T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM ve SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANTİHİSTAMİNİK TEDAVİ İLE KONTROL ALTINA ALINAN VE ANTİHİSTAMİNİK TEDAVİSİNE OMALİZUMAB EKLENEN KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ VE LABORATUAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hande KAPÇİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM ve SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANTİHİSTAMİNİK TEDAVİ İLE KONTROL ALTINA ALINAN VE ANTİHİSTAMİNİK TEDAVİSİNE OMALİZUMAB EKLENEN KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ VE LABORATUAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hande KAPÇİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zeynep KARAALİ

Doç.Dr.Mehmet Erdem ÇAKMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık sürecinin başında bizlere yol göstermiş, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatmış olan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep Karaali hocama, tez sürecim boyunca yanımda olan desteğini, bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen, saygıdeğer tez danışmanım Doç.Dr.Mehmet Erdem Çakmak hocama,bilgisi , hocalığı , merhameti , öğretmenliği , hekimliği her anlamda bana ve bir çok meslektaşıma örnek olan ondan eğitim aldığım için kendimi şanslı hissettiğim Prof.Dr. Cemal Bes'e ,eğitimime sayısız katkıları olan ve bana yol gösteren başta İç Hastalıkları Kliniği Eğitim ve İdarı sorumluları Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca ve Doç. Dr. Ayşegül Sakin olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim dalı ve yandallarının tüm kıymetli hocaları ve uzmanlarına,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışma şansı bulduğum tüm kıymetli asistan doktor arkadaşlarıma, özellikle yanımda olan desteklerini her an hissettiğim sevgili arkadaşlarım Dr.Fatma Zehra Sarımurat, Dr. Nazlı Gül Tepebaşı, Dr. Püren Metin , Dr.Mehmet Türkmençalıkoğlu , Dr.Azize Akalın'a,

Bugüne gelmeme ışık tutan, her anımda desteğini hissettiğim çok değerli canım annem Dilek KAPÇİ, her zaman arkamda kocaman bir dağ olan canım babam Abdullah KAPÇİ ve ablalarının en kıymetlileri olan kardeşlerim Ömer KAPÇİ ve Feyza KAPÇİ 'ye,her sınava girmeden dualarını eksik etmeyen doktorum sözü kulaklarımdan hiç gitmiycek olan rahmetli canım pamuk dedem Raif Binyal'a ,

En içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hande Kapçi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
ŞEKİLLER LİSTESİ iv
TABLOLAR LİSTESİ iv
ÖZET v
ABSTRACT vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Tarihçe 2
2.2. Epidemiyoloji 3
2.3. Patogenez 3
2.4. Sınıflama 5
2.5. Etiyoloji 11
2.6. Klinik 14
2.7. Tanı 15
2.8 Ayırıcı Tanı 16
2.9. Tedavi 17
2.10 Prognoz 23
3. GEREÇ ve YÖNTEM 24
3.1. Çalışmanın Yöntemi 24
3.2. Verilerin Toplanması 24
3.3. Dahil Edilme Kriterleri 24
3.4. Hariç Tutma Kriterleri 24
3.5. İstatistiksel Analiz 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇLAR 36
7. KAYNAKLAR 37
8. ÖZGEÇMİŞ 42
9. EKLER 43
9.1_Ek 1: Etik Kurul Onayı 43
9.2_Ek 2: Veri Formu 44

KISALTMALAR

AÜ: Akut ürtiker

KÜ: Kronik Ürtiker

KSÜ:Kronik Spontan Ürtiker

KUÜ:Kronik Uyarılabilir Ürtiker

AE: Anjiyoödem

AH: Antihistaminik

ANA : Anti nükleer antikor

IgE: İmmünglobulin E

IL: İnterlökin

PGI2:Prostoglandın I2

GM-CSF: granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör

TNF-alfa: insan tümör nekroz faktörü

CRP: C-reaktif protein

TSH:Tiroid uyarıcı hormon

BMI:Body Mass Index

VKI:Vücut kitle indeksi

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

NSAID: Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar

Anti-TG :anti tiroglobulin

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz

FcεRI: : Fc epsilon reseptör I (yüksek afiniteli IgE reseptörü)

H.pylori:Helikobakter pilori

FDA:Food and Drug Administration

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ürtiker tanı algoritması…….15

Şekil 2. Ürtiker için önerilen tedavi algoritması……20

Şekil 3. Alerjik kaskadın farklı düzeylerinde etkili olan monoklonal antikorlar..21

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ürtiker Sınıflaması……..5

Tablo 2. Ürtikere en sık neden olan ilaçları…….12

Tablo 3. Uyarılabilir ürtikerlerde deri testleri ……16

Tablo 4. Ürtiker ayırıcı tanısı……...17

Tablo 5. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Veriler……..26

Tablo 6. Laboratuvar parametrelerine ait betimsel bilgiler……..28

Tablo 7. Sosyodemografik değişkenlerin tedavi grupları ile karşılaştırılması…….29

Tablo 8. Klinik değişkenlerinin tedavi grupları ile karşılaştırılması……30

Tablo 9. Ürtiker değişkenlerinin tedavi grupları ile karşılaştırılması……...31

Tablo 10. Otoantikor pozitifliklerinin tedavi grupları ile karşılaştırılması……32

Tablo 11. Helicobacter pylori pozitifliğinin tedavi grupları arasında karşılaştırılması……..33

Tablo 12. Laboratuvar parametrelerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması …33

ÖZET

Giriş ve Amaç:Ürtiker,oldukça yaygın görülen, ani olarak gelişen ve çoğunlukla 24 saat içinde skar bırakmadan kendiliğinden gerileyen, kaşıntılı, eritemli ve ödemli papül ve plaklarla oluşan bir hastalıktır.Kronik spontan ürtiker tedavisinde ilk basamak antihismatiminikler tercih edilmektedir . Maksimum doza rağmen antihistaminiğe yanıt vermeyen hastalarda anti-immünoglobulin E monoklonal antikoru olan omalizumab güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda kronik spontan ürtiker hastalarının seyrinde ilk basamak tedavi olan antihistaminik tedavisine yanıtsız olup omalizumab eklenen hastaların demografik verileri, kan parametrelerini ,gaita örneklemesi ve deri prick testinin sadece antihistaminik tedavi alan hasta grubu ile karşılaştırılması ile elde edilecek verilerle antihistaminik tedavi direncindeki faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:Çalışmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmadır.Çalışmamıza İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Hastalıkları Kliniğine 01.03.2024-01.09.2024 tarihleri arasında başvurmuş olan, kronik ürtiker tanısı konulmuş 160 dahil edildi. Hasta dosyalarından, hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri antihistaminik tedavisine yanıtlı ve antihistaminik tedavisine yanıtsız olup omalizumab tedavisi eklenen hastalara ilişkin bilgiler retrospektif olarak elde edildi.

Bulgular:Çalışmamızda antihistaminik ve omalizumab tedavi grupları karşılaştırıldığında, ürtiker süresi omalizumab grubunda anlamlı olarak daha uzun bulundu (p=0.048). Tam idrar tahlili (TİT) verilerine göre; eritrosit pozitifliği omalizumab grubunda antihistaminik grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p=0.022). TİT'de protein pozitifliği omalizumab alan hastalarda anlamlı düzeyde daha sık görüldü (p=0.013). Antihistaminik alan gruptaki tüm hastalarda (%100) *H. pylori* pozitifliği saptanırken, omalizumab alan grupta bu oran %25 olup %75 oranında *H. pylori* negatifliği mevcuttu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,012)

Sonuç: Çalışmamızda, antihistaminik tedaviye iyi yanıt vermeyen hasta popülasyonunda üriner sistem patolojilerinin görülme sıklığının ve hastalık süresinin daha yüksek olabileceğini gözlemledik. Bu çalışmanın sonuçları, daha fazla sayıda hastayı kapsayan ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler:Kronik spontan ürtiker,Antihistaminik,Omalizumab

ABSTRACT

Introduction and aim: Urticaria is a very common disease consisting of itchy, erythematous and edematous papules and plaques that develop suddenly and usually resolve spontaneously within 24 hours without scarring. Antihistamines are preferred as the first-line treatment for chronic spontaneous urticaria. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E monoclonal antibody, is a reliable treatment option in patients who do not respond to antihistamines despite the maximum dose. In our study, we aimed to determine the factors in antihistamine treatment resistance by comparing the demographic data, blood parameters, stool sampling and skin prick test of patients who did not respond to antihistamine treatment, which is the first-line treatment in the course of chronic spontaneous urticaria patients, and who were added omalizumab with the patient group receiving only antihistamine treatment.

Material and Methods: Material and Method: Our study is a single-center retrospective cross-sectional study. 160 patients diagnosed with chronic urticaria who were admitted to the Allergy and Immunology Diseases Clinic of Istanbul Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between 01.03.2024-01.09.2024 were included in our study.

Results: When the antihistamine and omalizumab treatment groups were compared, the duration of urticaria was significantly longer in the omalizumab group ($p=0.048$). According to complete urinalysis (CU) data, erythrocyte positivity was significantly higher in the omalizumab group compared to the antihistamine group ($p=0.022$). However, protein positivity was significantly more frequent in patients receiving omalizumab ($p=0.013$). While H. pylori positivity was found in all patients (100%) in the group receiving antihistamines, this rate was 25% in the group receiving omalizumab and 75% were H. pylori negative. This difference between the two groups was statistically significant ($p=0.012$)

Conclusion: In our study, we observed that the incidence of urinary system pathologies and disease duration may be higher in the patient population that does

not respond well to antihistamine treatment. The results of this study should be supported by multicenter studies that include a larger number of patients.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria,Antihistamine,Omalizumab

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker, dünya genelinde sık karşılaşılan, kızarıklık, ödem, kaşıntı ile seyreden papül ve plak benzeri semptomlarla ortaya çıkan inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (1) Ürtikerin süresi altı haftayı geçmiyorsa "akut ürtiker" (AÜ), altı haftayı aşması durumunda ise "kronik ürtiker" (KÜ) olarak sınıflandırılır (2,3). KÜ, toplumda yaklaşık %1 oranında görülmektedir (1,4). KÜ;belirli fiziksel veya diğer uyarıcılar ile ortaya çıkan ürtiker olan Kronik uyarılabilir ürtiker(KUÜ) ve oluşum nedeni aydınlatılamayan kronik spontan ürtiker (KSÜ) olmak üzere ikiye ayrılır.

KÜ'nün gelişiminde ilaçlar, enfeksiyon etkenleri, gıda alerjenleri, sistemik hastalıklar, cilt hastalıkları, maligniteler ve psikolojik stres gibi birçok faktör etkili olabilirken; sıcak, soğuk, fiziksel baskı, egzersiz, güneş ışığı ve titreşim gibi çevresel etkenler de rol oynamaktadır. Ancak tüm bu potansiyel nedenlere rağmen olguların yaklaşık yarısında sorumlu faktör tespit edilememektedir (2,4)

Kronik ürtikerin tedavi algoritmasında öncelikle ikinci nesil H1 antihistaminiklerin standart dozlarda ve düzenli şekilde kullanımı önerilmektedir. Eğer ilk 1-2 hafta içinde semptom kontrolü sağlanamazsa, bu ilaçların dozunun dört kata kadar kademeli olarak artırılması tavsiye edilir. Yine yeterli yanıt alınamazsa alternatif bir ikinci nesil antihistaminik ilaçla değişim yapılması, buna rağmen semptomlar devam ederse tedaviye omalizumabın eklenmesi önerilmektedir (1).Kronik spontan ürtiker hastalarının antihistaminik tedaviye yanıtsız olup omalizumab ihtiyacı olan hastaları presipite eden faktörler anlaşılamamıştır.

Çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz KSÜ hastalarının seyrinde ilk basamak tedavi olan antihistaminik tedavisine yanıtsız olup tedaviye omalizumab eklenen hastaların demografik verileri, kan parametreleri ,gaita örneklemesi ve deri prick testinin sadece antihistaminik tedavi alan hasta grubu ile karşılaştırılması ile elde edilecek verilerle tıbbi literatüre katkı yapılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

Ürtiker; kaşıntı ,eritem ve ödemin eşlik ettiği papül ya da plaklarla seyreden bazen bu bulgulara ek derin dermisin etkilenmesiyle gelişen anjioödem (AE) görülmesiyle karakterize bir hastalık tablosudur (3). Genellikle kızarıklıkla birlikte, farklı boyutlarda kabarık lezyonların gelişmesi, bu lezyonların yoğun kaşıntı eşliğinde ortaya çıkması ve büyük çoğunluğunun 24 saat içinde kendiliğinden normale dönmesi, ürtikerin en belirgin özelliklerindendir.

