T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE (KSÜ), FETUİN-A (ALPHA2-HEREMANS-SCHMİD GLİKOPROTEİN) DÜZEYLERİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇ VE TEDAVİ YANITI PREDİKTÖRÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AHMET TALHA CENGİZ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE (KSÜ), FETUİN-A (ALPHA2-HEREMANS-SCHMİD GLİKOPROTEİN) DÜZEYLERİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇ VE TEDAVİ YANITI PREDİKTÖRÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AHMET TALHA CENGİZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. GÖKNUR ÖZAYDIN YAVUZ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamın her aşamasında yol gösterici yaklaşımı ve desteğiyle yanımda olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Göknur Özaydın Yavuz'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmama katkıları ve desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikiminden yararlandığım, katkılarıyla mesleki gelişimime destek olan değerli hocam Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince önerileri, katkıları ve destekleyici yaklaşımıyla bana yol gösteren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Dr. Harbiye Dilek Canat'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca katkılarından yararlandığım Dermatoloji Anabilim Dalı'ndaki başta Prof. Dr. Ezgi Aktaş, Prof. Dr. Derya Uçmak, Doç. Dr. Defne Özkoca, Doç. Dr. Nazlı Caf, Dr. Ozan Erdem olmak üzere tüm hocalarıma ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, yoğun ve zaman zaman zorlayıcı geçen asistanlık sürecini destekleri, dayanışmaları ve arkadaşlıklarıyla daha anlamlı kılan başta Dr. Büşra Çarpan, Dr. Dilayda Kayapınar, Dr. Gamze Kıratlı, Dr. Merve Aktepe Yünlüel, Dr. Zeynep Cansu Dündar ve Dr. Can Muhammed Kaya, Dr. Seyfettin Mahir Koçak olmak üzere eş kıdemlerime; tez sürecimde bana destek olan başta Dr. Dilara Kandiş, , Dr. Selim Kandiş, Dr. Sümeyra Aldemir, Dr. Yusuf Mehel, Dr. Fatih Emre Çevirici, Dr. Sena Çevirici olmak üzere asistan arkadaşlarıma; ayrıca klinik çalışma sürecinde emeği geçen tüm çalışma arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

Çalışma sürecindeki destekleri ve emekleri için, başta Zeynep Portakal olmak üzere kliniğimizde görev yapan hemşire arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca hem asistanlık hayatım hem sosyal yaşantımda bana arkadaşlık ederek bu zorlu süreçleri kolay geçirmemi sağlayan arkadaşlarım Enes Recep Türkoğlu, Emre Özbağ, Mehmet Furkan Eren, Ümit Kamer başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olan, sevgileri, emekleri ve destekleriyle bana güç veren ablam Ferda İnce ve ailesine, abim Ferid Cengiz ve ailesine, annem Saadet Cengiz ve babam Nuri Cengiz' e tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
TABLOLAR LİSTESİ iiiv
ŞEKİLLER LİSTESİ iix
SİMGELER VE KISALTMALAR x
ÖZET xiii
ABSTRACT xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
1.1. ÇALIŞMANIN AMACI 2
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. ÜRTİKER 3
2.1.1.Ürtikerin Tanımı ve Genel Karakteristiği 3
2.1.2. Ürtikerin Tarihsel Gelişimi 4
2.1.2.1. Etimolojik köken ve erken dönem tanımlamalar. 5
2.1.2.2. Modern tıbba geçiş ve sınıflandırma çalışmaları. 5
2.1.2.3. Patogenezin aydınlatılması 6
2.1.2.4. Günümüz ve otoimmünite kavramı 6
2.1.3. Epidemiyoloji 6
2.1.3.1. Prevalans ve insidans 7
2.1.3.2. Demografik özellikler 7
2.1.3.3. Hastalık seyri ve prognoz 8
2.1.3.4. Sosyoekonomik yük ve yaşam kalitesi 8
2.1.4. Etiyopatogenez 8
2.1.4.1 Mast hücresi: santral effektör hücre 9

2.1.4.2. Otoimmünite hipotezi ve endotipler 9
2.1.4.2.1. Tip I otoimmünite (otoalerji) 9
2.1.4.2.2. Tip IIb otoimmünite 10
2.1.4.3. Hücresel infiltrasyon ve bazofiller 10
2.1.4.4. Koagülasyon kaskadının aktivasyonu 10
2.1.4.5. Diğer tetikleyici faktörler 11
2.1.5. Genetik Yatkınlık ve Moleküler Genetik 11
2.1.5.1. HLA (insan lökosit antijeni) ilişkisi 11
2.1.5.2. Genetik polimorfizmler ve sitokin genleri 11
2.1.5.3. Transkriptomik çalışmalar ve gen ekspresyonu 12
2.1.5.4. Ayırıcı tanıda genetik hastalıklar (monojenik sendromlar) 12
2.1.6. Patogenez 13
2.1.6.1. Hücresel mekanizmalar ve inflamatuar infiltrat 13
2.1.6.2. İntraselüler sinyal yolakları ve mast hücresi aktivasyonu 13
2.1.6.3. Otoimmünite ve "tip IIb" mekanizması 14
2.1.6.4. Koagülasyon (pıhtılaşma) kaskadı ilişkisi 14
2.1.6.5. Nöroimmün etkileşimler ve MRGPRX2 15
2.1.7. Ürtiker Sınıflandırma ve Klinik Özellikler 15
2.1.7.1. Sınıflandırma. 15
2.1.7.2. Klinik özellikler. 16
2..1.7.2.1. Ürtiker plağı (ürtika) özellikleri 16
2.1.7.2.2. Anjiyoödem özellikleri 16
2.1.7.3. Kronik indüklenebilir ürtiker (CIndU) alt tipleri 16
2.1.7.4. Ayırıcı tanı 18

2.1.7.5. Hastalık aktivitesi, kontrolü ve yaşam kalitesinin standardize ölçümü 19
2.1.7.5.1. Ürtiker aktivite skoru (UAS ve UAS7) 19
2.1.7.5.2. Ürtiker kontrol testi (urticaria control test - UCT) 20
2.1.7.5.3. Anjiyoödem aktivite skoru (AAS)] 21
2.1.7.5.4. Yaşam kalitesi ölçekleri 21
2.1.8. Histopatoloji 21
2.1.8.1. Genel mikroskobik bulgular 21
2.1.8.2. İnflamatuar infiltrasyonun karakteristiği 22
2.1.8.3 Adezyon moleküllerinin ekspresyonu. 23
2.1.8.4. Ayırıcı tanı: ürtiker ve ürtikeryal vaskülit ayrımı 23
2.1.9. Tanı ve Tanıyı Destekleyen Yöntemler 23
2.1.9.1. Anamnez ve fizik muayene 24
2.1.9.2. Tanısal algoritma ve rutin laboratuvar testleri 24
2.1.9.3. Genişletilmiş tanısal incelemeler. 24
2.1.9.3.1. Enfeksiyon taraması 24
2.1.9.3.2. Tiroid fonksiyonları ve otoantikorları 25
2.1.9.4. Otoimmüniteyi gösteren spesifik testler 25
2.1.9.4.1. Otolog serum deri testi (ASST) 25
2.1.9.4.2. Bazofil aktivasyon testi (BAT) 25
2.1.9.5. İnflamasyon ve koagülasyon belirteçleri. 25
2.1.9.6. Mevcut biyobelirteçlerin kısıtlılıkları 26
2.1.9.7. Provokasyon testleri. 26
2.1.9.8. Deri biyopsisi 26
2.1.10. Ayırıcı Tanı 26

2.1.10.1. Ürtikeryal vaskülit (UV) 27
2.1.10.2. Bradikinin aracılı anjiyoödemler 27
2.1.10.3. Otoinflamatuar sendromlar 27
2.1.10.4. Kutanöz mastositoz (ürtikerya pigmentoza). 28
2.1.10.5. Diğer dermatolojik ve sistemik durumlar 28
2.1.11. Kronik Spontan Ürtikerde Tedavi Stratejileri 29
2.1.11.1. Genel prensipler ve tetikleyicilerden kaçınma 30
2.1.11.2. Birinci basamak tedavi 30
2.1.11.3. İkinci basamak tedavi 30
2.1.11.4. Üçüncü basamak tedavi 30
2.1.11.5. Dördüncü basamak tedavi 31
2.1.11.6. Alevlenmelerde kısa süreli kortikosteroidler 31
2.1.11.7. Gelecek tedaviler ve karşılanmamış ihtiyaçlar 31
2.2. FETUİN-A (ALPHA2-HEREMANS-SCHMID GLIKOPROTEIN) 32
2.2.1. Tanım, Yapı ve Sentez 32
2.2.2. Fizyolojik Fonksiyonlar 32
2.2.2.1. Mineral şaperonu ve kalsifikasyon inhibisyonu 33
2.2.2.2. İnsülin direnci ve metabolik etkileşim 33
2.2.3. İnflamasyon ve "Negatif Akut Faz Reaktanı" Özelliği 33
2.2.4. Dermatolojik Hastalıklarla İlişkisi 33
2.2.5. Fetuin-A'nın KSÜ Patogenezindeki Özel Rolü ve Klinik Parametrelerle İlişkisi 34
2.2.5.1. Fetuin-A'nın ürtikerdeki yeri (sistemik inflamasyon hipotezi) 34
2.2.5.2. Fetuin-A, CRP ve ESR arasındaki korelasyon 35
2.2.5.3. Fetuin-A ve D-dimer arasındaki patofizyolojik bağlantı 35

2.2.5.4. Fetuin-A ve vücut kitle indeksi (VKİ) ilişkisi 35

2.2.5.5. Omalizumab Tedavisi ile Neden Kıyaslıyoruz? (Prediktif ve Prognostik Değer) 35

3. GEREÇ VE YÖNTEM 37

3.1. ETİK KURUL 37

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ 37

3.2.1. Araştırmanın Tipi 37

3.2.2.Hasta Seçimi 37

3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması 39

3.2.4. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Teknikleri 39

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 40

3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI 40

4. BULGULAR 41

5. TARTIŞMA 51

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 55

KAYNAKLAR 57

EKLER 63

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Kronik indüklenebilir ürtiker alttipleri 17

Tablo 2. Günlük ürtiker aktivite skoru (UAS) değerlendirme kriterleri 20

Tablo 3. Kronik spontan ürtiker ve karışan durumların karşılaştırılması[1] 29

Tablo 4. Demografik bilgilerin gruplarda karşılaştırılması 41

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması 42

Tablo 6. Biyokimyasal parametrelerinin gruplarda karşılaştırılması 43

Tablo 7. Hasta grubunda 0. ay ve 6. ay Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması 44

Tablo 8. Hasta grubunda hastalık şiddetine göre 0. ay Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması 45

Tablo 9. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası klinik skorların karşılaştırılması 46

Tablo 10. Hastaların klinik skorları ile Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması 47

Tablo 11. başlangıç Fetuin-A ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonu 48

Tablo 12. Hasta grubunda cinsiyete göre Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması ... 49

Tablo 13. Fetuin-A düzeylerinin hastaları sağlıklı kontrollerden ayırt etme performansı (ROC analizi) 49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında Fetuin-A düzeylerinin dağılımı..... 43

Şekil 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Fetuin-A düzeylerinin değişimi 45

Şekil 3. ROC analizi 50

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAS: Anjiyoödem Aktivite Skoru

ACE: Angiotensin Converting Enzyme (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)

AHSG: Alpha2-Heremans-Schmid Glikoprotein

ALP: Alkalen Fosfotaz

ASST: Otolog Serum Deri Testi

AUC: Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve)

BAT: Bazofil Aktivasyon Testi

BTK: Bruton's Tyrosine Kinase

CAPS: Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar

CIndU: Kronik İndüklenebilir Ürtiker

CPP: Kalsiprotein Partikülleri

CRP: C-Reaktif Protein

CsA: Siklosporin-A

CU-QoL (CU-Q2oL): Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Ölçeği

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile Range)

DAO: Diamin Oksidaz

DLQI: Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi

dsDNA: Çift Sarmallı

EDTA: Etilendiamintetraasetik Asit

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EPK: Eğitim Planlama Kurulu

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FcεRI: Yüksek Afiniteli IgE Reseptörü

g: Santrifüj Kuvveti (Yerçekimi ivmesi) / Gram

HAE: Herediter Anjiyoödem

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HMGB1: High Mobility Group Box 1

HRQoL: Health-Related Quality of Life (Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi)

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1

IFN-γ: İnterferon Gama

IgE: İmmünglobulin E

IgG: İmmünglobulin G

IL-1β: İnterlökin-1 Beta

IL-6: İnterlökin-6

IL-24: İnterlökin-24

ITAM: Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif

IU/mL: Uluslararası Ünite / Mililitre (International Unit)

KAEK: Klinik Araştırmalar Etik Kurul

KSÜ: Kronik Spontan Ürtiker

KU: Kronik Ürtiker

Maks: Maksimum

MBP: Major Basic Protein

mg/L: Miligram / Litre

Min: Minimum

MRGPRX2: Mas-related G protein-coupled receptor X2

ng/mL: Nanogram / Mililitre

NLRP3: NLR Family Pyrin Domain Containing 3

NSAİİ: Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar

OD: Optik Dansite

p: İstatistiksel Anlamlılık (Olasılık) Değeri

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör

PAR-1: Protease-Activated Receptor-1

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

PBS: Fosfat Tamponlu Salin (Phosphate-Buffered Saline)

PROs: Patient Reported Outcomes (Hasta Bildirimli Ölçekler)

RPM: Revolutions Per Minute (Dakikadaki Devir Sayısı)

r: Korelasyon Katsayısı

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi

SP: Substance P

SPSS: Statistical Program in Social Sciences

SS: Standart Sapma

sT4: Serbest T4

Syk: Spleen Tyrosine Kinase

TGF-β: Transforming Growth Factor-beta

TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü Alfa

TPO: Tiroid Peroksidaz

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

UAS: Ürtiker Aktivite Skoru (Günlük)

UAS7: Ürtiker Aktivite Skoru (Haftalık)

UCT: Ürtiker Kontrol Testi

UV: Ürtikeryal Vaskülit

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERDE (KSÜ), FETUİN-A (ALPHA2-HEREMANS-SCHMİD GLİKOPROTEİN) DÜZEYLERİNİN İNFLAMATUAR BELİRTEÇ VE TEDAVİ YANITI PREDİKTÖRÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ), belirgin bir dış tetikleyici olmaksızın altı haftadan uzun süren, yoğun kaşıntılı plaklar ve/veya anjiyoödem ile karakterize, hastaların yaşam kalitesini dramatik ölçüde bozan bir deri hastalığıdır. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; otoimmünite, mast hücresi degranülasyonu ve koagülasyon kaskadının rol oynadığı düşük dereceli, sistemik bir inflamasyon durumu olarak kabul edilmektedir. Güncel kılavuzlara göre antihistaminiklere dirençli vakalarda anti-IgE monoklonal antikoru olan omalizumab tedavisi kullanılmaktadır, ancak tedavi yanıtını ve inflamatuar durumu yansıtacak ideal biyobelirteçlere olan ihtiyaç sürmektedir. Fetuin-A (Alpha2-Heremans-Schmid Glikoprotein), kalsifikasyon inhibitörü ve metabolik regülatör olarak görev yapan çok fonksiyonlu bir plazma glikoproteini olup; sistemik inflamasyon varlığında sentezi baskılanarak bir "negatif akut faz reaktanı" gibi davranmaktadır . Bu çalışmanın amacı; KSÜ hastalarında serum Fetuin-A düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla değişimini incelemek, bu molekülün hastalık aktivitesi (UAS7, UCT), yaşam kalitesi (CU-QoL), sistemik inflamatuar/koagülasyon belirteçleri (CRP, ESR, D-Dimer, Total IgE) ve klinik bulgularla olan ilişkisini değerlendirmektir. Ayrıca, dirençli KSÜ hastalarında uygulanan omalizumab tedavisi ile Fetuin-A düzeylerindeki değişimin izlenmesi ve bu molekülün tedavi yanıtını değerlendirmede prediktif ve prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: İleriye dönük (prospektif) tasarlanan bu çalışmaya, dermatoloji polikliniğine başvuran ve antihistaminik tedavisine yanıtsız olan 18-65 yaş arası 40 KSÜ hastası ile yaş, cinsiyet ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) açısından eşleştirilmiş 40 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir . Hastaların demografik verileri

kaydedilmiş; klinik hastalık aktivitesi Ürtiker Aktivite Skoru (UAS7), Ürtiker Kontrol Testi (UCT) ve Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Ölçeği (CU-QoL) ile başlangıçta (0. ay) ve omalizumab tedavisi sonrasında (6. ay) değerlendirilmiştir . Laboratuvar parametreleri olarak tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP, D-dimer, Total IgE ve serum Fetuin-A düzeyleri analiz edilmiştir. Serum Fetuin-A analizi, insan serum örneklerine uygun "Human FETUA ELISA Kit" kullanılarak gerçekleştirilmiş ve sonuçlar mg/L cinsinden raporlanmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS sürüm 27 kullanılmış olup; normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U ve Wilcoxon Signed Rank testleri, korelasyon analizleri için Spearman testi ve tanısal performans için ROC analizi uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grupları arasında yaş (p=0,936), VKİ (p=0,239) ve cinsiyet (p=0,816) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır . Hasta grubunda başlangıç serum Fetuin-A düzeyleri medyan 524,88 mg/L iken, bu değer sağlıklı kontrol grubunda medyan 604,92 mg/L olarak bulunmuş olup, hasta grubundaki Fetuin-A düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,004). Biyokimyasal parametreler incelendiğinde; hasta grubunda D-dimer (p=0,012) ve Total IgE (p=0,002) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. CRP ve sedimentasyon düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak hasta grubunda, yüksek CRP düzeyleri ile Fetuin-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ters (negatif) bir korelasyon olduğu görülmüştür (r=-0,385, p=0,014).

Hasta grubunda uygulanan 6 aylık omalizumab tedavisi sonucunda; UAS7, UCT ve CU-QoL skorlarında çok büyük etki büyüklüğüyle istatistiksel olarak son derece anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (p<0,001). Klinik iyileşmeye paralel olarak, hastaların tedavi öncesi 524,88 mg/L olan medyan Fetuin-A düzeylerinin tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstererek 544,95 mg/L seviyesine yükseldiği gözlemlenmiştir (p=0,007) . Başlangıç Fetuin-A düzeyleri ile UAS7 veya yaşam kalitesi (CU-QoL) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamış olup (p>0,05) ; başlangıç hastalık kontrolünü gösteren UCT skoru ile tedavi süresince Fetuin-A değişim miktarı (delta-Fetuin-A) arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r=0,338, p=0,033). Ayrıca Fetuin-A düzeylerinin

yaş, cinsiyet veya VKİ'den bağımsız olduğu tespit edilmiştir. ROC analizi sonucunda Fetuin-A'nın hasta ve sağlıklı bireyleri ayırt etme gücü anlamlı bulunmuş (AUC=0,688); belirlenen 624,7 mg/L cut-off değerinde spesifite (özgüllük) %97,5 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları, çok fonksiyonlu bir şaperon olan Fetuin-A'nın Kronik Spontan Ürtiker hastalarında güçlü bir "negatif akut faz reaktanı" olarak davrandığını hücresel düzeyde doğrulamaktadır. Hastalığın aktif döneminde Fetuin-A seviyelerinin düşmesi ve eş zamanlı olarak pozitif akut faz reaktanlarının (CRP) yükselmesi, KSÜ'nün salt deriye lokalize bir durum olmadığını, sistemik "trombo-inflamatuar" bir süreç olduğunu desteklemektedir . Fetuin-A düzeyleri ile anlık klinik hastalık şiddeti skorları (UAS7) arasında doğrudan bir korelasyon bulunmaması; bu molekülün günlük dalgalanan semptomlardan ziyade, hastalığın temelinde yatan kronik immüno-inflamatuar zemini (trait) yansıtan bağımsız bir sistemik belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, dirençli KSÜ hastalarında uygulanan omalizumab tedavisi ile klinik kontrol sağlandığında, Fetuin-A seviyelerindeki anlamlı yükseliş bu molekülün prognostik değerini kanıtlamaktadır. Fetuin-A, omalizumab tedavisinin başarısını, sistemik sitokin yükünün ortadan kalktığını ve hücresel düzeydeki inflamatuar sönümlenmeyi yansıtan yenilikçi, objektif ve izlemde potansiyel vadeden bir biyobelirteçtir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Spontan Ürtiker, Fetuin-A, Omalizumab, Negatif Akut Faz Reaktanı, Sistemik İnflamasyon, Biyobelirteç.

