ ile malignite arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar yetersiz olduğu için, anamnezde şüpheli bir durum olmadığı sürece malignite taraması önerilmemektedir[50].

### **2.3.6. Diğerleri**

Kolesistit, özafajit, gastrit gibi hastalıklarda oluşan kronik inflamasyon ürtikerin tetikleyicisi olabilmektedir. Ayrıca ev tozu akarları, dental protezler, çayır polenleri, sigara ve psikolojik stres de etiyolojide yer alabilmektedir [2].

## **2.4. Patogenez**

Ürtiker sık görülen bir hastalık olmasına rağmen patogenezi tam olarak anlayamamıştır. Ürtikerin patognomonik belirtileri olan eritem, kaşıntı, ve kabarıklık; dermal mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu vazoaaktif maddelerin salınması ile oluşan artmış vasküler geçirgenliğin, vazodilatasyonun ve duyuşal sinir uçlarının stimülasyonunun klinik yansımasıdır. Primer sorumlu hücre mast hücresi, primer sorumlu mediyatör de histamin olarak bilinmektedir. Mast hücrelerinde histamin dışında, sitokin ve kemokinler gibi mediyatörleri içeren granüller bulunmaktadır. Tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-16, kemokin ligandı (CCL-2, CCL-3) mast hücre tarafından

sentezlenen mediyatörler arasındadır [51]. Bu mediatörler; eozinofiller, nötrofiller ve T hücreleri için kemoatraktan olarak işlev görürler. Bu nedenle ürtiker histopatolojisi monositlerden, eozinofillerden, bazofillerden ve özellikle de CD4+T hücrelerinden oluşan karışık bir perivasküler infiltrat içermektedir [52]. Ürtiker oluşum mekanizmalarına göre idiyopatik, immünolojik ve non-immünolojik olarak sınıflandırılmıştır. Ürtiker patogenezi için potansiyel mekanizmalar Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

KSÜ ile ilgili son yapılan çalışmalar hücre ve mediatörlerin saptanması, mast hücrelerinin aktivasyon mekanizmasının tanımlanması ve otoimmün süreç ile ilişkili konulara odaklanmaktadır [53].

**Tablo 2.1: Ürtiker Patogenezi**

|   |
|---|
| <b>İDİYOPATİK</b>   |
| <b>İMMÜNOLOJİK</b>  |
| 1- Otoimmün (FcεRI ya da IgE ye karşı gelişen otoantikörler)    |
| 2- IgE’ ye bağlı (Alerjik)                                      |
| 3-İmmünkompleks (Vaskülitik)                                    |
| 4- Kompleman ve kinin bağımlı (C1 esteraz inhibitör yetmezliği) |
| <b>NON-İMMÜNOLOJİK</b>  |
| 1-Doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olan ajanlar       |
| 2-Aspirin ve diğer NSAİİ, diyete bağlı psödoalerjenler          |
| 3-ACE inhibitörleri   |

#### **2.4.1. İdiyopatik**

#### **2.4.2. İmmünolojik**

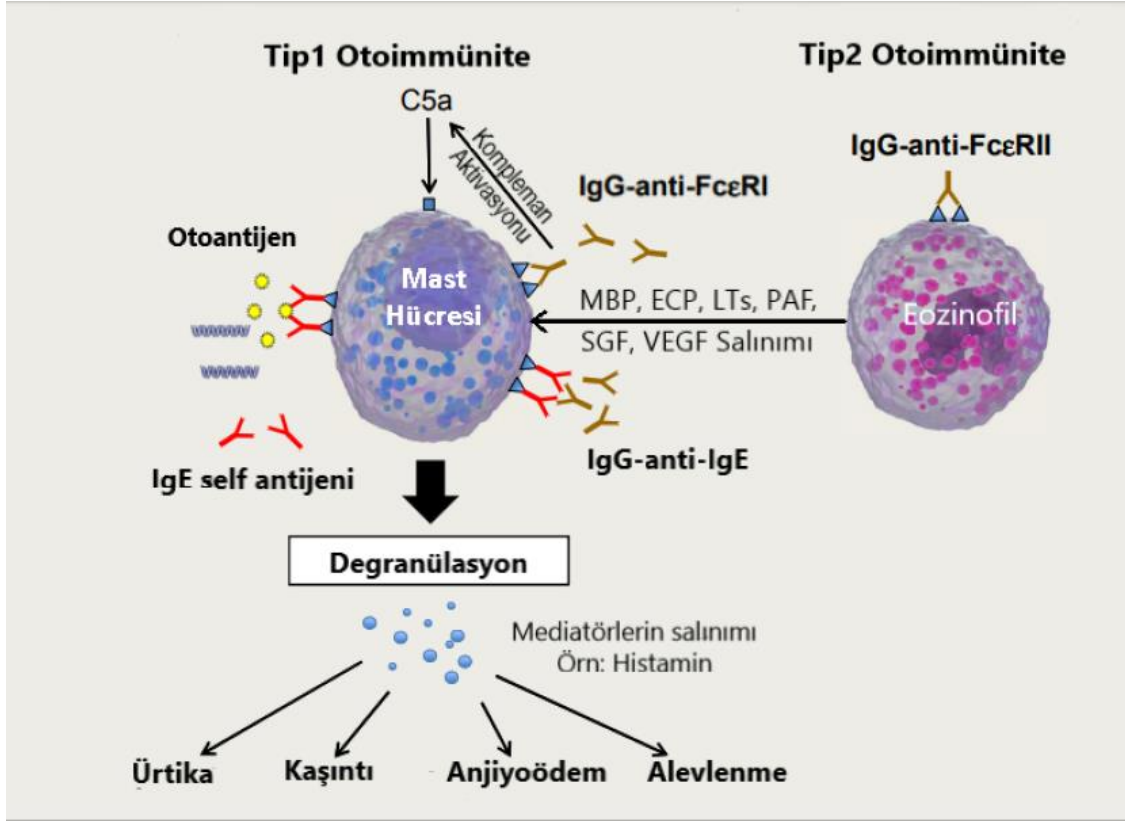
##### **a) Otoimmünite**

Otoimmünitenin KÜ’de nedensel bir rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Rorsman tarafından önerilen ve otoallerji olarak adlandırılan Tip I otoimmünite, antijenlerin mast ve

bazofil hücreleri üzerindeki IgE'yi çapraz bağlamaları ile vazoaktif mediatörlerin salınmasıdır [54]. Ürtikerde otoalerjinin rolü, bir kadın KÜ hastasının serumunda tiroid mikrozomal antijene karşı IgE-otoantikörlerinin bulunmasından dolayı da ileri sürülmüştür [55]. IgG ya da IgM yapısındaki antikörlerin hedef hücrede antijene bağlandığı Tip II otoimmünite, 6 KSÜ hastasının 3'ünde IgE'ye karşı IgG-otoantikörün tanımlanmasından sonra bildirilmiştir [56]. Bu otoantikörlerin varlığı Grattan ve ark. tarafından otolog serum deri testi ile doğrulanmıştır [57]. Tip I (otoantijenlere karşı IgE-otoantikörler, örneğin; tiroperoksidaz (TPO) ) ve tip II (IgE'ye karşı IgG-otoantikörleri veya FcεRI) otoimmünitesi, aynı hastalardan ziyade, farklı KÜ alt popülasyonlarında önemli görünmektedir. Bu kavramı destekleyen kanıtlar; düşük veya yüksek titre anti-TPO IgE-antikörleri olan iki farklı alt grubun tanımlanması, IgE-otoantikörleri ile otolog serum deri testi arasında bir korelasyon bulunmaması, IgG ile hastalık şiddetinin korele olması fakat IgE ile olmaması ve omalizumaba yanıt hızlarının farklı olmasıdır [58]. (Şekil 2.1)

Bazofiller ve mast hücreleri, yüksek affiniteli immünglobulin E reseptörleri (Fc-epsilon-R1-alfa=FcεRI) eksprese ederler. Bu reseptörün alfa subunitesine karşı oluşan Immünglobulin G yapısındaki antikörler bazofil ve mast hücrelerinden mediatör salınımına neden olurlar. IgG1 ve IgG3 histamin salımına neden olurken, IgG2-IgG4 yapısında olanlar SLE, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris gibi otoimmun hastalıklarda pozitif olabilmektedir [60]. Ayrıca hastalarda %10 oranında anti-IgE antikörleri ve %30-40 oranında anti-IgE reseptör antikörleri bildirilmiştir. Bu antikörler mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımının yanı sıra kompleman aktivasyonu yaparak C5a salınımına da yol açarlar. C5a'nın kemotaktik özelliği olup hücrel infiltrat oluşumunda katkısı bulunmaktadır [61].

Şekil 2.1: KÜ'de Tip 1 ve Tip 2 Otoimmünite



(C5a:Kompleman 5a, MBP: Major bazik protein ECP: Eozinofil katyonik protein LTs: Lökotrienler PAF: Platelet aktive edici faktör, SGF: Sarkoma büyüme faktörü VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü, Ig:immunglobulin, FcεRI:Yüksek afiniteli immunglobulin E reseptörü)

## b) Ig E' ye bağlı

Sensitize hastalarda, mast hücrelerinin yüzeyindeki FcεRI reseptörlerine güçlü afinite ile bağlanan spesifik IgE üretilmekte ve tip 1 hipersensitivite reaksiyonu oluşmaktadır. Duyarlanma olduktan sonra serum IgE'nin yarı ömrü sadece birkaç hafta olmasına rağmen, mast hücreye bağlı IgE'nin ömrü birkaç ay olması nedeniyle, alerjen teması ile sensitizasyondan birkaç ay sonra da anafilaktik şok olabilmektedir. Spesifik IgE, mukoza/deri mast hücrelerine ve kan bazofillerine bağlandığı için, IgE aracılı ürtikerlerin çoğu, akciğer ve gastrointestinal yolu içeren ve sonuçta anafilaktik şoka neden olan sistemik semptomlarla ilişkilidir [62].

### **c) İmmünkompleks**

İmmünkomplekslerin ürtikerdeki patojenik rolü ile ilgili az sayıda veri mevcuttur. Bununla birlikte, yüksek miktarlarda immünkompleks üretimi ile ilişkili hastalıklar (örn: infeksiyöz hastalıklar ve lupus eritematozus) sırasında gözlenen ürtiker alevlenmelerinin, immünkompleks kaynaklı mast hücre aktivasyonuna ikincil olduğu düşünülmektedir [62]. Ayrıca otoantikolar, enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi birçok faktör immünkomplekslerin oluşumunu tetikleyerek, ürtikeryal vaskülit oluşumuna neden olabilmektedir. İmmünkomplekslerin oluşumu, kompleman basamağının klasik yoldan aktive edilmesine ve daha sonra C3a, C5a ve C5b-9 oluşumuna yol açmaktadır. C5a'nın salınımı, nötrofillerin aktivasyonu, mast hücre degranülasyonu ve eozinofil degranülasyonuna neden olarak endotel hasarı ile sonuçlanmaktadır [63].

### **d) Kompleman ve Kinin bağımlı**

Mast hücrelerinde IgE veya IgE reseptörüne bağlanan IgG otoantikoları, kompleman kaskadını klasik yoldan aktive etmekte ve sonucunda C5a ve C5b-9 oluşmaktadır. Daha sonra, C5a, reseptörüne bağlanarak mast hücre aktivasyonuna aracılık edip mediatörlerin salınımı ile ürtiker oluşmasına neden olmaktadır [63].

Ayrıca kompleman sisteminde C1 esteraz inhibitörü, C1 aktivasyonunu ve klasik kompleman yolun aktivasyonunu engellemektedir. Aynı zamanda fibrinolitik sistemi, kinin ve koagülasyon sisteminde yer alan Hageman faktör (faktör 12) ve kallikreini de inhibe etmektedir. Bu nedenle eksikliği, klasik kompleman sistemin ve diğer yolların kontrolsüz aktivasyonu sonucu yüksek miktarlarda bradikinin oluşumuna yol açarak herediter anjiyoödeme neden olmaktadır [64].

## **2.4.3. Non immünolojik**

### **a) Doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olan ajanlar**

Bazı ilaçlar, yiyecekler ve bitkiler, IgE aracılı olmayan bir mekanizma yoluyla mast hücre degranülasyonuna neden olarak ürtiker oluşturabilmektedir. En sık rastlananlar morfin, kodein gibi opioid analjezikler, vankomisin ve radyokontrast maddelerdir [65].

### **b) Aspirin ve diğer NSAİİ, diyete bağlı psödoalerjenler**

Aspirin, ibuprofen, naproksen sodyum gibi NSAİİ'ler non-immünolojik yollarla da ürtiker ve/veya anjiyoödem tetikleyebilmektedir. NSAİİ'ler siklooksijenaz-1 enzim inhibisyonu yaparak araşidonik asit metabolizmasını 5-lipooksijenaz yolağına kaydırır ve lökotrienlerin artışına neden olarak psödoalerjik reaksiyonlara yol açar [66].

### **c) ACE inhibitörleri**

ACE inhibitörleri ACE/kininaz II aktivitesini bloke ederek bradikinin yıkımını azaltır, bu da bradikinin seviyelerinin yükselmesine neden olur. Bradikininin vasküler reseptörüne bağlanması ile vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenliğe yol açarak anjiyoödem neden olmaktadır [67].

### **d) Diğer mekanizmalar**

Son yapılan çalışmalar bazofiller ve eozinofillerin patogenezdaki rolüne odaklanmıştır. KÜ lezyonlarında majör bazik protein ve eozinofil peroksidazın belirgin birikimini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Hem majör bazik protein hem de eozinofil peroksidaz mast hücrelerinden histamin salgılanmasına neden olabilmektedir [68]. Patogeneзде eozinofillerin başka bir rolü de doku faktörü ekspresyonu ile koagülasyon kaskadını başlatmalarıdır [69]. Dolaşımdaki bazofillerin deriye migrasyonu sonucu bazopeni geliştiğı ve bazopeninin doğrudan hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bazofillerden salınan IL-31, bazofil kemotaksisini uyarmakta ve IL-4 ve IL-13 salınımını uyarmaktadır [53].

Ayrıca son zamanlarda KÜ'de koagülasyon kaskadının özellikle de ekstrinsik yolağın patogeneзде rol aldığı düşünülmektedir. Düşük afiniteli IgE reseptörü olan ve CD23 ile aktive edilen eozinofiller tarafından eksprese edilen doku faktörü, bir tetikleyici olarak tanımlanmıştır [70]. KÜ hastalarından gelen serumun, mast hücre degranülasyonunu IgE ve IgG'den bağımsız bir şekilde aktive ettiği ve vasküler geçirgenliği arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu serum faktörlerinin işlevi henüz tam olarak tanımlanmamıştır [71]. Üstelik bazı çalışmalarda hastaların plazmalarında protrombin fragmanı, D-dimer ve FVIIa düzeylerinin hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak yüksek bulunması, koagülasyon kaskadının rolünü destekler niteliktedir [72, 73]. Ayrıca PAF, histamin salınımından ve mast hücre degranülasyonundan bağımsız olarak alevlenmelere neden olabilmektedir.

## 2.5. Sınıflama

2016'da yayınlanan Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre ürtiker sınıflaması Tablo 2.2'de gösterilmiştir [2]. KIÜ, tipik olarak bir uyarıcı öyküsü ile başlayan ve birkaç dakikadan iki saate kadar sürebilen ürtiker olarak tanımlanır. Buna karşılık, KSÜ terimi, ürtiker şiddetini alevlendiren durumlar tanımlansa bile, herhangi bir eksojen uyarıcıdan bağımsız olarak ürtiker oluşabileceğini vurgulamaktadır [25]. KSÜ'ye indüklenbilir ürtiker tipleri eşlik edebilmekte olup, yaygın olarak görülen gecikmiş basınç ürtikeri ve dermografizmdir.

**Tablo 2.2: Ürtiker Sınıflaması**

| <b>Akut Ürtiker</b> | <b>Kronik Ürtiker</b>         |                                    |
|---------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| <6 hafta            | >6 hafta                      |                                    |
|                     | <b>Kronik Spontan Ürtiker</b> | <b>Kronik Uyarılabilir Ürtiker</b> |
|                     |                               | Semptomatik dermografizm           |
|                     |                               | Soğuk ürtikeri                     |
|                     |                               | Geç basınç ürtikeri                |
|                     |                               | Solar ürtiker                      |
|                     |                               | Sıcak ürtikeri                     |
|                     |                               | Titreşim anjiyoödem                |
|                     |                               | Kolinerjik ürtiker                 |
|                     |                               | Akuajenik ürtiker                  |
|                     |                               | Temas ürtikeri                     |

### 2.5.1. Akut Ürtiker

Akut ürtiker hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yaygın olarak görülmekte olup, acil servise başvuranlarda en sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir [74]. Genel olarak, popülasyonun %12 ila %22'si, yaşamlarında belirli bir zamanda ürtiker olmaktadır. Bu hastaların %7,6 ila %16'sında AÜ görülmektedir. Küçük çocuklarda sıklıkla AÜ tipi görülmektedir [75]. Yapılan bir çalışmada altı aydan daha küçük yaşta başvuran çocukların tümünde, iki yaşından küçük çocukların ise %85'inde AÜ olduğu bildirilmiştir [76].

Etiyolojide genellikle enfeksiyonlar, ilaçlar ve gıdalar yer almaktadır. Lateks teması, böcek ısırığı sonrası ve nadiren sistemik lupus eritematozus gibi sistemik bir hastalığın parçası olarak da ortaya çıkabilmektedir [75].

Tanıda ilk yapılması gereken ayrıntılı bir anamnez alınmalı, dermatolojik ve sistemik muayene yapılmalıdır. Rutin tanısal tetkik yapılması önerilmemektedir [77].

## **2.5.2. Kronik Ürtiker**

### **2.5.2.1 Kronik Spontan Ürtiker**

Kronik spontan ürtiker tanımlanabilir spesifik tetikleyici olmadan altı hafta veya daha uzun süre ürtiker oluşumu ile karakterizedir. KSÜ gelişiminde çeşitli etiyolojik faktörler ve mekanizmalar söz konusudur, ancak çoğu durumda spesifik bir neden bulunamamaktadır. Hastalık patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Patogeneizde enfeksiyonlar, gıda intoleransı, koagülasyon kaskadı, inflamasyon ve otoimmünite üzerinde durulmaktadır [58].

KSÜ tanısı tamamen klinik olarak konulmaktadır. Günümüzde hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için sıklıkla yedi günlük ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) kullanılmaktadır. Hastaların izlenmesinde çok değerli olan bu skorlama sisteminin, subjektif ve geriye dönük olması ise dezavantajdır. Dolayısıyla, hastalığın aktivitesinin değerlendirilebilmesi için nesnel ölçülebilir göstergelere ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda, bazı raporlar kan parametrelerinin potansiyel hastalıkla ilgili biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda CRP, MPV, d-dimer ve IL-6 seviyeleri ile KSÜ aktivitesi arasında korelasyon saptanmıştır [13].