AE ise, derin dermis, cilt altı yağ dokusu ya da mukozal bölgelerdeki damar geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak meydana gelen, genellikle ağrılı olan lokalize şişliklerdir.

Hastalığın süresine göre yapılan sınıflamada, altı haftadan kısa süren hadiseler "akut ürtiker", altı haftadan uzun süren durumlar ise "kronik ürtiker" olarak adlandırılır. Kronik ürtiker, kendi arasında "kronik spontan ürtiker" (KSÜ) ve "kronik uyarılabilir ürtiker" (KUÜ) terimiyle ikiye ayrılmaktadır.KUÜ'de, belirlenen bir fiziksel tetikleyici ya da çevresel uyaranın varlığı söz konusudur (1,3). Öte yandan, kronik spontan ürtikerin oluşumunda ilaçlar, çeşitli gıdalar ve katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal), paraziter hastalıklar, sistemik rahatsızlıklar, malign hastalıklar rol oynayabilmektedir. Fakat KSÜ tanısı alan hastaların yaklaşık %50'sinde, tüm araştırmalara rağmen altta yatan somut bir neden saptanamamaktadır.

2.1.Tarihçe

Hipokrat, ürtiker hastalığını Latince'de "ısırgan otu" anlamına gelen "urtica" terimiyle tanımlamıştır.Romalılar ise yakmak anlamında olan "uredo" sözcüğüyle ifade etmişlerdir (5). Arap tıbbında ürtikere "essera" ismi verilmişken, Hint Ayurveda geleneğinde ise bu durum "shheta pitta" olarak bilinmektedir. Modern tıpta kullanılan "ürtiker" terimi ise ilk kez 1792 yılında Frank tarafından literatüre kazandırılmıştır (6).

2.2.Epidemiyoloji

Yapılan araştırmalar, insanların yaklaşık %15 ila 20'sinin hayatlarının bir döneminde en az bir kere AÜ atağı geçirdiğini ortaya koymuştur (3). Küresel ölçekte değerlendirildiğinde, KÜ en sık 20 ila 40 yaş aralığında ortaya çıktığı ve kadın bireylerde erkeklere göre yaklaşık iki kat daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir.

KÜ'nün toplumun yaklaşık %1-2'sini etkilediği bildirilmektedir. KÜ hastalarının yaklaşık %40'ında yalnızca ürtiker izlenirken, %50'sinde hem ürtiker hem de birlikte görülmekte; yaklaşık %10'luk bir grupta ise yalnızca AE mevcuttur Bu bireylerin %50 ila %75'inde KSÜ saptanırken, yaklaşık üçte birinde KUÜ eşlik ettiği belirtilmiştir (7,8). Özellikle genç erişkin yaş grubunda daha sık rastlanan KUÜ olgularına dair epidemiyolojik veriler ise oldukça sınırlıdır. KSÜ ile birlikte görülebilen en yaygın KUÜ türleri arasında semptomatik dermografizm ve gecikmeli basınç ürtikeri öne çıkmaktadır (7)

2.3 Patogenez

Ürtikerin patogenezi tam olarak çözülememiş olsa da oluşumunda temel olarak vazodilatasyon, kapiller permabilite artışı, inflamatuar mediatörlerin salınımı rol oynamaktadır(2). İnflamasyon sürecinde anahtar rolü üstlenen hücre mast hücresi olup, bu sürecin en önemli mediatörü ise histamin olarak bilinmektedir. (3)KSÜ'de ana hücre türü mast hücresidir. Derideki mast hücrelerinin degranülasyonu, vazodilatasyon, sıvı sızması, şişlik ve kaşıntıya sebep olur.(1) Kronik ürtikerin gelişiminde T lenfositler, nötrofiller, monositler ve eozinofiller de rol oynayan inflamatuar hücreler arasında yer almaktadır. (9) Ürtikerin patogenezinde ana etken olarak görev yapan histamin, mast hücreleri ile bazofillerden salınır ve etkilerini H1, H2 ve H3 adlı özgül hücre reseptörleri aracılığıyla gösterir. Histaminin H1 reseptörünü uyarması sonucunda hücre içi cGMP seviyesi yükselir, damar geçirgenliği artar, eozinofil ve nötrofillerin kemotaksisi sağlanır ve PGI2 salınımı meydana gelir. Histamin ile H2 reseptörlerinin uyarılması ise eozinofil ve nötrofil kemotaksisinin inhibisyonu, supresör T lenfositlerin uyarılması, IgE aracılı mast hücre degranülasyonunun azaltılması ve hücre içi cAMP artışına neden olur. Kızarıklık ve kaşıntının ortaya çıkmasının büyük ölçüde histaminin yalnızca H1

reseptörlerine bağlanmasıyla gerçekleştiği kabul edilmektedir. (10) Mast hücrelerinden salınan mediatörlerin yanı sıra, farklı hücre kaynaklarından salınan insan tümör nekroz faktörü (TNF-alfa), interlökinler (IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13) ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi maddeler de hastalığın patogenezine katkıda bulunmaktadır. (4) Eozinofiller, LTC4, LTD4 ve LTE4 gibi maddeleri sentezleyip salarak; bazofillerden histamin, toksik granül proteinleri ve majör bazik protein (MBP) salgılanmasını tetikleyebilir ve böylece ürtiker lezyonunun sürmesine katkı sağlayabilir. (11) Bazofillerin, ürtikerle ilişkili lezyonlarda histamin ve çeşitli mediatörleri salgılayarak inflamatuar yanıtın devamlılığını sağladıkları ortaya konmuştur. (12) Nötrofillerin ve lenfositlerin ürtikerdeki işlevi henüz net bir şekilde belirlenememiştir. Ürtikerin patogenezinde üç ana mekanizma bulunur: immünolojik (otoimmünite ile ilişkili, IgE bağımlı, immünkompleks aracılı, kompleman bağımlı), non-immünolojik (doğrudan mast hücre degranülasyonu, NSAİ, aspirin ve psödoalerjenlere bağlı) ve idiopatik.KSÜ tanısı koyulan hastaların yaklaşık %30'unda, histamin salınımını tetikleyen otoantikorlar tespit edilmiştir. Bu antikorların, hedef aldıkları bölgelerin FcεRI α subünitesine karşı IgG molekülleri (anti-FcεRI) ve IgE'nin Fc bölgesine karşı IgG molekülleri (anti-IgE) şeklinde yapılandığı gözlemlenmiştir. Salgılanan otoantikorların, mast hücreleri ve bazofillerde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerde degranülasyon başlattığı ve kompleman aktivasyonu ile C5a (anaflatoksin) sentezini tetiklediği belirlenmiştir. (13)Otoimmün hastalıkların çoğunlukla birlikte görülmesi ve kronik ürtiker tanısı olan hastalarda ANA (antinükleer antikor), Anti-TG (anti tiroglobulin) ve Anti-TPO (anti tiroid peroksidaz) antikor düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olması, altta yatan otoimmüniteyi desteklemektedir. (14,15)

2.4 Sınıflama

Klinik belirtilerin altı haftadan kısa sürdüğü durumlar "akut ürtiker" olarak tanımlanırken, bu sürenin altı hafta ya da daha fazla olması durumunda "kronik ürtiker" ifadesi kullanılır (3). Fiziksel faktörler ya da başka dış uyaranların etkisiyle gelişen kronik ürtiker türleri, "uyarılabilir ürtiker" şeklinde adlandırılır (1). Herhangi bir neden saptanamayan kronik olgularda ise "kronik spontan ürtiker" terimi tercih edilir (34).

Tablo 1. Ürtiker Sınıflaması(1)

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması		
Akut ürtiker	**Kronik ürtiker**	
<6 hafta	**>6 hafta**	
	Kronik spontan ürtiker	**Kronik uyarılabilir ürtiker**
		Semptomatik dermografizm
		Soğuk ürtikeri
		Geç basınç ürtikeri
		Solar ürtiker
		Sıcak ürtikeri
		Titreşim anjiyoödemi
		Kolinerjik ürtiker
		Akuajenik ürtiker
		Temas ürtikeri

2.4.1.Akut ürtiker (AÜ)

Altı haftadan kısa süren döküntü ve/veya AE ile seyreden durumlar AÜ olarak tanımlanır (1). AÜ vakaları sıklıkla acil servislere başvururken, daha az bir kısmı dermatoloji, iç hastalıkları ya da çocuk sağlığı uzmanları tarafından değerlendirilir. Oldukça yaygındır; toplumun %12 ila 23,5'i yaşamlarının bir döneminde AÜ geçirmiştir (35,36). Türkiye'de genel toplumu kapsayan sıklık verisi bulunmamakla birlikte, acil dermatoloji kliniklerine başvuran hastalar arasında %30,25 oranıyla en sık görülen şikâyet olduğu bildirilmiştir (37).

AÜ nedenleri tam olarak bilinmese de, olguların %30 ila %50'sinin herhangi bir nedene bağlanamayan, yani idiyopatik olduğu düşünülmektedir (38,39). Bununla birlikte, enfeksiyonlar, ilaç kullanımı ve bazı gıdalar en yaygın nedenler arasındadır. Erişkin hastalarda en sık saptanan neden %37 oranında enfeksiyonlardır (41). Özellikle çocuklarda AÜ sıklıkla viral enfeksiyonların bir sonucu olarak ortaya çıkar

(40) Çocuklarda ise bu oran %57'ye ulaşmakta olup, en sık üst solunum yolu ya da sindirim sistemi kaynaklı viral enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır (42).

Antibiyotikler ve non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİD) başta olmak üzere birçok farmakolojik ajan AÜ'e neden olabilir (43,44). Bu ilaçlar arasında penisilin, sefalosporin, sülfonamid grubu antibiyotikler; asetilsalisilik asit,, izoniyazid, ACE inhibitörleri, kontrast maddeler ve opioidler yer almaktadır.

Besinler de AÜ'e neden olan faktörler arasında yer alır, ancak bu etken daha çok çocukluk çağında belirginlik kazanır. Kuruyemişler, süt ve türevleri, balık, yumurta, bazı meyve türleri, domates, şarap, çikolata, baharat çeşitleri ile birlikte koruyucu ve tatlandırıcı içeren ürünler bu reaksiyonları başlatabilir (45). Özellikle katkı maddesi içeren yiyeceklerin çocuklar tarafından tüketilmesi, akut ürtiker veya anjiyoödem gelişimine yol açabilir.

2.4.2. Kronik Uyarılabilir Ürtiker (KUÜ)

Çevresel veya fiziksel uyaranlara örneğin sıcaklık değişimleri, soğuk, mekanik basınç, egzersiz, su ya da ultraviyole ışına maruz kalındığında ortaya çıkan kronik ürtiker alt tipine KUÜ adı verilir. Tipik olarak etkenle teması takiben hemen kaşıntı ve ürtiker lezyonlarının ortaya çıkar ,etkenle temasa son verildikten sonra ise bu lezyonlar en fazla iki saat içinde geriler.Lezyonlar genellikle sadece uyaranın uygulandığı bölgede sınırlı kalır.(61)

2.4.2.a Semptomatik Dermografizm

Semptomatik dermografizm ,diğer adıyla urticaria factitia ya da dermografik ürtiker, fiziksel ürtikerlerin en sık rastlanan formudur. Deriye yönelik ovalama, sürtünme, kaşıma ya da bası gibi künt travmaların ardından ortaya çıkan, kaşıntı ve/veya yanma hissi ile birlikte görülen ciltteki kabarıklıklardır (3).

"Dermografizm" terimi, kelime anlamı olarak "deri üzerine yazı yazma"yı ifade eder. Sert ve künt bir travmanın ardından ciltte kızarıklık ve kabarıklık oluşur. Genellikle travmadan 3 ila 5 dakika sonra ortaya çıkan bu çizgisel kabarıklıklar 15 ila 60 dakika arasında sürebilir. Bu durum, sağlıklı bireylerde de zaman zaman gözlemlenebilir.

Geç başlangıçlı dermografizm ise uyarıdan en erken 30 dakika sonra belirti veren varyanttır ve özellikle geç basınç ürtikerinde sıkça gözlenir. Bu alt türün gelişim mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Semptomatik dermografizmin nedenlerine dair bilgiler sınırlı olsa da, travmanın ardından oluşan spesifik IgE antikorlarının mast hücrelerini aktive etmesiyle histamin ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salındığı düşünülmektedir (46,47).

Ayrıca bu hastalık tablosunun çoğu zaman psikolojik stres veya psikosomatik etmenlerle ilişkili olduğu da bildirilmektedir. Bazı hastalarda ruhsal durumun hastalığı tetiklediği görülmüştür.