EVALUATION OF FETUİN-A (ALPHA2-HEREMANS-SCHMID GLYCOPROTEIN) LEVELS AS AN INFLAMMATORY MARKER AND PREDICTOR OF TREATMENT RESPONSE IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA (CSU)

ABSTRACT

Aim: Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) is a skin disease characterized by intensely itchy wheals and/or angioedema lasting for more than six weeks without an apparent external trigger, which dramatically impairs the quality of life of patients. Although the pathogenesis of the disease has not been fully elucidated, it is considered a low-grade, systemic inflammatory condition in which autoimmunity, mast cell degranulation, and the coagulation cascade play a role. According to current guidelines, omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, is used in antihistamine-resistant cases; however, the need for ideal biomarkers to reflect treatment response and inflammatory status remains. Fetuin-A (Alpha2-Heremans-Schmid Glycoprotein) is a multifunctional plasma glycoprotein that acts as a calcification inhibitor and metabolic regulator; it behaves as a "negative acute-phase reactant" by undergoing suppressed synthesis in the presence of systemic inflammation. The aim of this study is to examine the change in serum Fetuin-A levels in CSU patients compared to healthy controls, and to evaluate the relationship of this molecule with disease activity (UAS7, UCT), quality of life (CU-QoL), systemic inflammatory/coagulation markers (CRP, ESR, D-Dimer, Total IgE), and clinical findings. Furthermore, it was aimed to monitor the change in Fetuin-A levels with omalizumab treatment administered in resistant CSU patients and to investigate the usability of this molecule as a predictive and prognostic biomarker in evaluating treatment response.

Materials and Methods: This prospective study included 40 CSU patients aged 18-65 years who presented to the dermatology outpatient clinic and were unresponsive to antihistamine treatment, along with 40 healthy controls matched for age, gender, and Body Mass Index (BMI). Demographic data of the patients were recorded; clinical disease activity was evaluated using the Urticaria Activity Score

(UAS7), Urticaria Control Test (UCT), and Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-QoL) at baseline (month 0) and after omalizumab treatment (month 6). Complete blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP, D-dimer, Total IgE, and serum Fetuin-A levels were analyzed as laboratory parameters. Serum Fetuin-A analysis was performed using the "Human FETUA ELISA Kit" suitable for human serum samples, and the results were reported in mg/L. SPSS version 27 was used for the statistical analysis of the data; Mann-Whitney U and Wilcoxon Signed Rank tests were applied for non-normally distributed data, Spearman test for correlation analyses, and ROC analysis for diagnostic performance.

Results: No statistically significant differences were found between the patient and control groups included in the study in terms of age ($p=0.936$), BMI ($p=0.239$), and gender ($p=0.816$). While the baseline serum Fetuin-A levels in the patient group had a median of 524.88 mg/L, this value was found to be a median of 604.92 mg/L in the healthy control group, revealing that Fetuin-A levels in the patient group were significantly lower ($p=0.004$). Upon examining biochemical parameters, D-dimer ($p=0.012$) and Total IgE ($p=0.002$) levels were found to be statistically significantly higher in the patient group compared to the control group. No significant difference was found between the two groups in terms of CRP and ESR levels. However, in the patient group, a statistically significant inverse (negative) correlation was observed between high CRP levels and Fetuin-A levels ($r=-0.385$, $p=0.014$). As a result of the 6-month omalizumab treatment administered to the patient group, statistically highly significant improvements with a very large effect size were detected in UAS7, UCT, and CU-QoL scores ($p<0.001$). Parallel to the clinical improvement, it was observed that the patients' median Fetuin-A levels, which were 524.88 mg/L before treatment, showed a statistically significant increase to 544.95 mg/L after treatment ($p=0.007$). No statistically significant correlation was found between baseline Fetuin-A levels and UAS7 or quality of life (CU-QoL) ($p>0.05$); a significant positive relationship was found between the baseline UCT score, which indicates disease control, and the amount of change in Fetuin-A (delta-Fetuin-A) during treatment ($r=0.338$, $p=0.033$). In addition, it was determined that Fetuin-A levels were independent of age, gender, or BMI. As a result of the ROC analysis, the discriminative power of Fetuin-A between patients and healthy individuals was found to be

significant (AUC=0.688); the specificity was calculated as 97.5% at the determined cut-off value of 624.7 mg/L.

Conclusion: The findings of this study confirm at the cellular level that Fetuin-A, a multifunctional chaperone, behaves as a strong "negative acute-phase reactant" in Chronic Spontaneous Urticaria patients. The decrease in Fetuin-A levels during the active period of the disease and the simultaneous increase in positive acute-phase reactants (CRP) support that CSU is not a condition localized solely to the skin, but a systemic "thrombo-inflammatory" process. The absence of a direct correlation between Fetuin-A levels and momentary clinical disease severity scores (UAS7) reveals that this molecule is an independent systemic marker reflecting the chronic immuno-inflammatory trait underlying the disease, rather than daily fluctuating symptoms. However, when clinical control is achieved with omalizumab treatment administered in resistant CSU patients, the significant rise in Fetuin-A levels proves the prognostic value of this molecule. Fetuin-A is an innovative, objective, and potentially promising biomarker in monitoring that reflects the success of omalizumab treatment, the elimination of the systemic cytokine burden, and inflammatory resolution at the cellular level.

Key Words: Chronic Spontaneous Urticaria, Fetuin-A, Omalizumab, Negative Acute-Phase Reactant, Systemic Inflammation, Biomarker.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ), belirgin bir dış tetikleyici olmaksızın ortaya çıkan, altı haftadan uzun süren kaşıntılı kabarıklık, anjiyoödem veya her ikisinin birlikteliği ile karakterize, yaygın bir dermatolojik hastalıktır[1]. Hastalığın öngörülemez seyri ve neden olduğu yoğun kaşıntı, hastaların yaşam kalitesini dramatik ölçüde bozmakta; uyku düzeni, günlük aktiviteler ve psikososyal durum üzerinde ciddi negatif etkilere yol açmaktadır[2]. Bu klinik yükün standardize olarak değerlendirilebilmesi için Ürtiker Aktivite Skoru (UAS7), Ürtiker Kontrol Testi (UCT) ve Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Ölçeği (CU-QoL) gibi valide edilmiş araçlar kullanılmaktadır [1].

KSÜ'nün etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; mast hücre degranülasyonu, otoimmünite (Tip I ve Tip IIb endotipler), koagülasyon kaskadı aktivasyonu ve hücresel infiltrasyonun rol oynadığı düşük dereceli sistemik bir inflamasyon durumu olarak kabul edilmektedir [3, 4]. Bu inflamatuar süreçte, koagülasyon aktivasyonunun bir göstergesi olan D-dimer düzeylerinin hastalık aktivitesi ve tedavi direnci ile korele olduğu bildirilmiştir [5].

Güncel tedavi kılavuzlarında, ikinci kuşak H1-antihistaminiklere yanıt vermeyen dirençli KSÜ hastalarında anti-IgE monoklonal antikoru olan omalizumab tedavisi ön plana çıkmaktadır. Omalizumab tedavisine yanıtı öngörmede total IgE gibi bazı biyobelirteçler kullanılsa da, klinik pratikte tedavi yanıtını, hastalık şiddetini ve inflamatuar durumu eş zamanlı olarak yansıtabilecek daha spesifik, kolay ölçülebilir ve yenilikçi biyobelirteçlere olan ihtiyaç devam etmektedir[6, 7].

Fetuin-A (Alpha2-Heremans-Schmid Glikoprotein), ağırlıklı olarak karaciğerden sentezlenen, kalsifikasyon inhibitörü ve insülin duyarlılığı regülatörü olarak görev yapan çok fonksiyonlu bir plazma glikoproteinidir. Fetuin-A'nın en dikkat çekici özelliklerinden biri, bir "negatif akut faz reaktanı" olarak çalışmasıdır; sistemik inflamasyon varlığında (özellikle TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin artışıyla) sentezi baskılanır ve serum düzeyleri düşer [8]. Psoriasis gibi diğer kronik inflamatuar dermatozlarda Fetuin-A düzeylerinin hastalık şiddeti ile ters

orantılı olarak azaldığı gösterilmiş olsa da, KSÜ patogenezindeki yeri ve klinik bulgularla ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır[9].

1.1. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu veriler ışığında çalışmamızın temel amacı; Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) hastalarında serum Fetuin-A düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla değişimini incelemek ve bu molekülün hastalığın sistemik inflamatuar doğasındaki potansiyel rolünü araştırmaktır.

Bu ana hedef doğrultusunda belirlenen alt amaçlar şunlardır :

- Serum Fetuin-A düzeylerinin hastalık aktivitesi (UAS7 ve UCT skorları) ve yaşam kalitesi (CU-QoL skoru) ile olan korelasyonunun değerlendirilmesi,
- Fetuin-A düzeylerinin, KSÜ patogenezinde rol oynayan diğer laboratuvar belirteçleri (total IgE ve D-dimer), inflamasyon göstergeleri ve demografik veriler (yaş, cinsiyet, vki) ile ilişkisinin analiz edilmesi,
- Dirençli KSÜ hastalarında uygulanan omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası Fetuin-A düzeylerindeki değişimin izlenmesi,
- Omalizumab tedavisine verilecek klinik yanıtın tahmin edilmesinde ve tedavi sürecinin izlenmesinde Fetuin-A'nın prediktif (öngörücü) ve prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRTİKER

2.1.1.Ürtikerin Tanımı ve Genel Karakteristiği

Ürtiker, tarihsel süreçte Hipokrat döneminden bu yana bilinen, ancak patogenezi ve sınıflandırması modern tıbbın gelişimiyle netlik kazanan heterojen bir dermatolojik hastalıktır. Güncel EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI (Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi / Küresel Alerji ve Astım Avrupa Ağı / Avrupa Dermatoloji Forumu / Asya Pasifik Alerji, Astım ve Klinik İmmünoloji Derneği) kılavuzlarına göre ürtiker; kaşıntılı, eritemli ve ödematöz papül veya plaklar şeklinde ortaya çıkan kabarıklık, dermis ve subkutan dokunun daha derin katmanlarını tutan "anjiyoödem" veya her ikisinin eş zamanlı varlığı ile karakterize bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır[1, 3].

Hastalığın temel klinik lezyonu olan plak (ürtika), üç ana özellikle ayırt edilir:

1. Santral Şişlik ve Eritem: Çevresi eritemli bir hale ile kuşatılmış, boyutu birkaç milimetreden santimetrelere kadar değişebilen, deriden kabarık, genellikle soluk merkezli ödematöz lezyonlardır[10].
2. Kaşıntı veya Yanma Hissi: Lezyonlara neredeyse her zaman şiddetli kaşıntı eşlik eder; bazen yanma hissi de tabloya eklenebilir[11].
3. Geçici Doğası: Her bir lezyon genellikle 30 dakika ile 24 saat arasında bir sürede, geride iz bırakmadan (restitutio ad integrum) kaybolur. Ancak eski lezyonlar sönerken vücudun başka bölgelerinde yeni lezyonlar çıkmaya devam edebilir[5].

Anjiyoödem ise, ürtiker plağından farklı olarak dermisin alt kısımları, subkutan doku veya mukozalarda ani gelişen, eritemden ziyade deri renginde veya hafif pembe olabilen, kaşıntıdan çok ağrı ve gerginlik hissinin ön planda olduğu şişliklerdir. Anjiyoödemin gerilemesi kabarıklıklara göre daha yavaş olup, 72 saate kadar sürebilmektedir[12-14].

Ürtikerin patofizyolojik temelinde, deri mast hücrelerinin ve bazofillerin aktivasyonu yatmaktadır. Bu hücrelerin degranülasyonu sonucu histamin başta olmak üzere, lökotrienler, prostaglandinler, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve çeşitli

sitokinlerin salınımı gerçekleşir. Histamin, H1 reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyona, vasküler permeabilite artışına ve duyusal sinir uçlarının uyarılmasına (kaşıntı) neden olurken; diğer mediyatörler inflamatuar hücre göçünü ve ödemi artırarak klinik tabloyu şekillendirir[15, 16].

Klinik seyir açısından ürtiker, semptomların süresine göre iki ana kategoride incelenir:

- Akut Ürtiker: Semptomların 6 haftadan daha kısa sürdüğü tablodur. Genellikle enfeksiyonlar (özellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonları), ilaçlar (NSAİİ'ler, antibiyotikler) veya gıdalar gibi tanımlanabilir bir tetikleyiciye bağlı olarak gelişir ve kendini sınırlar[17, 18].
- Kronik Ürtiker (KU): Kabarıklık, anjiyoödem veya her ikisinin haftanın çoğu günü ortaya çıktığı ve 6 haftadan uzun sürdüğü durumdur[19]. Kronik ürtiker, hastaların yaşam kalitesini, uyku düzenini ve günlük aktivitelerini ciddi oranda bozan, uzun süreli ve yönetimi karmaşık bir süreçtir[10, 20].

Kronik ürtiker de kendi içinde, semptomların belirgin bir dış tetikleyici olmaksızın geliştiği "Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ)" ve fiziksel (soğuk, basınç, güneş vb.) veya fiziksel olmayan (kolinerjik, akuajenik) spesifik uyaranlarla tetiklenen "Kronik İndüklenebilir Ürtiker (CIndU)" olmak üzere iki alt gruba ayrılır[21]. Bu tez çalışmasının odağını oluşturan KSÜ, tüm kronik ürtiker vakalarının yaklaşık %60-90'ını oluşturmakta olup, patogenezinde otoimmünite ve sistemik inflamasyonun rolü giderek daha fazla vurgulanmaktadır[7, 22]

2.1.2. Ürtikerin Tarihsel Gelişimi

Ürtiker, tıbbi literatürde yüzyıllardır tanınan, klinik özellikleri antik çağlardan bu yana betimlenen, ancak patofizyolojik mekanizmaları modern immünolojinin gelişimiyle aydınlatılan köklü bir hastalıktır. Hastalığın tarihsel serüveni, sadece semptomatik tanımlamalardan moleküler mekanizmaların keşfine uzanan bilimsel bir süreci temsil eder.

2.1.2.1. Etimolojik köken ve erken dönem tanımlamalar: "Ürtiker" terimi, temas ettiğinde insan derisinde kaşıntı, eritem ve plak neden olan ısırgan otunun Latince bilimsel adı olan *Urtica urens*'ten türetilmiştir. 18. yüzyılda İskoç hekim William Cullen, bu bitkinin yapraklarındaki tüylerin neden olduğu karakteristik deri reaksiyonuna atıfta bulunarak "urticaria" terimini tıbbi terminolojiye resmen kazandırmıştır[23].

Hastalığın klinik tablosuna dair literatürdeki en eski ve dikkat çekici kayıtlardan biri 15. yüzyıla, İngiltere tarihine dayanmaktadır. Tarihsel belgelere göre İngiltere Kralı III. Richard (1480), bir saray mensubu tarafından kendisine sunulan çilekleri tükettikten kısa bir süre sonra vücudunda ani gelişen, kaşıntılı kırmızı bir döküntü ("itchy red rash") geliştirmiştir. O dönemin batıl inançları çerçevesinde Kral bu durumu kendisine yapılmış bir "büyü" veya "zehirleme girişimi" olarak yorumlayıp saray mensubunu suçlasa da; günümüz tıbbi perspektifinden bakıldığında bu tablonun tipik bir besin tetiklemeli **akut ürtiker** atağı olduğu anlaşılmaktadır[24].

2.1.2.2. Modern tıbba geçiş ve sınıflandırma çalışmaları: 19. yüzyıl, dermatolojik hastalıkların sınıflandırılmasında ve ürtikerin diğer döküntülü hastalıklardan ayrılmasında kritik bir dönem olmuştur.

- 1837: Alman hekim Johann Lukas Schönlein, purpura (cilt içi kanama), artralji (eklem ağrısı) ve artrit birlikteliğini tanımlayarak, basit ürtikeryal lezyonlar ile vaskülitik (damar iltihabı) süreçler arasındaki ayrımın temellerini atmıştır.
- 1874: Schönlein'in öğrencisi Eduard Henoch, bu tabloya karın ağrısı, gastrointestinal kanama ve böbrek tutulumunu ekleyerek, bugün "IgA Vasküliti" veya "Henoch-Schönlein Purpurası" olarak bilinen sistemik hipersensitivite vaskülitini tanımlamıştır.

Bu tarihsel ayrım, 24 saatten uzun süren, basmakla solmayan ve purpurik özellik gösteren "ürtikeryal vaskülit" lezyonlarının, klasik spontan ürtikerden ayırt edilmesi açısından modern dermatolojinin temel taşlarından biridir[25].

2.1.2.3. Patogenezin aydınlatılması: mast hücresi ve histamin dönemi: Ürtikerin sadece bir deri reaksiyonu olmadığının, hücresel ve biyokimyasal bir temele dayandığının anlaşılması 20. yüzyılın başlarında gerçekleşmiştir.

- Sir Thomas Lewis ve Üçlü Yanıt (1927): Sir Thomas Lewis, histaminin deri üzerindeki etkilerini inceleyerek meşhur "üçlü yanıt"ı (triple response) tanımlamıştır:
    1. Kapiller vazodilatasyona bağlı Eritem (Kızarıklık),
    2. Akson refleksi aracılığıyla oluşan Alevlenme (Flare),
    3. Vasküler permeabilite artışına bağlı Ödem. Bu tanımlama, ürtiker lezyonlarının oluşumunda histaminin merkezi rolünü kanıtlamış ve antihistaminik tedavilerin yolunu açmıştır.

IgE'nin Keşfi (1960'lar): Ishizaka çiftinin IgE antikorunu keşfetmesi ve ardından mast hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (FcεRI) tanımlanması, hastalığın immünolojik yüzünü değiştirmiştir. Bu keşifler, ürtikerin sadece "alerjik" değil, aynı zamanda "otoimmün" bir süreç olabileceği fikrini doğurmuştur[15].

2.1.2.4. Günümüz ve otoimmünite kavramı: 21. yüzyılda yapılan çalışmalar, özellikle Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) hastalarının önemli bir kısmında (%40-50) IgG tipi otoantikorların (anti-IgE veya anti-FcεRI) bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgu, hastalığın Tip I (Otoalerji) ve Tip IIb (Otoimmünite) olarak endotipik sınıflandırılmasını sağlamıştır.

Günümüzde ürtiker, basit bir semptomdan ziyade; mast hücre aktivasyonu, koagülasyon kaskadı ve sistemik inflamasyonun iç içe geçtiği karmaşık bir sendrom olarak kabul edilmekte ve tanı-tedavi algoritmaları EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI gibi uluslararası rehberlerle standardize edilmektedir[1].

2.1.3. Epidemiyoloji

Ürtiker, dermatoloji kliniklerine başvuru nedenleri arasında üst sıralarda yer alan ve toplum sağlığını önemli ölçüde etkileyen yaygın bir hastalıktır. Hastalığın epidemiyolojik özellikleri; coğrafi bölge, yaş grupları ve alt tiplerine (akut veya kronik) göre farklılıklar göstermektedir.

2.1.3.1. Prevalans ve insidans: Genel popülasyon verileri incelendiğinde, insanların yaklaşık %20'sinin yaşamları boyunca en az bir kez akut ürtiker atağı geçirdiği tahmin edilmektedir[17]. Akut ürtiker, genellikle viral enfeksiyonlar veya gıda/ilaç reaksiyonları ile tetiklenen ve kendini sınırlayan bir süreçtir.

