SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK SPONTAN VE KRONİK UYARILABİLİR (İNDÜKLENEBİLİR) ÜRTİKER HASTALARINDA SERUM TSLP DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak Yıldız

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK SPONTAN VE KRONİK UYARILABİLİR (İNDÜKLENEBİLİR) ÜRTİKER HASTALARINDA SERUM TSLP DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak Yıldız

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zafer Türkoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi birikimi, akademik rehberliği ve yapıcı desteğiyle yolumu aydınlatan, mesleki gelişimime büyük katkılar sunan çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na,

Eğitimim süresince bilimsel yaklaşımı, donanımı ve hekimlik pratiğiyle ilham kaynağım olan; katkılarıyla mesleki vizyonumun gelişmesine önemli ölçüde katkı sağlayan Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz ve Prof. Dr. Göknur Özaydın Yavuz'a,

Asistanlık eğitimimin son yılında tanıma fırsatı bulduğum, değerli katkılarıyla bilimsel ve mesleki bakış açıma yeni boyutlar kazandıran Doç. Dr. Ezgi Aktaş'a,

Akademik hayatımda rehberliğini, mesleki duruşunu ve özverili tutumunu her daim örnek aldığım; bilgeliğiyle bir öğretmen, sıcaklığıyla bir abla, şefkatiyle bir anne gibi yanımda olan; sadece bilimsel gelişimime değil, kişisel yolculuğuma da ışık tutan, kıymetli büyüğüm Dr. Öğr. Üyesi Harbiye Dilek Canat'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tecrübeleriyle bana çok şey katan değerli hocam Prof. Dr. Derya Uçmak ve değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Şenay Ağırgöl, Uzm. Dr. Meryem Ayşit, Uzm. Dr. Esma İnan Yüksel, Uzm. Dr. Ozan Erdem, Uzm. Dr. Yusuf Kelleci ve Uzm.Dr. Nazlı Caf'a,

Eğitim sürecimde karşılaştığım her soruda bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, örnek aldığım kıdemlilerim Uzm. Dr. Baran Cayhan, Uzm. Dr. Ozan Yıldırım, Uzm. Dr. Sefa Yüksel, Uzm. Dr. Elif Çetinkaya, Uzm. Dr. Osman Gökdeniz, Uzm. Dr. Burak Ünlü, Uzm. Dr. Kamer Faruk Coşkun, Uzm. Dr. Rumeysa Nur Algan Coşkun ve Uzm. Dr. Anıl Temiz'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, mesleki dayanışma ve samimi dostluklarıyla yanımda olan Dr. Büşra Zıplar, Dr. Dilay Baştuğ, Dr. Yunus Kaplan'a; asistanlık sürecimin her anını birlikte geçirdiğim, bilgi ve tecrübe paylaşımıyla beni zenginleştiren, aynı zamanda güzel dostluklar kurduğum sevgili arkadaşlarım Dr. Murat Doğan, Dr. Ali Mert Gök'e,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, destekleri ve dostluklarıyla yanımda olan Dr. Sümeyra Aldemir, Dr. Zeynep Keskiner, Dr. Yusuf Mehel'e ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecimde ve asistanlık yıllarım boyunca emek ve destekleriyle her zaman yanımda olduklarını hissettiren değerli çalışma arkadaşlarım Asiye Yünkül, Zeynep Portakal, Yusuf Uyman, Tuğçe Gedik, Yüsra Yavuz, Bilal Yıldırım, Hacer Acar, Derya Kuş ile kliniğimizin tüm hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline,

Uzun yıllardır dostum olan, birlikte nice anı ve tecrübeyi paylaştığımız, yaşam yolculuğuma dostluklarıyla renk katan Dr. Selim Can Yaşar, Dr. Onur Hamza, Dr. Özlem Özaydın, Dr. Şeyma Nur Zengin'e; sonradan tanıma fırsatı bulduğum, kısa zamanda dostluğunu ve samimiyetini kazanarak hayatımda özel bir yer edinen; pozitif enerjileri, çalışkanlıkları ve güzel kalpleriyle her ortamı güzelleştiren Dr. İbrahim Türk ve Dr. Reyhan Türk'e,

Hayatın yoğun temposunda nefes almamı sağlayan, müziğiyle ve enerjisiyle hayatıma bambaşka bir renk katan; sadece bir öğretmen değil, dost ve abi olarak da yanımda duran, bana müziğin ritmiyle ilham veren değerli bateri hocam Barış Can Çelik'e,

Hayatımın her döneminde koşulsuz sevgileri ve fedakarlıklarıyla bana güç veren, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan canım anneme, babama, sevgili kardeşlerim Buse ve Betül'e

Sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Burak Yıldız

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİLLER LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. ÜRTİKER 3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etiyoloji 4
2.1.4. Patogenez 7
2.1.5. Sınıflama 14
2.1.6. Tanı 21
2.1.7. Histopatoloji 27
2.1.8. Ayırıcı Tanı 28
2.1.9. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddeti ve Hastalık Kontrolünün Değerlendirilmesi 30
2.1.10. Tedavi 35
2.2. TİMİK STROMAL LENFOPOİETİN 46
3. GEREÇ VE YÖNTEM 48
3.1. ETİK KURUL 48
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ 48
3.2.1. Araştırmanın Tipi 48
3.2.2. Hasta Seçimi 48
3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması 50
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 51
3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI 51
4.BULGULAR 52
5. TARTIŞMA 68

6.SONUÇLAR 90
7.KAYNAKLAR 93

KISALTMALAR

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz

Anti-TG: Anti-tiroglobulin

AÜ: Akut ürtiker

BTK: Bruton Tirozin Kinaz

CRP: C-reaktif protein

DYKİ: Dermatolojik yaşam kalite indeksi

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

HS: Hipersensitivite

IgE: İmmünoglobulin E

JAK: Janus kinaz

KİÜ: Kronik indüklenebilir ürtiker

KSÜ: Kronik Spontan Ürtiker

KÜ: Kronik ürtiker

MBP: Major basic protein

MRGPRX2: Mas-related G protein-coupled receptor X2

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar

OSDT: Otolog serum deri testi

PAF: Trombosit aktivasyon faktörü

Th2: T helper-2

TNF: Tümör nekroz faktörü

TSLP: Timik Stromal Lenfopoietin

ÜAS: Ürtiker aktivite skoru

ÜKT: Ürtiker kontrol testi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması 15

Tablo 2. Ürtiker ayırıcı tanısı 30

Tablo 3. Ürtiker Aktivite Skoru 32

Tablo 4. Ürtiker Kontrol Testi 33

Tablo 5. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi 34

Tablo 6. Ürtiker tedavi algoritması ……..... 37

Tablo 7. Kronik ürtiker hastalarının demografik bilgileri 52

Tablo 8. Kronik ürtiker hastalarının klinik özelliklerine ilişkin veriler..... 55

Tablo 9. Kronik ürtiker ile ilgili geçmiş ve güncel tedavi bilgileri..... 57

Tablo 10. Kronik spontan ürtiker hastalarında otolog serum deri testi verileri..... 58

Tablo 11. Kronik indüklenebilir ürtiker hastalarında alt tip bilgileri.....58

Tablo 12. Kronik ürtiker hastalarında ÜKT ve DYKİ puanlarının karşılaştırılması..58

Tablo 13. Kronik ürtiker hastalarında laboratuvar parametrelerinin incelenmesi.....59

Tablo 14. Kronik ürtiker hastaları ve kontrol grubunun demografik verileri…….... 60

Tablo 15. Kronik ürtiker hastaları ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin incelenmesi.....62

Tablo 16. Kronik spontan ürtiker hastaları ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin incelenmesi..... 65

Tablo 17. Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin incelenmesi..... 66

Tablo 18. Kronik Ürtiker Hastalarında ÜKT ve DYKİ puanlarının TSLP Değeri ile İlişkisi...……...……67

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Otolog Serum Deri Testi Değerlendirmesi...……...……23

Şekil 2. Pozitif semptomatik dermografizm olgusu ...……...…….24

Şekil 3. Soğuk ürtiker tanısında TempTest ile provokasyon testi...…….....25

Şekil 4. Gecikmiş basınç ürtikerinde ağırlıkla provokasyon testi ...……...….26

Şekil 5. Ürtiker ve anjiyoödemde ayırıcı tanı algoritması...……...……29

Şekil 6. Kronik ürtiker ve kontrol gruplarında ortalama TSLP değerleri……...64

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kronik ürtiker (KÜ) hastalarında serum timik stromal lenfopoietin (TSLP) düzeylerini belirlemek, kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik indüklenebilir ürtiker (KİÜ) alt tiplerini TSLP başta olmak üzere demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırmak ve TSLP'nin hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya KSÜ tanılı 45, KİÜ tanılı 41 ve kontrol grubundan 53 olmak üzere toplam 139 kişi dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik özellikleri, klinik verileri, dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) skorları ve çeşitli laboratuvar parametreleri (Hb, lökosit, nötrofil, lenfosit, C-Reaktif Protein (CRP), total Immünoglobulin E (IgE), LDH, tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorlar) kaydedilmiştir. Serum TSLP düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmalarda uygun istatistiksel testler kullanılmış, $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Timik stromal lenfopoietin ortalama düzeyleri KSÜ grubunda 951,9±465,1 pg/mL, KİÜ grubunda 1196,7±697,9 pg/mL ve kontrol grubunda 874,79±378,7 pg/mL olarak saptanmıştır. KİÜ ile kontrol grubu arasında TSLP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuş ($p<0,05$), KSÜ ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). TSLP düzeyleri ile DYKİ skorları arasında KSÜ grubunda pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,344$). Diğer hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde bazı anlamlı farklılıklar saptanmış olsa da TSLP ile doğrudan ilişkili bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışma, KÜ alt tiplerinde serum TSLP düzeylerini karşılaştıran az sayıdaki araştırmadan biridir. Bulgular, TSLP'nin özellikle KİÜ hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu ve KSÜ'de yaşam kalitesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. TSLP'nin KÜ patogenezindeki yeri ve hastalık yönetiminde biyobelirteç olarak potansiyeli konusunda daha geniş örneklemli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Ürtiker, TSLP, Spontan, İndüklenebilir

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine serum thymic stromal lymphopoietin (TSLP) levels in patients with chronic urticaria (CU), to compare chronic spontaneous urticaria (CSU) and chronic inducible urticaria (CIndU) subtypes in terms of TSLP as well as demographic, clinical, and laboratory parameters, and to evaluate the relationship between TSLP and disease severity.

Materials and Methods: A total of 139 participants were included in the study: 45 with CSU, 41 with CIndU, and 53 controls. Demographic characteristics, clinical data, Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores, and various laboratory parameters (Hb, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, CRP, total IgE, LDH, thyroid function tests, and autoantibodies) were recorded. Serum TSLP levels were measured using the ELISA method. Appropriate statistical tests were used for comparisons between groups, and a p-value <0.05 was considered significant.

Results: Mean serum TSLP levels were 951.9±465.1 pg/mL in the CSU group, 1196.7±697.9 pg/mL in the CIndU group, and 874.79±378.7 pg/mL in the control group. A significant difference in TSLP levels was observed between the CIndU and control groups ($p<0.05$), whereas no significant difference was found between the CSU and control groups ($p>0.05$). In the CSU group, TSLP levels showed a positive and moderate correlation with DLQI scores ($r=0.344$). Although some other hematological and biochemical parameters differed significantly between groups, no direct association with TSLP levels was found.

Conclusion: This study is among the limited number of research investigating serum TSLP levels in CU subtypes. The findings indicate that TSLP levels are significantly higher in CIndU patients compared to healthy controls and may be associated with quality of life in CSU. Further large-scale prospective studies are needed to clarify the role of TSLP in the pathogenesis of CU and its potential as a biomarker in disease management.

Keywords: Chronic Urticaria, TSLP, Spontaneous, Inducible

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker dünya genelinde bireylerin yaklaşık beşte birini yaşamlarının herhangi bir evresinde etkileyebilen, aniden ortaya çıkıp aynı gün içinde kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklar ile karakterize bir deri hastalığıdır (1,2). Hastalık süresi altı haftadan kısa ise "akut ürtiker" (AÜ), altı hafta veya daha uzun süre devam ediyorsa KÜ olarak adlandırılır. Hastalık süresi altı haftadan uzun fakat atak sayısı haftada ikiden daha az olan durumlar için "epizodik ürtiker" tanımlaması kullanılmaktadır (2,3). KÜ kendi içinde KSÜ ve KİÜ olarak iki gruba ayrılmaktadır (1). KİÜ olgularında klinik bulgular, hastalığın alt tipine özgüdür ve genellikle tanımlanabilir bir tetikleyici uyaranla ortaya çıkar (4). Spontan ürtikerde belirti ve semptomlar beklenmedik şekilde ortaya çıkar ve kesin bir tetikleyici yoktur, ancak stres, enfeksiyonlar ve diğer şiddetlendiriciler bazı hastalarda hastalık aktivitesini artırabilir (4). Yine de KSÜ vakalarının yaklaşık olarak yarısında etiyoloji saptanamamaktadır (5).

Kronik spontan ürtikerin patogenezinde temel olarak mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Aktive olan mast hücrelerinden başta histamin olmak üzere, platelet aktive edici faktör (PAF) ve çeşitli sitokinlerin salınımı sonucunda sinir uçlarının uyarılması, vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinde artış meydana gelmekte; bu süreçler neticesinde karakteristik ürtikeryal plaklar oluşmaktadır. Mast hücre aktivasyonuna neden olan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (6). KSÜ'de klinik belirtiler çoğunlukla histamin salınımına bağlı olarak gelişmekle birlikte; triptaz, prostaglandin D2, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-4 (IL-4), IL-5, IL-13, IL-17 ve IL-31 gibi medyatörlerin de hastalığın patogenezinde önemli katkıları bulunmaktadır (7).

Timik stromal lenfopoietin, erken immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan ve IL-7 ile yapısal ve fonksiyonel benzerlik gösteren bir sitokindir (8). TSLP ve IL-7, IL-7 reseptör kompleksinin ortak zinciri aracılığıyla Janus kinaz (JAK) ailesinden üyeleri aktive eder. Bununla birlikte, bu iki sitokinin reseptör etkileşimi sonrasında başlattığı hücre içi sinyal iletim yolları farklılık arz etmektedir. TSLP

sinyalizasyonu JAK1 ve JAK2'nin aktivasyonu ile gerçekleşirken, IL-7 bu süreçte JAK1 ve JAK3'ü aktive eder. Her iki yolak nihai olarak signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5)'in fosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açar (9).

Keratinositler, hasar gördüklerinde ya da mast hücreleri tarafından uyarıldıklarında TSLP üretirler (9). Mast hücresi kaynaklı uyarılar sonucunda salınan TSLP, T yardımcı hücre tip 2 (Th2) farklılaşmasını indükler ve alerjik enflamatuvar yanıtın şekillenmesinde rol oynayan çeşitli sitokinlerin ekspresyonunu destekler. TSLP'nin, Th2 yanıtının baskın olduğu atopik dermatit, astım ve alerjik rinit gibi alerjik kökenli enflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle atopik dermatit ve alerjik kontakt dermatit gibi klinik durumlara sahip bireylerin lezyonel epidermisinde TSLP ekspresyonunun belirgin düzeyde arttığı bildirilmektedir. Bu artışın, IL-1β, TNF-α, IL-4 ve IL-13 gibi enflamatuvar sitokinlerin sinerjistik etkisiyle keratinositlerde TSLP üretiminin uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (10).

Bu çalışmada amacımız, Th2 immün yanıtının rol oynadığı KÜ'nün patogenezinde TSLP'nin yer alıp almadığını ve hastalık şiddetinin bir belirteci olarak kullanımını değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRTİKER

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Ürtiker dünya genelinde sık görülen ve aniden ortaya çıkan kaşıntılı, kabarık, kızarık papül, plakların izlendiği ve bu semptomların aynı gün içinde kendiliğinden kaybolduğu bir deri hastalığıdır. Hastaların yaklaşık yarısında ürtiker plaklarıyla birlikte subkutan doku ve submukozada şişlik oluşturan anjiyoödem eşlik eder (11). Hastalık süresine göre akut veya kronik olarak isimlendirilir. Altı haftadan kısa süreli hastalık durumunda AÜ, altı hafta veya daha uzun süreli hastalık durumunda ise KÜ olarak adlandırılır. Altı hafta veya daha uzun süredir devam eden ancak haftada iki kereden daha az atak görülen hastalık durumunda ise epizodik ürtiker olarak adlandırılır (12). KÜ ise kendi içinde KSÜ ve KİÜ olarak ayrılır. KSÜ'de ataklar belirli bir tetikleyici olmadan kendiliğinden başlarken, KİÜ'de atakları başlatan bir tetikleyici mevcuttur (13).

Tarihte ürtiker hastalığını ilk tarif eden yazılı kaynaklar milattan önce 1000-200 yılları arasında yazılmış Çin eserleridir. Hipokrat ise ürtikeri ısırgan otu ve sivrisineklerin neden olduğu kaşıntılı kabarıklıklar olarak tanımlamış ve Yunanca'da ısırgan otu anlamına gelen "*knidosis*" olarak ifade etmiştir. Ürtiker terimi ise 18.yüzyılda, Cullen ve Bateman tarafından hastalıkta görülen yanma ve batma hissinin *Urtica dioica* (ısırgan otu) bitkisine temasla oluşan hisse benzetilmesiyle literatüre kazandırılmıştır (14).

2.1.2. Epidemiyoloji

İnsanların %15-20'sinin hayatında en az bir kez AÜ atağı yaşadığı saptanmıştır (15). Tüm dünya ele alındığında KÜ ile ilgili veriler hastalığın herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte en çok 20-40 yaşlar arasında görüldüğünü ve kadınların erkeklere oranla iki kat daha sık etkilendiğini göstermektedir. KÜ'nün toplumdaki prevalansı %0,5-1'dir. KÜ hastalarının 2/3-3/4'ünde KSÜ, 1/3-1/4'ünde ise KİÜ saptandığı belirtilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında izole ürtiker, %40'ında ürtiker ve anjiyoödem birlikte ve %10'unda izole anjiyoödem olarak görülür (16).

2.1.3. Etiyoloji

Ürtiker etiyolojisinde çeşitli faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu faktörlerin bir kısmının hastalığın başlatıcısı olabileceği, bir kısmının ise atakların tetikleyicisi olup hastalığı alevlendirdiği düşünülmektedir. Etiyolojik faktörler ürtiker alt tipine göre değişkenlik göstermektedir (1).

Hastalığın süresi, eşlik eden sistemik durumlar ve immünolojik yanıt farklılıkları, altta yatan nedenin belirlenmesini güçleştirmektedir. AÜ vakalarının bir kısmı Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları, enfeksiyonlar, gıda ya da ilaç intoleransları ile ilişkilendirilebilse de hastaların en az %60'ında etiyoloji bilinmemekte ve çoğu zaman multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. KSÜ'de ise olguların %50'sinde etiyolojide herhangi bir neden saptanamamaktadır. KİÜ'de ise sebep olan faktör bellidir ancak burada önemli olan ise tetikleyici faktörün ürtikeri başlatmadaki eşik değeridir (1).

2.1.3.1. İlaçlar

İlaçlar immünolojik veya non-immünolojik mekanizmalarla ürtiker lezyonlarının gelişimine neden olabilir. İlaçlar AÜ'de her iki mekanizma ile lezyon gelişimine neden olabilir ve etiyolojide primer sebep olabilirler. KÜ'de ise tetikleyici veya alevlendirici faktör olabilmektedir (1).

Sık kullanılan ilaçlardan olan non-steroid antiinflamatuar ilaçları (NSAİİ) kullanan bireylerin %0,1-%0,3'ünde ürtiker oluştuğu saptanmıştır. KÜ'de NSAİİ kullanımı atakları tetikleyebilmekte ve hastalık şiddetini artırabilmektedir (17). NSAİİ'nin ürtiker oluşumundaki mekanizması net olarak bilinmese de en kabul gören görüş araşidonik asit yolağındaki siklooksijenaz enzim inhibisyonunun yolağı mast hücre degranülasyonunu engelleyen prostoglandin sentezi yerine ödem ve vazodilatasyona sebep olan lökotrien sentezine yönlendirmesidir (18). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ise ürtiker oluşturmadan anjiyoödeme neden olabilmektedir. Ürtikere eşlik eden anjiyoödem vakalarında ACE inhibitörlerinin kullanımı hastalığı şiddetlendirebileceğinden uygun değildir (17).

Ürtikerle sık olarak ilişkilendirilen diğer ilaçlar ise antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, sulfonamidler, aminoglikozidler ve tetrasiklin), radyokontrast

maddeler, kas gevşeticiler, antifungaller (ketokonazol, flukonazol), anestezik ajanlar, hipnotikler, kontraseptifler, aşılar, vitaminler, monoklonal antikorlardır (17).

2.1.3.2. Gıda ve gıda katkı maddeleri

Gıdalar ve gıda katkı maddelerinin AÜ etiyolojisinde yer aldığı gösterilmiş ancak KÜ etiyolojisinde var olup olmadığı henüz net olarak gösterilememiştir. AÜ ile başvuran olguların yaklaşık %5'inden gıdalar sorumlu tutulmaktadır. Küçük çocuklarda en sık sorumlu tutulan gıdalar yumurta, süt, soya, fıstık ve buğdayken; büyük çocuklarda balık başta olmak üzere deniz ürünleri ve fındık sorumlu tutulmaktadır. Çocukluk çağındaki AÜ vakalarının %10'unda IgE aracılı gıda alerjisi gözlenmektedir (19).

Gıda ilişkili KSÜ vakalarının erişkin ve çocuklarda psödoalerjik olarak geliştiği düşünülmektedir. Psödoalerjik reaksiyon, gıdanın kendisine veya içerdiği katkı maddesine karşı gelişebilmektedir. Duyarlanma ihtiyacı olmaksızın etken gıda veya katkı maddesinin ilk alımında da görülebilir (20).

2.1.3.3. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonların özellikle çocukluk çağında AÜ vakalarında başta gelen etiyolojik faktör olduğu düşünülmektedir. AÜ ile başvuran çocuk hastaların yaklaşık yarısında başta viral kökenli üst solunum yolu enfeksiyonu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları saptanmıştır. AÜ etiyolojisinde rol aldığı düşünülen diğer enfeksiyöz etkenler ise A grubu beta hemolitik streptokoklar ve mikoplazma pnömoniye bağlı solunum yolu enfeksiyonlarıdır (21,22).

Geçmişte kronik enfeksiyonlarla (dental enfeksiyonlar ve gastrointestinal sistemin Candida enfeksiyonları) KÜ arasında ilişki olabileceği üzerinde çokça durulmuş olsa da bu enfeksiyonlar KÜ hastalarında çok nadir olarak saptanmıştır. KÜ hastalarında enfeksiyonların hastalık gelişiminde nadiren primer faktör olarak rol aldığı, hastaların büyük kısmında atakları tetiklediği ve alevlendirdiği düşünülmektedir. Helikobakter pilori ve KÜ ilişkisi üzerine çokça araştırma yapılmış olup, hastalığın oluşumu için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda bakteri yoğunluğu ve gastrik inflamasyon ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu

gösterilmiştir. Aktif Helikobakter Pilori enfeksiyonu olan ürtiker hastalarında eradikasyon tedavisi sonrası ürtikerin remisyona girdiği gözlenmiştir (23).

Bunun dışında bağırsak parazitozları, onikomikoz ve tinea enfeksiyonları etiyolojide yer alabilir (22).

2.1.3.4. Maligniteler

Literatürde malignite ile ilişkilendirilmiş birçok KÜ olgusu mevcuttur. Bildirilen vakaların büyük çoğunluğu Non-Hodgkin lenfoma gibi hematolojik maligniteler olup bunun haricinde tiroid, kolon, akciğer, mesane ve over kanseri ile ilişkilendirilmiş olgular da mevcuttur. Malignitelerin KÜ etiyolojisindeki rolünün kesinliği tartışılmakla birlikte literatürde malignite tedavisi sonrası remisyona giren olguların olması ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (24).

2.1.3.5. Otoimmünite ve kronik inflamasyonla seyreden hastalıklar

Kronik ürtiker hastalarında başta tiroidit olmak üzere pernisiyöz anemi, vitiligo, tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklar normal popülasyona kıyasla 2-3 kat daha fazla görülmektedir (25). KÜ olgularında tiroid fonksiyon bozukluğu olmadan sadece otoantikor pozitifliğini görülme oranının da normal popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (26). Otoimmün hastalıklar haricinde romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda da KÜ görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (25).

2.1.3.6. Psikolojik faktörler

Kronik ürtiker ve emosyonel stres arasında iki yönlü bir etkileşim söz konusudur. KÜ, emosyonel stresi artırarak kişilerde anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklara neden olabilmektedir. Aynı zamanda emosyonel stres KÜ'de atakları tetikleyebilmekte hatta bazı vakalarda hastalığın primer sorumlusu olarak gösterilmektedir (27). Emosyonel stresin atakları başlatma mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte KÜ'lü hastalarda kortikotropin salıcı hormon ve reseptörlerinde artış gösterilmiştir. Artan kortikotropin salıcı hormon seviyeleri ile mast hücrelerinin degranülasyonunda artış gözlenmiştir (28).

2.1.3.7. Diğer faktörler

Çayır polenleri, maya sporları, ev tozu akarları, sigara maruziyeti, ortopedik ve dental implantlar ile protezler, ayrıca amalgam içerikli diş dolgularının KSÜ'yü tetikleyebileceği ve/veya mevcut hastalığı alevlendirebileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (29,30).

2.1.4. Patogenez

Ürtikerin patogenezinde derideki mast hücreleri temel rol oynamaktadır. Bu hücreler papiller dermisin üst tabakası, derin dermis ve subkutan dokuda, özellikle kutanöz kan damarları ve duysal sinirler çevresinde yoğunlaşmıştır. Mast hücrelerinin aktive olup degranüle olması, ürtikerin temel klinik bulguları olan kaşıntılı kabarıklıklar ve/veya anjiyoödem oluşumuna neden olur (31).

2.1.4.1. Akut ürtiker patogenezi

Akut ürtikerin patogenezi yeterince açıklığa kavuşturulamamıştır. Bununla birlikte, AÜ olguları ile birlikte anafilaksi sırasında gelişen kabarıklıklar ve/veya anjiyoödem lezyonlarının, sıklıkla tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (32).

Tip I hipersensitivite (HS) reaksiyonu, başka bir deyişle IgE aracılı erken aşırı duyarlılık olarak tanımlanır ve bu süreçte ekzoalerjenler, daha önceden mast hücreleri ve bazofillere bağlanmış olan yüksek afiniteye sahip IgE reseptörü (FcεRI) ile kompleks oluşturmuş IgE antikorları ile etkileşime girerek hücre aktivasyonuna ve degranülasyona neden olur (33).

Non-steroid antiinflamatuar ilaçların tetiklediği ürtiker ve/veya anjiyoödem oluşumunun, hem IgE aracılı hem de T hücre aracılı mekanizmalarla veya en yaygın olarak siklooksijenaz-1 (COX-1) enzim inhibisyonu ve bunun sonucunda sisteinil lökotrienlerin artışı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (34).

Akut kontakt ürtiker, alerjenle daha önce duyarlanmış bireylerde doğrudan temas sonrası gelişebilir (35). Ayrıca, daha önce duyarlanma gerekmeksizin bazı maddelerle (örneğin ısırgan otu teması sonrası) de benzer semptomlar ortaya çıkabilir (15).

2.1.4.2. Kronik spontan ürtiker patogenezi

2.1.4.2.1. Mast hücreleri

Kronik spontan ürtikerde kabartı ve anjiyoödem gelişimi, mast hücrelerini aktive eden sinyaller, reseptörler, hücre içi sinyal iletim yolları, inhibitör reseptörler ve çeşitli medyatörlerin etkileşimine bağlıdır. Bu moleküler bileşenler, hem güncel hem de gelecekteki tedavi hedefleri arasında yer almaktadır (7,31,36).

Mast hücreleri; FcεRI, MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2), kompleman reseptörü C5aR, PAR1 ve PAR2, Th2 hücrelerinde eksprese edilen CRTh2 ve çeşitli sitokin reseptörleri dahil olmak üzere çok sayıda uyarıcı reseptör taşır. Bu reseptörler, çeşitli endojen ve ekzojen sinyallerle aktif duruma gelebilir (7).

FcεRI'nin aktivasyonu sırasında hücre içi sinyal yolaklarında görev alan birçok tirozin kinaz rol oynar. Bu süreçte ilk adım, FcεRI'nin β ve γ zincirlerinin LYN tirozin kinaz aracılığıyla fosforilasyonudur. Bunu takiben spleen tyrosine kinase (SYK) ve Bruton tirozin kinaz (BTK) aktive olur. BTK, FcεRI aracılı mast hücre aktivasyonu ve sitokin üretiminde merkezi pozitif düzenleyici rol oynar (37,38). BTK aynı zamanda B hücresi reseptörü sinyalizasyonu için de gereklidir.

Mast hücreleri yalnızca aktive edici reseptörler değil, aynı zamanda aktivasyonu baskılayabilen bazı inhibitör reseptörler de taşır. Bu reseptörler arasında Siglec-8, CD200R, CD300a ve FcγRIIb yer alır. Bu reseptörlerin ligandlarıyla etkileşimi, mast hücrelerini baskılayarak aktive olmalarını engelleyebilir (39).

Kronik spontan ürtiker semptomları esas olarak histamin salınımı ile ilişkili olmakla birlikte, mast hücrelerinden salınan çok sayıda başka medyatör de hastalık tablosuna katkı sağlar. Bunlar arasında triptaz, prostaglandin D_2, TNF, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 ve IL-31 yer alır. Bu medyatörler yalnızca deride yerleşmiş hücreler üzerinde değil, aynı zamanda T hücreleri, eozinofiller ve bazofiller gibi sonradan bölgeye göç eden hücreler üzerinde de etkili olabilir.

2.1.4.2.2. Hücre infiltratı ve immünolojik etkileri

Kronik spontan ürtikerde lezyonel deri alanlarında, alerjik geç faz reaksiyonuna benzer şekilde gelişen perivasküler ve interstisyel enflamatuvar hücre

infiltratları gözlenmektedir. Bu hücresel infiltratlar başlıca eozinofiller, nötrofiller, lenfositler ve bazofillerden oluşur (40–42). Dolaşımdan deriye bu hücrelerin göçü, mast hücreleri, aktive endotelyal hücreler, Th2 hücreleri, dermal fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından salınan kemotaktik faktörler (eotaksinler, MCP-3, RANTES, IL-5, C3a, C5a, TNF, IL-17, PAF) aracılığıyla gerçekleşmektedir (40). Lezyonel deride, P-selektin, E-selektin, ICAM, VCAM ve PECAM gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu; histamin, trombin, TNF ve diğer medyatörlerin etkisiyle endotelyal yüzeylerde artış göstermektedir (40).

Kronik spontan ürtiker hastalarının yaklaşık %10–15'inde gözlenen bazopeni ve eozinopeni, bu hücrelerin deriye migrasyonunu yansıtabilir ve bu durum sıklıkla hastalık aktivitesi, otoantikor varlığı ve H1 antihistaminlere ya da omalizumaba yanıtsızlık ile ilişkilidir (43,44). Bazofiller, hem kanda hem de deri infiltratlarında yer alarak FcεRI ve C5aR aktivasyonu aracılığıyla histamin, lökotrienler ve sitokinler salgılatır ve KSÜ patogenezine katkıda bulunabilirler (45,46).

Kronik spontan ürtiker lezyonlarında eozinofil granül proteinlerinden major basic protein (MBP) saptanmıştır. MBP'nin mast hücrelerini aktive edebildiği ve degranülasyona neden olduğu gösterilmiş, bu da eozinofiller ile mast hücreleri arasında olası bir patolojik indükleme mekanizmasına işaret etmektedir (47). Eozinofil aktivasyonu mast hücresi kaynaklı IL-5, TNF, PAF, eotaksin gibi medyatörler veya IgE'nin düşük afinite reseptörüne (CD23) karşı gelişmiş IgG otoantikorlar aracılığıyla gerçekleşebilir (48). Ayrıca aktive eozinofiller, mast hücrelerinin büyümesini uyaran stem cell factor salgılayabilmekte ve bu yolla mast hücre fonksiyonlarını modüle edebilmektedir. Ek olarak eozinofiller, doku faktörü ekspresyonu ve MRGPRX2 agonistleri salınımı yoluyla koagülasyon kaskadını ve mast hücrelerindeki MRGPRX2'yi aktive etme potansiyeline de sahiptirler (47,48).

Kronik spontan ürtiker hastalarının deri biyopsilerinde en baskın lenfosit alt grubu Th2 hücreleri olmakla birlikte, Th1 ve Th17 hücrelerinin varlığı da rapor edilmiştir (40). Th2 hücreleri, geniş yelpazede sitokinler salgılayarak IgE üretimini uyarır; mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin aktivasyonunda önemli rol oynarlar. KSÜ hastalarının kan ve lezyonel deri örneklerinde; IFN-γ, TNF, TGF-β, IL-1β, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-23, IL-24, IL-31 ve IL-33 gibi çok sayıda sitokinin

düzeylerinde veya ekspresyonlarında artış gözlenmiştir. Bu sitokinlerden TNF, IL-6, IL-17, IL-23 ve IL-24 hastalık aktivitesiyle; IL-17 ise otolog serum deri testinin (OSDT) pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (40).

2.1.4.2.3. Koagülasyon kaskadı ve kompleman

Eozinofiller ve dermal mikrovasküler endotelyal hücreler, çeşitli uyarılar sonucu yüzeylerinde doku faktörü ekspresyonunu artırabilir. Bu uyarıcılar arasında histamin, VEGF, lipopolisakkarit, TNF, IL-6, IL-33 ve IL-1β gibi proenflamatuvar sitokinler yer almaktadır (49). Doku faktörü ekspresyonunun artması, ekstrinsik koagülasyon kaskadının aktivasyonunu tetikler ve bu süreçte faktör Xa ve trombin gibi aktif koagülasyon faktörleri üretilir (50,51). Bu koagülasyon faktörleri ile birlikte histamin, VEGF, bradikinin, PAF ve diğer bazı medyatörler; PAR1 ve PAR2 gibi spesifik reseptörler aracılığıyla endotelyal hücreler üzerinde etki göstererek damar endotel hücreleri arasında boşluklar oluşmasına neden olur (40,52). Bu boşluklar, plazma proteinlerinin damar dışına sızmasına yol açar. Plazmada sızan içerikler arasında IgE veya FcεRI'ye karşı otoantikorlar ya da mast hücrelerine bağlı spesifik IgE'nin hedeflediği otoantijenler bulunabilir. Bu süreç, mast hücrelerinin aktivasyonu ve buna bağlı olarak ürtiker papüllerinin ve kızarıklıkların oluşumu ile sonuçlanır (40). Ayrıca, trombin ve FXa gibi koagülasyon faktörlerinin mast hücre degranülasyonunu PAR1 ve PAR2 reseptörleri aracılığıyla doğrudan uyarabildiği gösterilmiştir (36,53).

Koagülasyonun yanı sıra kompleman sistemi de KSÜ patogenezinde önemli rol oynar. Koagülasyon kaskadının ekstrinsik yolağının aktivasyonu, fibrinolizin aktive olması ve IgG tipi anti-FcεRI antikorlarının mast hücresi ve bazofiller üzerindeki reseptörleriyle etkileşimi kompleman C5a'nın üretimine neden olmaktadır (36). Aktive olmuş koagülasyon faktörleri ve plazmin, C5'ten C5a ve C5b, C3'ten ise C3a ve C3b gibi biyolojik olarak aktif parçalar oluşturabilir. C3a ve C5a, C3aR ve C5aR reseptörleri aracılığıyla mast hücrelerini ve bazofilleri aktive ederek inflamasyonun sürdürülmesine katkı sağlar (36,54).

Kronik spontan ürtikerde koagülasyon ve fibrinoliz aktivasyonu, ortalama trombosit hacmi (MPV) artışı, D-dimer, fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri, protrombin fragmanı 1+2, faktör VIIa gibi biyobelirteçlerde yükselme ile desteklenmektedir (25,50). Özellikle D-dimer düzeylerinin artışı hastalık aktivitesi ile koreledir ve

remisyon dönemlerinde bu düzeylerde azalma gözlemlenmiştir (55). Her ne kadar bu hastalarda koagülasyon kaskadı aktive olmuş olsa da bu sürecin çoğunlukla lokal kaldığı ve trombotik olay riskinde artışa neden olmadığı düşünülmektedir (50).

C-reaktif protein düzeylerinin artışı, KSÜ hastalarında D-dimer, IL-6, C3 ve C4 düzeylerindeki artış ile gözlenmiş ve bu artışlar hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermiştir (56,57). Bu bulgular, KSÜ'de otoimmünite, inflamasyon, kompleman ve koagülasyon sistemlerinin birbiriyle etkileşim içinde olduğunu ve bu etkileşimin hastalığın devamlılığı ve şiddetinin artışında rol oynayabileceğini göstermektedir (4).

2.1.4.2.4. Otoantikorlar ve immün sistem

İmmünolojik ürtiker, mast hücrelerinin adaptif immün sistem elemanları tarafından uyarılması sonucu ortaya çıkar. Bu tip ürtikerlerde, mast hücresi membran reseptörleriyle etkileşime giren antikorlar veya T hücreleri, klinik tabloyu şekillendirir. Geçmişte bu tür ürtikerler sadece tip I HS bağlı IgE aracılı alerjik reaksiyonlar olarak değerlendirilmekteydi. Ancak günümüzde yapılan çalışmalarda, tip II (IgG aracılı), tip III (immün kompleks aracılı) ve hatta tip IV (T hücre aracılı) HS reaksiyonlarının da mast hücresi aktivasyonuna yol açabileceği ve dolayısıyla ürtiker patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir (6).

İmmünoglobulin E aracılı ürtiker (tip I HS) alerjenle karşılaşma sonrasında gelişen anafilaksi ve AÜ tablolarıyla karakterizedir. Duyarlı bireylerde üretilen spesifik IgE antikorları, mast hücrelerinin üzerindeki FcεRI reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanır. Serum IgE'nin yarı ömrü 2-3 gün olsa da mast hücresine bağlı formu aylarca aktivasyon potansiyelini korur. Bu durum, alerjenle temastan aylar sonra bile anafilaktik yanıt gelişmesini açıklayabilir. IgE aracılı ürtikerin tipik örnekleri arasında; arı sokması sonrası gelişen jeneralize ürtiker, bazı gıda ve ilaçlara bağlı AÜ, lateks eldiven kullanımı sonrası gelişen kontakt ürtiker yer almaktadır (58,59). Bu tür olgularda sistemik semptomlar (özellikle gastrointestinal ve solunumsal) sık görülür ve anafilaksi riski taşır. Sistemik semptomların eşlik etmediği durumlarda, IgE aracılı bir mekanizmanın varlığı şüphelidir. KÜ'nün nadiren IgE aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir; dolayısıyla KÜ genellikle tip I HS olarak kabul edilmez (6).

Ürtiker gelişimi IgG-aracılı (Tip II HS) olarak da gerçekleşebilmekte ve bu ürtiker alt tipi otoimmün ürtiker olarak isimlendirilmektedir (60). Yaklaşık %35–40 oranında KÜ hastasında, FcεRI'nin α alt birimine karşı gelişmiş otoantikorlara (IgG tipi) rastlanmaktadır. %5–10 hastada ise IgE'ye karşı otoantikorlar mevcuttur. Bu otoantikorlar, bazofil ve mast hücrelerini aktive ederek histamin salınımına neden olabilir. Bu süreç genellikle OSDT ile saptanabilir ve bazofil aktivasyon testleri veya ELISA gibi yöntemlerle doğrulanabilir (61). Tip II HS aracılıklı ürtiker hastalarında antitiroid antikorlar, antinükleer antikor gibi otoantikor pozitiflikleri de görülebilmektedir (6).

Serumda dolaşan immün kompleksler, mast hücrelerindeki Fc reseptörleri (FcγR) ile etkileşime girerek hücre aktivasyonunu tetikleyebilir (62,63). Bu da Tip III HS aracılıklı ürtiker oluşumuna neden olabilir (6). FcγRI (CD64) ve FcγRIII (CD16) aktivatör özellikteyken, FcγRIIB (CD32) inhibitör etkiye sahiptir. Bu nedenle immünkompleks-FcR etkileşimi, bağlanan reseptöre bağlı olarak aktivasyon veya inhibisyonla sonuçlanabilir (62,63). Klinik olarak enfeksiyon hastalıkları ve sistemik lupus eritematozus gibi serumda dolaşan immünkomplekslerin izlendiği durumlarda gözlenen ürtiker ataklarının bu mekanizma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (6).

Kronik ürtikerde bir diğer mekanizma T hücre aracılı gerçekleşen Tip IV HS'dir. KÜ histopatolojisinde perivasküler yerleşimli CD4+ T lenfosit infiltrasyonu saptanmıştır. Bu hücrelerin Th1 ve Th2 alt gruplarını içerdiği gösterilmiştir. Ayrıca, H1 antihistamin tedavisine dirençli hastalarda siklosporin gibi T hücre baskılayıcı ajanların etkili olması, T hücrelerinin rolünü desteklemektedir (6,64).

2.1.4.2.5. Nörojenik inflamasyon

Kronik spontan ürtikerde mast hücreleri, diğer bağışıklık hücreleri ve duyu sinirleri arasında çift yönlü bir etkileşim olduğu düşünülmektedir. Bu etkileşim, histamin, IL-31, nöropeptidler ve diğer medyatörlerin salınımı aracılığıyla gerçekleşir (47,65,66). Bu süreç, vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu, nörojenik inflamasyon, kaşıntı ve diğer ürtiker semptomlarına neden olan bir kısır döngü oluşturur. Bu döngü, mast hücrelerinin IgE'den bağımsız aktivasyonundan sorumlu olan MRGPRX2 üzerinden de desteklenebilir (67). MRGPRX2, hem eksojen hem de endojen çok çeşitli maddeler için bir reseptör görevi görür (68). Özellikle MBP ve

EPO gibi eozinofil kaynaklı medyatörlerin insan deri mast hücrelerinden histamin salınımını MRGPRX2 aracılığıyla başlattığı gösterilmiştir (47). Ayrıca Substans P, hem bir nöropeptid hem de güçlü bir MRGPRX2 agonistidir (69).

Son olarak, KSÜ hastalarının deri biyopsilerinde MRGPRX2 ekspresyonu gösteren mast hücrelerinin sayısının arttığı bulunmuştur. Bu durum, KSÜ patogenezinde nöroimmün etkileşimin ve MRGPRX2'nin merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (4).

2.1.4.3. Kronik İndüklenebilir Ürtiker patogenezi

Kronik indüklenebilir ürtikerlerin gelişim mekanizmaları hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte otoalerjik IgE aracılı mast hücre aktivasyonunun rol alabileceği, semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve kolinerjik ürtiker olgularında pasif bağışıklık deneyleri ve omalizumab tedavisine verilen olumlu yanıtlar doğrultusunda öne sürülmüştür (70). Bu bağlamda, örneğin soğukla temas sonrası salınan deri kaynaklı proteinlere karşı spesifik IgE otoantikorları üretildiği düşünülmektedir (71). Solar ürtikerde, güneş ışığıyla aktive olan kromofor moleküllerinin yapısal değişikliğe uğrayarak mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan IgE ile bağlandığı ve bu bağlanmanın mast hücresi aktivasyonunu tetiklediği öne sürülmüştür (72). Kolinerjik ürtikerde, ter bezi kanalının tıkanması sonucu terin dermise geri kaçtığı ve burada bir ter antijeni oluşturduğu, bunun da belirtileri tetiklediği ileri sürülmektedir. Bu hastalarda ter antijeni olarak tanımlanan MGL_1304'e karşı özgül IgE antikorları saptanmıştır. Ayrıca, ekrin ter bezi epitel hücrelerinde kolinerjik M3 reseptör (CHRM3) ekspresyonunun azalması sonucu asetilkolinin sızarak mast hücrelerini uyardığı ve bu yolla degranülasyona neden olduğu öne sürülmektedir (73). Soğuk ürtikerinde, IgE'ye karşı IgG ve/veya IgM tipi antikorların üretildiği gösterilmiştir (71). Sıcak ürtikeri hastalarında ise, ısıtılmış otolog serum ile yapılan intradermal testte pozitif yanıt alınan nadir olgular tanımlanmıştır. Bu yanıtlarda, denatüre IgE ve inaktive kompleman proteinlerinin etkili olabileceği düşünülmektedir (74).

Kalıtsal titreşim anjiyoödemi, ADGRE2 genindeki kazanılmış fonksiyon kazandırıcı bir mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal dominant bir varyant olarak tanımlanmıştır. ADGRE2, mast hücreleri üzerinde yer alan bir adezyon reseptörüdür

ve bu mutasyon, reseptörün alfa ve beta alt birimleri arasındaki inhibitör etkileşimi azaltarak, mast hücrelerinin titreşime karşı duyarlılığını artırabilir (75).

Gecikmiş basınç ürtikeri, diğer KİÜ tiplerinden farklı olarak, histaminden bağımsız birçok proenflamatuvar medyatörün (örneğin IL-1, IL-3, IL-6 ve TNF) rol oynadığı immünolojik olmayan bir mekanizma ile ilişkilidir. Bu formda sürekli devam eden bir tetikleyici uyarıya bağlı geliştiği düşünülen dermiste belirgin bir lökosit infiltrasyonu gözlemlenmiştir (76).

Akuajenik ürtikerin patogenezinde öne sürülen birden çok hipotez mevcuttur. Bunlar; su ile ciltteki bir bileşen arasında gerçekleşen etkileşim sonucu mast hücrelerini degranüle eden bir maddenin sentezlenmesi, kıl folikülleri etrafındaki ozmotik basıncın değişmesi ve buna bağlı suyun pasif difüzyonunun artması, epidermiste yer alan suda çözünür antijenlerin varlığı ve histaminden bağımsız bir mekanizma ile hastalığın gelişimi (77).

2.1.5. Sınıflama

Ürtikerin etiyolojisi çoğunlukla ilk başvuru sırasında belirlenemediğinden, hastaların sınıflandırılmasında en pratik yaklaşım etiyolojik temelden ziyade klinik özelliklere dayalıdır. Ürtiker sınıflamasında ilk basamak süreye göre yapılmaktadır. Tüm ürtiker olguları başlangıçta akut kabul edilmekle birlikte 6 haftadan kısa süreli olgular AÜ, 6 haftadan uzun süreli olgular ise KÜ olarak kabul edilir. KÜ terimi tedavi alınmadığı durumda haftada en az 2 kez atak yaşayan olgular için kullanılmaktadır. Daha seyrek aralıklarla atak yaşayan olgular ise epizodik (rekürren) ürtiker olarak sınıflandırılmaktadır (1). KÜ ise herhangi bir tetikleyici olmadan kendiliğinden gelişiyor ise KSÜ, tekrarlanabilir spesifik bir uyaranla maruziyet sonrası oluşuyorsa KİÜ olarak adlandırılır. İndüklenebilir ürtiker, ürtiker plakları, anjiyoödem ya da her ikisinin gelişimini tetikleyen, belirgin ve alt tipe özgü uyarıcılarla karakterizedir. Tetikleyici mevcut olduğunda her zaman ve yokluğunda ise hiçbir zaman klinik bulgular ortaya çıkmaz. Ayrıca bu tetikleyiciler spesifiktir; zira her indüklenebilir ürtiker alt tipinin kendine özgü bir tetikleyicisi vardır ve bu tetikleyici diğer alt tiplerde geçerli değildir. Nadir görülen bazı indüklenebilir ürtiker alt tiplerinde ise birden fazla belirgin ve spesifik tetikleyicinin bir arada bulunması gerekebilir. Örneğin, soğukla

indüklenen kolinerjik ürtiker bu duruma bir örnektir (15). Ürtikerin klinik alt tiplerine yönelik sınıflandırma Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması

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

2.1.5.1. Kronik spontan ürtiker

Kronik spontan ürtiker, herhangi bir belirgin dış tetikleyici olmaksızın, spontan olarak ortaya çıkan ve altı haftadan uzun süren ürtiker ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. Klinik olarak, genellikle birkaç saat içinde kendiliğinden gerileyen, kaşıntılı, eritemli, sınırlı ödemli ürtiker plakları ve/veya anjiyoödem epizodları ile seyreder. KSÜ, genel popülasyonun yaklaşık %0,5 ila %1'ini etkileyen nispeten sık karşılaşılan bir dermatolojik hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha sık görülmektedir ve en sık 20–40 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır (78). Ortalama hastalık süresi 1–5 yıl arasında değişmekle birlikte, hastaların yaklaşık %30–50'sinde bir yıl içinde remisyon geliştiği, ancak %10–20'sinde 5 yıldan uzun sürebileceği bildirilmektedir (79).

Kronik spontan ürtiker, yalnızca fiziksel şikayetler ile değil, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesi, psikososyal durumu ve iş gücü kaybı açısından da ciddi bir

yük oluşturmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken tanınması ve etkin şekilde yönetilmesi önem arz eder.

2.1.5.2. Kronik indüklebilir ürtiker

Kronik indüklenebilir ürtiker, tekrarlayan, genellikle spesifik bir fiziksel veya kimyasal uyarana yanıt olarak gelişen, ürtiker ve/veya anjiyoödem atakları ile seyreden bir ürtiker alt grubudur. Bu durum, lezyonların spontan olarak değil, hastanın belirli dış uyaranlara maruz kalmasıyla tetiklenmesi ile karakterizedir. Uyarana maruziyet her seferinde klinik yanıtı doğurur ve bu özellik tanı açısından belirleyicidir. KİÜ, kronik spontan ürtikerden farklı olarak, neden-sonuç ilişkisi açık bir şekilde saptanabilir ve uygun tetikleyici testlerle objektif olarak doğrulanabilir (80,81).

Kronik indüklenebilir ürtikerlerin gerçek sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, dermatoloji polikliniklerine başvuran ürtiker hastalarının yaklaşık %10–20'sinde indüklenebilir ürtiker varlığı bildirilmektedir. Bu hastalık grubu, bazı alt tiplerinde ciddi yaşam kalitesi kaybına neden olabilir; özellikle egzersiz, sıcaklık değişimi veya mekanik bası gibi günlük yaşamda sık karşılaşılan uyaranlara karşı gelişen tiplerde, hastaların fiziksel aktivitelerini kısıtlaması gerekebilir (81). Ayrıca bazı alt tipler sistemik anafilaktik yanıtlar da oluşturabilir (15).

Kronik indüklenebilir ürtiker, klinik pratikte başlıca tetikleyici uyarana göre alt gruplara ayrılmaktadır. Her alt tipin kendine özgü klinik özellikleri, süresi ve tetikleyici testleri mevcuttur.

2.1.5.2.1. Semptomatik Dermografizm

Cilt yüzeyine uygulanan mekanik uyarının ardından gözlenen kapiller vazodilatasyona bağlı lokal eritem, bunu izleyen ödem ve akson refleksi aracılığıyla arteriollerin genişlemesi sonucu gelişen alevlenme yanıtına bağlı ürtiker plaklarının oluşumuyla karakterize KİÜ alt tipidir (82). Bu üçlü cevap, KÜ hastalarında sık görülmekle birlikte sağlıklı bireylerde de ortaya çıkabilmektedir. Bu duruma basit (veya fizyolojik) dermografizm adı verilir. Fizyolojik dermografizmde kaşıntı eşlik etmesi beklenmez ve kabarıklık oluşması için daha kuvvetli bir uyarı gerekmektedir (83,84).

Uyarıcı faktör, ürtiker lezyonlarının şeklini belirler; çizilme veya sürtünme ile sıklıkla lineer lezyonlar gözlenirken, tekrarlayan kaşıma alanlarında daha büyük plaklar gelişebilir. Semptomatik dermografizmin sistemik hastalıklar veya besin alerjileriyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Genellikle idiyopatiktir, ancak bazı durumlarda ilaç reaksiyonları (örneğin penisilin) ya da uyuz gibi paraziter enfestasyonların ardından gelişebilir (85).

Semptomatik dermografizm her yaşta gelişebilse de en sık genç erişkinlerde görülmektedir. Hastalık süresi değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 6 yıl sürmektedir (83).

Semptomatik dermografizme kıyasla çok daha nadir görülen bazı dermografizm türleri de tanımlanmıştır. Örneğin, tekrarlayan kaşıma ile küçük noktasal ürtiker plaklarının oluştuğu kırmızı dermografizm; kolinerjik ürtikeri olan bazı hastalarda ise çizgisel bir hat boyunca kolinerjik ürtikere özgü noktasal lezyonların eşlik ettiği kolinerjik dermografizm görülebilir. Nadir bir diğer form olan geç dermografizmde ise, ilk reaksiyonun kaybolmasından saatler sonra aynı bölgede tekrar eden, hassas ve 48 saate kadar sürebilen lezyonlar oluşur. Bu durumun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, basınç ürtikeriyle yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir (86,87).

Her dermografik yanıt, ürtiker anlamına gelmez. Örneğin, hafif cilt temasının ardından gelişen kapiller vazokonstriksiyon sonucu ortaya çıkan beyaz dermografizm, sağlıklı bireylerde görülebilmekle birlikte atopik dermatit hastalarında daha belirgindir (88).

2.1.5.2.2.Gecikmiş basınç ürtikeri

Gecikmiş basınç ürtikeri, yaşam kalitesini belirgin şekilde düşürebilmesi ve tanı konmasının nispeten zor olması nedeniyle klinik açıdan önemli bir KİÜ alt tipidir (89). Deriye uygulanan uzun süreli mekanik basının ardından genellikle 30 dakika-12 saat içinde ortaya çıkan, derin yerleşimli, eritemli şişliklerle karakterize olup anjiyoödem benzeri bir klinikle prezente olur. Şişlikler çoğu zaman kaşıntılı ve/veya ağrılıdır ve klasik ürtiker lezyonlarından farklı olarak birkaç gün boyunca kalıcılığını sürdürebilir (90).

Özellikle dar giysilerin baskı yaptığı bel çevresi, çorap lastik hizası, ayakkabıların baskı yaptığı ayak kısımları, uzun süreli kas gücü kullanımı gerektiren işlerde eller, merdiven çıkma veya uzun yürüme sonrası ayak tabanları ve cinsel temas sonrası genital bölge gibi günlük yaşamda en çok basınca maruz kalan vücut kısımları en sık etkilenen alanlar arasındadır (91).

Gecikmiş basınç ürtikerinin seyri değişkenlik göstermekle birlikte ortalama hastalık süresi 6-9 yıl arasında bildirilmiştir (90).

2.1.5.2.3.Sıcak ürtikeri

Sıcak ürtikeri, indüklenebilir ürtikerler arasında çok nadir görülen bir alt tiptir. Deri ısıya maruz kaldıktan sonraki birkaç dakika içinde şiddetli kaşıntıyla beraber gelişen ürtiker lezyonları ile karakterizedir. Lezyonlar yaklaşık 1 saat içinde spontan geriler. Bir diğer sıcak ile tetiklenen indüklenebilir ürtiker alt tipi olan kolinerjik ürtikerden farklı olarak burada tetikleyici dış ortam sıcaklığı iken, kolinerjik ürtikerde egzersiz gibi bir nedene bağlı olarak endojen ısı artışı söz konusudur (92).

2.1.5.2.4.Solar ürtiker

Solar ürtiker nadir görülen bir KİÜ alt tipidir. Klinik olarak, güneşe maruz kalmayı takiben genellikle 5–10 dakika içinde, özellikle üst gövde, boyun ve ekstansör kol bölgeleri gibi açıkta kalan alanlarda sınırlı ürtiker plağı oluşumu ile karakterizedir. Lezyonlar genellikle 1–2 saat içinde kendiliğinden geriler. Bazı olgularda kabarıklık olmadan sadece eritem şeklinde görülebilir. Geniş alan tutulumu olan vakalarda baş dönmesi, bulantı, bronkospazm, senkop gibi sistemik belirtiler nadir de olsa görülebilir (93). Tetikleyici olarak en sık görünür ışık sorumlu tutulur, ancak UVA ve UVB ile de tetiklenebilmektedir (94).

2.1.5.2.5.Soğuk ürtikeri

Soğuk ürtikeri, soğuk ile temasın ardından deride ürtiker plakları ve/veya anjiyoödem gelişimiyle karakterize, çeşitli klinik alt tipleri içeren ikinci en sık KİÜ formudur (71). Soğuk ürtikeri her yaşta görülebilmekle birlikte en sık genç erişkinlerde ortaya çıkar. Soğuk maruziyetinden dakikalar sonra gelişen kaşıntı ve kabarıklık yaklaşık 1 saat içinde geriler. Soğuk hava, rüzgâr, soğuk yiyecek ve içecekler

tetikleyici olabilmektedir. Şiddetli vakalarda baş ağrısı, çarpıntı, bilinç kaybı gibi sistemik semptomlar ve anafilaksi görülebilmektedir (95).

Soğuk ürtikeri etiyolojisine göre primer ve sekonder olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Sekonder formu kriyoglobulinemi, otoimmün kollajen doku hastalığı, kronik lenfositik lösemi, viral hepatit ile ilişkili olabilirken; primer formu idiyopatiktir (96–98).

2.1.5.2.6.Titreşim anjiyoödemi

Titreşim anjiyoödemi , mekanik titreşimle tetiklenen, oldukça nadir görülen bir indüklenebilir ürtiker formudur. Tipik olarak titreşim uyarısından sonraki birkaç dakika içinde sınırlı lokal ödem ve eritem gelişir; bu bulgular genellikle 30 dakika içinde geriler. Uyarıcı faktörler arasında koşu, havlu ile sert kurulanma, çim biçme makinesi veya motosiklet gibi kuvvetli titreşimli cihazların kullanımı yer alır (75).

Titreşim anjiyoödemi edinsel (sporadik) veya ailesel (kalıtsal) formda görülebilir. Edinsel form sıklıkla erişkin yaşta ortaya çıkar ve genellikle daha hafif seyirlidir. Bu hastalarda titreşim anjiyoödemi, gecikmiş basınç ürtikeri veya semptomatik dermografizm gibi diğer fiziksel ürtiker alt tipleriyle birliktelik görülebilir (75,99). Ailesel titreşim anjiyoödemi ise otozomal dominant kalıtımla geçer ve genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde başlar. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda bu hastalarda ADGRE2 geninde patojenik varyantlar tanımlanmıştır. ADGRE2, mast hücrelerinin mekanik uyarana verdiği yanıtla ilişkili bir adhezyon G-protein bağlı reseptörüdür. Ailesel form, sporadik formdan daha şiddetli anjiyoödemle seyreder ve daha sık sistemik semptom görülür (100).

2.1.5.2.7.Akuajenik ürtiker

Akuajenik ürtiker, oldukça nadir görülen bir KİÜ formudur ve karakteristik olarak su ile temas sonrası, suyun sıcaklığına bağlı olmaksızın, tipik ürtiker lezyonlarının ortaya çıkmasıyla seyreder. Su temasını takiben genellikle birkaç dakika içinde küçük boyutlu, çevresinde belirgin eritem bulunan papüller gelişir. Lezyonlar genellikle sayıca azdır ve klinik olarak kolinerjik ürtikeri andırabilir. Ancak bu durumdan ayırt edilmesi gereken önemli farklılıklar mevcuttur. Kolinerjik ürtikerde egzersiz veya emosyonel stres sonucu yaygın, monomorfik küçük papüler lezyonlar

gelişirken; akuajenik ürtikerde bu lezyonlar su temasıyla sınırlı alanlarda ve daha az sayıda oluşur (101).

2.1.5.2.8.Kolinerjik ürtiker

Kolinerjik ürtiker, özellikle terlemeyi tetikleyen uyaranlar sonrası ortaya çıkan, monomorfik, çapı genellikle 1–3 mm arasında değişen belirgin eritemle çevrili papüler ürtiker lezyonlarıyla karakterize bir KİÜ formudur. Genellikle terlemeyi artıran fiziksel egzersiz, sıcak banyo, ani emosyonel stres gibi bir uyarı ya da soğuk ortamdan sıcak ortama geçiş, acı baharatlı gıdalar yemek veya alkol alımı gibi bir uyaran maruziyetinden sonra 15 dakika içinde gelişir. Vücutta simetrik bir dağılım gösteren bu lezyonlar daha çok gövdenin üst yarısında belirgindir; ancak ön kol, bacak ve nadiren de olsa tüm vücutta yaygınlaşabilir. Ortalama 1 saat içinde lezyonlar gerileme gösterir (102). Şiddetli vakalarda egzersize bağlı kolinerjik ürtikerin anafilaksiye ilerlemesi mümkündür (103). Hastalık sıklıkla genç erişkinlerde görülmekle birlikte atopik diyatezi olan kişilerde gelişme ihtimali daha yüksektir (102).

2.1.5.2.9.Temas ürtikeri

Kontakt ürtiker, cilt veya mukozal yüzeyle temas eden bir ajanın neden olduğu, temas bölgesinde ortaya çıkan ürtiker lezyonları ile karakterizedir. Bazı olgularda ürtiker lezyonları olmadan yalnızca eritem, yanma veya batma hissi ile görülebilir. Ürtikere neden olan maddenin perikutanöz ya da mukozal geçişi sonucunda yalnızca lokal değil, uzak bölgelerde de ürtiker lezyonları gelişebilir; nadiren anafilaksi gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir (104).

Kontakt ürtikerin immünolojik (alerjik) ve non-immünolojik (non-alerjik) olmak üzere iki temel formu bulunmaktadır. İmmünolojik kontakt ürtiker, spesifik IgE aracılığıyla gelişen bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Özellikle atopik dermatitli çocuklar, çevresel alerjenlere (ör. ot, hayvan, gıda) karşı duyarlanarak bu formu geliştirebilir. Ayrıca lateks alerjisi olan bireylerde, özellikle kateterizasyon gibi tekrarlayan mukozal temaslarda, bu tabloya anafilaktik reaksiyonlar da eşlik edebilir. Öte yandan non-immünolojik kontakt ürtiker, spesifik bir immün yanıt olmaksızın temas eden maddenin direkt etkisiyle ortaya çıkar. Bu tipte yaygın olarak sorbik asit, benzoik asit (gıda ve göz solüsyonlarında), sinnamik aldehit (kozmetiklerde) gibi

maddeler rol oynar. Bu formun prostaglandin D2 aracılı olduğu düşünülmekte ve NSAİİ ile baskılanabildiği bildirilmiştir (105).

Ayrıca, ısırgan otu gibi histamin, asetilkolin veya serotonin içeren bitkiler ya da dimetilsülfoksit ve kobalt klorür gibi mast hücrelerinden histamin salınımını indükleyen maddelerle temas da kontakt ürtikere neden olabilir (106).

2.1.6. Tanı

Ürtikerli her hastada detaylı bir öykü alınması tanısal yaklaşımın temel taşlarından biridir. Bu öykü, hastalığın süresini, atakların sıklığını, lezyonların süresini, kullanılan ilaçları, bilinen alerjileri, eşlik eden komorbiditeleri, soygeçmişi, daha önce uygulanan tedavileri ve alınan yanıtları, meslek ve hobileri, ayrıca hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini içermelidir. Her hastaya tam bir fizik muayene yapılmalı; bu muayenede ürtiker plaklarının morfolojisi ve süresi, morarma, livedo retikülaris gibi vaskülitik bulgular ve sistemik hastalık belirtileri aranmalıdır. Bununla birlikte, fizik muayene çoğu zaman normal olabilir. Bu durumlarda hastanın kendi çektiği fotoğraflar da tanı açısından oldukça faydalı olabilir (107).

Akut ürtiker için rutin olarak laboratuvar tetkiklerinin yapılması önerilmemektedir. Ancak çevresel alerjenlere karşı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun AÜ'ye veya kontakt ürtikere neden olduğundan şüpheleniliyorsa, deri prick testi ve spesifik IgE antikorlarının ölçümü yapılabilir (15).

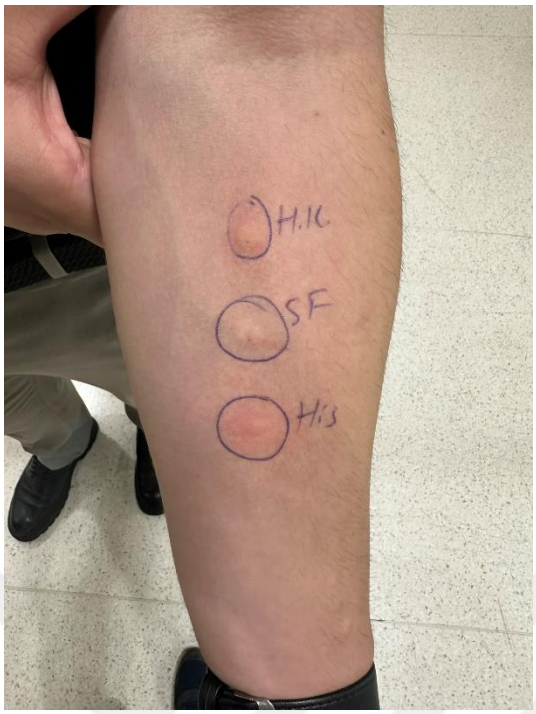
Kronik spontan ürtikerde rutin tanısal tetkik olarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP yapılması önerilmektedir. Hastanın öyküsüne dayalı olarak istenebilecek ileri tetkikler tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları, helikobakter pylori gibi enfeksiyöz etkenlerin araştırılması, OSDT ve 3 hafta süre ile psödoalerjensiz diyettir (1).

Kronik spontan ürtikerli bireylerin yaklaşık üçte birinde otoantikorlar saptanabilmekte ve bu grup hastalar "otoimmün ürtiker" olarak sınıflandırılmaktadır. Bu otoantikorların başlıcaları, yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin alfa alt birimi olan FcεRIα'ya (%25 oranında) ve IgE molekülünün kendisine (%5 oranında) karşı gelişmiş IgG sınıfı otoantikorlardır. Bu otoantikorlar, mast hücreleri ve bazofillerde yer alan FcεRI reseptörleri üzerinden bağlanarak hücre içi sinyal yolaklarını aktive eder ve

sonuç olarak histamin gibi medyatörlerin salınımını tetikler. Bu otoimmün mekanizmaların gösterilmesi için çeşitli tanı testleri geliştirilmiştir. Laboratuvar ortamında yapılan bazofil histamin salınım testi, bu otoantikorların varlığını ve fonksiyonel etkisini değerlendirmede altın standart olarak kabul edilse de testin teknik olarak zor olması, yüksek maliyetli olması, zaman alıcı yapısı ve standardizasyon zorlukları nedeniyle rutinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu nedenle, klinik pratikte daha sık tercih edilen tanısal yöntem OSDT'dir. Literatürde OSDT'nin duyarlılığı yaklaşık %70, özgüllüğü ise %80 olarak bildirilmiştir (108).

Testin uygulanabilmesi için öncelikle hastadan 5 mL venöz kan alınır ve bu kan, yaklaşık 30 dakika süreyle oda ısısında bekletilir. Ardından, elde edilen kan örneği 2000–3000 rpm hızında 15 dakika süreyle santrifüj edilerek serum kısmı ayrılır. Bu işlem sonucunda elde edilen otolog serumdan 0.05 mL alınarak, hastanın ön kolunun volar yüzeyine intradermal olarak enjekte edilir. Aynı şekilde %0,9'luk izotonik serum fizyolojik (negatif kontrol) ve histamin solüsyonu (0.01 mL, pozitif kontrol) da yaklaşık 3 cm aralıklarla aynı bölgeye uygulanır. Enjeksiyon sonrası hasta 15–30 dakika boyunca gözlem altında tutulmalı ve lokal reaksiyonlar dikkatle izlenmelidir. Değerlendirme sırasında, negatif kontrol alanından en az 1.5 mm daha büyük çapta ve çevresinde eritem bulunan bir papül gelişimi pozitif test sonucu olarak kabul edilir (108,109). Şekil 1.'de pozitif sonuçlanmış bir OSDT olgusuna yer verilmiştir.

Şekil 1. Otolog Serum Deri Testi Değerlendirmesi



Kronik indüklenebilir ürtiker hastalarında ise alt tipe özgü provokasyon testleri yapılmalıdır (1).

Semptomatik dermografizm tanısı, deri üzerine yapılan mekanik uyaranlarla kolayca test edilebilir. Klinik uygulamada en yaygın yöntem, hastanın sırtına kapalı bir tükenmez kalem ucu veya tahta bir spatulanın yuvarlatılmış kenarıyla hafifçe bastırılarak ciltte çizik oluşturmaktır. Uygulanan bu mekanik uyaran sonucunda on dakika sonunda çizilen bölgede ödemli, eritemli bir kabarıklık meydana gelmesi pozitif sonucu gösterir. Daha objektif değerlendirme için ise, farklı uzunluklara sahip yuvarlak çıkıntıları bulunan plastik bir test cihazı olan FricTest veya basıncı ayarlanabilir yaylı bir prob içeren dermografometre gibi özel tanı araçları kullanılabilir. Dermografometre, cilde belirli bir basınç (örneğin ≤36 g/mm²) uygulayarak dermografizmin şiddetini ölçmede daha standardize bir yöntem sunar (110). Şekil 2.'de kapalı tükenmez kalem ucu ile çizme işlemi yapıldıktan sonra pozitif olarak sonuçlanan bir semptomatik dermografizm olgusuna yer verilmiştir.

Şekil 2. Pozitif semptomatik dermografizm olgusu



Soğuk ürtikeri tanısında ince bir plastik torba veya eldiven içindeki buz küpünün ön kol volar bölgeye 5 dakika temas ettirilmesinden 10 dakika sonra ürtika plağı gelişimi değerlendirilir. Sıcak ürtikeri tanısında ise ön kol volar yüze 44ºC sıcaklığında bir termofor 5 dakika boyunca temas ettirilir. 10 dakika sonra yapılan değerlendirmede ürtika plağı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir. Hem soğuk ürtikeri hem de sıcak ürtikeri tanısında kullanılabilen bir diğer yöntem TempTest'tir. Bu cihaz sayesinde farklı sıcaklık aralıklarında cilt teması sağlanarak hastanın hangi sıcaklıkta reaksiyon verdiği saptanabilir (1,111). Şekil 3.'te TempTest uygulanıp pozitif sonuç alınan bir soğuk ürtikeri olgusuna yer verilmiştir.

Şekil 3. Soğuk ürtiker tanısında TempTest ile provokasyon testi



Kolinerjik ürtiker tanısında provokasyon testi olarak koşu bandında veya bisiklette otuz dakika eforlu egzersiz ya da 42°C sıcaklıktaki su ile 10-15 dakika banyo yaptırılması kullanılabilir. Testten 10 dakika sonra yapılan değerlendirmede tipik monomorfik papüllerin görülmesi pozitif olarak kabul edilir (1).

Gecikmiş basınç ürtikeri tanısında provokasyon testi olarak yaklaşık 7 kilogram ağırlık, 3 cm genişliğinde bir kuşak aracılığıyla hastanın omuz, üst sırt, uyluk ya da ön kolun volar yüzüne sabitlenir ve bu şekilde 15 dakika boyunca baskı uygulanır. Lezyonların gelişimi birkaç saat sonra ortaya çıktığı için, uygulamadan yaklaşık 6 saat sonra test bölgesi kontrol edilir. Test pozitif kabul edilebilmesi için, baskının uygulandığı alanda eritem ve ödem gelişmiş olması gerekir (1). Ayrıca semptomatik dermografizm tanısında kullanılan dermografometre ile 70 saniye süreyle 100g/mm^2 basınç uygulanması da gecikmiş basınç ürtikeri tanısında kullanılabilir (111). Şekil 4.'te gecikmiş basınç ürtikeri düşünülen bir hastanın omuz

bölgesine ağırlık uygulandıktan 6 saat sonra yapılan değerlendirmenin sonucuna yer verilmiştir.

Şekil 4. Gecikmiş basınç ürtikerinde ağırlıkla provokasyon testi



Solar ürtiker tanısında ultraviyole ve görünür ışık spektrumunda provokasyon testleri yapılmalıdır. Kalça bölgesine görünür ışık, 6 J/cm² dozunda UVA ve 60 mJ/cm^2 dozunda UVB uygulanır. Testten 10 dakika sonra yapılan değerlendirmede testin uygulandığı bölgede ürtiker plaklarının görülmesi pozitif olarak kabul edilir (1,111).

Akuajenik ürtiker tanısında provokasyon testi olarak oda sıcaklığındaki suyla ıslatılmış giysi hastanın cildine 20 dakika boyunca uygulanır. 30 dakika sonunda uygulama bölgesinde ürtiker gelişmesi testi pozitif olarak değerlendirir. Testte kullanılan suyun sıcaklığı oldukça önemlidir, çünkü aşırı sıcak veya soğuk suyla yapılan testlerde hastada soğuk/sıcak ürtikeri olması durumunda yanlış pozitiflik sonuç elde edilebilir (1,112).

Titreşim anjiyoödemi tanısında ön kolar volar yüze yaklaşık 1000 devir/dakika hızında dönen titreşim aleti (vorteks) uygulanır. Testten 10 dakika sonra yapılan değerlendirme testin uygulandığı bölgede anjiyoödem gelişmesi pozitif olarak kabul

edilir. Ek olarak, test öncesi ve sonrasında bilek, ön kol ortası ve dirsek seviyelerinde kol çevresi ölçülerek titreşime bağlı şişliğin varlığı daha objektif biçimde değerlendirilebilir (1,111).

Temas ürtikeri tanısında lateks ve besinler gibi belli başlı alerjenlerle test yapılabilmektedir. Tanıda ilk tercih edilecek yöntem açık yama testidir. Şüphelenilen alerjen sırtın üst kısmı veya üst kol ekstansör yüzde 3x3 cm'lik normal görünümlü cilde uygulanır. Hastanın öyküsünde sabit belli bir vücut alanı tarif ediliyorsa test bu bölgeye de uygulanabilir. Uygulamadan sonraki 15-20 dakika içinde eritem ve ödem gelişmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilir. İmmünolojik ve non-immünolojik alt tiplerin her ikisinde de ürtiker plaklarının ortaya çıkış süreleri benzerdir. Non-immünolojik olanlar 45-60 dakika içerisinde gerilerken, immünolojik olanlar daha yavaş gerileme eğilimi gösterir. Eğer açık yama testi negatif olarak sonuçlandıysa tercih edilebilecek bir sonraki test deri delme testidir (1,113).

2.1.7. Histopatoloji

Ürtiker hastalarında tanı çoğunlukla tipik klinik bulgular ve anamnezle koyulabilmekte olup histopatolojik inceleme ürtikeryal vaskülit gibi ayırıcı tanıları dışlamak amacıyla başvurulan bir yöntemdir. Histopatolojik inceleme çoğunlukla nonspesifik olup vasküler ve lenfatik damarlarda dilatasyon, lenfosit, nötrofil ve eozinofillerden oluşan perivasküler dermal infiltrat ve üst dermiste ödem görülür.

Kronik spontan ürtiker hastalarından alınan biyopsilerde mast hücrelerinin sayısının arttığı öne sürülse de bu konudaki çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Örneğin, bir çalışmada konvansiyonel histokimyasal boyamalarla mast hücrelerinin sayısında 10 kat kadar artış olduğu bildirilmişken, triptaz ve kimaz gibi spesifik mast hücre belirteçleriyle yapılan çalışmalarda bu artış doğrulanmamıştır (114,115). Triptaz pozitif mast hücreleri kronik spontan ürtikerli hastaların biyopsilerinde sağlıklı kontrollere kıyasla artmış bulunmuştur; ancak lezyonlu ve lezyonsuz deri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (41).

Çoğu histopatolojik incelemede, baskın olarak yardımcı T lenfositlerden oluşan seyrek bir perivasküler infiltrat görülür (42,116). Bu hücreler genellikle Th0 sitokin profili taşır ve IL-4, IL-5 ile IFN-γ mRNA ekspresyonu gösterir (117). Ayrıca,

Th2 aracılıklı immün yanıtı başlatan IL-33, IL-25 ve TSLP gibi sitokinler lezyonlu deride saptanmış, lezyonsuz deride görülmemiştir (118).

Histopatolojik incelemede vaskülit bulguları olmaksızın dermiste baskın nötrofil infiltrasyonu görülmesi halinde nötrofilik ürtiker terimi kullanılmaktadır (119). Klinik olarak nötrofilik ürtiker hastaları kaşıntıdan çok ağrıdan şikayetçi olup antihistamin tedavilere yanıt oldukça düşüktür. Patogenez net olmamakla birlikte antihistamin tedaviye yanıtın düşük olmasından yola çıkarak mast hücre degranülasyonunun hastalıkta rol almadığı öne sürülmektedir (120).

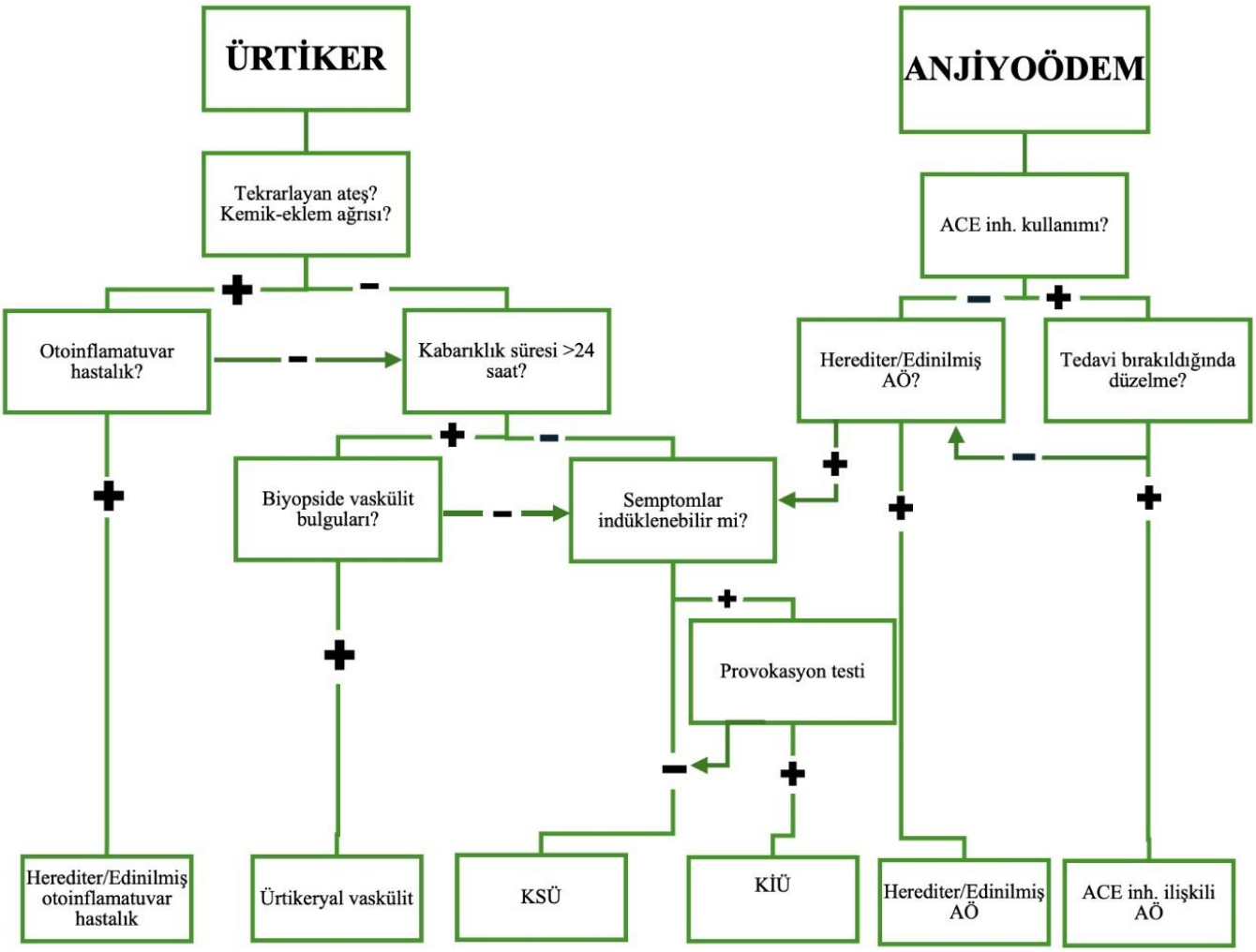
2.1.8. Ayırıcı Tanı

Ürtikerin ayırıcı tanısında, ürtika ve anjiyoödem ile seyreden diğer hastalıkların dışlanması önemlidir. Özellikle ilk olarak ayırt edilmesi gereken durumlardan biri ürtikeryal vaskülittir. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar genellikle 24 saatten uzun sürer ve iyileşme sürecinde purpura veya pigmentasyon bırakabilirler. Bu hastalarda ateş, artralji, artrit gibi sistemik bulgular görülebilirken; ESH artışı, hipokomplementemi gibi laboratuvar değişiklikler izlenebilir. Histopatolojik olarak da lökositoklastik vaskülit bulguları mevcuttur (121,122).

Eğer hastada sadece anjiyoödem gözleniyor ve buna karın ağrısı eşlik ediyorsa, herediter ya da kazanılmış anjiyoödem mutlaka dışlanmalıdır. Bu tür olgular özellikle C1 inhibitör eksikliği açısından değerlendirilmelidir (123).

Ürtikerin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken bir diğer önemli grup ise otoenflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıklara işaret edebilecek belirtiler arasında 24 saate kadar süren kaşıntılı veya kaşıntısız ürtiker benzeri ya da makülopapüler döküntüler, 20 yaş öncesi başlangıç, ateş, eklem ağrısı, halsizlik gibi sistemik semptomlar, histopatolojik olarak nötrofil baskınlığı ve sistemik amiloidoza yatkınlık yer alır (121–124). Şekil 5.'te ürtiker ve anjiyoödemde ayırıcı tanı algoritması ve Tablo 2.'de ürtikerin ayırıcı tanısında bulunan hastalıklara yer verilmiştir.

Şekil 5. Ürtiker ve anjiyoödemde ayırıcı tanı algoritması



Tablo 2. Ürtiker ayırıcı tanısı

Dermatolojik hastalıklar

- Ürtikeryal vaskülit
- Herediter/kazanılmış anjiyoödem
- Mastositozlar
- Hipereozinofilik sendrom
- Figüre eritemler
- Büllöz pemfigoid/Herpes gestasyones
- Eritema multiforme
- Anafilaksi
- Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus
- Dermatitis herpetiformis
- Böcek ısırıkları
- Polimorf ışık erüpsiyonu
- Wells sendromu
- Otoimmün progesteron dermatiti
- PUPP

Otoenflamatuvar hastalıklar grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar

Kalıtsal

- Ailevi Akdeniz ateşi
- Hiper IgD sendromu
- TRAPS
- Kriyopirinopatiler
- FCAS
- Muckle-Wells sendromu
- NOMID

Edinsel

- Schnitzler sendromu

Sitokinlerle ilişkili anjiyoödem sendromları

- Eozinofilili epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu)
- Eozinofilili epizodik olmayan anjiyoödem
- NERDS
- İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu)

2.1.9. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddeti ve Hastalık Kontrolünün Değerlendirilmesi

Kronik spontan ürtikerde hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, kaşıntı şiddeti ve ürtika sayısını içeren skorlama sistemi

olan Ürtiker Aktivite Skorudur (ÜAS) (125–127). ÜAS, KSÜ'de kullanışlı olmakla birlikte anjiyoödemi değerlendirememekte ve KİÜ'de kullanılamamaktadır (127).

Anjiyoödem aktivite skorlaması ise hem histaminerjik hem de bradikinin kaynaklı anjiyoödem vakalarında kullanılabilen bir ölçüm aracıdır (128).

Hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla çeşitli yaşam kalite ölçekleri de kullanılmaktadır. Bunlar arasında, dermatolojiye özgü genel yaşam kalitesi ölçeği olan DYKİ, KÜ'ye özgü, hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendiren ve çeşitli Avrupa dillerinde geçerliliği onaylanmış olan CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire) ve anjiyoödeme özgü yaşam kalitesi değerlendirme aracı olan AE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire) yer alır (129–131).

Ayrıca hastalık kontrolünü ölçmeye yönelik geliştirilen Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) de hem kronik spontan hem de indüklenebilir ürtiker formlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir (132).

2.1.9.1. Ürtiker aktivite skoru (ÜAS)

Ürtiker aktivite skoru , KSÜ hastalık aktivitesini değerlendirmede altın standart olarak kabul edilen, hasta tarafından bildirilen bir ölçüm aracıdır. Klinik pratikte, hastanın son bir haftalık süredeki semptomlarına dayanarak toplam 42 puanlık bir skorlama sistemi olan ÜAS-7 ile değerlendirme yapılır. Ölçüm sistemi, günlük kabarıklık (ürtika) sayısı (0: yok – 3: >50 arası) ile kaşıntı şiddeti (0: yok – 3: şiddetli) olmak üzere iki alt parametreye dayanır (Tablo 3). Bu iki parametrenin toplamı, günlük maksimum 6 puan, haftalık maksimum 42 puan olacak şekilde hesaplanır. Günlük toplam skorun 0 olması, semptomların tamamen yokluğunu; 6 olması ise mümkün olan en yüksek hastalık aktivitesini temsil eder. ÜAS7 skoru ile hastalık aktivitesi sınıflandırılabilir; 7–15 puan düşük hastalık aktivitesi, 16–27 puan orta düzeyde hastalık aktivitesi, 28–42 puan yüksek hastalık aktivitesini göstermektedir (1,126,127).

Tablo 3.Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS)		
Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 kabarıklık/24 saat)	Hafif (mevcut ancak rahatsız edici seviyede değil)
2	Orta (20-50 kabarıklık/ 24 saat)	Orta(bıktırıcı ancak günlük yaşamı veya uykuyu etkilemiyor)
3	Şiddetli (>50 kabarıklık/24 saat)	Şiddetli(günlük yaşamı ve uykuyu etkileyecek derecede şiddetli)

2.1.9.2. Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT)

Ürtiker kontrol testi, KSÜ ve KİÜ dahil olmak üzere tüm KÜ formlarında hastalık kontrol düzeyini belirlemek amacıyla geliştirilmiş ve geçerliliği onaylanmış bir araçtır. Her biri 0-4 arasında puanlanabilen toplam dört sorudan oluşan bu basit ölçüm aracı, 4 haftalık bir geriye dönük sorgulama dönemini kapsar (Tablo 4). Ayrıca 7 günlük versiyonu (ÜKT-7) da mevcuttur. ÜKT'de maksimum değer 16 puan olup, 12 ve üzeri puan alan hastaların hastalığı iyi kontrollü, 12 puanın altında ise kötü kontrollü olduğu kabul edilir (132).

Tablo 4. Ürtiker Kontrol Testi

1-Son 4 haftada ürtikere dayalı fiziksel belirtileri (kaşıntı, kabarıklık ve/veya şişlik) hangi şiddette yaşadınız?				
☐ Çok fazla	☐ Fazla	☐ Orta	☐ Az	☐ Hiç
2- Son 4 haftada yaşam kaliteniz ürtikerden dolayı ne kadar etkilendi?				
☐ Çok fazla	☐ Fazla	☐ Orta	☐ Az	☐ Hiç
3- Son 4 haftada ürtikerden kaynaklanan rahatsızlıkları baskılamada ürtiker tedavisi ne kadar başarılı olmuştur?				
☐ Hiç	☐ Az	☐ Biraz	☐ İyi	☐ Çok iyi
4-Son 4 haftada ürtikeriniz genel olarak ne kadar iyi baskılandı?				
☐ Hiç	☐ Az	☐ Biraz	☐ İyi	☐ Tamamen

2.1.9.3. Dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ)

Dermatolojik yaşam kalite indeksi, dermatolojik hastalıkların hastalar üzerindeki yaşam kalitesi etkisini değerlendirmek amacıyla geliştirilen ilk ve en yaygın kullanılan ölçüm aracıdır (131,133). DYKİ, hastaların günlük yaşam aktivitelerine, sosyal ilişkilerine ve genel fonksiyonlarına odaklanır; ancak duygusal ve mental sağlık boyutlarını değerlendirmede sınırlı kalabilir (134).

Ölçek, hastaların son bir haftalık süre zarfındaki yaşam kalitesi üzerindeki etkileri sorgulayan 10 sorudan oluşur (Tablo 5). Soruların kapsamı şu şekilde özetlenebilir: 1. ve 2. sorular semptomlar ve duygusal etkilerle, 3. ve 4. sorular günlük aktivitelerle, 5. ve 6. sorular boş zaman etkinlikleriyle, 7. soru iş veya okul yaşamıyla, 8. ve 9. sorular sosyal ilişkilerle ve 10. soru ise tedaviyle ilgilidir. Her soruya verilen yanıtlar beş dereceli bir skalaya göre puanlanır: “Oldukça fazla” (3 puan), “Çok” (2 puan), “Hafif” (1 puan), “Hiç yok” (0 puan), “İlgisi yok” (0 puan). Tüm soruların puanlarının toplamı ile elde edilen toplam skor 0 ile 30 arasında değişir. Yüksek skorlar, hastalığın yaşam kalitesini daha fazla olumsuz etkilediğini göstermektedir (131).

Tablo 5. Dermatolojik yaşam kalite indeksi

1-Son 1 haftada cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok
2-Son bir haftada cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı?				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok
3-Son bir haftada cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu?				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok
4-Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi?				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok
5-Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi?				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok
6-Geçtiğimiz hafta içinde, cilt problemleriniz herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi?				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok
7-Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi?				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok
Eğer hayır ise, cildiniz iş hayatınızda veya çalışmanızda ne kadar problem olur?				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok
8-Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz; partneriniz, yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla ne kadar probleme neden oldu?				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok
9-Son bir haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu?				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok
10-Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (zaman kaybı olması, evde karışıklık yaratması gibi)				
☐ Oldukça fazla	☐ Çok	☐ Hafif	☐ Hiç yok	☐ İlgisi yok

2.1.10. Tedavi

Ürtiker tedavisinin temelini, altta yatan nedenin ortadan kaldırılması ve semptomların giderilmesi olmak üzere iki ana yaklaşım oluşturur. AÜ'de tetikleyici neden sıklıkla belirli olmakla birlikte, kronik olgularda hem etiyolojinin saptanması zorlaşmakta hem de saptanan nedenin ortadan kaldırılması her zaman mümkün olamamaktadır. Bu bağlamda, hekimin tedavi sürecindeki ilk adımı, hastaya hastalığın yönetilebilir olduğu ve zamanla iyileşmenin sağlanabileceği mesajını vermek olmalıdır. Hastayla kurulan güven temelli ilişki, tedaviye uyumu artırarak başarıyı doğrudan etkileyebilir (1,135).

Kronik ürtikerin farmakolojik tedavisinde son yıllarda yaşanan gelişmeler, özellikle şiddetli hastalık tablosuna sahip hastalar için yönetimi önemli ölçüde kolaylaştırmış ve yaşam kalitesini artırmıştır. Bununla birlikte, tedavi yalnızca semptom baskılamaya yönelik olmamalı; mümkünse altta yatan nedenin ortadan kaldırılması, tetikleyici ve alevlendirici faktörlerden kaçınma ve eşlik eden komorbiditelerin yönetimi gibi temel unsurları da içermelidir (1).

Etiyolojik neden araştırılmaya devam ederken aynı zamanda semptomatik tedaviye başlanması önerilir. Topikal antipruritik ajanlar, topikal kortikosteroidler veya soğuk kompreslerin KÜ'de belirgin bir faydası bulunmadığı için rutin olarak önerilmemektedir. Bunun yerine, hastalığı tetikleyebilecek ya da alevlendirebilecek faktörlerden kaçınılması, her ürtiker hastası için temel bir öneri olmalıdır (1).

Fiziksel tetikleyiciler arasında vücut ısısındaki artış önemli bir rol oynadığından, yoğun egzersizden ve yüksek ortam sıcaklığından kaçınılmalıdır. Özellikle dermografik ürtikerde, dar ve sıkı giysilerden uzak durulmalı; keselenme veya sert kurulanma gibi mekanik uyaranlardan kaçınılmalıdır. Kronik indüklenebilir ürtikerde tolerans geliştirme yöntemleri teorik olarak mümkün olmakla birlikte, uygulamadaki zorluklar ve potansiyel anafilaksi riski nedeniyle klinik pratikte önerilmez (1,15).

Gıda kaynaklı tetiklenmeler IgE aracılı mekanizmalarla nadiren ilişkili olsa da saptanması halinde sorumlu gıdanın diyetten çıkarılması lezyonların 24–48 saat içinde gerilemesini sağlayabilir. Psödoalerjenlerin sorumlu olduğu durumlarda ise en az 4

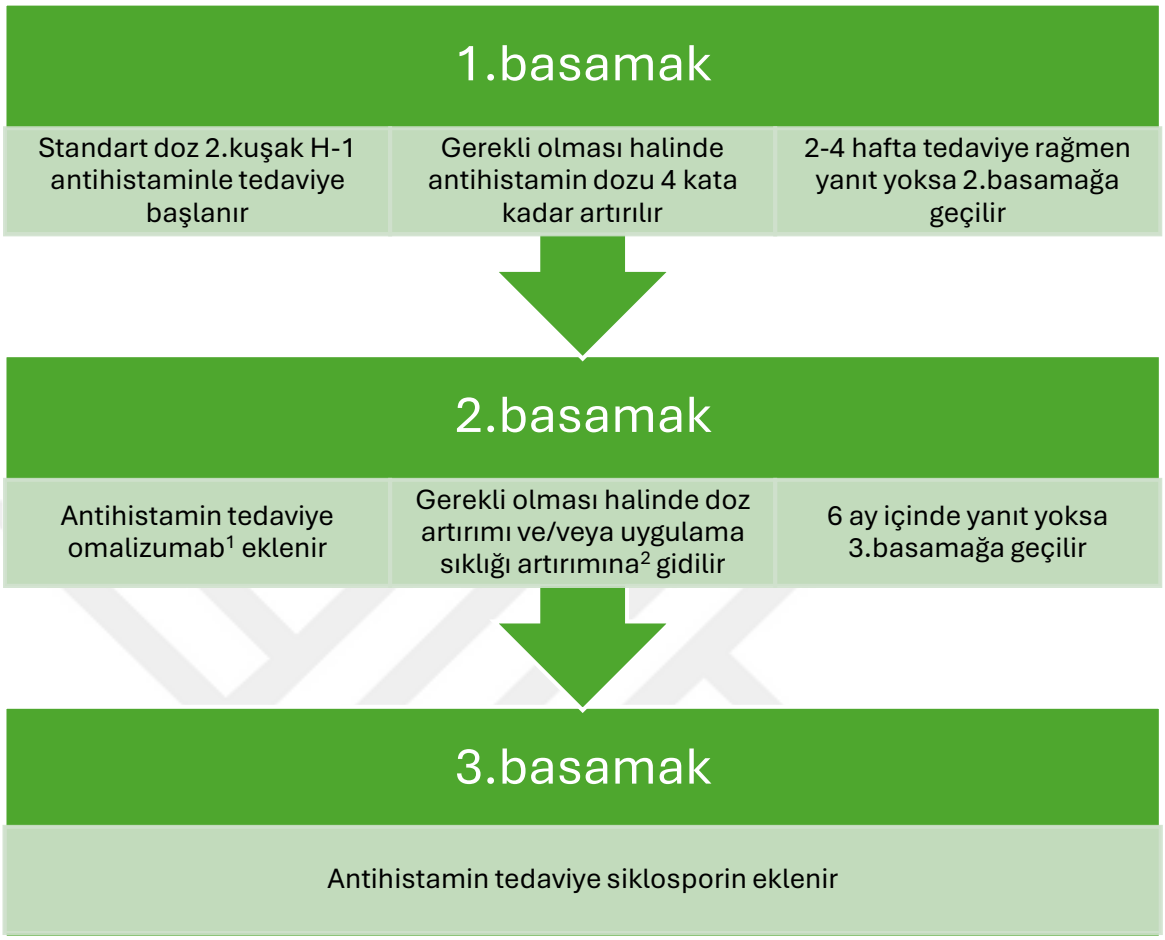
hafta süren eliminasyon diyeti önerilir. Bu tür olgularda klinik iyileşme, genellikle 2–3 hafta sonra gözlenmeye başlar (11,136,137). Ayrıca, alkol tüketiminin ürtikeri tetikleyebileceği unutulmamalı ve hastalara alkolden kaçınmaları tavsiye edilmelidir (138).

İlaçlar arasında özellikle aspirin ve diğer NSAİİ başta olmak üzere, ürtikeri tetikleyebilecek ajanlardan kaçınılmalıdır. Ayrıca, ACE inhibitörleri, kodein ve morfin gibi narkotik analjezikler de benzer şekilde şikayetleri artırabileceğinden önerilmemektedir (1,15).

Stres ve yorgunluk, hastalığın alevlenmesinde önemli bir rol oynar. Hem fiziksel hem de emosyonel stresin, lezyonların sıklığını ve kaşıntının şiddetini artırabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, hastaların stres yönetimini öğrenmeleri ve stresli ortamlardan uzak durmaları önerilir. Bazı hastalar, bu süreçte psikolojik danışmanlık veya destek programlarından da fayda görebilir (139,140).

Daha az sıklıkla bildirilen tetikleyiciler arasında sigara dumanı, ev tozu akarları, polen, küf ve maya sporları yer almaktadır. Ayrıca bazı kadın hastalarda premenstrüel dönemde semptom alevlenmeleri bildirilmiştir (141). Bu nedenle, tüm hastalar potansiyel çevresel ve bireysel tetikleyiciler hakkında kapsamlı şekilde bilgilendirilmelidir. Ürtiker tedavi algoritması Tablo 6.'da verilmiştir.

Tablo 6.Ürtiker Tedavi Algoritması



[1]= Omalizumab 300 mg/28 gün, [2]=Omalizumab 600 mg/14 güne kadar doz artırılabilir

2.1.10.1. Antihistaminler

Histaminin proenflamatuvar ve antienflamatuvar etkileri, bağlandığı reseptör alt tipine (H1–H4) ve hedef hücre tipine bağlı olarak değişir. H1 reseptörleri, ürtikerin akut ve kronik enflamatuvar mekanizmalarından sorumlu başlıca reseptördür. Histamin H1 reseptörüne etkili ilaçlar antihistaminler olarak isimlendirilirken diğer reseptöre etkili olan ilaçlar için bu isimlendirme kullanılmamaktadır. H1-antihistaminler esasen birer ters agonisttir. Konstitütif olarak aktif H1 reseptörlerini inaktif konformasyonda stabilize ederek histaminin etkisini bloke ederler ve lokal vasküler genişlemeyi azaltarak ödemi kontrol altına alırlar. Ayrıca nükleer faktör-KB

gibi immün yanıt düzenleyici yolları inhibe ederek inflamasyonu dolaylı yoldan azaltabilirler (142).

Antihistaminler birinci kuşak (klasik, sedatif etkili) ve ikinci kuşak (yeni jenerasyon, non-sedatif veya minimal sedatif etkili) olmak üzere ikiye ayrılır (1).

Birinci kuşak antihistaminler (difenhidramin, hidroksizin, prometazin, klorfeniramin vb.) lipofilik özellikleri nedeniyle kan-beyin bariyerini geçer ve santral sinir sistemi üzerinde sedasyon, dikkat bozukluğu, halüsinasyon, koma ve ölüm gibi ciddi advers etkilere yol açabilirler. Bu ajanlar aynı zamanda muskarinik, serotonin, alfa-adrenerjik reseptörler ve kardiyak potasyum kanallarıyla da etkileşerek QT uzaması, torsade de pointes gibi kardiyotoksik yan etkilere neden olabilir. Bu risk, polifarmasi altında olan yaşlı hastalarda daha da artmaktadır. Bu nedenle, KÜ'nün rutin tedavisinde birinci basamak olarak kullanılmaları kesinlikle önerilmemektedir (1,15,142).

Modern ikinci kuşak antihistaminler (setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, feksofenadin, rupatadin, bilastin, ebastin, mizolastin vb.), H1 reseptörlerine yüksek selektivite gösterir, kan-beyin bariyerini minimal geçtikleri için sedatif etkileri oldukça düşüktür. QT uzaması ve ventriküler aritmilere neden olabilen astemizol ve terfenadinin kullanımdan kaldırılmasıyla birlikte ikinci kuşak antihistaminler kardiyotoksisite açısından herhangi bir risk oluşturmamaktadır (1,15,142).

Mevcut kılavuzlara göre, standart dozda uygulanan modern ikinci kuşak H1-antihistaminler, ürtiker tedavisinde ilk basamak semptomatik tedavi olarak önerilmektedir. Ancak bu ajanlar arasında hangisinin tercih edilmesi gerektiğine dair net bir öneri yapılamamaktadır; çünkü bu ilaçların ürtiker özelinde karşılaştırmalı olarak etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren iyi tasarlanmış klinik çalışmalar hâlâ yetersizdir. Mevcut veriler; bilastin, setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin ve rupatadinin standart dozunun dört katına kadar güvenle artırılabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, standart dozla yeterli klinik yanıt alınamayan hastalarda dozun dört kata kadar artırılması, farmakolojik profilleri farklı olan ikinci kuşak antihistaminlerin karıştırılmasındansa, daha uygun bir yaklaşım

olarak önerilmektedir. Ancak, dört katın üzerindeki dozlarda kullanım bugüne kadar klinik çalışmalarda test edilmemiştir ve bu nedenle önerilmemektedir (15).

Antihistaminler plasentayı geçebilir; ancak şu ana kadar bu ajanların teratojenik olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Yine de özellikle gebeliğin ilk trimesterinde kullanımından mümkünse kaçınılması önerilmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde setirizin, levosetirizin ve loratadin B kategorisi olarak belirtilmekte olup kullanımı güvenlidir (1,143).

Çocukluk döneminde antihistamin kullanımı, yetişkinlerdeki ilkelerle benzerlik gösterir. Burada da öncelikle sedasyon yapmayan ikinci kuşak antihistaminler tercih edilmelidir. Kullanılan dozlar ise çocuğun yaşına ve kilosuna göre belirlenmelidir (1).

2.1.10.2. Omalizumab

Omalizumab, moleküler ağırlığı yaklaşık 149 kDa olan bir insanlaştırılmış monoklonal IgG1 antikorudur. Bu antikorlar, orijinal murin yapılarına benzer şekilde IgE'ye bağlanabilme özelliğine sahip olup, %95 insan, %5 fare kökenli IgG1 alt sınıfına ait protein içermektedir (144).

Bu insanlaştırılmış antikorların Fab bölgeleri, IgE'nin yüksek afiniteli reseptörü olan FcεRI'ye bağlanan Cε3 bölgesine yöneliktir. Böylece bu antikorlar yalnızca serbest IgE ile etkileşime girer; reseptöre bağlı IgE'yi tanımaz ve bağlanmaz. Serbest IgE ile biyolojik olarak inaktif kompleksler oluşturarak IgE'nin mast hücreleriyle etkileşmesini engeller; bu sayede mast hücre veya bazofillerde çapraz bağlanma oluşmaz ve degranülasyon tetiklenmez (145). Bu sayede, histamin, lökotrien, sitokin (örneğin IL-13) gibi enflamatuvar medyatörlerin salınımı da baskılanmış olur (146).

Uygun dozaj ile yapılan omalizumab tedavisi sonucunda, serum serbest IgE düzeyleri hızlı bir şekilde sıfıra yakın değerlere iner ve bu durum yaklaşık 4 ay boyunca sürer; sonrasında ise kademeli olarak eski düzeylerine döner (147).

Omalizumab'ın etkileri sadece serbest IgE'nin nötralizasyonu ile sınırlı değildir. Tedavi, mast hücreleri, bazofiller ve dendritik hücrelerdeki FcεRI ekspresyonunu da azaltır. Bu durum, omalizumab'ın IgE aracılı yanıtları baskılayıcı

etkisini güçlendiren pozitif geri besleme mekanizması olarak değerlendirilmektedir. Klinik çalışmalarda bu hücresel düzeydeki etkiler, alerjenle uyarılan erken ve geç faz reaksiyonlarının hem cilt hem de solunum sistemi modellerinde anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir (148,149). Omalizumab'ın aynı zamanda inflamasyon üzerinde de baskılayıcı etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda KSÜ hastalarında omalizumab tedavisi sonrasında IL-4, IL-5, IL-31 ve IFN-γ gibi proenflamatuvar sitokin düzeylerinde anlamlı azalmalar saptanmıştır. Bu bulgular, omalizumabın IgE dışındaki enflamatuvar yolları da dolaylı olarak modüle ettiğini göstermektedir (150).

Serumda serbest IgE düzeyi azalırken, paradoksal olarak total IgE düzeyinde artış gözlemlenir. Bu artış, omalizumabın IgE ile oluşturduğu komplekslerin, serbest IgE'ye göre daha yavaş elimine edilmesi ile açıklanır (151).

Tek doz uygulama sonrası, serumda maksimum konsantrasyona 7–8. günlerde ulaşılır. Düzenli uygulamalar sonrasında, stabil serum düzeylerine 14–28. günler arasında erişilir. İlacın büyük kısmı, karaciğerin retiküloendotelyal sistemi tarafından yıkıma uğratılırken, daha küçük bir kısmı safra yoluyla değişmeden atılır (152–154). Omalizumab'ın IgE ile oluşturduğu kompleksler, serbest omalizumaba göre daha hızlı elimine edilir. Ancak bu kompleksler, serbest IgE'ye kıyasla daha uzun yarı ömürlüdür. İlacın eliminasyon yarı ömrü, insan IgG'sine benzerdir ve 3 ila 4 hafta (ortalama 26 gün) arasında değişmektedir (152,155).

İkinci kuşak H1-antihistaminlerle yeterli klinik yanıt alınamayan ürtiker hastaları için omalizumab, günümüzde ruhsatlandırılmış ikinci basamak tedavi seçeneğidir. Omalizumab yalnızca KSÜ'de değil, kolinerjik ürtiker, soğuk ürtikeri, solar ürtiker, sıcak ürtikeri, semptomatik dermografizm ve gecikmiş basınç ürtikeri gibi KİÜ alt tiplerinde de etkili olduğu çeşitli vaka serileri ve gözlemsel çalışmalarla bildirilmiştir (1,15,156–163).

Kronik spontan ürtiker için önerilen başlangıç dozu, her 4 haftada bir 300 mg subkütan uygulama şeklindedir. Omalizumab dozajı, total serum IgE düzeyinden bağımsız olarak belirlenmektedir. Omalizumab tedavisi 6 ay boyunca 300 mg/4 hafta uygulandıktan sonra tedavi yanıtı açısından hasta değerlendirilir. Standart doz (300 mg/4 hafta) ile yeterli klinik yanıt alınamayan hastalarda, omalizumab tedavisinin daha yüksek dozlarda (450-600 mg/4 hafta) ve/veya daha kısa aralıklarla örneğin 2

haftada bir uygulanmasının etkili olabileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Omalizumab tedavisine 3 ay 600 mg/4 hafta dozda devam edilen ve tedavi yanıtı alınamayan hastalar omalizumab dirençli kabul edilmektedir (1,15).

Omalizumab, KÜ tedavisinde semptom kontrolü sağlayan etkili bir ajan olmakla birlikte, kür sağlayıcı bir tedavi değildir ve hastalığın doğal seyri üzerinde kalıcı bir etkisi bulunmamaktadır. Klinik gözlemler, omalizumab tedavisinin kesilmesini takiben yaklaşık 10 hafta içinde semptomların tekrar nüksettiğini göstermektedir (1).

Literatürde, omalizumab tedavisinin ne kadar süreyle uygulanması gerektiğine dair kesin ve standart bir süre tanımı bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi süresi, genellikle hastalık aktivitesine ve bireysel klinik yanıta göre belirlenir ve semptomlar tamamen kontrol altına alınıncaya dek devam ettirilebilir. Hastalığın remisyona girmesini takiben, başlangıçta 4 haftada bir uygulanan doz aralığı dikkatli hasta takibiyle birlikte önce 8 haftaya uzatılabilir. Eğer hasta bu uzatılmış aralığı semptomsuz şekilde tolere edebiliyorsa, tedavi tamamen kesilmeyi takiben izleme sürecine geçilebilir (164).

Omalizumab tedavisi genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte, hastaların yaklaşık %3'ünde bazı hafif-orta şiddette advers etkiler görülebilir. En sık bildirilen yan etkiler arasında baş ağrısı, epigastrik ağrı, diyare ile enjeksiyon bölgesinde ödem, eritem, ağrı ve kaşıntı yer almaktadır. Ciddi sistemik advers reaksiyonlara nadiren rastlanmaktadır (1).

Omalizumab tedavisine başlanmadan önce ve tedavi süresince rutin laboratuvar tetkiklerine gerek yoktur. Ancak alerjik reaksiyon riskine karşı ilk üç enjeksiyon sonrası hastaların en az 2 saat süreyle gözlem altında tutulması, sonraki uygulamalarda ise 30 dakika izlem önerilmektedir (1).

Kronik ürtiker endikasyonu için gebelikte omalizumab kullanımına dair yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Ancak astım hastalarında omalizumab tedavisi altında gerçekleşen 169 gebelik bildirilmiş olup, bu olgularda major konjenital malformasyon insidansında artış saptanmamıştır. Bu bulgular doğrultusunda FDA, omalizumabı gebelik kategorisi B olarak sınıflandırmaktadır (1,165).

2.1.10.3. Lökotrien reseptör antagonistleri

Sisteinil lökotrienler, güçlü proenflamatuvar medyatörlerdir ve etkileri montelukast, zafirlukast ve pranlukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri ile bloke edilebilmektedir. Bu ajanların astım ve alerjik rinit tedavisindeki etkinlikleri kanıtlanmış olup KÜ tedavisindeki etkinliğini değerlendiren çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır (166). Bu çalışmalar, lökotrien reseptör antagonistlerinin hem monoterapi olarak hem de birinci basamak tedaviler (örneğin ikinci kuşak antihistaminler) ile kombine kullanımını incelemiştir. Ancak, KÜ için bu ajanların etkinliği konusunda literatürde görüş birliği bulunmamaktadır (167).

EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI kılavuzunda, H1-antihistaminlere yanıtsız KÜ hastalarında montelukastın, H1-antihistamin tedaviye ek olarak kullanılmasına yönelik bir öneride bulunulamayacağı hem kanıta dayalı hem de uzlaşıya dayalı olarak belirtilmiştir (15).

2.1.10.4. Siklosporin

Siklosporin, aktive olmuş Th hücrelerini baskılayarak enflamatuvar sitokin üretimini inhibe eden bir immünsüpresif ajandır. Siklosporin, hücre içinde siklofilinlere bağlanarak kalsinörin fosfataz enzim aktivitesini inhibe eder. Bu inhibitör etki sonucunda, aktive T hücre nükleer faktörü fosforile kalır ve nükleusa geçişi engellenir. Böylece IL-2, IL-3, IL-4 ve TNF-α gibi çeşitli enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu azalır (168). IL-4 sentezinin baskılanması, IgE üretimini azaltarak mast hücre aktivasyonunu doğrudan ve dolaylı yoldan sınırlayabilir (169).

İn vitro çalışmalarda, siklosporin ile inkübe edilip daha sonra ürtikerli hastalardan alınan fonksiyonel IgG ile uyarılan lökositlerin siklosporin dozuyla orantılı olarak histamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (170). Siklosporin aynı zamanda doz bağımlı olarak, mast hücrelerinden IgE aracılı histamin salınımı da engeller (171). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, siklosporinin KSÜ üzerindeki etkisinin yalnızca T hücreleriyle sınırlı olmayıp, bazofiller, mast hücreleri ve muhtemelen diğer immün hücreleri de etkileyebileceği düşünülmektedir (170).

Siklosporin, antihistamin tedaviye yanıt vermeyen dirençli KÜ olgularında endikasyon dışı fakat etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Erişkin

hastalarda önerilen ortalama günlük doz 200 mg olup, bu miktar genellikle kilogram başına 3–3,5 mg'a karşılık gelmektedir. Tedaviye bu dozla başlandıktan sonra, birkaç ay içinde doz azaltılarak 100 mg/gün dozuna düşülmesi önerilir. Bu düzeyden sonra ise ayda 25 mg azaltılarak tedavi sonlandırılabilir. Genellikle tedavi süresi 3 ila 6 ay arasında planlanmakta olup, ilk iki haftalık dönemde klinik semptomlarda belirgin düzelme gözlenmektedir. Tedavi sonlandırıldığında, olguların yaklaşık yarısında 9 aya kadar sürebilen semptomsuz bir dönem elde edilebilmektedir. Ancak bazı hastalarda tedavi kesildikten sonra hastalığın yeniden alevlenmesi mümkündür. Bu durumda, günlük 1,5–2 mg/kg dozlarında idame tedavisine geçilerek uygulama süresi 2 yıla kadar uzatılabilir (171–175). Siklosporin yalnızca KSÜ değil soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve semptomatik dermografizm gibi KİÜ alt tiplerinde de etkili bulunmuştur (176–178).

Siklosporin tedavi süresi uzadıkça advers olay riski artmaktadır. En sık karşılaşılan yan etkiler arasında hepatotoksisite, nefrotoksisite, hipertansiyon, hirsutizm ve geri dönüşsüz jinjival hiperplazi yer alır. Bu nedenle tedavi süresince yakın takip önerilmektedir. Tedavi başlangıcında ve her 4–6 haftada bir olmak üzere üre, kreatinin, tam idrar tahlili ve kan basıncı kontrolleri yapılmalıdır (1).

Siklosporin, FDA tarafından Gebelik Kategori C ilaçlar arasında sınıflandırılmıştır. Bu nedenle gebelikte kullanımı bireysel risk-yarar değerlendirmesi ile ele alınmalı ve dikkatle uygulanmalıdır (1).

2.1.10.5. Sistemik kortikosteroidler

Akut ürtiker veya KSÜ'nün akut alevlenmeleri söz konusu olduğunda, kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımı, hastalığın semptom süresini ve aktivitesini azaltmak amacıyla faydalı olabilir (1,15).

Prednizon veya prednizolon, KÜ'nün neredeyse tüm klinik alt tiplerinde etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak bu etkinin sağlanabilmesi için çoğu zaman yüksek dozlarda (erişkinlerde genellikle günde 30–50 mg) kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle oral kortikosteroidler, öncelikle alevlenme döneminde gelişen ağır hastalık tablolarında ya da ciddi anjiyoödem ataklarında kısa süreli kurtarıcı tedavi olarak değerlendirilmelidir. Bu tür durumlarda çoğunlukla tek doz veya birkaç günlük

uygulama, antihistaminlerle semptom kontrolünün yeniden sağlanması açısından yeterli olabilir (110,179,180). Ancak KÜ'nün genellikle uzun süren seyri ve oral kortiskosteroidlerin uzun dönem kullanımı ile oluşan yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda, oral kortikosteroidlerin düzenli ve uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (110,180). Ayrıca sistemik kortikosteroidlerin ani kesilmesi sonrasında rebound riski oldukça yaygındır ve hastalığın uzun dönem seyri üzerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı bildirilmiştir (180).

2.1.10.6. Diğer Tedaviler

Dapson, çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir sülfon antibiyotiği olup, sahip olduğu antienflamatuvar özellikler, KSÜ tedavisinde de potansiyel fayda sağlayabilir. Bir sistematik derleme ve meta-analizde, dapson tedavisinin klinik iyileşme oranlarını anlamlı ölçüde artırdığını, ancak remisyon oranları üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur. Tüm bu veriler, dapsonun KSÜ tedavisinde ikinci basamak bir seçenek olarak değerlendirilebileceğini ve özellikle antihistaminlere yanıtsız olgularda yararlı olabileceğini düşündürmektedir (181).

Metotreksat , azatiyopürin ve mikofenolat mofetil gibi bazı immünsüpresif ajanlar, KSÜ tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılabilmektedir. Metotreksat, antihistamin tedaviye yanıt vermeyen KSÜ hastalarında destek tedavisi olarak değerlendirilen randomize klinik çalışmalarda etkinlik göstermemiştir. Bu nedenle metotreksatın rutin kullanımına dair yeterli düzeyde kanıta dayalı öneri bulunmamaktadır (182,183). Buna karşın, azatiyopürin, özellikle dirençli KSÜ olgularında semptomların baskılanmasında etkili bulunmuştur (184). Mikofenolat mofetil ile yapılan küçük ölçekli çalışmalarda ise, KSÜ hastalarının %88'inde ürtiker semptomlarının iyileştiği ve antihistamin ile kortikosteroid tedavisine dirençli hastalarda lezyon sayısı ile kaşıntı şiddetinde anlamlı azalma sağlandığı bildirilmiştir. Mikofenolat mofetil, selektif olarak lenfosit proliferasyonunu engelleyerek etkisini gösterir ve sistemik tedavilere yanıt alınamayan olgularda alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir (185,186).

İntravenöz immünoglobulinin (IVIG) immün sistem üzerinde çok yönlü etkileri bulunur; oto-reaktif T hücrelerinin inaktivasyonu, B hücrelerine bağlı antikor

üretiminin baskılanması ve FcεRI aracılıklı aktivitenin engellenmesi bu etkiler arasındadır. Genellikle 1–3 kür IVIG uygulaması sonrasında semptomlarda azalma bildirilmektedir. IVIG tedavisi ile remisyon sağlanan olguların olduğu da bildirilmekte olup etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (187,188).

Bruton tirozin kinaz, B hücrelerinin ve miyeloid hücrelerin aktivasyonunda yer alan B-hücresi ve Fcγ reseptörlerinin aşağı akım sinyallemesinde görevli Tec kinaz ailesinin bir üyesidir. BTK, yalnızca B hücrelerinde değil, aynı zamanda mast hücreleri ve bazofiller dahil olmak üzere çok sayıda non-B hücrede de ekspresse edilir. KSÜ'de, alerjen veya otoalerjenin IgE'ye bağlı FcεRI'yi çapraz bağlaması mast hücrelerinin ve bazofillerin aktive olmasına, SYK ve BTK fosforilasyonuna ve ardından medyatör salınımına yol açar (189).

Bruton tirozin kinaz inhibitörleri ilk olarak hematolojik malignitelerde kullanıma girmiştir. Ancak ciddi advers etkileri nedeniyle onkoloji dışındaki alanlarda kullanımı kısıtlı kalmıştır. Buna karşın, yeni nesil selektif, oral ve geri dönüşümlü BTK inhibitörleri örneğin fenebrutinib, remibrutinib ve rilzabrutinib daha iyi bir güvenlik profili sunmaktadır (189). BTK inhibitörleri ve plaseboyu karşılaştıran çalışmalarda; BTK inhibitörlerinin, ÜAS7 skorlarında anlamlı doz-bağımlı azalma sağladıkları, ayrıca IgG-anti-FcεRI düzeylerinde de anlamlı düşüş sağladıkları saptanmıştır. Alınan bu sonuçlar BTK inhibitörlerinin, antihistaminlere dirençli KSÜ'de umut vaat eden ajanlar olabileceğini göstermektedir (37,190). BTK inhibitörlerinden remibrutinib özellikle hızlı etki başlangıcı ve iyi güvenlik profili ile dikkat çekmektedir (190).

Kronik spontan ürtiker hastalarında hem lezyonel deride hem de serumda IL-4 ve IL-13 ekspresyonu ve konsantrasyonlarında artış gözlemlenmektedir. Bu bağlamda, IL-4 reseptör alfa zincirini (IL-4Rα) hedef alan ve böylece IL-4 ile IL-13 sinyallemesini bloke eden rekombinant human monoklonal antikor olan dupilumab, potansiyel bir tedavi ajanı olarak ön plana çıkmaktadır (40). Az sayıda hastayla yapılan vaka serilerinde semptomların tamamen gerilediği ve yaklaşık 14-22 ay süreyle remisyon sağladığını gösterdiği bildirilmiş olup dupilumabın ürtiker tedavisinde etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (191). Sonuç olarak, dupilumab, omalizumaba toleranssızlık ya da etkinlik yetersizliği olan

hastalarda veya atopik dermatit gibi eşlik eden komorbiditelerin varlığı durumunda alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (189).

Timik stromal lenfopoietin , epitelyal hücre kaynaklı bir sitokindir ve mast hücreleri ile bazofiller gibi KSÜ patogenezinde rol oynayan birçok hücre tipinin yaygın aktivasyonunu desteklediği gösterilmiştir. KSÜ'lü hastaların lezyonlarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında TSLP düzeylerinin ve tip 2 immün yanıtı başlatan sitokinlerin ekspresyonunun anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (192,193).

Tezepelumab, insan kaynaklı tam uzunlukta IgG2λ tipi bir monoklonal antikordur ve TSLP'ye özgül bağlanarak, TSLP'nin reseptörüyle etkileşimini engeller. Bu ilaç, 12 yaş ve üzeri erişkin ve adolesan hastalarda şiddetli astım tedavisi için onaylıdır. Bu bağlamda yürütülen klinik çalışmalarda, ikinci kuşak antihistamin tedavisine yanıtsız ve semptomları yeterince kontrol altına alınamayan KSÜ hastalarında tezepelumab ile TSLP blokajının etkili olduğu bildirilmiştir (194–196).

2.2. TİMİK STROMAL LENFOPOİETİN

Timik stromal lenfopoietin , dört α-sarmallı yapıya sahip, IL-7 ile yapısal ve fonksiyonel benzerlikler taşıyan bir sitokindir (197). Başlangıçta B lenfositler üzerindeki etkileriyle tanımlanmış olan TSLP'nin daha sonra dendritik hücreler , T hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler (NK), düz kas hücreleri ve tümör hücreleri dahil olmak üzere birçok farklı hücre türü üzerinde de biyolojik etkiler gösterdiği saptanmıştır (198–200).

Timik stromal lenfopoietinin ana kaynağı; deri, akciğer ve gastrointestinal sistemdeki epitelyal ve stromal hücrelerdir (201). Bununla birlikte, dendritik hücreler, bazofiller, mast hücreleri ve kıl folikülleri de TSLP sentezleyebilir. Epitelyal hücrelerde TSLP üretimi; mekanik hasar, Toll-benzeri reseptör (TLR2, TLR3), NOD2 ligandları, helmint enfeksiyonları, proteazlar (örn. tripsin, papain) ve proenflamatuvar sitokinler (örneğin IL-1β, IL-4, IL-13, TNF) tarafından indüklenebilir. Mast hücrelerinde FcεRI'ye bağlı IgE'nin çapraz bağlanması da TSLP sentezine neden olabilir (202).

Timik stromal lenfopoietin, bir alarmin olarak görev yapar ve hücrelerden hızla salınarak inflamasyonu artıran tehlike sinyallerini tetikler. IL-4, IL-13 ve TNF gibi

Th2-tipi sitokinler TSLP üretimini uyarırken; IFN-γ ve IL-17 gibi sitokinler bu ekspresyonu baskılar. Ayrıca β2-adrenerjik agonistler ve glukokortikoidler, TSLP üretimini inhibe eden etkilere sahiptir (203).

İnsanlarda iki farklı TSLP izoformu tanımlanmıştır: uzun form TSLP (lfTSLP) ve kısa form TSLP (sfTSLP). sfTSLP mRNA'sı keratinositler, epitelyal hücreler ve akciğer fibroblastlarında yapısal olarak ifade edilir ve enflamatuvar uyarılarla artış göstermezken; lfTSLP, TLR ligandları ve TNF gibi enflamatuvar uyaranlarla uyarılır. sfTSLP'nin inflamasyon baskılayıcı etkiler taşıması ve proenflamatuvar etkilerden sorumlu olmaması nedeniyle günümüzde mevcut olan anti-TSLP biyolojik ajanların yalnızca lfTSLP'ye bağlanacak şekilde tasarlanması, sfTSLP'nin fizyolojik rollerini korumak açısından önem arz etmektedir (204).

Timik stromal lenfopoietinin cilt mast hücreleri üzerindeki etkileri arasında hücre hayatta kalımının uzatılması, apoptozun inhibisyonu ve proenflamatuvar sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) salınımının arttırılması yer almaktadır. Ayrıca TSLP, dendritik hücrelerde OX40 ligand ekspresyonunu artırarak naif CD4+ T hücrelerinin Th2 fenotipine farklılaşmasını destekler. Bu etki, TSLP'nin özellikle atopik dermatit, astım, eozinofilik özofajit ve KSÜ gibi Th2 inflamasyonla ilişkili hastalıklardaki rolünü açıklamaktadır (205).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Çalışmamız T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nin 19.11.2024 tarihli E-96317027-514.10-259607403 sayılı, KAEK-11/13.11.2024.234 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır (EK-1).

Tez konusu T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (EPK) tarafından onaylanmıştır (EK-2).

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

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

3.2.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma tek merkezli, tanımlayıcı, kontrollü ve prospektif bir çalışmadır.

3.2.2. Hasta Seçimi

Bu çalışma kapsamında, 02 Aralık 2024 ile 28 Şubat 2025 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran veya başvuru esnasında KÜ tanısı alan, 18–65 yaş aralığındaki ve araştırmaya katılım onam formunu imzalayarak gönüllü olduğunu beyan eden hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Dışlama kriterlerini taşımayan toplam 86 KÜ hastası çalışmaya dahil edilmiştir; bu grubun 45'i KSÜ, 41'i ise KİÜ tanısı almıştır. Hasta grubuyla yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu, bilinen sistemik hastalığı bulunmayan ve tinea unguium tanısıyla polikliniğe başvuran 53 birey ise kontrol grubunu oluşturmuştur. KSÜ grubuna, öyküsünde KİÜ'yü düşündürecek belirgin bir tetikleyici bulunmayan hastalar dahil edilmiştir. Öte yandan, potansiyel bir fiziksel tetikleyici varlığı düşünülen olgularda FricTest ve TempTest gibi valid provokasyon testleri uygulanmış;

test sonucu pozitif çıkan bireyler KİÜ grubuna yerleştirilmiştir. Aynı anda hem KSÜ hem de KİÜ özellikleri gösteren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2.2.1. Hasta ve kontrol grupları için çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya alınan bireyler; 18 ile 65 yaş aralığında olan, altı haftadan uzun süredir devam eden KÜ tanısı almış ve yapılan klinik değerlendirme ile tetikleyici faktörlerin varlığına göre spontan veya indüklenebilir alt gruplardan birine sınıflandırılmış hastalardan oluşmuştur. Katılımcıların, en az bir aydır sistemik immünsupresif veya immünmodülatör tedavi kullanmamış olmaları, eşlik eden akut ya da kronik bir enfeksiyonlarının bulunmaması, aktif enflamatuvar bir hastalık öyküsünün olmaması şartı aranmıştır. Ek olarak; bireylerin immün yetmezlik veya konjenital/genetik bir hastalığa sahip olmamaları, obezite, açık yara ya da belirgin skar dokusu gibi fiziksel durumlardan etkilenmemiş olmaları, zihinsel yetersizlik (mental retardasyon) göstermemeleri ve okuryazar olmaları kriterleri de göz önünde bulundurulmuştur. Tüm katılımcılardan çalışmaya katılım konusunda bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.2.2.2. Hasta ve kontrol grupları için dışlama kriterleri,

Araştırma kapsamında hem hasta hem de kontrol grubuna dahil edilecek bireyler için dışlama kriterleri belirlenmiştir. Buna göre; 18 yaş altı ya da 65 yaş üzerindeki bireyler, çalışma dışı bırakılmıştır. Ürtiker semptomlarının günlük veya günaşırı olarak devam etmediği hastalar da çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca, değerlendirme tarihinden önceki bir ay içerisinde ürtikerin şiddetini etkileyebilecek özel diyet uygulamaları ya da alternatif tedaviler kullanmış bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Ürtikeryal vaskülit tanısı bulunanlar, izole anjiyoödem öyküsü olanlar, gebelik veya emzirme döneminde olan kadınlar, astım veya atopik dermatit tanısı bulunanlar, herhangi bir malign neoplazi öyküsü olan bireyler, bağ dokusu hastalıkları veya otoimmün hastalıklara sahip olanlar da dışlanmıştır. Bununla birlikte, okuma-yazma bilmeyen bireyler çalışmaya alınmamıştır. Katılımcıların çalışmadan kendi istekleriyle çekilme talepleri olması durumunda, bu bireylerin de araştırmadan çıkarılacağı belirtilmiştir.

3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması

Hasta grubunda yer alan bireyler için; yaş, cinsiyet, kişisel ve ailesel hastalık öyküsü, hastalığın başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, anjiyoödem varlığı, tutulum bölgeleri, diürnal varyasyon gösterip göstermediği, geçmişte ve halen kullanılan tedavi protokolleri, eşlik eden semptomlar, muhtemel tetikleyici faktörler ile sigara ve alkol kullanım durumları ayrıntılı olarak kaydedilmiştir. KSÜ grubunda yer alan hastalar için ayrıca OSDT sonuçları değerlendirilmiştir. Buna ek olarak, hasta grubunda ÜKT skorları (Tablo 4) ve DYKİ skorları (Tablo 5) elde edilmiştir. Tüm veriler hasta takip formuna kaydedilmiş olup, bu form EK-3'te sunulmuştur. Kontrol grubundaki bireyler açısından ise yaş, cinsiyet, kişisel ve ailesel hastalık öyküsü ile sigara ve alkol alışkanlıkları kayda geçirilmiştir.

Tüm hasta ve kontrol grubu bireylerinden rutin bazal laboratuvar testleri ve serum TSLP düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri alınmıştır. Rutin laboratuvar testleri; hemogram, ESH, CRP, total serum IgE, LDH, anti-TPO (Anti-tiroid peroksidaz), anti-TG (Anti-tiroglobulin), serbest T4 ve TSH düzeylerini içermekte olup, tüm bu veriler Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'nin laboratuvar otomasyon sisteminden temin edilerek hasta dosyalarına işlenmiştir.

Timik stromal lenfopoietin düzeylerinin ölçülmesi amacıyla, tüm katılımcılardan birer tüp venöz kan örneği BD marka jel içeren sarı kapaklı biyokimya tüplerine alındıktan sonra 1 saat boyunca oda sıcaklığında bekletilmiştir. Ardından, örnekler 1000xg hızda 20 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Elde edilen serumlar eppendorf tüplerine aktarılarak numaralandırılmış ve -80°C'de Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda analiz gününe kadar saklanmıştır. Örnek sayısı planlanan düzeye ulaştığında, dondurulmuş serumlar çözülmeye bırakılmış ve ardından TSLP düzeyleri BT Lab firmasına ait E0426Hu katalog numaralı Human Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) ELISA kiti kullanılarak, yetkili satıcı olan FARMASİNA Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. laboratuvarında, üretici firmanın protokolüne uygun şekilde ölçülmüştür. Ölçümler ilgili laboratuvar personeli tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 27 yazılımı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, verilerin yapısına göre sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve minimum-maksimum değerler şeklinde sunulmuştur.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan veriler için ise medyan (minimum-maksimum) değerleri hesaplanmıştır.

İkili grup karşılaştırmalarında, verilerin normal dağılımı durumunda bağımsız iki grup t-testi; verilerin normal dağılmaması durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise, normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis testi tercih edilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

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

4.BULGULAR

Çalışmaya KSÜ hasta grubuna 45 kişi, KİÜ hasta grubuna 41 kişi ve kontrol grubuna 53 kişi dahil edilmiştir.

Tablo 7. Kronik ürtiker hastalarının demografik bilgileri

	Spontan		İndüklenebilir		p
	n	%	n	%	
Yaş, ort ± Ss	33.78±10.26		34.98±11.11		.604[t]
Cinsiyet, n(%)					.429 χ^2
Erkek	16	%35.6	18	%43.9	
Kadın	29	%64.4	23	%56.1	
Meslek, n(%)					.346 χ^2
Ev hanımı	14	%31.1	8	%19.5	
Sağlık personeli	2	%4.4	4	%9.8	
İşçi	3	%6.7	2	%4.9	
Memur	2	%4.4	4	%9.8	
Özel sektör	5	%11.1	9	%22.0	
Öğrenci	4	%8.9	6	%14.6	
Tekstil	7	%15.6	3	%7.3	
İşsiz	5	%11.1	1	%2.4	
Diğer	3	%6.7	4	%9.8	
Sigara, n(%)					.148 χ^2
Aktif içici	16	%35.6	16	%39.0	
Bırakmış	1	%2.2	5	%12.2	
Kullanmıyor	28	%62.2	20	%38.8	
Alkol, n(%)					.116 χ^2
Sosyal içici	6	%13.3	11	%26.8	
Kullanmıyor	39	%86.7	30	%73.2	
Ailede Alerji Öykü, n(%)					.436 χ^2
Evet	15	%33.3	17	%41.5	
Hayır	30	%66.7	24	%58.5	
Ailede Alerjik hastalık, n(%)					.763 χ^2
Alakasız	30	%66.7	24	%58.5	
Astım	8	%17.8	11	%26.8	
Alerjik Rinit	3	%6.7	2	%4.9	
Ürtiker	4	%8.9	4	%9.8	

Kronik hastalık, n(%)						,986 χ^2
	Evet	12	%26.7	11	%26.8	
	Hayır	33	%73.3	30	%73.2	
Diürnal varyasyon						<.001 χ^2
	Yok	23	%51.1	24	%63.4	
	Gündüz	2	%4.4	11	%26.8	
	Gece	20	%44.4	4	%9.8	
Anjiyoödem						<.001 χ^2
	Yok	25	%55.6	39	%95.1	
	Var	20	%44.4	2	%4.9	

[t] Bağımsız örneklem t testi; χ^2: Ki- kare test; Ort; ortalama, ss; standart sapma

Kronik spontan ürtiker grubundaki hastaların yaş ortalaması 33,78 ± 10,26 yıl iken, KİÜ grubunda bu değer 34,98 ± 11,11 yıl olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, KSÜ grubunun %64'ü kadın, %36'sı erkek; KİÜ grubunun ise %56'sı kadın, %44'ü erkektir. Her iki hasta grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0,05$).

Mesleki dağılım incelendiğinde; KSÜ hastalarının %31'inin ev hanımı, %16'sının tekstil sektöründe çalıştığı ve %11'inin özel sektörde istihdam edildiği görülmektedir. KİÜ grubunda ise %22'si özel sektör çalışanı, %20'si ev hanımı ve %15'i öğrenci olarak tanımlanmıştır. Meslek grupları açısından iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,346$).

Sigara ve alkol kullanım alışkanlıklarına bakıldığında; KSÜ hastalarının %39'unun aktif ya da geçmişte sigara kullanımı olduğu ve %13'ünün alkol tükettiği, KİÜ hastalarının ise %51'inin sigara kullanımı ve %27'sinin alkol kullanımı bildirdiği saptanmıştır. Bu parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde, KSÜ hastalarının %33'ünün, KİÜ grubunun ise %41'inin ailesinde alerjik hastalık öyküsü bulunduğu; bu bireylerde en sık bildirilen alerjik hastalığın her iki grupta da astım olduğu gözlenmiştir (KSÜ'de

%53; KİÜ'de %65). Alerji öyküsü yönünden hasta grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Hasta gruplarının mevcut sistemik hastalıklar açısından değerlendirilmesi sonucunda, KSÜ hastalarının %27'sinde ve KİÜ hastalarının %27'sinde eşlik eden kronik hastalık saptanmıştır. İki grup arasında bu parametre açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Ürtiker ataklarının gün içi dağılımı incelendiğinde; KSÜ hastalarının %44'ü ataklarını gece saatlerinde yaşadığını belirtirken, KİÜ grubundaki hastaların %27'si ataklarının gündüz saatlerinde ortaya çıktığını ifade etmiştir. Bu bulgu, iki grup arasında diürnal varyasyon açısından anlamlı bir farklılık olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0,001$). Bu durum, KSÜ hastalarında semptomların sirkadiyen ritimden daha fazla etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Anjiyoödem sıklığı değerlendirildiğinde ise KSÜ grubunun %44'ünde anjiyoödem öyküsü mevcutken, bu oran KİÜ grubunda yalnızca %5 olarak belirlenmiştir. Anjiyoödem görülme sıklığı bakımından gruplar arasında belirgin bir fark olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu bulgu, anjiyoödemin özellikle KSÜ alt tipinde daha sık eşlik eden bir klinik tablo olduğunu desteklemektedir.

Tablo 8. Kronik ürtiker hastalarının klinik özelliklerine ilişkin veriler

	Spontan		İndüklenebilir		p
	n	%	n	%	
Hastalık Süre, ort ± Ss ; M (min;max)	36.04±59.80 12(2;260)		52.58±59.02 36(2;240)		.043[m]
Hastalık Başlangıç Yaşı					.707 χ^2
0-18 yaş	7	%15.6	5	%12.2	
18-35 yaş	23	%51.1	26	%63.4	
35-50 yaş	13	%28.9	9	%22.0	
50-65 yaş	2	%4.4	1	%2.4	
Tutulum Yeri					
Yüz	32	%71.1	24	%58.5	.222 χ^2
Ön gövde	37	%82.2	32	%78.0	.627 χ^2
Arka gövde	34	%75.6	30	%73.2	.800 χ^2
Genital	24	%53.3	7	%17.1	.001 χ^2
Kollar	42	%93.3	36	%90.0	.577 χ^2
Bacaklar	44	%97.8	30	%73.2	<.001 χ^2
Kalça	32	%71.1	20	%48.8	.034 χ^2
El	24	%53.3	16	%39.0	.184 χ^2
Ayak	25	%55.6	15	%36.6	.078 χ^2
Eşlik Eden Belirti					
Kaşıntı	45	%100.0	41	%100.0	
Ağrı	7	%15.6	4	%9.8	.421 χ^2
Hapşırık	9	%20.2	6	%14.6	.512 χ^2
Yangı	34	%75.6	35	%85.4	.254 χ^2
Karın Ağrısı	4	%8.9	0	0	.051 χ^2
Eklem Ağrısı	6	%13.3	5	%12.2	.875 χ^2
Uykusuzluk	19	%42.2	11	%26.8	.135 χ^2
Tetikleyici					
Menstrüasyon	7	%15.6	4	%9.8	.421 χ^2
Gıda	1	%2.2	1	%2.4	.947 χ^2
İlaç	9	%20.0	2	%4.9	.036 χ^2
Stres	35	%77.8	13	%31.7	<.001 χ^2
Enfeksiyon	1	%2.2	0	0	.337 χ^2
Gebelik	1	%2.2	0	0	.337 χ^2

[m] Mann-whitney u test; χ^2: Ki- kare test; Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Min; alınan en düşük puan, max; alınan en yüksek puan

Kronik spontan ürtiker hastalarında hastalığın süresi ortalama 36,04±59,80 ay olarak hesaplanırken, KİÜ hastalarında bu süre 52,58±59,02 ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasında hastalık süresi bakımından anlamlı düzeyde bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Hastalık başlangıç yaşı değerlendirildiğinde, KSÜ olgularının %51'inin ve KİÜ olgularının %63'ünün 18–35 yaş aralığında ürtiker semptomları ile karşılaştığı görülmüştür. Ancak bu dağılım gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tutulum bölgeleri açısından incelendiğinde; KSÜ hastalarında en sık tutulum bacaklarda (%98), kollarda (%93), ön gövdede (%82), arka gövdede (%76), kalçada (%71), yüzde (%71), ayakta (%56), elde (%53) ve genital bölgede (%53) izlenmiştir. KİÜ grubunda ise sırasıyla kollar (%90), ön gövde (%78), arka gövde (%73), bacaklar (%73), yüz (%59), kalça (%49), el (%39), ayak (%37) ve genital bölge (%17) etkilenmiştir. Genital bölge, kalça ve bacaklardaki tutulum oranları yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$); bu tutulum alanlarında KSÜ grubunda daha yüksek oranlar gözlenmiştir.

Ürtiker atakları sırasında görülen eşlikçi semptomlara bakıldığında, her iki hasta grubunun tamamında kaşıntı mevcuttur. KSÜ hastalarında yangı (%76), uykusuzluk (%42), hapşırık (%20), ağrı (%16), eklem ağrısı (%13) ve karın ağrısı (%9) gibi semptomlar raporlanırken, KİÜ hastalarında yangı (%85), uykusuzluk (%27), hapşırık (%15), eklem ağrısı (%12) ve ağrı (%10) daha az sıklıkla gözlenmiştir. Ancak semptomların görülme sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Potansiyel tetikleyici faktörler değerlendirildiğinde, KSÜ grubunda stres (%78), ilaç kullanımı (%20) ve menstrüasyon (%16) en sık bildirilen tetikleyiciler arasında yer almıştır. KİÜ hastalarında ise stres faktörü %32 oranında ifade edilmiştir. Özellikle stres ve ilaç kullanımı gibi tetikleyiciler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$); bu tetikleyicilerin KSÜ grubunda daha yaygın olduğu belirlenmiştir.

Tablo 9. Kronik ürtiker hastalarının geçmiş ve güncel tedavi bilgileri

	Spontan		İndüklenebilir		p
	n	%	n	%	
Geçmiş Tedaviler					
Desloratadin	12	%26.7	11	%26.8	.986 χ^2
Setirizin dihidroklorür	21	%46.7	19	%46.3	.976 χ^2
Bilastin	23	%51.1	24	%58.5	.490 χ^2
Levosetirizin dihidroklorür	5	%11.1	10	%25.0	.094 χ^2
Desloratadin+montelukast	1	%2.2	3	%7.3	.262 χ^2
Ebastin	5	%11.1	4	%9.8	.838 χ^2
Feksofenadin HCl	2	%4.4	2	%4.9	.924 χ^2
Montelukast+Levosetirizin	1	%2.2	0	0	.337 χ^2
Rupatadin	4	%8.9	1	%2.4	.202 χ^2
Omalizumab	1	%2.2	1	%2.4	.947 χ^2
Metilprednizolon	7	%15.6	2	%4.9	.106 χ^2
Loratadin	1	%2.2	1	%2.4	.947 χ^2
Hidroksizin	1	%2.2	3	%7.3	.262 χ^2
Feniramin	3	%6.7	1	%2.4	.352 χ^2
Ketotifen	0	0	1	%2.4	.292 χ^2
Güncel Tedaviler					
Desloratadin	5	%11.1	3	%7.3	.545 χ^2
Setirizin dihidroklorür	8	%17.8	7	%17.1	.931 χ^2
Bilastin	22	%48.9	21	%51.2	.829 χ^2
Levosetirizin dihidroklorür	2	%4.4	5	%12.2	.189 χ^2
Desloratadin+montelukast	0	0	2	%4.9	.134 χ^2
Ebastin	3	%6.7	2	%4.9	.723 χ^2
Feksofenadin HCl	3	%6.7	1	%2.4	.352 χ^2
Montelukast+Levosetirizin	1	%2.2	0	0	.337 χ^2
Rupatadin	0	0	2	%4.9	.134 χ^2
Omalizumab	1	%2.2	1	%2.4	.947 χ^2
Loratadin	2	%4.4	0	0	.172 χ^2

χ^2: Ki- kare test;

Kronik ürtikerli bireylerde daha önce uygulanmış tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde, KSÜ hastalarının %51'inin Bilastin, %47'sinin Setirizin dihidroklorür ve %27'sinin Desloratadin kullandığı; KİÜ hastalarının ise sırasıyla %59'unda Bilastin, %46'sında Setirizin dihidroklorür ve %26'sında Desloratadin tedavisinin tercih edildiği belirlenmiştir. Her iki hasta grubunda geçmişte kullanılan antihistamin ilaçlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Mevcut tedavi rejimleri incelendiğinde ise, KSÜ grubundaki olguların %49'unun, KİÜ grubundakilerin ise %51'inin halen Bilastin tedavisi aldığı saptanmıştır. Uygulanan güncel tedaviler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 10. Kronik spontan ürtiker hastalarında OSDT verileri

	n	**%**
OSDT		
Pozitif	19	%42.2
Negatif	26	%57.8

OSDT: Otolog Serum Deri Testi

Kronik spontan ürtikerli hastaların %42'sinde OSDT pozitif sonuç vermiştir.

Tablo 11. Kronik indüklenebilir ürtiker hastalarının alt tip bilgileri

	n	**%**
Tip		
Semptomatik dermografizm	23	%56.1
Kolinerjik ürtiker	7	%17.1
Soğuk ürtikeri	6	%14.6
Solar ürtiker	2	%4.9
Geç Basınç Ürtikeri	2	%4.9
Akuajenik Ürtiker	1	%2.4

Kronik indüklenebilir ürtikerli bireyler incelendiğinde, en sık rastlanan alt tipin %56 oranıyla semptomatik dermografizm olduğu; bunu sırasıyla %17 ile kolinerjik ürtiker, %15 ile soğuk ürtiker, %5 ile solar ürtiker, %5 ile geç basınç ürtikeri ve %2 ile akuajenik ürtikerin izlediği belirlenmiştir.

Tablo 12. Kronik ürtiker hastalarında UKT ve DYKİ puanlarının karşılaştırılması.

	Grup				**p**
	Spontan		**İndüklenebilir**		
	Ort ± ss	**M (Min; Max)**	**Ort ± ss**	**M (Min; Max)**	
ÜKT	6.98±3.71	7(1;14)	8.00±4.83	8(1;16)	,272[t]
DYKİ	11.2±7.44	10(1;27)	11.51±7.79	10(0;26)	,850[t]

Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Min; alınan en düşük puan, max; alınan en yüksek puan, [t]Bağımsız İki Örnek t testi, ÜKT:Ürtiker Kontrol Testi, DYKİ: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi

Çalışmada KSÜ hastalarının ortalama ÜKT skoru 6,98±3,71 olarak belirlenirken, KİÜ grubunda bu değer 8,00±4,83 olarak saptanmıştır. İki hasta grubu arasında ÜKT skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0,05). Benzer şekilde, yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik DYKİ puanı KSÜ hastalarında ortalama 11,2±7,44; KİÜ hastalarında ise 11,51±7,79 olarak hesaplanmıştır. DYKİ skorları yönünden de gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır (p>0,05)

Tablo 13. Kronik ürtiker hastalarında laboratuvar parametrelerinin incelenmesi

	Grup				**p**
	Spontan		**İndüklenebilir**		
	Ort ± ss	**M (Min; Max)**	**Ort ± ss**	**M (Min; Max)**	
Hb	13.75±1.37	13.5(11.7;16.8)	14.10±1.55	14.0(10.8;16.7)	.260[t]
Lökosit	8.31±2.74	7.9(3.6;16.9)	7.6±2.05	7.1(4.06;12.1)	.176[m]
Nötrofil	5.03±2.3	4.4(1.6;12.97)	4.28±1.35	4.0(2.2;7.9)	.177[m]
Lenfosit	2.49±0.6	2.4(1.5;4.09)	2.56±0.82	2.3(1.56;5.1)	.805[m]
Nötrofil/lenfosit	2.06±0.8	1.85(0.8;4.5)	1.74±0.53	1.6(0.96;3.04)	.100[m]
Eozinofil	0.17±0.12	0.14(0.01;0.0.6)	0.16±0.12	0.15(0.02;0.67)	.765[m]
Bazofil	0.02±0.01	0.02(0.0;0.06)	0.03±0.01	0.02(0.01;0.07)	.100[m]
Platelet	288.44±68.6	276(141;434)	280.07±70.5	274(146;470)	.579[t]
Platelet/lenfosit	120.1±31.6	117.6(60.3;201.9)	113.5±25.2	118.1(63.8;149,1)	.287[t]
CRP	5.00±6.02	2.9(0.25;28.3)	3.06±3.09	1.8(0.4;12.4)	.102[m]
ESH	10.9±8.9	9(2;36)	10.3±22.8	6(2;150)	.049[m]
Total IgE	182.85±271.4	103.0(0.67;1692)	244.45±277.6	152(5.37;637)	.052[m]
MPV	10.48±0.9	10.4(8.9;12.2)	10.7±1.1	10.5(8.8;13.8)	.304[t]
T4	1.18±0.15	1.2(0.88;1.55)	1.26±0.18	1.25(1.01;1.96)	**.**022[t]
TSH	1.81±0.96	1.6(0.28;5.1)	1.78±1.08	1.7(0.15;6.8)	.789[m]
Anti-TPO	35.17±96.8	9.0(9;600)	28.82±73.9	9(9;440)	.925[m]
Anti-TG	36.69±70.8	15.2(10;404)	29.27±48.73	13.7(10;242)	.468[m]
Anti-TPO/Anti-TG	1.06±1.77	0.73(0.04;11.9)	0.91±0.78	0.74(0.06;5.07)	.348[m]
LDH	181.3±30.9	180.0(127;279)	180.8±32.3	177(119;290)	.944[t]
TSLP	951.9±465.1	798.7(525.5;2267)	1196.7±697.9	861.8(431.8;2869.2)	.180[t]

Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Min; alınan en düşük puan, max; alınan en yüksek puan,
[t] Bağımsız İki Örnek t testi; [m] Mann Whitney U testi

Çalışmamızda, KÜ'lü bireyler arasında KSÜ ve KİÜ alt grupları karşılaştırıldığında; hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, eozinofil, bazofil, platelet sayısı, platelet/lenfosit oranı, CRP, total IgE, MPV, TSH, anti-TPO, anti-TG, anti-TPO/anti-TG oranı, LDH ve TSLP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Bununla birlikte, ESH ve serbest T4 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izlenmiştir. KSÜ grubunda ortalama ESH 10,9±8,9 mm/saat iken, KİÜ grubunda bu değer 10,3±22,8 mm/saat olarak belirlenmiştir (p<0,05). Ayrıca, serbest T4 düzeyi KSÜ grubunda ortalama 1,18±0,15 ng/dL, KİÜ grubunda ise 1,26±0,18 ng/dL olup iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (p<0,05).

Tablo 14. Kronik ürtiker hastalarının ve kontrol grubunun demografik verileri

		Grup			p
		Spontan (n=45)	**İndüklenebilir (n=41)**	**Kontrol (n=53)**	
Yaş					
	Ortalama±SS	33,78±10,26	34,98±11,11	32,11±8,61	0,376[A]
	M (Min – Max)	34(19-58)	34(18-64)	31(20-60)	
Cinsiyet, n(%)					
	Erkek	16 (%35,6)	18 (%43,9)	27 (%50,9)	0,310[χ2]
	Kadın	7 (%64,4)	23 (%56,1)	26 (%49,1)	
Sigara, n(%)					
	Aktif içici	16 (%35,6)	16 (%39,0)	13 (%24,5)	0,011[χ2]
	Bırakmış	1 (%2,2)	5 (%12,2)	0	
	Kullanmıyor	28 (%62,2)	20 (%38,8)	40 (%75,5)	
Sigara, paket /yıl					0,965[A]
	Ortalama±SS	8,33±6,78	7,8±5,9	8,57±9,96	
	M (Min – Max)	6(1-20)	6,5(2-20)	5(1-30)	
Alkol, n(%)					0,294[χ2]
	Sosyal içici	6 (%13,3)	11(%26,8)	11 (%20,8)	
	Kullanmıyor	39 (%86,7)	30 (%73,2)	42 (%79,2)	

SS; standart sapma,M:Medyan, Min – Max: minimum değer-maksimum değer, [χ2]:Ki-kare, [A]:Oneway ANOVA

Bu çalışmada KSÜ, KİÜ ve kontrol grubuna ait yaş ve cinsiyet dağılımları karşılaştırıldığında, KSÜ grubunun ortalama yaşı 33,78±10,26 yıl, KİÜ grubunun 34,98±11,11 yıl ve kontrol grubunun 32,11±8,61 yıl olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, KSÜ hastalarının %64'ü kadın, %36'sı erkek; KİÜ hastalarının %56'sı kadın, %44'ü erkek ve kontrol grubunun %49'u kadın, %51'i erkektir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları değerlendirildiğinde; KSÜ hastalarının %39'unun geçmişte sigara kullanmış veya halen kullanmakta olduğu, alkol kullanım oranının ise %13 olduğu belirlenmiştir. KİÜ grubunda bu oranlar sırasıyla %51 ve %27 iken, kontrol grubunda sigara kullanım oranı %24, alkol kullanım oranı ise %21 olarak saptanmıştır. Sigara kullanım sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p<0,05$), kontrol grubunda sigara kullanım oranı hasta gruplarına kıyasla daha düşüktür. Alkol kullanımı açısından ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 15. Kronik ürtiker hastalarının ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin incelenmesi

		Gruplar			p
		Spontan	İndüklenebilir	Kontrol	
Hb	**Ort ± ss**	13.75±1.37	14.10±1.55	14.07±1.63	.472[A]
	M (Min; Max)	13.5(11.7;16.8)	14.0(10.8;16.7)	14.1(9.5;17.6)	
Lökosit	**Ort ± ss**	8.31±2.74	7.6±2.05	6.77±1.71	**.009[k]**
	M (Min; Max)	7.9(3.6;16.9)	7.1(4.06;12.1)	6.4(3.13;10.7)	
Nötrofil	**Ort ± ss**	5.03±2.3	4.28±1.35	3.8±1.35	**.007[k]**
	M (Min; Max)	4.4(1.6;12.97)	4.0(2.2;7.9)	3.58(1.17;7.48)	
Lenfosit	**Ort ± ss**	2.49±0.6	2.56±0.82	2.23±0.48	**.030[k]**
	M (Min; Max)	2.4(1.5;4.09)	2.3(1.56;5.1)	2.19(1.47;3.3)	
Nötrofil/lenfosit	**Ort ± ss**	2.06±0.8	1.74±0.53	1.74±0.62	.149[k]
	M (Min; Max)	1.85(0.8;4.5)	1.6(0.96;3.04)	1.6(0.74;4.04)	
Eozinofil	**Ort ± ss**	0.17±0.12	0.16±0.12	0.19±0.12	.557[k]
	M (Min; Max)	0.14(0.01;0.0.6)	0.15(0.02;0.67)	0.16(0.02;0.58)	
Bazofil	**Ort ± ss**	0.02±0.01	0.03±0.01	0.03±0.02	.153[k]
	M (Min; Max)	0.02(0.0;0.06)	0.02(0.01;0.07)	0.03(0;0.09)	
Platelet	**Ort ± ss**	288.44±68.6	280.07±70.5	272.74±49.95	.487[A]
	M (Min; Max)	276(141;434)	274(146;470)	269(165;396)	
Platelet/lenfosit	**Ort ± ss**	120.1±31.6	113.5±25.2	126.82±32.03	.104[A]
	M (Min; Max)	117.6(60.3;201.9)	118.1(63.8;149,1)	124.5(65.5;214.1)	
CRP	**Ort ± ss**	5.00±6.02	3.06±3.09	1.97±2.49	**<.001[k]**
	M (Min; Max)	2.9(0.25;28.3)	1.8(0.4;12.4)	1.0(0.1;11.6)	
ESH	**Ort ± ss**	10.9±8.9	10.3±22.8	7.34±6.36	**.048[k]**
	M (Min; Max)	9(2;36)	6(2;150)	5(2;30)	
Total IgE	**Ort ± ss**	182.85±271.4	244.45±277.6	77.66±88.77	**<.001[k]**
	M (Min; Max)	103.0(0.67;1692)	152(5.37;637)	51.5(0.2;439)	
MPV	**Ort ± ss**	10.48±0.9	10.7±1.1	10.56±0.86	.745[k]
	M (Min; Max)	10.4(8.9;12.2)	10.5(8.8;13.8)	10.6(8.7;12.7)	
T4	**Ort ± ss**	1.18±0.15	1.26±0.18	1.22±0.2	.101[A]
	M (Min; Max)	1.2(0.88;1.55)	1.25(1.01;1.96)	1.22(0.20;1.67)	
TSH	**Ort ± ss**	1.81±0.96	1.78±1.08	1.86±0.86	.912[A]
	M (Min; Max)	1.6(0.28;5.1)	1.7(0.15;6.8)	1.79(0.6;4.67)	
Anti-TPO	**Ort ± ss**	35.17±96.8	28.82±73.9	21.37±27.86	.989[k]

	M (Min; Max)	9.0(9;600)	9(9;440)	15.2(10.8;198)	
Anti-TG	**Ort ± ss**	36.69±70.8	29.27±48.73	21.37±27.86	.453[k]
	M (Min; Max)	15.2(10;404)	13.7(10;242)	15.2(10.8;198)	
Anti-TPO/Anti-TG	**Ort ± ss**	1.06±1.77	0.91±0.78	0.84±0.76	.392[k]
	M (Min; Max)	0.73(0.04;11.9)	0.74(0.06;5.07)	0.67(0.06;5.22)	
LDH	**Ort ± ss**	181.3±30.9	180.8±32.3	156.98±24.85	**.001[A]**
	M (Min; Max)	180.0(127;279)	177(119;290)	154(110;218)	
TSLP	**Ort ± ss**	951.9±465.1	1196.7±697.9	874.79±378.7	**.011[A]**
	M (Min; Max)	798.7(525.5;2267)	861.8(431.8;2869.2)	722(33.6;1984)	

Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Min; alınan en düşük puan, max; alınan en yüksek puan, [A]ANOVA; [k]Kruskal Wallis H testi

Kronik ürtikerli bireylerle kontrol grubu arasında yapılan laboratuvar karşılaştırmalarında hemogram, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), eozinofil, bazofil, trombosit, trombosit/lenfosit oranı (PLR), ESH, MPV, serbest T4, TSH, anti-TPO, anti-TG, anti-TPO/anti-TG oranı ve TSLP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Bununla birlikte bazı biyobelirteçlerde gruplar arasında istatistiksel farklılıklar gözlenmiştir. Lökosit değerleri açısından incelendiğinde, KSÜ hastalarında ortalama değer 8,31±2,74, KİÜ grubunda 7,6±2,05 ve kontrol grubunda 6,77±1,71 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmakta olup , bu farkın KSÜ grubundan kaynaklandığı anlaşılmaktadır (p<0,05).

Benzer şekilde nötrofil sayıları KSÜ grubunda ortalama 5,03±2,3, KİÜ grubunda 4,28±1,35 ve kontrol grubunda 3,8±1,35 olup; KSÜ ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p<0,005). Lenfosit değerleri açısından da KSÜ hastalarında ortalama 2,49±0,6, kontrol grubunda 2,23±0,48 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,005); ancak KİÜ grubu ile kontrol arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

C-reaktif protein düzeyleri KSÜ grubunda 5,00±6,02 mg/L, KİÜ grubunda 3,06±3,09 mg/L ve kontrol grubunda 1,97±2,49 mg/L olarak hesaplanmış; her iki hasta grubunun CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,005).

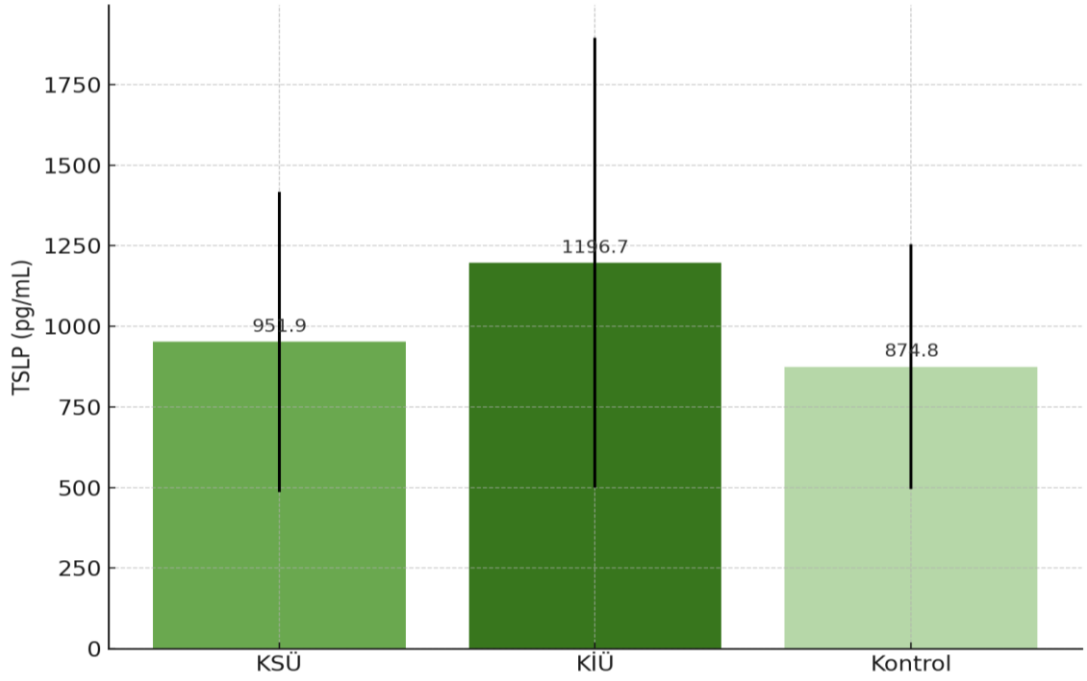
Eritrosit sedimentasyon hızı açısından ise KSÜ grubunda ortalama 10,9±8,9 mm/saat, KİÜ grubunda 10,3±22,8 mm/saat ve kontrol grubunda 7,34±6,36 mm/saat olup; yalnızca KSÜ ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Total IgE düzeyleri KSÜ hastalarında ortalama 182,85±271,4 IU/mL, KİÜ grubunda 244,45±277,6 IU/mL, kontrol grubunda ise 77,66±88,77 IU/mL olarak hesaplanmış ve hasta gruplarının her ikisinde de kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Laktat dehidrogenaz değerleri KSÜ grubunda ortalama 181,3±30,9 U/L, KİÜ grubunda 180,8±32,3 U/L ve kontrol grubunda 156,98±24,85 U/L olup; her iki hasta grubunun LDH seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Timik stromal lenfopoietin düzeylerine bakıldığında, KSÜ grubunda ortalama 951,9±465,1 pg/mL, KİÜ grubunda 1196,7±697,9 pg/mL ve kontrol grubunda 874,79±378,7 pg/mL olarak ölçülmüş olup elde edilen değerlere ait grafik Şekil 6.'da verilmiştir, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Bu farkın özellikle KİÜ grubu ile kontrol grubu arasındaki artıştan kaynaklandığı görülmektedir ($p<0,05$), KSÜ ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Şekil 6. Kronik ürtiker ve kontrol gruplarında ortalama TSLP değerleri



Tablo 16. Kronik spontan ürtiker hastaları ile kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin incelenmesi

	Grup				p
	Spontan		Kontrol		
	Ort ± ss	M (Min; Max)	Ort ± ss	M (Min; Max)	
Hb	13.75±1.37	13.5(11.7;16.8)	14.07±1.63	14.1(9.5;17.6)	.293[t]
Lökosit	8.31±2.74	7.9(3.6;16.9)	6.77±1.71	6.4(3.13;10.7)	.004[m]
Nötrofil	5.03±2.3	4.4(1.6;12.97)	3.8±1.35	3.58(1.17;7.48)	.003 [m]
Lenfosit	2.49±0.6	2.4(1.5;4.09)	2.23±0.48	2.19(1.47;3.3)	.034 [m]
Nötrofil/lenfosit	2.06±0.8	1.85(0.8;4.5)	1.74±0.62	1.6(0.74;4.04)	.084 [m]
Eozinofil	0.17±0.12	0.14(0.01;0.0.6)	0.19±0.12	0.16(0.02;0.58)	.496 [m]
Bazofil	0.02±0.01	0.02(0.0;0.06)	0.03±0.02	0.03(0;0.09)	.087 [m]
Platelet	288.44±68.6	276(141;434)	272.74±49.95	269(165;396)	.194 [t]
Platelet/lenfosit	120.1±31.6	117.6(60.3;201.9)	126.82±32.03	124.5(65.5;214.1)	.300 [t]
CRP	5.00±6.02	2.9(0.25;28.3)	1.97±2.49	1.0(0.1;11.6)	<.001 [m]
ESH	10.9±8.9	9(2;36)	7.34±6.36	5(2;30)	.024 [m]
Total IgE	182.85±271.4	103.0(0.67;1692)	77.66±88.77	51.5(0.2;439)	.005 [m]
MPV	10.48±0.9	10.4(8.9;12.2)	10.56±0.86	10.6(8.7;12.7)	.660 [t]
T4	1.18±0.15	1.2(0.88;1.55)	1.22±0.2	1.22(0.20;1.67)	.230 [t]
TSH	1.81±0.96	1.6(0.28;5.1)	1.86±0.86	1.79(0.6;4.67)	.765 [m]
Anti-TPO	35.17±96.8	9.0(9;600)	21.37±27.86	15.2(10.8;198)	.941 [m]
Anti-TG	36.69±70.8	15.2(10;404)	21.37±27.86	15.2(10.8;198)	.842[m]
Anti-TPO/Anti-TG	1.06±1.77	0.73(0.04;11.9)	0.84±0.76	0.67(0.06;5.22)	.878[m]
LDH	181.3±30.9	180.0(127;279)	156.98±24.85	154(110;218)	<.001 [t]
TSLP	951.9±465.1	798.7(525.5;2267)	874.79±378.7	722(33.6;1984)	.379 [t]

Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Min; alınan en düşük puan, max; alınan en yüksek puan,
[t] Bağımsız İki Örnek t testi; [m] Mann Whitney U testi

Tablo 17. Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ile kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin incelenmesi

	Grup				p
	İndüklenebilir		Kontrol		
	Ort ± ss	M (Min; Max)	Ort ± ss	M (Min; Max)	
Hb	14.10±1.55	14.0(10.8;16.7)	14.07±1.63	14.1(9.5;17.6)	.926[t]
Lökosit	7.6±2.05	7.1(4.06;12.1)	6.77±1.71	6.4(3.13;10.7)	.052[m]
Nötrofil	4.28±1.35	4.0(2.2;7.9)	3.8±1.35	3.58(1.17;7.48)	.064[m]
Lenfosit	2.56±0.82	2.3(1.56;5.1)	2.23±0.48	2.19(1.47;3.3)	.100[m]
Nötrofil/lenfosit	1.74±0.53	1.6(0.96;3.04)	1.74±0.62	1.6(0.74;4.04)	.864[m]
Eozinofil	0.16±0.12	0.15(0.02;0.67)	0.19±0.12	0.16(0.02;0.58)	.280[m]
Bazofil	0.03±0.01	0.02(0.01;0.07)	0.03±0.02	0.03(0;0.09)	.797[m]
Platelet	280.07±70.5	274(146;470)	272.74±49.95	269(165;396)	.556[t]
Platelet/lenfosit	113.5±25.2	118.1(63.8;149,1)	126.82±32.03	124.5(65.5;214.1)	.030[t]
CRP	3.06±3.09	1.8(0.4;12.4)	1.97±2.49	1.0(0.1;11.6)	.026[m]
ESH	10.3±22.8	6(2;150)	7.34±6.36	5(2;30)	.754[m]
Total IgE	244.45±277.6	152(5.37;637)	77.66±88.77	51.5(0.2;439)	<.001[m]
MPV	10.7±1.1	10.5(8.8;13.8)	10.56±0.86	10.6(8.7;12.7)	.473[t]
T4	1.26±0.18	1.25(1.01;1.96)	1.22±0.2	1.22(0.20;1.67)	.320[t]
TSH	1.78±1.08	1.7(0.15;6.8)	1.86±0.86	1.79(0.6;4.67)	.439[m]
Anti-TPO	28.82±73.9	9(9;440)	21.37±27.86	15.2(10.8;198)	.889[m]
Anti-TG	29.27±48.73	13.7(10;242)	21.37±27.86	15.2(10.8;198)	.172[m]
Anti-TPO/Anti-TG	0.91±0.78	0.74(0.06;5.07)	0.84±0.76	0.67(0.06;5.22)	.162[m]
LDH	180.8±32.3	177(119;290)	156.98±24.85	154(110;218)	<.001[t]
TSLP	1196.7±697.9	861.8(431.8;2869.2)	874.79±378.7	722(33.6;1984)	.033[t]

Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Min; alınan en düşük puan, max; alınan en yüksek puan,
[t] Bağımsız İki Örnek t testi; [m] Mann Whitney U testi

Tablo 18. Kronik ürtiker hastalarında ÜKT ve DYKİ puanlarının TSLP değeri ile ilişkisi

	TSLP			
	Spontan		İndüklenebilir	
	r	p	r	p
UKT	,064	,678	,148	,355
DYKİ	,344	,021*	,093	,562

*p<0,05

Kronik spontan ürtiker hastalarının TSLP değeri ile DYKİ puanları arasında (r=0,344) pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki bulunmaktadır. TSLP değeri arttıkça DYKİ değerinde de artış olduğu ifade edilebilir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada KSÜ, KİÜ ve kontrol grubuna ait bireylerde serum TSLP düzeyleri araştırılmıştır. Elde edilen veriler, KÜ hastalarında serum TSLP düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, ayrıca KİÜ grubundaki hastalarda KSÜ grubuna kıyasla daha yüksek TSLP düzeylerinin saptandığını göstermektedir. Bununla birlikte, her iki hasta grubunda da ortalama TSLP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Araştırmaya toplamda 45 KSÜ ve 41 KİÜ hastası dahil edilmiştir. KSÜ grubunun demografik değerlendirmesinde, hastaların %64'ünün kadın, %36'sının erkek olduğu belirlenmiş; bu oranlar literatürde bildirilen kadın predominansı ile uyumluluk göstermektedir. Benzer şekilde, KİÜ grubunda kadın oranı %56, erkek oranı ise %44 olarak tespit edilmiş ve bu dağılım da mevcut literatür verileriyle örtüşmektedir (16).

Çalışmaya dahil edilen KSÜ hastalarının yaş ortalaması 33.78 yıl, KİÜ hasta grubunun ise 34.98 yıl olarak hesaplanmıştır. Literatürde KÜ'nün en sık görüldüğü yaş aralığı 20–40 olarak bildirilmekte olup, bu çalışmada elde edilen yaş verileriyle paralellik göstermektedir. Hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (16).

Çalışmamızda KÜ alt tiplerine göre hastalık süresi de değerlendirilmiştir. KSÜ grubunda hastalık süresi ortalaması 36.04 ± 59.80 ay, KİÜ grubunda ise 52.58 ± 59.02 ay olarak hesaplanmıştır. İki hasta grubu karşılaştırıldığında, hastalık süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu bulgu, KİÜ hastalarında hastalık süresinin genellikle daha uzun seyrettiğine dair literatürdeki bilgilerle uyum göstermektedir (4).

Nitekim mevcut veriler KİÜ'nün, özellikle de soğuk ürtiker, kolinerjik ürtiker ve semptomatik dermografizm gibi alt tiplerinin hastalık süresinin KSÜ'ye kıyasla daha uzun olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, KSÜ için ortalama hastalık süresinin 1-4 yıl, KİÜ ve alt tipleri için ise genellikle 2-12 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir (206). Ayrıca, KSÜ hastalarında 5 yıl içinde spontan remisyon oranı

yaklaşık %45 olarak bildirilirken, KİÜ hastalarında bu oranın daha düşük olduğu ve özellikle kolinerjik ürtiker ve soğuk ürtikerde remisyonun daha uzun sürdüğü ifade edilmektedir (207).

Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı incelendiğinde, KSÜ hastalarının %51'inde, KİÜ hastalarının ise %63'ünde hastalığın 18-35 yaş aralığında başladığı tespit edilmiştir. Hasta grupları arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu da literatür verileri ile benzerlik göstermektedir. Uluslararası veriler, KİÜ'nün daha genç yaş grubunda başladığını, KSÜ'nün ise özellikle 30 yaş ve üzerindeki kadınlarda daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (208–210). Öte yandan, erişkin hastalarda KİÜ'nün başlangıç yaşının genellikle 20-35 yaş, KSÜ'nün ise 30-50 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir (210).

Çalışmamızda, ürtiker ataklarının gün içindeki zamansal dağılımı değerlendirildiğinde, KSÜ hastalarının %44'ünde atakların gece saatlerinde belirginleştiği, KİÜ hastalarının ise %27'sinde atakların gündüz saatlerinde ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu bulgu, KSÜ ve KİÜ hasta grupları arasında atakların gün içindeki ritmi açısından anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir. Gruplar arasında atakların diurnal dağılımında gözlenen bu farklılık, hastalık alt tiplerinin klinik özellikleri açısından dikkat çekicidir.

Literatürde benzer şekilde, Juhlin'in yürüttüğü çalışmada da ürtiker semptomlarının gün içindeki dağılımına ilişkin benzer sonuçlar elde edilmiştir. Söz konusu çalışmada, hastaların %33'ü semptomlarının akşam ve gece saatlerinde, %25'i ise sabah saatlerinde kötüleştiğini belirtmiştir. Öğleden sonra şikâyet artışı bildiren hasta oranı ise yalnızca %8 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, hastaların %53'ü semptomların gün içindeki dağılımında belirgin değişiklik olduğunu ifade ederken, gündüz saatlerinde ürtiker ataklarının daha seyrek görüldüğü bildirilmiştir (211).

Benzer şekilde, ürtiker ataklarının özellikle gündüz saatlerinde yoğunlaştığını bildiren 13 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada, bu hastaların dörtte birinin iş ortamında kimyasallara maruz kaldığı, dört hastanın ise iş yerindeki ısı artışı ve stres faktörlerinden etkilendiği ortaya konmuştur. Bu bulgular, çevresel ve mesleki faktörlerin özellikle indüklenebilir ürtiker alt grubunda semptomların zamansal dağılımı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (212).

Çalışmamızda elde edilen bulgular ve literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde özellikle KSÜ'de gece semptomlarının baskın olması, sirkadiyen ritmin immün yanıt üzerindeki etkisi ile açıklanabilir. Mast hücre degranülasyonu, histamin salınımı, melatonin düzeyleri ve kortizol sekresyonundaki dalgalanmalar gibi biyolojik süreçler, gece saatlerinde artan semptom şiddetinde rol oynayabilir(7,31). Buna karşın, KİÜ hastalarında gündüz saatlerinde atakların daha sık görülmesi, çevresel ve mesleki faktörlerin etkisini düşündürmektedir. Fiziksel uyaranlar ve iş ortamındaki kimyasal maruziyetler ya da mekanik basınç gibi faktörler, indüklenebilir tipteki semptomların gün içinde yoğunlaşmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca yaşam tarzı alışkanlıkları, stres düzeyi, uyku düzeni ve hormonal dalgalanmalar gibi bireysel faktörler de her iki alt tipte semptomların zamanlamasını etkileyebilir (212).

Çalışmamızda, anjiyoödem varlığı açısından hasta grupları karşılaştırıldığında, KSÜ hastalarının %44'ünde anjiyoödem saptanırken, KİÜ grubunda bu oran %5 olarak bulunmuştur. Elde edilen bu veriler doğrultusunda, iki hasta grubu arasında anjiyoödem görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımıza göre anjiyoödem, KSÜ hastalarında KİÜ hastalarına kıyasla belirgin şekilde daha sık görülmektedir.

Literatürde yer alan çalışmalar da bu bulguları destekler niteliktedir. KÜ hastalarında anjiyoödem sıklığı farklı oranlarda bildirilmekle birlikte, bu durumun daha çok KSÜ alt grubunda gözlendiği vurgulanmaktadır. Maurer ve arkadaşlarının çalışmasında, KSÜ hastalarının yaklaşık %40-50'sinde anjiyoödem ataklarının eşlik ettiği, bu durumun özellikle hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (1,193) . Aksine, KİÜ hastalarında anjiyoödem sıklığının oldukça düşük olduğu ve klinik tablonun daha çok uyarana bağlı, sınırlı yanıtlarla seyrettiği vurgulanmaktadır (213).

Anjiyoödem, özellikle derin dermis ve subkutan dokuyu etkileyen, sıklıkla yüz, dudak, göz çevresi ve ekstremitelerde yerleşen ödem atakları ile karakterizedir. KSÜ ve KİÜ grupları arasındaki anjiyoödem eşlik etme yüzdelerindeki farklılığın altında yatan olası mekanizmalar birkaç hipotez ile açıklanabilir. Öncelikle, KSÜ'de patogenezde yer alan mast hücre aktivasyonunun daha yaygın ve sistemik bir enflamatuvar yanıt oluşturması, histamin ve bradikinin gibi vasküler geçirgenliği

artıran medyatörlerin salınımını kolaylaştırarak anjiyoödem gelişimine zemin hazırlayabilir. Buna karşın KİÜ'de enflamatuvar yanıt, genellikle belirli fiziksel veya kimyasal tetikleyicilere karşı sınırlı ve lokalize olduğundan, derin dermis ve subkutan dokuda ödem gelişme olasılığı daha düşüktür. Ayrıca KSÜ'deki kronik immün aktivasyonun endotel fonksiyonlarını bozarak vasküler geçirgenliği artırabileceği ve bu durumun anjiyoödem riskini yükseltebileceği de düşünülmektedir (6,40,193). Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bulgular, KSÜ hastalarında anjiyoödemin önemli bir klinik özellik olduğunu, KİÜ hastalarında ise daha nadir görüldüğünü ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda KSÜ ve KİÜ hastalarında olası tetikleyici faktörler incelendiğinde, KSÜ hastalarının %78'inde stres, %20'sinde ilaç kullanımı ve %16'sında menstrüasyonun semptomları tetiklediği tespit edilmiştir. Buna karşın, KİÜ hastalarının %32'sinde stresin tetikleyici faktör olarak ön plana çıktığı görülmüştür. Hasta grupları arasında stres ve ilaç kullanımının tetikleyici etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Özellikle ilaç ve stresin tetikleyici faktör olarak görülme oranının KSÜ grubunda belirgin şekilde daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Elde ettiğimiz bu bulgular mevcut literatür verileri ile benzerlik göstermektedir. Ürtikerin tetikleyici faktörleri arasında stres, en sık bildirilenlerden biri olup, özellikle KSÜ'de stresin hastalık aktivitesini artırdığı çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır. Stresin mast hücre degranülasyonu ve pro-enflamatuvar sitokin salınımını artırarak ürtiker semptomlarını şiddetlendirdiği düşünülmektedir (27,28). KİÜ hastalarında ise tetikleyici faktörlerin daha çok fiziksel uyaranlar olduğu bilinmekle birlikte, stresin de bu grupta etkili olabileceği, ancak oranın KSÜ'ye göre daha düşük olduğu önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (214). KSÜ'de stresin daha yüksek oranda tetikleyici olarak bildirilmesi, KİÜ patogenezinin daha çok periferal uyarı eşiklerine bağlı mekanizmalar üzerinden ilerlediğini, merkezi nöroimmün yanıtların ise KSÜ kadar baskın olmadığını düşündürmektedir. İlaçların tetikleyici etkisine bakıldığında, özellikle NSAİİ, bazı antibiyotikler ve analjeziklerin KSÜ ataklarını başlatabileceği veya şiddetlendirebileceği bilinmektedir (17,18). Bu durumun, ilaçların siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla lökotrien üretimini artırması ve mast hücre duyarlılığını değiştirmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.

Sonuç olarak, bulgularımız stres ve ilaç kullanımının KSÜ'de semptom tetikleyici olarak daha belirgin rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu durum, KSÜ'nün yönetiminde psikososyal stres faktörlerinin azaltılması ve ilaç kullanım öyküsünün dikkatle sorgulanmasının önemini desteklemektedir. Ayrıca, stres ve ilaç duyarlılığının yüksek olduğu KSÜ hastalarında bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda KSÜ hastalarının %42'sinde OSDT pozitif bulunmuştur. Bu oran, literatürde bildirilen verilerle büyük ölçüde uyumludur. Otoreaktivitenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca in vivo yöntemlerden biri olan OSDT, farklı popülasyonlarda ve hasta gruplarında değişen oranlarda pozitiflik gösterebilmektedir. Nitekim çeşitli çalışmalarda OSDT pozitiflik oranları genel olarak %35–%45 aralığında rapor edilmiştir (215,216). Bununla birlikte, literatürde bu oranın %4 ile %76 arasında değiştiğini bildiren araştırmalar da mevcuttur (217).

Pozitiflik oranlarındaki bu geniş varyasyonun birkaç nedene bağlı olabileceği düşünülmektedir. Öncelikle, çalışmalardaki hasta seçimi kriterleri büyük önem taşımaktadır. Örneğin, şiddetli ve uzun süreli KSÜ vakalarının dahil edildiği çalışmalarda OSDT pozitifliği daha yüksek oranda saptanırken, daha hafif seyirli veya antihistamin tedavi altında olan hastaların dahil edildiği araştırmalarda bu oran belirgin şekilde düşük bulunmuştur (218). İkinci olarak, uygulama protokolündeki farklılıklar sonuçları etkileyebilmektedir. Kullanılan otojen serum hacmi, enjeksiyon yeri, kullanılan enjektör tipi, enjeksiyon derinliği ve okuma zamanı (genellikle 30 dakika, ancak bazı çalışmalarda 15 veya 60 dakika) arasındaki farklılıklar, pozitiflik oranlarını değiştirebilmektedir (109,218). Üçüncü olarak, testin pozitiflik kriterlerindeki heterojenlik dikkate değerdir. Bazı araştırmacılar, testin pozitif kabul edilmesi için papül çapının negatif kontrolle karşılaştırıldığında en az 1,5 mm veya 2 mm fazla olmasını şart koşarken, bazıları 3 mm'lik bir farkı kriter olarak benimsemiştir (173,218). Ayrıca, OSDT pozitifliğinin coğrafi ve etnik farklılıklar gösterdiğine dair veriler de mevcuttur. Örneğin, Asya popülasyonlarında yapılan bazı çalışmalarda pozitiflik oranlarının Avrupa'ya kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durumun hem genetik yatkınlık hem de çevresel faktörlerin (enfeksiyon sıklığı, beslenme alışkanlıkları, iklimsel özellikler) etkisiyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (218).

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen %42'lik OSDT pozitiflik oranı, literatürdeki ortalama değerlerle uyumlu olmakla birlikte, test sonuçlarının yorumlanmasında metodolojik ve demografik farklılıkların mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

Kronik indüklenebilir ürtiker grubunda en sık görülen alt tipin dermografizm olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde KİÜ hastalarının %56'sında semptomatik dermografizm tespit edilmiştir. Bu oran, erişkin KİÜ hastalarında dermografizmin %50 ila %78 arasında değişen sıklıkta görüldüğünü bildiren literatür verileriyle örtüşmektedir (110,219).

Çalışmamızda ayrıca KİÜ hastalarının %17'sinde kolinerjik ürtiker, %15'inde soğuk ürtiker, %5'inde solar ürtiker, %5'inde geç basınç ürtikeri ve %2'sinde akuajenik ürtiker saptanmıştır. Literatürde kolinerjik ürtikerin erişkinlerde %6 ila %13 arasında, çocuklarda ise daha yüksek oranda (%19) görüldüğü belirtilmektedir. Soğuk ürtikerin sıklığının iklimsel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği, bazı çalışmalarda %8 ila %37 arasında bildirildiği ifade edilmiştir. Geç basınç ürtikerinin erişkinlerde %3 ila %20 arasında değişen oranlarda görülebildiği, solar ve akuajenik ürtikerin ise nadir olduğu bildirilmektedir (87,219,220). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, literatürde bildirilen sıklık aralıkları ile uyumlu olup, ülkemiz popülasyonunda da KİÜ alt tiplerinin benzer dağılım gösterdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda KSÜ hastalarının DYKİ ortalama puanı 11.2±7.44, KİÜ hastalarının ise 11.51±7.79 olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında DYKİ puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Elde edilen bu bulgu, her iki hasta grubunda da yaşam kalitesinin benzer düzeyde olumsuz etkilendiğini göstermektedir. DYKİ skorlarının yüksek bulunması, KÜ'nün yalnızca fiziksel semptomlarla sınırlı kalmayıp psikososyal boyutta da belirgin bir hastalık yükü yarattığını düşündürmektedir.

Literatürde, özellikle KSÜ hastalarında DYKİ puanlarının benzer şekilde yüksek olduğu ve hastalık yükünün yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkiler yarattığı bildirilmektedir. Maurer ve ark. tarafından yürütülen geniş ölçekli prospektif bir çalışmada, KSÜ hastalarında başlangıç DYKİ ortalamasının 8.5 olduğu ve tedavi süreci ile birlikte bu oranın zamanla anlamlı şekilde azaldığı belirtilmiştir . Aynı

çalışmada, başlangıçta DYKİ skoru 0-1 arasında olan (yaşam kalitesi etkilenmemiş) KSÜ hastalarının oranı yalnızca %17.4 iken, tedavinin 21. ayında bu oranın %58.9'a yükseldiği gösterilmiştir (221,222).

Benzer şekilde KİÜ hastalarında da DYKİ puanlarının başlangıçta yüksek olduğu, ancak tedavi sürecindeki düzelmenin KSÜ grubuna göre daha dalgalı bir seyir izlediği vurgulanmıştır. Bu durum, KİÜ alt tiplerinin heterojen yapısı, tetikleyicilerin günlük yaşamı farklı şekillerde etkilemesi ve tanı/tetkik sürecindeki gecikmeler ile açıklanabilir (221).

Bu bağlamda, çalışmamızdan elde edilen veriler şu hipotezleri desteklemektedir: KSÜ ve KİÜ, klinik farklılıklarına rağmen yaşam kalitesini benzer ölçüde olumsuz etkileyebilir; KİÜ'de tetikleyici çeşitliliği ve günlük yaşamda kaçınılması güç uyaranlara maruziyet, tedaviye yanıtın ve yaşam kalitesindeki iyileşmenin daha değişken olmasına yol açabilir; DYKİ skorlarındaki iyileşme, yalnızca farmakolojik tedaviye değil, aynı zamanda hasta eğitimi, stres yönetimi ve tetikleyicilerden korunma stratejilerine de bağlıdır.

Çalışmamızda, KÜ hastalarının laboratuvar bulguları incelendiğinde; KSÜ, KİÜ ve kontrol grupları arasında Hb, nötrofil/lenfosit oranı, eozinofil, bazofil, platelet, platelet/lenfosit oranı, MPV, TSH, Anti-TPO, Anti-TG ve Anti-TPO/Anti-TG oranı düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hemoglobin düzeylerinin ürtiker patofizyolojisindeki rolü net olmamakla birlikte, bazı araştırmalarda polisitemi varlığının histamin üretimini artırabileceği ve bu nedenle Hb düzeylerinin de klinik değerlendirmeye dahil edilmesinin önerildiği görülmektedir (223). Ancak çalışmamızda Hb düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bağlamda, Hb düzeyleri ile ürtiker semptomları arasında anlamlı bir ilişkinin olmaması, hastalığın patofizyolojisinde hematolojik parametrelerin ikincil veya sınırlı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hipotetik olarak, Hb düzeylerinin belirgin şekilde değişmemesi, KÜ'de patofizyolojik sürecin daha çok immünolojik, nörojenik ve vasküler mekanizmalar üzerinden ilerlediğini; sistemik hematolojik değişikliklerin ise minimal düzeyde kaldığını işaret edebilir.

Nötrofil/lenfosit oranı ve PLR, sistemik inflamasyonun derecesini yansıtan, rutin hemogram parametrelerinden kolaylıkla hesaplanabilen ve düşük maliyetli biyobelirteçlerdir. NLR, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir ve nötrofil artışı ile lenfosit azalmasının birlikte görüldüğü durumlarda belirgin şekilde yükselir. PLR ise platelet sayısının lenfosit sayısına oranıdır ve özellikle hem trombosit aktivasyonu hem de immün yanıtın kombinasyonunu yansıtması nedeniyle enflamatuvar hastalıklarda ilgi çekmektedir. Her iki parametre de kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün bozukluklar ve çeşitli dermatolojik durumlar dahil olmak üzere birçok kronik enflamatuvar hastalıkta hastalık aktivitesini değerlendirmede potansiyel göstergeler olarak önerilmiştir.

Çalışmamızda, KSÜ, KİÜ ve kontrol grupları arasında NLR ve PLR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, sistemik inflamasyon göstergelerinin özellikle alevlenme dönemi dışında, KÜ'de her zaman belirgin olmadığını düşündürmektedir. Literatürde bu konuda hem destekleyici hem de çelişkili bulgular yer almaktadır.

Weissmann ve ark. tarafından yapılan çalışmada, KSÜ hastalarında hem NLR hem de PLR değerlerinin AÜ hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, şiddetli KSÜ olgularında NLR ve PLR'nin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (224). Benzer şekilde, Akca ve Kara ile Aktaş ve ark. KSÜ hastalarında sağlıklı kontrollere göre NLR düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir (225,226). Bu çalışmalar, inflamasyonla ilişkili biyobelirteçlerin özellikle aktif hastalık dönemlerinde yükselebileceğini ve hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Öte yandan, Duman ve arkadaşlarının çocuk hasta popülasyonu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada; KSÜ, KİÜ ve kontrol grupları arasında NLR ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (227). Bu sonuç, bizim çalışmamızdaki bulgularla paralellik göstermektedir.

Literatürde PLR ile ilgili bulgular oldukça değişkendir. Bizjak ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, semptomatik dermografizm olgularında PLR'nin KSÜ'ye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu raporlanmıştır. Buna karşın, kolinerjik ürtiker, soğuk ürtiker ve gecikmiş basınç ürtikeri gibi diğer indüklenebilir alt tiplerde

PLR ile KSÜ arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (228). Ataseven ve arkadaşlarının kontrol grubuyla KSÜ hastalarını karşılaştırdığı çalışmada da PLR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (229). Benzer şekilde, Saraç ve arkadaşlarının akut ve KÜ gruplarını değerlendirdiği çalışmada, PLR düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (230).Öte yandan, Çelik ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, Omalizumab tedavisi öncesi KSÜ hastalarının PLR düzeylerinin, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (231).

Bu veriler ışığında, NLR ve PLR'nin KÜ patogenezinde rol oynayan enflamatuvar süreçleri yansıtma potansiyeli bulunsa da hastalık alt tipleri, klinik aktivite düzeyi ve eşlik eden komorbiditeler gibi faktörler bu parametrelerdeki değişkenliğe katkıda bulunabilir. Hipotetik olarak, çalışmamızda anlamlı fark saptanmamış olması, hastalarımızın çoğunun stabil veya düşük aktivite döneminde olmasına, akut alevlenme sıklığının sınırlı olmasına ya da hastalık patofizyolojisinde sistemik inflamasyonun yerine lokal deri inflamasyonunun baskın olmasına bağlanabilir. Ayrıca, NLR ve PLR'nin özellikle aktif hastalık veya tedavi öncesi dönemde daha belirgin değişiklik gösterebileceği, bu nedenle bu parametrelerin prognostik değerinin ancak dinamik izlemle daha net ortaya konabileceği düşünülmektedir. Öte yandan, KSÜ ve KİÜ alt grupları arasında hematolojik ve enflamatuvar biyobelirteçleri doğrudan karşılaştıran çalışmalara literatürde yeterince sık rastlanmamaktadır. Bu durum, bu parametrelerin ayırıcı tanı ya da prognostik değerlendirmede kullanım potansiyelini netleştirmek açısından önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır.

Eozinofiller ve bazofiller, KÜ patofizyolojisinde önemli rol oynayan, alerjik ve enflamatuvar yanıtın hem efektör hem de düzenleyici hücreleri arasında yer almaktadır. Eozinofiller, özellikle Th2 aracılı inflamasyonda IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin etkisiyle kemik iliğinden salınır ve eotaksin gibi kemokinler aracılığıyla inflamasyon bölgesine göç eder. Burada MBP, ECP ve lökotrienler gibi medyatörleri salarak damar geçirgenliğini artırır, kaşıntı ve ödem gibi klinik bulguların oluşmasına katkıda bulunur. Bazofiller ise hem IgE aracılı (FcεRI yoluyla) hem de IgE'den bağımsız (C5a, fMLP, IL-31 gibi) yollarla aktive olabilir; histamin, lökotrien C4 ve sitokinler (IL-4, IL-13, IL-31) salgılayarak mast hücrelerine benzer şekilde ürtiker

lezyonlarının oluşumunda rol oynar. Ayrıca, bazofillerin inflamasyon bölgesine göçü, periferal kanda bazopeni olarak yansıyabilir.

Çalışmamızda, KSÜ, KİÜ ve kontrol grupları arasında eozinofil ve bazofil sayıları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, özellikle aktif inflamasyonun olmadığı, stabil seyreden hasta popülasyonlarında periferal kan hücre düzeylerinin sınırlı değişiklik gösterebileceğini düşündürmektedir. Oysa literatürde bu konuda farklı sonuçlar mevcuttur. Weissmann ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı çalışmada, 4921 KÜ hastası ile 4921 eşleştirilmiş kontrolün karşılaştırıldığı analizde, eozinofil ve platelet sayıları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (232). Di Lorenzo ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği başka bir çalışmada ise, akut ve semptomatik KÜ hastalarında ortalama eozinofil sayıları sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak asemptomatik KÜ hastaları ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç, semptom varlığının eozinofil düzeylerini etkileyebileceğini düşündürmektedir (233).

İlginç bir şekilde, bazı çalışmalarda KSÜ hastalarında hastalığın aktif dönemlerinde periferik eozinofil düzeylerinde düşüş gözlenmiş, bunun eozinofillerin inflamasyon bölgesi olan deriye göçü veya immün sistem tarafından elimine edilmeleriyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu mekanizmanın, Th2 aracılı bir enflamatuvar süreçle ilişkili olduğu ve periferik eozinopeninin hastalık şiddeti ile korele olabileceği bildirilmiştir (44).Ancak, eozinofil ve benzeri hematolojik parametrelerin KSÜ ile KİÜ alt tipleri arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamız, bu eksikliği kısmen gidermekle birlikte, daha geniş örneklem gruplarında, aktif ve remisyon dönemlerinin ayrı ayrı değerlendirildiği, prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda elde edilen verilerin aksine Bizjak ve arkadaşlarının çalışmasında, semptomatik dermografizm, soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker gibi KİÜ alt tiplerinde bazofil sayısının KSÜ'ye göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (228). Grattan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, KÜ'lü bireylerde bazopeni varlığı tanımlanmış ve bu durumun hastalık aktivitesiyle ters orantılı olduğu belirtilmiştir (234). Benzer şekilde, Sabroe ve arkadaşları da lezyonlu deri

biyopsilerinde bazofillere rastlamış ve bazopeninin bazofil migrasyonuyla ilişkili olduğunu öne sürülmüştür (235). Saini'nin yaptığı kapsamlı derlemede, bazofillerin sadece IgE aracılı değil, aynı zamanda C5a, fMLP ve IL-31 gibi yollarla da aktive olabildiği, sitokin (IL-4, IL-13, IL-31) ve medyatör (histamin, LTC4) salgılayarak ürtiker semptomlarının oluşumunda rol oynadığı vurgulanmıştır. KSÜ hastalarında semptomların gerilemesiyle birlikte periferal kan bazofil düzeylerinde artış gözlenmiş; bu da bazopeninin hastalığın aktif fazında bazofillerin cilde göçü ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Literatürde, özellikle KSÜ hastalarında bazopeninin sık görüldüğü ve bu durumun hastalık aktivitesiyle negatif yönde korele olduğu sıklıkla rapor edilmiştir (45). Çalışmamızla literatür verileri arasındaki muhtemel uyumsuzluğunun sebebi KSÜ'de inflamasyonun aktif olduğu dönemlerde bazofillerin periferal kandan inflamasyon bölgelerine göç ettiği gösterilmiştir, bizim çalışmamızda ise yalnızca periferik kan örnekleri incelenmiş, doku düzeyinde değerlendirme yapılmamıştır. Bu durum, bazopeni saptanmamasının en önemli nedenlerinden biri olabilir. Sonuç olarak, çalışmamızda bazofil düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış olması, literatürde sıkça vurgulanan bazopeni bulgularıyla tam uyumlu değildir. Bu duruma, hasta seçimi, hastalık aktivitesi, örnekleme zamanlaması, yöntemsel sınırlılıklar ve KSÜ-KİÜ heterojenliği gibi faktörlerin birlikte katkı sağlamış olabileceği düşünülmektedir. Bazofillerin KÜ patofizyolojisindeki potansiyel rolünü ve alt grup farklılıklarını daha net ortaya koyabilmek için geniş örneklemli, prospektif ve doku düzeyinde doğrulayıcı çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızda, KÜ hastalarının lökosit düzeyleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. KSÜ grubunun ortalama lökosit değeri 8.31±2.74 iken, KİÜ grubunda 7.6±2.05, kontrol grubunda ise 6.77±1.71 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, özellikle KSÜ hastalarında lökositoz eğiliminin belirgin olduğunu ve bu grubun sistemik enflamatuvar yük açısından daha aktif olabileceğini göstermektedir. KSÜ ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, KİÜ ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, artmış lökosit düzeyinin esasen KSÜ'den kaynaklandığını ortaya koymaktadır.

Benzer şekilde, Ataseven ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, KSÜ hastalarının lökosit düzeyleri (8.37±2.14) kontrol grubuna (7.41±2.01) göre anlamlı

derecede yüksek bulunmuştur (229). Bu çalışma, bizim bulgularımızla paralellik göstermekte olup, KSÜ'de artan lökosit düzeyinin, doğal immün sistem aktivasyonunu yansıtan bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. KSÜ'de lökositoz görülmesindeki hipotezimiz mast hücre aktivasyonu, enflamatuvar sitokin salınımı (IL-6, IL-33, TSLP) ve vasküler geçirgenlik artışıyla tetiklenen sistemik enflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıktığı yönündedir. Buna karşın KİÜ'de inflamasyonun genellikle uyarana bağlı ve lokalize olması, sistemik lökositozun görülme sıklığını azaltabilir.

Bununla birlikte, bazı çalışmalarda KSÜ ile KİÜ alt tipleri arasında lökosit ve alt fraksiyonları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bizjak ve Košnik'in çalışmasında, KSÜ hastalarının yalnızca semptomatik dermografizm alt tipiyle karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmüş, ancak kolinerjik ürtiker, soğuk ürtiker ve gecikmiş basınç ürtikeri gibi diğer KİÜ alt tipleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (228). Bu durum, enflamatuvar yükün ürtiker alt tiplerine göre değişkenlik gösterebileceğini, bazı KİÜ alt tiplerinin daha lokalize ve kısa süreli inflamasyonla sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Lökosit yüksekliğinin yalnızca enflamatuvar aktiviteye değil, aynı zamanda hastalığın süresine, hastanın tedaviye yanıtına, eşlik eden komorbiditelere (örneğin alerjik rinit, otoimmün tiroidit) ve enfeksiyon gibi dış etkenlere de bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda, KÜ hastalarının nötrofil düzeyleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. KSÜ grubunda nötrofil ortalaması 5.03±2.3, KİÜ grubunda 4.28±1.35, kontrol grubunda ise 3.8±1.35 olarak hesaplanmıştır. KSÜ ile kontrol grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, KİÜ ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Elde edilen bu bulgular, nötrofil düzeylerindeki artışın esasen KSÜ hastalarından kaynaklandığını göstermektedir.

Bizjak ve Košnik'in yürüttüğü çalışmada da benzer şekilde, semptomatik dermografizm ve kolinerjik ürtiker gibi bazı KİÜ alt tiplerinin, KSÜ'ye kıyasla daha düşük nötrofil seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (228). Bu bulgu, KİÜ'nün daha lokalize, çevresel uyaranlara bağlı ve geçici inflamasyonla karakterize bir form olabileceğini düşündürürken, KSÜ'nün ise daha sistemik ve kalıcı enflamatuvar bir

yanıtla seyrettiğini desteklemektedir. Bununla birlikte, Vaz ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, KSÜ hastalarının nötrofil düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (236). Öte yandan, Elkady'nin çalışmasında, KSÜ hastalarında nötrofil düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (237).Bu çalışma, bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

Bu bulgular, KSÜ'de nötrofil artışının kronik inflamasyon sonucu kemik iliğinden nötrofil üretiminin artması, enflamatuvar alarminlerin (IL-33, TSLP) nötrofil kemotaksisini uyarması ve nötrofil elastaz gibi enzimlerin doku hasarını pekiştirerek inflamasyonu sürdürmesi gibi mekanizmalarla ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. Ayrıca, nötrofillerin hücre dışı tuzak mekanizmaları aracılığıyla mast hücre aktivasyonunu tetikleyebileceği ve KSÜ patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Otoimmün süreçler, nötrofil aktivasyonunu tetikleyerek sistemik inflamasyonu destekleyebilir. Sonuç olarak, çalışmamızda KSÜ hastalarında gözlenen nötrofil düzeylerindeki artış, bu hastalık grubunda daha belirgin bir enflamatuvar süreç yaşandığını göstermektedir. Bu durum, hem patofizyolojinin anlaşılması açısından önemli bir biyobelirteç sunmakta hem de KSÜ ve KİÜ'nün enflamatuvar doğalarının farklı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, KÜ hastalarında lenfosit düzeyleri değerlendirildiğinde; KSÜ, KİÜ ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ortalama lenfosit düzeyi KSÜ hastalarında 2.49±0.6, KİÜ hastalarında 2.56±0.82, kontrol grubunda ise 2.23±0.48 olarak hesaplanmıştır. KSÜ ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, ancak KİÜ ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular, farkın esasen KSÜ hastalarından kaynaklandığını göstermektedir.

Nitekim Bizjak ve Košnik tarafından yapılan çalışmada, semptomatik dermografizm hastalarında KSÜ hastalarına kıyasla lenfosit düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir, bu da bazı KİÜ alt tiplerinde farklı bağışıklık yanıtlarının etkili olabileceğini göstermektedir (228). Bu durum, KİÜ'nün daha çok fiziksel uyaranlara karşı gelişen lokal inflamasyonla ilişkili olduğu, buna karşın KSÜ'nün sistemik immün aktivasyonla seyrettiği fikrini desteklemektedir. Bununla birlikte, Garmendia

ve ark. tarafından yapılan çalışmada, KSÜ hastaları ile sağlıklı kontroller arasında monosit ve lenfosit alt grupları açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (238). Benzer şekilde, Duman ve ark. çocuk yaş grubu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, KSÜ, KİÜ ve kontrol grupları arasında lenfosit değerleri açısından anlamlı bir fark bildirmemiştir (227).

Lenfositler, özellikle T ve B hücre alt tipleri aracılığıyla bağışıklık sisteminin adaptif yanıtını düzenler ve kronik enflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynar. KSÜ'nün immün patogenezi, otoantikorlar, mast hücre aktivasyonu ve sitokin üretimi gibi adaptif bağışıklık süreçleriyle yakından ilişkilidir. Bu nedenle, KSÜ hastalarında lenfosit aktivitesinin ve dolayısıyla lenfosit düzeylerinin artmış olması beklenebilir. Ancak, bu durum bazı çalışmalarda net olarak ortaya konamamıştır. Total lenfosit sayısı normal olsa bile $CD4^+$ T hücreler, $CD8^+$ T hücreler veya B hücreleri gibi alt gruplarda farklılık olabilir. Çalışmamızda KSÜ grubunda gözlenen yüksek lenfosit düzeyleri, bu hastalık grubunda persistan immün aktivasyonun göstergesi olabilir. Bu bulgu, KSÜ'nün KİÜ'den farklı olarak, daha yaygın immün sistem katılımı ve olası otoimmün bileşenleri içerdiğini düşündürmektedir.

C-reaktif protein, karaciğer tarafından başlıca IL-6, IL-1β ve TNF-α gibi proenflamatuvar sitokinlerin uyarısıyla sentezlenen, akut faz yanıtının önemli bir medyatörüdür. Sistemik inflamasyonun duyarlı ve hızlı yanıt veren bir göstergesi olarak klinik pratikte yaygın şekilde kullanılmaktadır. KÜ, özellikle KSÜ, mast hücre degranülasyonu, proenflamatuvar sitokin salınımı ve bazı olgularda otoimmün mekanizmaların eşlik etmesiyle sistemik enflamatuvar yanıtı tetikleyebilir. Bu bağlamda, CRP düzeylerinde artış beklenen bir bulgudur.

Çalışmamızda KÜ hastalarının CRP düzeyleri incelendiğinde; KSÜ, KİÜ ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır . Ortalama CRP düzeyi KSÜ hastalarında 5.00±6.02 mg/L, KİÜ hastalarında 3.06±3.09 mg/L, kontrol grubunda ise 1.97±2.49 mg/L olarak hesaplanmıştır. Grup içi karşılaştırmalarda hem KSÜ hem de KİÜ hastalarının CRP düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak KSÜ ve KİÜ grupları arasında CRP düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır. Bu sonuçlar, inflamasyonun hem KSÜ hem de KİÜ patofizyolojisinde yer aldığını göstermektedir.

Bu doğrultuda, CRP düzeylerinde artış beklenen bir bulgudur. Nitekim literatürde de bu yönde sonuçlar mevcuttur. Kumaran ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, KSÜ hastalarının CRP düzeylerinin KİÜ hastalarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (239). Bu farklılık, KSÜ'deki daha belirgin sistemik enflamatuvar yanıtı ve otoimmün komponentlerle olan daha güçlü ilişki ile açıklanabilir. Aynı çalışmada, CRP düzeylerinin hastalık şiddeti ve kaşıntı ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Benzer şekilde, Curto-Barredo ve arkadaşları da KSÜ hastalarında CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (240). Ayrıca bu çalışmada, CRP artışının hem hastalık aktivitesiyle hem de tedavi yanıtıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bu da CRP'nin, sadece inflamasyon göstergesi değil, aynı zamanda hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın izlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak çalışmamızda KSÜ ve KİÜ grupları arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamış olması literatürdeki bulgularla tam olarak örtüşmemektedir. Özellikle CRP gibi non-spesifik inflamasyon belirteçleri, enfeksiyon, obezite veya metabolik sendrom gibi eşlik eden durumlarla da artabilir. KİÜ grubundaki alt tipler kendi içinde homojen değildir; bazı alt tiplerde sistemik enflamatuvar yanıt sınırlı olabilir. Sonuç olarak, çalışmamızda hem KSÜ hem de KİÜ hastalarında CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması, KÜ'nün enflamatuvar doğasını yansıtmaktadır. Literatürde CRP düzeylerinin özellikle KSÜ hastalarında daha belirgin arttığı gösterilse de çalışmamızda iki hasta grubu arasında fark saptanmamış olması, hastalık spektrumunun karmaşıklığına ve klinik alt tiplerin çeşitliliğine bağlanabilir. Bu nedenle, CRP düzeylerinin tanısal ya da prognostik bir belirteç olarak kullanım potansiyelini netleştirmek amacıyla, daha geniş örneklemli, prospektif, klinik alt tiplere göre ayrıştırılmış çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Total IgE, immün sistemin B lenfositleri tarafından üretilen ve özellikle alerjik reaksiyonlar ile paraziter enfeksiyonlarda rol oynayan bir antikor sınıfıdır. IgE, mast

hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki yüksek afiniteli FcεRI reseptörlerine bağlanarak, antijenle karşılaşma sonrası degranülasyonu tetikler ve histamin, lökotrienler, prostaglandinler gibi medyatörlerin salınmasına yol açar. Bu süreç, damar geçirgenliğinde artış, ödem, kaşıntı ve kızarıklık gibi ürtikerin klinik bulgularının temelini oluşturur.

Kronik ürtiker patofizyolojisinde IgE aracılı mekanizmalar, özellikle otoimmün tip I (otoalerjik) ve tip IIb (otoimmün) formlarda önemli rol oynamaktadır. Tip I otoalerjide, otoantijenlere karşı gelişen spesifik IgE antikorları mast hücrelerini aktive ederken, tip IIb formda IgE veya FcεRI'ye karşı gelişen otoantikorlar kompleman aktivasyonu yoluyla mast hücre degranülasyonunu tetikler.

Çalışmamızda KÜ hastalarının total IgE düzeyleri incelendiğinde, KSÜ, KİÜ ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ortalama total IgE düzeyi KSÜ grubunda 182.85±271.4 IU/mL, KİÜ grubunda 244.45±277.6 IU/mL, kontrol grubunda ise 77.66±88.77 IU/mL olarak bulunmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda hem KSÜ hem de KİÜ hastalarının total IgE düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ancak KSÜ ve KİÜ grupları arasında total IgE düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Total IgE, atopik hastalıklarda sıklıkla yükselen bir immün parametre olup, KÜ hastalarında da sıklıkla artmış olarak bildirilmektedir. IgE aracılı yanıtların mast hücre aktivasyonuna katkı sunduğu düşünüldüğünde, bu yükselmenin hem KSÜ hem de KİÜ patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülebilir.

Bu sonuçlar, literatürdeki çeşitli çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Kumaran ve arkadaşları, Yang ve arkadaşları ile Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir; bu çalışmalarda da KSÜ ve KİÜ hastaları arasında total IgE düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır (239,241,242). Bununla birlikte, Curto-Barredo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, KİÜ hastalarının total IgE düzeylerinin KSÜ hastalarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (240). Bu farklılık, çalışmalardaki popülasyon özellikleri, örneklem büyüklükleri, coğrafi ve genetik faktörler ile birlikte altta yatan atopik durumların heterojen dağılımıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda hasta gruplarında total IgE düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olması hem KSÜ hem de KİÜ hastalarında atopik yatkınlık ve/veya immün sistem aktivasyonunun söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Ancak KSÜ ve KİÜ grupları arasında fark saptanmaması, bu immün yanıtın iki alt fenotipte de benzer düzeyde olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular doğrultusunda birkaç hipotez öne sürülebilir; her iki hastalık grubunda ortak paydada yer alan IgE bağımlı mekanizmalar, mast hücre aktivasyonu ve inflamasyon sürecine katkı sağlıyor olabilir. Total IgE düzeyleri, KÜ alt tipleri arasında ayrım yapmada tek başına yeterli bir biyobelirteç olmayabilir. KSÜ hastalarında otoimmünite, KİÜ hastalarında ise fiziksel uyarılara bağlı mast hücre aktivasyonu ön planda olsa da her iki alt grupta da IgE düzeylerindeki artış, semptom tetikleyicilerinden bağımsız, yaygın bir immün disregülasyonu yansıtıyor olabilir. Literatürdeki çelişkili sonuçlar; çalışmalardaki IgE ölçüm metodolojilerindeki farklılıklar, tedavi kullanımı, eşlik eden atopik hastalıkların (örneğin alerjik rinit, astım) varlığı gibi faktörlerle açıklanabilir.

Çalışmamızda total IgE düzeylerinin hem KSÜ hem de KİÜ hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunması, KÜ'nün immün aracılı doğasını desteklemektedir. Ancak iki alt grup arasında fark izlenmemesi, total IgE'nin hastalık alt tiplerini ayırmada tek başına yeterli bir biyobelirteç olmayabileceğini göstermektedir. Klinik pratikte total IgE ölçümü, özellikle tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve biyolojik tedavi yanıtının öngörülmesinde faydalı olabilir; ancak daha spesifik biyobelirteçlerle kombine edilmesi, tanısal ve prognostik değerini artırabilir.

Laktat dehidrogenaz, hücrelerin enerji metabolizmasında pirüvat ile laktat dönüşümünü katalize eden, sitoplazmada yer alan bir enzimdir. Farklı izoenzim formlarıyla hemen her dokuda bulunur. LDH normalde hücre içinde yer almakta olup, dolaşımdaki artışı genellikle hücresel bütünlüğün bozulduğu durumlarda ortaya çıkar. Bu nedenle LDH, hücresel yıkımın, doku hasarının ve inflamatuar süreçlerin non-spesifik bir biyobelirteci olarak değerlendirilir (243). KÜ patofizyolojisinde mast hücresi aktivasyonu, enflamatuvar sitokinlerin salınımı, damar geçirgenliğinde artış ve lokal doku inflamasyonu temel süreçlerdir. Mast hücrelerinden salınan proteazlar, histamin ve diğer medyatörler, çevre dokuda endotel ve epidermal hücrelerde stres yanıtlarını tetikleyebilir. Bu mikroçevresel değişiklikler subklinik düzeyde dahi olsa hücresel membran bütünlüğünü bozarak LDH salınımına neden olabilir. Dolayısıyla,

KÜ hastalarında saptanan LDH artışı, enflamatuvar süreçlerin dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Literatürde LDH ile ürtiker ilişkisini doğrudan inceleyen çalışma bulunmamakla birlikte, sistemik enflamatuvar hastalıklarda (ör. sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, vaskülitler) LDH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (244). Bu hastalıklardaki artış hem inflamasyon hem de immün aracılı hücresel hasarın göstergesi olarak yorumlanmıştır. Çalışmamız, bu açıdan KÜ özelinde LDH düzeylerini değerlendiren az sayıdaki araştırmadan biri olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda, KSÜ, KİÜ ve sağlıklı kontrol gruplarının serum LDH düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta gruplarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek ortalama LDH seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır. KSÜ grubunda LDH düzeyi 181,3±30,9 IU/L, KİÜ grubunda 180,8±32,3 IU/L, kontrol grubunda ise 156,98±24,85 IU/L olarak hesaplanmıştır. KSÜ ve KİÜ grupları arasında LDH düzeyi açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. LDH düzeyindeki bu artışın her iki hasta grubunda da benzer şekilde gözlenmiş olması, KÜ'nün genel inflamatuar yüküyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, KÜ hastalarında gözlenen LDH artışının çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla açıklanabileceğini düşündürmektedir. Öncelikle, tekrarlayan mast hücresi aktivasyonu sonucu salınan proteazlar, histamin ve diğer medyatörler, çevre dokularda enflamatuvar süreçleri tetikleyerek mikroskobik düzeyde hücresel hasara yol açabilir ve bu durum LDH salınımına neden olabilir. Bunun yanında hem KSÜ hem de KİÜ'de gelişen sistemik enflamatuvar yanıt, proenflamatuvar sitokin salınımı ve nötrofil aktivasyonu aracılığıyla hücresel bütünlüğü bozarak LDH artışına katkıda bulunabilir. Ayrıca, ürtiker lezyonlarında görülen artmış vasküler geçirgenlik, endotelyal hücrelerde metabolik stres ve subklinik düzeyde doku zedelenmesine yol açarak dolaşımdaki LDH seviyelerini yükseltebilir. KSÜ ve KİÜ gruplarında LDH düzeylerinin benzer bulunması ise, bu iki alt tipte sistemik enflamatuvar yükün yakın düzeylerde olabileceğini ve LDH artışının daha çok KÜ'nün genel patofizyolojisini yansıttığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada KÜ hastalarında LDH düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunması, LDH'nin KÜ'nün enflamatuvar doğasını yansıtan

potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Ancak, LDH non-spesifik bir parametre olduğundan, tanısal veya prognostik amaçlı kullanılabilmesi için hastalık şiddeti, süresi ve tedavi yanıtı gibi klinik verilerle korelasyonunun daha geniş örneklemli, prospektif çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızdaki TSH, Anti-TPO, Anti-TG, Anti-TPO/Anti-TG oranı gibi tiroid parametreleri değerlendirildiğinde iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu, her iki alt tipte de tiroid fonksiyon testlerinin ve otoantikor düzeylerinin benzer seyredebildiğini düşündürmektedir.

Literatürde ise bu konuya ilişkin sonuçlar çeşitlilik göstermektedir. Kumaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim sonuçlarımızla benzer şekilde, KSÜ ve KİÜ hastaları arasında TSH ve anti-TPO düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (245). Ancak, bazı çalışmalarda özellikle KSÜ grubunda otoimmünite ve tiroid otoantikor pozitifliğinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Chen ve arkadaşlarının Çin kökenli hasta popülasyonunda yürüttüğü çalışmada, KSÜ hastalarının %23'ünde tiroid otoantikor pozitifliği saptanırken, bu oran KİÜ grubunda yalnızca %6 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (241). Benzer şekilde, Curto-Barredo ve arkadaşlarının çalışmasında da KİÜ hastalarında tiroid komorbiditelerinin anlamlı şekilde daha düşük oranda görüldüğü rapor edilmiştir (240).

Bu farklı sonuçların, çalışmalarda yer alan hasta popülasyonlarının demografik özellikleri, otoimmün hastalıklara yatkınlık, bölgesel farklılıklar ve çalışma yöntemleri gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, KSÜ'de otoimmünitenin önemli bir patogenetik mekanizma olarak kabul edilmesi, bu hastalarda tiroid otoantikor sıklığının KİÜ'ye göre daha yüksek seyretmesini açıklayabilmektedir. Ancak çalışmamızda, tiroid otoantikor düzeyleri ve TSH gibi parametrelerin iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemesi, ülkemizdeki hasta profiline ait farklılıkların etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, otoimmün hastalıkların heterojen seyir göstermesi ve KÜ'nün multifaktöriyel doğası göz önünde bulundurulduğunda, bu parametrelerin grup ayrımı ve hastalık yönetiminde tek başına belirleyici olmadığı sonucuna varılabilir.

Mevcut literatür ve çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, tiroid fonksiyon testlerinin ve otoantikor analizlerinin özellikle KSÜ grubunda dikkatle incelenmesi gerektiği, ancak tüm hasta gruplarında rutin bir tarama yöntemi olarak kullanılmasının tartışmalı olduğu söylenebilir. Bu alanda daha geniş örneklemli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Timik stromal lenfopoietin, epitel ve epidermal keratinositler tarafından üretilen, Tip 2 immün yanıtı başlatmada ve sürdürmede kritik bir rol oynayan epitel kaynaklı bir alarmin sitokindir. Reseptörü, TSLPR ve IL-7Rα alt ünitelerinden oluşur ve başta dendritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller ve T hücreleri olmak üzere birçok immün hücrede eksprese edilir. TSLP'nin keratinositlerden salınımı; mekanik stres, enfeksiyonlar, alerjen teması veya enflamatuvar sitokinlerle uyarım sonucunda artar. Molekülün mast hücrelerini doğrudan aktive edebilmesi, IgE aracılı yanıtı güçlendirmesi ve pruritusa katkıda bulunması, onu KÜ patofizyolojisi açısından dikkat çekici kılmaktadır.

Çalışmamızda KÜ hastalarında serum TSLP düzeyleri değerlendirildiğinde, KSÜ grubunda ortalama değer 951,9 ± 465,1 pg/mL, KİÜ grubunda 1196,7 ± 697,9 pg/mL, kontrol grubunda ise 874,79 ± 378,7 pg/mL olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olmakla birlikte, ikili karşılaştırmalarda KSÜ ile kontrol grubu arasında fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış, KİÜ ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunmuştur. Bu bulgu, kontrol grubunun TSLP düzeylerinin her iki hasta grubuna kıyasla daha düşük olduğunu, ancak TSLP artışının KSÜ'de KİÜ'ye kıyasla daha sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar, özellikle KSÜ patogenezinde TSLP'nin önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Dobrican-Bărut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KSÜ hastalarının serumunda TSLP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ve bu artışın hastalığın enflamatuvar mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, TSLP ve IL-33 düzeylerinin yüksekliği tanısal ayrımda da potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (246).

Altrichter ve arkadaşları ise KSÜ hastalarının lezyonel deri biyopsilerinde TSLP, IL-33 ve IL-25 ekspresyonunun lezyonel deride sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin şekilde arttığını göstermiştir (118). Bu bulgu, TSLP'nin özellikle lokal deri mikroçevresinde etkili olduğunu, serum düzeylerinin her zaman sistemik anlamda artış göstermeyebileceğini düşündürmektedir.

Bunun yanı sıra, Wang ve Zuo tarafından yürütülen çalışmada, KSÜ hastalarında TSLP düzeylerinin artmış olduğu ancak bu artışın hastalık şiddeti veya DYKİ gibi parametrelerle doğrudan ilişki göstermediği ifade edilmiştir. Bu durum, TSLP'nin hastalık varlığı ile ilişkili olabileceğini, ancak hastalık aktivitesi veya klinik seyir üzerine etkisinin daha karmaşık mekanizmalar üzerinden şekillendiğini düşündürmektedir (247).

Bu noktada, TSLP'nin patofizyolojideki rolüne ilişkin şu hipotezler öne sürülebilir: TSLP, mast hücrelerini IgE bağımlı veya bağımsız mekanizmalarla aktive ederek histamin ve diğer proenflamatuvar medyatörlerin salınımını tetikleyebilir; KİÜ alt tiplerinde fiziksel uyarılar (soğuk, basınç, kolinerjik uyarı vb.) epidermal stres yanıtını güçlendirerek keratinosit kaynaklı TSLP salınımını KSÜ'ye kıyasla daha fazla artırabilir; KSÜ'de otoimmünite ile ilişkili immün hücre aktivasyonu, TSLP üretimini modüle edebilir; bu nedenle serum düzeyleri, lokal deri ekspresyonu ile her zaman uyumlu olmayabilir.

Timik stromal lenfopoietinin önemine dikkat çeken bir diğer husus, bu molekülü hedef alan biyolojik tedavi ajanlarının geliştirilmiş olmasıdır. Özellikle tezepelumab adlı anti-TSLP monoklonal antikorun, astım başta olmak üzere Tip 2 inflamasyonun ön planda olduğu birçok hastalıkta etkinliğinin gösterilmesi ve son yıllarda KSÜ tedavisinde de klinik araştırmalara konu olması, bu sitokinin terapötik potansiyelini desteklemektedir. Tezepelumab'ın yalnızca eozinofilik inflamasyonu değil, aynı zamanda Tip 2 yanıtın diğer basamaklarını da baskılayarak daha geniş etkili bir tedavi alternatifi sunabileceği öne sürülmektedir (248).

Buna karşın, Metz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KSÜ hastalarında TSLP düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmamış olması, bu alanda literatürde çelişkili bulguların mevcut olduğunu göstermektedir. Söz konusu çelişkiler; hasta seçimindeki

farklılıklar, örnekleme zamanlaması, TSLP ölçüm yöntemlerindeki değişkenlik ve hastalığın heterojen yapısına bağlı olabilir (249).

Sonuç olarak, çalışmamızda serum TSLP düzeyleri KİÜ grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ancak KSÜ grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Bu durum, TSLP artışının KİÜ'de daha belirgin olabileceği hipotezini gündeme getirmektedir. Bununla birlikte, literatür verileri TSLP'nin özellikle KSÜ patogenezinde ve deri düzeyinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, TSLP'nin KÜ alt tiplerindeki dağılımını, hastalık aktivitesi ile ilişkisini ve biyobelirteç/tedavi hedefi olarak potansiyelini netleştirmek için daha geniş örneklemli, klinik alt tiplere göre ayrıştırılmış ve yöntemsel olarak standardize edilmiş ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

- Bu çalışmada, KSÜ ve KİÜ hastalarında çeşitli klinik, biyokimyasal ve immünolojik parametreler değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.
- Çalışmaya 45 KSÜ hastası, 41 KİÜ hastası ve 53 kontrol dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiye dağılımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktur.
- Sigara kullanım öyküsü KSÜ grubunda %39, KİÜ grubunda %51 olup, alkol kullanımı sırasıyla %13 ve %27'dir. Sigara ve alkol kullanımı açısından hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubunda sigara kullanımı %24, alkol kullanımı %21 olup, sigara kullanım oranı kontrol grubunda hasta gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür.
- Anjiyoödem varlığı KSÜ grubunda %44, KİÜ grubunda %5 olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
- Ailede alerji öyküsü KSÜ grubunda %33, KİÜ grubunda %41 oranında bildirilmiş; bunların sırasıyla %53 ve %65'inde astım öyküsü vardır. Aile öyküsü açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
- Kronik hastalık varlığı hem KSÜ hem de KİÜ gruplarında %27 olup, anlamlı fark izlenmemiştir.
- Ortalama hastalık süresi KSÜ grubunda 36,04 ± 59,80 ay, KİÜ grubunda 52,58 ± 59,02 ay olup, fark anlamlıdır. Hastalık başlangıç yaşı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- Eşlik eden belirtiler arasında her iki hasta grubunda da kaşıntı (%100) en sık semptomdur. Diğer semptomlarda gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- Olası tetikleyiciler arasında ilaç ve stresin oranı KSÜ grubunda KİÜ grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.
- Kronik spontan ürtiker grubunda OSDT pozitifliği %42'dir.
- Kronik indüklenebilir ürtiker hastalarında alt tiplerin görülme oranları incelendiğinde semptomatik dermografizm (%56), kolinerjik ürtiker (%17),

soğuk ürtiker (%15), solar ürtiker (%5), geç basınç ürtikeri (%5) ve akuajenik ürtiker (%2) olarak belirlenmiştir.

- Ortalama ÜKT değeri KSÜ grubunda 6,98 ± 3,71, KİÜ grubunda 8,00 ± 4,83 olup, fark anlamlı değildir.
- Ortalama DYKİ puanı KSÜ grubunda 11,2 ± 7,44, KİÜ grubunda 11,51 ± 7,79 olup, fark anlamlı değildir.
- Kronik spontan ürtiker, KİÜ ve kontrol grupları arasında Hb, nötrofil/lenfosit oranı, eozinofil, bazofil, platelet, platelet/lenfosit oranı, MPV, TSH, Anti-TPO, Anti-TG ve Anti-TPO/Anti-TG değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır.
- Lökosit sayısı KSÜ grubunda 8,31 ± 2,74, KİÜ grubunda 7,6 ± 2,05, kontrol grubunda 6,77 ± 1,71 olup, fark anlamlıdır. Fark KSÜ grubundan kaynaklanmaktadır.
- Nötrofil sayısı KSÜ grubunda 5,03 ± 2,3, KİÜ grubunda 4,28 ± 1,35, kontrol grubunda 3,8 ± 1,35 olup, fark anlamlıdır. Fark KSÜ grubundan kaynaklanmaktadır.
- Lenfosit sayısı KSÜ grubunda 2,49 ± 0,6, KİÜ grubunda 2,56 ± 0,82, kontrol grubunda 2,23 ± 0,48 olup, fark anlamlıdır. Fark KSÜ grubundan kaynaklanmaktadır.
- CRP düzeyi KSÜ grubunda 5,00 ± 6,02 mg/L, KİÜ grubunda 3,06 ± 3,09 mg/L, kontrol grubunda 1,97 ± 2,49 mg/L olup hem KSÜ hem de KİÜ gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksektir.
- Total IgE düzeyi KSÜ grubunda 182,85 ± 271,4 IU/mL, KİÜ grubunda 244,45 ± 277,6 IU/mL, kontrol grubunda 77,66 ± 88,77 IU/mL olup, her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir.
- LDH düzeyi KSÜ grubunda 181,3 ± 30,9 IU/L, KİÜ grubunda 180,8 ± 32,3 IU/L, kontrol grubunda 156,98 ± 24,85 IU/L olup, her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir.
- Kronik spontan ürtiker grubunda TSLP değeri ile DYKİ puanları arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.
- Timik stromal lenfopoietin düzeyi KSÜ grubunda 951,9 ± 465,1 pg/mL, KİÜ grubunda 1196,7 ± 697,9 pg/mL, kontrol grubunda 874,79 ± 378,7 pg/mL

olarak ölçülmüş; KİÜ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmıştır. KSÜ ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak; bu çalışma, KÜ hastalarında serum TSLP düzeylerini değerlendiren ve KSÜ ile KİÜ alt tiplerini demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştıran az sayıdaki çalışmadan biridir. Serum TSLP düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla KİÜ hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuş; KSÜ grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca KSÜ grubunda TSLP düzeyleri ile DYKİ puanları arasında pozitif yönde ve orta düzeyde bir korelasyon belirlenmiştir. Bu bulgular, serum TSLP'nin özellikle KİÜ hastalarında hastalık varlığını yansıtma potansiyeline sahip olabileceğini ve yaşam kalitesi üzerine etkileri değerlendirmede yardımcı bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. TÜRKDERM - Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. 2016;50(3):82–98.

2. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: A representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 May 3];35(8):869–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456386/

3. From Research to Practice: The Latest Data on Evolving Treatments for Chronic Spontaneous Urticaria - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 3]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39231089/

4. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 3];8(1):1–22. Available from: https://www.nature.com/articles/s41572-022-00389-z

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

6. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2006 [cited 2025 May 3];30(1):3–11. Available from: https://link.springer.com/article/10.1385/CRIAI:30:1:003

7. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. Nat Rev Immunol [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 May 3];22(5):294–308. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34611316/

8. Ziegler SF. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders. Curr Opin Immunol [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 May 3];22(6):795–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109412/

9. Jafari AJ, Rivera M, Hebert AA. The role of thymic stromal lymphopoietin in cutaneous disorders. Arch Dermatol Res [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 May 3];316(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38630260/

10. Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet JC, Marloie-Provost MA, Volpe E, Sastre X, et al. Cutting Edge: Proinflammatory and Th2 Cytokines Synergize to Induce Thymic Stromal Lymphopoietin Production by Human Skin Keratinocytes. The Journal of Immunology [Internet]. 2007 Mar 15 [cited 2025 May 3];178(6):3373–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17339431/

11. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 23];69(7):868–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24785199/

12. Wedi B. Urticaria. J Dtsch Dermatol Ges [Internet]. 2008 [cited 2025 Apr 23];6(4):306–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18377563/

13. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 May 3];6(4):1097–106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033911/

14. Lennart Juhlin. The History of Urticaria and Angioedema. Nord Derm Ven Vol 6. 2001 Jun;9–12.

15. 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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022 Mar 1;77(3):734–66.

16. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 May 3];79(4):599–614. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30241623/

17. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2006 [cited 2025 May 4];30(1):19–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461991/

18. Zitelli KB, Cordoro KM. Evidence-based evaluation and management of chronic urticaria in children. Pediatr Dermatol [Internet]. 2011 Nov [cited 2025 May 4];28(6):629–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21967048/

19. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2025 May 4];127(2):326–35. Available from: https://www.jacionline.org/action/showFullText?pii=S0091674910018415

20. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2002 [cited 2025 May 4];109(2):343–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11842307/

21. Huang SW. Acute Urticaria in Children. Pediatr Neonatol [Internet]. 2009 Jun [cited 2025 May 4];50(3):85–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19579753/

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

23. Gu H, Li L, Gu M, Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and chronic urticaria: A meta-analysis. Gastroenterol Res Pract [Internet]. 2015 [cited 2025 May 4];2015. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25861258/

24. 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/

25. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2012 May [cited 2025 May 4];129(5):1307–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336078/

26. Krupa Shankar D, Ramnane M, Rajouria E. Etiological approach to chronic urticaria. Indian J Dermatol [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2025 May 4];55(1):33–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418974/

27. 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/

28. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianeas NG, Tiblalexi D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. Journal of Investigative Dermatology [Internet]. 2005 [cited 2025 May 4];125(5):952–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297195/

29. Stöckli SS, Bircher AJ. Generalisierter pruritus sine materia bei sensibilisierung gegenüber tabak und cannabis. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology [Internet]. 2007 Apr [cited 2025 May 4];5(4):303–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17376095/

30. 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/

31. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. Immunol Rev [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 May 24];282(1):232–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29431202/

32. Techasatian L, Phungoen P, Chaiyarit J, Uppala R. Etiological and predictive factors of pediatric urticaria in an emergency context. BMC Pediatr [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 May 24];21(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33607972/

33. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. Nat Med [Internet]. 2012 May [cited 2025 May 24];18(5):693–704. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561833/

34. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 May 24];75(3):561–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469167/

35. Asero R. Peach-induced contact urticaria is associated with lipid transfer protein sensitization. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2011 Mar [cited 2025 May 24];154(4):345–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20975286/

36. Yanase Y, Takahagi S, Ozawa K, Hide M. The role of coagulation and complement factors for mast cell activation in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. Cells [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 May 24];10(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359930/

37. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, Frischbutter S, Scheffel J, Moñino-Romero S, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition—An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 May 24];77(8):2355–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35175630/

38. Gilfillan AM, Tkaczyk C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. Nat Rev Immunol [Internet]. 2006 Mar [cited 2025 May 24];6(3):218–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16470226/

39. Karra L, Berent-Maoz B, Ben-Zimra M, Levi-Schaffer F. Are we ready to downregulate mast cells? Curr Opin Immunol [Internet]. 2009 Dec [cited 2025 May 24];21(6):708–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19837574/

40. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, Cugno M, Kulthanan K, Yanase Y, et al. The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 May 24];9(6):2195–208. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33823316/

41. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. British Journal of Dermatology [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2025 May 11];171(3):505–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665899/

42. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: Comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2002 [cited 2025 May 11];109(4):694–700. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11941321/

43. MacGlashan D, Saini S, Schroeder JT. Response of peripheral blood basophils in subjects with chronic spontaneous urticaria during treatment with omalizumab. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 May 24];147(6):2295-2304.e12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716077/

44. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 May 24];8(1):318-325.e5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472293/

45. Saini SS. Basophil responsiveness in chronic urticaria. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. 2009 [cited 2025 May 24];9(4):286–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656475/

46. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. Clin Transl Allergy [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2025 May 24];5(1):30. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4549074/

47. Fujisawa D, Kashiwakura JI, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2014 [cited 2025 May 24];134(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954276/

48. Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS, Kolkhir P, Jiao Q, Skov PS, et al. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 May 24];145(6):1510–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224275/

49. Cugno M, Marzano A V., Tedeschi A, Fanoni D, Venegoni L, Asero R. Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2009 Jan [cited 2025 May 25];148(2):170–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18802362/

50. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: Pathophysiological and clinical aspects. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2014 [cited 2025 May 4];69(6):683–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24673528/

51. Cugno M, Borghi A, Garcovich S, Marzano AV. Coagulation and skin autoimmunity. Front Immunol [Internet]. 2019 [cited 2025 May 25];10(JUN). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31281319/

52. Tedeschi A, Asero R, Marzano A V., Lorini M, Fanoni D, Berti E, et al. Plasma levels and skin-eosinophil-expression of vascular endothelial growth factor in patients with chronic urticaria. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2009 Nov [cited 2025 May 25];64(11):1616–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19485983/

53. Dugina TN, Kiseleva E V., Chistov I V., Umarova BA, Strukova SM. Receptors of the PAR family as a link between blood coagulation and inflammation. Biochemistry (Mosc) [Internet]. 2002 [cited 2025 May 25];67(1):65–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11841341/

54. Yanase Y, Matsuo Y, Takahagi S, Kawaguchi T, Uchida K, Ishii K, et al. Coagulation factors induce human skin mast cell and basophil degranulation via activation of complement 5 and the C5a receptor. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 May 25];147(3):1101-1104.e7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888945/

55. Farres MN, Refaat M, Melek NA, Ahmed EE, Shamseldine MG, Arafa NA. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. Allergol Immunopathol (Madr) [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 May 25];43(2):162–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088671/

56. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 May 25];73(4):940–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29130488/

57. Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. Clinical and Experimental Allergy [Internet]. 2011 Oct [cited 2025 May 25];41(10):1386–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21645137/

58. Tan EKH, Grattan CEH. Drug-induced urticaria. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2004 Sep [cited 2025 May 25];3(5):471–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15335302/

59. Gimenez-Arnau A, Maurer M, De La Cuadra J, Maibach H. Immediate contact skin reactions, an update of Contact Urticaria, Contact Urticaria Syndrome and Protein Contact Dermatitis -- “A Never Ending Story”. Eur J Dermatol [Internet]. 2010 Aug 23 [cited 2025 May 25];20(5):552–62. Available from: https://europepmc.org/article/med/20732848

60. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2003 Oct [cited 2025 May 25];3(5):363–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501436/

61. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CEH, et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2002 [cited 2025 May 25];110(3):492–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209101/

62. Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Protective Roles of Mast Cells Against Enterobacterial Infection Are Mediated by Toll-Like Receptor 4. The Journal of Immunology [Internet]. 2001 Aug 15 [cited 2025 May 25];167(4):2250–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11490012/

63. Miyajima I, Dombrowicz D, Martin TR, Ravetch J V., Kinet JP, Galli SJ. Systemic anaphylaxis in the mouse can be mediated largely through IgG1 and Fc gammaRIII. Assessment of the cardiopulmonary changes, mast cell degranulation, and death associated with active or IgE- or IgG1-dependent passive anaphylaxis. J Clin Invest. 1997 Mar 1;99(5):901–14.

64. Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei G, Aubry JP, Brunner T, Blasey H, et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. Nature [Internet]. 1993 [cited 2025 May 25];365(6444):340–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7690905/

65. Siiskonen H, Harvima I. Mast Cells and Sensory Nerves Contribute to Neurogenic Inflammation and Pruritus in Chronic Skin Inflammation. Front Cell Neurosci [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2025 May 25];13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31619965/

66. Raap U, Wieczorek D, Gehring M, Pauls I, Ständer S, Kapp A, et al. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria. Exp Dermatol [Internet]. 2010 May [cited 2025 May 25];19(5):464–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20163453/

67. Meixiong J, Anderson M, Limjunyawong N, Sabbagh MF, Hu E, Mack MR, et al. Activation of Mast-Cell-Expressed Mas-Related G-Protein-Coupled Receptors Drives Non-histaminergic Itch. Immunity [Internet]. 2019 May 21 [cited 2025 May 25];50(5):1163-1171.e5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31027996/

68. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. Nature [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2025 May 25];519(7542):237–41. Available from: https://www.nature.com/articles/nature14022

69. Kühn H, Kolkhir P, Babina M, Düll M, Frischbutter S, Fok JS, et al. Mas-related G protein–coupled receptor X2 and its activators in dermatologic allergies. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 May 25];147(2):456–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071069/

70. Newcomb RW, Nelson H. Dermographia mediated by immunoglobulin E. Am J Med [Internet]. 1973 [cited 2025 May 25];54(2):174–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4631173/

71. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, Bizjak M, Terhorst-Molawi D, Košnik M, et al. Cold urticaria – What we know and what we do not know. Allergy: European Journal of Allergy and

Clinical Immunology [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 May 9];76(4):1077–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249577/

72. McSweeney SM, Sarkany R, Fassihi H, Tziotzios C, McGrath JA. Pathogenesis of solar urticaria: Classic perspectives and emerging concepts. Exp Dermatol [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 May 25];31(4):586–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34726314/

73. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. Clinical Autonomic Research [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 May 25];28(1):103–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382552/

74. Pezzolo E, Peroni A, Schena D, Girolomoni G. Preheated autologous serum skin test in localized heat urticaria. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 May 25];39(8):921–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25283603/

75. Kulthanan K, Ungprasert P, Tapechum S, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, Munprom K, et al. Vibratory Angioedema Subgroups, Features, and Treatment: Results of a Systematic Review. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 May 9];9(2):971–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961312/

76. Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. Dermatol Ther [Internet]. 2009 Nov [cited 2025 May 25];22(SUPPL. 1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19891688/

77. Rujitharanawong C, Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Metz M, Maurer M. A Systematic Review of Aquagenic Urticaria—Subgroups and Treatment Options. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 May 25];10(8):2154–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35533998/

78. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 May 7];72(12):2005–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28543019/

79. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: A prospective study of 139 patients. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2004 Aug [cited 2025 May 7];59(8):869–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15230821/

80. 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 7];45(3):387–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511835/

81. Curto-Barredo L, Riba Archilla L, Roura Vives G, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. Acta Derm Venereol [Internet]. 2018 [cited 2025 May 7];98(7):641–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29648675/

82. Lewis T. The Blood Vessels of the Human Skin. Br Med J [Internet]. 1926 Jul 10 [cited 2025 May 7];2(3418):61–2. Available from: https://www.bmj.com/content/2/3418/61

83. 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 7];52(5):504–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9201361/

84. McSweeney SM, Christou EAA, Maurer M, Grattan CE, Tziotzios C, McGrath JA. Physical urticaria: Clinical features, pathogenesis, diagnostic work-up, and management. J Am Acad Dermatol. 2023 Aug 1;89(2):324–37.

85. Dermographia caused by IgE mediated penicillin allergy - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 7]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6869934/

86. Nobles T, Muse ME, Schmieder GJ. Dermatographism. Consultant [Internet]. 2023 Feb 20 [cited 2025 May 7];52(2):163. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531496/

87. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier HCT, Maurer M. Physical Urticarias and Cholinergic Urticaria. Immunol Allergy Clin North Am. 2014 Feb;34(1):73–88.

88. Dice JP. Physical urticaria. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2004 May [cited 2025 May 7];24(2):225–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15120149/

89. Ward AM, Black AK. Delayed pressure urticaria: Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1988 [cited 2025 May 9];18(6):1289–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3385044/

90. Kobza-Black A. Delayed pressure urticaria. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings [Internet]. 2001 [cited 2025 May 9];6(2):148–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11764304/

91. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 May 9];6(4):1119–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033913/

92. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. British Journal of Dermatology [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2025 May 9];175(3):473–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26973062/

93. Ng JCH, Foley PA, Crouch RB, Baker CS. Changes of photosensitivity and action spectrum with time in solar urticaria. Photodermatol Photoimmunol Photomed [Internet]. 2002 Aug [cited 2025 May 9];18(4):191–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12390674/

94. Nitiyarom R, Wongpraparut C. Hydroa vacciniforme and solar urticaria. Dermatol Clin [Internet]. 2014 [cited 2025 May 9];32(3):345–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24891056/

95. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: Historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1990 [cited 2025 May 9];85(6):965–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2191995/

96. Houser DD, Arbesman CE, Ito K, Wicher K. Cold urticaria. Immunologic studies. Am J Med [Internet]. 1970 [cited 2025 May 9];49(1):23–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4194010/

97. Smith SB, Arkin C. Cryofibrinogenemia: incidence, clinical correlations, and a review of the literature. Am J Clin Pathol [Internet]. 1972 [cited 2025 May 9];58(5):524–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4642158/

98. Kappa chain cold precipitable immunoglobulin G (IgG) associated with cold urticaria. I. Clinical observations - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 9]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4166239/

99. Ting S, Reimann BEF, Rauts DO, Mansfield LE. Nonfamialial, vibration-induced angioedema. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1983 [cited 2025 May 9];71(6):546–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6189876/

100. Boyden SE, Desai A, Cruse G, Young ML, Bolan HC, Scott LM, et al. Vibratory Urticaria Associated with a Missense Variant in ADGRE2 . New England Journal of Medicine [Internet]. 2016 Feb 18 [cited 2025 May 9];374(7):656–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841242/

101. AQUAGENIC URTICARIA. CONTACT SENSITIVITY REACTION TO WATER - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 9]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14172902/

102. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: Pathogenesis-based categorization and its treatment options. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2012 Jan [cited 2025 May 9];26(1):114–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21371134/

103. Volcheck GW, Li JTC. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. Mayo Clin Proc [Internet]. 1997 [cited 2025 May 9];72(2):140–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9033547/

104. Wakelin SH. Contact urticaria. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2001 [cited 2025 May 9];26(2):132–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298101/

105. Bizjak M, Aerts O, Pesqué D, Muñoz M, Asero R, Gonçalo M, et al. Contact Urticaria and Related Conditions: Clinical Review. Contact Dermatitis [Internet]. 2025 [cited 2025 May 9]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40174899/

106. Champion RH, ES for DR. The Urticarias. (No Title) [Internet]. [cited 2025 May 9]; Available from: https://cir.nii.ac.jp/crid/1130000794550222976

107. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. Arch Dermatol [Internet]. 1998 Dec [cited 2025 May 10];134(12):1575–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9875196/

108. 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. British Journal of Dermatology [Internet]. 1999 [cited 2025 May 10];140(3):446–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10233264/

109. Dermatoloji Dergisi G, Ertam İ, Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı E, Yazışma Adresi İ. OTOLOG SERUM DERİ TESTİ. Güncel Dermatoloji Dergisi [Internet].

2016 Aug 12 [cited 2025 May 10];1(1):34–5. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/gdd/issue/24430/258961

110. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 May 7];71(6):780–802. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991006/

111. 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. 2009 Dec;64(12):1715–21.

112. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: Diagnostic and management challenges. J Asthma Allergy [Internet]. 2016 Nov 29 [cited 2025 May 11];9:209–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27942227/

113. Gimenez-Arnau AM, Maibach H. Contact Urticaria. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 May 11];41(3):467–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34225901/

114. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1983 [cited 2025 May 11];71(2):177–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6822693/

115. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1995 [cited 2025 May 11];96(3):360–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560638/

116. Mekori YA, Giorno RC, Anderson P, Kohler PF. Lymphocyte subpopulations in the skin of patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1983 [cited 2025 May 11];72(6):681–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6227650/

117. Rosenstreich DL. Chronic urticaria, activated T cells, and mast cell releasability. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1986 [cited 2025 May 11];78(6):1099–102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2431026/

118. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. British Journal of Dermatology [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 May 11];172(5):1294–302. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523947/

119. PETERS MS, WINKELMANN RK. Neutrophilic urticaria. British Journal of Dermatology [Internet]. 1985 [cited 2025 May 11];113(1):25–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4015969/

120. Belani H, Gensler L, Bajpai U, Meinhardt E, Graf J, Pincus L, et al. Neutrophilic urticaria with systemic inflammation: A case series. JAMA Dermatol [Internet]. 2013 Apr [cited 2025 May 11];149(4):453–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715523/

121. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes - Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 2015 February;150(1):41-50 - Minerva Medica - Journals [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from:

https://www.minervamedica.it/en/journals/Ital-J-Dermatol-Venereol/article.php?cod=R23Y2015N01A0041

122. Zuberbier HCT, Maurer M. Urticarial Vasculitis and Schnitzler Syndrome. Immunol Allergy Clin North Am [Internet]. 2014 Feb [cited 2025 May 11];34(1):141–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262694/

123. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 May 11];68(6):816–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23646863/

124. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, De Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2012 Dec [cited 2025 May 11];67(12):1465–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22978406/

125. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2009 Sep [cited 2025 May 13];64(10):1417–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19772512/

126. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2008 Jun [cited 2025 May 13];63(6):777–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18445192/

127. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 May 13];73(1):251–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28815631/

128. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2013 Sep [cited 2025 May 13];68(9):1185–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23919330/

129. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2012 Oct [cited 2025 May 13];67(10):1289–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22913638/

130. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: Chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2005 Aug [cited 2025 May 13];60(8):1073–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15969690/

131. FINLAY AY, KHAN GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol [Internet]. 1994 [cited 2025 May 13];19(3):210–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8033378/

132. 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 13];133(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24522090/

133. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Turhan Şahin M. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. Int J Dermatol [Internet]. 2006 Nov [cited 2025 May 15];45(11):1300–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17076710/

134. Atay S, Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği -Eskişehir. DERMATOLOJİDE YAŞAM KALİTESİ. Eskişehir Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi [Internet]. 2019 Mar 11 [cited 2025 May 15];4:27–34. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/estudamhsd/issue/43697/517027

135. Ortonne JP. Chronic urticaria: A comparison of management guidelines. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2011 Dec [cited 2025 May 15];12(17):2683–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22035356/

136. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2025 May 15];71(6):1053.e1-1053.e16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454037/

137. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. Acta Derm Venereol [Internet]. 1995 [cited 2025 May 15];75(6):484–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8651031/

138. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clinical and Experimental Allergy [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 May 15];45(3):547–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711134/

139. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. Annals of Allergy, Asthma and Immunology [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 May 15];116(4):344-348.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26905640/

140. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. Acta Derm Venereol [Internet]. 2011 Aug [cited 2025 May 15];91(5):557–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21597672/

141. Chow SKW. Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. Asia Pac Allergy [Internet]. 2012 Apr [cited 2025 May 15];2(2):149–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22701866/

142. Xiang YK, Fok JS, Podder I, Yücel MB, Özkoca D, Thomsen SF, et al. An update on the use of antihistamines in managing chronic urticaria. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2024 [cited 2025 May 20];25(5):551–69. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/14656566.2024.2345731

143. Sabroe RA, Lawlor F, Grattan CEH, Ardern-Jones MR, Bewley A, Campbell L, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria

2021*. British Journal of Dermatology [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 May 20];186(3):398–413. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34773650/

144. Humanization of an antibody directed against IgE - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 20]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8360482/

145. The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 20]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7929356/

146. Mirkina I, Schweighoffer T, Kricek F. Inhibition of human cord blood-derived mast cell responses by anti-FcεRI mAb 15/1 versus anti-IgE Omalizumab. Immunol Lett [Internet]. 2007 Apr 15 [cited 2025 May 20];109(2):120–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17368811/

147. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 1997 [cited 2025 May 20];100(1):110–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9257795/

148. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 20]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9013989/

149. MacGlashan D. Loss of receptors and IgE in vivo during treatment with anti-IgE antibody [2]. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2004 Dec [cited 2025 May 20];114(6):1472–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15577855/

150. Göncü EK, Kiziltaç K, Leslie T. Omalizumab in chronic urticaria: A comprehensive review. Turkderm Turkish Archives of Dermatology and Venereology. 2018;52(4):112–29.

151. Licari A, Marseglia G, Castagnoli R, Marseglia A, Ciprandi G. The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma. Expert Opin Drug Discov [Internet]. 2015 Sep 2 [cited 2025 May 20];10(9):1033–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979110/

152. ERDEM T. Omalizumab. Turkiye Klinikleri Dermatology - Special Topics [Internet]. 2014 [cited 2025 May 20];7(2):102–7. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-omalizumab-69047.html

153. Omalizumab in allergic diseases, a recent review - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 20]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22053590/

154. Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Omalizumab in the treatment of chronic urticaria. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2014 [cited 2025 May 20];105(1):45–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23938072/

155. ŞAVK E. Allerjik Deri Hastalıklarında Omalizumab Kullanımı. Turkiye Klinikleri Dermatology - Special Topics [Internet]. 2012 [cited 2025 May 20];5(2):38–43. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-allerjik-deri-hastaliklarinda-omalizumab-kullanimi-62904.html

156. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: A case report. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 May 20];65(1):138–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19804440/

157. Krause K, Ardelean E, Keãler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin e therapy. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 May 20];65(11):1494–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20560911/

158. Metz M, Schütz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 May 20];140(3):864-867.e5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389393/

159. Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2010 [cited 2025 May 20];65(7):931–2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19930230/

160. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2008 Nov [cited 2025 May 20];63(11):1563–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18925897/

161. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2008 Feb [cited 2025 May 20];63(2):247–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18186820/

162. Maurer M, Schütz A, Weller K, Schoepke N, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism—results of a randomized placebo-controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 May 20];140(3):870-873.e5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389391/

163. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 May 20];117(6):1415–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16751006/

164. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgereit T, Maurer M. How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 May 20];8(1):113–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31374358/

165. 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 20];135(2):407–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441639/

166. 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 22];14(18):1966–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17691939/

167. McBayne TO, Siddall OM. Montelukast treatment of urticaria. Annals of Pharmacotherapy [Internet]. 2006 May [cited 2025 May 22];40(5):939–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16670370/

168. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. Immunopharmacology [Internet]. 2000 May 1 [cited 2025 May 22];47(2–3):119–25. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0162310900001922

169. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. Br J Pharmacol [Internet]. 2007 Feb [cited 2025 May 22];150(4):509–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17200674/

170. Marsland AM, Soundararajan S, Joseph K, Kaplan AP. Effects of calcineurin inhibitors on an in vitro assay for chronic urticaria. Clinical and Experimental Allergy [Internet]. 2005 May [cited 2025 May 22];35(5):554–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15898974/

171. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic "idiopathic" urticaria. British Journal of Dermatology [Internet]. 2000 [cited 2025 May 22];143(2):365–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10951147/

172. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2006 Oct [cited 2025 May 22];55(4):705–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17010756/

173. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 22]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12974197/

174. Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 22]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15204149/

175. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: The option for long-term therapy. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 May 22];65(11):1478–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626384/

176. Edström DW, Ros AM. Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria. Photodermatol Photoimmunol Photomed [Internet]. 1997 [cited 2025 May 22];13(1–2):61–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9361130/

177. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin [13]. British Journal of Dermatology [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2025 May 22];149(1):214–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12890231/

178. Toda S, Takahagi S, Mihara S, Hide M. Six cases of antihistamine-resistant dermographic urticaria treated with oral ciclosporin. Allergology International [Internet]. 2011 [cited 2025 May 22];60(4):547–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21778816/

179. 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 24];133(5):1270-1277.e66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766875/

180. Chu X, Wang J, Ologundudu L, Brignardello-Petersen R, Guyatt GH, Oykhman P, et al. Efficacy and Safety of Systemic Corticosteroids for Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 May 24];12(7):1879-1889.e8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38642709/

181. Watanabe J, Shimamoto J, Kotani K. The effects of antibiotics for helicobacter pylori eradication or dapsone on chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis. Antibiotics [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 May 24];10(2):1–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557074/

182. Leducq S, Samimi M, Bernier C, Soria A, Amsler E, Staumont-Sallé D, et al. Efficacy and safety of methotrexate versus placebo as add-on therapy to H1 antihistamines for patients with difficult-to-treat chronic spontaneous urticaria: A randomized, controlled trial. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 May 24];82(1):240–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394130/

183. Sharma V, Singh S, Ramam M, Kumawat M, Kumar R. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]. 2014 [cited 2025 May 24];80(2):122–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24685847/

184. Pathania YS, Bishnoi A, Parsad D, Kumar A, Kumaran MS. Comparing azathioprine with cyclosporine in the treatment of antihistamine refractory chronic spontaneous urticaria: A randomized prospective active-controlled non-inferiority study. World Allergy Organ J [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 May 24];12(5):100033. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6518319/

185. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. Int J Dermatol [Internet]. 2006 Oct [cited 2025 May 24];45(10):1224–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17040448/

186. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: Experience in 19 patients. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2012 May [cited 2025 May 24];66(5):767–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21783274/

187. Mitzel-Kaoukhov H, Staubach P, Müller-Brenne T. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. Annals of Allergy, Asthma and Immunology [Internet]. 2010 Mar [cited 2025 May 24];104(3):253–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377115/

188. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, Francis DM, Kerman F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. British Journal of Dermatology [Internet]. 1998 [cited 2025 May 24];138(1):101–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9536230/

189. Zuberbier T, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Grattan C, Kocatürk E, Kulthanan K, et al. Chronic urticaria: unmet needs, emerging drugs, and new perspectives on personalised treatment. The Lancet [Internet]. 2024 Jul 27 [cited 2025 May 24];404(10450):393–404. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673624008523

190. Maurer M, Berger W, Giménez-Arnau A, Hayama K, Jain V, Reich A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 24];150(6):1498-1506.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36096203/

191. Abadeh A, Lee JK. Long-term follow-up of patients treated with dupilumab for chronic spontaneous urticaria: A case report. SAGE Open Med Case Rep [Internet]. 2022 [cited 2025 May 24];10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35991950/

192. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. British Journal of Dermatology [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 May 24];172(5):1294–302. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523947/

193. Kaplan A, Lebwohl M, Giménez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 May 24];78(2):389–401. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36448493/

194. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BRP, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. Journal of Experimental Medicine [Internet]. 2007 Feb [cited 2025 May 24];204(2):253–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242164/

195. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. Expert Opin Ther Targets [Internet]. 2020 [cited 2025 May 24];24(8):777–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567399/

196. Hazzan T, Eberle J, Worm M, Babina M. Thymic Stromal Lymphopoietin Interferes with the Apoptosis of Human Skin Mast Cells by a Dual Strategy Involving STAT5/Mcl-1 and JNK/Bcl-xL. Cells [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 May 24];8(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387206/

197. Sims JE, Williams DE, Morrissey PJ, Garka K, Foxworthe D, Price V, et al. Molecular cloning and biological characterization of a novel murine lymphoid growth factor. Journal of Experimental Medicine [Internet]. 2000 Sep 4 [cited 2025 May 27];192(5):671–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10974033/

198. Kobayashi T, Voisin B, Kim DY, Kennedy EA, Jo JH, Shih HY, et al. Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium. Cell [Internet]. 2019 Feb 21 [cited 2025 May 27];176(5):982-997.e16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712873/

199. Rochman Y, Spolski R, Leonard WJ. New insights into the regulation of T cells by γc family cytokines. Nat Rev Immunol [Internet]. 2009 Jul [cited 2025 May 27];9(7):480–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19543225/

200. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells - PubMed [Internet]. [cited 2025 May 27]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8112430/

201. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat Immunol [Internet]. 2002 [cited 2025 May 27];3(7):673–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12055625/

202. Takai T. TSLP expression: Cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. Allergology International [Internet]. 2012 [cited 2025 May 27];61(1):3–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22270071/

203. Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. Nat Rev Immunol [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 May 27];23(1):24–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650271/

204. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Kameda M, Fujita K, et al. Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2025 May 27];40(3):368–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18787178/

205. Smolinska S, Antolín-Amérigo D, Popescu FD, Jutel M. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), Its Isoforms and the Interplay with the Epithelium in Allergy and Asthma. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 May 27];24(16). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37628907/

206. Balp MM, Halliday AC, Severin T, Leonard SA, Partha G, Kalra M, et al. Clinical Remission of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): A Targeted Literature Review. Dermatol Ther (Heidelb) [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jun 23];12(1):15–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34807372/

207. Bal F, Kahveci M, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. Chronic inducible urticaria subtypes in children: Clinical features and prognosis. Pediatric Allergy and Immunology [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jun 23];32(1):146–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741017/

208. Weller K, Maurer M, Bauer A, Wedi B, Wagner N, Schliemann S, et al. Epidemiology, comorbidities, and healthcare utilization of patients with chronic urticaria in Germany. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jun 23];36(1):91–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34622498/

209. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jun 23];81(1):152–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872154/

210. Seo JH, Kwon JW. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. Korean Journal of Internal Medicine [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Jun 23];34(2):418–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742892/

211. JUHLIN L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. British Journal of Dermatology [Internet]. 1981 Apr 1 [cited 2025 Jun 23];104(4):369–81. Available from: https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1981.tb15306.x

212. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic Urticaria. Int J Dermatol [Internet]. 1991 Jun 1 [cited 2025 Jun 23];30(6):381–6. Available from: /doi/pdf/10.1111/j.1365-4362.1991.tb03891.x

213. Ornek Ozdemir S, Kuteyla Can P, Degirmentepe EN, Cure K, Singer R, Kocaturk E. A comparative analysis of chronic inducible urticaria in 423 patients: Clinical and laboratory features and comorbid conditions. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jun 23];38(3):513–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37991240/

214. Ali S, Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Events during the 3 Months Immediately Preceding Onset of Chronic Urticaria: A Questionnaire Study. Dermatology [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jun 23];237(2):320–2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31991421/

215. Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: Recent advances. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2007 Oct [cited 2025 Jun 24];33(1–2):134–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18094952/

216. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 Years on. British Journal of Dermatology [Internet]. 2006 May [cited 2025 Jun 24];154(5):813–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16634880/

217. Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, Grattan CEH, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Jun 24];123(3):705–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19147213/

218. Asero R, Pinter E, Tedeschi A. 35 years of autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. Eur Ann Allergy Clin Immunol [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Aug 9];55(1):4–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904801/

219. Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of Physical Urticarias and Testing Methods. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Jun 24];17(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634900/

220. Pozderac I, Lugović-Mihić L, Artuković M, Stipić-Marković A, Kuna M, Ferček I. Chronic inducible urticaria: Classification and prominent features of physical and non-physical types. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2020;29(3):141–8.

221. Maurer M, Giménez-Arnau A, Ensina LF, Chu CY, Jaumont X, Tassinari P. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results. World Allergy Organization Journal [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Jun 24];13(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983330/

222. Weller K, Church MK, Kalogeromitros D, Krause K, Magerl M, Metz M, et al. Chronic spontaneous urticaria: How to assess quality of life in patients receiving treatment. Arch Dermatol [Internet]. 2011 Oct [cited 2025 Jun 24];147(10):1221–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22006145/

223. Chiang HL, Chen CH, Koo M, Tsai TY, Wu CH. Predictors of Response to Oral Medications and Low-Histamine Diet in Patients with Chronic Urticaria. J Immunol Res [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 9];2022. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35242884/

224. Weissmann S, Burrack N, Golan-Tripto I, Horev A. Increased Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Platelet–Lymphocyte Ratio in Chronic and Severe Urticaria. Acta Derm Venereol

[Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 12];104. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38576090/

225. 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 Aug 9];33(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176046/

226. 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 Journal of Dermatology [Internet]. 2016 Dec 30 [cited 2025 Aug 9];26(3):125–31. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-serum-c-reactive-protein-neutrophil-lymphocyte-ratio-and-uric-acid-levels-in-chronic-spontaneous-urticaria-76299.html

227. Duman MA, Duman H, Topal İO, Duru HNS, Duman MA, Duman H, et al. A Retrospective Evaluation of Mean Platelet Volume and the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Children with Chronic Urticaria. The Journal of Pediatric Research. 2019 Oct 16;6(3):192–6.

228. Bizjak M, Košnik M. Key differences between chronic inducible and spontaneous urticaria. Frontiers in Allergy [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 9];5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39483682/

229. Ataseven A, Durmaz K, Temiz SA, Dursun R. Clinical and laboratory assessment for the inflammation role in chronic spontaneous urticaria: A clinical study. Dermatol Ther [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Aug 9];33(6):e14125. Available from: /doi/pdf/10.1111/dth.14125

230. 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. Ann Med Res [Internet]. 2018 [cited 2025 Aug 9];25(4):719–22. Available from: /tr/yayin/detay/296734

231. Celik E, Dirican E. Can We Predict the Duration of Treatment Requirement by Complete Blood Count in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Receiving Omalizumab? Dicle Medical Journal [Internet]. 2020 Sep 25 [cited 2025 Aug 9];47(3):568–77. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/dicletip/issue/55129/799661

232. Weissmann S, Burrack N, Babyev AS, Gordon M, Golan-Tripto I, Horev A. Eosinophil–Lymphocyte Ratio, Eosinophil–Neutrophil Ratio, and Eosinophil–Monocyte Ratio in Chronic and Severe Urticaria. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Aug 9];24(4):669–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37195406/

233. Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, Pellitteri ME, Di Salvo A, Caruso C, et al. Blood Eosinophils and Serum Eosinophil Cationic Protein in Patients With Acute and Chronic Urticaria. Mediators Inflamm [Internet]. 1996 [cited 2025 Aug 9];5(2):113–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18475708/

234. Grattan CEH, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: Diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. Clinical and Experimental Allergy [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2025 Aug 9];33(3):337–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12614448/

235. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: Comparison of patients with and without anti-FcεRI or anti-lgE autoantibodies. Journal of Allergy and Clinical Immunology

[Internet]. 1999 [cited 2025 Aug 9];103(3 II):484–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069884/

236. Vaz V, Fernandes MS, Martis J, Bhat MR, Monteiro RC, Jayaraman J, et al. Correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with chronic spontaneous urticarial: A case–control study. Indian Journal of Allergy, Asthma and Immunology [Internet]. 2024 Jul [cited 2025 Aug 9];38(2):64–7. Available from: https://journals.lww.com/ijaa/fulltext/2024/38020/correlation_of_neutrophil_to_lymphocyte_ratio_with.3.aspx

237. Elkady HM. Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. Egypt J Hosp Med [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Aug 9];90(1):139–42. Available from: https://ejhm.journals.ekb.eg/article_279216.html

238. Jenny V. Garmendia, Mercedes Zabaleta, Oscar Aldrey, Henry Rivera, Juan B.De Sanctis, Nicolas E. Bianco, et al. Investigación clínica ER. 2006 [cited 2025 Aug 9]. p. 361–9 (PDF) Immunophenotype characteristics of peripheral blood mononuclear leukocytes of Chronic Idiopathic Urticaria patients. Available from: https://www.researchgate.net/publication/6623094_Immunophenotype_characteristics_of_peripheral_blood_mononuclear_leukocytes_of_Chronic_Idiopathic_Urticaria_patients

239. Kumaran MS, Singh S, Mehta H, Parsad D. Decoding the variability in clinical and laboratory profiles of Chronic Inducible Urticaria vs. Chronic Spontaneous Urticaria - a retrospective study from a tertiary care center. Arch Dermatol Res [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Aug 9];316(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39438297/

240. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response. European Journal of Dermatology [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Jun 30];29(6):627–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903953/

241. Chen Y, Yu M, Huang X, Tu P, Shi P, Maurer M, et al. Omalizumab treatment and outcomes in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria, chronic inducible urticaria, or both. World Allergy Organization Journal [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jun 30];14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510832/

242. Yu R, Qian W, Zheng Q, Xiong J, Chen S, Chen A, et al. Analysis of the Efficacy and Recurrence of Omalizumab Use in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria and Chronic Inducible Urticaria. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Jun 30];184(7):643–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36996780/

243. Structural basis for altered activity of M- and H-isozyme forms of human lactate dehydrogenase - PubMed [Internet]. [cited 2025 Aug 9]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11276087/

244. Fiehn C, Ness T, Weseloh C, Specker C, Hadjiski D, Detert J, et al. Safety management in treatment with antimalarials in rheumatology. Interdisciplinary recommendations on the basis of a systematic literature review. Z Rheumatol [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Aug 9];80(Suppl 1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236844/

245. Kumaran MS, Singh S, Mehta H, Parsad D. Decoding the variability in clinical and laboratory profiles of Chronic Inducible Urticaria vs. Chronic Spontaneous Urticaria - a retrospective study from a tertiary care center. Arch Dermatol Res [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jun

30];316(10):703. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-024-03447-6

246. Dobrican-Băruța CT, Deleanu DM, Muntean IA, Nedelea I, Bălan RG, Filip GA, et al. The Alarmin Triad—IL-25, IL-33, and TSLP—Serum Levels and Their Clinical Implications in Chronic Spontaneous Urticaria. Int J Mol Sci [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jun 25];25(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38396704/

247. Wang SH, Zuo YG. Thymic Stromal Lymphopoietin in Cutaneous Immune-Mediated Diseases. Front Immunol [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2025 Jun 25];12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34249003/

248. Eggel A, Pennington LF, Jardetzky TS. Therapeutic monoclonal antibodies in allergy: Targeting IgE, cytokine, and alarmin pathways. Immunol Rev [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Jun 25];328(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39158477/

249. Metz M, Krull C, Maurer M. Histamine, TNF, C5a, IL-6, -9, -18, -31, -33, TSLP, Neopterin, and VEGF are not elevated in chronic spontaneous urticaria. J Dermatol Sci [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2025 Jun 25];70(3):222–5. Available from: https://www.jdsjournal.com/action/showFullText?pii=S092318111300090X