T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM ve SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI

KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA OMALİZUMAB TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEDE BİYOMARKERLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Fatma Zehra Sarımurat

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM ve SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI

KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA OMALİZUMAB TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEDE BİYOMARKERLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Fatma Zehra Sarımurat

Tez Danışmanı
Doç.Dr.Mehmet Erdem Çakmak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgisi ve tecrübeleriyle desteğini esirgemeyen saygıdeğer tez danışman hocam Doç.Dr. Mehmet Erdem Çakmak'a Eğitim öğrenim sürecimde sayısız katkıları ve yol göstericiliği için 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 hocaları ve uzmanlarına, asistanlık sürecimin başlangıcında desteğini ve klinik tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Zeynep Karaali hocama

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum başta Dr.Hande Kapçi ,Dr.Sanem Çil,Dr.Beyza Arslansoy ,Dr.Kübra Uğur ,Dr.Nihan Güner ve Dr.Ece Demirkırkan olmak üzere çok sevgili değerli asistan arkadaşlarıma,

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili babam Mehmet B. Sarımurat ve sevgili kardeşlerim Feyza Nur,Merve ,M.Yusuf Sarımurat'a

Canım annem Radife Sarımurat' a

Teşekkürlerimi sunarım

Dr.Fatma Zehra Sarımurat

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
TABLOLAR LİSTESİ iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Tarihçe 2
2.2. Epidemiyoloji 2
2.3. Patogenez 3
2.4. Ürtiker oluşum mekanizmaları 11
2.5. Etiyoloji 13
2.6. Sınıflama 16
2.7. Klinik 17
2.8 Tanı ve Ayırıcı Tanı 18
2.9. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddeti 19
2.10. Tedavi 20
3. GEREÇ ve YÖNTEM 25
3.1. Araştımanın Tipi 25
3.2. Hastalar ve Verilerin Toplanması 25
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 26
3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 26
3.5. Ölçekler 26
3.6. İstatistiksel Analiz 26
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇLAR 43
7. KAYNAKLAR 43
8. ÖZGEÇMİŞ 58
9. EKLER 59
9.1 Ek 1: Veri Formu 59
9.2. Ek 1: Etik Kurul Onayı 60

KISALTMALAR

KSÜ: Kronik Spontan Ürtiker

AÖ: Anjiyoödem

Ig: İmmünglobulin

SC: Subkütan

ÜKT: Ürtiker Kontrol Testi

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ANA: Anti-Nükleer Antikor, Anti Nuclear Antibody

CSU: Chronic Spontaneous Urticaria

UCT: Urticaria Control Test

BMI: Body Mass Index

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ESR: Erythrocytr Sedimentation Rate

C4: Kompleman 4, Complement 4

C3: Kompleman 3, Complement 3

KÜ: Kronik Ürtiker

AÜ: Akut Ürtiker

KİÜ: Kronik İndüklenebilir Ürtiker

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

H. Pylori: Helicobacter Pylori

IL: İnterlökin

TPO: Tiroid Peroksidaz

CRP: C Reaktif Protein

ÜKT: Ürtiker Kontrol Testi

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonisti

EAACI: European Academy of Allergology and Clinical Immunology

WAO: World Allergy Organization

Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz

Anti-TG: Anti-Tiroglobulin antikor

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- Patofizyolojik mekanizmaya göre ürtiker sınıflaması……..… 6

Tablo 2- Ürtikerin ayırıcı tanısında yer alan kutanöz-sistemik hastalıklar ve sendromlar…….. 19

Tablo 3-Ürtiker Aktivite Skoru…….....20

Tablo 4-Ürtiker Kontrol Testi……... 20

Tablo 5-Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Veriler…… 27

Tablo 6-Laboratuvar parametrelerine ait veriler……29

Tablo 7-Sosyodemografik değişkenlerin omalizumab tedavisine yanıt grupları ile karşılaştırılması……...…30

Tablo 8-Klinik özelliklerin omalizumab tedavisine yanıt grupları ile karşılaştırılması……...……31

Tablo 9-Ürtiker karakteristik özelliklerinin omalizumab tedavisine yanıt grupları ile karşılaştırılması……...32

Tablo 10-ANA pozitifliğinin omalizumab tedavisine yanıt grupları ile karşılaştırılması……...……33

Tablo 11- Laboratuvar parametrelerinin omalizumab tedavisine yanıt gruplarına göre karşılaştırılması……...……33

Tablo 12-Çeşitli değişkenlerin omalizumab tedavisine yanıt üzerine Multivariate Cox regresyon analiz……..36

ÖZET

Amaç: Ürtiker, aniden ortaya çıkan ve genellikle kendiliğinden kaybolan, kaşıntılı, eritemli ve ödemli papül ve plaklarla tanımlanan bir hastalıktır. Kronik spontan ürtiker (KSÜ) ise altı haftadan daha uzun süre devam eden, belirgin bir tetikleyicisi olmayan, ürtiker tipidir. Omalizumab, anti-immünoglobulin-E monoklonal antikoru olup antihistaminik tedavisine dirençli KSÜ hastaları için onaylanmış, etkili bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda KSÜ hastalarında çeşitli biyomarkerlar degerlendirilerek omalizumab tedavisine yanıtın öngörülebilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma tek merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Hastalıkları Kliniğine 1 Ocak 2021- 01 Haziran 2024 tarihleri arasında başvurmuş olan, kronik ürtiker tanısı konulmuş ve omalizumab tedavisi verilmiş toplam 76 hasta dahil edildi. Hasta dosyalarından, hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve omalizumab tedavisine ilişkin bilgiler elde edildi. Hastalık şiddetini ve tedaviye verilen yanıtları değerlendirebilmek amacıyla Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) kullanılmıştır. ÜKT skoru 12 ve üzeri olan hastalar omalizumab tedavisine yanıtlı olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Omalizumab tedavisine yanıt vermeyen hasta grubunda, omalizumab tedavisine yanıt veren hasta grubunda göre ürtiker süresi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.019$). Omalizumab tedavi süresi, omalizumab tedavisine yanıt vermeyen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.001$). Tedavi öncesi kanda nötrofil sayısı, beyaz küre (WBC) ve total IgE düzeyi omalizumab tedavisine yanıtlı grupta anlamlı olarak daha yüksekdi (sırasıyla $p=0.034$, $p=0.020$ ve $p=0.048$). Kompleman C4 düzeyi omalizumab tedavisine yanıtsız hasta popülasyonunda daha yüksekti ($p=0.044$). İstatistiksel anlamlı saptanan değişkenlerin omalizumab tedavi yanıtı üzerine etkisi Multivariate Cox regresyon analizi ile değerlendirildi, çok değişkenli model sonuçlarına göre değişkenler omalizumab tedavi yanıt üzerine anlamlı bir etki göstermemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: WBC, nötrofil, kompleman C4, total IgE düzeyi ve ürtiker süresi omalizumab tedavisine yanıtı örgörmede belirleyici faktörler olabilir. KSÜ'li hastalarda omalizumab tedavi yanıtını öngörmede klinik ve patofizyolojik özelliklerinin daha iyi tanımlanabilmesi için daha geniş hasta gruplarını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler:Kronik spontan ürtiker ,Omalizum,Tedavi Direnci

ABSTRACT

Objective: Urticaria is characterized by itchy, erythematous and edematous papules and plaques that appear suddenly and usually disappear spontaneously. Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a type of urticaria that persists for more than six weeks and has no apparent trigger. Omalizumab, an anti-immunoglobulin-E monoclonal antibody, is an effective treatment option approved for patients with CSU refractory to antihistamine therapy. In our study, we aimed to predict the response to omalizumab treatment by evaluating various biomarkers in patients with KSU.

Materials and methods: This is a single-center retrospective observational study. A total of 76 patients who were admitted to the Allergy and Immunology Diseases Clinic of Istanbul Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between January 1, 2021 and June 01, 2024, diagnosed with chronic urticaria and treated with omalizumab were included in the study. Information on demographic and clinical characteristics, laboratory results and omalizumab treatment were obtained from patient files. Urticaria Control Test (UCT) was used to evaluate disease severity and response to treatment. Patients with a UCC score of 12 and above were considered as responders to omalizumab treatment**.**

Results: Duration of urticaria was significantly higher in the omalizumab non-responders than in the omalizumab responders (p=0.019). The duration of omalizumab treatment was significantly higher in the omalizumab non-responsive patient group (p<0.001). The pretreatment blood neutrophil count, white blood cell (WBC) and total IgE levels were significantly higher in the omalizumab-responsive group (p=0.034, p=0.020 and p=0.048, respectively). Complement C4 level was higher in the omalizumab-naïve patient population (p=0.044). The effect of statistically significant variables on omalizumab treatment response was evaluated by Multivariate Cox regression analysis. According to the results of the multivariate model, the variables did not show a significant effect on omalizumab treatment response (p>0.05).

Conclusion: WBC, neutrophils, complement C4, total IgE levels and duration of urticaria may be predictive factors for response to omalizumab treatment. Prospective studies involving larger patient groups are needed to better define the clinical and pathophysiologic features in predicting omalizumab treatment response in patients with CSU.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria,Omalizum,Treatment Resistance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker, yüzeyel dermiste çevresi parlak bir hale ile sınırlandırılmış, eritemli, belirgin sınırları olan, soluk ve kaşıntılı papül ve plaklar şeklinde kendini gösteren bir hastalıktır. Bu lezyonlar, saatler içinde gerileyerek kaybolma eğilimindedir.

Tek bir ürtiker plağı, 30 dakikadan daha kısa bir sürede kaybolabileceği gibi 24 saat boyunca varlığını sürdürebilir.. Ürtiker, immünolojik veya non-immünolojik mekanizmalar aracılığıyla meydana gelebilir.Ataklar halinde ilerler ve her bir atağın başlangıç ile bitiş süresi altı haftadan daha kısa sürer ise akut ürtiker, altı haftadan daha uzun sürerse kronik ürtiker olarak sınıflandırılır.(1)

Kronik ürtiker, Kronik İndüklenebilir Ürtiker (KİÜ)ve Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) olmak üzere iki gruba ayrılır. (2) KSÜ, toplumda %1-3 oranında görülen ve yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkileyen inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ), toplumda %1-3 oranında görülen ve yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz yönde etkileyen inflamatuvar bir deri hastalığıdır. KSÜ hastalarının yaklaşık %50'sinde herhangi bir etiyoloji tespit edilemezken, kronik enfeksiyonlar, parazit enfeksiyonlari, bazı ilaçlar, otoimmün hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, atopik diyatez, alerjenler, gıdalar ve gıda katkı maddeleri gibi pek çok faktör KSÜ'nün nedenleri arasında sıralanmıştır. Ayrıca diğer dermatozlar, sistemik bazı hastalıklar ve bazı malignitelerle de hastalıkla ilişkilendirilmiştir.(3)

Patogenezde, esas olarak mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu sorumlu tutulmuştur. Mast hücrelerinin aktivasyonuyla birlikte histamin başta olmak üzere, platelet aktive edici faktör ve sitokinler gibi çeşitli mediyatörlerin salınması gerçekleşir. Bu süreç, sinir uyarımı, vazodilatasyon ve damar dışına plazma sızması ile sonuçlanarak ürtikeryal plakların oluşumuna neden olmaktadır.(4).

Tedavinin ilk basamağında, ikinci kuşak antihistaminik ilaçlar standart dozda başlanır. Yeterli yanıt alınamayan durumlarda ise doz, dört kata kadar çıkarılmaktadır. Maksimum doz antihistaminik tedavisiyle halen devam etmekte olan KSÜ hastalarında, immünglobulin E'ye (IgE) karşı geliştirilmiş rekombinan humanize monoklonal IgG antikoru olan omalizumab tedavisi önerilmektedir.(5).

Yapılan çalışmalar, standart dozda (1x300mg / 28 gün SC) omalizumab tedavisinin yüksek yanıt oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, bu tedaviye yeterli

yanıt alınamayan bir hasta alt grubu bulunmaktadır. KSÜ hastalarında omalizumab tedavi yanıtsızlığının nedenleri ise tam olarak anlaşılmamıştır.

Bu çalışmada omalizumab yanıtsız ve omalizumab yanıtlı KSÜ hastalarının klinik ve laboratuvar/biyomarker verilerini karşılaştırarak, KSÜ'de standart dozda omalizumab yanıtını etkileyen potansiyel faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Ürtiker, toplumda yaygın olarak görülen, ani bir şekilde ortaya çıkan ve genellikle 24 saat içinde iz bırakmaksızın kendiliğinden kaybolan, yoğun kaşıntılı, eritemli ve ödemli papül ile plaklarla tanımlanan bir cilt rahatsızlığıdır.(2).Altı haftadan kısa sürmesi durumunda akut ürtiker (AÜ) olarak adlandırılırken, altı haftadan uzun sürenler kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanmaktadır.(6). Kronik ürtiker (KÜ), iki alt gruba ayrılır: Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) ve Kronik İndüklenebilir Ürtiker (KİÜ). KSÜ, herhangi bir tetikleyici bulunmadan ortaya çıkan ve yineleyen ürtiker şeklinde tanımlanırken, KİÜ ise spesifik bir uyaran sonrasında gelişen ürtiker plakları ile karakterize edilir(7). Haftada ikiden daha az atak gösteren ve altı haftadan uzun süren ürtiker vakaları, epizodik KÜ olarak tanımlanabilir.(8)

2.1. TARİHÇE

Ürtiker adını, ciltte temas ettiği bölgede kızarıklık (eritem), yanma ve kaşıntı gibi belirtilere yol açtığı bilinen ve Latince adı *Urtica dioica* olan ısırgan otundan almıştır. (9) Ürtiker, Hipokrat döneminden itibaren bilinmekte olan bir hastalık olup, bu terim ilk olarak 1771 yılında John Peter Frank tarafından ifade edilmiş ve hastalığa bugün de kullanılan adı verilmiştir.(10)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker, sık karşılaşılan cilt hastalıklarından biridir. Tüm alt türlerinin hayat boyu prevalansı %8,8 olarak bildirilirken, kronik ürtikerin prevalansı %1,8'dir.(5) Kronik ürtiker, kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla görülmektedir .Tüm yaş gruplarını etkileyebilse de, ürtikerin en yüksek insidansı 20 ile 40 yaş arasında görülmektedir. Hastaların üçte biri ürtiker ve anjiyoödem (AÖ) ile başvururken, %30-40'ı yalnızca

ürtiker, %10-20'si ise yalnızca anjiyoödem ile başvurur. (11) Ürtikerin hangi hastada kronikleşebileceği veya hastalık geriledikten sonra tekrar ortaya çıkacağı kesin olarak bilinmemekte olup yeni başlangıçlı ürtiker vakalarının çoğu, kendini sınırlar ve kronik faza ilerlemez.(12) Bir çalışmada, kronik ürtikeri olan hastaların %50'sinde üç ay içerisinde, %80'inin ise 12 ay sonunda remisyona girdiği; ancak %11'inde beş yıl sonra hâlâ aktif hastalık varlığı gösterilmiştir.(13)

2.3. PATOGENEZ

Etyopatogenezi tam olarak anlaşılamakla birlikte, ürtiker ve AÖ, farklı yolak ve mekanizmalarla mast hücreleri ve bazofillerden mediyatör salınımı yoluyla oluşmaktadır. Mast hücresi, ürtiker patogenezinde anahtar rol oynayan başlıca efektör hücredir ve hastalığın gelişiminde kritik bir yere sahiptir. Mast hücrelerinin aktivasyonuna yol açan sinyallerin birçok farklı yolak üzerinden gerçekleştiği düşünülmekte olup, bu mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır.(9) (14)Uyaranlarla aktive olan mast hücrelerinden salınan mediyatörler, vasküler geçirgenlik artışını ve inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini uyararak tipik ürtiker lezyonlarının oluşumuna neden olmaktadır.(15)

Mast hücrelerinin yoğun histamin içeren granüllerini ortama boşaltması, ürtiker lezyonlarının oluşumunda görülen temel mekanizmadır. Bu hücreler, vücutta birçok farklı dokuda bulunmakla birlikte, deri, akciğer ve gastrointestinal sistemde yoğun bir şekilde yer alır. Mast hücreleri ve bazofiller, transmembran polipeptid zincirlerinden oluşan yüksek affiniteli immünglobulin E (IgE) reseptörleri (FcεRI) eksprese eder. Bu reseptörler IgE aracılı alerjik reaksiyonlarda önemli bir rol oynar.(9) .(16)Mast hücrelerinin yüzeylerinde yer alan yüksek affiniteli IgE (FcεRI) reseptörleri, bir α, bir ß ve iki γ zincirinden oluşur. IgE'nin Fc bölgesi ile FcεRI'nin α zinciri bağlanırken, Fab bölgesi antijenle etkileşime girer.(17)

Mast hücreleri, faktör reseptörü (SCFR=c-kit), kompleman reseptörleri (C3a ve C5a), nöropeptit (substans P) reseptörlerini integrin ve sitokin reseptörlerini hücre yüzeyinde salgılatarak bağışıklık sisteminde çok yönlü bir rol oynar. Bu reseptörlerin uyarılması, mast hücresinin degranülasyonuna, migrasyonuna veya sitokin üretimine yol açmaktadır.

Mast hücreleri ve bazofiller, pek çok ortak özelliğe sahip olmalarına rağmen, kendilerine özgü farklılıklar taşır. Mast hücreleri bağ dokusunda bulunurken,

bazofiller kan dolaşımında yer almaktadır ve özellikle geç faz alerjik reaksiyonlarda önemli bir rol oynamaktadır.