Ancak, bu tezin ana odağı olan Kronik Ürtiker (KÜ), daha kalıcı ve inatçı bir seyir izler. Küresel ölçekte yapılan popülasyon tabanlı çalışmalar, kronik ürtikerin nokta prevalansının (belirli bir zaman dilimindeki yaygınlık) %0,5 ile %1 arasında değiştiğini göstermektedir[1, 3]. Asya, Avrupa ve Amerika kıtalarından bildirilen veriler, hastalığın evrensel bir dağılım sergilediğini ve endüstrileşmiş ülkelerde prevalansın benzer düzeylerde olduğunu ortaya koymaktadır[20].

Kronik ürtiker vakalarının alt grup dağılımına bakıldığında;

- %60-90'ını Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) oluşturur.
- Geriye kalan %10-40'lık kesimi ise fiziksel (soğuk, sıcak, basınç) veya kolinerjik ürtiker gibi Kronik İndüklenebilir Ürtiker (CIndU) vakaları oluşturmaktadır[10].

2.1.3.2. Demografik özellikler: cinsiyet ve yaş dağılımı: KSÜ, her ırkta ve yaş grubunda görülebilen bir hastalık olmakla birlikte, belirli demografik özellikler ön plana çıkmaktadır.

- Cinsiyet Dağılımı: Hastalık belirgin bir kadın baskınlığı göstermektedir. Yetişkin popülasyonda KSÜ tanısı alan hastalarda Kadın/Erkek oranı çalışmalara göre 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir[12]. Bu cinsiyet farkı, hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülen otoimmün mekanizmaların ve hormonal faktörlerin kadınlarda daha aktif olmasıyla ilişkilendirilmektedir[26].
- Yaş Dağılımı: KSÜ her yaşta başlayabilse de, insidansın en yüksek olduğu dönem 30 ile 50 yaş aralığıdır. Bu durum, hastalığın toplumun en üretken yaş grubunu etkilediğini göstermesi açısından önemlidir. Pediatrik grupta kronik ürtiker daha nadir görülürken (çocukların <%1'i), 65 yaş üstü geriatrik popülasyonda da insidans azalma eğilimindedir[5, 27, 28].

2.1.3.3. Hastalık seyri ve prognoz: Kronik Spontan Ürtiker, öngörülemez alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden uzun soluklu bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğunda (%50-80) hastalık süresi 1 ila 5 yıl arasında değişmektedir. Ancak çalışmalar, hastaların yaklaşık %10-25'inde semptomların 5 yıldan, hatta bazen 10 yıldan daha uzun süre devam edebildiğini göstermektedir [12]. Eşlik eden anjiyoödem varlığı, tiroid otoimmünitesi ve yüksek hastalık aktivitesi (yüksek UAS7 skoru), hastalığın daha uzun süreceğinin habercisi (prediktörü) olarak kabul edilmektedir.

2.1.3.4. Sosyoekonomik yük ve yaşam kalitesi: KSÜ, sadece deriyi tutan basit bir kaşıntı hastalığı değil, hastanın yaşam kalitesini (Health-Related Quality of Life - HRQoL) dramatik ölçüde bozan sistemik bir sorundur.

- Yaşam Kalitesi: Şiddetli KSÜ hastalarının yaşadığı fiziksel ve ruhsal sıkıntı; iskemik kalp hastalığı veya diyabet hastalarıyla kıyaslanabilir düzeydedir. Sürekli kaşıntı, uyku bozukluğu (noktürnal pruritus) ve anjiyoödemin yarattığı kozmetik kaygılar, hastaların sosyal izolasyonuna neden olmaktadır.
- Psikiyatrik Komorbiditeler: KSÜ hastalarında anksiyete ve depresyon prevalansı genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksektir. Hastaların yaklaşık %30-60'ında en az bir psikiyatrik tanı veya duygudurum bozukluğu eşlik etmektedir[3].
- Ekonomik Maliyet: Hastalığın en üretken yaş grubunu etkilemesi, ciddi bir iş gücü kaybına (absenteeism) ve işte verimlilik düşüşüne (presenteeism) yol açar. Ayrıca sık doktor ziyaretleri, acil servis başvuruları ve biyolojik ajanlar gibi yüksek maliyetli tedaviler, sağlık sistemi üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır[1].

2.1.4. Etiyopatogenez

Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ), patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, deri mast hücrelerinin ve bazofillerin aktivasyonu, vazoaktif mediyatörlerin salınımı ve sistemik inflamatuar yanıtların karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Güncel literatür, hastalığın tek bir mekanizmadan ziyade, otoimmünite, koagülasyon kaskadı aktivasyonu ve nöroimmün etkileşimleri içeren multifaktöriyel bir süreç olduğunu göstermektedir[1, 3].

2.1.4.1 Mast hücresi: santral effektör hücre: Ürtiker lezyonlarının (plak ve anjiyoödem) oluşumundaki temel olay, dermal mast hücrelerinin degranülasyonudur. Mast hücreleri; histamin, lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4), prostaglandinler (PGD2) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi önceden sentezlenmiş veya yeni sentezlenen mediyatörleri salıverir.

Salınan mediyatörlerin etkileri şunlardır:

- Histamin: H1 reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyona (kızarıklık), vasküler permeabilite artışına (ödem/plak) ve duyusal sinir uçlarının uyarılmasıyla kaşıntıya neden olur[15].
- Sitokinler: Mast hücreleri ayrıca TNF-α, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 gibi proinflamatuar sitokinleri salgılayarak lezyon bölgesine diğer inflamatuar hücrelerin (bazofiller, eozinofiller, T hücreleri) göçünü sağlar. Bu durum, ürtikeryal lezyonun sadece bir ödem değil, hücresel bir inflamasyon süreci olduğunu gösterir[16, 29].

2.1.4.2. Otoimmünite hipotezi ve endotipler: KSÜ patogenezinde en güçlü kanıtlar, hastalığın önemli bir kısmının otoimmün bir temele dayandığını göstermektedir. Bu bağlamda, mast hücresi aktivasyonuna yol açan iki ana otoimmün mekanizma (endotip) tanımlanmıştır[3, 13].

2.1.4.2.1. Tip I otoimmünite (otoalerji): Bu mekanizmada, hastaların mast hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεRI) bağlı olan IgE antikorları, eksojen bir alerjene değil, vücudun kendi proteinlerine ("otoalerjenler") karşı gelişmiştir[30].

- Tanımlanan başlıca otoalerjenler arasında Tiroid Peroksidaz (TPO), Interlökin-24 (IL-24) ve çift sarmallı DNA (dsDNA) yer almaktadır.
- Bu hastalar genellikle "otoalerjik" profildedir ve IgE aracılı bir aktivasyon söz konusu olduğu için anti-IgE tedavisine (Omalizumab) hızlı ve iyi yanıt verirler[30].

2.1.4.2.2. Tip IIb otoimmünite: Hastaların yaklaşık %30-50'sinde görülen bu mekanizmada, doğrudan mast hücreleri üzerindeki FcεRI reseptörünün alfa alt birimine veya reseptöre bağlı IgE molekülüne karşı gelişmiş IgG tipi fonksiyonel otoantikorlar bulunur[14].

- Bu otoantikorlar, kompleman aktivasyonu yoluyla mast hücre degranülasyonunu tetikler.
- Klinik olarak bu grup hastalar; daha düşük total IgE seviyelerine, daha şiddetli hastalık seyrine, eşlik eden otoimmün tiroidite ve antihistaminik tedavisine daha zayıf yanıta sahip olma eğilimindedir[15].

2.1.4.3. Hücresel infiltrasyon ve bazofiller: KSÜ lezyonlarında histopatolojik olarak sadece mast hücresi degranülasyonu değil; CD4+ T lenfositler (özellikle Th2 ve Th17), eozinofiller, bazofiller ve nötrofillerden oluşan karmaşık bir perivasküler infiltrat ("mixed cellular infiltrate") gözlenir[16, 31].

- Bazofiller: Periferik kanda bazofil sayısında düşüklük (bazopeni), şiddetli KSÜ aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bazofillerin kandan dokuya göç ederek lezyon oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir[32].
- Eozinofiller: Doku faktörü salgılayarak pıhtılaşma kaskadını tetikleyebilirler[33].

2.1.4.4. Koagülasyon kaskadının aktivasyonu: KSÜ hastalarında, hastalığın alevlenme dönemlerinde koagülasyon (pıhtılaşma) kaskadının aktive olduğu ve fibrinolizis belirteçlerinin (D-dimer, Protrombin fragmanı 1+2) yükseldiği gösterilmiştir.

- Bu mekanizmada anahtar molekül Trombin'dir. Trombin, mast hücreleri üzerindeki PAR-1 (Protease-activated receptor-1) reseptörlerini uyararak doğrudan degranülasyona ve vasküler permeabilite artışına yol açar.
- Ayrıca artan vasküler geçirgenlik, plazma proteinlerinin dokuya sızmasına neden olarak trombin oluşumunu doku içinde de sürdürür. Bu bulgular, KSÜ'nün trombo-inflamatuar bir hastalık olabileceği görüşünü desteklemektedir[5, 34].

2.1.4.5. Diğer tetikleyici faktörler: Otoimmünitenin yanı sıra, bazı hastalarda enfeksiyonlar (H. pylori, nazofarengeal bakteriyel flora), gıda intoleransları (pseudoalerjenler) ve psikolojik stresin de mast hücresi eşik değerini düşürerek semptomları alevlendirdiği bilinmektedir. Ancak bu faktörler genellikle hastalığın ana nedeni olmaktan ziyade, şiddetlendirici faktörler olarak kabul edilmektedir[1, 23].

2.1.5. Genetik Yatkınlık ve Moleküler Genetik

Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ), klasik Mendel kalıtımı (tek gen hastalığı) göstermeyen, ancak genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan poligenik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalığın ailesel kümelenme göstermesi ve belirli otoimmün hastalıklarla birlikteliği, genetik zeminin patogenezde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir[1].

2.1.5.1. HLA (insan lökosit antijeni) ilişkisi: KSÜ patogenezinde en güçlü genetik kanıtlar, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) sistemi ile olan ilişkiden gelmektedir. Özellikle hastalığın Tip IIb (Otoimmün) endotipine sahip hastalarda, belirli HLA sınıf II allellerinin sıklığının arttığı gösterilmiştir.

- HLA-DR4 ve HLA-DQ8: Yapılan geniş çaplı çalışmalarda, KSÜ hastalarında HLA-DRB1*04 (DR4) ve HLA-DQ8 allellerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu genetik miras, romatoid artrit ve tip 1 diyabet gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ortaktır ve hastanın otoantikor (anti-FcεRI veya anti-IgE) üretme eğilimini artırmaktadır[15, 24].
- Bu genetik yatkınlık, T-hücrelerinin mast hücrelerine karşı toleransını kaybetmesinde ve otoimmün sürecin başlamasında kritik bir moleküler mekanizma olarak kabul edilmektedir[2].

2.1.5.2. Genetik polimorfizmler ve sitokin genleri: Hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtı üzerinde etkili olan bir diğer moleküler faktör, tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP). İnflamatuar mediyatörleri kodlayan genlerdeki küçük varyasyonlar, hastaların inflamasyona verdiği yanıtın derecesini belirleyebilir.

1. FcεRI Reseptör Polimorfizmleri: Mast hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörünün beta zincirini kodlayan gende (*MS4A2*) saptanan

polimorfizmlerin (örneğin rs569108), hastaların "aşırı duyarlılık" fenotipine sahip olmasına ve daha şiddetli ürtikeryal reaksiyonlar göstermesine neden olabileceği öne sürülmüştür[5].

2. Sitokin ve Enzim Genleri: Proinflamatuar sitokinler (IL-1, IL-6, TNF-α) ve histamin metabolizmasında görevli olan DAO (Diamin Oksidaz) enzimini kodlayan genlerdeki polimorfizmler, hastalığın süresini ve antihistaminiklere direnci etkileyebilmektedir[35].

2.1.5.3. Transkriptomik çalışmalar ve gen ekspresyonu: Güncel moleküler çalışmalar, sadece DNA dizilimini değil, genlerin ne kadar çalıştığını (ekspresyonunu) inceleyen transkriptomik analizlere odaklanmıştır.

- Smola ve arkadaşlarının (2025) yaptığı çalışmada, KSÜ hastalarının lezyonlu derisinde ve periferik kanlarında, T-hücresi aktivasyonu ve trombosit fonksiyonları ile ilişkili genlerin aşırı eksprese olduğu gösterilmiştir[36].
- Omalizumab tedavisi sonrası bu gen ekspresyon profillerinin normale döndüğü gözlenmiştir. Bu durum, hastalığın moleküler düzeyde sistemik bir "immün-koagülasyon" bozukluğu olduğunu kanıtlamaktadır[36].

2.1.5.4. Ayırıcı tanıda genetik hastalıklar (monojenik sendromlar): KSÜ tanısı konulurken, genetik temelli "Ürtikeryal Sendromlar"ın (Otoinflamatuar Hastalıklar) dışlanması hayati önem taşır. Bu hastalıklar KSÜ gibi görünse de moleküler mekanizmaları tamamen farklıdır:

- Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar (CAPS): *NLRP3* genindeki "kazanım-fonksiyonu" mutasyonları sonucu ortaya çıkar. Hastalarda soğuğa maruziyetle tetiklenen ürtiker benzeri döküntü, ateş ve eklem ağrısı görülür. Bu tablo histamin aracılı değil, IL-1β aracılıdır ve antihistaminiklere yanıt vermez[37, 38].
- Bu genetik sendromların moleküler tanısı, KSÜ'nün yanlış teşhis edilmesini ve gereksiz tedavileri önlemek açısından kritiktir.

2.1.6. Patogenez

Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) patogenezi, sadece mast hücrelerinin degranülasyonu ile sınırlı olmayan, doğuştan gelen (innate) ve kazanılmış (adaptive) bağışıklık sisteminin, pıhtılaşma kaskadının ve nöral faktörlerin iç içe geçtiği çok katmanlı bir süreçtir[39]. Güncel literatürde bu süreç, derideki "mast hücresi odaklı" bir reaksiyondan ziyade, sistemik bir "immüno-inflamatuar" bozukluk olarak tanımlanmaktadır[3].

2.1.6.1. Hücresel mekanizmalar ve inflamatuar infiltrat: KSÜ lezyonlarının histopatolojik incelemesinde, klasik alerjik reaksiyonlardan farklı olarak, perivasküler alanda yoğun bir mononükleer hücre infiltrasyonu (CD4+ T lenfositler, monositler) ile birlikte nötrofil, eozinofil ve bazofillerin varlığı dikkat çeker.

- T-Hücreleri ve Sitokin Ağı: Lezyonlu deride özellikle Th2 (IL-4, IL-5, IL-13 salgılayan) ve Th17 (IL-17 salgılayan) lenfositlerin baskın olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinler, sadece inflamasyonu sürdürmekle kalmaz, aynı zamanda mast hücrelerinin eşik değerini düşürerek onları aktivasyona daha duyarlı hale getirir[16].
- Eozinofiller: Eozinofiller, KSÜ patogenezinde hem doku hasarı oluşturan toksik proteinleri (Major Basic Protein - MBP) salgılayarak hem de "Doku Faktörü" (Tissue Factor) eksprese ederek pıhtılaşma sistemini aktive eden kritik hücrelerdir. Eozinofillerin dokuda birikimi, anjiyoödem gelişimi ile yakından ilişkilidir[33].

2.1.6.2. İntraselüler sinyal yolakları ve mast hücresi aktivasyonu: Mast hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlerin (FcεRI) uyarılması, hücre içinde karmaşık bir sinyal iletim zincirini başlatır. Bu moleküler yolaklar, günümüzde yeni tedavi hedeflerini (Syk ve BTK inhibitörleri) oluşturmaktadır.

1. Syk (Spleen Tyrosine Kinase) Yolağı: IgE antikorları veya IgG otoantikorları FcεRI reseptörünü çapraz bağladığında, reseptörün hücre içi kuyruklarında bulunan ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) bölgeleri fosforile olur. Bu durum Syk enzimini aktive eder. Syk aktivasyonu, hücre içi

kalsiyum depolarını boşaltarak degranülasyonu ve histamin salınımını başlatan ana anahtardır[15].

2. BTK (Bruton's Tyrosine Kinase) Yolağı: B hücrelerinde olduğu gibi mast hücrelerinde de FcεRI sinyalizasyonunun devamlılığı ve proinflamatuar sitokin üretimi için BTK aktivitesi gereklidir. BTK'nın inhibe edilmesi, mast hücresini "sessizleştirerek" KSÜ semptomlarını baskılayabilir[40, 41].

2.1.6.3. Otoimmünite ve "tip IIb" mekanizması: Hastalığın yaklaşık %30-50'sinde saptanan otoimmün patogenezde, IgG sınıfı otoantikorlar merkezi rol oynar. Bu antikorlar iki ana hedefe yöneliktir:

- Anti-FcεRIα: Mast hücresi üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörünün alfa alt birimine bağlanır.
- Anti-IgE: Doğrudan reseptöre bağlı IgE molekülüne bağlanır.

Bu bağlanma, klasik kompleman yolağını aktive ederek C5a oluşumuna yol açar. C5a, mast hücreleri üzerindeki C5a reseptörlerine bağlanarak degranülasyonu daha da şiddetlendirir. Bu "otoimmün" form, genellikle antihistaminiklere dirençli ve daha şiddetli klinik tablo ile seyreder[3].

2.1.6.4. Koagülasyon (pıhtılaşma) kaskadı ilişkisi: KSÜ hastalarında, hastalığın alevlenme dönemlerinde plazma d-dimer ve protrombin fragmanı 1+2 (F1+2) düzeylerinin yükseldiği kanıtlanmıştır. Bu durum, KSÜ'nün trombo-inflamatuar bir süreç olduğunu gösterir[42].

- Trombinin Rolü: Koagülasyon kaskadının son ürünü olan trombin, sadece pıhtı oluşumunu sağlamaz; aynı zamanda mast hücreleri üzerindeki PAR-1 (Protease-Activated Receptor-1) reseptörünü keserek aktive eder. Bu aktivasyon, mast hücresinin IgE'den bağımsız olarak degranüle olmasına neden olur.

- Bu mekanizma, "anjiyoödem-koagülasyon" döngüsünü açıklar: Artan vasküler geçirgenlik, plazma proteinlerinin dokuya sızmasına ve doku içinde trombin oluşumunun devam etmesine neden olur[5, 43].

2.1.6.5. Nöroimmün etkileşimler ve MRGPRX2: Son yıllarda yapılan çalışmalar, mast hücrelerinin sadece alerjenler veya otoantikorlarla değil, nöropeptidlerle de aktive olabildiğini göstermiştir.

- Deri sinir uçlarından salınan Substance P (SP), mast hücreleri üzerindeki spesifik bir reseptör olan MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2) aracılığıyla degranülasyonu tetikler[44].
- Bu yolak, KSÜ hastalarında stresle tetiklenen alevlenmeleri ve "psödoalerjik" (ilaçlara bağlı) reaksiyonları açıklamada kilit öneme sahiptir[29].

2.1.7. Ürtiker Sınıflandırma ve Klinik Özellikler

Ürtikerin sınıflandırılması, hastalığın süresi ve tetikleyici faktörlerin varlığına göre yapılmaktadır. Güncel uluslararası kılavuzlar (EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI), ürtikeri temel olarak süreye (akut vs. kronik) ve kronik formları da tetikleyiciye (spontan vs. indüklenebilir) göre kategorize etmektedir[45].

2.1.7.1. Sınıflandırma: Klinik pratikte ayrım için kullanılan temel kriter, semptomların 6 haftadan uzun sürüp sürmediğidir.

1. Akut Ürtiker: Ürtiker plağı, anjiyoödem veya her ikisinin 6 haftadan kısa süreyle görülmesidir. Genellikle viral enfeksiyonlar, ilaçlar veya gıdalarla ilişkilidir ve kendini sınırlar.
2. Kronik Ürtiker (KU): Semptomların 6 haftadan uzun süreyle, haftanın çoğu günü tekrar etmesidir. Kronik ürtiker de kendi içinde iki ana başlığa ayrılır:
    - Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ): Spesifik ve tanımlanabilir bir dış tetikleyici (fiziksel uyaran) olmaksızın gelişen formdur. Eski literatürde "Kronik İdiyopatik Ürtiker" olarak adlandırılsa da, otoimmün mekanizmaların keşfiyle "Spontan" terimi tercih edilmektedir.
    - Kronik İndüklenebilir Ürtiker (CIndU): Semptomların her zaman belirli, spesifik bir fiziksel veya çevresel uyaranla (soğuk, sıcak, basınç, sürtünme vb.) tetiklendiği formdur[46, 47].