Fiziksel ürtiker türleri içinde en yaygın olan semptomatik dermografizm, kronik spontan ürtikerli bireylerin yaklaşık %10 ila %25'inde ortaya çıkmaktadır (34). Lezyonlar genellikle kıyafetlerin baskı yaptığı ya da kaşınan bölgelerde çizgi şeklinde belirir.

Bu durumun tanısı çoğu vakada hasta öyküsü ile konulabilir. Tanısal amaçla, ön kolun iç kısmı künt bir cisimle çizilir ve 10 dakika içinde kaşıntı ile birlikte kabarıklık gelişirse test pozitif kabul edilir. Daha objektif ve standart tanı için ise kalibre edilmiş dermografometre kullanılması önerilir. En sık başvurulan dermografometreler HTZ Dermographic Tester ve FricTest® olarak bilinir (48). HTZ cihazı kalem formunda olup kontrollü bir şekilde deriye 36 g/mm² basınç uygular; bu işlem sonucunda kaşıntılı, hissedilebilir bir kabarıklık oluşursa test pozitif sayılır. FricTest® ise tarak benzeri yapıya sahip olup uygulamadan sonra 10 dakika içinde ≥3 mm çapında kaşıntılı kabarıklık oluşursa pozitif değerlendirilir (49).

2.4.2.b Soğuk Ürtikeri

Soğuk temasını takiben birkaç dakika içinde ürtiker lezyonlarının ortaya çıktığı bir fiziksel ürtiker türüdür. Bu döküntüler genellikle soğuk içecek ya da yiyeceklerin tüketilmesi, buzla doğrudan temas, yağmurlu veya rüzgârlı hava koşullarına maruz kalma gibi durumlarda görülebilir. Soğuk ürtikerin nadir görülen kalıtsal (herediter) formu ve daha yaygın olan edinsel (sonradan gelişen) formu olmak üzere iki klinik formu bulunmaktadır (4).

Hastalığın nedenleri arasında; kriyoglobulinemi, kriyofibrinojenemi, soğuk aglütininleri gibi immünolojik anomaliler ile Hepatit B, Hepatit C, enfeksiyöz mononükleoz gibi viral enfeksiyonlar ve bazı lenfoproliferatif hastalıkların rolü olabileceği düşünülmektedir. Lezyonların yayılımı genellikle temas edilen bölgenin büyüklüğü ve soğuğun şiddeti ile ilişkilidir. Daha ağır vakalarda karın ağrısı, solunum güçlüğü, tansiyon düşüklüğü gibi sistemik belirtiler görülebilir hatta anjiyoödem gelişebilir (50).

Semptomatik dermografizmden sonra en sık karşılaşılan fiziksel ürtiker tipi olarak tanımlanır (51). Bu tabloya, pek çok hastada KSÜ'in de eşlik ettiği gözlemlenmektedir.

2.4.2.c Geç basınç ürtikeri

Uygulanan basınç sonrası temas edilen bölgede oluşan kızarık, genellikle ağrılı şişliklerle kendini gösteren bu durum, fiziksel ürtikerin bir alt tipi olarak tanımlanır. Bu formun ağrıya neden olması, günlük aktiviteleri sınırlaması ve tedaviye çoğunlukla direnç göstermesi, hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde düşürmektedir (3). Diğer KUÜ türlerinden farklı olarak, bu tipte yüzeysel değil, daha derin dermal düzeyde ödemler gelişir ve klasik ürtikeryal plaklar yerine bu şişlikler ön plandadır (52).

Lezyonlar genellikle basınca maruz kalan alanlarda eller, ayaklar, bel çevresi, kalçalar, çorap lastik izleri, ayakkabı bağlarının altı, sütyen askı bölgeleri ve kişinin yüzüstü yattığı yan gibi bölgelerde gözlenir (52). Özellikle avuç içi ve ayak tabanında oluşan lezyonlar bireyin günlük yaşamını önemli ölçüde kısıtlayabilir. Bazı olgularda bu tabloya dermografik reaksiyonlar da eşlik edebilir (53). Lezyonlarda yalnızca kaşıntı değil; aynı zamanda yanma ve ağrı şikâyetleri de sıkça görülmektedir.

2.4.2.d Solar Ürtiker

Solar ürtiker, güneş ışığına veya yapay ışık kaynaklarına maruz kalındıktan sonra genellikle birkaç dakika içinde ortaya çıkan ürtiker lezyonlarıyla karakterize, nadir rastlanan bir hastalıktır (54). Belirtilerin şiddeti, maruz kalınan ışığın yoğunluğuna

bağlı olarak değişkenlik gösterir. Günlük düzeyde güneşe maruz kalmak hafif eritem, kaşıntı ve ödemle sonuçlanabilirken; yoğun güneşlenme gibi daha yüksek ışık maruziyetlerinde ciddi reaksiyonlar ve hatta sistemik anafilaktik yanıtlar meydana gelebilir (55).

Klinik tablo genellikle benzerlik gösterse de, ürtikeryal yanıtı tetikleyen ışığın dalga boyları bireyden bireye değişebilir (52). Tanı, hastadan alınan detaylı öykü ve uygulanan provokatif fototestlerle doğrulanır.

2.4.2.e Sıcak Ürtikeri

Sıcak ürtikeri, cildin sıcakla temas etmesi sonucu gelişen ürtiker lezyonları ile kendini gösteren, oldukça seyrek rastlanan bir kronik uyarılabilir ürtiker türüdür. Lezyonlar sıcak uyaranın ardından genellikle birkaç dakika içinde ortaya çıkar ve 1 ila 3 saat boyunca devam edebilir. Tanı koymak amacıyla, ön kol üzerine yaklaşık 44 °C sıcaklıktaki su torbasının 5 dakika süreyle uygulanması veya alternatif olarak TempTest® cihazı ile yapılan testte lezyon gelişimi gözlenirse, sonuç pozitif kabul edilir (1,56).

2.4.2.5.f Titreşim Anjiyödemi

Titreşimli uyarana maruz kalınan durumlarda, özellikle meslekî faaliyetler ya da günlük yaşam sırasında, temas edilen bölgelerde çoğunlukla AE, daha nadiren ise ürtikeryal döküntüler gelişen bir kronik uyarılabilir ürtiker formudur (52). Bu durum, kalıtsal (herediter) ve sonradan gelişen (edinsel) olmak üzere iki klinik tipe ayrılmaktadır (57).

Lezyonlar genellikle titreşime maruz kalındıktan 4 ila 6 saat içerisinde en yoğun formuna ulaşır ve dokunmayla ağrılı ya da hassas olabilir. Tanı, ayrıntılı hasta öyküsü ile birlikte yapılan provokasyon testlerine dayanılarak konur. Uygulamada genellikle laboratuvar ortamlarında kullanılan tüp karıştırıcı (vorteks) cihazı tercih edilir; bu cihazla ön kolun iç yüzeyine beş dakika boyunca 1000 rpm hızında titreşim uygulanır. Uygulamanın bitiminden yaklaşık 10 dakika sonra değerlendirme yapılır;

eğer o bölgede belirgin şişlik, anjiyoödem veya ürtikeryal döküntü gözlenirse test pozitif kabul edilir (52).

2.4.2.5.g Kolinerjik ürtiker

Egzersiz gibi içsel ya da sıcak banyo gibi dışsal etkenlerle vücut sıcaklığının yükselmesi sonucu ortaya çıkan, uyarılabilir bir ürtiker türüdür. Otonom sinir sistemi tarafından salgılanan asetilkoline karşı damarların aşırı yanıt vermesiyle gelişen bir durumdur. Genellikle 20–30 yaş aralığında ortaya çıkan bu tablo; duygusal stres, baharatlı yiyecekler ve alkol tüketimiyle de tetiklenebilir.(2) Ürtiker atakları çoğunlukla plaklardan ziyade 2–3 mm boyutlarında papül formunda görülür ve genellikle 15–20 dakika içinde kendiliğinden kaybolma eğilimindedir.(58)

2.4.2.5.h Akuajenik Ürtiker

Akuajenik ürtiker, sıcaklıkla ilişkili olmaksızın suyun ciltle temas etmesi sonucunda ortaya çıkan nadir bir kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ) alt türüdür (1). Su ile temastan kısa bir süre sonra, genellikle birkaç dakika içinde, kaşıntılı ve ödemli küçük kabarıklıklar (papüller) oluşur; bu lezyonlar yaklaşık 30 ila 60 dakika içinde kendiliğinden kaybolur.

Tanı, benzer semptomlara yol açabilecek diğer ürtiker tiplerinin dışlanmasının ardından, su provokasyon testine alınan pozitif yanıtla doğrulanır. Son derece nadir görülen bu formda yalnızca dış çevreden gelen su değil; gözyaşı, ter ya da tükürük gibi vücut sıvıları da reaksiyonu tetikleyebilmektedir (4,59).

2.4.2.5.ı Temas Ürtikeri

Ekzojen maddelerin deri veya mukoza ile temas etmesiyle immünolojik veya non-immünolojik mekanizmalarla gelişen ürtiker çeşididir.(60) İmmünolojik kontakt ürtiker, IgE antikorlarının aracılık ettiği bir aşırı duyarlılık tepkisidir. En yaygın örneği ise latekse bağlı gelişen durumdur. Nonimmünolojik kontakt ürtiker, daha yaygın görülen form olup, alerjene karşı önceden duyarlanmayı gerektirmez ve oluşumunda belirli bir bağışıklık yanıtı rol oynamaz. Isırgan otu ya da denizanası ile

temas bu duruma örnek olarak verilebilir. Tanı koymak amacıyla, şüpheli madde ile 20 dakika süreyle açık ya da kapalı yama testi veya prick testi uygulanabilir (1,52).

2.5.ETİYOLOJİ

Ürtikerin ortaya çıkışında birçok etken rol oynamakta olup, bu faktörlerden bazıları hastalığın başlangıcına, bazıları ise mevcut semptomların alevlenmesine neden olabilmektedir (16,17). AÜ'in çocukluk çağında en sık tetikleyicisi besin maddeleri iken, erişkinlerde bu rolü çoğunlukla ilaçlar üstlenmektedir. Kronik ürtikerin nedenlerini belirlemek ise oldukça güçtür. KSÜ olgularının yaklaşık yarısında altta yatan belirli bir etiyolojik faktör tespit edilemezken, KUÜ vakalarında neden genellikle belirlenebilmektedir.

KSÜ ile ilişkili olduğu tespit edilen başlıca etkenler arasında ilaç kullanımı, psikolojik stres, bazı gıda ve katkı maddeleri, çeşitli enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal ve parazitik), tümörler, sistemik hastalıklar ve bazı dermatolojik rahatsızlıklar yer almaktadır. Öte yandan, KUÜ'nün altında yatan nedenler daha çok çevresel koşullarla bağlantılı olup; sıcaklık değişimleri, soğuğa maruziyet, fiziksel egzersiz, titreşim, mekanik basınç, cilt sürtünmesi, güneş ışığı ve su gibi uyaranlar başlıca tetikleyici faktörler arasında sayılmaktadır (2).

2.5.1 İlaçlar

AÜ olgularında bazı ilaçlar hastalığın doğrudan tetikleyicisi olabilirken, KÜ durumunda ise bu ilaçlar daha çok hastalığın alevlenmesine veya şiddetinin artmasına neden olan faktörler arasında yer almaktadır (1). AÜ'de ilaçların etkisi genellikle IgE aracılığıyla gerçekleşen immünolojik mekanizmalar veya immünolojik olmayan yollarla ortaya çıkarken, KÜ'de genellikle immünolojik olmayan süreçler ön plandadır (16). En sık anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve non-steroid antienflamatuvar olmak üzere ilaçlar, non-immünolojik mekanizmalar aracılığıyla ürtiker plaklarının oluşumunu başlatan veya mevcut lezyonları şiddetlendiren bir faktör olarak KSÜ etiyolojisinde yer almaktadır. (1)KÜ'in nedenleri arasında ilaçların etkisi %4,5 ile %9 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. NSAİİ ve aspirin, araşidonik asit metabolizmasında yer alan

siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek lökotrien üretimini artırır. Bu süreç, mast hücrelerinin degranülasyonunu tetikleyerek ürtikere zemin hazırlar (18).

ACE inhibitörleri ise bradikinin düzeyini yükselterek, doğrudan ürtikere değil fakat ürtikere eşlik edebilen AE'e yol açabilir. ACE inhibitörlerinin tetiklediği durumlarda hem ürtiker hem de AE birlikte gözlemlenebilir. Bu nedenle, AE ile birlikte seyreden ürtiker vakalarında ACE inhibitörlerinden kaçınılması önerilmektedir (19).