Kronik ürtikerde, mast hücre sayısındaki değişimden ziyade, bu hücrelerin belirli uyarıcılara karşı mediyatör salınım eşiğinin düşmesinin hastalığın gelişiminde kritik bir rol oynadığı ön görülmektedir.(9).(16)

Mast hücresi ve bazofil aktivatörleri, iki kategoriye ayrılmaktadır: immünolojik ve non-immünolojik uyaranlar. Mast hücresinin immünolojik aktivasyonu, klasik tip I hipersensitivite reaksiyonu çerçevesinde gerçekleşir. Bu süreçte, FcεRI'nin alfa zincirinin ekstrasellüler kısmı, alerjene özgü IgE'nin Fc bölgesine bağlanmasıyla aktive olur.

İnsan immünoglobulin G (IgG) molekülleri, IgE reseptörünün alfa alt birimine (anti-Fc-epsilon-R1-alfa) veya IgE'nin Fc bölgesine (anti-IgE) bağlanarak immünolojik uyaranlar şeklinde etki gösterir. Bu bağlanma aynı reseptör üzerinden gerçekleşir ve degranülasyona yol açar Non-immünolojik aktivasyon,bazı opiyatlar (kodein ve morfin başta olmak üzere), C5a ve C3a anafilatoksinleri, substans P, 48/80 maddesi, kök hücre faktörü (c-kit ligand) ve vazoaktif intestinal peptid (VIP)gibi bazı nöropeptidlerin, kendine özel reseptörlerine bağlanarak mast hücrelerinin doğrudan degranülasyonuna neden olmasıyla gerçekleşir.(18,19)

Aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve diyette bulunan psödoallerjenler, mast hücresi ve bazofillerden histamin salınımını non-immünolojik mekanizmalarla tetikleyebilir.(18) (TABLO 1)

Mast hücreleri, önceden üretilip depolanan histamin ve proteazların yanı sıra, prostaglandin (PG) D2 ve interlökinler (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13) gibi yeni üretilen sitokinler ile tümör nekroz faktörü-α (TNF-α)'yı uyaranlar sayesinde açığa çıkarır. FcεRI'nin uyarılması, bu moleküllerin hem sentezini hem de salınımını artırır. Bazofiller, hücre yüzeylerinde FcεRI reseptörlerini taşır ve aktivasyonlarıyla birlikte histamin, IL-4, IL-13 ve lökotrien C4 (LTC4) salgılar.(19,20)

Ürtikerin gelişiminde histamin en önemli mediyatör olmakla birlikte , mast hücreleri ve bazofillerden salınarak ürtiker oluşumunda önemli bir rol oynayan bir mediyatördür ve etkilerini H1, H2 ve H3 reseptörleri aracılığıyla gösterir.(21) H1 reseptörü, nötrofil ve eozinofil kemotaksisini, prostaglandin salınımını, vasküler

geçirgenliği ve hücre içi cGMP seviyelerini artırır. Öte yandan, H2 reseptörü nötrofil ve eozinofil kemotaksisini baskılar, baskılayıcı T lenfositleri aktive eder, IgE aracılığı ile meydana gelen mast hücre degranülasyonunu azaltır ve hücre içi cAMP seviyesini yükseltir.(22)

Histaminin deriye enjekte edilmesi, 'Lewis'in üçlü yanıtı' olarak adlandırılan ürtikeryal lezyonun belirgin özelliklerini ortaya çıkarır. Bu yanıt, vazodilatasyona bağlı olarak gelişen eritem, kapiller geçirgenlik artışıyla oluşan ödem ve akson refleksi sonucu eritemin merkezden çevreye doğru yayılması şeklinde kendini gösterir. Histamine bağlı olarak gelişen kaşıntı ve eritem gibi belirtilerin yalnızca H1 reseptörleri üzerinden meydana geldiği düşünülmektedir. (23)Histamin, TNF-α ve IL-8 endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerini artırarak inflamatuvar bileşenlerin ürtikeryal lezyon bölgesine yönlenmesine yol açar.(24)

Ürtiker hastalarında, hem ciltte hem de diğer dokularda histamin seviyelerinin yüksek olduğu saptanması ve antihistaminik tedavilerin sağladığı başarılı klinik yanıtlar, histaminin ürtiker patogenezinde kritik bir mediyatör olduğunu destekler.(25)

IgE aracılı olmayan histamin salınımı, mast hücreleri ve bazofillerden histamin salgılatan bir takım faktörlerin etkisiyle gerçekleşmektedir. Periferik kanda mononükleer hücreler tarafından salınan histamin salgılatıcı faktörler, bazofillerdeki histamin salınımını uyarmaktadır. Bazofiller, T hücreleri ve eozinofiller sitokin salınımını düzenleyen bir rol üstlenir. Histamin salgısını uyaran faktörlerin, kronik ürtikerin geç faz reaksiyonlarında , uzamış histamin salınımı , bazofil infiltrasyonu ve eozinofil birikimine sebep olduğu düşünülmektedir.(26)

Tablo 1: Patofizyolojik mekanizmaya göre ürtiker sınıflaması(18)

İmmünolojik	
IgE(FcεRI) ilişkili:	
➢ İlaçlar:	Penisilin, domuz insülini, dekstran
➢ Yiyecekler:	Kuruyemiş, kabuklu deniz ürünleri, yumurta
➢ Hymenoptera venomu:	Arı, eşekarısı
➢ Kontakt temas :	Lateks, evcil hayvanlar
➢ IgE reseptörüne IgG otoantikorları	
✓ İnhalan:	Polen
✓ Fiziksel:	Dermografizm, soğuk, solar
C3a, C5a immunkompleks/anafilatoksin ilişkili:	
➢ Ürtikeryal vaskülit:	Romatoid artrit, SLE, Sjögren, Hepatit B veya C enfeksiyonu, serum hastalığı
Haptenler:	Sefalosporinler
Nöropeptitler:	SP, somatostatin, VIP, gastrin
Sitokinler:	IL-1, IL-3
Non-immünolojik	
Direkt mast hücre aktivatörleri:	Opiatlar, dekstran, polimiksin, peptidler (denizanası, ıstakoz, çilek)
Araşidonik asit metabolizması:	Aspirin, NSAİİ'ler
Kinin metabolizması:	ACE inhibitörleri
Çeşitli:	Fiziksel: ısı, gecikmiş basınç, akuajenik, vibratuar
Mekanizması bilinmeyen	
İdiyopatik	
İlaçlar:	Vankomisin, siprofloksasin, rifampisin, tiyopental, tiamin, amfetamin, alkol, papaverin, tolazolin

IgE: Immünglobulin E, FcεRI: Fc-epsilon-Reseptör-1-alfa, C3a: Kompleman 3a, C5a: Kompleman 5a, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, SP: Substans P, VIP: Vazoaktif intestinal peptit, IL-1: Interlökin-1, IL-3: Interlökin-3, NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, ACE: Anjiotensin converting (dönüştürücü) enzim.

T lenfositler,bazofiller, monositler,nötrofiller ve eozinofiller KÜ patogenezinde önemli roller üstlenmektedir. Bu hücreler, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi ve bağışıklık yanıtının şekillendirilmesinde etkili mekanizmalardır.(7)

KÜ (her iki alt tipi) histolojisi, perivasküler, nekrotize olmayan bir infiltrasyonun varlığını ortaya koyar. Bu infiltrasyon, TH1 ve TH2 alt tiplerinin bir karışımını içeren CD4+ lenfositler, monositler, nötrofiller, eozinofiller ve bazofillerden oluşmaktadır.(27)

"Bazofiller, ürtiker patogenezinde mast hücreleriyle birlikte önemli bir rol oynamaktadır. Mast hücrelerine benzer şekilde, yüzeylerinde yüksek affiniteli IgE reseptörleri taşırlar ve bu reseptörlerin aktivasyonu sonucunda histamin, lökotrienler

ve çeşitli sitokinler (İnterlökin (IL) -4, IL-6, IL-13 ve IL-31)gibi mediyatörlerin salınımını gerçekleştirirler.(28) Bu hücreler, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde ve ürtiker lezyonlarının oluşumunda kritik bir işlev üstlenirler. Histamin salınımı, mast hücrelerinin degranülasyonuyla birkaç saat içinde gerçekleşirken, bazofillerin degranülasyonu sonucu 12 saat sonrasında ikinci bir salınım meydana gelir. Geç reaksiyonda, dolaşımdaki bazofillerin ürtiker plaklarına göç etmesiyle birlikte lezyonların devamlılığı sağlanmış olur.(29)

KSÜ hastalarında yapılan cilt biyopsilerinde, eozinofil sayısının belirgin şekilde arttığı ve lezyonlarda en fazla bulunan hücreler arasında yer aldığı gözlemlenmiştir.(30)

Ürtiker plaklarını histopatolojik olarak incelendiğinde, küçük venüllerde perivasküler yerleşimli, mast hücreleri, bazofiller , nötrofiller ve eozinofillerin eşlik ettiği CD4(+) T lenfositlerin ağırlıklı olduğu bir infiltrasyon gözlemlenmektedir.Ürtikerli hastalarda, spesifik olmayan tetikleyicilere karşı normalden fazla sitokin üreten CD4(+) T lenfositlerin varlığı tespit edilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bu hastalarda CD4(+) T lenfositlerden kaynaklanan IL-4 ve IL-10 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak , KSÜ'in immün temelli sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğunu görüşü pekişmektedir.(31)

Nötrofiller, akut inflamasyon gelişiminde başlıca hücreleridir. Sistemik inflamasyon gelişimi sırasında ise IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi inflamatuar sitokinler, nötrofil kemotaksisini uyarır ve nötrofil sayısında artışa yol açar.(32)

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), periferik kandaki nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan, immün sistemin iki taraflı dengesini yansıtan basit, kolay ölçülebilen inflamatuar belirteçtir. Bu oran, inflamasyonun derecesini değerlendirmede ve çeşitli hastalıkların prognozunu belirlemede önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır.

Ürtikerli hastalarda yapılan araştırmalar, nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve nötrofil sayılarının kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.(33)

1983 yılında Leznoff ve arkadaşları, KSÜ ile tiroid hastalıkları arasında bir bağ saptamış ve bu bulgu, hastalığın altında otoimmünite olabileceği yönündeki teoriyi ortaya çıkarmıştır.(34) .Aynı zamanda 2006 yılında F.Cebeci ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada benzer bir sonuca ulaşılmıştır.(35) Yapılan birçok yeni çalışmada serumda otoantikorlar veya histamin salgılatan uyaranların bulunması ile KÜ gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. KSÜ hastalarının %35-40'ında anti-FcεRI ve %5-10'unda anti-IgE antikorları tespit edilmiştir; bu iki otoantikor, ürtiker gelişiminde olası etkenler olarak değerlendirilmektedir.(36,37) Bu otoantikorlar, bazofillerle etkileşime girdiklerinde histamin salgısını tetikleyebilir ve mast hücrelerinin aktivasyonunu sağlayabilir.(37,38)Anti-FcεRI otoantikorlarının mast hücreleriyle etkileşime girmesi ile kompleman aktivasyon tetiklenerek Cu5a (anafilotoksin) sentezine neden olur. C3a, C4 ve C5a, spesifik reseptörleri aracılığıyla mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonunu doğrudan tetikler. Anti-FcεRI antikorları, bir yandan mast hücrelerini ve bazofilleri uyarırken, diğer yandan kompleman sistemini tetikleyerek mast hücrelerinde aktivasyona yol açar. Ortaya çıkan antijen-antikor kompleksinin FcεRI reseptörü ile etkileşimi ve bağlanması, mekanizmayı tetikleyen üçüncü bir uyaran olarak görev yapar.(39,40) Otoantikoru bulunan hastaların genellikle standart tedavilere daha dirençli olduğu ve hastalığın kronikleşme riskinin daha yüksek olabileceği öngörülmektedir.(41)

IgG2 ve IgG4 tipinde olan antikorların histamin salgısını uyarmadığı , komplemanı sistemini aktivasyonu yapmadığı görülmüş olup buna karşılık otoimmün patogenezde rol oynayan antikorların IgG1 ve IgG3 tipinde olduğu, histamin salınımını ve kompleman aktivasyonunu uyardığı görülmüştür.(42). Serumda anti-IgE ve Anti-FcεRI IgG antikorları saptanan KSÜ hastaları, 'kronik otoimmün ürtiker' olarak tanımlanır.(43) Fonksiyonel otoantikorların varlığını belirlemek amacıyla, 1986 yılında Grattan ve ekibi (44)tarafından otolog serum deri testi (OSDT) geliştirilmiştir.OSDT testinde aktif hastalık sürecinde hastadan alınan 0,05 ml serumun iki kolun fleksör yüzüne intradermal olarak uygulanır. Enjeksiyondan 30 dakika sonrasında serum uygulanan bölge incelenir. Eğer serum ile oluşan plak çapı, serum fizyolojik ile oluşan plak çapından 1,5 mm daha büyükse, test pozitif olarak değerlendirilir.

Bu reaksiyona, hasta serumunda bulunan histamin salgılatıcı faktörlerin neden olduğu öngörülmektedir. Otolog serum deri testinin (OSDT) sensitivitesi %65-71 arasında, spesifisitesi ise %78-81 arasında değişmektedir.(45).Ancak bu test birtakım başka hastalıklarda da pozitif görülebilmektedir. Ancak bu test birtakım başka hastalıklarda da pozitif görülebilmektedir. Taşkapan ve ark. çalışmasında, kronik ürtikerli hastaların %53lük kısmında, alerjik olmayan astım veya rinitli hastaların %20'sinde ve sağlıklı kontrol grubunun %56'sında otolog serum deri testinin (OSDT) pozitif olduğu tespit edilmiştir.(46) Bu nedenle, OSDT testinin birçok faktörden etkilenebilen ve spesifik olmayan bir değerlendirme olduğu tespit edilmiştir. Otoimmün tiroiditin de beraberinde bulunduğu kronik ürtikerli hastalarda, ürtiker klinik olarak remisyona girmesine rağmen otolog serum deri testi (OSDT) pozitifliğinin devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu durum, tiroid patolojilerine bağlı bazı faktörlerin OSDT pozitifliğini etkileyebileceği düşüncesini desteklemektedir.(47) OSDT ürtiker tedavisine alınan farklı sonuclar veya hastalığın klinik ilerleşiyle ilişkisinin bulunmadığı düşünülmüştür.(48) Yapılan yayınlarda KÜ hastalarında, OSDT rutin kullanımının önerilmediği görülmektedir.(49)

KÜ hastalarında bazı otoimmün hastalıklar sık görülmektedir.Özellikle çölyak hastalığı, tiroid hastalıkları, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, tip 1 diabetes mellitus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklara sık rastlanılmaktadır. Antinükleer antikor (ANA) pozitifliğinin, genel popülasyona kıyasla daha sık görüldüğü bilinmektedir. (50)

KSÜ ile en sık ilişkilendirilen otoimmün hastalıkların başında tiroid hastalıkları gelmektedir. Farklı araştırmalarda, KSÜ hastalarında tiroid otoantikor varlığının %4,3 ile %57 arasında değiştiği rapor edilmiştir.(51,52) Confino-Cohen ve arkadaşlarının çalışmasında, KÜ'li hastalarda en sık karşılaşılan otoimmün hastalıkların tiroid hastalıkları olduğu belirtilmiştir.(50)

Tienforti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KÜ'li hastalarda tiroid antikoru saptanma oranının normal popülasyondan 5-7 kat fazla olduğu görülmüştür.(53)

Mao ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada Graves ve Hashimoto tiroiditi bulunan hastalarda farklı immun yolaklar üzerinden KSÜ gelişme riskinin arttığı saptanmıştır.(54)

Tiroid otoantikorlarının KÜ'in doğrudan bir nedeni olduğu kanıtlanmamış olup,eşlikçi faktörler olduğu düşünülmektedir.Yapılan bir çalışmada otoimmün tiroiditi bulunan bazı hastaların cilt biyopsilerinde perivasküler fibrin birikimi gözlemlenmiş ve anti-FcεRI antikorlarının varlığı tespit edilmiştir.(55) Bu antikorların, mast hücrelerinden histamin salınımını tetikleyerek ürtikere neden olabileceği ileri sürülmüştür. Başka bir çalışmada tiroid otoimmünite faktrölerinin, klasik kompleman yolunu aktive ederek C3a ve C5a sentezine yol açtığı belirtilmiştir. Bu süreçte, oluşan komplemanların mast hücrelerini ve bazofilleri aktivasyonunda rol oynadığı öne sürülmüştür. (56)

Son çalışmalarda, KÜ'li hastalarda IgE ve anti-tiroid otoantikorları (IgE anti-TPO ve IgE anti-dsDNA) normale göre daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir. IgE ve anti-TPO otoantikorlarının, mast hücreleri ve bazofillere bağlananmasıyla, otoimmün tiroid hasarında yer alan tiroid peroksidaz gibi kanda bulunan spesifik antijenlere karşı duyarlılığı arttırdığı ileri sürülmektedir. (53,57)Bu durum, IgE anti-TPO-pozitif saptanan KÜ'li hastalarda, bir anti-IgE tedavisi olarak kullanılmakta olan omalizumab ile daha da dikkat çekici hale gelmiştir.(58,59)