2.1.7.2. Klinik özellikler: Ürtikerin klinik tablosu iki temel lezyonla karakterizedir: Plak (Ürtika) ve Anjiyoödem. Hastaların yaklaşık %40-50'sinde bu iki lezyon birlikte görülürken, %40'ında sadece plak, %10'unda ise sadece anjiyoödem izlenir[5].

2..1.7.2.1. Ürtiker plağı (ürtika) özellikleri: Klasik ürtiker lezyonu olan ürtiker plağı, üç ana özellikle tanımlanır:

1. Santral Ödem ve Çevresel Eritem: Genellikle merkezi soluk, çevresi kızarık (eritemli), deriden kabarık, boyutu milimetreden santimetreye değişen plaklardır[48].
2. Kaşıntı: Lezyonlara neredeyse her zaman şiddetli kaşıntı eşlik eder; ağrı nadirdir ancak yanma hissi olabilir[49].
3. Geçicilik (Evanessan Özellik): Her bir lezyon genellikle 24 saatten kısa sürede (sıklıkla 30 dk - 4 saat) iz bırakmadan kaybolur. Eski lezyonlar sönerken vücudun başka yerinde yenileri çıkar[10].

2.1.7.2.2. Anjiyoödem özellikleri: Anjiyoödem, dermisin alt tabakaları ve subkutan dokudaki ani şişliktir. Ürtiker plağından şu özelliklerle ayrılır:

1. Yerleşim: Sıklıkla göz kapakları, dudaklar, genital bölge, el ve ayaklarda görülür.
2. Semptom: Kaşıntıdan ziyade ağrı, gerginlik ve yanma hissi ön plandadır.
3. Süre: Gerilemesi daha yavaştır; şişlik 72 saate kadar devam edebilir[13, 50].

2.1.7.3. Kronik indüklenebilir ürtiker (CIndU) alt tipleri: Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %20-30'unda, semptomlar fiziksel bir uyaranla tetiklenir. Tanı, hasta öyküsü ve provokasyon testleri (buz küpü testi, dermografometre vb.) ile konulur[35, 51, 52].

Tablo 1. Kronik indüklenebilir ürtiker alttipleri

KINDU Tipi	Tetikleyici Faktör	Klinik Özellik
Semptomatik Dermografizm	Deriye sürtünme veya kaşıma (Makaslama kuvveti)	Kaşınan bölgede çizgisel kabarıklık oluşması. En sık görülen KINDU tipidir.
Soğuk Ürtikeri	Soğuk hava, su veya rüzgar teması	Soğuk temas eden bölgede dakikalar içinde şişlik/kızarıklık.
Gecikmiş Basınç Ürtikeri	Deriye uygulanan dikey basınç (Kemer, çanta askısı)	Basınçtan 4-6 saat sonra gelişen, derin, ağrılı şişlikler.
Solar Ürtiker	UV veya görünür ışık maruziyeti	Güneş gören bölgelerde saniyeler/dakikalar içinde reaksiyon[53].
Isı Ürtikeri	Lokal ısı teması	Isınan bölgede lokalize plak oluşumu.
Vibratuar Anjiyoödem	Titreşimli alet kullanımı, koşu	Titreşime maruz kalan dokuda ani şişlik[54].

KINDU Tipi	Tetikleyici Faktör	Klinik Özellik
Kolinerjik Ürtiker	Vücut ısısını artıran durumlar (Egzersiz, sıcak banyo)	Gövdede "toplu iğne başı" büyüklüğünde, etrafı geniş eritemli küçük papüller[52].
Akuajenik Ürtiker	Su teması (sıcaklıktan bağımsız)	Su değen yerde küçük kabarıklıklar (Nadir).
Kontakt Ürtiker	Ürtikeryal madde ile temas (Lateks, gıdalar)	Temas yerinde lokalize reaksiyon[4, 55].

2.1.7.4. Ayırıcı tanı: Klinik pratikte ürtiker ile karışabilen ancak patogenezi ve tedavisi farklı olan durumların ayırt edilmesi gerekir[23, 25]:

- Ürtikeryal Vaskülit: Lezyonlar 24 saatten uzun sürer, kaşıntıdan çok ağrı/yanma vardır ve iyileşirken hiperpigmentasyon (morluk/iz) bırakır.
- Otoinflamatuar Sendromlar (Örn: CAPS): Periyodik ateş, eklem ağrısı ve ürtiker benzeri döküntü ile seyreder; antihistaminiklere yanıt vermez.
- Bradikinin Aracılı Anjiyoödem (HAE veya ACE inhibitörü kaynaklı): Ürtiker (plak) eşlik etmez, karın ağrısı sık görülür, antihistaminik ve kortizole yanıtsızdır.

2.1.7.5. Hastalık aktivitesi, kontrolü ve yaşam kalitesinin standardize ölçümü: Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ), laboratuvar belirteçlerinden ziyade hastanın sübjektif şikayetleri (kaşıntı) ve görünür lezyonları (plak) ile seyreden bir hastalık olduğu için, hastalık şiddetinin objektif bir şekilde ölçülmesi zordur. Bu nedenle, tedavi yanıtını değerlendirmek ve hastalar arası standardizasyonu sağlamak amacıyla validasyonu yapılmış, hasta bildirimli ölçeklerin (Patient Reported Outcomes - PROs) kullanılması önerilmektedir[45].

2.1.7.5.1. Ürtiker aktivite skoru (UAS ve UAS7): Hastalık aktivitesini değerlendirmede "altın standart" olarak kabul edilen yöntemdir. Hastanın 24 saatlik süre boyunca yaşadığı kaşıntı şiddeti ve vücudunda çıkan plak (kabarıklık) sayısı hastanın kendisi tarafından günlük olarak puanlanır.

- Günlük Skor (UAS): Kaşıntı (0-3 puan) ve plak sayısı (0-3 puan) toplanarak günlük maksimum 6 puan elde edilir.
- Haftalık Skor (UAS7): Hastanın ardışık 7 gün boyunca aldığı günlük puanların toplanmasıyla elde edilir. Skor aralığı 0 ile 42 arasındadır.
    - UAS7 = 0: Tam hastalık kontrolü (Semptomsuz).
    - UAS7 $\leq$ 6: İyi kontrol.
    - UAS7 28-42: Şiddetli hastalık aktivitesi olarak kabul edilir.

Tablo 2. Günlük ürtiker aktivite skoru (UAS) değerlendirme kriterleri

Puan	Plak Sayısı	Kaşıntı Şiddeti
0	Yok	Yok
1	**Hafif:** < 20 adet / 24 saat	**Hafif:** Var ama rahatsız edici değil veya günlük aktiviteyi/uykuyu bozmuyor.
2	**Orta:** 20–50 adet / 24 saat	**Orta:** Rahatsız edici ancak günlük aktiviteyi veya uykuyu engellemiyor.
3	**Şiddetli:** > 50 adet veya geniş birleşen alanlar	**Şiddetli:** Yoğun kaşıntı, günlük aktiviteyi veya uykuyu engelliyor.

2.1.7.5.2. Ürtiker kontrol testi (urticaria control test - UCT): UAS7 prospektif (ileriye dönük) bir takip gerektirirken, UCT retrospektif (geriye dönük) olarak son 4 haftadaki hastalık kontrolünü değerlendiren hızlı bir araçtır. 4 sorudan oluşur ve her soru 0-4 arası puanlanır.

- Toplam Skor: 0-16 arasındadır.
- Yorum: 12 ve üzeri puan (UCT ≥ 12) hastalığın "iyi kontrol altında" olduğunu gösterir. Tedavi değişikliği kararlarında klinik pratikte sıkça kullanılır.

2.1.7.5.3. Anjiyoödem aktivite skoru (AAS): UAS7, anjiyoödemi değerlendirmede yetersiz kaldığı için, sadece anjiyoödemi olan veya anjiyoödemin baskın olduğu hastalarda kullanılır. Hastalar anjiyoödem ataklarının süresini, şiddetini ve günlük yaşama etkisini puanlar[13].

2.1.7.5.4. Yaşam kalitesi ölçekleri: KSÜ'nün hastalar üzerindeki psikososyal yükünü ölçmek için genel ve hastalığa özgü ölçekler kullanılır:

1. DLQI (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi): Tüm deri hastalıklarında kullanılan genel bir ölçektir. 10 sorudan oluşur; skor arttıkça yaşam kalitesinin bozulduğu anlaşılır.
2. CU-Q2oL (Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Ölçeği): Sadece kronik ürtiker hastaları için geliştirilmiştir. Kaşıntı, şişlik, uyku, kısıtlamalar, görünüm ve tedavi ile ilgili 23 soruyu içerir. Hastalığın özgül yükünü göstermede DLQI'dan daha hassastır[2, 5, 56].

2.1.8. Histopatoloji

Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) tanısı esas olarak klinik bulgulara dayalı olsa da, histopatolojik inceleme hastalığın immünopatogenezini anlamada ve özellikle ürtikeryal vaskülit gibi ayırıcı tanılarda kritik bir role sahiptir. Klasik bir ürtiker plağından alınan biyopsi örneği, hastalığın sadece dermal bir ödemden ibaret olmadığını, aynı zamanda karmaşık bir inflamatuar infiltrasyon içerdiğini göstermektedir[16].

2.1.8.1. Genel mikroskobik bulgular: Ürtikeryal lezyonun en karakteristik histolojik bulgusu, retiküler dermiste ve dermisin üst tabakalarında kollajen liflerinin birbirinden ayrılmasına neden olan dermal ödemdir.

- Vasküler Yapılar: Post-kapiller venüllerde ve lenfatik damarlarda belirgin dilatasyon (genişleme) izlenir. Endotel hücreleri genellikle şişkindir, bu durum vasküler permeabilite artışını yansıtır.
- Epidermis: Genellikle normaldir (spongioz görülmez), bu özellik ürtikeri egzamatöz dermatitlerden ayırır[10].

2.1.8.2. İnflamatuar infiltrasyonun karakteristiği: Eski literatürde ürtiker sadece "ödematöz" bir süreç olarak tanımlansa da, güncel immüno-histokimyasal çalışmalar, lezyonlarda yoğun bir "perivasküler ve interstisyel hücre infiltrasyonu" olduğunu kanıtlamıştır. Bu infiltratın kompozisyonu şöyledir:

1. Lenfositler (Baskın Hücreler): İnfiltratın büyük kısmını T-lenfositler oluşturur. İmmünofenotipleme çalışmalarında bunların çoğunlukla CD4+ T-helper hücreleri (Th1, Th2 ve Th17 karışımı) olduğu, az oranda CD8+ T hücrelerinin de eşlik ettiği gösterilmiştir[15].

2. Mast Hücreleri: Lezyonlu deride mast hücresi sayısı artmış olabilir, ancak daha önemlisi degranülasyon belirtileridir. Standart H&E (Hematoksilen-Eozin) boyamasında mast hücrelerini görmek zor olabilir; bu nedenle Giemsa veya Toluidin mavisi gibi metakromatik boyalar veya Triptaz/CD117 (c-kit) immünoboyaları kullanılır. Boyamada granüllerini kaybetmiş "hayalet" mast hücreleri görülebilir.

3. Eozinofiller ve Nötrofiller: KSÜ'nün histolojik alt tiplerini belirleyen hücrelerdir.

    - Hemen hemen tüm hastalarda perivasküler alanda eozinofiller bulunur. Eozinofillerin varlığı, hastalığın şiddeti ve doku faktörü aracılı koagülasyon aktivasyonu ile ilişkilidir[57].

    - Bazı vakalarda nötrofil hakimiyeti görülür (Nötrofilik Ürtiker). Bu alt tip, genellikle klasik antihistaminiklere dirençli vakalarla ilişkilendirilir[16].

2.1.8.3 Adezyon moleküllerinin ekspresyonu: Deri biyopsilerinde, endotel. hücreleri üzerinde ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Bu moleküller, dolaşımdaki lökositlerin damar dışına çıkarak dermise göç etmesini sağlar ve inflamasyonun sürekliliğini açıklar[45].

2.1.8.4. Ayırıcı tanı: ürtiker ve ürtikeryal vaskülit ayrımı: Histopatolojik incelemenin en önemli endikasyonu, klinik olarak ürtikere benzeyen ancak damar hasarı ile giden ürtikeryal vaskülitin dışlanmasıdır. KSÜ'de görülmeyen ancak vaskülitte görülen bulgular şunlardır[23, 25]:

- Lökositoklazi: Nötrofillerin parçalanması sonucu oluşan çekirdek artıkları (nükleer toz).
- Fibrinoid Nekroz: Damar duvarında fibrin birikimi ve nekroz.
- Eritrosit Ekstravazasyonu: Kırmızı kan hücrelerinin damar dışına belirgin çıkışı (purpura oluşumu).

KSÜ'de damar bütünlüğü korunmuştur (nekroz yoktur), oysa vaskülitte damar duvarı hasarı esastır.

2.1.9. Tanı ve Tanıyı Destekleyen Yöntemler

Kronik spontan ürtiker (KSÜ) tanısı, esasen detaylı bir hasta öyküsü (anamnez) ve fizik muayene bulgularına dayanan klinik bir tanıdır. Tanısal yaklaşımın üç temel amacı vardır:

1. Ürtikeryal vaskülit veya otoinflamatuar sendromlar gibi ayırıcı tanıları dışlamak,
2. Hastalığın aktivitesini ve kontrol durumunu değerlendirmek,
3. Varsa altta yatan tetikleyici nedenleri (enfeksiyonlar, otoimmünite, psödoalerjenler) saptamak.

2.1.9.1. Anamnez ve fizik muayene: Tanı sürecinin en kritik basamağıdır. Lezyonların süresi (24 saatten kısa/uzun), ağrının eşlik edip etmediği, gün içindeki dağılımı, tetikleyici faktörler (fiziksel uyaranlar, ilaçlar, gıdalar) ve eşlik eden anjiyoödem varlığı sorgulanmalıdır[58].

- Fizik Muayene: Klasik ürtiker plağı; basmakla solan, ödemli, eritemli ve kaşıntılı papül/plaklardır. İyileşirken hiperpigmentasyon (morluk/iz) bırakmaması, vaskülitten ayrımında en önemli klinik ipucudur[10].

2.1.9.2. Tanısal algoritma ve rutin laboratuvar testleri: Uluslararası kılavuzlar, KSÜ hastalarında "tarama" amaçlı geniş kapsamlı ve maliyetli testlerin yapılmasını önermemektedir. Bunun yerine, "sınırlı" bir temel inceleme yeterli görülmektedir[59].

Önerilen temel testler:

- Tam kan sayımı (hemogram) ve lökosit formülü: Özellikle eozinofili (parazitoz veya atopik zemin) ve nötrofili (enfeksiyon/inflamasyon) varlığını değerlendirmek için[60].
- Akut faz reaktanları (CRP ve/veya ESR): Sistemik inflamasyonu taramak için kullanılır. Yüksek CRP seviyeleri, KSÜ'de hastalık aktivitesiyle koreledir ancak spesifik değildir.

2.1.9.3. Genişletilmiş tanısal incelemeler: Sadece hasta öyküsünde şüpheli bulgular varsa veya temel testlerde anormallik saptanırsa ileri tetkikler istenir.

2.1.9.3.1. Enfeksiyon taraması:

- Helicobacter pylori: KSÜ ile ilişkisi en çok tartışılan bakteridir. Özellikle dispeptik şikayeti olan hastalarda H. pylori eradikasyonunun ürtiker semptomlarını geriletebildiğine dair kanıtlar mevcuttur.
- Parazitozlar: Sadece endemik bölgelerde veya eozinofilisi olan, seyahat öyküsü bulunan hastalarda dışkı incelemesi önerilir.
- Fokal enfeksiyonlar: Kronik diş apseleri veya sinüzit gibi gizli enfeksiyon odakları, nadiren de olsa KSÜ'yü tetikleyebilir.

2.1.9.3.2. Tiroid fonksiyonları ve otoantikorları: KSÜ hastalarında otoimmün tiroidit (Hashimoto) sıklığı genel popülasyona göre artmıştır. Bu nedenle TSH, sT4, Anti-TPO ve Anti-Tg düzeylerinin bakılması, altta yatan bir "otoimmün diyatezi" göstermesi açısından önemlidir[13].

2.1.9.4. Otoimmüniteyi gösteren spesifik testler: KSÜ'nün otoimmün patogenezini (Tip IIb: Otoantikor aracılı) doğrulamak için kullanılan in-vivo ve in-vitro testlerdir.

2.1.9.4.1. Otolog serum deri testi (ASST): Hastanın kendi serumunun, ön kol derisine intradermal olarak enjekte edilmesiyle uygulanan in-vivo bir testtir.

- Yöntem: Santrifüj edilen hastanın serumu, histamin (pozitif kontrol) ve serum fizyolojik (negatif kontrol) ile kıyaslanarak uygulanır.
- Yorum: Serum enjeksiyon yerinde, negatif kontrolden en az 1.5 mm daha geniş çaplı bir kızarıklık ve kabarıklık oluşması "pozitif" kabul edilir.
- Anlamı: Serumda fonksiyonel histamin salgılatıcı faktörlerin (muhtemelen anti-FcεRI veya anti-IgE otoantikorlarının) varlığını gösterir. KSÜ hastalarının %30-50'sinde pozitiftir[15].

2.1.9.4.2. Bazofil aktivasyon testi (BAT): Fonksiyonel otoantikorların saptanmasında "altın standart" olarak kabul edilen in-vitro testtir. Hastanın serumu, sağlıklı donörden elde edilen bazofillerle inkübe edilir. Eğer serumda fonksiyonel otoantikor varsa, donör bazofilleri aktive olur ve yüzeylerinde CD63 veya CD203c belirteçlerini eksprese ederler. Bu aktivasyon Flow Sitometri yöntemiyle ölçülür[6].

2.1.9.5. İnflamasyon ve koagülasyon belirteçleri: Son yıllarda yapılan çalışmalar, KSÜ'nün sistemik bir hastalık olduğunu kanıtlayan çeşitli biyobelirteçler tanımlamıştır.

- D-Dimer: Koagülasyon kaskadının aktivasyonunu ve fibrin yıkımını gösterir. Yüksek D-dimer düzeylerinin hastalık aktivitesi (UAS7) ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini ve antihistaminik direnci ile ilişkili olduğunu belirtmiştir[61].
- Total IgE Düzeyleri:

- Yüksek Total IgE: Genellikle "Otoalerjik (Tip I)" endotip ile ilişkilidir ve Omalizumab tedavisine iyi ve hızlı yanıtın en güçlü göstergesidir.
- Düşük Total IgE: Genellikle "Otoimmün (Tip IIb)" endotip ile ilişkilidir ve tedaviye dirençli vakalarda daha sık görülür[7].

2.1.9.6. Mevcut biyobelirteçlerin kısıtlılıkları: CRP ve D-dimer gibi mevcut belirteçler hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilse de, özgüllükleri (spesifisiteleri) düşüktür; enfeksiyonlarda veya diğer inflamatuar durumlarda da yükselirler. Ayrıca CRP bir "pozitif" akut faz reaktanıdır. Literatürde, inflamasyonun doku düzeyindeki etkilerini ve metabolik boyutunu yansıtacak, özellikle akut faz reaktanı özelliğine sahip yeni biyobelirteçlere (Örn: Fetuin-A) ihtiyaç duyulmaktadır[8].

2.1.9.7. Provokasyon testleri: Kronik Spontan Ürtiker tanısı, bir "dışlama" tanısıdır. Hastada fiziksel (indüklenebilir) ürtikerlerin olmadığını kanıtlamak veya eşlik eden fiziksel ürtikeri saptamak için provokasyon testleri yapılır.