### **2.5.2.2. Kronik İndüklenebilir Ürtiker**

KİÜ fiziksel (semptomatik dermografizm, soğuk ve sıcak ürtikeri, gecikmiş basınç ürtikeri, solar ürtiker ve vibratuar ürtiker) ve fiziksel olmayan ürtikerleri (kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker, akuajenik ürtiker) kapsamaktadır [78]. KİÜ'de hastalık süresi genel olarak KSÜ'den uzundur. Patogeneizde otoantijenlerin mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki

IgE'ye bağlanarak bu hücreleri aktive ettikleri ve fiziksel tetikleyicilerin bu otoantijenlerin denovo ekspresyonunu indüklediği düşünülmektedir. Tanı, anamnez ve provakasyon testleri ile konulmaktadır. Hastalık aktivitesi ise eşik testi ve aktivite skorları ile değerlendirilir [79].

KİÜ tedavisinde amaç, tetikleyicilerden kaçınma, duyarsızlaştırma ve mast hücre degranülasyonunun önlenmesi yoluyla tam semptom kontrolü sağlamaktır [79]. İlk basamakta, tetikleyici fiziksel uyarılardan kaçınılması önerilmektedir. Bu nedenle hastaya ilgili uyarının fiziksel özellikleri hakkında ve maruziyeti azaltmaya yönelik ayrıntılı bilgi verilmelidir. Örneğin soğuk ürtikeri olan hastalara soğuk cisimlerle uzun süreli temastan kaçınmaları veya eşik sıcaklıklarının altındaki hava sıcaklıklarına maruz kalmamaları; gecikmiş basınç ürtikeri olan hastalara ise dar kıyafetler giymekten kaçınması önerilmelidir. Solar ürtiker için ise ortaya çıkan dalga boyu aralığının tam olarak tanımlanması, uygun güneş koruyucuları seçimi veya ultraviyole A (UVA) filtreli ampullerin seçimi önemli olabilir. Bununla birlikte, birçok hastada ilgili fiziksel tetikleyicinin eşiği düşüktür ve tetikleyiciden tamamen kaçınılması imkansızdır [80, 81]. KSÜ tedavi kılavuzunun KİÜ'lü hastalara da uygulanması önerilmektedir. Birinci basamak tedaviye cevap oranları KSÜ'den düşük olup, 2. ve 3. basamak tedavilere yanıtları benzer bulunmuştur [82].

Provokasyon testleri Tablo-2.3' te gösterilmiştir.

**Tablo 2.3: Uyarılabilir Ürtikerlerde Deri Testleri[2]**

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Soğuk Ürtikeri</b>                 | Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle ince plastik bir torbada eriyen buz küpü uygulanır ve 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.   |
| <b>Gecikmiş basınç ürtikeri</b>       | Omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne 7 kg. ağırlık, 3 cm. genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir. |
| <b>Sıcak ürtikeri</b>                 | Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle 44°C sıcaklığında termofor uygulanır. On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.   |
| <b>Solar ürtiker</b>                  | Kalça bölgesine 6 J/cm <sup>2</sup> UVA, 60mJ/cm <sup>2</sup> UVB ve görünür ışık (projektör) uygulanır. On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.                             |
| <b>Semptomatik dermografizm</b>       | Ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi künt düzgün bir cisim (kapalı tükenmez kalem ucu, tahta spatula vs.) ile çizilir. On dakika sonra ürtika ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.  |
| <b>Titreşim anjiyoödem</b>            | Ön kol volar yüzüne 10 dakika süreyle titreşim aleti (1000 rpm) uygulanır. On dakika sonra anjiyoödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.   |
| <b>Akuajenik ürtiker</b>              | Yirmi dakika süreyle vücut ısısında ıslak giysi giydirilir. Otuz dakika içinde ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.  |
| <b>Kolinerjik ürtiker</b>             | Otuz dakika eforlu egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya 42°C sıcak banyo provokasyonu yapılır. Testten 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.                           |
| <b>Temas ürtikeri</b>                 | Deri provokasyon testi (lateks ve besinlerle yapılan ve 20. dakikada değerlendirilen açık-kapalı yama testi, deri delme testi )  |
| UVA: Ultraviyole-A UVB: Ultraviyole-B |  |

#### a) Dermografik Ürtiker

Semptomatik dermografizm (sinonimi: dermografik ürtiker) en yaygın görülen fiziksel ürtikerdir. Mekanik sürtünme ve kaşıma sonrası kaşıntı ve/veya yanma hissinin eşlik ettiği eritem ve ödem ile karakterizedir. Nadiren anjiyoödem gelişebilir. KSÜ tanılı hastalarda en sık görülen indüklenabilir ürtiker tipi olup, hastaların %25'ini etkilemektedir [83]. Basit ve semptomatik olarak sınıflandırılmaktadır. Basit form sağlıklı kişilerin %5' inde görülmekte olup, kaşıntı eşlik etmemektedir ve fizyolojik abartılı yanıt olarak düşünülmektedir.

Dermografik ürtikerde altta yatan neden bilinmemekle birlikte, bazı ilaçlar (atorvastatin, progesteron), enfeksiyonlar ve diyabetes mellitus gibi hastalıklar suçlanmış; fakat yeterli kanıt bulunamamıştır [84]. Yapılan bir çalışmada psikolojik faktörler, skabiyes ve ilaçlarla ilişki bildirilmiştir [85].

Birinci basamakta önerilen tedavi nonsedatif ikinci kuşak antihistaminiklerdir. Kontrol altına alınamayan hastalarda doz dört katına kadar çıkarılabilir. Antihistaminiklere dirençli ise omalizumab ve siklosporin önerilmektedir [79].

### **b) Soğuk Ürtikeri**

Soğuk ürtikeri, soğuk maruziyeti sonrası ürtiker gelişimi ile karakterizedir. Fiziksel ürtikerin en sık görülen ikinci alt tipidir. Yıllık insidansı % 0,05'tir ve kadınlarda biraz daha yüksek prevalanslıdır. Klinik semptomlar, soğuk hava, soğuk sıvılar, soğuk katı nesnelere ile temas ettikten birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaklaşık olarak bir saat devam eder. Şiddetli olgularda anafilaksi gelişebilir [86, 87]. Primer soğuk ürtikeri en yaygın görülen tipi olup, idiyopattır. Sekonder edinsel soğuk ürtikeri ise çok nadirdir ve sıklıkla kriyoglobulinemi ile ilişkilidir.

İlk basamak tedavi nonsedatif H1 antihistaminiklerdir. Antihistaminik dirençli olgular omalizumabdan ve desentizasyondan fayda görebilirler [79, 88].

### **c) Sıcak Ürtikeri**

Sıcak ürtikeri, sıcak temasından birkaç dakika sonra ortaya çıkan ürtiker gelişimi ile karakterize nadir görülen indüklenebilir ürtiker tipidir [89]. Sıcak su ile temas sonrası olabildiği gibi radyant ısı veya ılık güneş ışığı ile de ortaya çıkabilmektedir.

Sıcak ürtikeri için tedavi seçenekleri sınırlı olup, nonsedatif antihistaminiklerin etkili olduğu bildirilmiştir. Bazı zor vakaların omalizumab tedavisinden fayda gördüğü raporlanmıştır [90].

### **d) Kolinerjik Ürtiker**

Kolinerjik ürtiker egzersiz ve pasif ısınmanın (örn. sıcak banyo) neden olduğu kaşıntı ve eritemli papüller ile karakterizedir. Baharatlı ve sıcak yiyeceklerin yanı sıra duygusal stres de bu semptomları tetikleyebilir. Tipik olarak gövdeye ve ekstremitelere lokalize olup 15-

60 dakika sürer. Ancak anjiyoödem ve sistemik reaksiyonlar da gözlenebilir. Kolinergik ürtiker sıklıkla atopik eğilim ile ilişkilidir [81].

Tedavide nonsedatif ikinci kuşak antihistaminikler önerilmektedir. Omalizumab, propranolol-antihistaminik-montelukast kombinasyonu, danazol ve botulinum toksininin fayda ettiğini bildiren yayınlar da mevcuttur [91-94].

#### **e) Gecikmiş basınç ürtikeri**

Gecikmiş basınç ürtikeri, basınç uygulanmasından yaklaşık 4-6 saat sonra ortaya çıkan, 48 saate kadar sürebilen ağrı, eritem ve ödem ile karakterizedir. Gecikmiş basınç ürtikeri genellikle KSÜ ve anjiyoödemle birlikte [95].

Tedavide antihistaminikler kullanılmasına rağmen, birçok hasta antihistaminiklere dirençlidir. Küçük vaka serilerinde kortikosteroidler, dapson, montelukast, sülfasalazin, essitalopram, oral kumarinler, traneksamik asit, teofilin, intravenözimmünoglobülin, omalizumab ve TNF inhibitörlerinin etkili olduğu bildirilmiştir [79].

#### **f) Solar ürtiker**

Solar ürtiker güneş ışığına maruz kaldıktan birkaç dakika sonra gelişen ürtiker olarak tanımlanır. Güneşe maruziyetten 5-10 dakika sonra başlayıp, 24 saat içinde gerilemekte ve güneş gören deri alanlarına sınırlı olmaktadır. En yaygın tetikleyiciler UVA ve görünür ışıktır [96]. Semptomların süresi ve şiddeti, coğrafi konum, ışık yoğunluğu ve temas süresine göre değişmektedir [97].

İkinci kuşak H1 antihistaminikler birinci basamak semptomatik tedavi olarak önerilmekte olup, hastalar genellikle yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar. Omalizumab, intravenöz immunglobulin ve siklosporinin etkili olduğu bildirilmiştir [81].

#### **g) Vibratuar Anjiödem**

Vibratuar anjiödem, vibrasyon maruziyetinden sonra gelişen ödem ve kaşıntı ile karakterizedir. Motorsiklete binme, çekiç kullanma, çim biçme, masaj, koşma gibi aktiviteler tetikleyicidir. Genellikle ürtiker eşlik etmez. Edinsel ve ailesel formları bulunmaktadır. Edinsel form daha hafif seyirli, ailesel form ise daha şiddetli ve otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır [98].

Çok nadir görülen bir ürtiker tipi olup, H1 antihistaminikler etkili tedavi seçeneğidir [79]. Literatürde düşük doz amitriptilin ve bromazepamın etkili olduğu bildirilmiştir [99].

#### **h) Akuajenik ürtiker**

Akuajenik ürtiker, ısı ile ilişkisiz olarak su teması sonrası 30 dakika içinde meydana gelen 1-3 mm büyüklüğünde ürtikeryal papül oluşumu ile karakterizedir. Ailesel vakalar bildirilmesine rağmen çoğu olgu sporadiktir [100]. Nadir durumlarda, hırıltı veya nefes darlığı gibi eşlik eden sistemik semptomlar olabilmektedir.

Günümüzde uzun etkili antihistaminikler akuajenik ürtikerin tedavisi için sıklıkla önerilmektedir. Topikal bariyerli tedaviler oral tedavilere kıyasla daha iyi güvenlik profilleri ile kullanılabilir. Banyoda veya suya maruz kalmadan önce su içinde yağ emülsiyonlarının ve vazelin içeren kremlerin uygulanmasının, bazı hastalarda semptomları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak fototerapi, stanozolol, omalizumab, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin etkili olduğu bildirilmiştir [101].

#### **i) Kontakt Ürtiker**

Kontakt ürtiker, eksojen bir maddeye temas ettikten sonra dakikalar içinde ürtikeryal lezyonların gelişimi ile tanımlanır. Kontakt ürtiker, immünolojik olmayan kontakt ürtiker ve immünolojik kontakt ürtiker olarak ikiye ayrılır. İmmünolojik olmayan kontakt ürtiker, ilk temasta ortaya çıkabilir ve cilde temas ettiği bölgelerle sınırlıdır. Bunun aksine immünolojik kontakt ürtiker, IgE aracılı bir reaksiyon olup ürtiker geniş bölgelere yayılabilir ve hatta sistemik semptomlara dönüşebilir. Lateks, kimyasal ürünler, ilaçlar, kozmetikler, bitkisel ve hayvansal ürünlere karşı gelişebilir [102, 103].

Tedavide hafif olgularda antihistaminikler yeterli olmaktadır, şiddetli reaksiyonlarda ise epinefrin ve sistemik steroid tedavisi gerekmektedir [103].

## 2.6. Anjiyoödem

Anjiyoödem(AÖ) ,artmış vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik nedeniyle subkutan ve submukozal dokularda gode bırakmayan ödem ile karakterizedir. En çok dil, dudak, yüz ve larinkste görülmekle birlikte, ekstremiteler, genital organlar ve gastrointestinal sistem dahil vücudun tüm bölgelerinde görülebilir. Bu süreç genellikle kendi kendini sınırlar ancak hayatı tehdit edici olabilmektedir [104].

Anjiyoödem, alerjik (IgE aracılı veya mast hücre) veya non-alerjik (bradikinin aracılı) olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Alerjik AÖ'ye ilaçlar, böcek sokması, gıdalar neden olabilmektedir. Semptomlar hızlı oluşmakta ve genellikle ürtiker ile birlikte. Non-alerjik AÖ ise herediter AÖ, edinsel AÖ, ACEİ ilişkili AÖ, psödoalerjik AÖ, idiopatik AÖ olarak sınıflandırılmaktadır [105]. Herediter AÖ, C1 inhibitör eksikliği veya fonksiyon kaybı ile ortaya çıkan, otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalık olup, ataklara ürtiker eşlik etmez [106]. Edinsel AÖ'de ise C1 inhibitöre karşı otoantikör oluşumu söz konusu olup, lenfoproliferatif ve otoimmün hastalıklarla birlikte olabilmektedir. ACEİ ilişkili AÖ, doz bağımsız olup ilk kullanımında gelişebileceği gibi, aylar veya yıllar sonra da başlayabilmektedir. Psödoalerjik AÖ, IgE aracılı olmayıp NSAİİ, kontrast maddeler ve opioidlere bağlı olarak gelişmektedir. Bazı olgularda altta yatan etiyojoloji bulunamayıp idiopatik AÖ olarak adlandırılmaktadır [107].

Tedavide ilk basamakta hava yolu, solunum ve dolaşım güvenliği sağlanmalıdır. Antihistaminikler, epinefrin ve glukokortikoidler anjiyoödemde etkili olmaktadır. Fakat herediter AÖ veya ACEİ ilişkili AÖ'de genellikle etkisizdir ve akut tedavide önerilmemektedir [104]. Herediter AÖ akut atak tedavisinde, taze donmuş plazma ve rekombinant C1 inhibitör preparatlarının kullanılması önerilmektedir. Uzun süreli profilaksiste antifibrinolitikler, anabolik steroidler ve C1 inhibitörleri kullanılmaktadır [108]. ACEİ ilişkili AÖ'den şüphelenildiğinde ilk olarak ilacın kesilmesi gerekir. Antihistaminikler ve glukokortikoidler verilebilir ancak hayatı tehdit edici anjiyoödemde genellikle etkisizdir. C1 inhibitör infüzyonu, ekallantid ve ikatibant ile tedaviye yanıt değişkenlik göstermektedir. Edinsel AÖ'de ilk olarak altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. C1 inhibitör preparatları, ekallantid ve ikatibant kullanımı anekdotal olarak bildirilmiştir. İdiopatik AÖ ise antihistaminiklere, epinefrin ve glukokortikoidlere cevap verir, ancak bazı hastalarda daha yüksek dozda antihistaminik (normal dozun dört katına kadar) gerekebilmektedir[104].

## 2.7. Tanı

Ürtikere tanısal yaklaşımda amaç ilk olarak ürtiker tip ve alt tipini saptamak ve özellikle şiddetli ve uzun süreli KSÜ'lü hastalarda altta yatan sebepleri ortaya koymaktır.

### 2.7.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Tanı için ilk yapılması gereken ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır. Anamnezde aşağıdaki sorular mutlaka sorgulanmalıdır [80].

1. Hastalığın başlama zamanı,
2. Lezyonların şekli, büyüklüğü, sıklığı, süresi ve dağılımı,
3. Anjiyoödem öyküsü,
4. Eşlik eden semptomlar (örneğin; kemik ve eklem ağrısı, ateş, karın krampları),
5. Özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsü,
6. Tetikleyici fiziksel ajanlar,
7. Gündüz, gece, hafta sonu, menstrüal siklus, stres ile atak ilişkisi,
8. Yabancı seyahat öyküsü,
9. Gıda ve ilaçlar (örneğin; NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri) ile bağlantı,
10. Önceki veya mevcut alerjiler,
11. Enfeksiyonlar, otoimmün ve iç hastalıklar, mide -bağırsak problemleri,
12. Mesleği,
13. Boş zaman etkinlikleri,
14. Önceki tedavi ve dozajı, tedaviye cevabı, süresi,
15. Önceki tanı prosedürleri ve sonuçları

Tanısal yaklaşımda ikinci adım fizik ve dermatolojik muayenedir. Anamnez ve muayene değerlendirmesi sonucunda uygun tetkikler yapılmalıdır [109].

### 2.7.2. Laboratuvar İncelemeleri:

Akut ürtikerde rutin laboratuvar testleri ve alerji testlerinin yapılması önerilmemektedir [110]. İstisna olarak duyarlanmış hastalarda ilaç ya da gıda alerjisine bağlı akut ürtiker şüphesi varsa alerji testleri, hastaların alerjene tekrar maruz kalmamalarını sağlamak için faydalı olabilmektedir [80].

Kronik ürtikerde rutin tanısal tetkik olarak tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP bakılması önerilmektedir. Öyküye dayalı olarak şüpheli ilaçlar kesilmeli, tiroid hormon ve otoantikorları, indüklenebilir ürtikerler için deri testleri, enfeksiyon odağı araştırılması (h.pilori vs.), üç hafta süre ile psödoallerjensiz diyet uygulanması, otolog serum deri testi ve lezyonel deri biyopsisi gibi ileri tanısal tetkikler yapılmalıdır [2]. KIÜ’de öncelikle alt tip belirlenmeli, hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için mutlaka tetikleyici eşik değer ölçülmelidir [80].

KSÜ’ de önerilen tanısal testler Tablo 2.4’ te gösterilmiştir.