Diğer bir çalışmada, kronik ürtikeri olan ve IgG anti-tiroid antikorları bulunan hastaların yalnızca %10'unun IgE anti-tiroid antikoru taşıdığı belirlenmiştir.(60)Yapılan bazı diğer çalışmalarla otoantikorların KÜ'in doğrudan bir nedeni olmadığı, daha çok eşlik eden bir fenomen olarak değerlendirildiği görülmektedir.(60,61) KÜ ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişki, otoimmün ve kronik inflamatuvar süreçlere karşı gelişen ortak yatkınlıkla açıklanmaktadır.(62,63) Tiroid otoantikor varlığının, uzayan hastalık süresiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir.(64–66)

Kompleman sisteminin mast hücre aktivasyonu üzerindeki etkisi rolü tam olarak ortaya konulamamakla birlikte, bu sistemin mast hücrelerini etkileyen mekanizmalar üzerinde önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir. KSÜ üzerindeki kompleman sisteminin rolüne dair sınırlı çalışmalar, KSÜ hastalarında C3 ve C4 seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Orta-şiddetli KÜ'li hastalarda, sağlıklı bireyler ve hafif şiddette hastalığı olanlara kıyasla daha yüksek C3 ve C4 seviyeleri gösterilmiştir. Ayrıca, bu seviyelerin KÜ hastalarında C-reaktif protein (CRP) ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu, ancak sağlıklı bireylerde böyle bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir. Ancak, C3 ve C4

seviyelerindeki artışın yalnızca şiddetli hastalıkların küçük bir kısmında (%5-10) gözlemlendiği ve bu durumun, bu seviyelerin hastalık aktivitesinin biyobelirteçleri olarak klinik kullanımını sınırladığı belirtilmiştir. Bu seviyeler, hastalık şiddetini gösteren potansiyel biyomarkerlar olarak ön plana çıkarılmıştır.(67,68) Yapılan bir çalışmada, C3 seviyelerindeki artışın, CRP'ye benzer şekilde, özellikle şiddetli ve uzun süreli olan kronik ürtiker hastalarında kardiyometabolik ek hastalık eşlik etme riskinin öngörülmesinde dikkate alınması gerektiği saptanmıştır.(69)

IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin, TF salınımını uyardığı ve TF-VIIa kompleksinin inflamatuvar yanıtı artırdığı belirtilmiştir. Bundan dolayı, inflamatuvar süreçlerin bir göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin, KÜ'de hastalık aktivitesi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Şiddetli KÜ hastalarında dolaşımdaki akut faz yanıtı biyobelirteçleri olan IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonlarının, daha hafif ürtiker semptomları gösteren hastalara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak, IL-6 ve CRP artışının yalnızca bir fenomen mi olduğu yoksa ürtiker patogenezine katkıda bulunup bulunmadığı net değildir. Akut faz reaktanlarının ürtiker inflamasyonunu artırabileceği spekülе edilmektedir. Ayrıca, Akut faz reaktanı ile ürtikerde koagülasyon/fibrinoliz aktivasyonu arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir.(70–72) KÜ'li hastalarda hastalık kontrolü sağlandığında, CRP düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir.(66,72) KÜ hastalarının çoğunda CRP seviyelerinin yüksek olduğu ve antihistamin tedavisi sonrasında azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, CRP seviyeleri ile UAS7 anketi kullanılarak ölçülen KÜ hastalık aktivitesi arasında orta derecede pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir(72)

Yapılan çalışmalarda KÜ hastalarında, ortalama platelet hacmi, platelet sayısı ve dağılım genişliği gibi platelet indekslerinin değerlendirilmesinde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, bu parametrelerde kontrol gruplarına kıyasla anlamlı değişiklikler olduğunu ve bu değişikliklerin klinik şiddet, otoreaktivite ve/veya inflamatuvar durum ile belirgin bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Kesin sonuçlara varılamamakla birlikte, trombositlerin,kronik ürtiker patofizyolojisinde inflamasyon, koagülasyon ve histamin salınımı arasında bir bağlantı oluşturabileceği öne sürülmektedir.(73,74)

2.4. ÜRTİKER OLUŞUM MEKANİZMALARI

Ürtikerin oluşum süreci, genel olarak üç temel kategoriye ayrılarak incelenebilir.Bunlar: idiyopatik, immünolojik ve non-immünolojik mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır.(75)

Otoimmunite :KSÜ hastalarının yaklaşık %40-50'sinde otoimmün mekanizmaların etkili olduğu ve otoimmün ürtiker vakalarının daha ağır seyirli olduğu gözlemlenmektedir. Bu durumu destekleyen önemli bir bulgu ise, KSÜ hastalarında Otolog Serum Testi (OST) sonuçlarının büyük ölçüde pozitif çıkmasıdır.(76) KSÜ hastalarındaki otoimmün aşırı duyarlılığın, Tip I otoimmünite (otoalerjik) ve Tip IIb otoimmünite olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır.(77)

Tip I otoimmünite, immun sistemin tiroid peroksidaz (TPO), doku faktörü, tiroglobulin, çift sarmallı DNA ve IL-24 gibi self antijenlere karşı otoreaktif IgE antikorları ile gelişmektedir.(78)Tip IIb otoimmünitede, immun sistemde FcεRI'nin α alt birimine ve IgE'nin Fc bölgesine karşı IgG tipi antikorlar izlenir. Bu otoantikorlar, mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonunu tetikleyerek degranülasyona yol açar ve ürtiker gelişimine neden olur.(75)

IG E aracılıklı :İmmün aracılı mekanizmalardan en yaygın olanı, bazofil veya mast hücrelerinde yer alan spesifik IgE'nin Fab bölgesine antijen bağlanmasıyla oluşan IgE-aracılı (Tip 1) immün yanıttır. Bir alerjenle ilk karşılaşmada, bağışıklık sistemi o alerjene özgü IgE antikorları sentezler . Ardından, tekrar eden temaslarda alerjen spesifik IgE'ye bağlanarak hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörleriyle etkileşime girer ve bu süreç degranülasyona yol açar.(78,79)

İmmunkompleks:Doğal bağışıklık sisteminin önemli bileşenlerinden biri olan kompleman sistemi, antijen ve antikorların birleşmesiyle klasik yoldan aktive olur. Bu süreçte kompleman yolağında C5a aracılığıyla mast hücreleri ve bazofiller uyarılarak degranülasyon gerçekleşir ve patogenezde etkili bir rol oynar.(80)

Kompleman sistem :Herediter anjiyoödemin gelişiminde kompleman sistemi önemli rol oynamaktadır. Otozomal dominant kalıtım gösteren bu hastalıkta, ürtikeryal döküntü olmadan anjiyoödem atakları ortaya çıkar. Bu durumun temel nedeni olarak C1q esteraz inhibitör eksikliği gösterilmektedir.(81)

Koagülasyon yolağı: KÜ hastalarında ekstrensek ve intrensek koagülasyon yolaklarının birlikte aktive olduğu gösterilmiştir. KSÜ hastalarında ise eozinofillerin doku faktörü salgıladığı bilinmektedir.

Doku faktörünün salınımı, ekstrensek yolun aktivasyonuna neden olur ve trombin üretimini tetikler. Trombin, vazodilatasyonu artırarak, vasküler geçirgenliği yükselterek ve doğrudan mast hücrelerinin degranülasyonunu uyararak ürtiker gelişimine katkıda bulunur.(82)

Non-immunolojik mekanizmalar:Bazı radyokontrast maddeler, dekstran ,opiyat grubu ilaçlar, çilek ve kabuklu deniz ürünleri gibi besinler, doğrudan mast hücreleri ve bazofilleri uyarmasıyla ürtiker ve AÖ gelişimine yol açabilir.(83)

2.5. ETİYOLOJİ

KÜ gelişmesinde etkili olduğu düşünülen çeşitli faktörler bulunmaktadır.Fakat olguların yarısından (%54) fazlasında belli bir etken ortaya konulamamaktadır.(84)Ortaya konulabilen faktörler arasında ilaçlar, duygusal stres, alerjenler, gıda katkı maddeleri ve besinler, viral, parazitik, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, maligniteler ve otoimmünite bulunmaktadır.(85)

KİÜ gelişimindeki etken çoğunlukla saptanabilmektedir.Bu hastalarda ürtikerin ortaya çıkma eşiğinin belirlenmesi önemlidir.(86)

KÜ nedenleri arasında ilaçların etkisi %4,5 ile %9 arasında gösterilmiş olup (84,87) ilaçlar non-immünolojik mekanizmalarla lezyon oluşumuna yol açar ve genellikle ürtikerin şiddetini arttıran faktörler olarak öne çıkar. Akut ürtikerde görülen IgE aracılı süreçlerden farklı olarak, bu mekanizmalar mast hücrelerinin doğrudan aktivasyonu veya diğer inflamatuvar yollar üzerinden etkili olabilir.(88) Kronik ürtikerin gelişiminde etkili olduğu düşünülen ilaçlar arasında aspirin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, radyokontrast maddeler, opioidler, penisilin, sefalosporin barbitüratlar ve sülfonamidler yer almaktadır.(89) Bu ilaçlar, bazı hastalarda ürtikerin şiddetlenmesine veya tetiklenmesine neden olabilir.

Özellikle NSAİİ'ler, inflamasyonu azaltıcı etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılsa da, bazı kişilerde mast hücrelerini doğrudan uyararak histamin salınımına yol

açabilir. Opioidler ise histamin salınımını artırarak ciltte kaşıntı ve döküntüye sebep olabilir. ACE inhibitörleri, anjiyoödem gelişimine katkıda bulunabilen ilaçlar arasında yer almaktadır. Bu süreçler, KÜ şiddetlenmesine ve AÖ gelişimine katkıda bulunabilir.(90)

Ek olarak antifungal ilaçlar ,antibiyotikler, antidepresanlar, oral doğum kontrol hapları, radyokontrast maddeler ve aşılar bazı kişilerde ürtiker gelişimine yol açabilir.(86,87)

KÜ'de besin alerjisinin görülme sıklığı %1,1 ile %12 arasında değişmektedir. (84,91) Besinlerin alerjen olarak rolünü belirlenmesinde, oral besin provokasyon test sonuçlarının değerlendirilmesindeki güçlükler nedeniyle zorlayıcı olmaktadır.(84,92) Akut ürtiker vakalarında gıdalarla ilişkisi kesin bir şekilde ortaya konulmuş olsa da, kronik ürtiker vakalarında bu bağlantı hala tartışmalıdır. Çocuklarda süt, soya, yumurta ,fıstık ve buğday, ilerleyen çocukluk döneminde ise kabuklu deniz ürünleri, balık ve fındık en sık sorumlu tutulan besinler arasında yer almaktadır. Çocuklarda ve yetişkinlerde gıda geliştiği düşünülen kronik spontan ürtiker (KSÜ) vakalarının büyük kısmının psödoalerjik reaksiyonlar olduğu düşünülmektedir. Bu tür reaksiyonların ortaya çıkması için önceden maruziyet şart değildir; genetik olarak yatkın bireylerde ilk maruziyetle gelişebilir. Psödoalerjik reaksiyonlar, hem doğal besin içeriklerine hem besin katkı maddelerine karşı meydanagelebilir.(93) Besin alerjisi, kronik ürtikerin nadir nedenlerinden biridir ve diyet kısıtlamalarının yapılmaması önerilmektedir.(94)

Kronik spontan ürtikerde (KSÜ), enfeksiyonlar hastalığın temel nedeni olarak değil, daha çok tetikleyici ve alevlendirici faktörler olarak değerlendirilmektedir. Kronik ürtikerle ilişkili olabilecek öne çıkan patojenler arasında Helicobacter pylori (H. pylori), Streptococcus sp, Staphylococcus sp, Yersinia sp, Giardia lamblia, Blastocystis hominis, Anisakis simplex, Entamoeba sp, Hepatit C, Cytomegalovirus ve Epstein-Barr virüsü bulunmaktadır .(95,96) *H. pylori*, etiyolojik açıdan en fazla araştırılan ajanlardan biridir. Yayınlarda *H. pylori*'nin KÜ etiyolojisindeki rolü ele alınmıştır.(97) *H. pylori*'nin KÜ oluşumu için bir risk faktörü olduğu ve gastrik mukozadaki inflamasyonun ürtiker şiddeti ile doğru orantılı oluşu gösterilmiştir. (98)*H.*pylori tedavisi almış olan, H. pylori-pozitif saptanan kronik ürtiker hastalarının %80'inde ürtikeryal semptomlarda büyük oranda gerileme

gözlemlenmiştir.Fakat *H. pylori* eradikasyonu verilen hastalarda ürtiker remisyonuna ait kanıtların zayıf ve çelişkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. Bundan dolayı KÜ hastalarında *H. pylori* eradikasyonunun rutin olarak önerilmesinde görüş birliği sağlanmamıştır.(99) Paraziter enfeksiyonlar, fungal, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar da KÜ ataklarının ortaya çıkmasını sağlayabilmektedir.(95,96)

Stres, deri hastalıklarının ortaya çıkmasını veya mevcut semptomların şiddetlenmesini neden olabilir. KÜ hastaları, fiziksel ya da psikolojik stres yaşadıkları dönemlerde belirtilerinin daha yoğun hale geldiğini ifade etmektedir.(100,101)

Ev tozu akarları,maya sporları ,polenler , dental implantlar, ortopedik protezler ve diş dolguları KSÜ gelişiminde uyarıcı veya şiddetlendirici etmenler olarak değerlendirilmektedir. (102–104)Çalışkaner (104)ve arkadaşları, kronik ürtiker tanılı hastalarda ev tozu akarı vb. gibi bazı aeroallejenlere duyarlılığın sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu belirtilmiştir. Fakat, bu verinin klinik değeri kesin olarak belirlenememiştir.

Malignitelerin ürtiker gelişimindeki etkisi kesin olarak ortaya konulamamıştır. bulunmaktadır. KÜ'de, özellikle non-Hodgkin lenfoma başta gelmek üzere hematolojik maligniteler ile beyin, retroperiton, testis, over, kolon, akciğer ve tiroid kanseri vulva ve renal kökenli tümörlerde artmış risk bildirilmiştir. (105,106)Fakat KÜ'de malignite riskinde artış olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.(107)Kılavuzlar, hastaların öykü ve fizik muayene bulgularında malignite lehine belirgin anormallikler saptanmadıkça, KÜ'li hastalarda rutin malignite taramasını önermemektedir.(108)

KSÜ hastalarında, otoimmün tiroid hastalıkları başta olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıkların görülme sıklığı, genel popülasyona kıyasla daha yüksek bulunmuştur.(62,63)

Kronik inflamatuvar durumlar, ürtiker gelişimine katkıda bulunabilir. Reflü özafajit, gastrit, kolanjit, kolesistit ve bağ dokusu hastalıkları, non-enfeksiyöz inflamatuvar hastalıklar arasında yer alan ürtikere neden olabilen hastalıklar olarak gösterilebilir.(109)

Kronik ürtiker hastalarında altta yer alan etiyolojinin nadir olarak belirlenebilmesiyle güncel kılavuzlar kısıtlı tetkik yapılmasını tavsiye etmektedir. Dirençli ve uzun süreli hastalık saptanması halinde, detaylı anamnez alınması ve fizik muayene bulgularına dayanarak ileri tetkik önerilmektedir.(108) Anamnezde hastalığın süresi, lezyonların büyüklüğü ,dağılımı, şekli devam süresi AÖ eşlik edip etmemesi,fiziksel uyaran varlığı ,ilaçlarla ve gıda ile ilintisi seyahat öyküsü ,stresle bağlantısı gastrointestinal sorun varlığı,kullanılmış ve kullanılmakta olan tedaviler gibi birçok durum değerlendirilmelidir.(108) KÜ hastalarına tanısı konulurken rutin olarak hemogram, CRP ve ESR değerlendirilmesi önerilmektedir. Hasta anamnezine ve muayenesine göre şüpheli ilaç kullanımı görülerse bu ilaçların kesilmesi, *H. pylori* gibi kronik inflamasyon varlığının araştırılması, otoantikorlar saptanabilmesi OSDT uygulanması, indüklenebilir ürtiker açısından provokasyon testlerinin uygulanması,tiroid hormonları ve otoantikorlar seviyelerinin belirlenmesi üç haftalık psödoallerjensiz diyet düzenlenmesi ve lezyonel deri biyopsi ile hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir.(108)

2.6. SINIFLAMA

Akut ürtiker, altı haftadan kısa süren anjiyoödem eşlikli veya izole olarak ortaya çıkmaktadır. Toplumda yaşam boyu prevalansı %15 ila %20 arasında bildirilmektedir.(86)Ataklar genellikle 2-3 haftada kaybolmaktadır.(108)

Kronik ürtiker, altı haftadan uzun süreli ürtiker ve/veya AÖ varlığı olarak tanımlanır. Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) ve Kronik İndüklenebilir Ürtiker (KİÜ) olmak üzere iki alt grubu bulunmaktadır. KSÜ hastalarının %54'ünde etiyolojik etken saptanamamaktadır; literatüre göre ürtiker hastalarının %75,0–76,8'i KSÜ hastalarından, %23,2'si ise KİÜ hastalarından oluşmaktadır.(84,110)

KSÜ, bilinen veya bilinmeyen etkenlere bağlı, en az 6 hafta süren ve kendiliğinden ortaya çıkan ürtiker ve/veya AÖ şeklinde tanımlanır.(111) Kadınlarda görülme sıklığı , erkeklere kıyasla iki kat daha fazladır. (86) 2-4. dekatlarda daha sık görülmekte olup, hastalığın ortalama süresi 2 ila 5 yıl arasında değişmektedir.(7)