- Dermografizm: Künt bir cisimle derinin çizilmesi.
- Soğuk Ürtikeri: Buz-küpü testi veya TempTest®.
- Isı ve Basınç Testleri: İlgili fiziksel uyaranın kontrollü uygulanması[35].

2.1.9.8. Deri biyopsisi: Rutin tanıda yeri yoktur. Sadece şu durumlarda önerilir:

- Lezyonlar 24 saatten uzun sürüyorsa,
- İyileşirken iz/leke bırakıyorsa,
- Kaşıntıdan çok ağrı/yanma varsa,
- Sistemik semptomlar (ateş, artrit) eşlik ediyorsa. Bu durumlarda biyopsi, ürtikeryal vaskülit veya diğer inflamatuar dermatozların ayrımı için elzemdir[4].

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) tanısı bir "dışlama tanısıdır". Klinik olarak plak (kabarıklık) ve anjiyoödem ile seyreden birçok dermatolojik ve sistemik hastalık, KSÜ ile karışabilir. Ayırıcı tanının doğru yapılması, gereksiz tetkiklerin önlenmesi ve özellikle yaşamı tehdit edebilen durumların (anjiyoödem, anafilaksi) veya sistemik vaskülitlerin atlanmaması açısından kritiktir[45].

2.1.10.1. Ürtikeryal vaskülit (UV): KSÜ ile en sık karışan patolojidir. Her iki hastalıkta da kabarıklıklar görülür, ancak ürtikeryal vaskülit bir "Tip III aşırı duyarlılık" (immün kompleks birikimi) reaksiyonudur[62].

Ayırıcı tanıda kullanılan temel farklar şunlardır[23, 25]:

- Süre: KSÜ'de lezyonlar 24 saatten kısa sürede kaybolurken (evanessan), vaskülitte 24-72 saatten uzun süre kalır.
- Semptom: KSÜ'de kaşıntı ön plandadır; vaskülitte ise ağrı, yanma ve hassasiyet daha belirgindir.
- İyileşme: KSÜ iz bırakmadan iyileşir; vaskülit ise eritrosit ekstravazasyonuna bağlı olarak rezidüel hiperpigmentasyon (morluk/leke) bırakarak iyileşir.
- Tanı: Kesin ayrım deri biyopsisi ile yapılır (lökositoklazi ve fibrinoid nekroz varlığı).

2.1.10.2. Bradikinin aracılı anjiyoödemler: Sadece anjiyoödem ile başvuran (ürtiker plağı eşlik etmeyen) hastalarda mutlaka düşünülmelidir. Bu grupta histamin değil, bradikinin mediyatörü rol oynadığı için adrenalin, kortizon ve antihistaminiklere yanıt alınamaz[63].

1. Herediter Anjiyoödem (HAE): C1-esteraz inhibitör eksikliği veya fonksiyon bozukluğu ile giden genetik bir hastalıktır. Tekrarlayan karın ağrısı (abdominal ataklar), laringeal ödem riski ve aile öyküsü tipiktir[13].
2. ACE İnhibitörü Kaynaklı Anjiyoödem: Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACE inhibitörleri (Örn: Enalapril, Ramipril), bradikinin yıkımını engelleyerek anjiyoödeme neden olabilir. İlaç başlandıktan aylar hatta yıllar sonra bile ortaya çıkabilir.

2.1.10.3. Otoinflamatuar sendromlar: Periyodik ateş sendromları, ürtiker benzeri döküntülerle seyredebilir ancak mekanizma tamamen farklıdır (IL-1β aracılı).

- Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromlar (CAPS): Soğukla tetiklenen ürtikeryal döküntü, ateş, konjonktivit ve eklem ağrısı ile karakterizedir. *NLRP3* gen mutasyonu sorumludur.

- Schnitzler Sendromu: Kronik ürtiker, tekrarlayan ateş, kemik ağrıları ve monoklonal gamopati (genellikle IgM tipi) ile seyreden nadir bir hastalıktır. Genellikle orta-ileri yaşta görülür[37].

2.1.10.4. Kutanöz mastositoz (ürtikerya pigmentoza): Mast hücrelerinin deride anormal birikimi ile giden bir hastalıktır. Deride kahverengi-kızıl maküller bulunur. Bu lezyonlar sürtüldüğünde mast hücreleri degranüle olur ve lezyon ürtiker plağına dönüşür. Buna "Darier Belirtisi" denir ve mastositoz için patognomoniktir[23].

2.1.10.5. Diğer dermatolojik ve sistemik durumlar:

- Büllöz pemfigoid (Pre-büllöz evre): Yaşlı hastalarda, su dolu kabarcıklar (büller) çıkmadan önce, haftalarca süren kaşıntılı ürtikeryal plaklar görülebilir.
- Anafilaksi: Akut ürtikere hipotansiyon, solunum sıkıntısı veya gastrointestinal semptomlar eşlik ediyorsa, bu durum sadece deri hastalığı değil, sistemik anafilaksi olarak yönetilmelidir[10].
- Viral ekzantemler: Özellikle çocuklarda viral enfeksiyonlar sırasında görülen döküntüler (ürtikeryal makülopapüler döküntüler) akut ürtikerle karışabilir.

Tablo 3. Kronik spontan ürtiker ve karışan durumların karşılaştırılması[1]

Özellik	**KSÜ**	**Ürtikeryal Vaskülit**	**Otoinflamatuar Sendromlar**	**Bradikinin Anjiyoödemi**
Lezyon Tipi	Plak± Anjiyoödem	Plak (Purpurik)	Ürtiker benzeri döküntü	Sadece Anjiyoödem
Lezyon Süresi	< 24 saat	> 24 saat	Değişken	24-72 saat
Baskın Semptom	Kaşıntı	Ağrı / Yanma	Kaşıntısız / Hafif	Ağrı / Gerginlik
İyileşme	İz bırakmaz	Leke bırakır (Morluk)	İz bırakmaz	İz bırakmaz
Sistemik Bulgular	Nadir	Artrit, Böbrek tutulumu	Ateş, Kemik ağrısı	Karın ağrısı
Antihistaminik Yanıtı	İyi / Orta	Kötü	Yok	Yok

2.1.11. Kronik Spontan Ürtikerde Tedavi Stratejileri

Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) tedavisinin temel amacı, hastalık semptomlarının (kaşıntı, plak, anjiyoödem) tamamen giderilerek tam kontrolün sağlanmasıdır (UAS7=0). Tedavi yönetimi, uluslararası kılavuzlar (EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI) tarafından belirlenen basamaklı bir algoritma ile yürütülür. Bu algoritma, hastanın tedaviye verdiği yanıta göre doz artışını veya biyolojik ajanlara geçişi öngörür[45].

2.1.11.1. Genel prensipler ve tetikleyicilerden kaçınma: Farmakolojik tedavinin yanı sıra, eğer tanımlanabilmişse tetikleyici faktörlerin (NSAİİ ilaçlar, alkol, stres, psödoalerjenik gıdalar) eliminasyonu önerilir. Ancak KSÜ hastalarının çoğunda spesifik bir dış tetikleyici bulunamadığı için ilaç tedavisi esastır[10].

2.1.11.2. Birinci basamak tedavi: ikinci kuşak H1-antihistaminikler: Tedavinin ilk basamağı, standart dozda modern, sedasyon yapmayan (ikinci kuşak) H1-antihistaminiklerdir.

- Tercih edilen ajanlar: Setirizin, loratadin, feksofenadin, desloratadin, levosetirizin, bilastin ve rupatadin.
- Mekanizma: Mast hücreleri ve endotel üzerindeki H1 reseptörlerini ters agonist (inverse agonist) etkiyle stabilize ederek histaminin etkilerini bloke ederler.
- Önemli not: Birinci kuşak (eski tip, sedatif) antihistaminikler (hidroksizin, difenhidramin vb.), yan etkileri (REM uykusunu bozma, bilişsel fonksiyonlarda yavaşlama) nedeniyle kronik tedavide önerilmemektedir[13].

2.1.11.3. İkinci basamak tedavi: Standart doz antihistaminik tedavisi ile 2-4 hafta içinde semptom kontrolü sağlanamayan hastalarda, aynı antihistaminik ilacın dozu 4 katına kadar artırılır (Örn: Günde 4 tablet desloratadin).

- Yapılan çalışmalar, yüksek dozun standart doza göre kaşıntıyı baskılamada anlamlı derecede daha etkili olduğunu ve güvenli olduğunu göstermiştir. Hastaların yaklaşık %40-50'si bu basamakta kontrol altına alınabilir[1, 45].

2.1.11.4. Üçüncü basamak tedavi: Yüksek doz antihistaminik tedavisine rağmen semptomları devam eden (dirençli) hastalarda tedaviye Omalizumab eklenir. Omalizumab, insan immünglobulini G (IgG) yapısında rekombinant bir monoklonal antikordur[64, 65].

- Etki Mekanizması:
    1. Serbest IgE'ye bağlanarak onun mast hücresi üzerindeki FcεRI reseptörüne bağlanmasını engeller.

2. Serbest IgE seviyesini düşürdüğü için zamanla mast hücresi yüzeyindeki FcεRI reseptör sayısında da azalmaya (down-regülasyon) neden olur[7].

- Dozaj: KSÜ için onaylı doz, 4 haftada bir subkutan (cilt altı) 300 mg'dır.
- Yanıt: Hastaların yaklaşık %60-70'i omalizumab tedavisine yanıt verir. Özellikle "Otoalerjik (Tip I)" endotipteki hastalar (yüksek IgE, negatif ASST) tedaviye çok hızlı ve tam yanıt verirken; "Otoimmün (Tip IIb)" hastalar (düşük IgE, pozitif ASST) daha geç yanıt verebilir[6].

2.1.11.5. Dördüncü basamak tedavi: Omalizumab tedavisine 6 ay boyunca yanıt vermeyen hastalarda, bir immünosüpresan olan Siklosporin-A (CsA) tedaviye eklenebilir[66].

- Mekanizma: Kalsinörin inhibitörüdür; T-lenfosit aktivasyonunu ve mast hücresi mediyatör salınımını baskılar.
- Güvenlik: Hipertansiyon ve nefrotoksisite gibi ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle, sadece ağır ve dirençli vakalarda, yakın kan basıncı ve böbrek fonksiyon takibi ile kullanılır[67].

2.1.11.6. Alevlenmelerde kısa süreli kortikosteroidler: Sistemik steroidler (prednizolon), sadece şiddetli alevlenme dönemlerinde (akut atak), semptomları hızlıca baskılamak amacıyla kısa süreli (maksimum 10 gün) kullanılabilir. Yan etki profili (diyabet, osteoporoz, hipertansiyon) nedeniyle KSÜ'nün uzun dönem tedavisinde kesinlikle yeri yoktur[45].

2.1.11.7. Gelecek tedaviler ve karşılanmamış ihtiyaçlar: Mevcut tedavilere rağmen hastaların bir kısmı hala semptomatiktir. Bu nedenle yeni moleküller geliştirilmektedir:

- BTK İnhibitörleri (Remibrutinib): Mast hücresi içi sinyalizasyonu (Bruton tirozin kinaz) bloke eder[68].
- Anti-Siglec-8 (Lirentelimab): Mast hücrelerini ve eozinofilleri inhibe eder[7, 69].

Bu tedavi algoritmalarına rağmen yanıtın kişiden kişiye değişmesi, tedavi yanıtını öngörecek (prediktif) biyobelirteçlere olan ihtiyacı artırmaktadır. Bu tezde incelenen Fetuin-A, işte bu noktada tedavi yönetimine ışık tutabilecek potansiyel bir adaydır.

2.2. FETUİN-A (ALPHA2-HEREMANS-SCHMID GLIKOPROTEIN)

2.2.1. Tanım, Yapı ve Sentez

Fetuin-A, insanlarda Alpha2-Heremans-Schmid Glikoprotein (AHSG) olarak da bilinen, yaklaşık 59 kDa moleküler ağırlığa sahip, negatif yüklü, fosforile bir plazma glikoproteinidir. Sistin proteaz inhibitörleri olan Sistatin süper ailesinin (Tip 3) bir üyesidir. İnsan Fetuin-A geni (*AHSG*), 3. kromozomun q27 bölgesinde yer almaktadır[9, 70, 71].

Fetuin-A'nın sentezi dokuya oldukça spesifiktir; erişkinlerde %95 oranında karaciğer hepatositleri tarafından üretilir ve sistemik dolaşıma salınır[27, 72]. Az miktarda plasenta, dil ve adipoz dokuda da eksprese edildiği gösterilmiştir[9, 73].

Moleküler yapısı, kısa bir birleştirici peptid (connecting peptide) ile birbirine bağlanan bir ağır A zinciri ve bir hafif B zincirinden oluşur[74]. Bu yapı, TGF-β (Transforming Growth Factor-beta) reseptörleri ile yapısal benzerlikler gösterir, bu da onun sitokin bağlama ve immün modülasyon yeteneğine dair ipuçları vermektedir[75].

2.2.2. Fizyolojik Fonksiyonlar

Fetuin-A, vücutta mineral metabolizmasından insülin sinyalizasyonuna kadar birçok süreci yöneten çok fonksiyonlu (pleiotropik) bir proteindir[76, 77].

2.2.2.1. Mineral şaperonu ve kalsifikasyon inhibisyonu: Fetuin-A'nın literatürde en iyi tanımlanmış görevi, ektopik (damar dışı) kalsifikasyonu önlemektir[27]. Kan dolaşımında kalsiyum ve fosfat iyonlarına yüksek afinite ile bağlanarak, "Kalsiprotein Partikülleri" (CPP) adı verilen çözünür kolloidal kompleksler oluşturur. Bu mekanizma, kalsiyum fosfatın damar duvarlarında çökmesini engeller ve karaciğerdeki Kupffer hücreleri tarafından temizlenmesini sağlar. Bu nedenle Fetuin-A, bir "mineral şaperonu" olarak adlandırılır[77, 78].

2.2.2.2. İnsülin direnci ve metabolik etkileşim: Fetuin-A, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek (insülin reseptör antagonisti gibi davranarak) insülin direncine katkıda bulunur. Yüksek Fetuin-A düzeyleri, hepatik yağlanma (steatoz), metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiştir[79]. KSÜ hastalarında metabolik sendrom prevalansının yüksek olduğu bilindiğinden[80], Fetuin-A bu komorbidite ile hastalık aktivitesi arasında bir köprü görevi görebilir[72, 75].

2.2.3. İnflamasyon ve "Negatif Akut Faz Reaktanı" Özelliği

Bu tez çalışmasının temel hipotezini oluşturan en kritik özellik, Fetuin-A'nın inflamasyonla olan ters ilişkisidir.

1. Negatif akut faz yanıtı: Sistemik inflamasyon, enfeksiyon veya travma durumlarında; proinflamatuar sitokinler (özellikle TNF-α, IL-1β, IL-6 ve IFN-γ) karaciğerde Fetuin-A sentezini gen düzeyinde baskılar (down-regülasyon). Bu nedenle, CRP (C-reaktif protein) gibi pozitif akut faz reaktanlarının aksine, inflamasyon sırasında serum Fetuin-A düzeyleri düşer. Bu özellik, Fetuin-A'yı inflamasyonun şiddetini gösteren bir "negatif" biyobelirteç yapar[8, 81].
2. Anti-inflamatuar etki (HMGB1 antagonizması): Fetuin-A, makrofajlardan salınan ve güçlü bir proinflamatuar mediyatör olan HMGB1'e (high mobility group box 1) bağlanarak onun etkisini nötralize eder. Fetuin-A eksikliği, kontrolsüz sitokin fırtınasına ve doku hasarına zemin hazırlayabilir[74].

2.2.4. Dermatolojik Hastalıklarla İlişkisi

Fetuin-A'nın dermatolojideki rolü, özellikle psoriasis üzerinden araştırılmıştır.

- Psoriasis: Chekol Abebe ve ark. (2022) tarafından yapılan derlemede, psoriasis hastalarında serum Fetuin-A düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu ve bu düşüklüğün hastalık şiddeti (PASI skoru) ile korele olduğu belirtilmiştir. Sistemik inflamasyonun yoğun olduğu deri hastalıklarında Fetuin-A'nın tüketilerek veya baskılanarak azaldığı düşünülmektedir[9].

2.2.5. Fetuin-A'nın KSÜ Patogenezindeki Özel Rolü ve Klinik Parametrelerle İlişkisi

Fetuin-A'nın kronik spontan ürtiker (KSÜ) hastalarındaki davranışı, hastalığın sadece deriyi değil, tüm sistemi etkileyen bir sendrom olduğunu gösteren çoklu parametrelerle etkileşim halindedir. Çalışmamızda klasik inflamasyon belirteçleri (CRP, ESR), pıhtılaşma belirteci (D-dimer), Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve Omalizumab tedavisinin Fetuin-A ile birlikte değerlendirilmesinin altında yatan temel mekanizmalar şunlardır:

2.2.5.1. Fetuin-A'nın ürtikerdeki yeri (sistemik inflamasyon hipotezi): KSÜ, mast hücre degranülasyonu sonucunda dolaşıma proinflamatuar sitokinlerin (IL-6, TNF-α, IL-1β) salındığı "düşük dereceli sistemik inflamasyon" tablosu ile karakterizedir. Literatürde, artan proinflamatuar sitokin yükünün karaciğerde Fetuin-A sentezini gen düzeyinde baskıladığı bilinmektedir[8]. Bu bağlamda, Fetuin-A bir "negatif akut faz reaktanı" olarak çalışır. KSÜ hastalarında hastalığın şiddeti arttıkça (yüksek UAS7 skoru, UCT, Cu-Q2oL), sistemik inflamasyonun bir yansıması olarak serum Fetuin-A düzeylerinin düşeceği; Fetuin-A'nın anti-inflamatuar özelliklerinin (makrofajlardan HMGB1 salınımını baskılaması) ortadan kalkmasının ise ürtiker alevlenmelerine zemin hazırlayacağı öngörülmektedir.

2.2.5.2. Fetuin-A, CRP ve ESR arasındaki korelasyon: KSÜ alevlenmelerinde, artan sitokin yükü karaciğeri uyararak CRP (C-Reaktif Protein) sentezini artırır ve kanda ESR (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) değerlerinin yükselmesine neden olur. Bunlar klasik "pozitif" akut faz reaktanlarıdır ve hastalık aktivitesiyle doğrudan ilişkilidir[11]. Çalışmamızda CRP ve ESR düzeylerinin Fetuin-A ile birlikte değerlendirilmesinin temel amacı, bu moleküller arasındaki biyokimyasal korelasyonu ortaya koymaktır.

2.2.5.3. Fetuin-A ve D-dimer arasındaki patofizyolojik bağlantı: KSÜ'nün alevlenme dönemlerinde koagülasyon kaskadının aktive olduğu ve fibrin yıkım ürünü olan D-dimer düzeylerinin yükseldiği iyi bilinmektedir. Yüksek D-dimer düzeyleri, KSÜ'nün "trombo-inflamatuar" karakterini yansıtır ve şiddetli, antihistaminiklere dirençli hastalık profili ile güçlü bir şekilde koreledir. Fetuin-A eksikliğinin doku inflamasyonunu sınırlandıramayarak eozinofil ve mast hücrelerinden doku faktörü (Tissue Factor) salınımını artırabileceği ve pıhtılaşma kaskadını daha da tetikleyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, pıhtılaşma belirteci (D-dimer) ile anti-inflamatuar şaperon (Fetuin-A) arasındaki ilişkinin araştırılması patogeneze yeni bir ışık tutacaktır[82].

2.2.5.4. Fetuin-A ve vücut kitle indeksi (VKİ) ilişkisi: Yüksek Vücut Kitle İndeksine (VKİ) sahip hastalarda, adipoz dokudan kaynaklanan inflamasyon ve metabolik bozukluklar Fetuin-A düzeylerini doğrudan modüle edebilir. Bu nedenle, hastaların VKİ'sinin (metabolik yükünün) Fetuin-A üzerindeki etkisini değerlendirmek, ürtiker kaynaklı inflamasyon ile obezite kaynaklı metabolik değişimleri birbirinden ayırt etmek için kritik öneme sahiptir[83].