**Tablo 2.4: KSÜ hastalarında tanısal testler**

| <b>Rutin</b>             | <b>Anamneze dayalı ileri tanısal</b><br><b>Altta yatan sebebin bulunması ve ayırıcı tanı için</b> |
|--------------------------|---|
| Tam kan sayımı           | Enfeksiyöz hastalıklar  |
| Sedim veya CRP           | H.pylori  |
| Şüpheli ilacın kesilmesi | Tip 1 Allerji   |
|                          | Fonksiyonel Otoantikorlar   |
|                          | TFT ve Tiroid antikorları   |
|                          | Fiziksel Testler  |
|                          | 3 hafta boyunca psödoallerjensiz diyet  |
|                          | Triptaz   |
|                          | Otolog serum deri testi   |
|                          | Lezyonel deri biyopsisi   |

### **2.7.3. Provokasyon Testleri:**

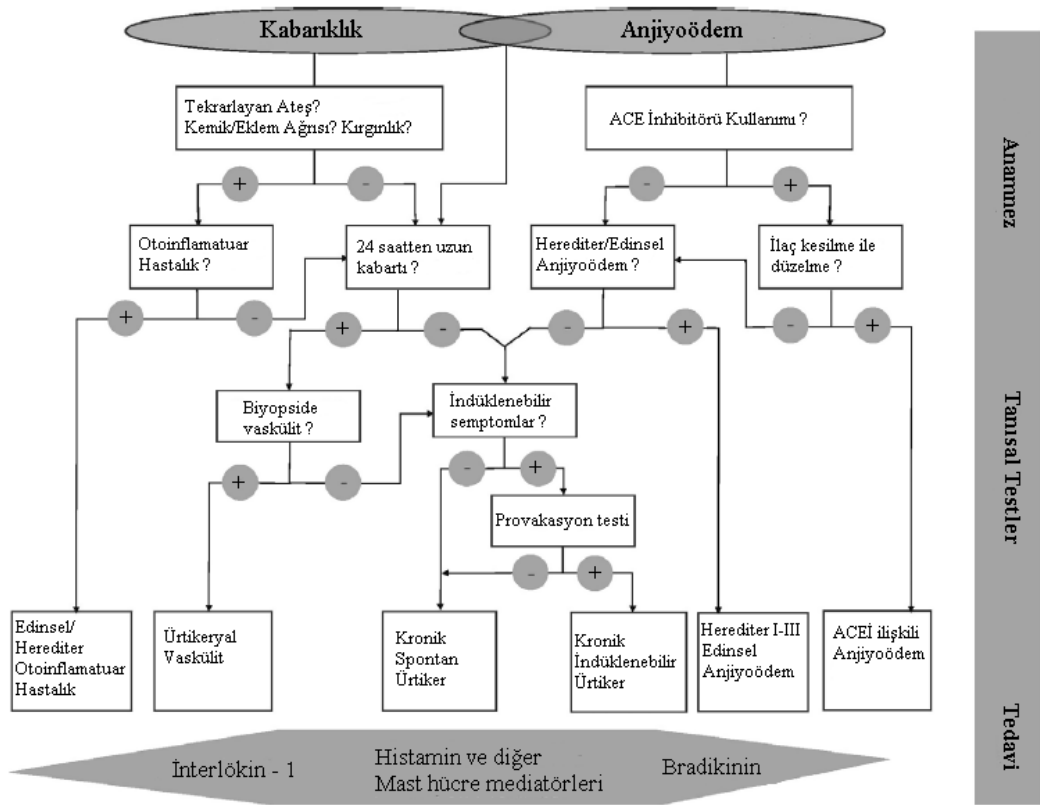
Fiziksel ürtiker tanısı için yapılan provokasyon testleri Tablo 2.3’ te gösterilmiştir.

Otolog serum deri testi (OSDT), KSÜ tanısında kullanılan intradermal bir testtir. Hastanın kendi kanı alınıp santrifüj edilerek plazma ile serum ayrılır. Hastanın bir koluna 0,5 cc’lik plazma, diğer koluna ise 0,5cc’lik serum fizyolojik intradermal olarak uygulanır. Otuz dakika sonra plazma ile oluşan ürtiker papülünün çapı serum fizyolojik ile yapılandır

1,5 mm ve üzerindeyse test pozitif kabul edilmektedir [111]. Bazofil histamin salınım aktivitesini gösteren basit bir test olan OSDT %70 duyarlılığa ve %80 özgüllüğe sahiptir. Dolaşımdaki mast ve bazofil hücre degranülasyonunu aktive eden anti-FceRI ve/veya anti-IgE otoantikörlerin varlığını gösterdiği düşünülmektedir [112]. Son yayınlarda OSDT'nin rutin uygulanması önerilmemektedir [109].

KÜ'ye tanısal yaklaşım Şekil 2.2'de gösterilmiştir[80].

**Şekil 2.2: Kronik Ürtikere Tanısal Yaklaşım**



#### 2.7.4. Ayırıcı Tanı

Ürtiker tanısı çoğu hastada kolay olmakla birlikte, bazı durumlarda dikkatli bir ayırıcı tanı gerektirebilir. Ürtikeryal plaklar hem kutanöz hem de sistemik hastalıklarda olabilmektedir (Tablo-2.5). Bu hastalıklarda ürtikerin aksine ürtikeryal plaklara vezikül, nekroz, hemoraji gibi başka cilt lezyonları eşlik edebilmekte olup, lezyonlar genellikle bilateral ve simetrik bir dağılıma sahiptir. 24 saatten uzun süre kalan lezyonlar sıklıkla hiperpigmentasyon, ekimoz bırakarak geriler. Ayrıca ateş, halsizlik ve artalji gibi sistemik semptomlar mevcut

olabilir. Bu grupta en önemli ayırıcı tanı, kutanöz tutulumu baskın olan küçük damar vaskülit, ürtikeryal vaskülitir [113].

Ürtikeryal vaskülit terimi, hafif ve sınırlı hastalıklardan hayati tehlikeye neden olan organ tutulumuna kadar geniş bir hastalık yelpazesini kapsamaktadır. Sistemik tutulum çok sayıda organı (özellikle eklemler, akciğerler, böbrekler ve gastrointestinal sistem) etkileyebilmektedir. Ürtikeryal plaklar 24 saatten uzun bir süre devam etmekte olup, kaşıntı yerine yanma daha ön plandadır ve hiperpigmentasyon bırakarak geriler. Sıklıkla idiyopatik olmakla birlikte enfeksiyonlar, ilaçlar, otoimmün bağ doku hastalıkları ve maligniteler altta yatan etiolojide yer alabilir ve araştırılmalıdır. Kompleman kaskadını aktive eden immün komplekslerin birikmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Ürtikeryal vaskülit, normokomplementemik ve hipokomplementemik olarak iki gruba ayrılmaktadır [114]. Hipokomplementemili hastalarda genellikle daha şiddetli seyretmektedir. Histopatolojisi lökositoklastik vaskülit ile benzerdir. Tanıda klinikopatolojik korelasyon önemlidir [115].

Persistan tekrarlayıcı ürtikeryal plaklar ile başvuran hastalarda ateş ve inflamatuvar belirteçlerin (C-reaktif protein, serum amiloid A, lökositoz ve negatif bağ dokusu serolojileri ) artışı gibi sistemik inflamasyon belirtileri varsa otoinflamatuvar hastalıklardan şüphelenilmelidir [114]. Yirmi yaş öncesi başlangıç, ateş, halsizlik, artralji gibi sistemik semptomların eşlik etmesi, sistemik amiloidoz gelişmesi ve histopatolojide nötrofil baskınlığının bulunması otoinflamatuvar sendromu düşündüren diğer bulgulardır [2]. Otoinflamatuvar sendromlar, en sık IL-1b yolunun aşırı aktivasyonunun neden olduğu, tekrarlayan multisistemik epizotlar ile karakterize bir grup heterojen monogenik hastalıklardır [116]. Kutanöz bulgular, ateş ve artralji/artrit en sık görülen semptomlardır. Sıklıkla, ürtikeryal plaklar eşlik etmekte, eritematöz makül ve papüller de bulunabilmektedir. Serum protein elektroforezi, altta yatan monoklonal gamopatinin ekarte edilmesi için mutlaka bakılmalıdır [114].

Tablo 2.5'te ürtikeri, ürtikeryal lezyonlarla başvuran kutanöz ve sistemik hastalıklardan ayırt edici temel özellikler belirtilmiştir. Ürtikerin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar da Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

**Tablo 2.5: Ürtikeri, ürtikeryal lezyonları olan kutanöz hastalıklardan ayırt eden esas özellikler**

| <b>Tipik ürtikariyal plaklar</b>            | <b>Atipik ürtikeryal plaklar</b>  |
|---|---|
| Eritematöz ödematöz lezyonlar               | İnfiltrate plaklar  |
| Geçici (<24-36 saat)                        | Persistan (> 24-36 saat)  |
| Asimetrik dağılım                           | Simetrik dağılım  |
| Gerilerken hipo/hiperpigmentasyon bırakmaz. | Gerilerken hipo/hiperpigmentasyon bırakır.  |
| Diğer elementer lezyonlar eşlik etmez.      | Diğer elementer lezyonlar eşlik edebilir. ( papül, vezikül, purpura, skuam, krut..) |
| Pruritik                                    | Pruritik  |
| Genellikle anjiyoödem eşlik eder.           | Anjiyoödem eşlik etmez.   |

**Tablo 2.6: Ürtikerin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar**

| <b>Kütanöz Hastalıklar</b>  | <b>Sistemik Hastalıklar</b>  |   |   |
|---|--|---|---|
| <b>Sık Olanlar</b>  | <b>Vaskülitler ve İmmünolojik Hastalıklar</b>  | <b>Otoinflamatuvar Sendromlar</b>   |   |
| Ürtikeryal dermatit   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ürtikeryal vaskülit</li> <li>• Sistemik lupus eritematozus</li> <li>• Sjögren sendromu</li> <li>• Dermatomiyozit</li> <li>• Miks Bağ Doku Hastalığı</li> <li>• Juvenil Romatoid Artrit</li> <li>• Churg Strauss Sendromu</li> <li>• Wegener Granülomatozu</li> </ul>  | <p>Hereditör periodik Ateş Sendromları</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ailesel akdeniz ateşi (FMF)</li> <li>• Tümör nekroz faktörü (TNF) ilişkili periyodik ateş</li> <li>• Hiperimmünglobulin-D Sendromu</li> </ul>                 |   |
| Kontakt dermatit  |  |   |   |
| Böcek ısırığı   |  |   |   |
| Egzantematöz ilaç erüpsiyonu  |  |   |   |
| Mastositoz  |  |   |   |
| OtoimmünBüllöz Hastalıklar  |  |   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subepidermal büllöz pemfigoid, gestasyonel pemfigoid, lineer IgA dermatozu, akkiz epidermolizis büllözave dermatitis herpetiformis</li> <li>• İntraepidermal Pemfigus Herpetiformis</li> </ul> | <b>Hematolojik Hastalıklar</b>   | <p>Kriyopirin ilişkili Periyodik Sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu</li> <li>• Muckle–Wells Sendromu</li> <li>• Kronik İnfantil Nörolojik KütanözArtiküler sendrom (CINCA)</li> </ul> |   |
| Gebeliğin pruritik ürtikeryal papül ve plakları   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-Hodgkin Lenfoma (B hücreli)</li> <li>• Waldenström Makroglobülinemisi</li> <li>• Schnitzler Sendromu</li> <li>• Anlamı belirlenemeyen monoklonal gamopati</li> <li>• Kriyoglobülinemi</li> <li>• Hipereozinofilik Sendromlar</li> <li>• Gleich sendromu (eozinofiliyle birlikte epizodik anjiyoödem)</li> <li>• Polisitemia Vera</li> </ul> |   |   |
| Ürtikeryal vaskülit   |  |   | <p>Diğerleri</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne (PAPA) sendromu</li> <li>• Kronik rekürren multifokal osteomyelit ve Majeed sendromu</li> </ul> |
| <b>Nadir Olanlar</b>  |  |   |   |
| Otoimmün progesteron/östrojen dermatiti   |  |   |   |
| İnterstitiyel granülomatöz dermatit   |  |   |   |
| Eozinofilik Selülit   |  |   |   |
| Nötrofilik ekrin hidradenit   |  |   |   |
| Ürtiker benzeri foliküler müsinöz   |  |   |   |

## 2.8.Histopatoloji

Histopatolojik bulgular kronikliğe ve ürtiker alt tipine bağlı olarak değişebilir. Çoğu vakada klinik olarak teşhis edilmesi kolay olmakla birlikte, şüpheli olgularda biyopsi alınması önerilmektedir. Ürtiker biyopsi örneklerinde ortak özellik, dermal ödem ve postkapiller venülleri çevreleyen nötrofil, eozinofil, makrofaj ve lenfositleri içeren karışık bir hücresel perivasküler infiltrat varlığıdır [117]. AÜ'de baskın hücre nötrofilken, gecikmiş basınç ürtikerinde eozinofillerdir. Farklı ürtiker tiplerinde belirgin patolojik unsurlar tanımlanabilse de; bu unsurların bireysel lezyonlardaki değişkenliği, tek bir tanı aracı olarak kullanılmalarını önlemektedir [118].

Ürtikeryal lezyonlarda inflamatuvar infiltratın önemi konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Bazı yazarlar eozinofilden zengin inflamatuvar infiltrat ile yüksek klinik şiddet skorları arasında korelasyon bulmuşken, bazıları aynı ilişkiyi nötrofilden zengin infiltrat ile saptamışlardır [119, 120]. Ayrıca iki farklı ürtiker histopatolojisi tanımlanmış olup; birincisi infiltratın perivasküler bölgede yoğunlaştığı lenfositten baskın tip, ikincisi ise tutulumun interstisyel bölgede olduğu nötrofilden baskın tiptir. Bu iki paternin farklı patogeneze veya terapötik etkileri olup olmadığını anlamak için ilave çalışmalara gereksinim duyulmaktadır[117]. Martins ve ark. yaptıkları çalışmada, inflamatuvar infiltratta nötrofillerin eozinofillerden üç kat daha fazla yer aldığını bildirmişlerdir [5]. Cugno ve ark. ise ürtiker başlangıcından on iki saat sonra alınan biyopside yüksek miktarda eozinofil bulmuşlar ve baskın bir eozinofilik infiltrat ile karakterize olan geç faz ürtikere benzer olduğunu düşünmüşlerdir [69]. Yapılan başka bir çalışmada ise KÜ'lü hastalarda ürtiker oluşumundan itibaren dört saatten kısa sürede eozinofil birikiminin olduğu, ancak eozinofil sayısının on iki saat sonra arttığı gözlemlenmiştir [121]. Son zamanlarda ürtiker patogenezinde koagülasyon kaskadı ve bu yolakta yer alan doku faktörü üzerinde durulmaktadır. KÜ'lü hastalarda doku faktörünün eozinofiller tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir. Eozinofiller, doku faktörünü depolamakta ve aktivasyon sırasında hızlıca hücre zarına transfer etmektedirler. Doku faktörü, eozinofillerin erken transendotelial göçünü kolaylaştırdığından periferik eozinofili görülmeyebilir [69].

## 2.9. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddeti

Güncel kılavuzlar, KSÜ' de hastalık aktivitesinin basit bir skora sistemi olan ÜAS7 ile değerlendirilmesini önermektedir. Bu skora sistemi hasta tarafından ardışık yedi gün süresince doldurulan, kaşıntı şiddeti ve kabarıklık sayısı parametrelerine göre puanlama esasına dayanmaktadır. Toplamda 0-42 arasında bir puan elde edilir (Tablo 2,7). ÜAS7 skorunun  $\leq 6$  olması iyi kontrollü, 7-15 arasında olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilmektedir. ÜAS'ın dezavantajı KIÜ ve anjiyoödemini değerlendirememesidir. Hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtını belirlemek için rutin olarak kullanılması önerilmektedir [2, 80]. Ürtiker belirtilerinin değişkenliği nedeniyle ÜAS7'nin, hastalığın şiddetini değerlendirmede daha uygun olacağı düşünülmektedir [122].

Son zamanlarda hastalık kontrolünü değerlendirmek için retrospektif olarak değerlendirilen ve dört sorudan oluşan Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) geliştirilmiştir (Tablo 2.8). Bu dört soru ile dört hafta boyunca hastalığın belirti ve semptomlarının kontrolü, yaşam kalitesine etkisi, tedavinin etkinliği ve genel hastalık kontrolü değerlendirilir. Her bir soru 0-4 arasında puanlanarak, toplamda 0-16 arasında bir puan elde edilir. 12 üzerindeki skorlar iyi kontrollü hastalığı, 16 puan ise tam kontrollü hastalığı göstermektedir. Basit ve hızlı değerlendirilen ÜKT ile tüm KÜ formları değerlendirilmektedir. ÜKT skorlarının hem ÜAS7 ile hem de Kronik Ürtiker Yaşam Kalite Anketi skorları ile iyi korele olduğu bulunmuştur [123, 124].

**Tablo 2.7: Ürtiker Aktivite Skoru[2]**

| Skor | Kabarıklık           | Skor | Kaşıntı  |
|------|----------------------|------|--|
| 0    | Yok                  | 0    | Yok  |
| 1    | Hafif (<20/24 saat)  | 1    | Hafif (var ama rahatsız edici değil)                             |
| 2    | Orta (30-50/24 saat) | 2    | Orta (rahatsız edici ama günlük aktivite ya da uykuyu bozmuyor)  |
| 3    | Şiddetli             | 3    | Şiddetli (şiddetli kaşıntı, günlük aktivite veya uykuyu bozuyor) |

ÜAS7: Yedi günlük ürtiker aktivite skoru; toplamı (minimum 0 – maksimum 42)  
ÜAS 7 skorunun  $\leq 6$  olması iyi kontrollü, 7-15 arası olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilir.

**Tablo 2.8: Ürtiker Kontrol Testi [123]**

|  |
|--|
| 1. Son 4 haftada ürtiker fiziksel semptomlarından (kaşınma, kabarma ve/veya şişme) ne kadar rahatsız oldunuz?<br><input type="radio"/> Çok fazla <input type="radio"/> Fazla <input type="radio"/> Orta <input type="radio"/> Az <input type="radio"/> Hiç değil |
| 2. Son 4 haftada ürtikerden hayat kaliteniz ne kadar etkilendi?<br><input type="radio"/> Çok fazla <input type="radio"/> Fazla <input type="radio"/> Orta <input type="radio"/> Az <input type="radio"/> Hiç değil   |
| 3. Son 4 haftada tedaviniz ürtiker semptomlarınızı kontrol altına almada ne sıklıkta yetersiz kaldı?<br><input type="radio"/> Çok sık <input type="radio"/> Sık sık <input type="radio"/> Bazen <input type="radio"/> Nadiren <input type="radio"/> Hiçbir zaman |
| 4. Genel olarak son 4 haftada ürtikeriniz ne kadar kontrol altındaydı?<br><input type="radio"/> Hiç değil <input type="radio"/> Biraz <input type="radio"/> Orta <input type="radio"/> İyi <input type="radio"/> Çok iyi   |

Kronik spontan ürtikerin, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. Bu sebeple Baiardini ve ark. tarafından Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (KÜYKA) geliştirilmiştir. Bu anket; fonksiyonlar (iş, sosyal ilişkiler, fiziksel aktiviteler, spor, boş zaman, ilaç yan etkileri), uyku (uyku, uyanma, uykuya dalma, yorgunluk), kaşıntı/utanma (ürtikere bağlı belirtilerden rahatsızlık, pruritus, kabarıklıklar, halk içinde utanma), mental durum (konsantrasyon, sinirlilik, kötü duygu durum), şişlik/yemek (gözlerde şişlik, dudaklarda şişlik, yemek yeme, yiyecek seçiminde kısıtlanma) ve görünüşte kısıtlanma (kıyafet seçiminde kısıtlanma, kozmetik kullanımı) olmak üzere altı skaladan meydana gelmektedir [125].

2016 Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu, hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesinde KÜYKA, hastalık şiddetinin belirlenmesinde ÜAS7, hastalığın kontrol altına alınıp alınmadığının değerlendirilmesinde ÜKT'nin kullanılmasını önermektedir [2].

## 2.10. Tedavi

Kronik ürtiker tedavisinde temel yaklaşımlar, altta yatan nedenlerin belirlenmesini ve ortadan kaldırılmasını, alevlendirici faktörlerden kaçınılmasını, tolerans indüksiyonunu, mast hücrelerinden mediatör salınımını ve mediatörlerin etkilerini önlemek için farmakolojik tedavi kullanımını kapsamaktadır[80].

### 2.10.1. Tetikleyici Faktörlerin Eliminasyonu

Kronik ürtikerde altta yatan neden genellikle saptanamamaktadır. Tetikleyici faktörün, çift kör provakasyon testi ile kanıtlanması gerekmektedir. Fakat ürtikerde remisyon her zaman görülebildiğinden, şüpheli tetikleyicinin eliminasyonu ile remisyon koinsidental olarak meydana gelebilir [80]. KÜ hastaları, hastalığın alevlenmesini indükleyebilecek etkenlere dikkat etmelidir. Genel olarak vazodilatasyona neden olan tüm koşullardan (örneğin; alkollü içecekler, aşırı ortam sıcaklığı, dar giysiler, sıcak banyolar veya duşlar ve baharatlı yiyecekler) kaçınılmalıdır.

**İlaçlar:** KÜ hastalarının %15'inde aspirin veya başka siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibitörleri (örneğin; diklofenak, propiyonik asit türevleri, indometazin, oksikamlar) aldıktan sonra hastalıklarında alevlenme görülür. Bu nedenle, hastalara parasematol, etorikoksib veya tramadol gibi COX-1 üzerinde az miktarda veya hiç aktivite göstermeyen analjezik veya antiinflamatuvar ilaçlar kullanmaları önerilmelidir [126].

**Gıdalar:** IgE aracılı gıda alerjisi, nadiren KSÜ'nün altında yatan nedendir. Tanımlanırsa, spesifik gıda alerjenlerinin eliminasyonu ile 24 saatten daha kısa sürede remisyon olmaktadır. Bazı KSÜ hastalarında ise doğal olarak oluşan gıda bileşenlerine ve bazı gıda katkı maddelerine karşı psödoalerjik reaksiyonlar (IgE aracılı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları) gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda psödoalerjiden fakir diyet uygulanması ile medikasyon ihtiyacı azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı bulunmuştur [127, 128]. Histaminden fakir diyet sonrası da ürtiker şiddetinde ve plazma histamin seviyelerinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır [129]. Ancak bu diyetlerin çift kör kontrollü diyet çalışmaları eksik olup, yararına yönelik kanıt düzeyi düşüktür. Bu nedenle rutin olarak uygulanması önerilmemektedir [130].

**Fiziksel uyarılar:** Fiziksel ürtikerlerde tetikleyici fiziksel uyaranlardan uzak durulması önerilmektedir. Bu sebeple hastaya tetikleyicinin fiziksel özellikleri ve tetikleyiciye maruziyeti azaltmaya yönelik kapsamlı bilgi verilmelidir.

**Enfeksiyöz ajanların eradikasyonu ve inflamatuvar süreçlerin tedavisi:** KSÜ' nün çeşitli inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalıklarla ilişkili olabildiği bilinmektedir. Altta yatan enfeksiyöz (H. Piloni, solunum yolu enfeksiyonları, bağırsak paraziti vs.) veya inflamatuvar hastalık (gastrit, özafajit, kolesistit) saptandığında tedavi edilmelidir [80].

**Fiziksel ve emosyonel stresin azaltılması:** Aşırı yorgunluk ve emosyonel stres ile semptomlarda alevlenme olabilmektedir. Psikolojik destekten bazı hastalar fayda görebilmektedir [2].

### 2.10.2. Tolerans İndüksiyonu

Soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtiker ve solar ürtiker gibi ürtikerin bazı alt tiplerinde desensitizasyon faydalı olabilmektedir [79].

### 2.10.3. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin temel prensiplerinde, semptomların tamamen giderilmesi ve mümkün olduğunca az medikasyon kullanılması yer almaktadır.

#### a) Antihistaminikler

Antihistaminikler 1950'lerden itibaren ürtiker tedavisinde yer almaktadır. Tedavide asıl amaç mast hücrelerinden salınan histamin, PAF ve diğer mediyatörlerin hedef organlar üzerindeki etkisini azaltmaktır. Histamin, endotel hücreleri ve duysal sinirlerde yer alan H1 reseptörleri üzerinden etki ederek ürtiker semptomlarına neden olmaktadır. Bu nedenle H1 antihistaminikler tedavinin başlıca ilaçlarını oluşturmaktadır. Birinci kuşak antihistaminiklerin, antikolinerjik etkilerinin, merkezi sinir sistemi üzerinde sedatif etkilerinin olduğu ve merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlarla ve alkolle etkileşime girdiği bilinmektedir. Bu yan etkileri, kan-beyin bariyerini geçmesi ve merkezi sinir sistemindeki H1 reseptörleri ile etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Olası ciddi yan etkileri nedeni ile bu sedatif antihistaminiklerin ilk basamak olarak kullanılmaması önerilmektedir [80, 131].

1980'lerde lipofilitesi az olması nedeniyle kan-beyin bariyerinden sınırlı geçen, minimal veya sedatif olmayan ikinci kuşak H1 antihistaminikler bulunmuştur. Bu ilaçlar H1 reseptörü için oldukça seçici olup, antikolinerjik etkileri yoktur [132]. Etkileri 24 saat devam etmektedir. Levosetirizin, setirizin, desloratadin, loratadin, rupatadin, bilastin ve

feksofenadinin ¼rtikerdeki etkinliği ve g¼venilirlięi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. İyi g¼venlik profillerinden dolayı ¼rtiker için ilk basamak semptomatik tedavi olarak d¼ř¼n¼lmelidir. Bununla birlikte, ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin etkinliğini ve g¼venlięini karşılaştıran klinik çalışmalar yeterli olmayıp, en etkili antihistaminik bulunamamıştır [2]. (Tablo-2.9)

G¼ncel kılavuzlarda standart dozda ikinci kuşak antihistaminik başlanması, semptomlar devam ediyorsa standart dozun d¼rt katına arttırılması ¼nerilmektedir. Semptomlar kontrol edilemiyorsa son kullanılan dozda başka bir antihistaminik ilaca geçilmelidir. Antihistaminiklerin sadece ihtiyaç olduklarında değil, s¼rekli kullanımı tavsiye edilmektedir [2, 80].

Gebelerde ve pediatriye kullanılan antihistaminik ilaçlar Tablo-2.10 ve Tablo-2.11'de g¼sterilmiřtir.

**Tablo 2.9: H1 Antihistaminiklerin kimyasal ve fonksiyonel sınıflaması**

| Kimyasal Sınıf | Fonksiyonel Sınıf   |  |
|----------------|---|--|
|                | 1.Jenerasyon  | 2.Jenerasyon   |
| Alkilamin      | Bromfeniramin, klorfeniramin,dimetinden, feniramin, triprolidin                       | Akrivastin   |
| Piperazin      | Buklizin, siklizin, hidroksizin, meklizin, oksatomid                                  | Setirizin,<br>Levosetirizin  |
| Piperidin      | Azatadin, siproheptadin, difenilpiralin, ketotifen                                    | Astemizol<br>Bepotastin<br>Bilastin<br>Desloratadin<br>Ebastin<br>Feksofenadin<br>Loratadin<br>Mizolastin<br>Rupatadin<br>Terfenadin |
| Etanolamin     | Karbinoksamin, klemastin, dimenhidrinat, difenilhidramin, doksilamin, feniltoloksamin |  |
| Etilendiamin   | Antazolin, pirilamin, tripelenamin  |  |
| Fenotiyazin    | Metidilazin, prometazin, mekuitazin   |  |
| Diğerleri      | Doksepin  | Azelastin,<br>Emedastin,<br>Epinastin  |

**Tablo 2.10: Pediatrikte kullanılan H1- Antihistaminikler**

| <b>1.Kuşak Antihistaminikler</b> | <b>Doz</b>  |
|----------------------------------|---|
| Hidroksizin                      | 2-4 mg/kg/gün, 2-4 kez  |
| Difenhidramin                    | 5 mg/kg/gün, 2-4 kez  |
| Klorfeniramin                    | 0,35 mg/kg/gün, 2 kez   |
| Klemastin                        | 0,5 ml/kg/gün   |
| Siproheptadin                    | 0,125 mg/kg/gün   |
| <b>2.Kuşak Antihistaminikler</b> | <b>Doz</b>  |
| Setirizin                        | 2-12 yaş: 5 mg/gün<br>>12 yaş: 10 mg/gün  |
| Levosetirizin                    | 2-6 yaş: 2 x 1,25 mg/gün<br>>6 yaş: 5 mg/gün  |
| Loratadin                        | 2-12 yaş: 5 mg/gün<br>>12 yaş: 10 mg/gün  |
| Desloratadin                     | 6-11 ay: 1 mg/gün<br>1-5 yaş: 1,25 mg/gün<br>6-11 yaş: 2,5 mg/gün<br>>12 yaş: 5mg/gün |
| Ketotifen                        | 0,05 mg/kg/gün  |
| Feksofenadin                     | 6 ay-2 yaş: 2x15 mg/gün<br>2-11 yaş: 2x30 mg/gün<br>>12 yaş: 120-180 mg/gün           |
| Rupatadin                        | >12 yaş: 10 mg/gün  |
| Ebastin                          | 2-12 yaş 5 mg/gün<br>>12 yaş 10 mg/gün  |

**Tablo 2.11: Gebelikte antihistaminik ilaçların FDA kategorisi**

| 1.Kuşak Antihistaminikler |                | 2. Kuşak Antihistaminikler |                |
|---------------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| Örnek                     | FDA Kategorisi | Örnek                      | FDA Kategorisi |
| Bromfeniramin             | C              | Setirizin                  | B              |
| Klorfeniramin             | B              | Levosetirizin              | B              |
| Difenhidramin             | B              | Loratadin                  | B              |
| Tripelenamin              | C              | Desloratadin               | C              |
| Prometazin                | C              | Azelastin                  | C              |
| Metdilazin                | C              | Rupatadin                  | C              |
| Hidroksizin               | C              | Feksofenadin               | C              |
| Azatadin                  | B              | Terfenadin                 | C              |
| Siproheptadin             | B              | Astemizol                  | C              |

***b) Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA)***

Sisteinil lökotrien reseptör antagonistleri hafif-orta şiddette astım ve rinit tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Lökotrien reseptör antagonistleri olan montelukast ve zafirlukastın KÜ’de de etkili olduğu anektodal raporlarda bildirilmiştir. Genellikle H1 antihistaminiklerle kombine kullanılmakta olup, bazı çalışmalarda OSDT pozitif hastalarda, aspirin ya da gıda katkı maddelerine karşı intoleransı olan KÜ’lü hastalarda daha etkili olduğu gösterilmiştir. Monoterapi olarak kullanıldığında etkisi bilinmemektedir [126, 133]. İyi güvenlik profilleri ve yan etkilerinin düşük olması nedeniyle; antihistaminiklere yanıtız KSÜ’de, soğuk ürtikeri, solar ürtiker, geç basınç ürtikeri ve dermografik ürtikerde ikinci kuşak antihistaminiklerle kombine kullanılması önerilmektedir [2].

### **c) Siklosporin**

Siklosporin, Th lenfosit yanıtını ve T lenfosit bağımlı olan B lenfositlerinden antikor oluşumunu azaltarak hücre aracılı immüniteyi inhibe eder. Aynı zamanda, bazofillerden ve deri mast hücrelerinden anti-IgE aracılı histamin salınımı üzerinde *in vitro* inhibe edici etkileri bulunmaktadır [134]. Efektif doz 3-5 mg/kg/gün aralığında olup 3-6 ay süresince verilmesi önerilmektedir. Bu süre zarfında kan basıncı, böbrek fonksiyonu ve karaciğer fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir [126]. Siklosporin, yan etki insidansının yüksekliği nedeniyle omalizumab ve antihistaminik tedavilerine dirençli, şiddetli KÜ'lü hastalarda önerilmektedir [80].

Di Leo ve ark. 110 KSÜ'lü hastada siklosporinin farklı dozaj rejimlerindeki etkinliğini, hastaları dozlara göre üç gruba ayırarak değerlendirmişler: (A) 1-1.5 mg/kg/gün, (B) 1.6-2 mg/kg/gün ve (C) 2.1-3 mg/kg/gün. 24 haftalık tedaviden sonra; A, B ve C gruplarındaki cevap verenlerin yüzdesi sırasıyla 63, 76 ve 85 idi. A, B ve C grupları için tam rezolüsyon oranları sırasıyla %28, %37,5 ve %45 bulunmuştur. Bununla birlikte, C grubunun %13,2'sinde artmış serum kreatinin saptanmıştır [135]. Savic ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada, omalizumab ile tedavi edilen KSÜ'lü hastaların (%42), siklosporin ile tedavi edilenlere kıyasla (% 17), hastalığın tam rezolüsyon oranlarının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada omalizumab ile tedavi edilen hastaların %79'unda ve siklosporin ile tedavi edilen hastaların %41'inde Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi puanlarında en az %75'lik bir iyileşme olduğunu bildirmişlerdir [136]. 2018'de yapılan bir metaanalizde siklosporinin düşük doz ve orta dozlarda etkili olduğu, yan etkilerinin doz bağımlı olduğu ve orta doz ile tedavi edilen hastaların yarısından fazlasında ortaya çıktığı saptanmıştır. KSÜ için uygun dozajın 1 ila 5 mg/kg/gün arasında değişebileceği ve birçok hasta için 3 mg/kg/gün siklosporinin yeterli bir başlangıç dozu olduğu savunulmuştur [137].

### **d) Omalizumab**

Omalizumab, IgE'yi yüksek afinite ile bağlayan ve alerjik hastalıkların tedavisi için geliştirilen rekombinant humanize IgG1 monoklonal antikorudur. IgE ve FcεRI aracılı mast hücre ve bazofil aktivasyonunu azalttığı düşünülmektedir [138]. Rehberler yüksek doz antihistaminiklere rağmen semptomları devam eden hastalarda üçüncü basamak tedavi olarak önermektedir. Dört haftada bir 300 mg subkutan uygulama önerilmektedir. Tedavi

öncesi ve tedavi sırasında laboratuvar tetkiklerine bakılması gerekmemektedir. Sadece KSÜ’de değil, KIÜ formlarında da etkili bulunmuştur [2].

2018’de yapılan bir derlemede doz ayarlamalarıyla ilgili olarak, hastalarının neredeyse üçte birinin ayda 150 mg’ye yanıt verdiğini ve ayda 300 mg’ye yanıt vermeyenlerin bazılarının her iki haftada bir 150 mg ile cevap alınabildiği, diğerlerinin ise her ay 450-600 mg'ye ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir. Ayrıca, etkinliğin, ara verme ve yeniden tedavide değişmediği bildirilmiştir [139]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise 300 mg ile yanıt alınamayan hastalarda doz artırımından önce iki haftada bir 150 mg verilmesi önerilmektedir [140]. Biyobelirteç olarak ise, başlangıçtaki ve dört haftalık tedaviden sonra toplam serum IgE'nin oranının kullanılabilceği, toplam serum IgE’sinde iki kat artışın yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [141, 142]. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise 100 UI/mL üzerindeki bazal IgE değerlerinin, omalizumab tedavisinin kesilmesinden sonra, daha hızlı bir nüks oranı ile korele olduğu bulunmuştur [143].

#### ***e) Sistemik steroidler ve diğer tedaviler***

KSÜ’nün akut alevlenmeleri için maksimum on gün olacak şekilde sistemik kortikosteroid tedavisi önerilmektedir [2, 80]. Yan etkileri sebebiyle uzun kullanımdan kaçınılması ve 20–50 mg/gün doz aralığında verilmesi önerilmektedir [109]. Anjiyooödemde de 40-60 mg/gün dozunda kısa süreli ve tedrici olarak azaltılan dozlarda kullanılmaktadır[144]

Azatiyoprin, öncelikle organ nakli alıcılarında kullanılan pürin analogu olan sitostatik bir ilaçtır. Azatiyoprin, atopik dermatit ve ürtikeryal vaskülit dâhil olmak üzere çeşitli deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ghoshal ve arkadaşları, azatiyoprin ile tedavi edilen 26 KÜ’lü hastada hastalık şiddetinde anlamlı düşüş saptamışlardır [145].

Klorokin ve türevleri, temel olarak sıtma ve romatoid hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olup, histamin cevabında antagonistik özellikleri nedeniyle, kronik ürtikerde potansiyel tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Reeves ve arkadaşları, yaptıkları randomize kontrollü çalışmada tedavi grubundaki tüm hastalarda, yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme saptamış fakat ilaç gereksinimlerinde veya hastalıklara özgü ürtiker skorlarında belirgin bir iyileşme görmemişlerdir [146].

Antiinflamatuvar ve immünmodülatör bir ajan olan dapson, KSÜ dâhil olmak üzere birçok dermatolojik durumu tedavi etmek için kullanılmaktadır. Dapsonun KSÜ'deki etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, prostaglandin ve lökotrien aktivitesini inhibe ederek, nötrofil adezyonunu engelleyerek ve nötrofil lizozomal enzimlerinin, salınımını ya da fonksiyonlarını etkileyerek etki ettiği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada dapson tedavisi alan 79 KSÜ hastasından 62'sinde (%78) iyileşme, 29'unda (%37) tam bir yanıt, 10'unda (%13) ise remisyon gözlenmiş olup, refrakter KSÜ'lü hastalarda etkili ve iyi tolere edilen ikinci basamak bir tedavi olarak önerilmiştir [147].

İntravenöz immünoglobulin G (IVIG)' in, etki şekli tam olarak bilinmemekle birlikte, muhtemelen retiküloendotelyal hücrelerde IgG'nin Fc kısmını bloke ederek ve doğrudan B ve /veya T hücresi fonksiyonunu inhibe ederek; kompleman aracılı hasarı önlediği, sitokin üretimini modüle ettiği ve dolaşımdaki otoantikörleri nötralize ettiği düşünülmektedir. Kronik ürtiker tedavisinde de kullanımı yaygın olarak bildirilmiştir. Mitzel-Kaoukhov ve diğerleri, diğer tedavilere dirençli KSÜ'lü altı hastaya yüksek doz IVIG (her 4-6 haftada bir 2g/kg) vermişlerdir. Altı hastadan dördü, 2-4 döngüden sonra tamamen remisyona girmiş ve semptomlarda ilk tedaviden sonra büyük ölçüde azalma saptamışlardır [148]. Pereira ve arkadaşları, 29 hastaya düşük doz IVIG (4 haftada bir 150 mg/kg) vermiş ve 19 hastada semptomların tamamen düzeldiğini göstermiştir [149].

Ürtikerde metotreksatın etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir; ancak bu etkinin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünmodülatör özellikleri nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Literatürde metotreksat ile tedavi edilen yedi farklı KÜ çalışmasında toplam 44 olgu bildirilmiştir. Tedaviye verilen yanıt olumlu olup, sadece üç hastada etki saptanmamıştır [150]. 14 KSÜ'lü hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, üç ay boyunca haftada 15 mg metotreksat verilmiştir. Bu çalışmada H1 antihistaminiklerine göre herhangi bir ek fayda saptanmamış olup, etkisini değerlendirmek için daha uzun süreli takip önerilmiştir [151].

Mikofenolat mofetil, lenfositlerde DNA sentezini inhibe eden bir anti-metabolit olup, aynı zamanda lökosit migrasyonunu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da etkilemektedir. Zimmerman ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada, 19 hastanın 17'sinde düzelme ve 10'unda tam yanıt saptamışlardır [152].

Plazmaferez otoimmün hastalıkların tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Filtrasyon ile IgG ve IgE gibi orta ila büyük moleküler maddeler dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. Bu nedenle refrakter KÜ için etkili bir tedavi olabileceği düşünülmektedir. Yayınlanan vakalarda ağırlıklı olarak tedavinin olumlu sonuçları bildirilmesine rağmen, kontrollü çalışmaların az sayıda hastayı kapsaması, plazmaferez kullanımını için olası kanıt düzeyini sınırlamaktadır [153].

Sülfasalazin, romatoid artrit tedavisinde sıklıkla kullanılan antibakteriyel bir ilaçtır. İlacın etkileri kronik ürtikerde altı çalışmada toplam 72 hastada araştırılmıştır. Tedavi sırasında tam yanıt alınan 26 hasta rapor edilmiştir. Bununla birlikte, 11 hastada etki saptanmamış, bir hastada semptomların kötüleştiği görülmüştür [153].

Traneksamik asit, hemorajiye karşı profilaksi olarak kullanılan bir antifibrinolitik ilaçtır. Hastalık alevlenmelerinde trombin oluşumunu gösteren plazma belirteçlerinin artışı, fibrinoliz ve inflamasyon varlığı saptanması, traneksamik asitin KSÜ tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmüştür. Asero ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, sekiz hastanın beşinde nadoparin ve traneksamik asit kombinasyonu ile semptomlarda belirgin düzelme gözlenmiştir [154].

Fototerapinin KÜ tedavisinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Engin ve ark. yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 48 hastaya dar-band UVB ve levosetrisin, kontrol grubunda yer alan 33 hastaya ise sadece levosetrisin vermişlerdir. Her iki grup ÜAS ve görsel analog skor kullanılarak değerlendirilmiş ve tedavi grubunda, kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bir ÜAS saptanmıştır [155].

Rituksimab, CD20 yüzey B hücre reseptörüne bağlanan ve B hücrelerinin azalmasına neden olan kimerik bir monoklonal antikordur. KSÜ'de FcεRII reseptörüne karşı IgG tipi antikolar olması nedeniyle rituksimabın etkili olabileceği düşünülmektedir. Yayınlanan bir olgu sunumunda, şiddetli KSÜ ve antisentetaz sendromu olan bir hastaya hidroksiklorokin, mikofenolatmofetil, azatiyoprin, IVIG, takrolimus, omalizumab tedavileri verilmiş, fakat yanıt alınamamıştır. Antisentetaz sendromunda relaps nedeniyle verilen rituksimab tedavisi sonrası sekiz ay boyunca semptomlarda düzelme gözlenmiştir [156].

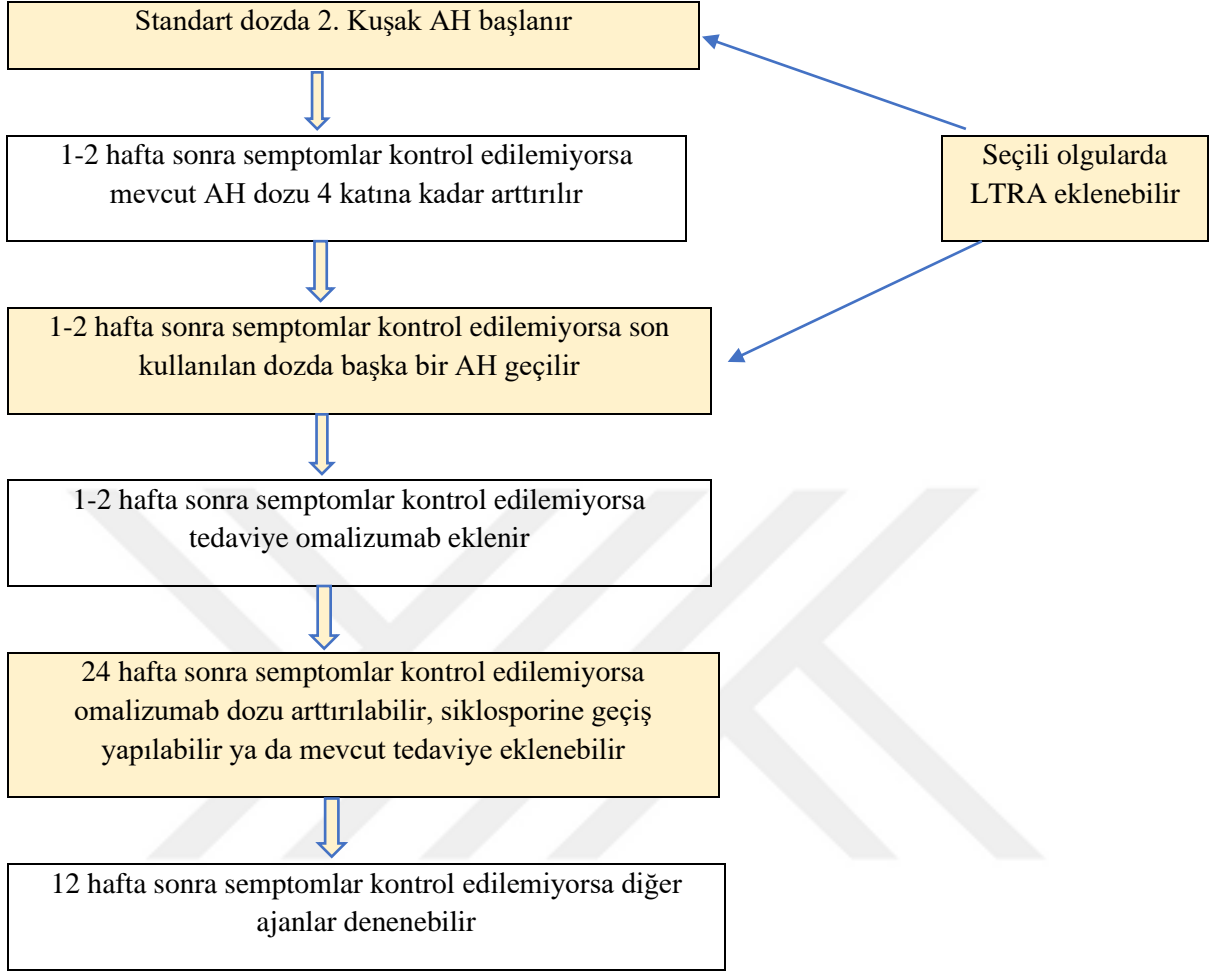
Bazı preklinik araştırmalar kronik ürtikerli hastalarda TNF- $\alpha$ 'nın yükseldiğini göstermiştir. Yayınlanan bir olgu sunumunda, psöriazisve gecikmiş basınç ürtikeri olan bir hastada etanersept ile tedaviden sonra ürtikeryal plaklarda azalma saptanmıştır [157]. Diğer bir çalışmada ise, çoklu tedavilere cevap vermeyen, şiddetli KSÜ'lü altı hastadan dördü etancercept, biri adalimumab ve diğerini infliksimab ile tedavi edilmiş ve semptomlarda azalma gözlenmiştir [158].

Önceki rehberde önerilen H2 antagonistleri ve dapson, güncel rehberlerde düşük kanıt düzeyleri nedeniyle önerilmemektedir. Fakat sağlık hizmetleri gelişmemiş olan ülkelerde kullanılabileceği vurgulanmıştır. Sülfasalazin, metotreksat, kolşisin, interferon, plazmaferez, hidroksiklorokin, azaotiyoprin ve mikofenolat mofetilin kanıt düzeyleri düşük bulunmuştur [80]. TNF alfa blokerleri ve intravenöz immunglobulinlerin dirençli olgularda son seçenek olarak, uzman merkezlerde kullanılması önerilmektedir [148, 159]. KSÜ ve semptomatik dermografizmin tedavisi için antihistaminik tedavisine bir ila üç ay süreyle fototerapi tedavisi eklenebileceği belirtilmiştir. Antikoagölan tedavinin D-dimer seviyeleri yüksek olan hastalarda faydalı olabileceği bildirilmiştir [80].

*European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN), European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO) 2018 rehberine göre, ilk basamak tedavide ikinci kuşak antihistaminikler seçilmelidir. Semptomlar iki ila dört haftada kontrol altına alınamıyorsa antihistaminik dozunun dört katına kadar artırılması önerilmektedir. Antihistaminikler ile kontrol altına alınamayan hastalarda üçüncü basamak tedavi olarak omalizumab tedavisi eklenmelidir [80].*

2016 Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda belirtilen KÜ tedavi algoritması Şekil-2.3'te gösterilmiştir.

### Şekil-2.3. Kronik Ürtiker Tedavi Algoritması



( AH: Antihistaminik LTRA:Lökotrien Reseptör Antagonisti )

#### f) Gelecek tedaviler

Ligelizumab, IgE'nin Cε3 alanına bağlanan hümanize IgG1 monoklonal antikordur. KSÜ'de ligelizumab'ın doz bulma çalışması tamamlanmıştır; Yetişkinlerde güvenlik genişletme çalışması ve ergen hastalar için faz 2b çalışması devam etmektedir [160].

Quilizumab, B hücreleri ve plazmablastlar üzerinde IgE eksprese edilen membranin M1 primer segmentini hedefleyen hümanize bir monoklonal antikordur. Otuziki yetişkin

KSÜ hastasının dâhil olduğu klinik çalışmada, plaseboya kıyasla anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [161].

IgE sentezi, IL-4 veya IL-13'ün inhibisyonu ile baskılanmaktadır. Dupilumab, IL-4 ve IL-13'ün etkilerini, IL-4 reseptörünün ortak zincirini bağlayarak bloke eder ve IgE seviyelerini yaklaşık %40 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle dupilumab'ın gelecekte KSÜ tedavisinde yeri olabileceği düşünülmektedir [162].

Eozinofillerin KSÜ patogenezindeki rolüyle ilgili artan kanıtlar bulunmaktadır. IL-5, eozinofillerin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu uyarır. KSÜ'lü iki hastada anti-IL-5 inhibitörleri, mepolizumab ve reslizumab'ın faydalı olduğunu bildiren vaka raporları bulunmaktadır. Benralizumab ise, hem eozinofiller hem de bazofiller üzerinde bulunan IL-5 reseptörünün alfa zincirine bağlanarak etki etmektedir. Benralizumabın etkinliği, H1-antihistaminiklerle tedaviye dirençli olan KSÜ hastalarında yapılan faz 4 çalışmasında değerlendirilmektedir [162].

## **2.11. KSÜ 'de İnflamatuar Parametrelerin Rolü**

KSÜ'de deride inflamatuvar mediatörlerin artmasının yanı sıra birkaç çalışmada, hastaların dolaşımında proinflamatuvar sitokinlerde bir artış olduğu saptanmıştır. İnflamasyonun akut faz yanıtının ana indükleyicilerinden biri olan IL-6, KSÜ hastalarının plazmasında artmış ve bu IL-6 artışı hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [163]. Sistemik inflamasyonu gösteren birçok belirteç olmasına rağmen bu belirteçlerin çoğu oldukça pahalıdır. Bu nedenle ucuz ve basit inflamasyon göstergelerine ihtiyaç bulunmaktadır. Tam kan sayımı parametrelerinin ise inflamatuvar reaksiyonlarda, sayı ve kalite olarak belirgin bir şekilde değiştiği gözlenmiş olup; özellikle nötrofil ve trombosit sayısında artışla beraber lenfosit sayılarında azalma görülmektedir. Bu sebeple son zamanlarda NLO, TLO ve ELO, nötrofillerin, trombositlerin ve eozinofillerin total sayısının lenfositlere bölünmesiyle elde edilen oranlar olup, inflamatuvar ortamı yansıtan parametrelerdir ve sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır [9].

KSÜ patogenezinde yer alan mekanizmaların ve hücrelerin rollerinin tam olarak anlaşılması; hastalığın teşhisi ve takibi için yararlı olan belirteçlerin tanımlanmasına ve hastaya özel tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir [13].

### **2.11.1 Nötrofil Lenfosit Oranı**

NLO, kronik hastalıklarda inflamasyonun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bireysel nötrofil ve lenfosit sayımlarından daha stabil bir ölçüm olup, bireysel hücre sayımını değiştiren koşullardan daha az etkilenmektedir [164]. Aynı zamanda, yüksek NLO değerleri kronik hastalıklarda kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. NLO'nun kronik inflamasyon ile seyreden kardiyovasküler hastalıklar, malignite, hipertansiyon, diabetes mellitus, hepatik siroz, Behçet hastalığı gibi birçok hastalıkta prognostik öneme sahip olduğu ileri sürülmüştür. Sistemik inflamasyon sırasında, IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerin salınımı nötrofilleri aktive ederek NLO değerinin yükselmesine neden olmaktadır[165]. Birçok çalışmada yüksek NLO değerleri ile kardiyovasküler hastalık gelişim riski arasında ilişki kurulmuştur [10].

Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda KSÜ'de inflamasyonun rolünden bahsedilmektedir. Yapılan bir çalışmada NLO ve CRP düzeyleri KSÜ hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada NLO ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır [164]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, KSÜ hastalarında omalizumab tedavisi sonrası NLO ve TLO değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmış, omalizumabın etkisinin sadece anti-IgE üzerinden değil, inflamasyon üzerinde de azaltıcı etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır. [166].

### **2.11.2. Trombosit Lenfosit Oranı**

Son zamanlarda trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen trombositlerin lenfositlere oranının (TLO) inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Kronik inflamatuvar süreçte lenfositlerde artmış apoptozdan dolayı lenfosit sayıları azalırken, megakaryositlerde proliferasyon, rölatif trombositoz gözlenmektedir. TLO bu iki parametreyi entegre eden yeni bir prognostik belirteçtir. Hem protrombotik durum hem de inflamasyon hakkında fikir verir ve tek başına trombosit veya lenfosit sayısından daha değerli olabileceği düşünülmektedir [167]. TLO, kanser popülasyonunda ve periferik arter hastalığında kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur[168, 169]. Yüksek TLO değerlerinin şiddetli ateroskleroza öngörmede faydalı olabileceği düşünülmektedir [167]. Yapılan bir çalışmada KSÜ hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında TLO değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Yayınlanan başka bir

çalışmada ise omalizumab tedavisi sonrası, TLO ve trombosit sayılarında anlamlı azalma tespit edilmiştir [166].

### **2.11.3. Eozinofil Lenfosit Oranı**

Eozinofillerin parazitik enfeksiyonlara karşı sitotoksik mediatörlerin salınmasında özel bir rolü olmakla birlikte, inflamatuvar reaksiyonların ve immün yanıtın düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Eozinofillerin ürtiker patogenezinde de yer aldığı ve ürtikerin akut evresinde eozinofil sayısında artış olduğu gösterilmiştir [7, 170]. Son yıllarda KSÜ patogenezinde eozinofillerin rolüne dair artan kanıtlar bulunmaktadır[171]. Ayrıca patogeneizde koagülasyon kaskadı üzerinde durulmakta olup, bu kaskadın aktivasyonuna neden olan doku faktörünün KÜ'lü lezyonel deride biriktiği, doku faktörünün, inflamatuvar infiltratta bulunan eozinofiller tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir[69]. Periferik kanda eozinofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen eozinofillerin lenfositlere oranının (ELO) ise, atopik dermatit ve alerjik rinitte hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [11, 172]. Ürtikerde ELO ile ilgili oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. KÜ'lü hastalarla yapılan bir çalışmada hasta grubu ve kontrol grubu arasında ELO değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır [173].

### **2.11.4. Ortalama Trombosit Hacmi**

Trombosit boyutunun en sık kullanılan ölçüsü olan ortalama trombosit hacmi (MPV), büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktif olduğu için, trombosit reaktivitesinin in vivo bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. MPV, birçok inflamatuvar hastalıkta sıklıkla inflamatuvar bir indeks olarak rapor edilmiştir. Trombosit sayısı inflamasyon sırasında artarken, hacimleri düşme veya artma eğilimindedir. Son yapılan çalışmalarda yüksek MPV değerleri ile aktif inflamatuvar hastalıklar arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Büyük trombositler daha fazla alfa ve yoğun granül içermekte olup, daha fazla tromboksan B2 üretir ve daha fazla serotonin ve diğer granüllerin salınımını yapar. Ayrıca trombositler, bazofillerden ve mast hücrelerinden histamin salınımına neden olan inflamatuvar mediatörlerin kaynağı olarak tanımlanmıştır. Trombositlerin histamin saldırdığı ve değişken seviyelerde hem yüksek afiniteli hem de düşük afiniteli IgE reseptörlerini eksprese ettiği gösterilmiştir [174, 175]. KSÜ'de trombositlerin aktif rolü olduğu bilinmekte olup, büyük trombositler artmış sistemik inflamasyonun kemik iliğini stimüle etmesi ile ilişkili olabilir. Mevcut verilerle trombositlerin ve MPV'nin, potansiyel

prognostik belirteçler veya terapötik hedeflerle ilgili değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir[176].