KİÜ, belirlenebilir bir uyaran etkisiyle ortaya çıkan ürtiker lezyonları, bu ürtiker tipini tanımlamaktadır. Etiyolojik faktörlere göre, ürtiker alt tipleri; semptomatik dermografizm, solar ürtiker, akuajenik ürtiker, temas ürtikeri, soğuk ürtikeri, sıcak

ürtikeri, geç basınç ürtikeri, kolinerjik ürtiker, vibratuar AÖ ve akuajenik ürtiker şeklinde sınıflandırılır. Tanıda provokatif testlerin uygulanması büyük önem taşır. KİÜ tanısında uygulanabilecek deri testleri, 2016 Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu ile EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV konsensus önergelerinde yer verilmiştir.(86,112,113)

Semptomatik dermografizm ise dermografik ürtiker şeklinde de adlandırılır ve indüklenebilir ürtikerler arasında en yaygın formdur .KİÜ hastalarının %50 ye yakınını oluşturur. (114)Cilt sert bir şekilde kaşındığında veya basınç uygulandığında kısa sürede ürtiker reaksiyonunun geliştiği görülür.icar(19)

Gecikmiş basınç ürtikeri, deriye uygulanan basıncın ardından yaklaşık 30 dakika ila 12 saat içerisinde ortaya çıkar ve 72 saate kadar süren kaşıntı, ağrı, eritem ile bölgesel şişlik izlenmektedir.(113)

Soğuk ürtikeri, soğuk maruziyeti sonrası ürtiker ve/veya AÖ ortaya çıkması ile tanımlanır.(114)

Sıcak ürtikeri, sıcak teması sonrasında lokalize ürtiker lezyonlarının gelişmesiyle kendini gösteren nadir bir indüklenebilir ürtiker tipidir.(113) Bugüne kadar bildirilen olgu sayısı 100'ün altındadır.(114)

Solar ürtikeri, güneş ışığına doğrudan maruz kalındıktan sonra genellikle 5-15 dakika içerisinde ortaya çıkan ve 24 saatten kısa sürede kaybolan ürtikeryal lezyonlarla seyreden nadir bir KİÜ formudur.(115)

Vibratuar anjioödem, cilde vibrasyon(titreşim) uyarısı verildikten yaklaşık olarak 10 dakika sonra gelişen kaşıntı ve ödem ile karakterize bir tablodur. Nadir rastlanır ve genellikle ürtiker izlenmez.(86,114)

Akuajenik ürtiker, ısıya bağlı olmaksızın doğrudan su teması sonrasında oluşan 1-3 mm boyutundaki ürtikeryal döküntülerin görülmesiyle tanımlanır.(116)

Kolinerjik ürtiker, vücut ısısındaki artışın (örneğin egzersiz veya sıcak banyo) ürünüdür. Ayrıca, emosyonel stres, acılı ve baharatlı gıdalar da bu durumu indükleyebilir.(116)

Kontakt ürtiker, cilde veya mukozaya temas eden maddelerin etkisiyle gelişen ürtiker biçimidir. Sıklığı net olarak belirlenmemiştir. Özellikle lateks, gıdalar, ilaçlar, katkı maddeleri ve kozmetik ürünler aracılığıyla immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir.(112)

2.7. KLİNİK

Ürtiker, aniden ortaya çıkarak 24 saat içerisinde iz bırakmadan kendiliğinden kaybolan, merkezi çevresine göre daha soluk ve keskin sınırlarla belirginleşen eritemli, ödemli papül ve plaklarlar şeklinde ortaya çıkar. Ürtiker plaklar, çeşitlilik göstererek yuvarlak, oval veya serpantin benzeri (yılan şeklinde) formlarda kendini gösterebilir. Lezyonlar, yoğun kaşıntı ile kendini gösterir; özellikle geceleri artan semptomlar, hastaların uyku düzenini bozmakta ve günlük aktivitelerini ciddi şekilde kısıtlayarak yaşam kalitelerinde belirgin bir azalmaya neden olmaktadır. Ürtiker plakları, vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir; örneğin yüz, kollar, bacaklar veya sırt vb. Plakların vücudun farklı bölgelerinde görülmesi, ürtikerin sistemik bir reaksiyona işaret ettiğini gösterir. Böylece, ürtikerin dağılımı ve şiddeti hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir

Ürtikere, vakaların yaklaşık %50'sinde AÖ görülebilmektedir. AÖ, genellikle asimetrik dağılımlı olup, dudak, yanak, periorbital bölge, ekstremiteler ve genital alanları etkileyen, epizodik subkutan ve submukozal ödemle seyreden bir durumdur. Dakikalar ya da saatler içinde hızla ortaya çıkar; başlangıçtaki şiddetine bağlı olarak bir ila üç gün arasında kademeli olarak düzelir. AÖ izlenen bölgede genellikle kaşıntı yerine ağrı, uyuşukluk veya karıncalanma görülmektedir.(2)

2.9. TANI VE AYIRICI TANI

Ürtiker, klinik bulgularla net bir şekilde tanımlanabilen bir hastalıktır. Anamnez sırasında; semptomların süresi, atakların sıklığı, lezyonların şekli ve dağılımı, kalış süreleri, eşlik eden sistemik belirtiler, aile öyküsü, önceki tedavi deneyimleri ve yan etkileri ile tetikleyici faktörler titizlikle detaylanmalıdır. Altı haftadan uzun süreli KÜ vakalarında KSÜ ile KİÜ ayrımının yapılması gerekmektedir.(117)

Çeşitli kutanöz ve sistemik hastalıklarda ortaya çıkan ürtiker benzeri lezyonlar, ayırıcı tanıya dahil edilmelidir. Ürtikerin ayırıcı tanısında bulunan kutanöz-sistemik hastalıklar ve sendromlar Tablo -2 de gösterilmiştir.(118,119)

Tablo 2- Ürtikerin ayırıcı tanısında yer alan kutanöz-sistemik hastalıklar ve sendromlar(118,119)

Kutanöz Hastalıklar	Sistemik Hastalık ve Sendromlar

• Ürtikeryal dermatit
• Haşere vaksesi reaksiyonları
• Ürtikeryal ilaç reaksiyonları
• Kontakt dermatit
• Otoimmun büllöz hastalıklar
  ○ Büllöz pemfigoid
  ○ Gestasyonel pemfigoid
  ○ Lineer IgA dermatozu
  ○ Edinsel epidermolizis bülloza
  ○ Dermatitis herpetiformis
• Gebeliğin ürtikaryal papül ve plakları
• Kutanöz mastositoz
• Otoimmün progesteron/östrojen dermatiti
• Wells sendromu
• İntersitisiyel granülomatöz dermatit
• Ürtiker benzeri foliküler müsinoz Nötrofilik ekrin hidradenit
	• Vaskülitler ve immünolojik hastalıklar
	  ○ Ürtikeryal vaskülit
	  ○ Sistemik lupus eritematozus
	  ○ Sjögren sendromu
	  ○ Dermatomyozit
	  ○ Miks konnektif bağ doku hastalıkları
	  ○ Juvenil romatoid artrit
	  ○ Churg-Strauss hastalığı
	  ○ Wegener granülomatozu
	  ○ Poliarteritis nodoza
	  ○ Nötrofilik ürtikeryal dermatoz
	• Hematolojik hastalıklar
	  ○ Waldenström makroglobulinemisi
	  ○ Schnitzler sendromu
	  ○ Kriyoglobulinemi
	  ○ Hipereozinofilik sendromlar
	  ○ Gleich sendromu
	  ○ Polisitemia vera
	• Otoinflamatuvar sendromlar
	  ○ Herediter periyodik ateş sendromları
	  ○ Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS)

2.9. KRONİK ÜRTİKERDE HASTALIK ŞİDDETİ

2.9.1. Ürtiker Aktivite Skoru

KÜ'de hastalık şiddetinin gösterilmesi, tedavi etkinliğinin belirlenmesi ve hasta takibi için en çok tercih edilen skorlama yöntemi Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) sistemidir.

Bu skorlamada, son 7 günde gözlemlenen plak sayısı ve kaşıntı yoğunluğu esas alınarak 0-42 arasında bir puan elde edilmektedir. ÜAS7'ye göre KSÜ şiddeti; 0: tam yanıt, 1-6: iyi kontrollü, 7-15: hafif ürtiker, 16-27: orta şiddetli ürtiker ve 28-42: şiddetli ürtiker şeklinde beş kategoriye ayrılır(120).Tablo 3 te ÜAS7 skorlamasına yer verilmiştir.

Tablo 3 :Ürtiker Aktivite Skoru (120)

SKOR	KABARIKLIK	KAŞINTI
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20/ 24 saatte)	Hafif (var ama rahatsız etmiyor)
2	Orta (20-50/ 24 saatte)	Orta (rahatsızlık veriyor ancak günlük aktiviteleri veya uykuyu etkilemiyor)
3	Şiddetli (>50/ 24 saatte veya geniş birleşmiş plaklar)	Şiddetli (normal günlük aktivite veya uykuyu bozacak kadar şiddetli kaşıntı)

2.9.2. Ürtiker Kontrol Testi

Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT), şiddetli (günlük aktiviteleri veya uykuyu bozacak kadar yoğun) kaşıntıdaki durumlarda, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, hastaların teste daha iyi uyum sağlaması, tüm kronik ürtiker tiplerine uygulanabilirliği ve anjioödemin de değerlendirilmesi gibi avantajları nedeniyle ÜAS yerine pratikte daha sık tercih edilmektedir. ÜKT, 5 seçenek içeren 4 sorudan oluşur; her soru 0'dan 4'e kadar puanlanır. (Tablo-4)Toplam skor 0 ile 16 arasında değişir. Toplam skora göre, 12 ve üzeri skor tedavinin yeterli olduğunu, 12'nin altındaki skor ise tedavinin yeterli olmadığını ve yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ön plana çıkarır.(86)

Tablo 4-Ürtiker Kontrol Testi (121)

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

2.10. TEDAVİ

Ürtiker tedavisinin temelinde, ürtikere yol açan etmenlerin belirlenmesi bu etmenlerin ortadan kaldırılması ve yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkilemekte olan klinik semptomların kontrolü yer alır. AÜ'de tetikleyici ajan

genellikle tespit edilemezken, KÜ'de hem tetikleyicinin belirlenmesi hem de saptanan nedenin ortadan kaldırılması güçlük arz etmektedir. Ürtikeri tetikleyebilecek fiziksel etkenler, belirli ilaçlar (ACE inhibitörleri, aspirin, NSAİİ), gıdalar, yorgunluk, dar giysiler, sıcak ortamlar ve stres gibi faktörlerden kaçınılması tüm ürtiker hastalarına önerilir. KÜ'de, hastalığı tetikleyen etkenlerden uzak durmak, mast hücre degranülasyonunu önlemek ve salınan mediyatörlerin hedef dokulardaki etkisini azaltmak temel prensipler arasındadır.(122,123)

Güncel EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2022 kılavuzuna göre, tedaviye ikinci kuşak H1-antihistaminikler ile başlanmalıdır. Standart dozda yaklaşık 2-4 hafta kullanılmasına rağmen yeterli yanıt alınamazsa, antihistaminik dozu dört katına çıkarılmalıdır. Antihistaminikler, semptom fark etmeksizin her gün düzenli kullanılmalı, yüksek doz tedaviye rağmen yanıt alınamazsa, omalizumab ek basamak tedavi olarak uygulanır. Omalizumab yanıt alınmıyorsa, doz artırılmalı ya da tedavi uygulanma sıklığı arttırılmalıdır. Yeterli yanıt sağlanamazsa mevcut tedaviye siklosporin eklenmesi önerilir. Atak dönemlerinde sistemik steroidler en fazla 10 gün süreyle kullanılmalıdır. Tedavi, belirli bir süre ile sınırlandırılmadan, semptomplar tamamen ortadan kalkıncaya kadar devam ettirilmelidir.(124)

2.10.1. Antihistaminikler

Semptomatik tedavide temel amaç, mast hücre mediyatörlerinin hedef dokularda oluşturduğu etkiyi azaltmaktır. Ürtikerin birçok semptomu, sinir ve endotel hücrelerinde bulunan H1 reseptörleri aracılığıyla gelişmektedir. Bu nedenle, ürtiker tedavisinde başlıca ilaçlar olarak H1 reseptör blokörleri kullanılır. (86)Sedatif yan etkiler nedeniyle, KÜ rutin tedavisinde birinci kuşak H1 antihistaminiklerin kullanımı hasta tarafından zor tolere edildiğinden önerilmez. kinci kuşak H1 antihistaminikler, sadece antihistaminik etki sağlamakla kalmayıp, antiinflamatuvar özellikleriyle ürtiker gelişmesine neden olan diğer sitokinleri de baskılar.(125) Kü tedavisinde birince basamak ve temel ajanlar, az sedasyon, uzun yarılanma süresi ve antiinflamatuvar etki gösteren 2. kuşak H1-antihistaminiklerdir (ör. ebastin, bilastin, loratadin, setirizin, desloratadin, rupatadin, levosetirizin,). Güncel kılavuzlara göre, ikinci kuşak H1-antihistaminikler ilk etapta standart doz ile başlanmalıdır. Kontrollü yanıt sağlanamazsa, doz maksimum dört katına çıkarılabilir.(124)Bu yaklaşımda,

ilacın yalnızca kullanılması esastır. Ayrıca, tedavi stratejisinde, birkaç farklı antihistaminikin kombinasyonundan ziyade tek bir ilaç ile gerektiğinde doz arttırılarak devam edilmesi önerilmektedir.(5,86,124)

Güncel kılavuzlara göre, H2 antihistaminiklerin tedavi protokolünde yer almadığı kabul edilmektedir. H1 antihistaminiklerle kombine edildiklerinde, farmakolojik etkileri dolayısıyla H1 antihistaminiklerin serum düzeylerinde artışa yol açtıkları için yalnızca dirençli vakalarda tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilirler; ancak bu yaklaşımın kanıt düzeyi düşüktür.(126)

2.10.2. Lökotrienler

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA'lar), proinflamatuar mediyatörler arasında yer alan sisteinil lökotrienlerin etkisini bloke eder. Bu mediyatörlerin ürtiker patofizyolojisindeki rolü göz önüne alındığında, LTRA'lar yan etki profilleri düşük ve güvenli ilaçlar olarak öne çıkar. Standart antihistaminik tedaviden beklenen yanıt alınamadığında, özellikle dermografik, soğuk, solar ve geç basınç ürtiker alt tiplerindeki KÜ hastalarında ikinci kuşak antihistaminiklerle birlikte ek tedavi seçeneği olarak kullanılabilmektedir. Ancak güncel çalışmalar, LTRA'ların KSÜ tedavisinde sağladığı etkinliğin beklenen düzeyde olmadığını göstermektedir. Yetişkinlerde ürtiker tedavisi için önerilen LTRA dozları şu şekildedir: Montelukast için günlük 10 mg, zafirlukast için ise günde iki kez 20 mg.(127)

2.11.3. Omalizumab

Omalizumab, IgE'ye yönelik geliştirilen ve 149 kDa moleküler ağırlığa sahip rekombinant humanize monoklonal IgG antikordur. İlk olarak, IgE'nin patogenezdeki kritik rolünü hedefleyerek, alerjik solunum yolu enfeksiyonları ve orta-şiddetli kronik astım hastalarında kullanılmış, daha sonra alerjik astım tedavisinde uygulanmıştır. Yapılan çalışmalar, bu ilacın antihistaminiklere yanıt vermeyen KÜ hastalarında da etkili olduğunu ortaya koymuştur.Ve kronik ürtiker hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır.(128)

Ürtiker hastalarında omalizumabın semptomları iyileştirme mekanizması tam olarak aydınlatılama mıştır. Omalizumab dolaşımdaki serbest IgE moleküllerine bağlanarak bu düzeyin düşmesine neden olur. Serbest IgE miktarı, hedef hücrelerin yüzeyindeki

FcεRI reseptör ekspresyonunu belirlemede kritik bir rol oynamaktadır. Omalizumabın etkisiyle serbest IgE düzeyi azaldığında, mast hücreleri ve bazofillerde bulunan yüksek afiniteli FcεRI reseptörlerinin down regüle edilmesi sağlanır; bu da IgE moleküllerinin reseptörlere etkileşimini ve bağlanmasını engellemektedir. Böylece, mast hücreleri ve bazofiller stabilize edilerek degranülasyon önlenir. (128,129)

2.10.4. Omalizumab'ın etki mekanizması

Serbest IgE'ye bağlanarak dolaşımdaki IgE miktarını düşürür. Bu durum, mast hücre ve bazofillerin yüzeyinde yer alan FcεRI reseptörlerinin ekspresyonunu ve IgE'nin bu reseptörlere bağlanmasını azaltarak, ilgili hücrelerden mediatör salınımını engeller. Aynı zamanda, mevcut bazopeni ve eozinopeni tersine çevrilir, otoantijenlere karşı gelişen IgE otoantikorlarının düzeyi azalır ve IgG otoantikorlarının FcεRI ile IgE'ye yönelik aktivitesi düşer. Sonuç olarak, IgE bağlanmasının azalması hastalığa sebep olan mediatör salınımını azaltırken, koagülasyon kaskadının hastalık aktivitasyonu üstündeki etkisini azaltır.
şeklinde özetlenebilinir.