2.2.5.5. Omalizumab Tedavisi ile Neden Kıyaslıyoruz? (Prediktif ve Prognostik Değer): İkinci kuşak antihistaminiklere dirençli KSÜ hastalarında, anti-IgE monoklonal antikoru olan Omalizumab, mast hücresi aktivasyonunu doğrudan bloke ederek hastalığın temelindeki patolojiyi hedef alır[1]. Omalizumab tedavisine yanıt değişkenlik göstermekte olup, günümüzde bu yanıtı kesin olarak öngörebilecek (prediktif) veya iyileşmeyi biyokimyasal olarak kanıtlayabilecek (prognostik) spesifik belirteçlere acil ihtiyaç vardır[6, 7].

Fetuin-A'nın Omalizumab ile birlikte değerlendirilmesinin iki temel nedeni vardır:

1. Dinamik Değişim (Prognostik İzlem): Omalizumab tedavisi ile hastalık kontrol altına alındığında (UAS7 skorunun düşmesi, CRP/ESR'nin normale dönmesi), mast hücrelerinden salınan sitokin fırtınası duracaktır. İnflamasyonun ortadan kalkmasıyla "negatif akut faz reaktanı" olan Fetuin-A'nın serum düzeylerinin yeniden normal (yüksek) seviyelere çıkması beklenecektir. Bu artış, tedavinin moleküler düzeydeki başarısının somut bir kanıtı olacaktır.
2. Yanıtın Öngörülmesi (Prediktif Değer): Tedavi öncesi taban (bazal) Fetuin-A düzeylerinin, hastanın Omalizumab'a hızlı veya yavaş yanıt vereceğini (Total IgE, CRP ve D-dimer gibi) öngörüp öngöremeyeceğinin saptanması, klinikte kişiselleştirilmiş tedavi kararlarının alınmasına rehberlik edecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (EPK) tarafından onaylanmıştır (EK-1).

Çalışmamız T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nin 16.09.2025 tarihli E-96317027-514.10-28796262 sayılı, KAEK-11/27.08.2025.319 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır (EK-2).

Çalışmaya katılacak hasta ve kontrol grubundaki bireyler aydınlatılmış onam formu hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul edenler araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışma protokolü, Helsinki bildirgesi ve iyi klinik uygulamalar çerçevesinde uygulanmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

3.2.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız, tek merkezde yürütülen prospektif, vaka-kontrollü ve gözlemsel bir klinik çalışmadır.

3.2.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya 01/09/2025-27/10/2025 tarihleri arasında, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, Kronik Spontan Ürtiker tanılı veya tarafımızca Kronik Spontan Ürtiker tanısı konan, 18 yaş üstü olup araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan ve dışlama kriterlerinin bulunmadığı hastalar dahil edilmiştir. Hastaların 0. Ve 6. aylarda kan tetkikleri ve anketleri tekrarlandı. Aynı dönemde polikliniğe tinea unguium için başvuran, sistemik ve dermatolojik hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hastalarla eşleştirilmiş 40 kişi, kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda detaylandırılmıştır.

Hasta ve kontrol grubuna dâhil olma kriterleri:

- 18-65 yaş arasında olan
- Antihistaminik tedavisine yanıtsız olma
- Altı haftadan uzun süren (kronik) spontan ürtiker tanısı olan
- En az bir aydır sistemik immünsupresif veya immünmodülatör ilaç kullanımı olmayan
- Eşlik eden akut veya kronik enfeksiyonu olmayan
- Akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olmayan
- Mental retardasyonu olmayan
- Okuma ve yazması olan
- İmmün yetmezliği olmayan
- Konjenital veya genetik hastalığı olmayan
- Obezitesi, skar dokusu ve açık yarası olmayan
- Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Hasta ve kontrol grubunda dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük ya da 65 yaşından büyük olmak
- Antihistaminik kullanımı ile şikayetlerde gerileme olan hastalar
- Çalışma sırasında ya da çalışmaya başlamadan en az bir ay önce ürtiker şiddetini etkileyecek alternatif tedaviler veya diyetler uyguluyor olmak
- Ürtikeryal vaskülit tanılı hastalar
- İzole anjiyoödem varlığı
- Okuma ve yazma bilmiyor olmak
- Bağ doku hastalığı ve otoimmün hastalığa sebep olmak
- Gebelik, laktasyon varlığı
- Malignite varlığı
- Hastanın veya gönüllünün çalışmadan çekilme talebi

3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması

Katılımcılar bilgilendirilerek onam formunu imzalamalarının ardından; katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, kronik spontan ürtiker için güncel ve daha önce kullanılan tedaviler, kronik spontan ürtiker semptomlarının literatürdeki testlerinin sonuçları kaydedildi. Tüm katılımcıların dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hasta grubunda testler 0 ve 6. Ayda tekrarlandı. Kronik spontan ürtiker hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde haftalık Ürtiker Aktivite Skoru (UAS7), Ürtiker Kontrol Testi (UCT) ve Kronik Ürtiker Yaşam Kalite endeksi (CU-QoL skoru) kullanıldı. UAS7 skorlama sisteminde hesaplanan skorlar, 0-15 puan hafif şiddetli, 16-27 puan arası orta şiddetli, 28-42 puan ise şiddetli hastalık şeklinde değerlendirildi. UCT skorlamada 0-11 iyi kontrollü hastalık, >12 kötü kontrollü hastalık olarak değerlendirildi. CU-QoL skorlaması 23-115 puan arasında derecelendirildi. Vücut kitle indeksi ölçümü (VKİ); kilo (kg) / boy² (m^2) formülüyle hesaplandı. Hasta takip formu EK-3'te yer almaktadır.

3.2.4. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Teknikleri

Hastalarda 0. ve 6. aylarda, sağlıklı grupta tek sefer 8 saatlik açlığı takiben, serum Fetuin-A düzeyi ve diğer laboratuvar tetkikleri için kan örnekleri alındı. Serum Fetuin-A düzeyi dışında değerlendirilen tetkikler arasında; tam kan sayımı, total IgE, D-dimer, CRP ve sedimentasyon bulunmaktadır. Değerler Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi otomasyon sisteminden alınmıştır ve olgu rapor formuna kaydedilmiştir. Serum Fetuin-A düzeyinin değerlendirilmesi için bir adet jelli serum tüpüne kan alımı gerçekleştirildi. Alınan kan 10-20 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra santrifüj cihazında 2000-3000xRPM hızında 20 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serum kısmı eppendorf tüplerine alınarak numaralandırıldı ve çalışılacakları zamana kadar -80 derecede saklandı. Planlanan biyolojik materyal sayısına ulaşılmasıyla serum Fetuin-A düzeylerinin belirlenmesi için E-EL-H0386 katalog numaralı Elabscience Human FETUA(FETUİN a) ELİSA Kit kullanıldı. Kitin temin edildiği resmi yetkili satıcı olan FARMASİNA Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic Ltd. Şti'ne ait laboratuvarda kullanım kılavuzuna uygun şekilde elafin düzeyleri analiz edildi. KİT 1/1000'lik dilüsyonlarda hazırlandı. Sonuç mg/L olarak ifade edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 27 programı ile kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve min-max olarak hesaplandı. Kategorik verilerin arasındaki ilişki testi için Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact test ile analiz edildi.

Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi.

Normal dağılım gösteren veriler için bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Aynı grubun tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Rank testi uygulanmış, klinik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimlerin klinik önemini göstermek amacıyla etki büyüklüğü (r katsayısı) raporlanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's rho korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Tanısal performans için ROC analizi yapılmış, AUC, cut-off değerleri, duyarlılık ve özgüllük raporlanmıştır.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi ve tez danışmanı, çalışmanın değerlendirme süresince, karar verme biçimini etkileyecek, maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hazırlanma aşamasında; verilerin toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanı bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 80 kişi dahil edilmiştir.

Tablo 4. Demografik bilgilerin gruplarda karşılaştırılması

		Grup		p
		Hasta (n=40)	**Kontrol (n=40)**	
Yaş (yıl)				
	Ort±Sd	37,42±12,6	37,65±12,17	,936*
	min-max	19-63	18-62	
VKI (kg/m^2)				**,**239*
	Ort±Sd	26,38±5,23	25,21±3,35	
	min-max	16,44-40,68	18,34-33,46	
Cinsiyet, n(%)				,816*
	Kadın	25(62,5)	26(65,0)	
	Erkek	15(37,5)	14(35,0)	

*; Ki-kare testi p değeri, **; Independent sample t test

Çalışmada yer alan hastaların yaşlarının 19-63 arasında değiştiği ve ortalamasının 37,42±12,6 olduğu, kontrol grubunda yaşlarının 18-62 arasında değiştiği ve ortalamasının 37,65±12,17 görülmektedir. Yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,936).

Hastaların VKI ortalaması 26,38±5,23 kg/m^2; kontrol grubunun ortalaması 25,21±3,35 kg/m^2 olduğu görülmektedir. VKI açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,239).

Hastaların %62,5'inin kadın, kontrol grubunun %65'inin kadın olduğu görülmektedir. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,816).

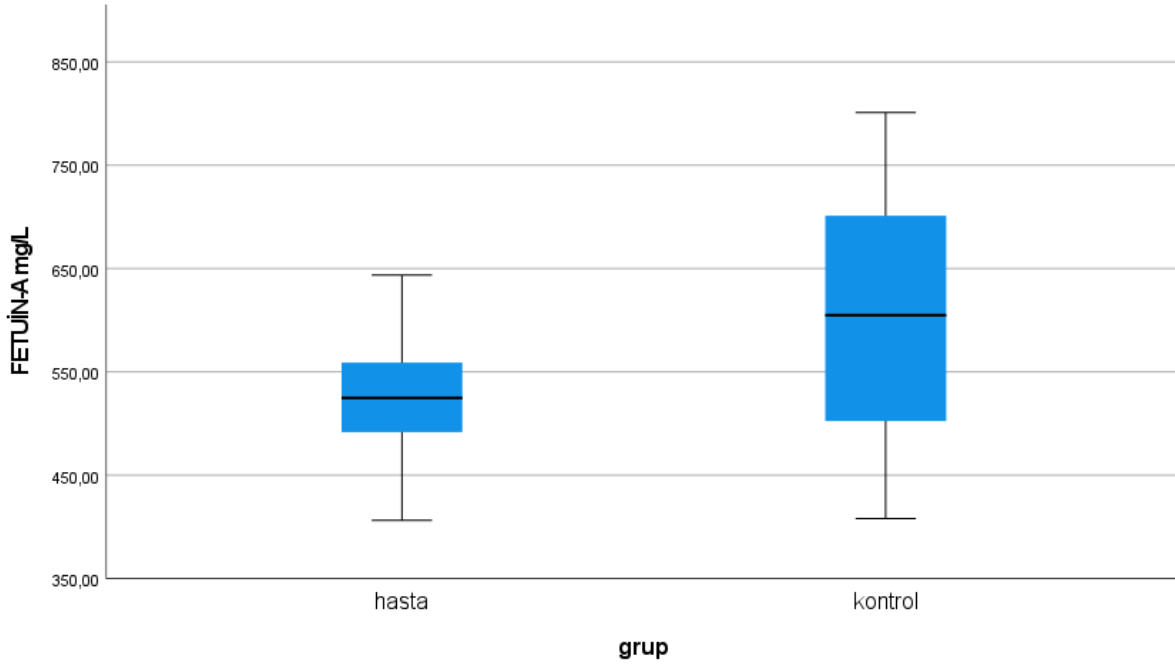
Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet açısından benzerdir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup		p	Etki Büyüklüğü (95%CI)
	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)		
	Medyan(IQR) min-max	Medyan(IQR) min-max		
FETUİN-A (mg/L)	524,88(491,73-558,99) 265,9-643,8	604,92(502,4-701,2) 408,1-801,2	,004	0,32(0,10-0,54)

p; Mann Whitney u test

Hasta grubunda Fetuin-A düzeyleri medyan olarak 524,88 mg/L (491,73-558,99) iken, kontrol grubunda 604,92 mg/L (502,4-701,2) bulunmuştur. Fetuin-A düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardır (p=0,004). Etki büyüklüğü (r=0,32; %95CI:0,10-0,54) orta düzeydedir. Hasta grubunda Fetuin-A düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür. Bu durum, Fetuin-A düzeylerindeki farklılığın yalnızca tesadüfi bir bulgu olmadığını, aynı zamanda klinik anlam taşıyabilecek bir biyobelirteç potansiyeline işaret ettiğini düşündürmektedir.



Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında Fetuin-A düzeylerinin dağılımı

Tablo 6. Biyokimyasal parametrelerinin gruplarda karşılaştırılması

	Grup			
	Hasta (n=40)	**Kontrol (n=40)**	**p**	**Etki Büyüklüğü (95%CI)**
	Medyan(IQR) min-max	Medyan(IQR) min-max		
Sedim	10(4-13) 2-24	5(3-12) 1-31	,189	0,15(-0,07;0,37)
CRP (mg/L)	2,1(0,8-3,15) 0,1-102	1,05(0,7-2,55) 0,3-34,1	,234	0,13(-0,09;0,35)
D-Dimer (mg/L)	0,29(0,2-0,43) 0,02-16,5	0,2(0,2-0,31) 0,2-0,46	,012	0,28(0,06;0,50)
Total IgE (IU/mL)	146(37,25-247,5) 0,2-1247	29,85(15,6-52,6) 2-1253	,002	0,34(0,12;0,56)

p; Mann Whitney u test

Hasta grubunda sedimentasyon düzeyleri medyan olarak 10 mm/saat (2–24) iken, kontrol grubunda 5 mm/saat (1–31) bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,189). Etki büyüklüğü küçük düzeydedir (r=0,15; %95 CI: –0,07–0,37). Bu sonuç, sedimentasyon değerlerindeki farklılığın tesadüfi olabileceğini ve klinik açıdan güçlü bir biyobelirteç niteliği taşımadığını göstermektedir.

Hasta grubunda CRP düzeyleri medyan olarak 2,10 mg/L (0,10–102) iken, kontrol grubunda 1,05 mg/L (0.30–34.10) bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,234). Etki büyüklüğü küçük düzeydedir (r=0,13; %95 CI: –0,09–0,35). Bu bulgu, CRP'nin hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen, klinik açıdan belirgin bir farklılık oluşturmamaktadır.

Hasta grubunda D-dimer düzeyleri medyan olarak 0,29 mg/L (0,02–16,50) iken, kontrol grubunda 0,20 mg/L (0,20–0,46) bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,012). Etki büyüklüğü orta düzeydedir (r=0,28; %95 CI: 0,06–0,50). Bu sonuç, hasta grubunda D-dimer düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını ve klinik açıdan dikkate değer bir biyobelirteç potansiyeline işaret ettiğini göstermektedir.

Hasta grubunda Total IgE düzeyleri medyan olarak 146 IU/mL (0,20–1247) iken, kontrol grubunda 29,85 IU/mL (2–1253) bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,002). Etki büyüklüğü orta düzeydedir (r=0,34; %95 CI: 0,12–0,56).

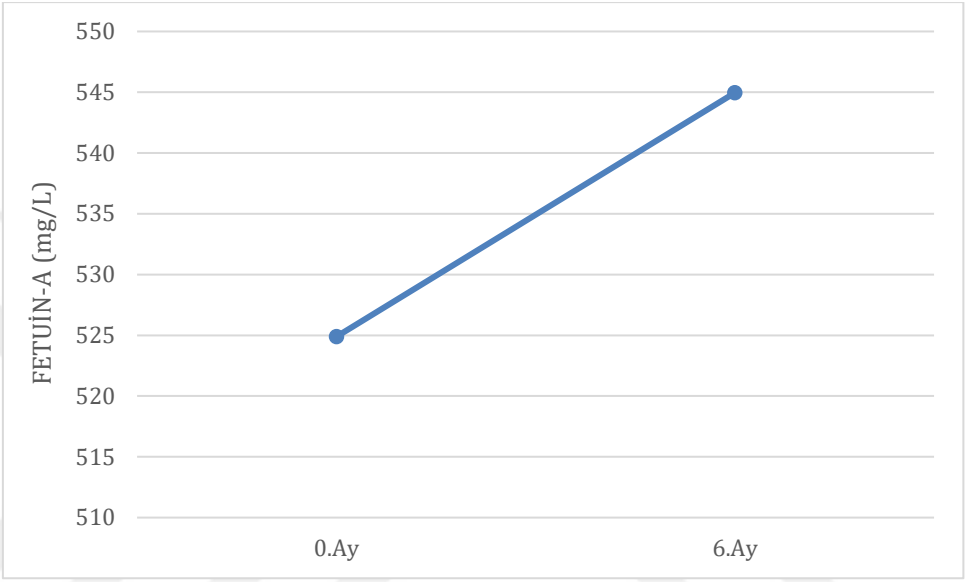
Tablo 7. Hasta grubunda 0. ay ve 6. ay Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması

	0.Ay	**6.Ay**		**Etki Büyüklüğü**
	Medyan(IQR)	Medyan(IQR)	**p**	**(95%CI)**
FETUİN-A (mg/L)	524,88 (491,73-558,99)	544,95 (493,87-691,15)	,007	0,43(0,21-0,65)

p; Wilcoxon signed rank test,

Tedavi öncesinde Fetuin-A düzeyleri medyan 524,88 mg/L (491,73–558,99), tedavi sonrasında 544,95 mg/L (493,87–691,15)) olarak bulunmuştur. Fetuin-A

düzeyleri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,007). Etki büyüklüğü orta düzeydedir (r=0,43; %95 CI: 0,21–0,65). Bu bulgu, tedavi sürecinde Fetuin-A düzeylerinde klinik açıdan anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, Fetuin-A'nın yalnızca hastalık varlığını değil, aynı zamanda tedavi yanıtını izlemek için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.



Şekil 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Fetuin-A düzeylerinin değişimi

Tablo 8. Hasta grubunda hastalık şiddetine göre 0. ay Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması

UAS	**FETUİN-A(mg/L)** Medyan(IQR)	**p**	**Etki Büyüklüğü (95%CI)**
Orta Şiddetli (16-27)	525,51(493,2-554,01)	,988	0,01(-0,21-0,22)
Şiddetli (28-42)	524,04(489,8-567,7)		

p; Mann Whitney u test

Orta şiddetli hastalık grubunda Fetuin-A düzeyleri medyan 525,51 mg/L (493,22–554,01), şiddetli hastalık grubunda Fetuin-A düzeyleri medyan 524,04 mg/L (489,81–567,70) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

yoktur (p=0,988). Etki büyüklüğü çok küçük düzeydedir (r=0,01; %95 CI: –0,21–0,22). Fetuin-A düzeyleri hastalık şiddetiyle korelasyon göstermemektedir.

Tablo 9. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası klinik skorların karşılaştırılması

	0.Ay	**6.Ay**	**p**	**Etki Büyüklüğü**
	Medyan(IQR)	Medyan(IQR)		**(95%CI)**
UAS	32(27,5-34)	4(0-13)	<,001	0,85(0,69-1,00)
UCT	12(11-14,5)	2(0-4)	<,001	0,87(0,72-1,00)
Cu-Q2oL	67(58-75,5)	30(23-39)	<,001	0,86(0,71-1,00)

p; Wilcoxon signed rank test,

Tedavi öncesi UAS medyan 32(27,5-34) iken, tedavi sonrası 4(0-13) düşmüştür. Bu çok belirgin bir azalma olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Etki büyüklüğü çok büyük düzeydedir (r=0,85; %95 CI: 0,69–1,00). Bu bulgu, tedaviyle klinik semptomların güçlü biçimde düzeldiğini göstermektedir.

Tedavi öncesi UCT medyan 12(11-14,5) iken, tedavi sonrası 2(0-4) düşmüştür. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Etki büyüklüğü çok büyük düzeydedir (r=0,87; %95 CI: 0,72–1,00). Bu sonuç, hastalık kontrolünün tedaviyle güçlü biçimde iyileştiğini ortaya koymaktadır.

Tedavi öncesi Cu-Q2oL medyan 67(58-75,5)iken, tedavi sonrası 30(23-39) düşmüştür. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Etki büyüklüğü çok büyük düzeydedir (r=0,86; %95 CI: 0,71–1,00). Bu bulgu, tedavinin yaşam kalitesini güçlü biçimde artırdığını göstermektedir.