2010 yılında yapılan bir çalışmada OSDT pozitif KÜ'lü hastalarda MPV ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [177]. Pediatrik KSÜ tanılı hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise kontrol grubuna göre MPV değerleri yüksek bulunmuş, ayrıca MPV yüksek olan hastalarda hastalığın şiddetli seyrettiği bildirilmiştir [176]. Ülkemizde yapılan pediatrik bir çalışmada ise KÜ'lü çocuklarda MPV düzeyleri sağlıklı çocuklara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır [8]. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada KSÜ'lü hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek MPV değerleri saptanmışken, başka bir çalışmada ise fark saptanmamıştır [35, 178]. Fakat trombosit sayısını orta-şiddetli KSÜ'de kontrol grubundan ve hafif KSÜ hastalarından anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır [178].

#### **2.11.5. C- Reaktif Protein**

CRP, esas olarak karaciğerde üretilen sensitif bir sistemik inflamasyon ve doku hasarı belirteçidir. Polonya'da yapılan bir çalışmada IL-6 ve CRP konsantrasyonları, KÜ hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, IL-6 ve CRP konsantrasyonu ile ÜAS arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir [163]. Yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde serum IL-6, CRP ve D-dimer konsantrasyonları, KSÜ hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptanmış, inflamasyon ve koagülasyon/fibrinoliz kaskadının patogeneizde rol aldığı, KSÜ hastalarında daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [179]. Kolkhir ve ark. yaptıkları çok merkezli çalışmada CRP' nin, ürtiker aktivitesi, inflamatuvar ve koagülasyon belirteçleriyle bağlantısını ve yüksek CRP seviyelerinin OSDT pozitifliği ve arteriyel hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca CRP seviyelerini, antihistaminiklere cevap vermeyenlerde, cevap verenlere göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır [180].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için NEÜ Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.01.2018 tarihli ve 2018/1155 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya Ocak 2018 – Aralık 2018 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, KSÜ tanısı alan yaşları 18 ile 64 arasında değişen 64 hasta ve 64 sağlıklı kişi alındı.

G.Power 3.1.9.2 programında 'Serum C-Reactive Protein, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Uric Acid Levels in Chronic Spontaneous Urticaria' [164] adlı çalışmanın CRP değerleri (4.9±4.2) göz önüne alınarak örneklem hesaplandı. Her gruptan 64'er kişinin çalışmaya dâhil edilmesi planlandı [181].

Hastaların öncelikle anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar ürtikere neden olabilecek şüpheli ilaç kullanımı, gıda, solunum yolu, gastrointestinal, deri ve idrar yolu vb. enfeksiyonu, kontakt alerjenlere maruziyet, böcek sokması, otoimmün hastalıklar, vaskülitler, kollajen bağ doku hastalıkları, maligniteler, psikiyatrik hastalıklar, inflamatuvar deri hastalıkları ve tetikleyici fiziksel ajanlar açısından sorgulandı. Kronik ürtikerli hastalarda nedenlere yönelik laboratuvar tetkikleri ile fiziksel ürtikeri ekarte etmek için öykü ve/veya provokasyon testleri (dermografizm için derinin çizilmesi) yapıldı. Yapılan laboratuvar testleri ve anamnez sonucu diğer tüm nedenler dışlanıp, altta yatan neden ve tetikleyici faktör saptanamayan, haftada en az iki atak geçiren ve altı haftadan uzun süredir ürtikeri olan hastalar KSÜ olarak tanımlanarak çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi sorgulanarak kayıt edildi. Hasta grubunun hastalık şiddetini belirlemek için ÜAS7 kullanıldı. ÜAS7 yedi günlük ürtiker aktivite skoru toplamı olup, kabartı sayısı ve kaşıntı şiddetini içeren iki komponentten oluşmaktadır. ÜAS Tablo 2.7' de gösterilmiştir. Hasta grubu ÜAS7'ye göre iki grupta değerlendirildi. ÜAS7<28 hafif-orta, ÜAS7≥ 28 ise şiddetli olarak kabul edildi.

Kontrol grubuna ürtiker atağı geçirmemiş, herhangi bir hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyet olarak KSÜ hasta grubu ile homojen, kan merkezine kan bağıışı için başvuran kişilerden bilgilendirme yapılarak gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden 64 sağlıklı kişi alındı. Kontrol grubuna katılacak sağlıklı kişiler 'Kan Bağıışı Sorgulama Formu' ile belirlendi.

Hasta ve kontrol gruplarının hemogram değerlerinden NLO, TLO, ELO hesaplandı, MPV ve CRP değeri kayıt edildi.

Dışlama kriterleri; daha önce de bahsedilen ürtikeri tetikleyebilecek herhangi şüpheli gıda, ilaç, solunum yolu, idrar yolu, gastrointestinal ve deri enfeksiyonu, tetikleyici fiziksel ajan tarifleyenler, inhalan ve kontakt allerjenlere maruz kalanlar, kollajen doku hastalıkları, vaskülitler, otoimmün hastalıklar, tiroid hastalıkları, malignite, hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler, hepatik, renal hastalık, inflamatuvar deri hastalığı, psikiyatrik hastalığı, altı haftadan kısa süreli ürtikeri olanlar, ilaç kullananlar, obezler, gebeler ve 18 yaşın altındakiler çalışmaya alınmadı.

#### 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerimizin istatistiksel analizinde SPSS for Windows versiyon 16.0 yazılımı kullanıldı. Nicel veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD), nitel veriler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Tanımlayıcı istatistiklerden sayısal verilerin özetlenmesinde; ortalama ve standart sapma değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzdeler kullanılmıştır. Verilerin normallik analizleri yapıldı. Veriler normal dağılım göstermediğinden iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında mann whitney u testi, iki sayısal verinin korelasyonu için spearman korelasyon testi, iki kategorik grubun karşılaştırılmasında ki-kare testleri kullanıldı. p' nin 0,05 ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya alınan 64 hastanın 39'u (%61) kadın, 25'i (%39) erkekti. Yaşları 18-64 arasında olup, yaş ortalaması ve standart sapması  $36,92 \pm 10,80$  yıl idi. Hastalık süresi 2-144 ay arasında değişmekle birlikte, ortalaması ve standart sapması  $31,84 \pm 32,36$  ay idi. Kontrol grubu olarak alınan 64 olgunun 33'ü (%51,5) kadın, 31'i (%48,5) erkekti. Yaş aralığı 20-59 olup, yaş ortalaması ve standart sapması  $35,58 \pm 10,77$  idi. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldı, anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,614$ ,  $p=0,285$ ). ÜAS7'ye göre 30 hasta hafif-orta, 34 hasta şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi. Demografik özellikler Tablo 5.1' de gösterilmiştir.

**Tablo 5.1: Demografik özellikler**

|  | <b>KSÜ</b><br>(n=64) | <b>Sağlıklı Kontrol</b><br>(n=64) | <b>P</b> |
|--|----------------------|-----------------------------------|----------|
| <b>Yaş</b> (ortalama $\pm$ SS, yıl )               | 36,92 $\pm$ 10,80    | 35,58 $\pm$ 10,77                 | 0,614    |
| <b>Cinsiyet</b> , n (%)                            |                      |                                   |          |
| Erkek  | 25 (39)              | 31 (48,5)                         | 0,285    |
| Kadın  | 39 (61)              | 33 (51,5)                         |          |
| <b>Hastalık süresi</b> (ay)<br>(ortalama $\pm$ SS) | 31,84 $\pm$ 32,36    |                                   |          |
| <b>Ürtiker şiddeti</b> , n (%)                     |                      |                                   |          |
| Hafif-orta (ÜAS7<28)                               | 30 (46,9)            |                                   |          |
| Şiddetli (ÜAS7 $\geq$ 28)                          | 34 (53,1)            |                                   |          |

KSÜ'lü hastalarla kontrol grubu arasında NLO, TLO, ELO, MPV, CRP değerleri karşılaştırıldı. İki grup arasında NLO, MPV, CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanırken ( $p=0,033$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ), ELO ve TLO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,059$ ,  $p=0,085$ ). Tablo 5.2' de gösterilmiştir.

**Tablo 5.2: Kronik spontan ürtiker hastalarında ve sağlıklı kontrollerde, NLO, TLO, ELO, MPV ve CRP düzeyleri**

|                   | <b>KSÜ (n=64)</b><br>Ortalama ± SS | <b>Sağlıklı Kontrol (n=64)</b><br>Ortalama ± SS | <b>P</b>         |
|-------------------|------------------------------------|---|------------------|
| <b>NLO</b>        | 2,31 ± 1,34                        | 1,80 ± 0,64                                     | <b>0,033</b>     |
| <b>TLO</b>        | 119,63 ± 46,24                     | 115,57 ± 30,85                                  | 0,832            |
| <b>ELO</b>        | 0,070 ± 0,140                      | 0,056 ± 0,029                                   | 0,317            |
| <b>MPV (fL)</b>   | 9,29 ± 1,72                        | 10,50 ± 1,02                                    | <b>0,001</b>     |
| <b>CRP (mg/L)</b> | 3,04 ± 4,50                        | 1,01 ± 1,15                                     | <b>&lt;0,001</b> |

Yedi günlük ürtiker aktivite skoruna göre hafif-orta ve şiddetli olarak iki grup arasında değerlendirildiğinde TLO, ELO ve MPV değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamış olup, NLO ve CRP düzeyleri ile anlamlı fark saptandı (p=0,038,p=<0,001). Tablo 5.3' te gösterilmiştir.

Şiddetli grupta ortalama hastalık süresi (37,35 ± 33,65) hafif-orta gruba (25,60 ± 30,18) göre daha uzun saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi(p:0,113).

**Tablo 5.3: ÜAS7 skoruna göre, NLO, TLO, ELO, MPV ve CRP düzeyleri**

|                   | <b>Hafif- Orta (n=30)</b><br>Ortalama ± SS (ort) | <b>Şiddetli (n=34)</b><br>Ortalama ± SS (ort) | <b>P</b>         |
|-------------------|--|---|------------------|
| <b>NLO</b>        | 2,15 ± 1,51                                      | 2,46 ± 1,18                                   | <b>0,038</b>     |
| <b>TLO</b>        | 128,34 ± 54,39                                   | 111,95 ± 36,76                                | 0,447            |
| <b>ELO</b>        | 0,093 ± 0,198                                    | 0,050 ± 0,043                                 | 0,374            |
| <b>MPV (fL)</b>   | 9,17 ± 1,68                                      | 9,40 ± 1,78                                   | 0,657            |
| <b>CRP (mg/L)</b> | 2,15 ± 1,51                                      | 4,54 ± 5,64                                   | <b>&lt;0,001</b> |

**Tablo 5.4: ÜAS7 skoruna göre hastalığın süresi, yaş ve cinsiyet dağılımı**

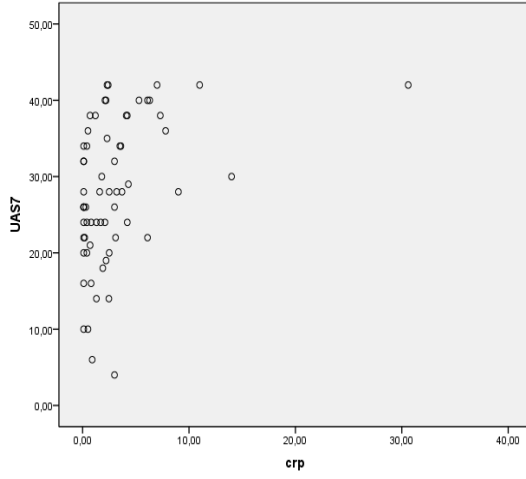
|                             | <b>Hafif- Orta (n=30)</b><br>Ortalama ± SS (ort) | <b>Şiddetli (n=34)</b><br>Ortalama ± SS (ort) | <b>P</b> |
|-----------------------------|--|---|----------|
| <b>Hastalık süresi (ay)</b> | 25,60 ± 30,18                                    | 37,35 ± 33,65                                 | 0,113    |
| <b>Yaş (yıl)</b>            | 34,80 ± 11,44                                    | 38,79 ± 11,44                                 | 0,139    |
|                             | n (%)  | n (%)   |          |
| <b>Cinsiyet</b>             |  |   |          |
| Kadın                       | 22 (%73,3)                                       | 17 (%50)                                      |          |
| Erkek                       | 8(%26,7)   | 17 (%50)                                      |          |

Hastalık süresi ve ÜAS7 ile NLO, TLO, ELO, MPV ve CRP arasında korelasyona bakıldı. NLO, CRP düzeyleri ve ÜAS7 skorları ile zayıf koreleydi. Ayrıca ÜAS7 ile CRP düzeyleri orta şiddette pozitif koreleydi. Hastalık süresi ile ÜAS7 skorları ile korele değildi. Korelasyon tablosu Tablo 5.5' te gösterilmiştir.

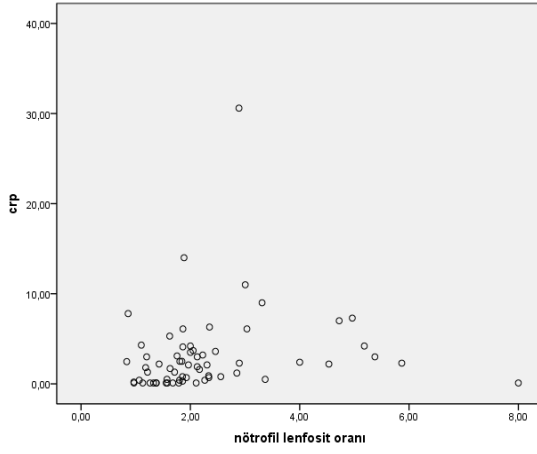
**Tablo 5.5: ÜAS7 ile NLO, TLO, ELO, MPV, CRP ve hastalık süresi arasındaki korelasyon tablosu**

|                             | <b>R (SPEARMAN<br/>KORELASYON KATSAYI)</b> | <b>P</b>         |
|-----------------------------|--|------------------|
| <b>ÜAS7/NLO</b>             | 0,333                                      | <b>0,007</b>     |
| <b>ÜAS7/TLO</b>             | 0,023                                      | 0,855            |
| <b>ÜAS7/ELO</b>             | -0,118                                     | 0,353            |
| <b>ÜAS7/MPV</b>             | 0,129                                      | 0,311            |
| <b>ÜAS7/CRP</b>             | 0,432                                      | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>NLO/CRP</b>              | 0,367                                      | <b>0,003</b>     |
| <b>ÜAS7/HASTALIK SÜRESİ</b> | ,079                                       | 0,533            |

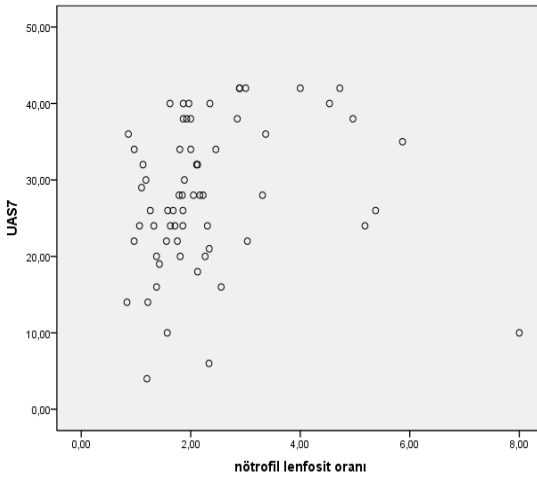
**Şekil 5.1: ÜAS7 ve CRP korelasyonu**



**Şekil 5.2: CRP VE NLO korelasyonu**



**Şekil 5.3: ÜAS7 ve NLO korelasyonu**



## 6. TARTIŞMA

KSÜ altı haftadan uzun süren nedeni bilinmeyen tekrarlayıcı ürtika ve/veya anjiyoödemle karakterize mast hücre kaynaklı bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda KSÜ' de kadın cinsiyet predominant olup, çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kadın hakimiyeti mevcuttu [19, 22, 182]. Hastalığın ortalama başlama yaşı genellikle üçüncü ve beşinci dekatlar arasında olmaktadır [21, 183]. Çalışmamızda da hastaların ortalama yaşı benzer bulundu. Kronik ürtikerde hastalık süresi iki ila beş yıl arasında değişmektedir. Hastaların beşte birinde ise beş yıldan uzun sürmektedir [25]. Çalışmamızda ortalama hastalık süresi yaklaşık olarak iki yıl yedi aydı. İsrail' de yapılan bir çalışmada hafif-orta KÜ'lü hastalarda 24 ay içinde düzelme gözlenmiş, şiddetli KÜ'lü hastaların %59'unda 24 aya kadar, %32'sinde 60 aya kadar semptomların devam ettiği saptanmıştır [184]. Çalışmamızda şiddetli KSÜ'lü hastaların ortalama hastalık süresi hafif-orta KSÜ'lü gruptan yüksek saptandı, fakat anlamlı değildi. Kronik spontan ürtikerin alevlenmelerle giden bir hastalık olması, hastalık süresi ve şiddeti arasındaki ilişkiyi saptayamamızın nedeni olarak düşünülmüştür.

Kronik spontan ürtikerde otoimmünite, inflamasyon ve koagülasyon kaskadı, hastalık patogenezi ile ilgili ana faktörler olarak kabul edilmektedir [185]. KSÜ ile sistemik inflamasyon arasındaki ilişki birçok çalışmada bildirilmiş, inflamatuvar durumu değerlendirmek ve hastalık aktivitesini yansıtmak için farklı inflamasyon belirteçleri çalışılmıştır. [13, 163, 186-188]. Sistemik inflamasyon, çeşitli biyokimyasal ve hematolojik belirteçler kullanılarak ölçülebilir; fakat bunların çoğu zaman alıcı ve pahalıdır. Ülkemizde KSÜ'lü 50 hasta ile yapılan bir çalışmada KSÜ'lü hastalar ve sağlıklı kontroller arasında NLO, CRP ve ürik asit düzeyleri karşılaştırılmış olup; CRP ve NLO düzeyleri, KSÜ hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, ürik asit düzeylerinde ise anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada KSÜ'lü hastalar hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde ise, sadece CRP düzeyleri şiddetli KSÜ tanılı hastalarda yüksek bulunmuş, NLO ve ürik asit değerlerinde istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. KSÜ' de inflamatuvar durumu değerlendirmek ve hasta takibi için NLO ve CRP değerlerinin kullanılması önerilmiştir [164]. Yapılan başka bir çalışmada ise 100 KÜ'lü hasta ile sağlıklı kontrol grubu arasında inflamatuvar belirteçler olan NLO, ELO, monosit lenfosit oranı (MLO) değerleri karşılaştırılmış; NLO ve MLO değerleri ile anlamlı fark bulunurken, ELO açısından anlamlı fark istatistiksel olarak saptanmamıştır. Hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde ise NLO, ELO ve MLO ile ilişki saptanmamıştır.

Kronik ürtikerde NLO ve hastalık şiddeti ile ilişkili faktörleri değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [173]. Yapılan retrospektif bir çalışmada ise 69 AÜ'lü hasta, 188 KÜ'lü hasta ve 90 sağlıklı kontrol arasında NLO ve TLO değerleri karşılaştırılmış, NLO değeri AÜ grubunda, KÜ grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kronik ürtikerle kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda NLO değerinin daha yüksek olduğunu belirlenmiştir, fakat TLO değeri ile anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca KÜ'lü hasta grubu, hastalık süresine göre iki alt grupta değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle KÜ'de inflamasyona neden olan yolakların zamanla değişmediği sonucuna varılmıştır [189]. KSÜ'lü 100 hasta ile yapılan bir çalışmada omalizumab tedavisi öncesi ve sonrasında NLO, TLO, MPV ve RDW değerleri karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrası NLO düzeylerinde azalma, MPV, MPV/platelet oranı ve RDW değerlerinde ise yükselme gözlemlenmiştir. NLO değerindeki azalma tedavi sonucunda inflamasyonda azalma ile ilişkilendirilmiş olup, bu parametrelerin tedaviye yanıt verenleri yanıt vermeyenlerden ayırt etmek için kullanılabilceği bildirilmiştir [190]. Yapılan başka bir çalışmada ise 106 KSÜ hastası omalizumab tedavisi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmiştir. Omalizumab tedavisi ile KSÜ hastalarında CRP seviyesinde, NLO ve TLO'da anlamlı bir düşüş, MPV değeri ve eozinofil sayısında ise anlamlı bir artış saptanmış olup, hematolojik ve inflamatuvar parametrelerin tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabilceği ifade edilmiştir [166]. Çalışmamızda NLO değerleri ÜAS7 ve CRP ile koreleydi. Hastalık şiddeti ile ELO, TLO değerleri arasında ilişki saptanmadı. TLO ile ilişki saptanmamasını her hastalıkta inflamasyon yolaklarının farklı olmasından kaynaklabileceği düşünüldü. Doku faktörünün, eozinofillerin erken transendotelial göçünü kolaylaştırması nedeniyle KÜ'lü hastalarda periferik eozinofili görülmeyebileceği bildirilmiştir [69]. Bu nedenle ELO ile ilişki saptanmamış olabilir.

MPV trombosit boyutunun sık kullanılan ölçüsü olup, son zamanlarda birçok inflamatuvar hastalıkta, inflamatuvar bir indeks olarak rapor edilmiştir. KSÜ'de MPV az sayıda çalışmada araştırılmıştır. KÜ'lü 373 hastayla yapılan çalışmada trombositlerin KÜ'deki rolünü anlamak için, OSDT pozitifliği, trombosit sayısı ve MPV ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. OSDT pozitif KÜ hastalarının MPV değerlerinin daha yüksek olduğu, OSDT negatif hastalar ve kontroller arasında MPV'de fark olmadığı gösterilmiştir. OSDT pozitif hastalarda MPV'nin hastalık şiddeti ile pozitif korele olduğu gözlenmiştir. MPV' nin hastalık şiddetini saptamada yardımcı bir araç olabileceği düşünülmüştür [177]. Yapılan başka bir çalışmada ise KSÜ'de MPV, RDW ile

CRP değerlerinin klinik kullanımdaki yerinin belirlenmesi amaçlanmış, 66 hastanın MPV değerleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Ancak, orta şiddetli KSÜ hastalarında trombosit sayısının daha yüksek olduğu ve trombosit sayısı ile serum CRP konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, KSÜ'deki akut faz cevabının, daha şiddetli semptomları olan hastalarda dolaşımdaki trombosit sayısının artması ile ilişkili olduğu dūřünölmüřtür. Trombosit aktivasyonu ile ilgili çelişkili verilerden dolayı, daha büyük hasta gruplarını içeren araştırılmaların yapılması önerilmiştir [178]. KÜ'lü 12,778 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada ise MPV değeri, KÜ'lü hastaların% 28.5'inde yüksek bulunmuş olup, en sık görölen anormal laboratuvar bulgusu olduğu belirtilmiştir [35]. Ülkemizde 34 KÜ hastası ile yapılan bir çalışmada, KÜ'lü hastalarda kontrol grubuna göre D-dimer seviyeleri yüksek, MPV değerleri ise düşük saptanmıştır. Trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile bu hücrelerin, KÜ patogenezindeki rolünün saptanmasına katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır. [191]. Yapılan başka bir çalışmada ise ürtiker patogenezinde trombositlerin rolü araştırılmış, 34 AÜ hastası, 27 KÜ hastası ve 30 sağlıklı kontrol arasında MPV ve RDW değerleri kıyaslanmıştır. Kronik ürtiker ve AÜ grubu arasında MPV ve RDW değerleri açısından fark saptanmazken, kontrol grubuna göre bu değerler anlamlı olarak düşük saptanmıştır. MPV' nin literatürden farklı olarak ülkemizde düşük saptanmasının nedeni olarak benzer laboratuvar teknolojilerinin kullanılmamış olabilmesi ve genetik faktörlerden kaynaklanabileceği dūřünölmüřtür [192]. Çalışmamızda kontrol grubuna göre MPV değerleri anlamlı şekilde düşük bulundu ve ÜAS7 ile anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda bu sonuçların farklı olması, hasta grubunun dahil edilme kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği dūřünölmüřtür. Literatürde MPV ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlara sahip olup, bu çelişkili sonuçlar MPV' yi etkileyen diğer faktörlerin tamamen dışlanmamasından kaynaklı olabileceği dūřünüldü. KSÜ ile trombositlerin arasındaki ilişkiyi anlamak için çok sayıda hasta içeren standardize koşullarda yapılan ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Birçok inflamatuvar hastalıkta CRP, inflamasyonun ortaya çıkması ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Kronik ürtikerde de rutin tanısals tetkik olarak CRP bakılması önerilmektedir [2]. Polonya'da 58 KÜ'lü hasta ile yapılan çalışmada IL-6 ve CRP' nin, hastalık şiddetiyle ilişkisi araştırılmıştır. şiddetli semptomları olan bazı hastaların CRP düzeyleri normal aralıkta saptanmıştır. Bununla birlikte, semptomatik periyod sırasında normal sınırlarda CRP düzeyi bulunanlarda bile, remisyonda iken CRP düzeylerinde azalma saptanmıştır. Bu nedenle, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde sadece normal

laboratuvar aralığının üzerindeki değerler değil, normal aralıktaki CRP değerlerinin de dikkate alınması önerilmiştir [163]. Yapılan geniş, çok merkezli bir kohort çalışmasında CRP düzeyleri; ürtiker aktivitesi, inflamatuvar ve koagülasyon belirteçleri ile korele saptanmıştır. Ayrıca CRP düzeyleri antihistaminiklere cevap vermeyenlerde, cevap verenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve artmış CRP düzeyleri ile daha kısa hastalık süresi arasında ilişki saptanmıştır. [180]. KSÜ hastalarında subklinik aterosklerozun değerlendirildiği 30 hasta ile yapılan bir çalışmada ise CRP değerleri, sağ ve sol karotis intima media kalınlık skorları, KSÜ'lü hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kronik spontan ürtikerin, aterosklerotik risk artışı ile ilişkili olabileceği; CRP'nin, hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılabilmesi belirtilmiştir [193]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak CRP düzeyleri, KSÜ hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek ve ÜAS7 ile pozitif koreleydi.

Sonuç olarak çalışmamızda KSÜ'lü hastalarda NLO, TLO, ELO, MPV ve CRP değerleri hasta ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve ÜAS7 ile ilişkisi incelenmiştir. Literatür incelendiğinde KSÜ'de bu parametrelerin hepsini değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda KSÜ'lü hastalarda NLO ve CRP anlamlı olarak yüksek bulundu. KSÜ'lü hastalarda NLO ve CRP'nin yüksek olması kronik inflamatuvar sürecin varlığını göstermektedir. NLO ve CRP'nin günlük rutin ölçümlerde kolayca erişilebilir ve ucuz olmaları nedeniyle, KSÜ'de hastalık şiddeti ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılacak belirteçler olabileceğini düşünmekteyiz. Son zamanlarda NLO ve CRP, kardiyovasküler risk ve mortalite için prediktif bir parametre olarak düşünülmektedir. KSÜ sadece cildi etkileyen ve yaşam kalitesini düşüren bir hastalık olarak düşünülmemelidir. KSÜ hastalarının, özellikle de daha güçlü sistemik inflamatuvar yanıtı sahip olanların, şiddetli ve uzun süreli seyir gösterenlerin gelecekteki olası kardiyovasküler olaylara daha eğilimli olabileceğinin, takiplerinde de bu faktörlerin göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Kronik spontan ürtikerde ELO'yu değerlendiren oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır ve son dönemde eozinofillerin rolünü araştıran çalışmalar artmaktadır. Çalışmamızda KSÜ hastalarında ELO için anlamlı sonuç bulunamadı, fakat çok sayıda hasta ile yapılan çalışmalara gerek bulunmaktadır. KSÜ'de etiopatogenezde inflamasyonun, nötrofillerin, eozinofillerin ve trombositlerin rolünü kanda ve dokuda başka belirteçlerle değerlendiren çalışmalara ve geniş hasta serilerine ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca bu parametrelerin tedaviye yanıtın değerlendirilmesine de katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Soter, N.A. and A.P. Kaplan, *Urticaria and anjioedema*, in *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, I.M. Freedberg, et al., Editors. 2003. p. 1129-1143.
2. Kocatürk Göncü, E., et al., *The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016*. *Turkderm*, 2016. 50(3): p. 82-98.
3. Kaplan, A., *Inflammation in chronic urticaria is not limited to the consequences of mast cell (or basophil) degranulation*. *Clin Exp Allergy*, 2010. 40(6): p. 834-5.
4. Kasperska-Zajac, A., *Acute-phase response in chronic urticaria*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012. 26(6): p. 665-72.
5. Martins, C.F., et al., *Histopathological and clinical evaluation of chronic spontaneous urticaria patients with neutrophilic and non-neutrophilic cutaneous infiltrate*. *Allergol Int*, 2018. 67(1): p. 114-118.
6. Stewart, G.E., 2nd, *Histopathology of chronic urticaria*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2002. 23(2): p. 195-200.
7. Staumont-Salle, D., et al., *Eosinophils and urticaria*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2006. 30(1): p. 13-8.
8. Akelma, A.Z., et al., *The role of mean platelet volume as an inflammatory marker in children with chronic spontaneous urticaria*. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015. 43(1): p. 10-3.
9. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. *New England journal of medicine*, 1999. 340(6): p. 448-454.
10. Angkananard, T., et al., *Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis*. *BioMed research international*, 2018. 2018.
11. Yenigun, A., et al., *Evaluation of the eosinophil-to-lymphocyte ratio in pediatric patients with allergic rhinitis*. *American journal of rhinology & allergy*, 2016. 30(2): p. e21-e25.
12. Dogru, M. and R. Citli, *The neutrophil-lymphocyte ratio in children with atopic dermatitis: a case-control study*. *La Clinica Terapeutica*, 2017. 168(4): p. e262-e265.
13. Kolkhir, P., et al., *Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria*. *Clin Exp Allergy*, 2017. 47(1): p. 19-36.
14. Bilaç, C., M.T. Sahin, and S. Öztürkcan, *Dermatolojide hastalik siddeti skorlama sistemleri/Disease severity scoring systems in dermatology*. *Turkderm*, 2016. 50(2): p. 42.
15. Grattan, C. and A. Black, *Urticaria*, in *Rook's Textbook of Dermatology 8th ed*, B.S. Burns DA, Cox NH, Griffiths CEM et al, Editor. 2010. p. 949-984.
16. Maurer, M., et al., *Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update*. *Br J Dermatol*, 2013. 168(2): p. 455-6.
17. Bilgili, M.E., H. Yildiz, and G. Sarici, *Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sectional, retrospective study*. *Journal of dermatological case reports*, 2013. 7(4): p. 108.
18. Sanchez-Borges, M., et al., *Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective*. *World Allergy Organ J*, 2012. 5(11): p. 125-47.
19. Zuberbier, T., et al., *Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey*. *Clin Exp Dermatol*, 2010. 35(8): p. 869-73.
20. Zazzali, J.L., et al., *Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012. 108(2): p. 98-102.
21. Gaig, P., et al., *Epidemiology of urticaria in Spain*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2004. 14(3): p. 214-20.
22. Lapi, F., et al., *Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy*. *Br J Dermatol*, 2016. 174(5): p. 996-1004.
23. Saini, S.S., *Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis*. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014. 34(1): p. 33-52.

24. Kaplan, A.P., *Chronic urticaria: pathogenesis and treatment*. J Allergy Clin Immunol, 2004. 114(3): p. 465-74; quiz 475.
25. Saini, S.S. and A.P. Kaplan, *Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. 6(4): p. 1097-1106.
26. Kauppinen, K., K. Juntunen, and H. Lanki, *Urticaria in children. Retrospective evaluation and follow-up*. Allergy, 1984. 39(6): p. 469-72.
27. Balp, M.M., et al., *Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients*. Pediatr Allergy Immunol, 2018. 29(6): p. 630-636.
28. Mathelier-Fusade, P., *Drug-Induced Urticarias*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2006. Volume 30: p. 019-024.
29. Wang, J. and H.A. Sampson, *Food allergy*. The Journal of clinical investigation, 2011. 121(3): p. 827-835.
30. Cherrez Ojeda, I., et al., *Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience*. World Allergy Organ J, 2018. 11(1): p. 1.
31. Hsu, M.L. and L.F. Li, *Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria*. Br J Dermatol, 2012. 166(4): p. 747-52.
32. Zuberbier, T., et al., *Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study*. Acta Derm Venereol, 1995. 75(6): p. 484-7.
33. Akoglu, G., et al., *Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria*. Arch Dermatol Res, 2012. 304(4): p. 257-62.
34. Kolkhir, P., et al., *Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review*. Autoimmun Rev, 2017. 16(12): p. 1196-1208.
35. Confino-Cohen, R., et al., *Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study*. J Allergy Clin Immunol, 2012. 129(5): p. 1307-13.
36. Kolkhir, P., et al., *Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review*. Allergy, 2017. 72(10): p. 1440-1460.
37. Kolkhir, P., et al., *Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus--a systematic review*. Clin Exp Allergy, 2016. 46(2): p. 275-87.
38. Wedi, B., et al., *Urticaria and infections*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2009. 5(1): p. 10.
39. Deacock, S.J., *An approach to the patient with urticaria*. Clin Exp Immunol, 2008. 153(2): p. 151-61.
40. Wedi, B., U. Raap, and A. Kapp, *Chronic urticaria and infections*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2004. 4(5): p. 387-96.
41. Hagag, M.M., et al., *A study on chronic idiopathic urticaria and Helicobacter pylori infection*. Menoufia Medical Journal, 2019. 32(1): p. 226.
42. Abdou, A.G., et al., *Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies*. Int J Dermatol, 2009. 48(5): p. 464-9.
43. Gu, H., et al., *Association between Helicobacter pylori Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis*. Gastroenterol Res Pract, 2015. 2015: p. 486974.
44. Mogaddam, M.R., et al., *Relationship between Helicobacter pylori and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of Helicobacter pylori eradication*. Postepy Dermatol Alergol, 2015. 32(1): p. 15-20.
45. Kołacińska-Flont, M., et al., *Anti-Helicobacter pylori IgG titre in patients with chronic idiopathic urticaria and the effect of Helicobacter pylori eradication on urticaria*. Advances in Dermatology & Allergology/Postepy Dermatologii i Alergologii, 2012. 29(2).
46. Polat, H., et al., *Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda Helikobakter pilori*. Genel Tıp Derg, 2002. 1: p. 13-16.
47. Zheleznov, S., et al., *Gastritis Can Cause and Trigger Chronic Spontaneous Urticaria Independent of the Presence of Helicobacter pylori*. Int Arch Allergy Immunol, 2018. 175(4): p. 246-251.

48. Larenas-Linnemann, D., et al., *Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure*. Allergy, 2018. 73(7): p. 1562-1566.
49. Chen, Y.J., et al., *Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study*. Arch Dermatol, 2012. 148(1): p. 103-8.
50. Powell, R.J., et al., *BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema*. Clin Exp Allergy, 2007. 37(5): p. 631-50.
51. Wernersson, S. and G. Pejler, *Mast cell secretory granules: armed for battle*. Nature Reviews Immunology, 2014. 14: p. 478.
52. Kay, A.B., et al., *Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria*. Br J Dermatol, 2015. 172(5): p. 1294-302.
53. Radonjic-Hoesli, S., et al., *Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis*. Clin Rev Allergy Immunol, 2018. 54(1): p. 88-101.
54. Rorsman, H., *Basophilic leucopenia in different forms of urticaria*. Acta Allergol, 1962. 17: p. 168-84.
55. Bar-Sela, S., T. Reshef, and Y.A. Mekori, *IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol, 1999. 103(6): p. 1216-7.
56. Gruber BL, B.M., Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP, *Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes*. 1988(90): p. 213-7.
57. Grattan, C.E., et al., *Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria*. Clin Exp Allergy, 1991. 21(6): p. 695-704.
58. Kolkhir, P., et al., *Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know*. J Allergy Clin Immunol, 2017. 139(6): p. 1772-1781 e1.
59. Kolkhir, P., et al., *Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review*. Allergy, 2018. 73(10): p. 1946-1953.
60. Fiebiger E, H.F., Stingl G, Maurer D., *Anti-FcεR1α autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship*. J Clin Invest, 1998. 101: p. 243–51.
61. GÖKMİRZA ÖZDEMİR P. , Y.M., *Chronic Urticaria: Etiology and Pathogenesis: Review*. Turkiye Klinikleri J Pediatr, 2012. 21((1)): p. 21-6.
62. Hennino, A., et al., *Pathophysiology of urticaria*. Clin Rev Allergy Immunol, 2006. 30(1): p. 3-11.
63. Giang, J., et al., *Complement activation in inflammatory skin diseases*. Frontiers in immunology, 2018. 9: p. 639.
64. Cugno, M., et al., *C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress*. Trends in molecular medicine, 2009. 15(2): p. 69-78.
65. Zhang, B., et al., *Drug-induced pseudoallergy: a review of the causes and mechanisms*. Pharmacology, 2018. 101(1-2): p. 104-110.
66. Sanchez-Borges, M., A. Capriles-Hulett, and F. Caballero-Fonseca, *NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management*. Am J Clin Dermatol, 2002. 3(9): p. 599-607.
67. Bezalel, S., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema*. The American journal of medicine, 2015. 128(2): p. 120-125.
68. Fujisawa, D., et al., *Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol, 2014. 134(3): p. 622-633 e9.
69. Cugno, M., et al., *Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria*. Int Arch Allergy Immunol, 2009. 148(2): p. 170-4.
70. Puccetti, A., et al., *In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonR1/CD23 induce histamine release via eosinophil activation*. Clin Exp Allergy, 2005. 35(12): p. 1599-607.

71. Bossi, F., et al., *Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation*. *Allergy*, 2011. 66(12): p. 1538-45.
72. Takahagi, S., et al., *Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria*. *Allergy*, 2010. 65(5): p. 649-56.
73. Farres, M.N., et al., *Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity*. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015. 43(2): p. 162-7.
74. Wang, E., B. Lim, and K. Than, *Dermatological conditions presenting at an emergency department in Singapore*. *Singapore Med J*, 2009. 50(9): p. 881-884.
75. Sabroe, R.A., *Acute urticaria*. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014. 34(1): p. 11-21.
76. Legrain, V., et al., *Urticaria in infants: a study of forty patients*. *Pediatr Dermatol*, 1990. 7(2): p. 101-7.
77. Grattan, C.E., et al., *Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children*. *Br J Dermatol*, 2007. 157(6): p. 1116-23.
78. Silpa-archa, N., K. Kulthanan, and S. Pinkaew, *Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011. 25(10): p. 1194-9.
79. Maurer, M., J.W. Fluhr, and D.A. Khan, *How to Approach Chronic Inducible Urticaria*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018. 6(4): p. 1119-1130.
80. Zuberbier, T., et al., *The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria*. *Allergy*, 2018. 73(7): p. 1393-1414.
81. Magerl, M., et al., *The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision*. *Allergy*, 2016. 71: p. 780-802.
82. Kocaturk, E., et al., *Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study*. *J Dermatol Sci*, 2017. 87(1): p. 60-69.
83. Sanchez, J., et al., *Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017. 5(2): p. 464-470.
84. Abajian, M., A. Mlynek, and M. Maurer, *Physical urticaria*. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2012. 12(4): p. 281-7.
85. Taşkapan, O. and Y. Harmanyeri, *Evaluation of patients with symptomatic dermatographism*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2006. 20(1): p. 58-62.
86. Moller, A., et al., *[Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]*. *Hautarzt*, 1996. 47(7): p. 510-4.
87. Wanderer, A.A., *Essential acquired cold urticaria*. *J Allergy Clin Immunol*, 1990. 85(2): p. 531-2.
88. Le Moing, A., et al., *Effective treatment of idiopathic chronic cold urticaria with omalizumab: report of 3 cases*. *J Am Acad Dermatol*, 2013. 69(2): p. e99-101.
89. Chang, A. and J.A. Zic, *Localized heat urticaria*. *J Am Acad Dermatol*, 1999. 41(2 Pt 2): p. 354-6.
90. Bullerkotte, U., et al., *Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab*. *Allergy*, 2010. 65(7): p. 931-2.
91. Sheraz, A. and S. Halpern, *Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis*. *Br J Dermatol*, 2013. 168(6): p. 1369-70.
92. Feinberg, J.H. and C.B. Toner, *Successful treatment of disabling cholinergic urticaria*. *Mil Med*, 2008. 173(2): p. 217-20.
93. Berth-Jones, J. and R.A. Graham-Brown, *Cholinergic pruritus, erythema and urticaria: a disease spectrum responding to danazol*. *Br J Dermatol*, 1989. 121(2): p. 235-7.
94. Metz, M., et al., *Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy*. *Allergy*, 2008. 63(2): p. 247-9.

95. Lawlor, F. and A.K. Black, *Delayed pressure urticaria*. Immunol Allergy Clin North Am, 2004. 24(2): p. 247-58, vi-vii.
96. Goetze, S. and P. Elsner, *Solar urticaria*. J Dtsch Dermatol Ges, 2015. 13(12): p. 1250-3.
97. Abajian, M., et al., *Physical urticarias and cholinergic urticaria*. Immunol Allergy Clin North Am, 2014. 34(1): p. 73-88.
98. Mathelier-Fusade P, V.C., Leynadier F, *Vibratory angioedema*. Ann Dermatol Venereol, 2001(128): p. 750–752.
99. Guarneri, F., C. Guarneri, and H.R. Marini, *Amitriptyline and bromazepam in the treatment of vibratory angioedema: which role for neuroinflammation?* Dermatologic therapy, 2014. 27(6): p. 361-364.
100. Park, H., et al., *Aquagenic urticaria: a report of two cases*. Ann Dermatol, 2011. 23(Suppl 3): p. S371-4.
101. Rothbaum, R. and J.S. McGee, *Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges*. J Asthma Allergy, 2016. 9: p. 209-213.
102. Zhai, H., et al., *Reactions of non-immunologic contact urticaria on scalp, face, and back*. Skin Res Technol, 2012. 18(4): p. 436-41.
103. Wakelin, S.H., *Contact urticaria*. Clin Exp Dermatol, 2001. 26(2): p. 132-6.
104. LoVerde, D., D.C. Files, and G. Krishnaswamy, *Angioedema*. Critical care medicine, 2017. 45(4): p. 725-735.
105. Lewis, L.M., *Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies*. The Journal of emergency medicine, 2013. 45(5): p. 789-796.
106. Gülbahar, O., et al., *Hereditary angioedema*. Asthma Allergy Immunology, 2010. 8(3): p. 125-138.
107. ERTEKİN, A., *ANJİÖDEM Angioedema*. Bozok Tıp Dergisi. 9(1): p. 160-165.
108. Frank, M.M., *Hereditary angioedema: a half century of progress*. Journal of allergy and clinical immunology, 2004. 114(3): p. 626-628.
109. Bernstein, J.A., et al., *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update*. J Allergy Clin Immunol, 2014. 133(5): p. 1270-7.
110. Aslan Kayıran, M. and N. Akdeniz, *Diagnosis and Treatment of Urticaria in Primary Care*. Northern Clinics of İstanbul. 6(1): p. 0-0.
111. Kutlubay, Z., et al., *Allerji deri testleri*. Dermatoz, 2012. 3: p. 102-7.
112. Sabroe, R.A., et al., *The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria*. Br J Dermatol, 1999. 140(3): p. 446-52.
113. Peroni, A., et al., *Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Cutaneous diseases*. J Am Acad Dermatol, 2010. 62(4): p. 541-55; quiz 555-6.
114. Davis, M.D.P. and J.C.H. van der Hilst, *Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. 6(4): p. 1162-1170.
115. Peroni, A., et al., *Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases*. J Am Acad Dermatol, 2010. 62(4): p. 557-70; quiz 571-2.
116. Lachmann, H.J., et al., *In vivo regulation of interleukin 18 in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes*. Journal of Experimental Medicine, 2009. 206(5): p. 1029-1036.
117. Barzilai, A., et al., *The Histopathology of Urticaria Revisited-Clinical Pathological Study*. Am J Dermatopathol, 2017. 39(10): p. 753-759.
118. Antia, C., et al., *Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up*. J Am Acad Dermatol, 2018. 79(4): p. 599-614.
119. Marques, R.Z., et al., *Correlation between the histopathology of chronic urticaria and its clinical picture*. An Bras Dermatol, 2016. 91(6): p. 760-763.
120. Amin, P., et al., *Investigation of patient-specific characteristics associated with treatment outcomes for chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2015. 3(3): p. 400-7.

121. Sabroe, R.A., et al., *Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies*. J Allergy Clin Immunol, 1999. 103(3 Pt 1): p. 484-93.
122. Zuberbier, T., et al., *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*. Allergy, 2014. 69(7): p. 868-87.
123. Weller, K., et al., *Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control*. J Allergy Clin Immunol, 2014. 133(5): p. 1365-72, 1372 e1-6.
124. Weller, K., T. Zuberbier, and M. Maurer, *Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. 29 Suppl 3: p. 38-44.
125. Baiardini, I., et al., *A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL)*. Allergy, 2005. 60(8): p. 1073-8.
126. Asero, R., A. Tedeschi, and M. Cugno, *Treatment of chronic urticaria*. Immunol Allergy Clin North Am, 2014. 34(1): p. 105-16.
127. Murzaku, E.C., T. Bronsnick, and B.K. Rao, *Response to: "Evidence on pseudoallergen-free diet for chronic urticaria"*. J Am Acad Dermatol, 2015. 72(6): p. e183.
128. Murzaku, E.C., T. Bronsnick, and B.K. Rao, *Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis*. J Am Acad Dermatol, 2014. 71(6): p. 1053 e1-1053 e16.
129. Son, J.H., et al., *A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria*. Ann Dermatol, 2018. 30(2): p. 164-172.
130. Cornillier, H., et al., *Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review*. Acta Derm Venereol, 2018.
131. Church, M.K., et al., *Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper*. Allergy, 2010. 65(4): p. 459-66.
132. Church, M.K. and M. Maurer, *Antihistamines*. Chem Immunol Allergy, 2014. 100: p. 302-10.
133. Erbagci, Z., *The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study*. J Allergy Clin Immunol, 2002. 110(3): p. 484-8.
134. Grattan, C.E., et al., *Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria*. Br J Dermatol, 2000. 143(2): p. 365-72.
135. Di Leo, E., et al., *Cyclosporin-A efficacy in chronic idiopathic urticaria*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011. 24(1): p. 195-200.
136. Savic, S., et al., *Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or ciclosporin in UK secondary care*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2015. 11(1): p. 21.
137. Kulthanan, K., et al., *Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. 6(2): p. 586-599.
138. Tonacci, A., et al., *Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature*. Pharmacotherapy, 2017. 37(4): p. 464-480.
139. Larenas-Linnemann, D.E.S., et al., *Update on Omalizumab for Urticaria: What's New in the Literature from Mechanisms to Clinic*. Curr Allergy Asthma Rep, 2018. 18(5): p. 33.
140. Turk, M., et al., *Two-week intervals during omalizumab treatment may provide better symptom control in selected patients with chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. 6(4): p. 1389-1390.
141. Jorg, L., et al., *Double-blind placebo-controlled trial of the effect of omalizumab on basophils in chronic urticaria patients*. Clin Exp Allergy, 2018. 48(2): p. 196-204.
142. Ertas, R., et al., *The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change*. Allergy, 2018. 73(3): p. 705-712.

143. Ertas, R., et al., *Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria*. J Allergy Clin Immunol, 2017. 140(6): p. 1749-1751.
144. Günes, A.T. and S. Akarsu, *Anjiyoödem: Tani ve tedavi yaklasimlari/Angioedema: Diagnosis and treatment approaches*. Turkderm, 2013. 47(1): p. 7.
145. Bhanja, D.C., et al., *Azathioprine in autologous serum skin test positive chronic urticaria: A case-control study in a tertiary care hospital of eastern India*. Indian Dermatol Online J, 2015. 6(3): p. 185-8.
146. Reeves, G.E., et al., *Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation*. Intern Med J, 2004. 34(4): p. 182-6.
147. Liang, S.E., et al., *Use of Dapsone in the Treatment of Chronic Idiopathic and Autoimmune Urticaria*. JAMA Dermatol, 2018.
148. Mitzel-Kaoukhov, H., P. Staubach, and T. Muller-Brenne, *Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010. 104(3): p. 253-8.
149. Pereira, C., et al., *Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria*. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2007. 39(7): p. 237-42.
150. Perez, A., A. Woods, and C.E. Grattan, *Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria*. Br J Dermatol, 2010. 162(1): p. 191-4.
151. Sharma, V.K., et al., *A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2014. 80(2): p. 122-8.
152. Zimmerman, A.B., et al., *The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients*. J Am Acad Dermatol, 2012. 66(5): p. 767-70.
153. Holm, J.G., I. Ivianskiy, and S.F. Thomsen, *Use of nonbiologic treatments in antihistamine-refractory chronic urticaria: a review of published evidence*. J Dermatolog Treat, 2018. 29(1): p. 80-97.
154. Asero, R., A. Tedeschi, and M. Cugno, *Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study*. Int Arch Allergy Immunol, 2010. 152(4): p. 384-9.
155. Engin, B., et al., *Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial*. Acta Derm Venereol, 2008. 88(3): p. 247-51.
156. Combalia, A., et al., *Rituximab in Refractory Chronic Spontaneous Urticaria: An Encouraging Therapeutic Approach*. Skin Pharmacol Physiol, 2018. 31(4): p. 184-187.
157. Magerl, M., et al., *Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha*. J Allergy Clin Immunol, 2007. 119(3): p. 752-4.
158. Wilson, L.H., et al., *Treatment of refractory chronic urticaria with tumor necrosis factor-alfa inhibitors*. J Am Acad Dermatol, 2011. 64(6): p. 1221-2.
159. Bangsgaard, N., L. Skov, and C. Zachariae, *Treatment of Refractory Chronic Spontaneous Urticaria with Adalimumab*. Acta Derm Venereol, 2017. 97(4): p. 524-525.
160. Kocaturk, E., et al., *Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria*. Clin Transl Allergy, 2017. 7: p. 1.
161. Harris, J.M., et al., *A randomized trial of quilizumab in adults with refractory chronic spontaneous urticaria*. J Allergy Clin Immunol, 2016. 138(6): p. 1730-1732.
162. Kocaturk, E. and T. Zuberbier, *New biologics in the treatment of urticaria*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2018. 18(5): p. 425-431.
163. Kasperska-Zajac, A., et al., *Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients*. Clin Exp Allergy, 2011. 41(10): p. 1386-91.

164. Aktaş Karabay, E., A. Aksu Çerman, and İ. Kivanç Altunay, *Serum C-Reactive Protein, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Uric Acid Levels in Chronic Spontaneous Urticaria*. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*, 2016. 26(3): p. 125-131.
165. Coşkun, B.N., et al., *Neutrophil lymphocyte ratio can be a valuable marker in defining disease activity in patients who have started anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for ankylosing spondylitis*. *European journal of rheumatology*, 2014. 1(3): p. 101.
166. Acer, E., et al., *The effect of omalizumab on hematological and inflammatory parameters in patients with chronic spontaneous urticaria*. *Cutan Ocul Toxicol*, 2018: p. 1-4.
167. Yüksel, M., et al., *The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity*. *Anatolian journal of cardiology*, 2016. 15(8): p. 640.
168. Smith, R.A., et al., *Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma*. *The American Journal of Surgery*, 2009. 197(4): p. 466-472.
169. Gary, T., et al., *Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients*. *PLoS One*, 2013. 8(7): p. e67688.
170. Chang, K.L., et al., *Analysis of serum total IgE, specific IgE and eosinophils in children with acute and chronic urticaria*. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013. 46(1): p. 53-8.
171. Asero, R., M. Cugno, and A. Tedeschi, *Eosinophils in chronic urticaria: supporting or leading actors?* *World Allergy Organ J*, 2009. 2(9): p. 213-7.
172. Hon, K.L., et al., *Circulating immunoglobulins, leucocytes and complements in childhood-onset atopic eczema*. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2013. 80(2): p. 128-131.
173. Tat, T.S., *Kronik ürtikerli hastalarda troid otoimmünitesi ve artmış nötrofil lenfosit oranı*. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 10(1): p. 52-56.
174. Vena, G.A., et al., *The Role of Platelets in Chronic Urticaria*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016. 169(2): p. 71-9.
175. Chandrashekar, L., et al., *Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity*. *Platelets*, 2014. 25(3): p. 162-5.
176. Čavčić, A., I. Ivković-Jureković, and V. Trkulja, *Higher mean platelet volume is associated with paediatric chronic spontaneous urticaria and with a more severe disease in the affected children*. *Australasian Journal of Dermatology*, 2019.
177. Magen, E., et al., *Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test*. *Am J Med Sci*, 2010. 339(6): p. 504-8.
178. Kasperska-Zajac, A., et al., *The association between platelet count and acute phase response in chronic spontaneous urticaria*. *Biomed Res Int*, 2014. 2014: p. 650913.
179. Grzanka, R., A. Damasiewicz-Bodzek, and A. Kasperska-Zajac, *Interplay between acute phase response and coagulation/fibrinolysis in chronic spontaneous urticaria*. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018. 14: p. 27.
180. Kolkhir, P., et al., *C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria*. *Allergy*, 2018. 73(4): p. 940-948.
181. Faul, F., et al., *Statistical power analyses using G\* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses*. *Behavior research methods*, 2009. 41(4): p. 1149-1160.
182. Silveiras, M.R., et al., *Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema*. *Sao Paulo Med J*, 2007. 125(5): p. 281-5.
183. Ferrer, M., *Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria*. *Alergologica 2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009. 19 Suppl 2: p. 21-6.
184. Toubi, E., et al., *Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients*. *Allergy*, 2004. 59(8): p. 869-73.
185. Asero, R., et al., *Chronic urticaria: a focus on pathogenesis*. *F1000Res*, 2017. 6: p. 1095.

186. Kasperska-Zajac, A., et al., *Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration.* J Inflamm (Lond), 2013. 10(1): p. 22.
187. Kasperska-Zajac, A., et al., *Elevated plasma il-8 concentration is related to severity of systemic inflammation in chronic spontaneous urticaria.* J Biol Regul Homeost Agents, 2017. 31(4): p. 957-961.
188. Kasperska-Zajac, A., et al., *Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria.* Inflamm Res, 2013. 62(3): p. 309-12.
189. Sarac, G., et al., *Assessment of change in neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyteratio in patients with acute and chronic urticaria.* Journal of Turgut Ozal Medical Center, 2018. 25(4).
190. Ertas, R., et al., *Evaluation of platelet parameters and neutrophil/lymphocyte ratio during omalizumab treatment in patients with severe chronic spontaneous urticaria.* Turk J Med Sci, 2018. 48(6): p. 1255-1262.
191. Isiksacan, N., et al., *Platelet and other hemostatic characteristics in patients with chronic urticaria.* Angiology, 2015. 66(4): p. 387-91.
192. YAŞAR, D., S. ŞENER, and G. SARAÇ, *Comparison of Platelet Markers with C-Reactive Protein Levels and Disease Severity at Patients with Acute and Chronic Urticaria.* Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 2019. 4(1): p. 57-67.
193. Yaldiz, M. and K. Asil, *Evaluation of carotid intima media thickness and hematologic inflammatory markers in patients with chronic spontaneous urticaria.* Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii. 35(1).