European Academy of Allergologya ve Klinik İmmünoloji (EAACI), Global Alerji ve Astım Avrupa Ağı (GA²LEN), Avrupa Dermatoloji Forumu (EDF) ve Dünya Alerji Örgütü (WAO) 2018 rehberi doğrultusunda, antihistaminik dozunun dört kat arttırılmasına karşın semptomların iki ila dört hafta içinde azalma göstermediği ya da artış gözlemlendiği vakalarda, üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak omalizumab eklenmesi önerilmektedir.(108) .28 günde bir 300 mg subkutan enjeksiyon şeklinde, 6 aylık bir tedavi süreci önerilmektedir. Tedavi esnasında ürtiker şiddetinde artış gözlemlenirse, kısa süreli sistemik steroid verilebilir. Altı aylık sürenin sonunda hastanın klinik durumu yeniden değerlendirilir; semptomlar devam ediyorsa tedavi devam ettirilir. Semptomların kontrol altına alınmasından sonra, omalizumab tedavisinin ne zaman ve nasıl sonlandırılacağına yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Enjeksiyon aralıkları, hasta tarafından tolere edildiği ölçüde her hafta uzatılarak en fazla 8 haftaya kadar açılır; ardından tedavinin sonlandırılması öngörülür . (86)Eğer 6 aylık tedavi süresi sonunda arzu edilen klinik yanıt sağlanamazsa, aylık toplam doz 450 mg veya 600 mg'a çıkarılır. Üç aylık

değerlendirme sonucunda, 600 mg omalizumab kullanımına rağmen yanıt alınmazsa, hasta omalizumab tedavisine dirençli kabul edilmektedir.

Omalizumab, ürtiker hastalarında güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaç olarak bilinir. Enjeksiyondan yaklaşık 6-8 gün sonra kanda en yüksek konsantrasyona ulaşır. İlaç, karaciğer yoluyla metabolize edilir; yarılanma ömrü yaklaşık 24 gündür ve gebelikte kullanım kategorisi B sınıfındadır. (130)Ancak, omalizumab tedavisi ürtikerde kesin bir iyileştirici seçenek sunmaz; tedavi kesildikten sonra hastalarda nüks gözlenebilir. Yüksek yanıt oranlarına rağmen, standart doz (1x300 mg/28 gün SC) omalizumab tedavisi uygulanan bazı hastalarda yeterli klinik iyileşme gözlenmemektedir. KSÜ'de omalizumab direncinin temel sebeplerini ve tedaviye yanıtı önceden tahmin edebilecek göstergeleri belirlemeye yönelik araştırmalar sürdürülmektedir.(131–135)

2.10.5. Siklosporin

Siklosporin, kalsinörin inhibitörü özelliğiyle T hücrelerinin aktivasyonunu engeller. Böylece, aktive olan T hücrelerinin ürettiği IL-2, IL-3, IL-4 ve TNF-α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı azalır; bu da ilacın belirgin antiinflamatuvar etkiler göstermesine yol açar. Ürtiker tedavisinde erişkin hastalarda siklosporin kullanımı için önerilen doz aralığı kilogram başına 2,5 ila 5 mg/gün olarak belirlenmiştir. Tedavi süresi genellikle 1 ila 3 ay arasında sürmektedir. İlacın yan etkileri arasında böbrek toksisitesi, nörolojik ve gastrointestinal semptomlar, hipertrikoz, gingival hiperplazi ve parestezi öne çıkmaktadır. Tedavi sürecinde hastaların kan basıncı, böbrek fonksiyonları, serum ilaç düzeyleri ve metabolik durumları yakından izlenmelidir. Klinik yanıt oranı %64 ile %95 arasında değerlendirilmektedir; hastaların yaklaşık %50'sinde ise tedavi sonrasında dokuz aya varan remisyon dönemleri gözlemlenebilmektedir.(126) Gebelik sınıflandırması açısından siklosporin, C kategorisinde yer almaktadır.(86)

2.10.6. Diğer Tedaviler

Sistemik steroidlerin, hem akut hem de kronik ürtikerde semptomların hızla kontrol altına alınabilmesi amacıyla, özellikle akut alevlenme dönemlerinde, 10 günü aşmamak üzere kullanılması önerilmektedir. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018

rehberine göre, siklosporin tedavisiyle semptomları gerilemeyen hastalarda alternatif tedavi seçeneklerinin denenmesi önerilmektedir. Alternatif yaklaşımlar olarak, intravenöz immunglobulin, metotreksat, plazmaferez, interferon,fototerapi, sülfasalazin ve diğer düşük kanıt düzeyine sahip tedavi yöntemleri yer almaktadır. Her ne kadar ilgili kanıt düzeyleri sınırlı olsa da, uygun hasta profili seçildiğinde bu tedavi seçenekleri önemli katkılar sağlayabilir.(136)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştımanın Tipi

Çalışmamız tek merkezli, non-randomize, kontrollü, gözlemsel ve retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Hastalar ve Verilerin Toplanması

Bu çalışmada İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Hastalıkları Kliniğine 1 Ocak 2021- 01 Haziran 2024 tarihleri arasında başvurmuş olan KSÜ tanısı almış, omalizumab tedavisi almış veya halen almakta olan ,omalizumab tedavisine iyi yanıt veren ve omalizumab tedavisine yanıt vermeyen hastalar dahil edildi.

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniklerinden takipli KSÜ tanılı hastalarının dosyalarının retrospektif olarak taranmasıyla veriler elde edildi.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların Kronik spontan ürtiker (KSÜ) tanısı, hastaların semptomlarının belirli bir tetikleyici olmaksızın ortaya çıkması, 24 saat içinde iz bırakmadan iyileşmesi ve 6 haftadan uzun süre devam etmesi gibi kriterlere dayanarak ayrıca ve eşlik eden sistemik hastalık semptomların olmaması ve ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların dışlanması ile konulmaktadır.

KSÜ hastalarının takibinde, yaş, boy, kilo, VKİ, hastalık süresi, eşlik eden hastalık varlığı, ÜKT ve UAS7 skoru gibi sosyodemografik ve klinik bilgilerin kayıt altına alındığı bir hasta takip formu bulunmaktadır. Rutin kontrollerde hemogram, Total IgE, CRP ve/veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri, kompleman C4 seviyeleri değerlendirilirken, otoimmün hastalıkların varlığını belirlemek amacıyla

ANA, Anti-Tiroid Peroksidaz (Anti-TPO) ve Anti-Tiroglobulin antikor (Anti-TG) gibi belirteçler de tetkik edilmektedir.

Tedaviye yanıtları belirlemek için 24. haftada ÜKT değeri değerlendirildi ve hastalar, standart doz omalizumab tedavisine yanıtlı ve yanıtsız olarak iki gruba ayrıldı. ÜKT, hastalığı yeterince kontrol altına alınamayan hastaları belirlemede yüksek doğruluk gösteren bir testtir**.** Eşik değer olarak belirlenen 12, hastalık kontrolü iyi olan hastalar ile kötü olanları ayırt etmek için kullanılmaktadır**.** Çalışmada**,** ÜKT skoru 12'nin altında olan hastalar omalizumab tedavisine yanıtsız olarak sınıflandırılırken**,** 12 ve üzerinde olan hastalar omalizumab tedavisine yanıtlı grup olarak belirlenmiştir**.**

Omalizumab yanıtsız ve yanıtlı hastalar arasında analiz edilen sosyodemografik, laboratuvar ve etiyolojik veriler; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, vücut kitle indeksi (VKİ), AÖ varlığı, atopi varlığı, total IgE yüksekliği, ESH yüksekliği, eşlik eden sistemik hastalık varlığı, otoimmünite varlığı , Anti-TPO ve Anti-TG antikor varlığı, C4 düzeyleri TİT özellikleri Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR), Eozinofil/Lenfosit oranı (ELR), AntiTPO/Total IgE oranı gibi değerlendirmeleri içermektedir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterlerini taşıyan bireyler çalışmaya alınmamıştır.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya, KSÜ tanısı almış, standart doz omalizumab tedavisi görmüş veya görmekte olan ve en az 24 hafta süreyle takip edilmiş 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir.

3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya, Akut ürtiker tanılı, 18 yaş altı bireyler**,** malignite tanısı veya şüphesi olan hastalar**,** gebeler ve emziren anneler dahil edilmemiştir.

3.5. Ölçekler

Çalışmada omalizumab tedavi etkinliği, Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) skoru kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.6. İstatistiklel 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 Mann Whitney U test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi Square test ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Çeşitli klinik değişkenlerin Omalizumab tedavisine yanıt üzerine Multivariate Cox regresyon analizi kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 5: Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Veriler (n=76)

Değişkenler	N	%
Yaş		
Mean±SD	44,13±13,60	
Median (min-max)	45,0 (18-74)	
Cinsiyet		
Kadın	50	65,8
Erkek	26	34,2
BMI		
Mean±SD	29,64±6,95	
Median (min-max)	27,0 (19,0-45,0)	
Ek hastalık		
Yok	24	40,7
Var	35	59,3
Ek alerjik hastalık		
Yok	30	63,8
Var	17	36,2
Ürtiker süresi (ay)		
Mean±SD	82,44±78,93	
Median (min-max)	60,0 (2-456)	

Eşlik eden uyarılabilir ürtiker		
Yok	30	83,3
Var	6	16,7
Anjiödem		
Yok	44	67,7
Var	21	32,3
Atopi		
Yok	24	51,1
Var	23	48,9
Otoimmünite		
Negatif	47	75,8
Pozitif	15	24,2
Omalizumab tedavi süresi (ay)		
Mean±SD	26,80±16,05	
Median (min-max)	24,0 (2-72)	
Omalizumab tedavisine yanıt		
Yanıtsız	33	43,4
Yanıtlı	43	56,6
ANA		
Negatif	53	89,8
Pozitif	6	10,2
TİT		
Negatif	41	66,1
Pozitif	21	33,9

Tablo 5'de görüldüğü gibi çalışmaya dahil edilen 76 hastanın yaş ortalaması 44,13±13,60 yıl, yaş medianı 45,0 (18-74) olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların %65,8'ini kadınlar, %34,2'sini ise erkekler oluşturmaktadır. Vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması 29,64±6,95 olup, median değeri 27,0 (19,0-45,0) olarak bulunmuştur. Hastaların %59,3'ünde en az bir ek hastalık mevcuttu. Ek alerjik hastalık varlığı %36,2 oranında saptanmıştır. Ortalama ürtiker süresi 82,44±78,93 ay, medianı ise 60,0 (2-456) ay olarak belirlenmiştir. Hastaların %16,7'sinde eşlik eden

uyarılabilir ürtiker tipi mevcuttu. Anjioödem, hastaların %32,3'ünde görülürken; atopik özellikler %48,9 oranında gözlendi. Otoimmünite varlığı %24,2 olarak belirlenmiş olup, hastaların çoğunluğunda otoimmünite saptanmamıştır. Omalizumab tedavi süresi ortalama 26,80±16,05 ay ve median 24,0 (2-72) ay olarak bulunmuştur. Omalizumab tedavisine yanıt oranı %56,6 olup, %43,4'ü yanıtsız olarak değerlendirilmiştir. ANA pozitifliği %10,2, TİT pozitifliği ise %33,9 oranında saptanmıştır.

Tablo 6: Laboratuvar parametrelerine ait veriler (N=76)

Değişken	Mean±SD	Median (Min–Max)
Nötrofil	5234,61±3136,77	4670 (1530–23000)
Eozinofil	164,87±128,38	150 (0–720)
Bazofil	26,58±21,39	20 (0–110)
Lenfosit	2322,89±721,54	2210 (1090–4210)
Monosit	561,18±189,22	545 (180–1260)
HgB (Hemoglobin)	13,46±1,53	13 (9–18)
WBC (Beyaz küre)	9751,05±13930,93	7725 (3770–126000)
PLT (Trombosit)	290407,89±71927,96	281000 (105000–471000)
Total IgE	424,00±421,33	269 (0–1772)
Sedimentasyon (ESH)	14,29±12,72	12 (2–84)
CRP	6,96±11,29	3,4 (0,1–72)
TSH	1,92±1,28	1,73 (0,01–5,4)
Anti-Tiroglobulin	183,72±734,28	14 (0,63–4000)
Anti-TPO	39,90±91,43	9 (8–423)
C4	0,34±0,53	0,25 (0,12–4,4)
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR)	2,44±1,88	2 (0,17–13)
Eozinofil/Lenfosit oranı (ELR)	0,09±0,12	0,059 (0–0,92)
Anti-TPO/Total IgE oranı	4,79±19,50	0,035 (0–96)

Tablo 6'da görüldüğü gibi çalışmaya dahil edilen 76 hastanın tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerine ait ortalama, medyan, standart sapma ve dağılım değerleri aşağıda sunulmuştur. Ortalama nötrofil düzeyi 5234,61±3136,77 hücre/µL iken, minimum 1530 ve maksimum 23000 hücre/µL arasında değişmekteydi. Eozinofil düzeyi ortalama 164,87±128,38 hücre/µL olup, bireyler arasında 0 ile 720 arasında değişmekteydi. Lenfosit düzeyinin ortalaması 2322,89±721,54 hücre/µL ve medyanı 2210 olarak bulundu. Monosit ortalaması 561,18±189,22 hücre/µL idi. Ortalama hemoglobin (HGB) düzeyi 13,46±1,53 g/dL olarak saptanırken, beyaz küre (WBC) sayısı ortalama 9751,05±13930,93 hücre/µL olarak hesaplandı. Trombosit (PLT) ortalaması 290407,89±71927,96 hücre/µL olarak bulunmuştur. Total IgE düzeyleri 64 hastada mevcut olup ortalama 424,00±421,33 IU/mL olarak ölçülmüştür. Sedimentasyon hızı ortalama 14,29±12,72 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) düzeyi ise 6,96±11,29 mg/L olarak saptandı. Tiroid hormonlarından TSH ortalaması 1,92±1,28 mIU/L idi. Anti-Tiroglobulin düzeyleri 58 hastada mevcut olup ortalama 183,72±734,28 IU/mL iken, Anti-TPO düzeyleri 70 hastada ölçülmüş ve ortalaması 39,90±91,43 IU/mL olarak bulunmuştur. C4 kompleman düzeyi ise ortalama 0,34±0,53 g/L idi. NLR ortalama 2,44±1,88, eozinofil/lenfosit oranı ortalama 0,09±0,12 olarak hesaplandı. Anti-TPO/Total IgE oranı ise 60 hastada değerlendirilebilmiş ve ortalama 4,79±19,50 olarak bulunmuştur. Değişkenler arasında en geniş dağılımın total IgE (min: 0 – max: 1772 IU/mL) ve anti-Tiroglobulin (min: 0,63 – max: 4000 IU/mL) düzeylerinde olduğu gözlendi.

Tablo 7: Sosyodemografik değişkenlerin omalizumab tedavisine yanıt grupları ile karşılaştırılması

Değişkenler	Omalizumab tedavisine yanıt		p
	Yanıtsız N=33	Yanıtlı N=43	
Yaş			
Mean±SD	43,25±16,18	45,88±9,16	0.332[a]
Median (min-max)	45,0 (18-71)	47,0 (29-61)	
Cinsiyet, n (%)			

Kadın	19 (57,6)	31 (72,1)	0.186[b]
Erkek	14 (42,4)	12 (27,9)	
BMI			
Mean±SD	29,81±6,20	29,50±7,74	0.863[a]
Median (min-max)	27,5 (23,0-41,0)	27,0 (19,0-45,0)	

a:Mann Whitney U test, b:Pearson Chi Square test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 7'de görüldüğü gibi yaş ortalaması yanıtlı grupta 45,88±9,16 yıl, yanıtsız grupta ise 43,25±16,18 yıl olup; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,332). Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde, yanıtsız grubun %57,6'sı kadın, %42,4'ü erkek iken; yanıtlı grubun %72,1'i kadın ve %27,9'u erkekti. Cinsiyet ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,186). Vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması yanıtsız grupta 29,81±6,20, yanıtlı grupta ise 29,50±7,74 olup; bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,863).

Tablo 8: Klinik özelliklerin omalizumab tedavisine yanıt grupları ile karşılaştırılması

Değişkenler	Omalizumab tedavisine yanıt		p
	Yanıtsız N=33	Yanıtlı N=43	
Ek hastalık, n (%)			
Yok	8 (33,3)	16 (45,7)	0.342
Var	16 (66,7)	19 (54,3)	
Ek alerjik, n (%)			
Yok	11 (68,8)	19 (61,3)	0.614
Var	5 (31,3)	12 (38,7)	
Anjiödem, n (%)			
Yok	15 (62,5)	29 (70,7)	0.493
Var	9 (37,5)	12 (29,3)	
Atopi, n (%)			

Yok	8 (66,7)	16 (45,7)	0.210
Var	4 (33,3)	19 (54,3)	
Otoimmünite, n (%)			
Yok	20 (66,7)	27 (84,4)	0.104
Var	10 (33,3)	5 (15,6)	

Pearson Chi Square test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 8'de görüldüğü gibi ek hastalık varlığı yanıtlı grupta %54,3, yanıtsız grupta ise %66,7 oranında saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,342). Ek alerjik hastalık varlığı da yanıtlı grupta %38,7, yanıtsız grupta %31,3 oranında olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,614). Anjioödem öyküsü yanıtsız grupta %37,5, yanıtlı grupta ise %29,3 oranında bulunmuş, ancak bu fark da istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır (p=0,493). Atopi varlığı, yanıtlı grubun %54,3'ünde, yanıtsız grubun ise %33,3'ünde gözlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,210). Otoimmünite varlığı, yanıtsız grupta %33,3, yanıtlı grupta %15,6 oranında saptanmış, ancak bu fark da anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (p=0,104).