Tüm klinik parametrelerde (UAS, UCT, Cu-Q2oL) tedavi sonrası çok büyük etki büyüklüğüyle anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bu sonuçlar, Fetuin-A ile yapılacak korelasyon analizlerinin klinik yanıtı biyokimyasal düzeyde yansıtıp yansıtmadığını değerlendirmek için kritik bir temel oluşturur.

Tablo 10. Hastaların klinik skorları ile Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması

	0.ay Fetuin-A		Δ Fetuin-A	
	r	p	r	p
0.ay UAS	-0,094	0,565	0,044	0,787
ΔUAS	0,071	0,664	-0,175	0,280
0.ay UCT	-0,166	0,306	0,338*	0,033
ΔUCT	0,147	0,366	-0,300	0,060
0.ay Cu-Q2oL	0,224	0,165	0,263	0,102
Δ Cu-Q2oL	-0,122	0,452	-0,246	0,126

*p<0,05

Başlangıç Fetuin-A düzeyleri ile tedavi süresince UAS skorlarındaki değişimi arasında (r=0,071; p=0,664) anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bu bulgu, Fetuin-A'nın tedavi yanıtını tahmin etmede sınırlı bir rol oynadığını düşündürmektedir.

UAS skorlarındaki klinik iyileşme ile Fetuin-A düzeylerindeki biyokimyasal değişim arasında doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır (r=-0,175; p=0,280). Bu bulgu, Fetuin-A'nın tedavi yanıtını tek başına yansıtmadığını göstermektedir.

Başlangıç yaşam kalitesi skorları (Cu-Q2oL) ile Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (r=0,224; p=0,165). Bu, Fetuin-A'nın hastalık şiddetini yaşam kalitesi üzerinden yansıtmadığını göstermektedir.

Başlangıç Fetuin-A düzeyleri, tedavi süresince yaşam kalitesindeki değişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (r=-0,122; p=0,452). Bu bulgu, Fetuin-A'nın yaşam kalitesi yanıtını tahmin etmede sınırlı olduğunu göstermektedir.

Yaşam kalitesindeki iyileşme ile Fetuin-A düzeylerindeki biyokimyasal değişim arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (r=-0,246; p=0,126). Bu bulgu, Fetuin-A'nın yaşam kalitesi yanıtını doğrudan yansıtmadığını göstermektedir.

Başlangıç UCT ile ΔFetuin-A arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,338; p=0,033). Bu bulgu, başlangıçta hastalık kontrolü daha iyi olan hastalarda tedavi süresince Fetuin-A düzeylerinde daha belirgin artış olduğunu göstermektedir.

ΔUCT ile ΔFetuin-A arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (r=–0,300; p=0,060).

Bu sonuçlar, Fetuin-A'nın hastalığın şiddetini değil, daha çok tedavi süresince kontrol düzeyini yansıtan bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Tablo 11. başlangıç Fetuin-A ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

	Hasta		**Kontrol**	
	0.ay Fetuin-A		0.ay Fetuin-A	
	r	p	r	p
Sedim	-0,015	0,925	0,292	0,068
CRP (mg/L)	-0,385*	0,014	0,088	0,591
D-Dimer (mg/L)	-0,264	0,100	0,203	0,208
Total IgE (IU/mL)	-0,072	0,657	-0,032	0,842

*p<0,05

Fetuin-A ile sedimentasyon arasında hem hasta grubunda (r=-0,015; p=0,925) hem kontrol grubunda (r=0,292; p=0,068) anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bu, Fetuin-A'nın kronik inflamatuvar süreçleri doğrudan yansıtmadığını gösterir.

Hasta grubunda CRP yüksekliği ile Fetuin-A düzeyleri arasında ters ve orta düzeyde ilişki bulunmaktadır (r=-0,385; p=0,014). Bu bulgu, Fetuin-A'nın anti-inflamatuvar özelliklerini destekler; inflamasyon arttıkça Fetuin-A düzeyleri düşmektedir. Kontrol grubunda ise ilişki yoktur (r=0,088; p=0,591).

Fetuin-A ile D-Dimer arasında hem hasta grubunda (r=-0,264; p=0,100) hem kontrol grubunda (r=0,203; p=0,208) anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Fetuin-A ile Total IgE arasında hem hasta grubunda (r=-0,072; p=0,657) hem kontrol grubunda (r=-0,032; p=0,842) anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bu, Fetuin-A'nın immünolojik aktiviteyi IgE üzerinden yansıtmadığını göstermektedir.

Tablo 12. Hasta grubunda cinsiyete göre Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması

FETUİN-A (mg/L)	Cinsiyet		p	Etki Büyüklüğü (95%CI)
	Kadın	Erkek		
	Medyan(IQR)	Medyan(IQR)		
0.ay	528,46(491,94;551,5)	520,87(491,5;576,8)	1,000	0(-0,31;0,31)
6.ay	552,34(493,23;703,98)	541,1(504,32;657,6)	,720	0,06(-0,25;0,37)
Δ	98,07(-26,01;157,3)	48,26(-72,03;110,36)	,406	0,13(-0,17;0,43)

p; Mann Whitney u test

Başlangıç Fetuin-A düzeylerinde kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark yoktur (p=0.989, r≈0.00). Bu, başlangıç düzeylerinin cinsiyetten bağımsız olduğunu göstermektedir.

6. Ay Fetuin-A düzeylerinde kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark yoktur (p=0.706, r≈0.06).

Δ Fetuin-A (0–6 ay değişim) düzeyleri kadınlarda medyan artış (98.07) erkeklere göre daha yüksek (48.26), ancak fark anlamlı değildir (p=0.394, r≈0.13). Etki büyüklüğü küçük düzeydedir.

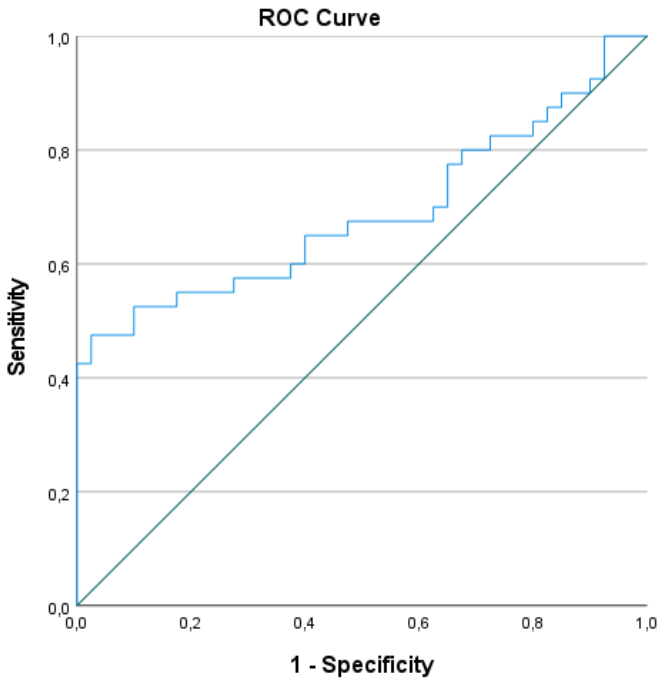
Bu bulgular, Fetuin-A'nın cinsiyetten bağımsız bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir.

Tablo 13. Fetuin-A düzeylerinin hastaları sağlıklı kontrollerden ayırt etme performansı (ROC analizi)

Parametre	Cut-off	AUC	95% CI	p	Sensitivite	Spesifite
Grup (Hasta)	624,7	0,688	0,567/0,809	,004	47,5	97,5

*p<0,05

ROC analizi sonucunda serum Fetuin-A düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarını ayırt etme performansı anlamlı bulunmuştur (AUC=0.688, %95 CI=0.567–0.809, p=0.004). Youden index ile belirlenen optimal cut-off değeri 624,7 mg/L olup, bu noktada sensitivite %47,5, spesifite %97,5 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, Fetuin-A'nın yüksek özgüllükle sağlıklı bireyleri hastalardan ayırt edebildiğini, ancak düşük duyarlılık nedeniyle tek başına tanısal belirteç olarak yeterli olmadığını göstermektedir.



Şekil 3. ROC analizi

5. TARTIŞMA

Kronik spontan ürtiker (KSÜ), patogenezinde mast hücresi aktivasyonunun, hücresel infiltrasyonun ve koagülasyon kaskadının rol oynadığı; sadece deriye sınırlı kalmayan, düşük dereceli sistemik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır[1, 4]. Günümüzde KSÜ tanısı ve takibi temel olarak klinik skorlama sistemlerine (UAS7, UCT) dayanmaktadır[84]. Hastalığın objektif şiddetini, inflamatuar yükünü ve tedaviye yanıtını eş zamanlı olarak yansıtabilecek ideal bir biyobelirteç arayışı halen devam etmektedir[6]. Bu çalışmada, çok fonksiyonlu bir plazma glikoproteini olan ve "negatif akut faz reaktanı" özelliği gösteren Fetuin-A'nın KSÜ hastalarındaki düzeyi, klinik skorlar, inflamasyon belirteçleri ve omalizumab tedavisi ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızın en temel ve literatüre katkı sağlayan ana bulgusu; KSÜ hastalarının serum Fetuin-A düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmasıdır. Bu bulgu, KSÜ'nün sistemik inflamatuar doğası ile Fetuin-A'nın fizyolojik davranışı arasındaki mekanizmayı doğrular niteliktedir. Literatürde detaylandırıldığı üzere, Fetuin-A karaciğer hepatositlerinden sentezlenen bir proteindir ve sistemik inflamasyon varlığında (özellikle dolaşımdaki IL-6, TNF-α ve IL-1β gibi proinflamatuar sitokinlerin artışıyla) gen düzeyinde sentezi baskılanmaktadır[8]. KSÜ hastalarında sürekli aktif olan mast hücreleri ve Th2/Th17 lenfositlerinden salınan yoğun sitokin deşarjı, karaciğer üzerindeki bu baskılayıcı etkiyi açıklamakta ve Fetuin-A'nın neden düşük seviyelerde dolaştığını kanıtlamaktadır.

Dermatoloji literatürü incelendiğinde, Fetuin-A'nın inflamatuar deri hastalıklarındaki rolünün sınırlı sayıda çalışmada değerlendirildiği görülmektedir. Chekol Abebe ve ark. (2022) tarafından yapılan derlemede, psoriasis hastalarında da Fetuin-A düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir[9]. Bizim çalışmamız, KSÜ hastalarında da benzer bir "negatif akut faz" yanıtının geliştiğini göstererek, Fetuin-A düşüklüğünün sadece psoriasise özgü olmadığını, KSÜ gibi Th2 ağırlıklı inflamatuar dermatozlarda da kritik bir rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda inflamasyonun ve koagülasyonun klasik belirteçleri olan CRP, ESR ve D-dimer düzeyleri de değerlendirilmiştir. Analizlerimiz sonucunda, klinik alevlenme dönemlerindeki KSÜ hastalarında CRP ve D-dimer düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızı özgün kılan nokta, bu klasik "pozitif" belirteçler yükselirken, Fetuin-A'nın düşüş göstermesidir.

Çalışmamızın literatüre sunduğu bir diğer dikkate değer bulgu, serum Fetuin-A düzeyleri ile klinik hastalık aktivite skorları (UAS7), kontrol testi (UCT) ve yaşam kalitesi indeksleri (CU-QoL) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamış olmasıdır. Başka bir deyişle, KSÜ hastalarında Fetuin-A düzeyleri sağlıklı kontrollere göre genel ve belirgin bir düşüş sergilese de, bu düşüşün derinliği hastanın o haftaki kaşıntı şiddeti veya kabarıklık sayısıyla birebir paralel gitmemektedir. Bu durum patofizyolojik açıdan incelendiğinde oldukça anlamlıdır; zira UAS7 gibi skorlar hastanın akut, dalgalı ve sübjektif deri semptomlarını yansıtırken, Fetuin-A karaciğer kaynaklı, daha stabil ve kronik bir sistemik yanıtı temsil etmektedir. Elde ettiğimiz bu sonuç, Fetuin-A düşüklüğünün günlük ürtiker alevlenmelerinin bir reaksiyonundan ziyade, KSÜ hastalarının temelinde yatan kalıcı "sistemik immüno-inflamatuar zemini (trait)" gösteren bağımsız bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir.

KSÜ'nün epidemiyolojik yapısı incelendiğinde, hastalığın kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki kat daha sık görüldüğü bilinmektedir[1]. Bu durum, seks hormonlarının inflamatuar kaskad üzerindeki olası etkilerini akla getirmektedir. Ancak çalışmamızda, hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı ile serum Fetuin-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Fetuin-A düzeylerinin cinsiyetten ve yaştan bağımsız olarak tüm hasta grubunda homojen bir düşüş sergilemesi, bu biyobelirtecin demografik veya hormonal faktörlerden etkilenmediğini; doğrudan hastalığın inflamatuar temelinden kaynaklandığını bir kez daha doğrulamaktadır.

KSÜ ile obezite ve metabolik sendrom arasındaki ilişki, son yıllarda dermatoloji literatüründe sıkça vurgulanan bir konudur. Vena ve Cassano (2017) tarafından belirtildiği üzere, KSÜ hastalarında metabolik sendrom prevalansı genel popülasyona göre belirgin ölçüde yüksektir[80]. Metabolik bir regülatör olan Fetuin-

A'nın, insülin reseptörünü inhibe ederek insülin direncine yol açtığı iyi bilinmektedir[72]. Temel fizyolojik beklenti, VKİ (Vücut Kitle İndeksi) yüksek olan obez bireylerde Fetuin-A düzeylerinin yüksek olması yönündedir. Ancak çalışmamızda, KSÜ hastalarının inflamatuar yükünün, obezitenin yaratacağı olası bir metabolik Fetuin-A artışını bile baskılayacak kadar güçlü bir "negatif akut faz" yanıtı oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, KSÜ'deki Th2/Th17 aracılı sitokin fırtınasının, karaciğer üzerinde adipoz doku kaynaklı metabolik sinyallerden çok daha baskın bir etki yarattığını düşündürmektedir[85].

Klinik skorlarla korelasyon saptanmamasına karşın, çalışmamızın en çarpıcı ve prospektif değer taşıyan sonucu; ikinci kuşak antihistaminiklere dirençli KSÜ hastalarında uygulanan omalizumab tedavisi sonrasında Fetuin-A düzeylerinde gözlenen anlamlı artıştır. Omalizumab, serbest IgE'yi bağlayarak mast hücrelerinin degranülasyonunu doğrudan bloke eden hedef odaklı bir tedavidir[1]. Tedavi öncesinde, sürekli uyarılan mast hücrelerinin yarattığı sistemik inflamasyon nedeniyle karaciğerde sentezi baskılanan Fetuin-A, omalizumab tedavisi ile hastalık hücresel düzeyde kontrol altına alındığında (ortamdaki proinflamatuar sitokin yükü azaldığında) fizyolojik seviyelerine doğru yeniden yükselişe geçmiştir.

Güncel kılavuzlarda omalizumab tedavisine yanıtı hücresel düzeyde yansıtabilecek (prognostik) biyobelirteçlere olan ihtiyaç açıkça ifade edilmektedir[6, 7]. Çalışmamızda elde edilen bu dinamik değişim verisi, Fetuin-A'nın başlangıçtaki klinik şiddeti (UAS7) birebir yansıtmasa da, tedavinin başarısını ve sistemik inflamasyonun sönümlendiğini hücresel düzeyde kanıtlayan son derece değerli bir prognostik (izlem) biyobelirteç olabileceğini öne sürmektedir.

Günlük klinik pratikte, omalizumab gibi pahalı ve uzun süreli biyolojik tedavilerin ne zaman sonlandırılacağı (remisyon tayini) hala tartışmalı bir konudur. Sadece klinik skorlara (UAS7=0) dayanarak tedavinin kesilmesi, hastaların önemli bir kısmında nükslere (relaps) yol açmaktadır. Çalışmamızın sonuçları ışığında, Fetuin-A'nın omalizumab tedavisi ile yükselerek normalleşmesi, hastalığın hücresel ve sistemik düzeyde 'gerçek bir remisyona' girdiğinin göstergesi olarak değerlendirilebilir. Gelecekte yapılacak daha geniş çaplı ve uzun dönem takipli çalışmalarda; klinik olarak semptomsuz (UAS7=0) olmasına rağmen Fetuin-A

düzeyleri hala düşük seyreden hastaların, ilacı bıraktıklarında nüks etme riskinin daha yüksek olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu yaklaşım, Fetuin-A'yı klinik pratikte tedavi kesme kararlarını yönlendiren stratejik bir laboratuvar aracı haline getirebilir.

Her bilimsel araştırmada olduğu gibi, bu çalışmanın da değerlendirilmesi gereken bazı güçlü yönleri ve kısıtlılıkları bulunmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yönleri incelendiğinde; literatürde Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) ile Fetuin-A arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaların son derece sınırlı olması, bu çalışmayı alanında öncü ve özgün kılmaktadır. Özellikle Fetuin-A düzeylerinin sadece kesitsel (tek seferlik) bir analizle bırakılmayıp, total IgE, klasik inflamasyon (CRP, ESR) ve koagülasyon (D-dimer) belirteçleriyle eş zamanlı olarak değerlendirilmesi, patogenezdeki "negatif akut faz" ve "trombo-inflamatuar" mekanizmaların zıtlığını klinik olarak kanıtlamamızı sağlamıştır. Çalışmamızın en önemli gücü ise prospektif (ileriye dönük) tasarımıdır; omalizumab tedavisi alan dirençli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası Fetuin-A değişimlerinin izlenmesi, bu molekülün yalnızca bir tanı aracı değil, aynı zamanda değerli bir prognostik (tedavi izlem) biyobelirteci olduğunu literatüre ilk kez sunmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına (zayıf yönlerine) bakıldığında ise; araştırmanın tek merkezli olarak yürütülmüş olması ve hasta sayısının (örneklem çapının) nispeten sınırlı tutulması ilk sırada yer almaktadır. Çok merkezli ve daha geniş popülasyonlu çalışmalar, elde ettiğimiz sonuçların genellenebilirliğini artıracaktır. İkinci bir kısıtlılık, Fetuin-A'nın yalnızca serumda (sistemik dolaşımda) ölçülmüş olmasıdır; lezyonlu deri dokusundan alınacak biyopsi örneklerinde immünohistokimyasal yöntemlerle doku Fetuin-A ekspresyonunun gösterilememesi, hücresel düzeydeki etkileşimi doğrudan kanıtlamamızı engellemiştir. Ayrıca, omalizumab tedavisi sonrası hastaların takibi semptomatik remisyon (iyileşme) dönemiyle sınırlı kalmıştır; ilacın kesilmesinden aylar sonra olası nüks (relaps) dönemlerinde Fetuin-A'nın nasıl bir seyir izlediğine dair uzun dönem takip verimiz bulunmamaktadır.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen, elde ettiğimiz veriler KSÜ patogenezinde Fetuin-A'nın rolüne dair çok güçlü kanıtlar sunmakta ve gelecekte yapılacak daha kapsamlı çalışmalar için sağlam bir bilimsel temel (hipotez) oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ), patogenezinde mast hücresi degranülasyonu, proinflamatuar sitokin deşarjı ve koagülasyon aktivasyonunun iç içe geçtiği, deriye sınırlı kalmayan sistemik inflamatuar bir hastalıktır. Bu tez çalışmasında, kalsifikasyon inhibitörü ve immünomodülatör bir şaperon olan Fetuin-A molekülünün KSÜ patogenezindeki yeri, klinik ve laboratuvar parametreleriyle ilişkisi ve omalizumab tedavisine yanıtı hücresel düzeyde yansıtma potansiyeli araştırılmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular ışığında ulaşılan temel sonuçlar ve klinik pratiğe yönelik öneriler aşağıda özetlenmiştir:

1. Fetuin-A, KSÜ'de Güçlü Bir Negatif Akut Faz Reaktanıdır: KSÜ hastalarında serum Fetuin-A düzeyleri, sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu düşüklük, hastalığın şiddetli alevlenme dönemlerinde artan proinflamatuar sitokinlerin (IL-6, TNF-α) karaciğerdeki Fetuin-A sentezini baskıladığını hücresel düzeyde kanıtlamaktadır. Fetuin-A'nın düşmesi, aynı zamanda CRP gibi pozitif akut faz reaktanlarının yükselmesiyle eş zamanlı gerçekleşmiş olup; KSÜ'nün "trombo-inflamatuar" karakterini biyokimyasal bir zıtlık (kontrast) üzerinden doğrulamıştır.

2. Fetuin-A, Lokal Semptomlardan Bağımsız, Sistemik Bir Biyobelirteçtir: Serum Fetuin-A düzeyleri ile hastaların günlük kaşıntı ve kabarıklık şiddetini ölçen klinik skorlar (UAS7, UCT) ve yaşam kalitesi (CU-QoL) arasında doğrudan bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, Fetuin-A'nın anlık ve dalgalı deri semptomlarını değil; hastalığın temelinde yatan, daha stabil ve kronik "sistemik immüno-inflamatuar zemini" yansıtan bağımsız bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı şekilde yaş, cinsiyet ve Total IgE ile korelasyon izlenmemesi, bu molekülün demografik veya spesifik alerjik endotiplerden ziyade genel inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermiştir.

3. Fetuin-A'nın Prognostik (Tedavi İzlem) Değeri Bulunmaktadır: Çalışmanın en umut verici sonucu; standart tedavilere dirençli KSÜ hastalarında uygulanan omalizumab tedavisi sonrasında, başlangıçta düşük olan Fetuin-A seviyelerinin anlamlı bir yükseliş göstererek fizyolojik düzeylere yaklaşmasıdır. Hastalığın klinik

olarak kontrol altına alınmasıyla (UAS7'nin düşmesiyle) birlikte sistemik sitokin fırtınasının dinmesi, karaciğer üzerindeki baskıyı kaldırmış ve Fetuin-A sentezini normale döndürmüştür. Bu dinamik değişim, Fetuin-A'nın omalizumab tedavisinin hücresel düzeydeki başarısını kanıtlayan değerli bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Gelecekteki Çalışmalar İçin Öneriler:

- Uzun Dönem Takip ve Nüks Öngörüsü: Omalizumab gibi biyolojik ajanların ne zaman kesileceği klinik pratikte önemli bir sorundur. Gelecekte yapılacak uzun dönemli çalışmalarda; klinik remisyonda (UAS7=0) olmasına rağmen Fetuin-A düzeyleri hala düşük seyreden hastaların, ilacı bıraktıklarında erken nüks (relaps) yaşayıp yaşamadıkları araştırılmalıdır. Bu sayede Fetuin-A, tedavi kesme kararlarını yönlendiren stratejik bir araca dönüşebilir.

- Doku Düzeyinde İncelemeler: Fetuin-A'nın sistemik dolaşımdaki düşüklüğünün, hedef organ olan derideki (ürtiker plağındaki) karşılığını görmek amacıyla, lezyonlu deriden alınacak biyopsi örneklerinde immünohistokimyasal çalışmalar planlanmalıdır.

- Terapötik Hedef Potansiyeli: Fetuin-A'nın HMGB1'i nötralize edici anti-inflamatuar etkileri göz önüne alındığında; Fetuin-A eksikliğinin yerine konmasının (rekombinant moleküller veya sentezi artıran ajanlar aracılığıyla) KSÜ tedavisinde yeni bir terapötik hedef olup olamayacağı temel bilim araştırmalarıyla desteklenmelidir.

Sonuç olarak; Fetuin-A, Kronik Spontan Ürtikerin sistemik inflamatuar yapısına ayna tutan, hastalık patogenezini ve tedaviye verilen hücresel yanıtı anlamamızı sağlayan yenilikçi ve potansiyel vadeden bir biyobelirteçtir.

KAYNAKLAR

1. Zuberbier, T., J.A. Bernstein, and M. Maurer, *Chronic spontaneous urticaria guidelines: What is new?* J Allergy Clin Immunol, 2022. **150**(6): p. 1249-1255.
2. O'Donnell, B.F., *Urticaria: impact on quality of life and economic cost.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 89-104.
3. Kolkhir, P., et al., *Autoimmune chronic spontaneous urticaria.* J Allergy Clin Immunol, 2022. **149**(6): p. 1819-1831.
4. Gimenez-Arnau, A.M., D. Pesque, and H.I. Maibach, *Contact Urticaria Syndrome: a Comprehensive Review.* Curr Dermatol Rep, 2022. **11**(4): p. 194-201.
5. Sanchez-Borges, M., et al., *The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management.* World Allergy Organ J, 2021. **14**(6): p. 100533.
6. Fok, J.S., et al., *Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria.* Allergy, 2021. **76**(10): p. 2965-2981.
7. Maurer, M., et al., *Biologics for the Use in Chronic Spontaneous Urticaria: When and Which.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. **9**(3): p. 1067-1078.
8. Rudloff, S., W. Jahnen-Dechent, and U. Huynh-Do, *Tissue chaperoning-the expanded functions of Fetuin-A beyond inhibition of systemic calcification.* Pflugers Arch, 2022. **474**(8): p. 949-962.
9. Chekol Abebe, E., et al., *Role of Fetuin-A in the Pathogenesis of Psoriasis and Its Potential Clinical Applications.* Clin Cosmet Investig Dermatol, 2022. **15**: p. 595-607.
10. Schaefer, P., *Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment.* Am Fam Physician, 2017. **95**(11): p. 717-724.
11. Kolkhir, P., et al., *Urticaria.* Nat Rev Dis Primers, 2022. **8**(1): p. 61.
12. Maurer, M., et al., *Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria.* J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11**(10): p. 971-7; quiz 978.
13. 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.
14. Radonjic-Hoesli, S., et al., *Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis.* Clin Rev Allergy Immunol, 2018. **54**(1): p. 88-101.
15. 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.

16. Gimenez-Arnau, A.M., et al., *The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. **9**(6): p. 2195-2208.

17. Antia, C., et al., *Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up.* J Am Acad Dermatol, 2018. **79**(4): p. 599-614.

18. Sabroe, R.A., *Acute urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 11-21.

19. Lang, D.M., *Chronic Urticaria.* N Engl J Med, 2022. **387**(9): p. 824-831.

20. Goncalo, M., et al., *The global burden of chronic urticaria for the patient and society.* Br J Dermatol, 2021. **184**(2): p. 226-236.

21. Lee, R. and J.A. Bernstein, *Chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria.* J Allergy Clin Immunol, 2025. **156**(3): p. 546-556.

22. Magerl, M., et al., *The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision.* Allergy, 2016. **71**(6): p. 780-802.

23. Wedi, B., et al., *Urticaria.* J Dtsch Dermatol Ges, 2014. **12**(11): p. 997-1007; quiz 1008-9.

24. Greaves, M.W., *Pathology and classification of urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 1-9.

25. Parums, D.V., *A Review of IgA Vasculitis (Henoch-Schonlein Purpura) Past, Present, and Future.* Med Sci Monit, 2024. **30**: p. e943912.

26. Lawlor, F., *Urticaria and angioedema in pregnancy and lactation.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 149-56.

27. Al Ali, L., et al., *Fetuin-A and its genetic association with cardiometabolic disease.* Sci Rep, 2023. **13**(1): p. 21469.

28. Tsakok, T., G. Du Toit, and C. Flohr, *Pediatric urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 117-39.

29. Elieh-Ali-Komi, D., et al., *Chronic urticaria and the pathogenic role of mast cells.* Allergol Int, 2023. **72**(3): p. 359-368.

30. Altrichter, S., et al., *IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria?* PLoS One, 2011. **6**(4): p. e14794.

31. McFadden, J., *Immunologic contact urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 157-67.

32. Alam, R., *Urticaria: an evolving story.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. xiii-xiv.

33. Oliver, E.T. and S.S. Saini, *Chronic Spontaneous Urticaria: Etiology and Pathogenesis.* Immunol Allergy Clin North Am, 2024. **44**(3): p. 421-438.

34. Saini, S.S., *Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 33-52.

35. Maltseva, N., et al., *Cold urticaria - What we know and what we do not know.* Allergy, 2021. **76**(4): p. 1077-1094.

36. Smola, A., et al., *Omalizumab Treated Urticaria Patients Display T Cell and Thrombocyte-Associated Gene Regulation.* Immun Inflamm Dis, 2025. **13**(2): p. e70132.

37. Kanazawa, N., *Hereditary disorders presenting with urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 169-79.

38. Hoffman, H.M., et al., *Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies.* Arthritis Rheum, 2008. **58**(8): p. 2443-52.

39. Kaplan, A., et al., *Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances.* Allergy, 2023. **78**(2): p. 389-401.

40. Zuberbier, T., et al., *Chronic urticaria: unmet needs, emerging drugs, and new perspectives on personalised treatment.* Lancet, 2024. **404**(10450): p. 393-404.

41. Maurer, M., et al., *Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria.* J Allergy Clin Immunol, 2022. **150**(6): p. 1498-1506 e2.

42. Qin, H.Y., et al., *The Role of Coagulation/Fibrinolysis Biomarkers in Pathophysiology, Disease Severity, and Treatment Response in Patients with Urticaria: A Scoping Review.* Clin Rev Allergy Immunol, 2025. **68**(1): p. 25.

43. Yanase, Y., et al., *The Role of Coagulation and Complement Factors for Mast Cell Activation in the Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria.* Cells, 2021. **10**(7).

44. Wollam, J., et al., *Inhibition of mast cell degranulation by novel small molecule MRGPRX2 antagonists.* J Allergy Clin Immunol, 2024. **154**(4): p. 1033-1043.

45. 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.

46. Pozderac, I., et al., *Chronic inducible urticaria: classification and prominent features of physical and non-physical types.* Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat, 2020. **29**(3): p. 141-148.

47. Ritzel, D. and S. Altrichter, *Chronic Inducible Urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2024. **44**(3): p. 439-452.

48. Hogan, S.R., J. Mandrell, and D. Eilers, *Adrenergic urticaria: review of the literature and proposed mechanism.* J Am Acad Dermatol, 2014. **70**(4): p. 763-766.

49. Jafilan, L. and C. James, *Urticaria and Allergy-Mediated Conditions.* Prim Care, 2015. **42**(4): p. 473-83.

50. Szymanski, K. and P. Schaefer, *Urticaria and Angioedema.* Prim Care, 2023. **50**(2): p. 237-252.

51. Chicharro, P., P. Rodriguez, and D. de Argila, *Omalizumab in the Treatment of Chronic Inducible Urticaria.* Actas Dermosifiliogr, 2017. **108**(5): p. 423-431.

52. Abajian, M., et al., *Physical urticarias and cholinergic urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 73-88.

53. McSweeney, S.M., et al., *Systematic review of the clinical characteristics and natural history of solar urticaria.* J Am Acad Dermatol, 2023. **89**(1): p. 138-140.

54. English, J., et al., *Physical urticaria.* BMJ Case Rep, 2017. **2017**.

55. Verhulst, L. and A. Goossens, *Cosmetic components causing contact urticaria: a review and update.* Contact Dermatitis, 2016. **75**(6): p. 333-344.

56. Kocaturk, E., Ş. Aktan, and N. Atakan, *The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016*, in *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology*. 2016. p. 82-98.

57. Criado, P.R., et al., *Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium.* An Bras Dermatol, 2015. **90**(1): p. 74-89.

58. Maurer, M., et al., *Definition, aims, and implementation of GA(2) LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence.* Allergy, 2016. **71**(8): p. 1210-8.

59. Maurer, M., M.P. Pereira, and P. Kolkhir, *The Definition, Classification, and History of Urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2024. **44**(3): p. 407-419.

60. Hide, M., M. Hiragun, and T. Hiragun, *Diagnostic tests for urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 53-72.

61. Nguyen, H.T. and T.T.P. Vu, *Plasma D-Dimer Level in Vietnamese Patients with Chronic Urticaria.* Indian J Dermatol, 2021. **66**(5): p. 496-500.

62. Gu, S.L. and J.L. Jorizzo, *Urticarial vasculitis.* Int J Womens Dermatol, 2021. **7**(3): p. 290-297.

63. Hebert, J., et al., *Bradykinin-induced angioedema in the emergency department.* Int J Emerg Med, 2022. **15**(1): p. 15.

64. Bernstein, J.S., J.A. Bernstein, and D.M. Lang, *Chronic Spontaneous Urticaria: Current and Emerging Biologic Agents.* Immunol Allergy Clin North Am, 2024. **44**(4): p. 595-613.

65. Maurer, M., et al., *Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials.* J Allergy Clin Immunol, 2024. **154**(1): p. 184-194.

66. Chu, A.W.L., et al., *Comparative efficacy and safety of biologics and systemic immunomodulatory treatments for chronic urticaria: Systematic review and network meta-analysis.* J Allergy Clin Immunol, 2025. **156**(4): p. 1008-1023.

67. 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.

68. Jain, V., et al., *Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks.* J Allergy Clin Immunol, 2024. **153**(2): p. 479-486 e4.

69. Altrichter, S., et al., *An open-label, proof-of-concept study of lirentelimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria.* J Allergy Clin Immunol, 2022. **149**(5): p. 1683-1690 e7.

70. Chekol Abebe, E., et al., *The structure, biosynthesis, and biological roles of Fetuin-A: A review.* Front Cell Dev Biol, 2022. **10**: p. 945287.

71. Zhao, P., et al., *Fetuin-A alleviates neuroinflammation against traumatic brain injury-induced microglial necroptosis by regulating Nrf-2/HO-1 pathway.* J Neuroinflammation, 2022. **19**(1): p. 269.

72. Lanthier, N., et al., *Liver Fetuin-A at Initiation of Insulin Resistance.* Metabolites, 2022. **12**(11).

73. Behnoush, A.H., et al., *Fetuin-A levels in diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis.* J Diabetes Metab Disord, 2025. **24**(1): p. 31.

74. Icer, M.A. and H. Yildiran, *Effects of Fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health.* Clin Biochem, 2021. **88**: p. 1-10.

75. Khan, H., et al., *Role of the Genetic Variants of Fetuin-A and Adiponectin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review.* Cureus, 2025. **17**(11): p. e95914.

76. Miller, C. and K.N. Sask, *Fetuin-A adsorption to tunable polydimethylsiloxane and subsequent macrophage response.* J Biomed Mater Res A, 2023. **111**(8): p. 1096-1109.

77. Mori, K., et al., *Differential associations of Fetuin-A and calcification propensity with cardiovascular events and subsequent mortality in patients undergoing hemodialysis.* Clin Kidney J, 2024. **17**(3): p. sfae042.

78. Welliam, Y., et al., *Osteopontin, kidney injury molecule-1, and Fetuin-A as prognostic markers of end-stage renal disease: A systematic review and meta-analysis.* PLoS One, 2025. **20**(4): p. e0320804.

79. Pagan, L.U., et al., *Biomarkers in Cardiovascular Disease: The Role of Fetuin-A.* Arq Bras Cardiol, 2022. **118**(1): p. 22-23.

80. Vena, G.A. and N. Cassano, *The link between chronic spontaneous urticaria and metabolic syndrome.* Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2017. **49**(5): p. 208-212.

81. Mahjabeen, F., et al., *Influence of Fetuin-A on Chlamydia muridarum Pulmonary Infection.* Int J Microbiol, 2022. **2022**: p. 6082140.

82. Markus, B., et al., *Serum Fetuin-A, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency.* Orphanet J Rare Dis, 2019. **14**(1): p. 67.

83. Jialal, I. and R. Pahwa, *Fetuin-A is also an adipokine.* Lipids Health Dis, 2019. **18**(1): p. 73.

84. Khoshkhui, M., et al., *Evaluation of the Reliability and Validity of the Persian Version of Urticaria Control Test (UCT).* Iran J Allergy Asthma Immunol, 2021. **20**(4): p. 423-431.

85. Xue, J., et al., *The roles of serum Th1, Th2, and Th17 cytokines in patients with chronic urticaria: a systematic review and meta-analysis.* Front Allergy, 2025. **6**: p. 1673041.

EK-3.Hasta Takip Formu

HASTA NO:

AD-SOYAD:

TC:

TEL. NO:

CİNSİYET:

YAŞ:

BOY:

KİLO:

VKİ:

ÖZGEÇMİŞ:

İLAÇLAR:

SOYGEÇMİŞ:

CRP:

SEDİMENTASYON:

TOTAL IgE:

D-Dimer:

FETUİN-A:

ÜRTİKER AKTİVİTE SKORU 7 (ÜAS7):

GÜN	KABARIKLIK				KAŞINTI			
	HİÇ	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ	HİÇ	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
1. GÜN								
2. GÜN								
3. GÜN								
4. GÜN								
5. GÜN								
6. GÜN								
7. GÜN								

ÜRTİKER KONTROL TESTİ:

1. Son 4 haftada ürtikere dayalı fiziksel belirtileri (kaşıntı, kabarıklık ve/veya şişlik) hangi şiddette yaşadınız?

☐ Çok fazla ☐ Fazla ☐ Orta ☐ Az ☐ Hiç

2. Son 4 haftada yaşam kaliteniz ürtikerden dolayı ne kadar etkilendi?

☐ Çok fazla ☐ Fazla ☐ Orta ☐ Az ☐ Hiç

3. Son 4 haftada ürtikerden kaynaklanan rahatsızlıkları baskılamada ürtiker tedavisi ne kadar başarılı olmuştur?

☐ Hiç ☐ Az ☐ Biraz ☐ İyi ☐ Çok iyi

4. Son 4 haftada ürtikeriniz genel olarak ne kadar iyi baskılandı?

☐ Hiç ☐ Az ☐ Biraz ☐ İyi ☐ Tamamen

Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Ölçeği (CU-Q2oL) :

Aşağıda sorulardan oluşan bir tablo göreceksiniz. Her soruyu dikkatlice okuyunuz ve beş seçenekten size en uygun olanı işaretleyiniz. Lütfen her soru için bir cevap işaretleyiniz ve tüm soruları cevaplayınız.

	Hiç	Az	Orta	Çok	Aşırı derecede
Son 15 gün içerisinde ne derecede rahatsızlık duydunuz?					
1. Kaşıntı					
2. Kabartı					
3. Gözlerde şişlik					
4. Dudaklarda şişlik					
Eğer ürtiker, geçtiğimiz 15 gün içerisinde, günlük yaşamınızda aşağıdaki alanlarda sizi kısıtladıysa, lütfen derecesini belirtiniz.					
5. İş hayatı					
6. Fiziksel aktiviteler					
7. Uyku					
8. Boş zamanlar					
9. Sosyal ilişkiler					
10. Beslenme					

Bundan sonraki sorular ile, ürtikere bağlı olarak oluşmuş olabilecek problemleri ve zorlukları daha detaylandırmak istiyoruz (geçtiğimiz 15 günü dikkate alınız).

	Hiç	Az	Orta	Çok	Aşırı derecede
11. Uyumakta güçlük çekiyor musunuz?					
12. Gece boyunca uyanıyor musunuz?					
13. Gece iyi uyuyamadığınız için gün içinde yorgun oluyor musunuz?					
14. Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?					
15. Kendinizi sinirli hissediyor musunuz?					
16. Moral bozukluğu yaşıyor musunuz?					
17. Yemek seçiminde kendinize sınır koymak zorunda mısınız?					
18. Ürtiker nedeniyle vücudunuzda oluşan belirtilerden utanıyor musunuz?					
19. Umumi mekanlara gitmekten çekiniyor musunuz?					
20. Kozmetik ürünler kullanmakta problem yaşıyor musunuz? (örneğin; parfümler, kremler, losyonlar, banyo şampuanları, makyaj malzemeleri)					
21. Giydiğiniz kıyafetlerde kısıtlama yapmanız gerekiyor mu?					
22. Ürtikeriniz nedeniyle spor faaliyetlerinizi kısıtlamanız gerekti mi?					
23. Ürtiker sebebiyle kullanılan ilaçların yan etkilerinden rahatsızlık duydunuz mu?					