Tablo 2. Ürtikere en sık neden olan ilaçlar (20)

Anti-inflamatuar: Aspirin, NSAI	**Antimikrobiyal:** Penisilinler, sefalosporinler, sülfonamidler, aminoglikozidler, tetrasiklinler
ACE inhibitörü: Enalapril, kaptopril	**Narkotik analjezik:** Opiatlar, kodein, morfin
Radyokontrast maddeler	**Anestezik ajanlar**
Kas gevşeticiler	**Kontraseptifler**
Antifungal: Flukonazol, ketokonazol	**Monoklonal antikorlar**
Vitaminler	**Aşılar**
İntravenöz sıvılar: Dekstran, mannitol, sorbitol	**Kan ürünleri:** Tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma
Diğerleri: Kinin, polimiksin B, hidralazin, amfetamin, pentamidin, atropin	**Polipeptit hormonlar**

2.5.2 Enfeksiyonlar

Bakteriyel, viral, mantar ve parazitik enfeksiyonların etiyolojide rol oynayabileceğini belirten birçok araştırma ve olgu sunumu mevcuttur. Ancak, enfeksiyonların genellikle hastalığın ana nedeni olmaktan ziyade, seyrini tetikleyen ve alevlendiren faktörler olduğu düşünülmektedir. (1)Enfeksiyonlar, çocuklarda AÜ vakalarının yaklaşık yarısında başlıca neden olarak karşımıza çıkarken, erişkinlerde ise bu oran daha düşük düzeydedir (21). AÜ'in nedenleri arasında yer alan bakteriyel ajanlar arasında en sık karşılaşılanlar A grubu beta hemolitik streptokoklar ile Mycoplasma pneumoniae'dir(22).

KSÜ etiyolojisinde enfeksiyonlar daha az sıklıkla rol oynamakla birlikte; bakteriyel, viral, parazitik ve fungal enfeksiyonların bazı hastalarda etkili olabileceği bildirilmiştir (23). Özellikle *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu üzerine yapılan araştırmalarda, bu mikroorganizmanın kronik ürtikerin oluşumunda potansiyel bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür Ayrıca, *H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu sonrasında ürtiker semptomlarının azaldığı bildirilmiştir. (24). Bununla birlikte, odak noktasında yer alan bazı bakteriyel enfeksiyonlar, diş kaynaklı enfeksiyonlar, gastrointestinal sistemdeki parazitik infestasyonlar, tinea pedis ve onikomikoz gibi fungal enfeksiyonlar da KSÜ alevlenmelerini tetikleyebilecek potansiyel etkenler arasında gösterilmektedir (25)

2.5.3 Dahili Hastalıklar

KSÜ tanısı almış bireylerde, otoimmün kökenli ve enfeksiyon dışı kronik inflamatuar hastalıkların görülme sıklığı artış göstermektedir. Özellikle tiroid rahatsızlıkları, bağ dokusu hastalıkları (örneğin sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, romatoid artrit), çölyak hastalığı, diabetes mellitus ve gastrit gibi hastalıkların, KSÜ hastalarında genel popülasyona kıyasla daha yaygın olduğu bildirilmiştir (26). Yapılan çeşitli çalışmalarda, KSÜ'lü bireylerde tiroid hastalıklarının normal topluma oranla yaklaşık 2-3 kat daha sık görüldüğü, bu bulgunun KSÜ ile otoimmün tiroidit arasında olası bir bağlantıya işaret ettiği belirtilmiştir (27).

KSÜ hastalarında otoimmün tiroid hastalıklarını ortaya koymak amacıyla yürütülen bir çalışmada; bireylerin %17,9'unda anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), %10,7'sinde anti-tiroglobulin (anti-TG) antikoru ve %5,5'inde her iki antikorun birlikte pozitif olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen bireylerin önemli bir kısmında tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içinde kalmasına rağmen, KSÜ hastalarında tiroid otoantikorlarının değerlendirilmesinin önerildiği vurgulanmaktadır (28).

2.5.4 Maligniteler

KSÜ etiyolojisinde maligniteyle olan ilişki konusunda literatürde çeşitli çelişkili bulgular yer almaktadır (29,30). Bazı çalışmalarda hematolojik kökenli kanser türleri lösemi, lenfoma ve multipl miyelom ile birlikte tiroid, testis, over, mesane, kolon ve

akciğer kanserlerine sahip bireylerde kronik ürtiker vakaları bildirildiği görülmektedir (31).

2.5.5 Alerjenler

Çeşitli çevresel ve kimyasal faktörler ürtikerin başlamasında ya da mevcut semptomların şiddetlenmesinde etkili olabilir. Bitki polenleri, ev tozu akarları, hayvan tüyleri, ortopedik ve dental implantlar, amalgam dolgular, formaldehit içeren malzemeler, kozmetik ürünler, spreyler, parfümler, küf mantarları ve lateks bu grupta değerlendirilen başlıca etkenlerdir. Bu maddeler ürtikeri doğrudan tetikleyebileceği gibi hastalık ataklarını da alevlendirebilir (16,32).

2.5.6 Psikojenik Stres

Psikolojik etkenlerin de KSÜ'nün etiyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. KÜ tanılı hastalarda yaygın gözlenen psikiyatrik bozukluklar, depresyon ve anksiyetedir. (33) Kronik stres, KÜ tetikleyicisi olabileceği gibi, Kronik cilt hastalıkları psikolojik sıkıntıyı tetikleyebilir. Stresin, KSÜ'i tetikleyen mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır.

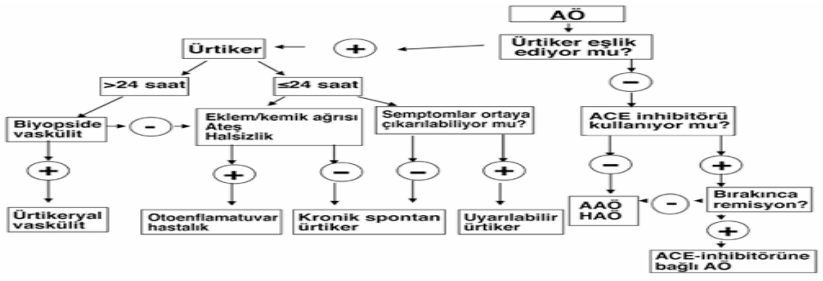
2.6.Klinik

Ürtiker lezyonları; merkezinde şişlik, çevresinde ise eritem bulunan, farklı büyüklüklerdeki papül (ürtika) ve plaklar şeklinde ortaya çıkar. Genellikle kaşıntı, zaman zaman ise yanma hissiyle birlikte görülen plak tarzı lezyonlar, çoğunlukla 24 saat içinde skar bırakmadan kendiliğinden kaybolur. AE'de ise genellikle mukoza bölgeleri etkilenir ve kaşıntıdan ziyade yanma, gerginlik ya da ağrı hissi ön plandadır. Belirtiler, ürtikere kıyasla daha uzun sürede, 72 saate kadar uzayabilen bir sürede gerileyebilir.(62) Vakaların yaklaşık yarısında yalnızca ürtiker izlenirken, hastaların %40'ında ürtiker ile birlikte anjiyoödem de görülmektedir; %10'luk bir kesimde ise sadece AE mevcuttur.(63) Lezyonların büyük çoğunluğunun 24 saatten kısa sürede kaybolması nedeniyle, deri bulgularının fotoğrafının çekilmesi tanının doğrulanmasında oldukça yararlıdır (64).

2.7.Tanı

Ürtiker tanısında en kritik adım, ayrıntılı bir hasta öyküsünün alınmasıdır. Anamnez alınırken; hastalığın süresi, semptom ve lezyonların görülme sıklığı, olası başlatıcı ya da tetikleyici etkenler, daha önce yapılan tetkikler ve semptomların özellikleri mutlaka detaylı şekilde değerlendirilmelidir. Bunlara ek olarak, ailede benzer hastalık öyküsü, anjiyoödemin eşlik edip etmediği ve uygulanan tedavilere verilen yanıt da mutlaka incelenmelidir. Tanı sürecinde ikinci adım, kapsamlı bir dermatolojik ve sistemik değerlendirmedir (1). AÜ'de, rutin bir tanısal test yapılması gerekliliği bulunmamaktadır. KÜ'de ,ilk olarak ürtikerin alt tipi tespit edilmelidir. KSÜ gerekli rutin tanısal testler konusunda farklı görüşler bulunsa da, genellikle hasta öyküsüne dayanarak sınırlı sayıda test talep edilmektedir.Rutin tanısal test olarak tam kan sayımı,sedimantasyon,CRP istenir.Öyküye dayalı ileri tanısal tetkik H.pylori,tsh,tiroid antikorları bakılabilir. KUÜ için uygulanabilecek deri testleri ise Tablo 4'te özetlenmiştir.Kesin bir ayırıcı tanı koymak amacıyla, nadiren de olsa histopatolojik değerlendirme yapmak için deri biyopsisine başvurulabilir. (65).

Şekil 1: Ürtiker tanı algoritması(66)



Şekil 1. Ürtikerde tanısal algoritma
*AÖ: Anjiyoödem, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, **Tanısal algoritmanın oluşturulmasında "Maurer M, Magerl M, Metz M, et al. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. Allergy 2013;68:816-9" kaynağından faydalanılmıştır.*

Tablo 3.Uyarılabilir ürtikerlerde deri testleri(1)

Soğuk ürtikeri	Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle ince plastik bir torbada eriyen buz küpü uygulanır ve 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Gecikmiş basınç ürtikeri	Omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne 7 kg ağırlık, 3 cm genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Sıcak ürtikeri	Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle 44 °C sıcaklığında termofor uygulanır. On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Solar ürtiker	Kalça bölgesine 6 J/cm² UVA, 60 mJ/cm² UVB ve görünür ışık (projektör) uygulanır. On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Semptomatik dermografizm	Ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi künt düzgün bir cisim (kapalı tükenmez kalem ucu, tahta spatula vs.) ile çizilir. On dakika sonra ürtika ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Titreşim anjiyoödemi	Ön kol volar yüzüne 10 dakika süreyle titreşim aleti (1000 rpm) uygulanır. On dakika sonra anjiyoödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Akuajenik ürtiker	Yirmi dakika süreyle vücut ısısında ıslak giysi giydirilir. Otuz dakika içinde ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Kolinerjik ürtiker	Otuz dakika eforlu eksersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya 42 °C sıcak banyo provokasyonu yapılır. Testten 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
Temas ürtikeri	Deri provokasyon testi (lateks ve besinlerle yapılan ve 20. dakikada değerlendirilen açık-kapalı yama testi, deri delme testi)

UVA: Ultraviyole A, UVB: Ultraviyole B

2.8. Ayırıcı Tanı

Ürtiker, bağımsız bir hastalık olarak ortaya çıkabileceği gibi, bazı deri hastalıklarında ya da farklı sendromların bir parçası olarak da ürtikeryal lezyonlar şeklinde gözlemlenebilir. (3). Ürtikerin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken diğer dermatolojik hastalıklar arasında herediter anjiyoödem, mastositozlar,eritema multiforme, böcek ısırıkları, büllöz pemfigoid, hipereozinofilik sendrom, Wells sendromu, polimorfik ışık erüpsiyonu, lupus eritematozus ve otoimmün progesteron dermatiti yer alır (2)."

Ürtikeryal vaskülit, ayırıcı tanıda öncelikle dikkate alınması gereken hastalıkların başında gelir. Hastalarda ateş, eklem ağrısı, eklem iltihabı, düşük kompleman düzeyleri ve immün kompleksler tespit edilebilir. (3,67).

Lökositoklastik vaskülitler arasında yer alan ürtikeryal vaskülit, histopatolojik inceleme ile kolaylıkla tanımlanır. Ürtikerin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken bir diğer önemli hastalık grubu ise otoenflamatuvar hastalıklardır. Genellikle 20 yaşından önce başlayan klinik tablo, kaşıntılı ya da kaşıntısız olarak 24 saate kadar sürebilen ürtikeryal veya makülopapüler döküntüler, ateş, eklem ağrıları ve halsizlik gibi sistemik belirtiler, histopatolojik incelemelerde nötrofillerin baskın olması otoenflamatuvar hastalıkları akla getiren belirtilerdir.(66,67)

Tablo 4 .Ürtiker ayırıcı tanısı(1)

Dermatolojik hastalıklar - Ürtikeryal vaskülit - Herediter/kazanılmış anjiyoödem ve bradikinin aracılı diğer anjiyoödem tabloları - Mastositozlar - Hipereozinofilik sendrom - Figüre eritemler - Büllöz pemfigoid/Herpes gestasyones - Eritema multiforme - Anafilaksi - Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus - Dermatitis herpetiformis - Böcek ısırıkları - Polimorf ışık erüpsiyonu - Wells sendromu - Otoimmün progesteron dermatiti - PUPPP
Oto-enflamatuvar hastalıklar grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar **Kalıtsal** - Ailevi Akdeniz ateşi - Hiper IgD sendromu - TRAPS - Kriyopirinopatiler - FCAS - Muckle-Wells sendromu - NOMID Edinsel - Schnitzler sendromu
Sitokinlerle ilişkili anjiyoödem sendromları - Eozinofilili epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu) - Eozinofilili epizodik olmayan anjiyoödem - NERDS - İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu)
IgD: İmmünoglobulin D, PUPPP: Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, TRAPS: Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom, FCAS: Ailevi soğuk oto-enflamatuvar sendrom, NOMID: Yenidoğan başlangıçlı multi sistem enflamatuvar hastalık, NERDS: Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme

2.9.Tedavi

Ürtiker tedavisinde temel yaklaşım, altta yatan nedenin tespit edilip nedenin ortadan kaldırılması ve uygun medikal tedavi ile hastanın semptomlarının hafifletilmesidir. Tedavi sürecinin ilk adımı, hekimin hastaya iyileşme süresince yanında olacağını açıkça belirtmesi ve bu sayede hastanın hekimine güven duymasının sağlanmasıdır.(68) Ayrıca, hastaya hastalığı hakkında bilgi vermek ve günlük yaşamında kaçınması gereken durumlar konusunda gerekli uyarılarda bulunmalıdır. Ürtikerin tetikleyicisi olabilecek ilaçlar, gıdalar ve fiziksel faktörler (sıcak, soğuk, basınç vb.) gibi uyaranlardan kaçınmak; solar ürtiker, soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtikerde desensitizasyon uygulamak ve emosyonel strese özgü psikiyatrik destek sağlamak, alınabilecek önemli önlemler arasında yer alır (3,69). Daha seyrek görülen tetikleyici faktörler arasında sigara dumanı, ev tozu akarları, polenler, küf ve sporlar

yer alırken, premenstrüel dönemde alevlenme gösteren vakalar da rapor edilmiştir.(70,71) Tedavi seçenekleri arasında antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonistleri, omalizumab, fototerapi ,antiinflamatuar ve immünsupresif ilaçlar yer almaktadır.

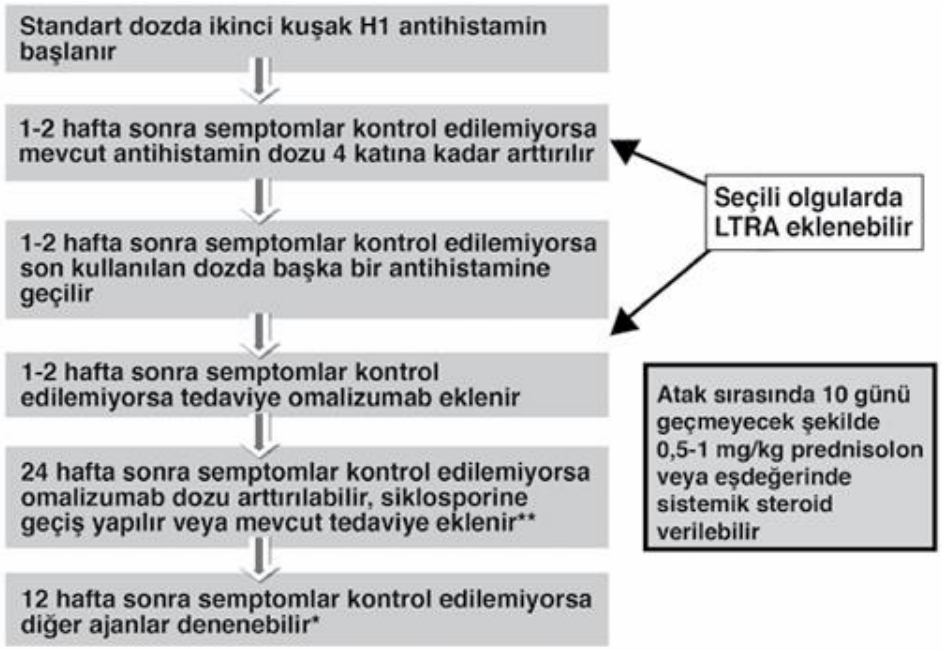
2.9.1 Antihistaminik

Ürtikerin patofizyolojisinde, mast hücrelerinden açığa çıkan histamin temel mediyatör olarak görev yapar. Histaminin vücutta dört tür reseptörü vardır: H1, H2, H3 ve H4. Ürtiker lezyonlarının gelişiminde ise özellikle H1, H2 ve H4 reseptörleri rol oynar (65) H1 antihistaminikler,reseptörün farklı bir bölgesine bağlanarak onu inaktif halde tutarak histaminin etkisi engellenmiş olur. Uzun zamandır kullanılan birinci kuşak antihistaminler, düşük molekül ağırlığı ve lipofilik özellikleri sebebiyle merkezi sinir sistemine kolayca geçer ve H1 reseptörlerine etki ederek uyku hali, sersemlik, halsizlik ve baş ağrısı gibi yan etkilere yol açar (1). Güncel uluslararası ürtiker kılavuzları ile 'Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu', ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin tedavide ilk seçenek olarak kullanılmasını önermektedir. Bunun nedeni, bu ilaçların daha az sedatif ya da sedasyon yapmayan özelliklere sahip olmaları, uzun yarı ömürleri ve yüksek dozlarda antiinflamatuvar etkiler göstermeleriyle birlikte güvenli kullanım profiline sahip olmalarıdır (1,3) Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu, EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 kılavuzu ile 2014 tarihli Amerikan Ürtiker Rehberi, kronik ürtiker tedavisinde ilk adım olarak ikinci kuşak antihistaminiklerin standart dozda ve düzenli kullanımını önermektedir. İlaç, standart dozda 1–2 hafta düzenli kullanıldığı halde semptomlar kontrol altına alınamazsa, dozun aşamalı olarak artırılarak standart dozun dört katına kadar çıkarılması tavsiye edilmektedir. Standart dozun dört katına kadar artırılmasına rağmen belirtiler kontrol altına alınamıyorsa, tedavide farklı bir ikinci kuşak antihistaminik kullanılmasına geçilmesi önerilir. Antihistaminik ilaçlar yalnızca ihtiyaç duyulduğunda değil, günlük olarak düzenli biçimde kullanılmalıdır. Eğer yüksek dozda ve farklı antihistaminiklerle yapılan tedaviye rağmen semptomlar kontrol altına alınamıyorsa, tedaviye omalizumab eklenmesi tavsiye edilmektedir (3,34)

2.9.2 Omalizumab

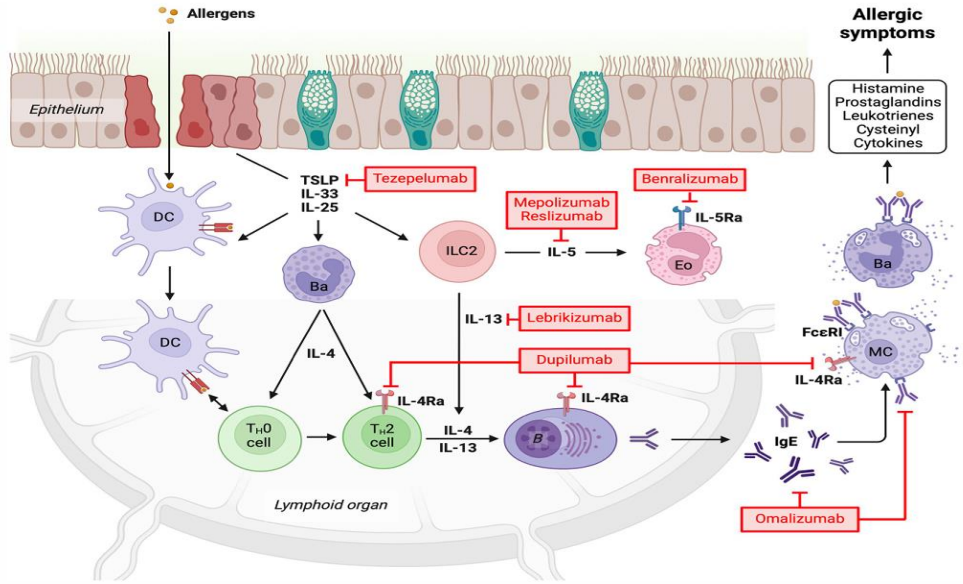
Mast hücresi ve bazofillerin üzerindeki IgE reseptörleri, ürtiker oluşum mekanizmasında önemli bir etkiye sahiptir .Omalizumab IgE'ye spesifik olarak geliştirilmiş rekombinan bir monoklonal IgG antikorudur. Omalizumab, IgE molekülüne bağlanarak, onun mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki yüksek afiniteye sahip FcεRI reseptörleriyle etkileşime girmesini önler.(72) Omalizumab, dolaşımdaki serbest IgE düzeyini düşürerek ve aynı zamanda bazofil ile mast hücreleri üzerindeki FcεRI reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak etkisini gösterir. On iki yaşın üzerindeki ürtiker hastalarında, H1 antihistaminiklere yanıt vermeyen kronik spontan ürtiker tedavisinde kombine kullanımı, hem Avrupa'da hem de Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmış tek tedavi alternatifidir. Omalizumab, yalnızca otoimmün ürtikerde değil, aynı zamanda endikasyon dışı kullanıldığı ve patogenezinde IgE'nin etkili olduğu kronik uyarana bağlı ürtiker türlerinde (örneğin semptomatik dermografizm, sıcak, soğuk, solar ve kolinerjik ürtiker ile basınç ürtikeri) atopik dermatit, hiper-IgE sendromu ve büllöz pemfigoid gibi çeşitli dermatolojik hastalıklarda da uygulanmış ve fayda sağladığı gözlemlenmiştir. (75,76). Omalizumab küratif bir ajan değildir; tedavi sonlandırıldıktan sonra genellikle 10 hafta içinde nüks gelişme olasılığı yüksektir. Bu nedenle, hastalık sürdüğü müddetçe omalizumab tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Önceki araştırmalarda, refrakter KSÜ vakalarında bir yıldan fazla süreyle uygulanan omalizumab tedavisinin güvenli ve etkili olduğu rapor edilmiştir; fakat spontan remisyon olasılığını değerlendirebilmek amacıyla, ilacın belirli periyotlarla kesilmesi tavsiye edilmektedir. (73). Tedavinin bırakılması durumunda ani alevlenmeler gözlenmez; semptomların yeniden ortaya çıkması zamanla olur. Bu durumda omalizumab tedavisine yeniden başlayan hastaların %90'ında, ilk 4 hafta içinde hastalık kontrol altına alınabilmektedir (74).Omalizumab, 300 mg dozunda 6 ay boyunca uygulandığında yanıt alınamazsa, doz 450 mg veya 600 mg'a artırılabilir. Ancak, üç ay süreyle 600 mg doz verilmesine rağmen klinik yanıt sağlanamayan vakalar, omalizumaba dirençli olarak değerlendirilir (73). FDA, omalizumabın gebelik kategorisini B olarak sınıflandırmaktadır. Omalizumab tedavi sürecinde en sık rastlanan yan etkiler arasında enjeksiyon bölgesinde eritem, ödem, ağrı ,kaşıntı ve nazofarenjit, baş ağrısı, yorgunluk, karın ağrısı, ishal yer alır. Ciddi yan etkiler

arasında yer alan anafilaksi, hastaların yaklaşık %0,2'sinde rapor edilmiştir, ilk üç enjeksiyondan sonra iki saat, sonraki enjeksiyonlarda ise yarım saat gözlem altında kalmalıdır. . (75,76)



Şekil 2. Ürtiker için önerilen tedavi algoritması

*LTRA: Lökotrien reseptör antagonistleri, *Diğer ajanlar rehberin "Diğer tedaviler" kısmında ele alınmıştır. **Literatürde standart dozlarda tedaviye yanıtsız olgularda omalizumabın 600 mg'ye kadar güvenle yükseltilebileceği belirtilmekle beraber siklosporin tedavisi gibi endikasyon dışı bir uygulamadır*



Şekil 3. Alerjik kaskadın farklı düzeylerinde etkili olan monoklonal antikorlar omalizumab (anti-IgE), dupilumab (anti-IL-4Rα), benralizumab (anti-IL-5Rα), mepolizumab (anti-IL-5), reslizumab (anti-IL-5), lebrikizumab (anti-IL-13) ve tezepelumab (anti-TSLP) yer almaktadır.

2.9.3 Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Anti-lökotrien ilaçlar, güçlü pro-enflamatuar medyatörler olan ve ürtikerin fizyopatolojisinde etkili sisteinil lökotrienlerin işlevlerini engellemektedirler (77,78). Belirli hastalarda, ikinci kuşak antihistaminlerle birlikte kullanıldığında ve uyarılabilir ürtiker türlerinin tedavisinde de etkili oldukları gözlemlenmiştir (78). İyi tolere edilen ve yan etki açısından düşük risk taşıyan ilaçlardır.

2.9.4Siklosporin

Siklosporin, T hücrelerinde interlökin-2 üretim yolunu engelleyerek T hücresi aktivasyonunu baskılayan, güçlü bir kalsinörin inhibitörü ve immünsüpresif ajandır. T hücrelerinde kalsinörinin inhibe edilmesi, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 gibi bazı interlökinlerin yanı sıra TNF-α ve IFN-γ gibi sitokinlerin üretimini de azaltır. Siklosporin, ürtikerdeki antiinflamatuar etkisini mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonunu azaltarak, histamin, lökotrien ve prostaglandin salınımını düşürerek ve FcεRI ile IgE'ye karşı gelişen otoantikorların oluşumunu engelleyerek

ortaya koyar (79,80). Antihistaminiklere dirençli KSÜ hastalarında, siklosporin tek başına ya da antihistaminiklerle birlikte kullanılabilir. Siklosporinin kullanımının dezavantajları arasında nefrotoksisite, hepatotoksisite,hipertansiyon ve hirşutizm gibi yan etkiler yer almaktadır. Tedaviye başlanırken, hastanın mevcut hastalıklarının göz önünde bulundurulması önemlidir; ayrıca tedavi öncesinde ve her 4-6 haftada bir böbrek ile karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tahlili ve düzenli tansiyon kontrolü yapılması tavsiye edilir. Bu sebeplerle, siklosporinin uzun süreli kullanımı tavsiye edilmez; genellikle 3-6 ay süreyle uygulanması ve relaps durumunda düşük dozda en fazla 2 yıla kadar devam edilmesi önerilmektedir (81).

2.9.5 Sistemik steroidler

Sistemik steroidler, hem akut hem de KÜ'in alevlenme dönemlerinde hastalık kontrolünü sağlamak amacıyla, kısa süreli olarak 0,5-1 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Sistemik steroidlerin, akut alevlenme dönemlerinde en fazla 10 gün süreyle kullanılması uygundur.(3)Yan etkileri nedeniyle, sistemik steroidlerin uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (1,4).

2.9.6 Diğer tedaviler

Literatürde, bazı vakalarda H2-blokerler, antienflamatuar ilaçlar (dapson, sulfasalazin, hidroksiklorokin, kolşisin) ve immünsüpresif ajanlar (metotreksat, mikofenolat mofetil, azatioprin, takrolimus, mizoribin, siklofosfamid) ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir; ancak bu tedavilerin kanıt düzeyi oldukça düşüktür (1,82,33).Fototerapi, özellikle solar ürtiker ve semptomatik dermografizm gibi uyarılabilir ürtiker türlerinde etkili olduğu gösterilmiştir.(83,33)

2.10. Prognoz

Ürtiker, kısa sürede kendiliğinden düzelen akut bir tablo şeklinde görülebileceği gibi, haftalarca, aylarca hatta yıllarca sürebilen kronik bir seyir de izleyebilir. Altta yatan bir hastalık ya da tetikleyici etken belirlenemeyen olgularda, bir yıl içinde spontan remisyon oranı yaklaşık %50'dir (15,84). Hastalığın ortalama süresi genellikle 2 ila 5 yıl arasında değişmektedir (84,26). KÜ semptomlarının, hastaların yaklaşık %11'inde 5 yıldan daha uzun süre devam ettiği bildirilmektedir. Hastalığın şiddeti ve süresi; anjiyoödem, fiziksel ürtikerlerle birlikte görülmesi, ileri yaş, tiroid antikorlarının pozitifliği ve otolog serum deri testinin pozitif çıkması gibi faktörlerle ilişkili olabilir. Bu durumların, daha ağır hastalık aktivitesiyle bağlantılı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (85).Serum total IgE düzeyinin düşük olması, omalizumab tedavisine yanıtı olumsuz etkileyebilecek bir faktör olarak değerlendirilmektedir.(86)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Yöntemi

Retrospektif , tek merkezli ,kesitsel tanımlayıcı araştırma.

3.2 Verilerin Toplanması

Bu çalışmada örneklemimiz İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Allerji ve İmmünoloji Kliniğine 01.03.2024-01.09.2024 tarihleri arasında başvurmuş olan kronik spontan ürtiker tanısı almış hastalardan oluşmaktadır. Çalışmaya poliklinik anamnez kayıtlarından yola çıkılarak dışlama kriterlerinin uygulanması sonrası belirlenen kriterlere uyan ; antihistaminik tedavisine yanıtlı 80,antihistaminik tedaviden fayda görmeyip omalizumab tedavisi alan 80,toplam 160 hasta dahil edildi.Her iki hasta grubu için yaş,cinsiyet,vücut kitle indeksi ,ek hastalık ,stres faktörü varlığı ,anjiyoödem eşlik edip etmediği,ürtiker süresi ve ürtiker başlangıç yaşı,atopi ve otoimmünite varlığı,nötrofil,eozonofil,bazofil sayısı, Total IgE, sedimentasyon, CRP, TSH, anti-TPO, anti-TG, ANA, kompleman C4, tam idrar tetkiki (TİT) (eritrosit/lökosit/protein), *H.pylori* , gaitada parazit ve deri prick ile allerjen duyarlılığı incelenmiştir .

3.3 Dahil Edilme Kriterleri

-18 yaşından büyük olmak

- KSÜ tanısı almış olmak

- Rutin tanı ve tarama testleri ile deri prick testi yapılmış olması

-Antihistaminik ve/veya omalizumab tedavisi almış olmak

3.4 Hariç Tutma Kriterleri

-18 yaşından küçük olmak

-Ürtiker süresinin 6 haftadan kısa sürmesi

- değerlendirilecek tetkiklerde eksik bulunması

3.5.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler “IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)” kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean±SD ve Median (min-max) olarak sunulmuştur.Normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş olup $p>0.05$ olarak belirlenmiştir. Bundan dolayı İkili grup karşılaştırmalarında Independent t test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi Square test ve Fisher’s Exact test kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir

4. BULGULAR

Tablo 5. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Veriler (n=160)

Değişkenler	**N**	**%**
Yaş		
Mean±SD	41,85±12,73	
Median (min-max)	41,0 (19-78)	
Tedavi Grup		
Antihistaminik yanıtlı hastalar	80	50,0
Omalizumab tedavisi alanlar	80	50,0
Cinsiyet		
Kadın	113	70,6
Erkek	47	29,4
BMI		
Mean±SD	28,25±5,63	
Median (min-max)	28,0 (17,0-47,0)	
Ek hastalık		
Yok	97	60,6
Var	63	39,4
Stres faktörü		
Yok	53	33,1
Var	107	66,9
Ürtiker süresi (ay)		
Mean±SD	56,63±65,88	
Median (min-max)	36,0 (2-480)	
Ürtiker başlangıç yaşı		
Mean±SD	36,71±12,99	
Median (min-max)	36 (10-71)	
Anjiödem		
Yok	93	58,1
Var	67	41,9

Atopi		
Yok	104	65,0
Var	56	35,0
Otoimmünite		
Yok	136	85,0
Var	24	15,0
TPO/TG		
-/-	140	88,6
-/+	6	3,8
+/-	8	5,1
+/+	4	2,5
ANA		
Negatif	151	94,4
Pozitif	9	5,6
TİT		
Eritrosit		
Negatif	132	82,5
Pozitif	28	17,5
Lökosit		
Negatif	122	76,2
Pozitif	38	23,8
Protein		
Negatif	131	81,8
Pozitif	29	18,2
H. pylori		
Negatif	15	62,5
Pozitif	9	37,5

Tablo 1'de görüldüğü gibi çalışmaya toplam 160 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 41,85±12,73 yıl olup, medyan yaş 41,0 (19–78) olarak belirlenmiştir. Hastaların %50,0'si antihistaminiklere yanıt veren grup, %50,0'si ise omalizumab tedavisi alan grup olarak ikiye ayrılmıştır. Cinsiyet dağılımı

değerlendirildiğinde, katılımcıların %70,6'sı kadın, %29,4'ü erkektir. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 28,25±5,63 olup, en düşük ve en yüksek değerler sırasıyla 17,0 ile 47,0 arasında değişmektedir. Ek hastalık varlığı %39,4 oranında saptanmış, katılımcıların %66,9'unda stres faktörü varlığı bildirilmiştir. Ortalama ürtiker süresi 56,63±65,88 ay olarak hesaplanmış, medyan süre 36 ay (0–480 ay) olarak bulunmuştur. Ürtiker başlangıç yaşı ise ortalama 36,71±12,99 yıl olup, medyan başlangıç yaşı 36 (10–71) olarak belirlenmiştir. Katılımcıların %41,9'unda anjioödem ve %35,0'unda atopi mevcuttu. Otoimmünite oranı %15,0 olup, en sık pozitif olan otoantikor TPO/TG idi (%11,4). TPO/TG seropozitifliği dağılımı şu şekildedir: %5,1 ±/-, %2,5 +/+, %3,8 -/+. ANA pozitifliği %5,6 oranında gözlenmiş olup, hastaların %94,4'ü ANA negatifti. Tam idrar tetkiki (TİT) sonucunda hastaların %17,5'inde eritrosit pozitif, %23,8'inde lökosit pozitif ve %18,2'sinde protein pozitif olarak tespit edilmiştir. *H. pylori* testine göre 24 hastadan 9'unda (%37,5) pozitiflik saptanırken, 15 hastada (%62,5) test negatifti.

Tablo 6. Laboratuvar parametrelerine ait veriler (N=160)

Değişkenler	**Mean±SD**	**Median (min-max)**
Nötrofil	5810,06±8536,96	4860,0 (1620,0-110000,0)
Eozinofil	193,06±215,17	140,0 (0-1600,0)
Bazofil	28,56±22,56	30,0 (0-200,0)
Total IgE	293,96±361,61	184,5 (12-2704,0)
Sedimentasyon	12,34±9,29	10,0 (0,1-54,0)
CRP	7,12±10,85	3,4 (0,1-82,0)
TSH	1,98±1,25	1,7 (0,1-6,1)
C4	0,26±0,08	0,2 (0,01-0,66)

Tablo 2'de görüldüğü gibi, çalışmaya dahil edilen 160 hastaya ait laboratuvar parametreleri incelendiğinde; nötrofil düzeyinin ortalaması 5810,06±8536,96 olarak saptanırken, medyan değeri 4860,0 (1620,0–110000,0) idi. Eozinofil ortalaması 193,06±215,17 olup, medyan değeri 140,0 (0–1600,0) olarak belirlendi. Bazofil düzeyi ortalama 28,56±22,56, medyan 30,0 (0–200,0) şeklinde kaydedildi. Total

immünglobulin E (Total IgE) değerinin ortalaması 293,96±361,61 iken, medyan değeri 184,5 (12–2704,0) olarak tespit edildi. Sedimentasyon değerinin ortalaması 12,34±9,29 olup, medyan değeri 10,0 (1,0–54,0) idi. CRP düzeyleri 7,12±10,85 (ort) ve 3,4 (0,1–82,0) (medyan) olarak gözlendi. Tiroid stimülan hormon (TSH) düzeyi ortalama 1,98±1,25, medyan 1,7 (0,1–6,1) idi. Kompleman C4 düzeyi ise ortalama 0,26±0,08 ve medyan 0,2 (0,01–0,66) olarak ölçülmüştür.

Tablo 7. Sosyodemografik değişkenlerin tedavi grupları ile karşılaştırılması

	Tedavi grupları		
Değişkenler	**Antihistaminik yanıtlılar N=80**	**Omalizumab alanlar N=80**	**p**
Yaş			
Mean±SD	40,12±11,86	43,57±13,40	0.087[a]
Median (min-max)	39,5 (20-78)	44,0 (19-74)	
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	56 (70)	57 (71,3)	0.862[b]
Erkek	24 (30)	23 (28,7)	
BMI			
Mean±SD	24,70±4,71	29,11±6,33	0.054[a]
Median (min-max)	28,0 (17,0-38,0)	28,0 (17,0-47,0)	

a:Independent t test, b:Pearson Chi Square test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 3'te görüldüğü gibi, tedavi gruplarına göre (antihistaminik tedavi yanıtlılar vs. omalizumab tedavisi alanlar) yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (BMI) değişkenleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,087). Cinsiyet dağılımı her iki grupta benzer bulunmuş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,862). BMI açısından gruplar arasında sınıra yakın bir fark gözlenmiş olup, antihistaminik yanıtlı hastalarda ortalama BMI daha düşük bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,054).

Tablo 8. Klinik değişkenlerinin tedavi grupları ile karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi grupları		p
	Antihistaminik yanıtlılar N=80	Omalizumab alanlar N=80	
Ek hastalık, n (%)			
Yok	50 (62,5)	47 (58,8)	0.627
Var	30 (37,5)	33 (41,3)	
Stres faktörü, n (%)			
Yok	31 (38,8)	22 (27,5)	0.131
Var	49 (61,3)	58 (72,5)	
Anjiödem, n (%)			
Yok	49 (61,3)	44 (55,0)	0.423
Var	31 (38,8)	36 (45,0)	
Atopi, n (%)			
Yok	55 (68,8)	49 (61,3)	0.320
Var	25 (31,3)	31 (38,8)	
Otoimmünite, n (%)			
Yok	64 (80,0)	72 (90,0)	0.077
Var	16 (20,0)	8 (10,0)	

Pearson Chi Square test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4'te görüldüğü gibi ek hastalık varlığı antihistaminik yanıtlı hasta grubunda %37,5, omalizumab alanlarda ise %41,3 oranında saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,627). Stres faktörü öyküsü antihistaminik yanıtlı grupda %61,3, omalizumab alan hasta grubunda ise %72,5 oranında olup, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,131). Anjioödem varlığı, atopi öyküsü ve otoimmünite açısından da tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,423; p=0,320; p=0,077).

Tablo 9. Ürtiker değişkenlerinin tedavi grupları ile karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi grupları		P
	Antihistaminik yanıtlılar N=80	Omalizumab alanlar N=80	
Ürtiker süresi (ay)			
Mean±SD	47,66±65,15	65,60±65,77	**0.048[a]**
Median (min-max)	40,1 (2-480)	36,0 (2-300)	
Ürtiker başlangıç yaşı			
Mean±SD	35,91±11,57	37,52±14,30	0.434[a]
Median (min-max)	35 (15-68)	36,5 (10-71)	
TİT, n (%)			
Eritroist			
Negatif	72 (90,0)	60 (75,0)	**0.022[b]**
Pozitif	8 (10,0)	20 (25,0)	
Lökosit			
Negatif	62 (77,5)	60 (75,0)	0.852[b]
Pozitif	18 (22,5)	20 (25,0)	
Protein			
Negatif	72 (90,0)	59 (73,8)	**0.013[b]**
Pozitif	8 (10,0)	21 (26,2)	

a:Independent t test, b:Pearson Chi Square test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 5'te görüldüğü gibi, antihistaminik yanıtlı ve omalizumab tedavi grupları karşılaştırıldığında, ürtiker süresi omalizumab tedavi grubunda anlamlı olarak daha uzun bulundu (65,60±65,77 ay vs. 47,66±65,15 ay; p=0.048). Buna karşın, ürtiker başlangıç yaşı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.434).Tam idrar tahlili (TİT) verilerine göre; eritrosit pozitifliği omalizumab grubunda antihistaminik yanıtlı gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (25,0% vs. 10,0%; p=0.022). Lökosit pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark

izlenmedi (p=0.852). Ancak protein pozitifliği omalizumab tedavisi alan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptandı (26,2% vs. 10,0%; p=0.013).

Tablo 10. Otoantikor pozitifliklerinin tedavi grupları ile karşılaştırılması

Değişkenler	**Tedavi grupları**		**P**
	Antihistaminik yanıtlılar N=80	**Omalizumab alanlar N=80**	
TPO/TG, n (%)			
-/-	66 (84,6)	74 (92,5)	0.076
-/+	2 (2,6)	4 (5,0)	
+/-	7 (9,0)	1 (1,3)	
+/+	3 (3,8)	1 (1,3)	
ANA, n (%)			
Negatif	75 (93,8)	76 (95,0)	0.732
Pozitif	5 (6,3)	4 (5,0)	

Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 6'da görüldüğü gibi, TPO/TG pozitifliği sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,076). TPO/TG test sonucu negatif olanlar antihistaminik yanıtlı hastalarda %84,6, omalizumab tedavisi alan hastalarda ise %92,5 oranında bulunmuştur. Tersine, çift pozitif sonuçlar antihistaminik yanıtlı hasta grubunda daha sık gözlenmiştir (%3,8 vs. %1,3). ANA pozitifliği sonuçları açısından da gruplar benzer dağılım göstermiş; antihistaminik yanıtlı hasta grubunda pozitif oran %6,3, omalizumab tedavi grubunda %5,0 olarak belirlenmiş ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,732).

Tablo 11. *Helicobacter pylori* pozitifliğinin tedavi grupları arasında karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi grupları		P
	Antihistaminik yanıtlılar N=80	Omalizumab alanlar N=80	
***H. pylori*, n (%)**			
Negatif	0 (0,0)	15 (75,0)	**0.012**
Pozitif	4 (100)	5 (25,0)	

Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 7'de görüldüğü gibi, antihistaminik yanıtlı gruptaki tüm hastalarda (%100) *H. pylori* pozitifliği saptanırken, omalizumab tedavisi alan grupta bu oran %25 olup %75 oranında *H. pylori* negatifliği mevcuttu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,012).

Tablo 12. Laboratuvar parametrelerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi grupları		P
	Antihistaminik yanıtlılar N=80	Omalizumab alanlar N=80	
Nötrofil			
Mean±SD	4989,75±1815,74	6630,37±11917,29	
Median (min-max)	4890,0 (1620,0-11480,0)	4845,0 (2020,0-110000,0)	0.225
Eozinofil			
Mean±SD	180,62±197,07	205,50±232,46	0.466
Median (min-max)	130,0 (0,0-1300,0)	150,0 (0,0-1600,0)	
Bazofil			
Mean±SD	26,37±17,37	30,75±26,70	0.221
Median (min-max)	20,0 (0,0-120,0)	30,0 (0,0-200,0)	
Total IgE			
Mean±SD	247,01±356,70	340,91±362,61	0.101

Median (min-max)	136,5 (0,1-2704,0)	217,5 (1,1-1772,0)	
Sedimentasyon			
Mean±SD	11,18±8,99	13,5±9,49	0.116
Median (min-max)	9,0 (0,1-38,0)	11,0 (2,0-54,0)	
CRP			
Mean±SD	6,83±12,40	7,42±9,10	0.735
Median (min-max)	2,5 (0,1-82,0)	5,0 (2,0-45,0)	
TSH			
Mean±SD	1,84±1,10	2,12±1,38	0.162
Median (min-max)	1,5 (0,1-5,4)	1,8 (0,2-6,1)	
C4			
Mean±SD	0,26±0,09	0,27±0,08	0.428
Median (min-max)	0,2 (0,01-0,66)	0,2 (0,1-0,4)	

Independent t test, b:Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 8'de görüldüğü gibi, nötrofil, eozinofil, bazofil, total immünoglobulin E (IgE), sedimentasyon, CRP, TSH ve kompleman C4 düzeyleri açısından antihistaminik yanıtlı hastalar ile omalizumab tedavisi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

5.Tartışma

Çalışmamızda, standart doz antihistaminik tedavisine iyi yanıt veren KSÜ'li hastalarla standart ve günlük 4x1 tablet dozunda antihistaminik tedavisine yanıt vermeyerek omalizumab tedavisine geçilen hastaların klinik özelliklerini ve laboratuvar parametrelerini karşılaştırdık. Omalizumab tedavisi verilen hasta grubunda ortalama ürtiker süresinin ve tam idrar tetkikinde eritrosit ve protein pozitiflik oranının daha yüksek olduğunu gözlemledik. Antihistaminik tedaviye iyi yanıt veren hasta grubuda ise gaitada *Helicobacter pylori* antijeni pozitiflik oranın daha yüksek olduğunu gözlemledik. Diğer klinik özellikler ve laboratuvar verileri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı oranda saptamasak da antihistaminik tedaviye iyi yanıt veren hasta grubunda BMI oranı omalizumab tedavisi alan hasta grubuna göre daha düşüktü, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakındı (p=0.054).

Literatürde KÜ'de tedavi yanıtını öngörmede çeşitli biyomarkerlar tanımlanmış olup bu biyomarkerların tedavi yanıtını öngörmedeki yerleri tartışmalıdır. Fok JS. ve arkadaşlarının (**86**) 73 çalışmayı gözden geçirdikleri bir çalışmada yüksek hastalık aktivitesi, yüksek CRP ve D-dimer düzeyleri, ikinci jenerasyon antihistaminiklere zayıf yanıt vermenin veya hiç yanıt vermemenin güçlü öngörücüleri olduğunu vurgulamışlar. Omalizumaba zayıf yanıt verme veya hiç yanıt vermemenin, düşük serum total IgE düzeyleri ile güçlü ilişkili olduğunu vurgulamışlar. Gimenez-Arnau AM. ve arkadaşları (**87)**yüksek hastalık aktivitesi, yüksek CRP/sedimentasyon hızı ve yüksek D-dimer, antihistaminiklere zayıf yanıt vermenin en güçlü öngörücüleri olduğunu vurgulamışlar. Düşük ve çok düşük bazal IgE, yüksek CRP/sedimentasyon hızı, otolog serum testi ve bazofil aktivasyon testi pozitifliği, bazopeni, eozinopeni ve yüksek D-dimer düzeylerlinin sırasıyla omalizumab ve siklosporine zayıf ve iyi yanıtın öngörücüleri olduğunu vurgulamışlar. Çakmak ME. ve arkadaşları (**88**) KÜ'li hastalarda kan eozinofil sayısı, total IgE düzeyi ve kan bazofil sayısının omalizumab tedavisine yanıtı tahmin etmede tanısal değere sahip olduğunu göstermiştir. Mevcut çalışmamızda, antihistaminik tedaviye yanıtı öngörecek herhangi bir kan tetkikini biyomarker olarak saptamadık.

Çalışmamızda, ikinci kuşak antihistaminlere yanıt vermeyip omalizumab tedavisi başlanan hasta grubunda TİT'deki eritrosit ve protein pozitifliği oranı antihistaminik yanıtlı gruba göre daha yüksekti. Altta yatan kronik idrar yolları enfeksiyonları yada üriner sistemde kronik inflamasyona yol açan kronik hastalıklar bu duruma neden olmuş olabilir. Literatürde kronik enfeksiyonlar ile KSÜ arasında ilişkinin olduğunu gösteren yayınlar olmasına rağmen, KSÜ ile kronik enfeksiyonlar arasında ilişki olmadığını destekleyen yayınlar da vardır. Enfeksiyonun KSÜ başlangıcına, devamına veya kötüleşmesine neden olan mekanizma belirsizdir (**89**).

Literatürde *H. pylori* enfeksiyonu ile KÜ arasındaki etyolojik ilişki tartışmalıdır. *H. pylori*'nin gastrointestinal sistemde keşfinden sonra birçok çalışmada *H. pylori* ile kronik otoimün hastalıklar arasında ilişki olabileceği vurgulanmıştır (**90**) Literatürde *H. pylori* enfeksiyonu ile KSÜ arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların olmasının yanısıra *H. pylori* enfeksiyonu ile KSÜ arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (**90)**Bizim çalışmamızda antihistaminik tedaviye iyi yanıt veren

hasta grubunda dışkıda *H. pylori* pozitiflik oranının daha yüksek olduğunu gözlemledik. Bu sonuç çalışmamızda test için dışkı örneği verebilen hasta sayısının az sayıda olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, standart doz antihistaminik tedaviye yanıt vermeyip omalizumab tedavisi başlanan hasta grubunda ürtiker süresinin antihistaminik tedavi yanıtlı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu gözlemledik. Omalizumab tedavisi verilen hasta grubunda hastalık aktivitesi ve şiddeti daha fazlaydı. Çalışmamızda bulduğumuz bu bulguyu literatür verileri desteklemektedir. Türk M. ve arkadaşları (**91**) KSÜ'de antihistaminik tedavisine tam yanıtın düşük hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Türk M. ve arkadaşlarının (**91**) yaptıkları analizlerine göre, tedaviye tam yanıtı öngörmek için hastalık aktivitesinin optimum kesme değerlerini, standart doz antihistaminik için eğri altında kalan alan [AUC] = 0,69; p = 0,001; ürtiker aktivite skoru (UAS) <3 ve standarttan yüksek doz antihistaminik için AUC = 0,79; p = 0,001; UAS <4 olarak saptamışlardır. Ayrıca, standart doz antihistaminik tedavisine tam yanıtın bir öngörücüsü olarak daha düşük total IgE'yi (<150 IU/mL) ve standarttan yüksek doz antihistaminik tedavisine tam yanıtın bir öngörücüsü olarak daha düşük CRP'yi (<3,4 mg/mL) tanımlamışlardır.

Çalışmanın kısıtlamaları

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardı. Birincisi, retrospektif ve tek merkezli bir çalışmaydı. İkincisi, daha fazla sayıda hasta çalışmaya dahil edilebilirdi. Tüm bu limitasyonlara rağmen literetüre güncel katkı olarak üriner sistem patolojilerinin ikinci jenerasyon antihistaminik tedavilere iyi yanıt vermeyen hasta popülasyonunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda olduğunu saptadık.

6.SONUÇLAR

Sonuç olarak, mevcut çalışmada antihistaminik tedaviye iyi yanıt vermeyen hasta popülasyonunda üriner sistem patolojilerinin görülme sıklığının ve hastalık süresinin daha yüksek olabileceğini gözlemledik. Bu çalışmanın sonuçları, daha fazla sayıda hastayı kapsayan ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016 The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016;50:82-98.

2. Kaplan AP. Urticaria and Angioedema (Chapter 38). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (eds.). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th. edition. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012:p.414-430.

3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69(7):868-887.

4. Grattan CEH, Saini SS. Urticaria and Angioedema. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). Dermatology. Fourth edition. Elsevier Limited, 2018:p.304 319.

5. Czarnetzki BM. The history of urticaria. Int. J. Dermatol 1989;28:52-57.

6. Juhlin L. The history of urticaria and angioedema. ESHDV Annual lecture, Geneva, October 11" 2000.

7. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. Allergy 2011;66:317-30.

8. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. World Allergy Organ J 2012;5:125-47.

9.Soter AN, Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, KAtz SI, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th edition. New York: McGrawHill, 2003, p.1129-1143.

10. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. J Am Acad Dermatol. 1991;25(1 Pt 2):190-203.

11. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, et al. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. J Invest Dermatol. 2008;128:1956-1963.

12. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, et al. Basophil FcepsilonRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:441-448.

13.Hide M, Francis DM, Grattan C, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the High-Affinity IgE Receptor as a Cause of Histamine Release in Chronic Urticaria. N Engl J Med. 1993;328(22):1599-1604.

14. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcRI autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. J Clin Invest. 1998;101:243-251.

15. Leznoff A, Susman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol. 1989;30:381-386.

16.Önder M, Taşkapan O. Ürtiker ve Serum Hastalığı. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). Dermatoloji. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008: p.255-268.

17. Lang DM. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/ angioedema. Allergy Asthma Proc. 2014;35:10-16.

18. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drugrelated urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:245 251.

19. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitorinduced angioedema-a dangerous new epidemic. Acta Derm Venereol. 2014;94(3):260-264.

20. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2006;30(1):19-23.

21. Huang S. W. Acute urticaria in children. Pediatr Neonatol. 2009;50(3):85-87.

22. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: a comprehensive review: epidemiology, diagnosis, and work-up. J Am Acad Dermatol. 2018;79(4):599- 614.

23. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. Allergy Asthma Clin Immunol. 2009;5(1):10.

24. Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of Helicobacter pylori in antihistamine resistant chronic urticaria. Clin Exp Dermatol. 2013;38(1):7-12.

25. Wedi B. Raap U. and Kapp A. Chronic urticaria and infections. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004;4(5):387-396.

26. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A, Castiglioni G, Guida G, Badiu I, Pizzimenti S, Mietta S, Ferrero N, Rolla G. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;103(5):407-410.

27. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. Skin Therapy Lett. 2013;18(7):5-9.

28. Topal İO, Duman H, Güngör Ş, Ülkümen PK, Durmuşcan M, Topdi Y. Ürtikerli Hastalarda Tiroid Otoimmunitesinin Araştırılması. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2014;12(3):103-107.

29. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L, Chen T-T, Chang Y-T. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. Arch Dermatol. 2012;148(1):103-108.

30. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren C, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. Br J Dermatol. 1990;123(4):453-456.

31. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. Allergy. 2018;73(7):1562-1566.

32. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. J Bone Joint Surg Am. 2001;83(3):428-436.

33. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Özdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22(1):36-40.

34. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of Physical Urticarias and Testing Methods. Curr Allergy Asthma Rep 2017; 17(8): 51.

35. Sheldon JM, Mathews KP, Lovell RG. The vexing urticaria problem: present concepts of etiology and management. J Allergy 1954;25(6):525-60.

36. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. Br J Dermatol 1969;81:588-97).

37. Erdoğan HK, Altunay İK, Köşlü A. Acil Dermatoloji Hastalarının Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Prospektif Bir Klinik Çalışma. Türkderm 2009; 43: 144-8

38. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. J Dermatol 1994;21:73–7.

39. Ricci G, Giannetti A, Belotti T, Dondi A, Bendandi B, Cipriani F et al. Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(11):1347-8.

40. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. Pediatr Dermatol 2004;21:102–8.

41. Kulthanan K, Chiansimikajurn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. Asian Pacific J Allergy Immunol 2008;26:1-9.

42. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, Chang YJ, Wu HP. First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. Pediatr Neonatol 2008;49:58–64

43. Zhong H, Zhou Z, Wang H, Niu J, Chen W, Song Z et al. Prevalence of cutaneous adverse drug reactions in Southwest China: an 11-year retrospective survey on in-patients of a dermatology ward. Dermatitis 2012;23(2):81-5.

44. Rutnin NO, Kulthanan K, Tuchinda P, Jongjarearnprasert K. Drug-induced urticaria: causes and clinical courses. J Drugs Dermatol. 2011;10(9):1019-24

45. Sabroe RA. Acute urticaria. Immunol Allergy Clin N Am 2014; 34:11–21

46. Schoepke N, Młynek A, Weller K, Church MK, Maurer M. Symptomatic dermographism: an inadequately described disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(4): 708-12.

47. Wallengren J, Isaksson A. Urticarial dermographism: clinical features and response to psychosocial stress. Acta Derm Venereol 2007; 87(6): 493-8.

48. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E et al. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. Clin Exp Dermatol 2013; 38: 360–6.

49. Lembo C, Patruno C, Balato N, Ayala F, Balato A, Lembo S. Rational ideation and empiric validation of an innovative digital dermographic tester. Clin Exp Dermatol 2018; 43(3): 268-73

50. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018;14:85.

51. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, Bizjac M, Terhorst-Molawi D, Kosnik M et al. Cold urticaria-What we know and what we don't know. Allergy 2021; 76: 1077-94.

52. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F et al. The definition,diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revisi on. Allergy 2016; 71: 780-802.

53. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH et al. Urticaria, Angioedema and Anaphylaxis. In: Dermatology. Second edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000: pp.431-456.

54. Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig GJBJoD. Solar urticaria: studies on mechanisms of tolerance. Br J Dermatol. 1990;122(5):601-6.

55. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. J Am Acad Dermatol. 2008;59(6):909 920; quiz 21-2.

56. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. Br J Dermatol 2016; 175(3): 473-8.

57. Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Angio-oedème vibratoire [Vibratory angioedema]. Ann Dermatol Venereol. 2001 Jun-Jul;128(6-7):750 752.

58. Kim HJ, Lee MG. Cholinergic urticaria: More than a simple inducible urticaria. Australas J Dermatol. 2017 Nov;58(4):e193-e198.

59. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. J Asthma Allergy. 2016;9:209-213.

60. Kim E, Maibach H. Changing paradigms in dermatology: science and art of diagnostic patch and contact urticaria testing. Clin Dermatol. 2003;21(5):346 352.

61. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(10):1194-1199.

62. Zuberbier T: Classification of Urticaria in Urticaria and Angioedema. Zuberbier T, Grattan C and Maurer M, eds. Berlin: Springer, 2008.

63. Kaplan AP: Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med 2002;346:175-9.

64. Dermatol Pract Concept 2019; 10:e2020004-e

65. Stewart GE 2nd. Histopathology of chronic urticaria. Clin Rev Allergy Immunol. 2002 Oct;23(2):195-200.

66. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K: Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. Allergy 2013;68:816-9.

67. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M: Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. G Ital Dermatol Venereol 2015;150:41-50

68. Ortonne JP: Chronic urticaria: a comparison of management guidelines. Expert Opin Pharmacother 2011;12:2683-93.

69. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. Stress, psychiatric comorbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. Psychol Health. 2010;25(4):477-490.

70. Chow SK: Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. Asia Pac Allergy 2012;2:149-60.

71. Kavosh ER, Khan DA. Second-Generation H1-Antihistamines in Chronic Urticaria. Am J Clin Dermatol 2011;12:361-76.

72. Ghazanfar, MN;Holm, JG;Thomsen, SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(10):1761-7.

73. Har, D;Patel, S;Khan, DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(2):126 9.

74. Beck, LA;Marcotte, GV;MacGlashan, D;Togias, A;Saini, S. Omalizumab induced reductions in mast cell Fce psilon RI expression and function. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(3):527-30.

75. Chia JC, Mydlarski PR. Dermatologic uses of omalizumab. J Dermatolog Treat. 2017;28(4):332-337.

76. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, Bonaccorso S, Chiang D, Umetsu DT, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Int Arch Allergy Immunol. 2013;162(1):89-93.

77. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D'Orazio N: Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. Curr Med Chem 2007;14:1966-77.

78. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S: Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10:24.

79. Simons FE, Simons KJ: H1 antihistamines: current status and future directions. World Allergy Organ J 2008;1:145-55.

80. Makris M, Maurer M, Zuberbier T: Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. Expert Opin Pharmacother 2013;14:2511-9.

81. Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H. Comparison of short- and longterm cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. J Dermatolog Treat. 2004;15:164-168.

82. Sharpe GR, Shuster S. In dermographic urticaria H2 receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H1 antagonists alone. Br J Dermatol. 1993;129:575-579.

83. Hannuksela M, Kokkonen EL: Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. Acta Derm Venereol 1985;65:449-50.

84. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. J Am Acad Dermatol 2014;71(4):663-8.

85. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. J Am Acad Dermatol 2001; 45:387.

86. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2021;76(10):2965-2981.

87. Gimenez-Arnau AM, Salman A, Podder I. Biomarkers to predict therapeutic response in chronic spontaneous urticaria: a review. Eur J Dermatol. 2024 Feb 1;34(1):3-12

88. Cakmak ME. Comparison of the Patients with Chronic Urticaria Who Responded and Did Not Respond to Omalizumab Treatment: A Single-Center Retrospective Study. Int Arch Allergy Immunol. 2022;183(11):1209-1215

89. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019 Sep 11;15:56

90. Wang L, Cao ZM, Zhang LL, Dai XC, Liu ZJ, Zeng YX, Li XY, Wu QJ, Lv WL. *Helicobacter Pylori* and Autoimmune Diseases: Involving Multiple Systems. Front Immunol. 2022 Feb 10;13:833424

91. Türk M, Ertaş R, Şahiner ÜM, Kolkhir P, Şekerel BE, Soyer Ö, Avcı A, Atasoy M, Özyurt K, Türk Y, Zeydan E, Maurer M. In Chronic Spontaneous Urticaria, Complete Response to Antihistamine Treatment Is Linked to Low Disease Activity. Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(5):421-432.

VERİ KAYIT FORMU

Hasta no: Yaş: Cinsiyet:
BMI:

Ek hastalık (DM, HT, KAH, KBH, SVH, Troid, Malignite, Romatolojik, Otoimmünite, Psikiyatrik, Hematolojik hastalık, Diğer):

Ek allerjik hastalık (astım, allerjik rinokonjuktivit, atopik dermatit, ilaç allerjisi, gıda allerjisi, arı allerjisi, metal allerjisi, diğer)

NSAID duyarlılığı:

Stres faktörü (var/yok):

Ürtiker süresi (ay/yıl):

Ürtiker başlangıç yaşı (yıl):

Ürtiker tipi: kronik spontan ürtiker, semptomatik dermografizm, sıcak, soğuk, geç basınç, solar ürtiker, vibratuvar aö, kolinerjik, aquajenik, geç basınç

Eşlik eden anjioödem (var yada yok):

Kullanılan ilaçlar (Antihistaminik, Lökotrien reseptör antagonisti, Omalizumab, Sistemik steroid, Siklosporin)

Atopi (allerjen duyarlılığı) (var/yok):

Otoimmünite (ana, troid antikor pozitif):

Hasta grubu: 1) antihistaminik ile ürtiker kontrolü sağlanan hastalar

2) omalizumab ile ürtiker kontrolü sağlanan hastalar

LABORATUVAR

Tam kan sayımı:

nötrofil: eozinofil: bazofil:

Total IgE: Sedimentasyon: CRP:

TSH: TPO (+ yada -): TG (+ yada -): ANA (1/320 üzeri titre pozitif): C4:

TİT (eritrosit, lökosit, protein pozitif yada negatif):

Gaitada parazit (var yada yok): H. pylori (+ yada -):

Allerjen duyarlılığı:

Spesifik IgE ler yada prick test (pozitif yada negatif): Akar, Polen, Pet (kedi/köpek), Blatella, Küf, Gıdalar (süt yumurta fıstık soya buğday balık kuruyemişler kırmızı et)