Tablo 9: Ürtiker karakteristik özelliklerinin omalizumab tedavisine yanıt grupları ile karşılaştırılması

Değişkenler	Omalizumab tedavisine yanıt		p
	Yanıtsız N=33	Yanıtlı N=43	
Ürtiker süresi (ay)			
Mean±SD	93,75±87,13	73,76±71,86	0.019[a]
Median (min-max)	60,0 (24-456)	42,0 (2-240)	
Omalizumab tedavi süresi (ay)			
Mean±SD	35,90±16,15	19,81±12,08	<0.001[a]
Median (min-max)	36,0 (6-72)	24,0 (2-42)	
Eşlik eden uyarılabilir ürtiker			
Yok	4 (80)	26 (83,9)	0.622[a]
Var	1 (20)	5 (16,1)	

TİT, n (%)			
Negatif	20 (66,7)	21 (65,6)	0.931[c]
Pozitif	10 (33,3)	11 (34,4)	

a:Mann Whitney U test, b:Fisher's Exact test,c:Fisher's Exact test p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 9'da görüldüğü gibi ortalama ürtiker süresi yanıtsız grupta 93,75±87,13 ay, yanıtlı grupta ise 73,76±71,86 ay olarak hesaplanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,019). Omalizumab tedavi süresi yanıtlı hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0.001). Yanıtsız gruptaki hastaların %20'sinde, yanıtlı grupta ise %16,1'inde eşlik eden uyarılabilir ürtiker saptanmış; ancak gruplar arası fark anlamlı düzeyde bulunmamıştır (p=0,622). TİT pozitifliği açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (yanıtsız grup: %33,3; yanıtlı grup: %34,4; p=0,931).

Tablo 10: ANA pozitifliğinin omalizumab tedavisine yanıt grupları ile karşılaştırılması

Değişkenler	Omalizumab tedavisine yanıt		p
	Yanıtsız N=33	Yanıtlı N=43	
ANA, n (%)			
Negatif	24 (85,7)	29 (93,5)	0.409
Pozitif	4 (14,3)	2 (6,5)	

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

Tablo 10'da görüldüğü gibi ANA testi sonuçları açısından da gruplar benzer dağılım göstermiş; yanıtsız grubunda pozitif oran %14,3, yanıtlı grubunda %6,5 olarak belirlenmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,409).

Tablo 11: Laboratuvar parametrelerinin omalizumab tedavisine yanıt gruplarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Omalizumab tedavisine yanıt		p
	Yanıtsız N=33	Yanıtlı N=43	

Nötrofil			
Mean±SD	4276,67±1275,80	5969,77±3880,17	0.034
Median (min-max)	4120 (1530–7330)	4890 (2020–23000)	
Eozinofil			
Mean±SD	178,48±135,19	154,42±123,49	0.359
Median (min-max)	160 (0–720)	140 (0–540)	
Bazofil			
Mean±SD	27,27±21,83	26,05±21,28	0.786
Median (min-max)	30 (0–80)	20 (0–110)	
Lenfosit			
Mean±SD	2241,21±710,87	2385,58±731,70	0.384
Median (min-max)	2140 (1090–4210)	2280 (1220–3980)	
Monosit			
Mean±SD	525,15±178,29	588,84±194,72	0.165
Median (min-max)	500 (180–1010)	560 (240–1260)	
HgB (Hemoglobin)			
Mean±SD	13,39±1,77	13,52±1,33	0.373
Median (min-max)	13 (9–18)	14 (10–16,4)	
WBC (beyaz küre)			
Mean±SD	7122,73±1806,07	11768,14±18288,70	0.020
Median (min-max)	7390 (3770–10990)	8270 (4250–126000)	
PLT (Trombosit)			
Mean±SD	289121,21±70406,30	291395,35±73888,64	
Median (min-max)	284000 (139000–471000)	280000 (105000–469000)	0.967
Total IgE			
Mean±SD	420,83±436,51	467,57±415,45	0.048
Median (min-max)	258 (0–1682)	338 (0–1772,0)	
Sedimentasyon			
Mean±SD	13,67±15,48	14,78±10,10	0.176
Median (min-max)	10,0 (2,0–84,0)	12,0 (2,0–54,0)	
CRP			

Mean±SD	4,59±5,71	8,77±13,96	0.242
Median (min-max)	2,0 (0,1–25,0)	4,0 (0,3–72,0)	
TSH			
Mean±SD	1,83±0,84	1,98±1,54	0.491
Median (min-max)	2,0 (0,03–3,7)	1,4 (0,01–5,4)	
Anti-Tiroglobilin			
Mean±SD	203,97±767,40	166,07±716,46	0.690
Median (min-max)	14,0 (0,6–4000,0)	14,0 (9,0–4000,0)	
Anti-TPO			
Mean±SD	66,26±129,37	20,12±37,51	0.161
Median (min-max)	11,0 (8,0–423,0)	8,5 (8,0–217,0)	
C4			
Mean±SD	0,39±0,78	0,27±0,09	0.044
Median (min-max)	0,2 (0,1–4,4)	0,3 (0,1–0,4)	
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR)			
Mean±SD	2,05±0,76	2,72±2,37	0.626
Median (min-max)	2,1 (0,7–3,7)	1,9 (0,1–13,0)	
Eozinofil/Lenfosit oranı (ELR)			
Mean±SD	0,07±0,05	0,29±0,09	0.285
Median (min-max)	0,1 (0,0–0,2)	0,1 (0,0–0,9)	
ANTİ-TPO/Total IgE oranı			
Mean±SD	3,31±14,83	6,17±23,19	0.210
Median (min-max)	0,1 (0,0–80,0)	0,1 (0,0–96,0)	

Mann Whitney U test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 11'de görüldüğü gibi nötrofil sayısı yanıtlı grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (yanıtsız: 4276,67±1275,80; yanıtlı: 5969,77±3890,17; p=0,034). Benzer şekilde, toplam lökosit (WBC) değeri de yanıtlı grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (yanıtsız: 7122,73±1866,07; yanıtlı: 11768,14±1828,70; p=0,020). Diğer hematolojik parametreler arasında, trombosit (PLT), hemoglobin (HGB),

lenfosit, monosit, bazofil ve eozinofil sayılarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).Sedimentasyon, CRP, TSH, anti-tiroglobulin, anti-TPO, C4 ve NLR düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca eozinofil/lenfosit oranı ve anti-TPO/ Total IgE değerleri de iki grup arasında anlamlılık göstermemiştir (p=0,285 ve p=0,198 sırasıyla).

Tablo 12: Çeşitli değişkenlerin omalizumab tedavisine yanıt üzerine Multivariate Cox regresyon analizi

Değişkenler	OR (%95CI)	p
Cinsiyet		
Kadın	ref	0.856
Erkek	0.84 (0,14-4,97)	
Ürtiker süresi (ay)	0.99 (0,98-1,01)	0.198
Otoimmünite,		
Yok	ref	0.872
Var	0,81 (0,06-10,55)	
Nötrofil	1,00 (0,99-1,01)	0.692
Monosit	1,00 (0,99-1,01)	0.970
WBC (Beyaz küre)	1,00 (0,99-1,01)	0.824
Total IgE	1.20 (0,98-2,25)	0.086
Sedimentasyon	1,03 (0,98-1,07)	0.199
Anti-TPO	0,99 (0,98-1,06)	0.361
C4	0,36 (0,01-271,93)	0.768
Omalizumab tedavi süresi (ay)	0.90 (0,84-0,97)	0.055

-2 Log likelihood=10.849, R^2=0.210

Tablo 12'de görüldüğü gibi ürtiker süresi, nötrofil, WBC, C4, Total IgE ve omalizumab tedavi süresi değişkenleri univariate analizler sonucunda anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Cinsiyet, otoimmünite, monosit, WBC, sedimentasyon ve Anti-TPO değişkenleri ise p<0.200 kuralı dikkate alınarak çok değişkenli modele

dahil edilmiştir. Çok değişkenli Model sonuçlarına göre değişkenler omalizumab tedavi yanıt üzerine anlamlı bir etki göstermemiştir ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

KÜ'li hastalarda omalizumab tedavisine yanıtı öngörmede biyomarkerları değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda, çoklu regresyon analizinde anlamlı bulmasak da, omalizumab tedavisine iyi yanıt veren hasta popülasyonunda kanda WBC, nötrofil sayısı ve total IgE düzeyi anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ürtiker süresi, omalizumab tedavi süresi ve kompleman C4 seviyesi ise omalizumab tedavisine iyi yanıt vermeyen hasta grubunda daha yüksekti. KÜ'de standart dozda (300 mg/4 haftada bir) uygulanan omalizumab tedavisine iyi yanıt alınamaması durumunda omalizumab dozu artırılınca hastalar tedaviden fayda görebilmektedirler. Çalışmamızda standart dozda omalizumab tedavisine yanıtsız hasta popülasyonunda omalizumab tedavisinin uzun olması bu hastalarda doz artırımına gidildiğini desteklemektedir. Standart dozda H1 antihistaminik tedavisine yanıt vermeyen KSÜ hastalarında omalizumab, yapılan faz çalışmalarıyla etkinliği, güvenliği ve tolere edilebilirliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.(137–139) Omalizumab, 2014 yılında KSÜ tedavisinde kullanım onayı aldıktan sonra kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve etkinliği ile güvenilirliğine dair gerçek yaşam verileri ortaya konmuştur.(131,140,141)

KSÜ, genel popülasyonda %0,5 ila %1 oranında görülmekte olup en sık 20-40 yaş aralığındaki genç erişkinleri etkileyen bir hastalıktır ve kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla görülmektedir. (6, 49, 142-144). Çalışmamızda da epidemiyolojik verilerle oluşturulmuş güncel litaretürlere benzer olarak toplam 76 KSÜ tanılı hastanın %65,8'ini kadınlar, %34,2'sini ise erkekler oluşturmaktadır. Ghazanfar ve arkadaşlarının yaptığı farklı çalışmalarda(145,146), yaş ile omalizumab tedavisine alınan yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Aynı şekilde bazı diğer çalışmalarda da tedavi yanıtı ve yaş faktörü anlamlı bir ilişki bulunmadığını gösterilmektedir.(147–149) Çalışmamızda, tedavi yanıtı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup yaş ortalaması yanıtlı grupta 45,88±9,16 yıl, yanıtsız grupta ise 43,25±16,18 olup literatürle uyumludur. Birçok çalışmada

cinsiyet ile tedavi yanıtları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.(145,147) Buna karşın Ertaş ve ark yaptığı prospektif çalışmada omalizumab tedavisi yanıtsızlığın kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla olduğu bildirilmektedir. (131) Çalışmamızda, tedavi yanıtı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ), 18,5–24,9 aralığında sağlıklı, 25'in üzeri fazla kilolu, 30'un üzeri ise obez olarak sınıflandırılır. Literaturde obezitenin ile omalizumab tedavi direnci gelişmesine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(150–152)Bu durum kronik inflamatuar bir süreç olan obezitenin , bağışıklık toleransının azalmasına yol açarak alerjik ve immün temelli hastalıkların gelişme riskini arttırabilmesine bağlanmaktadır.(153,154) Uysal ve ark. (148) yapmış olduğu çalışmada VKI ile tedavi yanıtı arasında bağlantı saptanmamış olup benzer şekilde çalışmamızda VKI ile omalizumab tedavisine yanıt arasında ilişki saptanmamıştır.

KÜ, otoimmün, psikiyatrik ve atopik hastalıklarla ilişkili olup yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir tablodur. Ghazanfar ve ark(155) yaptığı bir çalısmada, mastositoz ve anafilaksi gibi mast hücre aracılı hastalıkların yanı sıra, atopik dermatit, depresyon, romatoid artrit, tiroidit, sistemik lupus eritematozus ve vitiligo gibi otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Fakat eşlik eden komorbiditeler ile tedavi yanıtları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yapılan bir diğer 132 hastayı kapsayan retrospektif çalışmada, hastaların %13,2'sinde atopi öyküsü bildirilmiş, ancak tedavi yanıtı ile ilişkisi gösterilememiştir.(156) Uysal ve arkadaşlarının(148) çalışmasında, komorbidite bulunması ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda da tedavi yanıtı ile eşlik eden ek hastalık ,eşlik eden ek alerjik hastalık ve atopi durumu arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Ghazanfar ve ark.(146) retrospektif çalışmasında, hastalık süresinin kısa olması ve geç başlangıç yaşının tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, hastalık süresinin ve başlangıç yaşının tedavi yanıtı üzerindeki etkisinin kesin olmadığını göstermektedir. Ghazanfar ve ark.(145) 117 hastalık prospektif çalışmasında, hastalık süresi ile

tedavi yanıtları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde, Asero ve ark. (147)ile Bulur ve ark. (156) çalışmaları da hastalık süresi ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki bildirmemiştir. Çalışmamızda hastalık süresi arttıkça ve tedavi yanıtında azalma saptanmış olup bu durum istatiksel anlamlıdır.

Çalışmamızda AÖ varlığı ile omalizumab tedavisine yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ertaş ve arkadaşlarının(131) yaptığı prospektif çalışmada, AÖ eşlik ettiği KSÜ hastalarında ilk 12 hafta içinde tedavi yanıtının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar, bu durumu yüksek hastalık aktivitesi ve otoreaktivite ile bağlantılı olduğunu öngörmüşlerdir. Aynı şekilde Ghazanfar ve ark. (157)yaptığı bir diğer çalısmada AÖ yokluğunun daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceğini gösterilmektedir.Başka literatürde AÖ varlığının omalizumab tedavisine daha düşük yanıt ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.(158) Öte yandan Bulur ve ark. (156)ve Asero ve ark. (147)yaptıkları çalışmalarda AÖ eşlikçiliğinin tedaviye alınan yanıtla ilişkisi saptanmamıştır. Omalizumab, AÖ eşlik etsin veya etmesin KÜ vakalarında etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

Bracken ve ark.(159) yaptığı çalışmada otoimmün hastalık belirteçleri üzerine yapılan daha ileri incelemelerde, KSÜ olan hastaların, kontrol grubuna kıyasla ANA pozitifliği açısından önemli ölçüde daha yüksek seviyelere sahip olduğu belirlenmiştir.Arunkajohnsak ve ark.(160) yaptığı 323 hastadan oluşan retrospektif çalışmada 100 hastada ANA pozitifliği görülmüş olup tüm tedavilerle remisyon karşılaştırılması yapıldığında ANA pozitif KSU li hastalar ile ANA negatif KSU anlamlı istatiksel ilişki saptanmamıştır Türk ve arkadaşlarının çalışmasında, ANA pozitifliği ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirilmemiş olup nüks görülen hastalarda ANA pozitifliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (161)Asero ve ark.(147) ile Bulur ve ark.(156) yapmış olduğu çalışmalarda ANA pozitifliği ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır.Çalışmamızda KSU tanılı hastalarımızın %10. 2 sinde ANA pozitifliği izlenmiş olup tedavi yanıtıyla ANA pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tiroid bezinin otoimmün hastalıkları, KÜ'li hastalarda en yaygın görülen otoimmün hastalıklardır. KÜ hastaların yaklaşık %5 ila 34'ünde antitiroid antikorları pozitif bulunurken, %5 ila 10'unda klinik veya biyokimyasal olarak doğrulanmış tiroid hastalığı mevcuttur. (133,162)Kandi ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada KSU li tiroid otoantikor pozitifliği (anti-TPO ve anti-TG) normal popülasyona kıyasla yüksek saptanmıştır. (163)Bazı çalışmalarda, KSÜ hastalarında tiroid otoantikorlarının varlığının, hastalık süresinin uzamasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. (66)Kessel ve ark. (164)çalışmasında, tiroid otoantikor pozitifliği ile KÜ şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kolkhir ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada Antitiroid antikor pozitifliği ile omalizumab tedavi yanıtsızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Aynı şekilde Akkuş ve ark. (165)yapmış olduğu çalışmada antitiroid antikor pozitifliği omalizumab tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, yanıt verenlere hastalara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Altrichter ve ark. (166)yaptığı çalışmada ise IGE-antiTPO pozitif saptanan hastalarda omalizumab tedavisine daha iyi yanıt bildirmişlerdir. Asero ve ark.(167) Türk ve ark.(161)Bulur ve ark. (156)ve Marzano ve ark.(168) yürütmüş olduğu çalışmalarda ise tiroid otoimmünitesi(tiroid otoantikor pozitifliği) ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. . Çalışmamızda eşlik eden anti TPO, anti TG otoantikor pozitifliği ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.Aynı zamanda çalışmamızda serum TSH düzeyi ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup Kim ve ark. çalışmasında da TSH düzeyi ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır.(169)

Magen ve ark. (134)çalışmasında omalizumab tedavisine yanıtlı ve yanıtsız hastalar karşılaştırıldığında lenfosit, eizonofil ,monosit ,bazofil ve platelet düzeylerinde anlamlı bir fark saptamamışlardır.Kim ve ark. (169)yapmış olduğu çalışmada yanıtlı grupta daha düşük eizonofil ve bazofil değerleri saptanması karşın fark istatiksel olarak anlamlı bulunmamış olup nötrofil sayısı da iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir.Fok ve ark.(170) çalışmasında yanıtsız grupta eizonofil ve bazofil sayısı anlamlı olarak düşük saptanmıştır.Benzer şekilde Arnau ve ark. (171)çalışmalarında da bazopeni ve eizonopeni düşük omalizumab yanıtıyla ilişkili saptanmıştır. Çalışmamızda nötrofil ve WBC sayısı yanıtlı grupta anlamlı derecede

yüksek bulunmuşken trombosit (PLT), hemoglobin (HGB), lenfosit, monosit, bazofil ve eozinofil sayılarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. WBC ve nötrofil sayısının omalizumab tedavisine iyi yanıt veren hasta grubunda yüksek olması, bu hastalarda ürtiker etyolojisine neden olabilecek bir enfeksiyon varlığını düşündürebilir ve bu enfeksiyonun düzeltilmesi sonucunda ürtiker kontrolünün artarak ürtikerli hastaların omalizumab tedavisine daha iyi yanıt vermesiyle ilişkili olabilir.

NLR, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Bu oranlar, inflamatuvar hastalıklar için uygun, ucuz, kolay erişilebilir ve güvenilir parametreler olarak değerlendirilmiştir.Yapılan birçok çalışmada NLR değerinin KÜ'li hastalarda anlamlı düzeyde yüksek saptandığı belirtilmiştir.(172–175) Bracnicka ve ark. (176)yapmış olduğu çalışmada nötrofil/lenfosit ve ELR değerlerinin omalizumab tedavisi etkinliğini tahmin etmede fayda sağlamadığını saptamışlardır.Çelik ve ark. (177)yapmış olduğu bir çalışmada eozinofil/bazofil oranı (EBO) değerlendirilmiş olup EBO yükseliği saptanan KSÜ'li hastalarda daha uzun süre omalizumab tedavisine gereksinim duyulacağını öngören bir biyobelirteç olabileceği belirtmişlerdir. Literatürde KÜ'de omalizumab tedavi yanıtı ile NLR oranıyla ilgili yeterli çalışmaya rastlanmamakla birlikte Çalışmamızda NLR değerinde anlamlı yükseklik saptanmamış olup tedavi yanıtıyla NLR değeri arasında anlamlı bir ilişki de görülmemiştir. Aynı zamanda ELR da değerlendirilmiş olup tedavi yanıtıyla ilişkisi saptanmamıştır.

Orta veya şiddetli astım hastalığının tedavisinde omalizumab dozunun serum IgE seviyeleri ile ilişkili olması, benzer bir durumun ürtiker tedavisinde de geçerli olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir.(178) Omalizumab tedavisine yanıtı öngörmede öne çıkan bir diğer faktör, başlangıç total IgE düzeyidir.(131)Salman ve ark. (179) , Fok ve ark. (170) ,Ertaş ve ark .(131)yapmış olduğu çalışmalarda düşük IgE değeri olan hastaların omalizumab tedavisine yanıt vermeme olasılığının daha fazla olduğu saptanmıştır .Aynı şekilde Marzano ve ark.(135) Weller ve ark.(180) Akkuş ve ark. (165)Cugno ve ark. (181) yapmış oldukları çalışmalarda yüksek total IgE seviyelerinin omalizumab tedavisine olumlu yanıt ile bağlantılı olduğu

belirtilmektedir.Çalışmamızda da omalizumab tedavisine yanıtlı grubun total IgE değerleri yanıtsız gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Serum IgE seviyeleriyle tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanamayan bazı çalışmalar da mevcuttur.(145,156,182,183)

Akça ve ark. yapmış olduğu çalışmada ESR'yi kronik spontan ürtiker tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptamışlardır. ESR'nin omalizumab tedavi yanıtını öngörmedeki faydası üzerine literatürde çok çalışma görülememekle birlikte Kim ve ark.(169) ile Fok ve ark. (170)yaptığı çalışmalarda sedimentasyon ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.Çalışmamızda da sedimentasyon ile omalizamub tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptamadık.

İnflamatuar tablolarda ön plana çıkan CRP düzeylerinin kronik ürtiker hastalık aktivitesiyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir.(71) Magen ve ark.(150) ile Fok ve ark. (170)yapmış olduğu çalışmalarda omalizumab tedavisine yanıt alınamayan hastaların CRP değerlerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.Tedavi yanıtıyla CRP değeri arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur. (147,184) Çalışmamızda da tedavi yanıtıyla CRP değeri arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Kompleman sistemi mast hücre aktivasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte C4 düzeylerinin yalnızca çok şiddetli kronik spontan ürtiker (KSÜ) hastalarında yüksek olduğu, orta ve hafif şiddetli KSÜ vakalarında ise normal seviyelerde seyrettiği bildirilmiştir.(68,185) Yapılan birkaç çalışmada(169,170) C4 düzeyi ile tedavi yanıtı arasında anlamlı fark saptanmamış olup çalışmamızda da serum C4 düzeyi omalizumab tedavisine iyi yanıt vermeyen hasta popülasyonunda yüksekti.

Son yayınlanan bazı çalışmalara göre, düşük total IgE, yüksek anti-TPO/total IgE oranı omalizumaba sıklıkla dirençli olan Tip IIb otoimmün KSÜ tedavi yanıtını öngörmede iyi biyomarkerlar olarak kabul edilmektedir.Keskinkaya ve ark.(186) yapmış olduğu çalışmada anti-TPO/toplam IgE oranı, erken ve geç yanıtı öngörmede

değerli bir parametre olarak görünmektedir.Branicka ve ark. (176)çalışmasında omalizumab tedavisiyle anti-TPO/toplam IgE oranında azalma olduğu saptanmıştır. Bras ve ark.(187) yapmuş olduğu çalışmada yüksek anti-TPO/total IgE oranı, KSÜ hastalarında omalizumab tedavisine daha zayıf yanıt için iyi bir biyomarker olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda anti-TPO/toplam IgE oranı ile tedavi yanıtı arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlıkları vardı. Birincisi, retrospektif tasarımı ve sınırlı hasta sayısı, belirli kısıtlılıklar oluşturmuştur. Ayrıca çalışmanın tek merkezli olması da çalışmanın diğer bir kısıtlamasıydı.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, kan WBC, nötrofil, kompleman C4, total IgE düzeyi ve ürtiker süresi omalizumab tedavisine yanıtı örgörmede bize yol gösterebilecek belirleyici faktörler olabilir. Bulgularımızın doğrulanmak adına ve KSÜ'de omalizumab tedavi yanıtını öngörmede klinik ve patofizyolojik özelliklerinin daha iyi tanımlanabilmesi için daha geniş hasta gruplarını içeren prospektif çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2018 Sep 12 [cited 2025 Mar 29];14(Suppl 2):59. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6157046/

2. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye ürtiker tani ve tedavi kilavuzu-2016. Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi. 2016;50(3):82–98.

3. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2014 Feb [cited 2025 Mar 29];34(1):33–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262688/

4. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2006 [cited 2025 Mar 29];30(1):3–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461989/

5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of

urticaria. Allergy [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Mar 29];73(7):1393–414. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336054/

6. Maurer M, Zuberbier T, Metz M. The Classification, Pathogenesis, Diagnostic Workup, and Management of Urticaria: An Update. Handb Exp Pharmacol [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 29];268:117–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247278/

7. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Mar 29];6(4):1097–106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033911/

8. Wedi B. Urticaria. J Dtsch Dermatol Ges [Internet]. 2008 [cited 2025 Mar 29];6(4):306–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18377563/

9. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2002 May 1 [cited 2025 Apr 14];46(5):645–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12004303/

10. CHAMPION RH. Urticaria: then and now. British Journal of Dermatology [Internet]. 1988 Oct 1 [cited 2025 Apr 14];119(4):427–36. Available from: https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1988.tb03246.x

11. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA^{2}LEN task force report. Allergy [Internet]. 2011 Mar [cited 2025 Apr 15];66(3):317–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083565/

12. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. Pediatr Dermatol [Internet]. 2004 Mar [cited 2025 Apr 15];21(2):102–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078346/

13. Epidemiology of urticaria in Spain - PubMed [Internet]. [cited 2025 Apr 15]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15552715/

14. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2002 Oct [cited 2025 Apr 15];23(2):147–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12221861/

15. Wilcock A, Bahri R, Bulfone-Paus S, Arkwright PD. Mast cell disorders: From infancy to maturity. Allergy [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Apr 15];74(1):53–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390314/

16. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2002 Oct [cited 2025 Apr 16];23(2):147–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12221861/

17. Balbino B, Conde E, Marichal T, Starkl P, Reber LL. Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases. Pharmacol Ther [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Apr 15];191:50–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909239/

18. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2002 Oct [cited 2025 Apr 16];23(2):147–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12221861/

19. Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. Urticaria and angioedema. Urticaria and Angioedema. Springer Berlin Heidelberg; 2010. 1–158 p.

20. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. Allergy [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 18];69(6):683–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24673528/

21. Li L, Liu R, Peng C, Chen X, Li J. Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines. Exp Dermatol [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Apr 18];31(7):993–1004. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35538735/

22. Greaves MW. Future modalities. Arch Dermatol Res [Internet]. 1992 Jan [cited 2025 Apr 18];284 Suppl 1(1 Supplement). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1285655/

23. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1991 [cited 2025 Apr 18];25(1 Pt 2):190–204. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1869692/

24. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, MacChia D, et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. Clin Immunol [Internet]. 2005 [cited 2025 Apr 18];114(3):284–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15721839/

25. Greaves MW. Chronic urticaria. N Engl J Med [Internet]. 1995 Jun 29 [cited 2025 Apr 18];332(26):1767–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7760895/

26. Vonakis BM, Sora R, Langdon JM, Casolaro V, MacDonald SM. Inhibition of Cytokine Gene Transcription by the Human Recombinant Histamine-Releasing Factor in Human T Lymphocytes. The Journal of Immunology [Internet]. 2003 [cited 2025 Apr 18];171(7):3742–50. Available from: https://www.academia.edu/19443549/Inhibition_of_Cytokine_Gene_Transcription_by_the_Human_Recombinant_Histamine_Releasing_Factor_in_Human_T_Lymphocytes

27. Kaplan AP. Current reviews of allergy and clinical immunology Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:465.

28. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rüdrich U, Eiz-Vesper B, Haas H, et al. Human basophils are a source of - and are differentially activated by - IL-31. Clin Exp Allergy [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Apr 29];47(4):499–508. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28000952/

29. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2002 May 1 [cited 2025 Apr 29];46(5):645–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12004303/

30. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. Clin Transl Allergy [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2025 Apr 29];5(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26309723/

31. Chapter 38. Urticaria and Angioedema | Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2025 Apr 29]. Available from: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=392&sectionid=41138735

32. Coşkun BN, Öksüz MF, Ermurat S, Tufan AN, Oruçoğlu N, Doğan A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio can be a valuable marker in defining disease activity in patients who have started anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for ankylosing spondylitis. Eur J Rheumatol [Internet]. 2014 Sep 9 [cited 2025 Apr 29];1(3):101. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5042217/

33. Sarac G, Mantar İ, Sener S, Cenk H, Kapicioglu Y. Assessment of change in neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyteratio in patients with acute and chronic urticaria. 2018;25(4):719–41.

34. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of Chronic Urticaria and Angioedema With Thyroid Autoimmunity. Arch Dermatol [Internet]. 1983 Aug 1 [cited 2025 Apr 24];119(8):636–40. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/544334

35. Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N, Kurtulmus N, Uras AR. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. European Journal of Dermatology [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2025 Apr 24];16(4):402–5. Available from: https://www.jle.com/en/revues/ejd/e-

docs/association_between_chronic_urticaria_and_thyroid_autoimmunity_269680/article.phtml?tab=texte

36. 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 [Internet]. 1993 Jun 3 [cited 2025 Apr 24];328(22):1599–604. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7683772/

37. Fagiolo U, Kricek F, Rufb C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2025 Apr 24];106(3):567–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10984379/

38. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. Br J Dermatol [Internet]. 2006 May [cited 2025 Apr 24];154(5):813–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16634880/

39. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. Clin Exp Allergy [Internet]. 2009 Jun [cited 2025 Apr 24];39(6):777–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19400905/

40. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2008 Sep [cited 2025 Apr 24];29(5):433–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18926050/

41. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2005 [cited 2025 Apr 24];5(5):408–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16131915/

42. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. Journal of Clinical Investigation [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2025 Apr 25];101(1):243. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC508561/

43. Cherrez Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata V, Cherrez S, Simancas-Racines D, et al. Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience. World Allergy Organ J [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 27];11(1):1. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5753451/

44. GRATTAN CEH, WALLINGTON TB, WARIN RP, KENNEDY CTC, LBRADFIELD JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol [Internet]. 1986 [cited 2025 Apr 27];114(5):583–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3718848/

45. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol [Internet]. 1999 [cited 2025 Apr 27];140(3):446–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10233264/

46. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2008 Nov [cited 2025 Apr 27];33(6):754–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18954415/

47. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. Allergy [Internet]. 2005 Feb [cited 2025 Apr 27];60(2):256–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15647050/

48. Lapolla W, Desai N, English JC. Clinical utility of testing for autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2012 Mar [cited 2025 Apr 27];66(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565421/

49. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 27];133(5):1270-1277.e66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766875/

50. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2012 May [cited 2025 Apr 27];129(5):1307–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336078/

51. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. Arch Dis Child [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2025 Apr 27];88(6):517–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12765919/

52. Aamir IS, Tauheed S, Majid F, Atif A. Frequency of autoimmune thyroid.

53. Tienforti D, Di Giulio F, Spagnolo L, Castellini C, Totaro M, Muselli M, et al. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a meta-analysis of case–control studies. J Endocrinol Invest [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 Apr 27];45(7):1317–26. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-022-01761-2

54. Mao S, Jiang L, Fu C, Lei L, Chen J, Zeng Q. The causal effects between autoimmune thyroid disease and urticaria: evidence from a Mendelian randomization study. Arch Dermatol Res [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Apr 27];317(1):1–7. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-025-04130-0

55. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. J Clin Immunol [Internet]. 2001 [cited 2025 Apr 27];21(5):335–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11720006/

56. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Apr 27];139(6):1772-1781.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27777182/

57. Bagnasco M, Minciullo PL, Schiavo M, Saraceno G, Gangemi S, Benvenga S. Urticaria and thyroid autoimmunity. Thyroid [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2025 Apr 27];21(4):401–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323598/

58. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2011 [cited 2025 Apr 27];128(1):202-209.e5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21636116/

59. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008 Sep;122(3):569–73.

60. Concha LB, Chang CC, Szema AM, Dattwyler RJ, Carlson HE. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2004 Sep [cited 2025 Apr 27];25(5):293–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15603201/

61. Najafipour M, Zareizadeh M, Najafipour F. Relationship between Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease. J Adv Pharm Technol Res [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Apr 27];9(4):158. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6302681/

62. Philpott H, Kette F, Hissaria P, Gillis D, Smith W. Chronic urticaria: The autoimmune paradigm. Intern Med J. 2008 Nov;38(11):852–7.

63. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2012 May [cited 2025 Apr 27];129(5):1307–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336078/

64. Puxeddu I, Petrelli F, Angelotti F, Croia C, Migliorini P. Biomarkers In Chronic Spontaneous Urticaria: Current Targets And Clinical Implications. J Asthma Allergy [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 27];12:285–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31571935

65. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. Clinical and Experimental Allergy. 2017 Jan 1;47(1):19–36.

66. Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Apr 27];6(4):1108–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033912/

67. Puxeddu I, Petrelli F, Angelotti F, Croia C, Migliorini P. Biomarkers in chronic spontaneous urticaria: Current targets and clinical implications. J Asthma Allergy [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 27];12:285–95. Available from: https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=djaa20

68. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Misiolek M, Mazur B, Jochem J. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. J Inflamm (Lond) [Internet]. 2013 [cited 2025 Apr 27];10(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23706062/

69. Onat A, Can G, Rezvani R, Cianflone K. Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk. Clin Chim Acta [Internet]. 2011 Jun 11 [cited 2025 Apr 27];412(13–14):1171–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419112/

70. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012 Jun;26(6):665–72.

71. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. Allergy [Internet]. 2010 May [cited 2025 Apr 27];65(5):649–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845571/

72. Aleem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of C-reactive protein levels with severity of chronic urticaria. Indian J Dermatol [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Apr 27];59(6):636. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25484442

73. Chandrashekar L, Rajappa M, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, et al. Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity. Platelets [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 28];25(3):162–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23586442/

74. Vena GA, Cassano N, Marzano AV, Asero R. The Role of Platelets in Chronic Urticaria. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Apr 28];169(2):71–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035367/

75. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment - ClinicalKey [Internet]. [cited 2025 Apr 30]. Available from: https://www.clinicalkey.jp/#!/content/journal/1-s2.0-S0002838X17301636

76. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Apr 30];13(1):27–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924425/

77. Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S, Seidita A, Rini GB. Chronic spontaneous urticaria: An autoimmune disease? A revision of the literature. Clin Exp Med [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Apr 30];13(3):159–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22584681/

78. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total ige as a marker for chronic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Apr 30];13(2):206–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33474856/

79. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2006 [cited 2025 Apr 30];30(1):3–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461989/

80. Giang J, Seelen MAJ, van Doorn MBA, Rissmann R, Prens EP, Damman J. Complement activation in inflammatory skin diseases. Front Immunol [Internet]. 2018 Apr 16 [cited 2025 Apr 30];9(APR). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713318/

81. Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Greve J. Angioedema - An interdisciplinary emergency. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2017 Jul 24 [cited 2025 Apr 30];114(29–30):489–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28818177/

82. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Gerosa M, Meroni P, Riboldi P. Circulating stem cell factor in patients with chronic idiopathic urticaria. Annals of Allergy, Asthma and Immunology [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2025 Apr 30];91(1):79–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12877454/

83. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2002 Oct [cited 2025 Apr 30];23(2):147–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12221861/

84. Cherrez Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata V, Cherrez S, Simancas-Racines D, et al. Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience. World Allergy Organ J [Internet]. 2018 [cited 2025 May 1];11(1):1. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5753451/

85. Saini SS. Chronic Spontaneous Urticaria. Etiology and Pathogenesis. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2014 Feb [cited 2025 May 1];34(1):33–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262688/

86. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, et al. The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016. TURKDERM - Turkish Archives of Dermatology and Venereology. 2016;50(3):82–98.

87. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2001 [cited 2025 May 1];45(3):387–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511835/

88. Brockow K. Time for more clinical research on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis. Clinical and Experimental Allergy [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 May 1];43(1):5–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23278875/

89. Tan EKH, Grattan CEH. Drug-induced urticaria. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2004 Sep [cited 2025 May 1];3(5):471–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15335302/

90. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2002 Oct [cited 2025 May 1];23(2):147–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12221861/

91. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food Allergy in Korean Patients with Chronic Urticaria. Ann Dermatol [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 May 1];28(5):562. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5064184/

92. Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD. Evaluation of immediate adverse reactions to foods in adult patients. I. Correlation of demographic, laboratory, and prick skin test data with response to controlled oral food challenge. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1985 [cited 2025 May 1];75(3):348–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3973309/

93. Rajan JP, Simon RA, Bosso J V. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2014 [cited 2025 May 1];2(2):168–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24607044/

94. Hsu ML, Li LF. Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria. British Journal of Dermatology [Internet]. 2012 Apr [cited 2025 May 1];166(4):747–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22092280/

95. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 May 1];37(1):18–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637522/

96. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2004 Oct [cited 2025 May 1];4(5):387–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15349038/

97. Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of Helicobacter pylori in antihistamine-resistant chronic urticaria. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 May 1];38(1):7–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083221/

98. Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AGA, Elnaidany NF. Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: Correlation with pathologic findings in gastric biopsies. Int J Dermatol [Internet]. 2009 [cited 2025 May 1];48(5):464–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19416374/

99. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: Evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2010 Aug [cited 2025 May 1];10(4):362–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610979/

100. Tzur Bitan D, Berzin D, Cohen A. The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study. Arch Dermatol Res [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 May 4];313(1):33–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270319/

101. Malhotra S, Mehta V. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria. Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2025 May 4];74(6):594–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19171981/

102. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. Journal of Bone and Joint Surgery [Internet]. 2001 [cited 2025 May 4];83(3):428–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11263649/

103. Chen Q, Yang X, Ni B, Song Z. Atopy in chronic urticaria: an important yet overlooked issue. Front Immunol. 2024;15.

104. Caliskaner Z, Ozturk S, Turan M, Karaayvaz M. Skin test positivity to aeroallergens in the patients with chronic urticaria without allergic respiratory disease. J Invest Allergol Clin Immunol [Internet]. 2004 [cited 2025 May 4];14(1):50–4. Available from: www.gata.edu.tr/dahilibilimler/allerji/index.htm

105. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 May 4];73(7):1562–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517800/

106. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: A population-based cohort study. Arch Dermatol [Internet]. 2012 Jan [cited 2025 May 4];148(1):103–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250240/

107. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: An epidemiological study of 1155 patients. British Journal of Dermatology [Internet]. 1990 [cited 2025 May 4];123(4):453–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2095176/

108. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 May 4];73(7):1393–414. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336054/

109. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. Clin Dermatol [Internet]. 2014 [cited 2025 May 4];32(3):420–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24767190/

110. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: Prevalence and clinical course. Journal of Dermatology [Internet]. 2007 May [cited 2025 May 6];34(5):294–301. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17408437/

111. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 May 6];59(1):38–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418171/

112. Kim E, Maibach H. Changing paradigms in dermatology: Science and art of diagnostic patch and contact urticaria testing. Clin Dermatol [Internet]. 2003 [cited 2025 May 6];21(5):346–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678713/

113. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2009 Dec [cited 2025 May 6];64(12):1715–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19793059/

114. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier HCT, Maurer M. Physical Urticarias and Cholinergic Urticaria. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2014 Feb [cited 2025 May 6];34(1):73–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262690/

115. Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: An uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. Photodermatol Photoimmunol Photomed [Internet]. 2004 Apr [cited 2025 May 6];20(2):101–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15030595/

116. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: Classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 1997 [cited 2025 May 6];52(5):504–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9201361/

117. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2011 Nov 10 [cited 2025 May 7];7 Suppl 1(Suppl 1):S9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22165855

118. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part I. Cutaneous diseases. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2010 Apr [cited 2025 May 7];62(4):541–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20227576/

119. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part II. Systemic diseases. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2010 Apr [cited 2025 May 7];62(4):557–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20227577/

120. Hollis K, Proctor C, McBride D, Balp MM, McLeod L, Hunter S, et al. Comparison of Urticaria Activity Score Over 7 Days (UAS7) Values Obtained from Once-Daily and Twice-Daily Versions: Results from the ASSURE-CSU Study. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 May 11];19(2):267–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368043/

121. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2014 [cited 2025 May 11];133(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24522090/

122. Godse KV. CHRONIC URTICARIA AND TREATMENT OPTIONS. Indian J Dermatol [Internet]. 2009 [cited 2025 May 13];54(4):310. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2807703/

123. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria: Aetiology, management and current and future treatment options. Drugs [Internet]. 2004 [cited 2025 May 13];64(22):2515–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516152/

124. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA^{2}LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 May 14];77(3):734–66. Available from: /doi/pdf/10.1111/all.15090

125. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2013 Dec [cited 2025 May 14];14(18):2511–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24195758/

126. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2014 [cited 2025 May 14];133(5):1270-1277.e66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766875/

127. G. Riccioni, T. Bucciarelli, B. Mancini, C. Di Ilio, N. D'Orazio. Antileukotriene Drugs: Clinical Application, Effectiveness and Safety. Curr Med Chem [Internet]. 2007 Jul 26 [cited 2025 May 14];14(18):1966–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17691939/

128. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2017 Mar 4 [cited 2025 May 14];17(3):375–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125304/

129. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2005 [cited 2025 May 14];115(3):459–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15753888/

130. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 May 14];135(2):407–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441639/

131. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 May 14];73(3):705–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083482/

132. (PDF) Adverse Reaction to Omalizumab in Patients with Chronic Urticaria: Flare Up or Ineffectiveness? [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/292389523_Adverse_Reaction_to_Omalizumab_in_Patients_with_Chronic_Urticaria_Flare_Up_or_Ineffectiveness

133. Magen E, Waitman DA, Dickstein Y, Davidovich V, Kahan NR. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 May 14];36(2):138–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25715242/

134. Magen E, Waitman DA, Kahan NR. Hematologic parameters as biomarkers for antihistamine and omalizumab resistance in chronic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 May 14];42(1):E17–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33404397/

135. Marzano A V., Genovese G, Casazza G, Fierro MT, Dapavo P, Crimi N, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 May 14];33(5):918–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30451325/

136. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. Clinical and Experimental Allergy [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 May 14];47(6):710–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452145/

137. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2017 Mar 4 [cited 2025 May 20];17(3):375–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125304/

138. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2013 [cited 2025 May 20];132(1):101–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810097/

139. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 May 20];137(6):1742-1750.e4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040372/

140. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E, Ulas Y, Avci A, Atasoy M, et al. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 May 20];140(6):1749–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870460/

141. Eghrari-Sabet J, Sher E, Kavati A, Pilon D, Zhdanava M, Balp MM, et al. Real-world use of omalizumab in patients with chronic Idiopathic/Spontaneous urticaria in the United States. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 May 20];39(3):191–200. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29458456/

142. Weller K, Maurer M, Grattan C, Nakonechna A, Abuzakouk M, Bérard F, et al. ASSURE-CSU: A real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticaria. Clin Transl Allergy [Internet]. 2015 Aug 17 [cited 2025 May 20];5(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284152/

143. Sánchez-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 Organization Journal [Internet]. 2012 [cited 2025 May 20];5(11):125–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282382/

144. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: Current opinions about etiology, diagnosis and therapy. Acta Derm Venereol [Internet]. 2007 [cited 2025 May 20];87(3):196–205. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17533484/

145. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 May 20];32(10):1761–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729103/

146. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. British Journal of Dermatology [Internet]. 2016 [cited 2025 May 20];175(2):404–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972689/

147. Asero R, Marzano A V., Ferrucci S, Cugno M. D-Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 May 20];172(1):40–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219067/

148. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: Dose interval should be individualized. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2014 [cited 2025 May 20];133(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24360324/

149. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 May 20];139(3):1059-1061.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838346/

150. Magen E, Chikovani T, Waitman DA, Kahan NR. Factors related to omalizumab resistance in chronic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 20];40(4):273–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31262381/

151. Shalom G, Magen E, Babaev M, Tiosano S, Vardy DA, Linder D, et al. Chronic urticaria and the metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study of 11 261 patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 May 20];32(2):276–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846167/

152. Ye YM, Jin HJ, Hwang EK, Nam YH, Kim JH, Shin YS, et al. Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: Clinical implications. Acta Derm Venereol [Internet]. 2013 Mar [cited 2025 May 20];93(2):156–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22948845/

153. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. Autoimmun Rev [Internet]. 2014 [cited 2025 May 20];13(9):981–1000. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092612/

154. Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: Does obesity induce decreased immune tolerance? Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2007 Oct [cited 2025 May 20];62(10):1205–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17845592/

155. Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF, Vestergaard C. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nationwide registry-study. World Allergy Organization Journal [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 May 21];13(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32021661/

156. Bulur I, Baskan EB, Ozdemir M, Balevi A, Göncü EK, Altunay I, et al. The efficacy and safety of Omalizumab in refractory chronspontaneous urticaria: Real-life experience in Turkey. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2018;27(3):121–6.

157. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. British Journal of Dermatology [Internet]. 2016 [cited 2025 May 20];175(2):404–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972689/

158. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Lodi Rizzini F, Detoraki A, Canonica GW. Omalizumab chronic spontaneous urticaria: Efficacy, safety, predictors of treatment outcome, and time to response. Annals of Allergy, Asthma and Immunology [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 May 20];121(4):474–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949781/

159. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. Front Immunol [Internet]. 2019 [cited 2025 May 21];10(MAR):627. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6450064/

160. Arunkajohnsak S, Jiamton S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Chanchaemsri N, et al. Do Antinuclear Antibodies Influence the Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria?: A Retrospective Cohort Study. Biomed Res Int [Internet]. 2022 [cited 2025 May 21];2022:7468453. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9726248/

161. Türk M, Yılmaz İ, Bahçecioğlu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. Allergology International [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 May 20];67(1):85–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28566225/

162. Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF, Vestergaard C. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nationwide registry-study. World Allergy Organization Journal [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 May 22];13(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32021661/

163. Kandi B, Oğuz S, Çiçek D, Kiliç N, Halisdemir N, Saral Y. Is Chronic Urticaria an Autoimmune Disease?: Letter to the Editor. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi [Internet]. 2010 [cited 2025 May 22];30(1):448–50. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-is-chronic-urticaria-an-autoimmune-disease-letter-to-the-editor-57298.html

164. Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panassof J, et al. Elevated serum total IgE - A potential marker for severe chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2010 Oct [cited 2025 May 22];153(3):288–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484928/

165. Akkuş FA, Çölkesen F, Önalan T, Evcen R, Aykan FS, Kılınç M, et al. Factors associated with the efficacy of omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria. Allergol Immunopathol (Madr). 2025;53(2):1–7.

166. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE Mediated Autoallergy against Thyroid Peroxidase – A Novel Pathomechanism of Chronic Spontaneous Urticaria? PLoS One [Internet]. 2011 [cited 2025 May 22];6(4):e14794. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0014794

167. Asero R, Ferrucci SM, Calzari P, Consonni D, Cugno M. Thyroid Autoimmunity in CSU: A Potential Marker of Omalizumab Response? Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 May 22];24(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108654/

168. Marzano A V., Genovese G, Casazza G, Fierro MT, Dapavo P, Crimi N, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 May 22];33(5):918–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30451325/

169. Kim W, Kim SM, Oh J, Park H, Lee J, Ryu S, et al. Biomarkers for Short-Term Omalizumab Response in Chronic Spontaneous Urticaria. Ann Dermatol [Internet]. 2024 [cited 2025 May 22];36(6):367. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11621638/

170. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021 Oct 1;76(10):2965–81.

171. Gimenez-Arnau AM, Salman A, Podder I. Biomarkers to predict therapeutic response in chronic spontaneous urticaria: a review. European Journal of Dermatology [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 May 22];34(1):3–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38557452/

172. Coşansu NC, Spontan K, Hastalarda Ü, İnflamatuar Y, Değerlendirilmesi P, Antihistaminik :, et al. Evaluation of new inflammatory parameters in patients with chronic spontaneous urticaria: A new predictor of refractoriness to antihistamine treatment. Namık Kemal Tıp Dergisi [Internet]. 2020 Dec 20 [cited 2025 May 22];8(3):404–11. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/nkmj/issue/57758/731617

173. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A, Kivanç Altunay I. Serum C-reactive protein, neutrophil-lymphocyte ratio and uric acid levels in chronic spontaneous urticaria. Turkiye Klinikleri Dermatoloji [Internet]. 2016 Dec 30 [cited 2025 May 22];26(3):125–31. Available from:

https://www.researchgate.net/publication/311628570_Serum_C-Reactive_Protein_Neutrophil-Lymphocyte_Ratio_and_Uric_Acid_Levels_in_Chronic_Spontaneous_Urticaria

174. Akca HM, Tuncer Kara K. Correlation of urticaria activity score in chronic spontaneous urticaria with serum C-reactive protein level and neutrophil/lymphocyte ratio. Dermatol Ther [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 May 22];33(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176046/

175. Sarac G, Mantar İ, Sener S, Cenk H, Kapicioglu Y. Assessment of change in neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyteratio in patients with acute and chronic urticaria. 2018;25(4):719–41.

176. Branicka O, Rymarczyk B, Gawlik R, Glück J. Assessment of ELR, PLR, NLR and BLR Ratios during Omalizumab Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. J Clin Med [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 May 23];13(15). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39124553/

177. Celik E, Dirican E. Can We Predict the Duration of Treatment Requirement by Complete Blood Count in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Receiving Omalizumab? Dicle Med J. 2020;47(3):568–77.

178. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: Clinical use for the management of asthma. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med [Internet]. 2011 [cited 2025 May 23];6(1):27–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22745565/

179. Salman A, Comert E. The Real-Life Effectiveness and Safety of Omalizumab Updosing in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. J Cutan Med Surg [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 May 23];23(5):496–500. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030540/

180. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, Ellrich A, Sussman G, Koplowitz J, et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 May 23];73(12):2406–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076605/

181. Cugno M, Genovese G, Ferrucci S, Casazza G, Asero R, Marzano A V. IgE and D-dimer baseline levels are higher in responders than nonresponders to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. British Journal of Dermatology [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 May 23];179(3):776–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582427/

182. Rottem M, Segal R, Kivity S, Shamshines L, Graif Y, Shalit M, et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. Isr Med Assoc J [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2025 May 23];16(8):487–90. Available from: https://europepmc.org/article/med/25269339

183. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 May 23];73(1):57–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24060603/

184. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 May 25];32(10):1761–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729103/

185. Plavsic A, Tomic-Spiric V, Arandjelovic S, Miskovic R, Dimitrijevic M, Peric-Popadic A. Biomarkers of disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria. Postepy Dermatol Alergol [Internet]. 2021 [cited 2025 May 25];38(6):1017–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35126009/

186. Keskinkaya Z, Kaya Ö, Mermutlu SI, Öğretmen Z. Predicting the Speed of Response to Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 May 25];185(8):786–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38626739/

187. Brás R, Esteves Caldeira L, Bernardino A, Costa C. Anti-TPO IgG/Total IgE Ratio: Biomarker for Omalizumab Response Prediction in Chronic Spontaneous Urticaria. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 May 25];184(9):866–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37557083/

9. EKLER

9.1. 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 rinit, atopik dermatit, ilaç allerjisi, gıda allerjisi, arı allerjisi, metal allerjisi, diğer)

Ürtiker süresi (ay-yıl):

Ürtiker tipi: kronik spontan ürtiker

Eşlik eden uyarılabilir ürtiker varsa tipi: semptomatik dermografizm, sıcak, soğuk, geç basınç, solar ürtiker, vibratuvar aö, kolinerjik, aquajenik, geç basınç ürtikeri

Eşlik eden anjioödem:

Kullanılan ilaçlar:

Atopi (prick yada sıge pozitif olgular): akar, polen, küf, kedi-köpek, hamam böceği, gıdalar (süt, yumurta, kuruyemişler, et, balık, diğer gıdalar)

Otoimmünite (ana, troid antikor pozitif):

Omalizumab tedavi süresi (ay):

Omalizumab tedavisine yanıt (yanıtlı, yanıtsız):

LABORATUVAR

Tam kan sayımı:

nötrofil: eozinofil: bazofil: lenfosit: monosit:

HgB: WBC: Plt:

Total IgE: Sedimentasyon: CRP:

TSH: Anti-Troglobülin:

Anti-TPO: ANA: C4:

TİT (eritrosit, lökosit, protein):

Nötrofil/lenfosit oranı: Eozinofil/lenfosit oranı:

Anti-TPO/Total IgE oranı: