



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK DİRENÇLİ SPONTAN ÜRTİKER NEDENİYLE OMALİZUMAB KULLANAN HASTALARDA TEDAVİNİN DİREKT VEYA ARALIKLARIN AÇILARAK KESİLMESİYLE ÜRTİKERİN NÜKS ETME RİSKİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. CABİR AKIN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2025

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK DİRENÇLİ SPONTAN ÜRTİKER NEDENİYLE OMALİZUMAB KULLANAN HASTALARDA TEDAVİNİN DİREKT VEYA ARALIKLARIN AÇILARAK KESİLMESİYLE ÜRTİKERİN NÜKS ETME RİSKİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. CABİR AKIN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. NİDA ÖZTOP UZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, ilham ve desteğiyle yanımızda olan, hekimlik anlayışımın temel taşlarını şekillendirmemde büyük rol oynayan, her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Zeynep Karaali'ye,

Tez çalışmam boyunca yönlendirici bakış açısıyla bana rehberlik eden, sabırlı yaklaşımı ve engin bilgisiyle yalnızca bilimsel değil, mesleki gelişimime de önemli katkılar sunan kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Nida Öztop Uz'a

Eğitim sürecimizde sınırlı vakit geçirme imkânımız olsa da mesleki gelişimime önemli katkılarda bulunan iç hastalıkları kliniği sorumlumuz sayın Doç. Dr. Hanife Usta Atmaca'ya,

Asistanlık sürem boyunca eğitimime katkı sunan, her biri alanında yetkin ve özverili olan yan dal hocalarına ve asistanlarına,

Hayatım boyunca beni her koşulda destekleyen, sevgisi ve güveniyle güç veren babam Dinçer Akın'a, annem Hatice Akın'a ve sevgili kardeşlerim Malik ve Saliha Akın'a

Ve asistanlık sürecim ile başlayan beraberliğimiz ile bana her konuda destek veren, gerçekten kötü ve zorlu günlerimde yanımda olan, hayatın acısını ve tatlısını beraber paylaştığımız kıymetli eşim Büşra Akın'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR iv
ŞEKİLLER v
GRAFİKLER vi
KISALTMALAR vii
ÖZET 1
ABSTRACT 2
1.GİRİŞ ve AMAÇ 3
2.GENEL BİLGİLER 5
2.1.TANIM 5
2.2 TARİHÇE 5
2.3 EPİDEMİYOLOJİ 5
2.4 ETYOLOJİ 6
2.5. PATOGENEZ 7
2.5.1 Ürtiker Patogenezinde Mast Hücrelerinin Rolü 8
2.5.2 Ürtiker Patogenezinde Diğer Hücreler 8
2.5.3 Histaminin Rolü 9
2.5.4 Otoimmünite 10
2.5.5 Koagülasyon 11
2.6 KLİNİK ÖZELLİKLER ve SINIFLAMA 11
2.6.1 Akut Ürtiker 12
2.6.2 Kronik Ürtiker 12
2.7 HİSTOPATOLOJİ 15
2.8 TANI 16
2.8.1 Tanısal Testler 16
2.8.2 Ayırıcı Tanı 17
2.9 TEDAVİ 18
2.9.1 Antihistaminik İlaçlar 20

2.9.2 Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA) 20
2.9.3 Omalizumab 20
2.9.4 Siklosporin 22
2.9.5 Kortikosteroidler 22
2.9.6 Diğer ilaçlar 23
2.10 KLİNİK İZLEMDE KULLANILAN ÖLÇÜTLER 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ 26
3.2 HASTALAR ve VERİLERİN TOPLANMASI 26
3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 26
3.2.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 26
3.3 ÖLÇEKLER 27
3.4 KULLANILAN LABORATUVAR PARAMETERLERİ 27
3.5 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ 27
4.BULGULAR 29
4.1 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN TÜM HASTALARIN DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR VERİLERİ 29
4.1.1 Demografik veri bulguları 31
4.1.2 Laboratuvar Bulguları 32
4.4 İSTATİSTİKSEL ANLAMLI VERİLERİN ÖZETİ 39
5.TARTIŞMA 40
6.SONUÇ 46
7.KAYNAKÇA 47
8.EKLER ..... **Error! Bookmark not defined.**

TABLOLAR

Tablo 1: Tip I ve Tip IIb kronik spontan ürtiker özellikleri **10**

Tablo 2: Ürtiker Sınıflaması **11**

Tablo 3: Ürtiker ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar **18**

Tablo 4: Omalizumab Etki Mekanizması **21**

Tablo 5: Ürtiker Aktivite Skoru **24**

Tablo 6: Ürtiker Kontrol Testi **24**

Tablo 7: Hastaların omalizumab öncesi demografik ve klinik özellikleri **32**

Tablo 8: Hastaların laboratuvar bulguları **33**

Tablo 9: Omalizumab kesildikten sonra nüks gelişen ve nüks gelişmeyen hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması **35**

Tablo 10: Omalizumab tedavisi direkt ya da aralıkları açılarak kesilen hastaların demografik ve laboratuvar verileri **37**

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kronik spontan ürtiker tedavi algoritması **19**

Şekil 2: Omalizumab uygulanan hastaların dağılımı **30**

GRAFİKLER

Grafik 1: Omalizumab Kesme / Nüks Grafiği **29**

Grafik 2: Hastaların Cinsiyet Dağılımları **31**

Grafik 3: WBC, NEU ve NEU/LYM ROC analiz eğri grafiği **38**

KISALTMALAR

ACE-inhibitörleri: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ANA: Anti nükleer antikor

ANTI-TPO: Anti tiroid peroksidaz antikoru

AÜ: Akut Ürtiker

CBC: Tam kan sayımı

CRP: C-reaktif protein

DM: Diyabetes Mellitus

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

FCAS: Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom

FcεRI: Yüksek afiniteli Ig E reseptörü

GBÜ: Geç Basınç Ürtikeri

HT: Hipertansiyon

Ig: İmmünoglobulin

IgD: İmmünoglobulin D

IgE: İmmünoglobulin E

IQR: Çeyrekler Açıklığı

KİÜ: Kronik İndüktabl Ürtiker

KSÜ: Kronik Spontan Ürtiker

LTRA: Lökotrien reseptör antagonistleri

Lym: Lenfosit

NERDS: Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme

NEU: Nötrofil

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

NOMID: Yenidoğan başlangıçlı multi sistem enflamatuvar hastalık

Ort.: Ortalama

PUPPP: Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu

SD: Standart Sapma

SPE: Serum protein elektroforezi

TPO: Tiroid peroksidaz

Top: Toplamı

TRAPS: Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

ÜAS: Ürtiker Aktivite Skoru

ÜKT: Ürtiker Kontrol Testi

WBC: Beyaz Küre Sayısı

ÖZET

Dirençli kronik spontan ürtiker tedavisinde anti Immunglobin E (IgE) monoklonal antikoru olan omalizumab etkili bir seçenektir. Ancak tedavinin kesilmesinden sonra hastalığın nüks riski önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, omalizumab tedavisinin doğrudan kesilmesi ile doz aralıkları uzatılarak kademeli kesilmesinin hastalık nüks riski üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Tek merkezli, retrospektif olan bu çalışmaya KSÜ tanısıyla omalizumab tedavisiyle remisyona giren ve tedavisi sonlandırılan toplam 64 hasta dahil edildi. Hastaların 40'ında omalizumab tedavisi doğrudan kesilirken, 24 hastada tedavi aralıkları kademeli olarak uzatılarak sonlandırıldı. Tüm hastaların klinik izlemlerinde Ürtiker Aktivite Skoru (UAS7) ile hastalık aktivitesi takip edildi ve tedavi öncesi lökosit (WBC), nötrofil (neu), lenfosit (lym), total IgE, C-reaktif protein, Anti nükleer Antikor ve Anti-tiroid peroksidazı içeren laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Omalizumab tedavisini doğrudan sonlandıran grupta nüks %82,5 oranında (33/40 hasta) gözlenirken, kademeli kesim grubunda %70,8 oranında (17/24 hasta) gözlendi; iki grup arasındaki nüks oranı farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Nüks gelişen hastaların tedavi öncesi WBC ve Neu ile Neu/lym'in, nüks gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,024$; $p=0,044$; $p=0,039$). ROC analizi ile WBC ≥4405 mm3 Neu≥ 2090 mm3 ve NEU/LYM ≥ 0,952 olan hastalarda omalizumab kesildikten sonra nüks riskinin daha yüksek olabileceği görüldü. Diğer incelenen parametreler ile nüks gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sonuç olarak omalizumab tedavisinin direkt veya kademeli kesilmesinin nüks riski üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bununla birlikte, özellikle tedavi öncesi WBC≥4405 mm3 Neu≥2090 mm3 ve NEU/LYM≥0,952 olan hastalarda omalizumab kesildikten sonra nüks riskinin artabileceği dikkate alınmalıdır. Tedavi sonlandırma sürecinde hastalar yakından izlenerek bireyselleştirilmiş yaklaşımlar değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Kronik spontan ürtiker, omalizumab kesilmesi, lökosit, nötrofil, Lökosit/lenfosit oranı

ABSTRACT

In the treatment of resistant chronic spontaneous urticaria (CSU), omalizumab—an anti-Immunoglobulin E (IgE) monoclonal antibody—is an effective option. However, relapse after treatment discontinuation remains a significant concern. This study aimed to compare the effects of direct versus gradual discontinuation of omalizumab therapy on disease relapse risk. In this single-center, retrospective study including patients diagnosed with CSU and treated with omalizumab, 64 patients who achieved remission were enrolled. Of these, treatment was abruptly discontinued in 40 patients, while in 24 patients, it was gradually tapered. During follow-up, Urticaria Activity Score (UAS7) was used to evaluate disease activity, and pre-discontinuation white blood cell count (WBC), neutrophils (neu), lymphocytes (lym), total IgE, C-reactive protein, antinuclear antibody, and anti-thyroid peroxidase antibody levels were recorded.

Relapse occurred in 82.5% (33/40) of patients in the abrupt discontinuation group and in 70.8% (17/24) of those in the tapered group. The difference in relapse rates between the two groups was not statistically significant ($p>0.05$). However, among relapsed patients, pre-discontinuation WBC, neu and Neu/lym were significantly higher in the relapse group ($p=0.024$, $p=0.044$, $p=0.039$, respectively). ROC analysis revealed that a WBC$\geq$4405/mm³ and neutrophil$\geq$2090/mm³ and a NEU/LYM$\geq$0.952 were associated with a higher risk of relapse following omalizumab discontinuation.

No significant associations were found between relapse and other investigated parameters. In conclusion, direct versus gradual discontinuation of omalizumab treatment did not significantly alter relapse risk. However, particularly in patients with a pre-discontinuation WBC$\geq$4405/mm³, neutrophils$\geq$2090/mm³, and NEU/LYM $\geq$ 0.952, the risk of relapse after omalizumab cessation should be carefully considered. Patients should be closely monitored, and individualized approaches should be evaluated during treatment discontinuation.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria, omalizumab discontinuation, white blood cell, neutrophil, Neutrophils/lymphocytes ratio

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ürtiker; kendiliğinden ortaya çıkan ve çoğunlukla çıktığı gün içinde kendiliğinden gerileyen, kaşıntının ve ödemin eşlik ettiği plaklar ile seyreden bir hastalıktır. Hastalığın süresine göre; 6 haftadan kısa sürüyorsa "Akut Ürtiker (AÜ)", 6 haftadan uzun sürüyorsa "Kronik Ürtiker (KÜ)" olarak isimlendirilmektedir. Kronik Ürtiker ise bir tetikleyici faktör olup olmaması durumuna göre ikiye ayrılmaktadır. Bir tetikleyici faktör bulunmaması halinde "Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ)" ve sıcak, soğuk, basınç gibi tetikleyici faktörlerin bulunması halinde ise "Kronik İndüktabl Ürtiker (KİÜ)" olarak isimlendirilir. [1]

Kronik Ürtiker dünya popülasyonunun yaklaşık %1'ini etkilemekte ve daha çok orta ve genç yaş kadın bireylerde görülmektedir. Özellikle KSÜ olmak üzere tüm ürtiker formları yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca daha çok çalışan popülasyonu etkilemesi ve etkin tedavi sürecinin başlatılmasının gecikmesi nedeni ile de hastalığın toplumsal maliyeti artmaktadır. Gerek bu yüksek maliyet, gerek yaşam kalitesindeki düşüş, etkin tedavinin önemini artırmaktadır. [2], [3]

Kronik Ürtiker tedavisinde hedef mevcut kılavuzların önerisi ile semptomların tümüyle kontrol altına alınmasıdır. Bu bağlamda tedavi planının birinci basamağını 2. kuşak antihistaminikler oluşturur. Birinci basamak ile kontrol altına alınamayan semptomları olan hastalarda ilaç dozu normal dozun 4 katına kadar çıkarılabilir. Birinci ve ikinci basamak tedavi ile kontrol sağlanan hastaların oranı yaklaşık %60'tır. Kontrol sağlanamayan hastalarda ise üçüncü basamak tedavide Anti-Immunoglobin E (IgE) monoklonal antikoru olan Omalizumab kullanılmaktadır. [4]

Omalizumab'ın KSÜ'lü birçok hasta için etkili bir tedavi olduğu açık olsa da, etki mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır. Belirlenebildiği kadarı ile ilacın etki mekanizmasında; IgE serum seviyelerini düşürmesi, IgE reseptörlerini down-regüle etmesi, mast hücre deşarj potansiyelini azaltması ve Yüksek afiniteli immünoglobulin E reseptör I (FcεRI) ye karşı IgG otoantikorlarının aktivitesini azaltması rol oynamaktadır. Semptomların tümüyle kontrol altına alındığı hastalarda Omalizumab tedavi sonlandırma konusu gündeme gelmektedir. [5]

KSÜ tanısıyla omalizumab tedavisi alıp remisyona giren hastalarda, omalizumab tedavisi iki farklı şekilde sonlandırılır; Tedavinin doğrudan kesilmesi veya doz uygulama aralıklarının kademeli olarak uzatılarak kesilmesi. Tek merkezli ve retrospektif olarak planlanan bu araştırmada, her iki yöntem uygulanan hasta gruplarında nüks oranları ortaya konacak ve hangi yaklaşımın daha güvenli ve etkin olduğuna dair bir değerlendirme yapılacaktır. Ayrıca hastaların demografik özellikleri, başlangıçtaki laboratuvar değerleri, klinik seyir özellikleri gibi faktörler de incelenerek nüks gelişimini etkileyebilecek potansiyel ön gördürücü parametreler belirlenmeye çalışılacaktır.

Ortaya konan bu veriler ışığında, omalizumab tedavisinin sonlandırılmasında en uygun yöntemin seçimine yönelik bilimsel kanıta dayalı bir öneri sunulması hedeflenmektedir. Çalışmanın bulguları ile, KÜ yönetiminde omalizumab kesilmesine ilişkin mevcut bilgi boşluğunu doldurmaya yardımcı olarak literatüre özgün bir katkı sağlanması amaçlanmıştır. Böylece, klinisyenler için omalizumab tedavisini sonlandırma sürecinde yol gösterici veriler elde edilerek, hastaların nüks riskini en aza indirecek tedavi stratejilerinin geliştirilmesine destek olunması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Ürtiker; eritematöz, ciltten kabarık, kıvrıntılı ve genellikle iyi sınırlı deri lezyonlarıdır. Yüzeyel dermisteki vasküler yapıların dilatasyonu ile oluşan ürtikeryal lezyonlar genel olarak 24 saatten kısa sürer ve yoğun kaşıntılıdır. Sıklıkla vücutta yer değiştirir ve iz bırakmadan kaybolurlar. Anjiyoödem (AÖ) ise ürtiker ile aynı patogenez ile oluşur ancak ürtikerden farklı olarak derin dermiste ve subkutan dokularda meydana gelmektedir. Yaklaşık %40 oranında ürtikerle beraber gözlenir, lezyonun kaybolması saatler ile günler sürer.

Ürtiker ortaya çıkma süresine göre akut ve kronik ürtiker olarak 2 gruba ayrılır. Akut ürtiker (AÜ) 6 haftadan daha kısa süren tamamen gerileyen lezyonlar iken, 6 haftadan uzun süren ataklar kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanır. [6]

2.2 TARİHÇE

Ürtiker tanımı öncesinde hastalık için birçok isim kullanılmıştır. Bunlardan bazıları: “knidosis, uredo, Nesselsucht, Nesselfieber, urticatio ve randados” şeklinde olmakla birlikte, ürtikerin en eski tanımlamalarından biri Çin’den gelmektedir ve 2000 yıl kadar eskiye dayanmaktadır. Feng Yin Zheng tarafından “rüzgar tipi gizli döküntü” olarak tanımlanırken; batı tıbbının babası Hipokrat ise ürtikeri antik Yunan döneminde ısırgan otunun ismi olan knidodan türeterek “knidosis” olarak isimlendirmiştir. Hastalığı ısırgan otunun neden olduğu ciltten kabarık kaşıntılı lezyonlar olarak tanımlamış ve bugün kontakt ürtikeri olarak geçen lezyona ilk referansı oluşturmuştur.[7]

Tarihte ürtikerin patogenezinde yıllar boyunca birçok değişik teori ortaya atılmıştır ancak son yüzyıldan birkaç örnek vermek gerekirse; "Meteorolojik teori”; 1823’te ortaya atılan bu teoride ürtiker-alerjinin kişinin doğduğu zamanki takım yıldızlarından etkilendiği belirtilmiştir. Menstrüel teori; 1864 yılında ortaya atılan bu teoride ürtikerin endojen hormonların rol oynadığından bahsedilmektedir. Mikrotromboz teorisi; 1879 yılında ortaya atılan bu teoride ürtikerin yer değiştirici doğası mikrotrombüslerle açıklanmaktadır.[8] Günümüzde esas alınan ürtiker patogenezine “patogenez” başlığı altında detaylı değinilecektir.

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yaygın olarak gözlenen ve acil servis başvurularında da önemli bir yer tutan yaygın bir deri hastalığıdır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, toplumdaki bireylerin yaklaşık %12’ ila %22’si yaşamları boyunca en az bir defa ürtikerin herhangi bir formunu geçirmiştir. Ürtiker teşhisi konulan hastalar arasında akut ürtikerin görülme oranı %7,6 ile %16 arasında

değişmektedir. Akut ürtiker vakalarının %20-25'inde ise KÜ gelişimi gözlemlenmektedir.[9]

Ürtikerin yaygınlık oranı, genetik yatkınlık ve bireylerin yaşam tarzı faktörlerine bağlı olarak farklı popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir. Ürtiker için en yüksek insidansın 20 ila 40 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir. Son on yıl içerisinde KÜ'nün prevalansında iki ile on kat arasında bir artış gözlemlenmiştir. Ürtikerin toplumdaki nokta prevalansı %0,5 ile %1 arasında değişiklik göstermektedir. Hayatları boyunca bireylerin yaklaşık %15 ile %20'sinin en az bir AÜ atağı geçirdiği belirtilmektedir. Hastaların üçte biri hem ürtiker hem de anjiyoödem (AÖ) ile başvururken, %30 ila %40'ı yalnızca ürtiker, %10 ile %20'si ise yalnızca AÖ ile sağlık kuruluşlarına müracaat etmektedir.[10]

Akut ve kronik ürtikerin her ikisi de cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde kadın bireylerde erkeklere oranla yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir. Ancak bu cinsiyet farkı çocukluk döneminde ve ileri yaşlarda belirginlik göstermemektedir. Çocuklarda ürtikerin erişkinlere göre daha düşük sıklıkta görüldüğü ve bu yaş grubunda prevalansın %3,4 ila %5,4 arasında değiştiği bildirilmektedir.[11]

Kronik indüklenebilir ürtiker (KİÜ), kronik spontan ürtikere (KSÜ) kıyasla daha nadir görülmektedir. Kronik ürtiker vakalarının %13'ünü KİÜ oluştururken, vakaların %60 ila 90'ında KSÜ tespit edilmektedir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda en sık karşılaşılan KİÜ alt tipleri arasında semptomatik dermografizm, soğuk ürtiker ve kolinerjik ürtiker yer almaktadır. [12]

2.4 ETYOLOJİ

Ürtiker, birçok farklı faktörün tetikleyebildiği bir hastalıktır. Etiyolojisinde lezyonların oluşmasını tetikleyen faktörlerin yanı sıra hastalığın şiddetini arttıran unsurlar da rol oynamaktadır. Akut ürtiker (AÜ) vakalarında ilaçlar hem immünolojik [immünoglobulin E (IgE) aracılı] hem de non-immünolojik (psödoalerjik) mekanizmalar yoluyla hastalığa neden olabilmektedir. AÜ nedenlerinde başlıca; Enfeksiyonlar, ilaçlar, gıdalar ve fiziksel etkenler rol almaktadır. Kronik spontan ürtiker olgularının ise yaklaşık %50' sinde belirgin bir etiyolojik faktör saptanamamaktadır. Buna karşın, KİÜ vakalarında hastalığı tetikleyen etkenler genellikle bilinmektedir. Spontan ürtikerin etyolojisinde; ilaçlar, besinler, besin katkı ürünleri, sistemik hastalıklar, çeşitli enfeksiyon etkenleri (bakteriyel, viral veya fungal), parazitik infestasyonlar, çevresel alerjenler, maligniteler ve diğer dermatolojik rahatsızlıklar yer almaktadır. KÜ vakalarında ise non-immünolojik mekanizmalar baskın rol oynamaktadır. AÜ'de ilaçlar birincil neden olarak değerlendirilirken, KÜ vakalarında ise genellikle hastalığın şiddetini arttıran ya da tetikleyen faktörler arasında yer almaktadır. [2]

Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), ürtiker oluşmasına katkı sağlayan önemli ajanlardır. NSAİİ kullanımının, KÜ hastalarında akut atakları tetikleyebileceği veya lezyonların şiddetini arttırabileceği bildirilmektedir. Aspirine bağlı AÜ veya anjiyoödem insidansı yaklaşık %1 olarak rapor edilmiştir. NSAİİ ve aspirin kullanımı, özellikle KÜ hastalarında önerilmemektedir. Anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ise ürtikerden bağımsız olarak anijyoödeme neden olabilmektedir. Gıdalar ve besin katkı maddeleri, AÜ ile gıdalar arasında belirgin bir ilişki saptanmış olsa da, KÜ ile gıda tüketimi arasındaki bağlantı halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar, AÜ vakalarının yaklaşık %5,3'ünün gıdalarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Çocuk hastalar arasında en sık süt, yumurta, soya, fıstık ve buğday gibi gıdalar sorumlu tutulmaktadır. Daha ileri yaş gruplarında ise kabuklu deniz ürünleri, balık, ve fındık gibi besinler öne çıkmaktadır. Enfeksiyonlar, Pediatrik AÜ olgularının yaklaşık yarısında enfeksiyonlar etiyolojik bir faktör olarak belirlenmiştir. Viral enfeksiyonlar, özellikle ürtiker semptomlarının görülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları ve Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonları ürtikerin bakteriyel nedenleri arasında yer almaktadır. KÜ vakalarında ise enfeksiyonlar hastalığın birincil nedeni olmaktan ziyade, semptomların şiddetini arttıran ve tetikleyen bir faktör olarak kabul edilmektedir. [2]

KSÜ hastalarında, başta otoimmün tiroid hastalıkları olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıkların toplum geneline kıyasla daha yaygın görüldüğü belirlenmiştir. Kadın hastalar, özellikle erken dönem KSÜ tanısı alanlar, ek otoimmün hastalıklar ortaya çıkması açısından daha yüksek risk altında bulunmaktadır. Kronik enflamatuvar süreçlerin de ürtiker patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Özellikle, reflü özofajit, kolanjit, kolesistit, gastrit ve bağ dokusu hastalıkları gibi enfeksiyöz olmayan enflamatuvar hastalıkların ürtiker ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. [13]

Malign hastalıkların ürtiker gelişimi üzerindeki etkisi tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte, bazı neoplaziler ile KSÜ arasındaki olası ilişkiler araştırılmaktadır. Bu kapsamda, mesane, kolon, hematolojik maligniteler, testis, over, tiroid ve akciğer kanseri gibi tümörlerin KSÜ ile birlikte görülebildiği bildirilmiştir. Ancak mevcut kılavuzlar, hastaların klinik öyküsü ve fizik muayene bulgularında maligniteyi düşündürecek bulgular yoksa, rutin malignite taramasının gerekliliğini desteklememektedir. [14]

2.5. PATOGENEZ

Ürtiker, mast hücrelerinin uygunsuz aktivasyonu ve degranülasyonu ile karakterize olan, yaygın ve tekrarlayıcı deri lezyonları ile seyreden bir hastalıktır. Kronik ürtikerin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, otoimmün mekanizmalar, bazofil disfonksiyonu, koagülasyon sistemi aktivasyonu ve sitokin-kemokin düzensizlikleri gibi çeşitli patolojik yolların patogenezde rol aldığı düşünülmektedir. [15]

2.5.1 Ürtiker Patogenezinde Mast Hücrelerinin Rolü

Mast hücreleri, immün sistemin çok yönlü ve kritik efektör hücreleri olup, granüllerinde biyolojik olarak aktif birçok mediyatörü depolar. Bu hücreler, FcεRI, kök hücre faktörü reseptörü (SCFR/c-kit), kompleman reseptörleri (C3a ve C5a), nöropeptid reseptörleri (örn: Substance P), integrinler ve çeşitli sitokin reseptörleri gibi işlevsel açıdan önemli birçok yüzey reseptörü eksprese ederler. Mast hücrelerinin aktivasyonu, belirli bir eşik düzeyinde reseptör uyarımı ile degranülasyon, migrasyon ve sitokin üretimini tetikleyebilir ve mast hücreler, bağ dokularında, özellikle de kan ve lenf damarlarının yakınında, sinir uçlarında ve dış ortamla temas eden epitel yüzeylerinin altında yoğunlaşmıştır. Buna karşın, ürtikerin patogenezinde rol oynayan bir diğer hücre olan bazofiller, dolaşımda bulunur ve genellikle geç faz alerjik reaksiyonlarında görev alır. Spesifik immünolojik ve non-immünolojik uyarılar sonucunda, mast hücreleri ve bazofiller geniş bir yelpazede güçlü proinflamatuar mediyatörleri salgılar. Degranülasyon sonrası mast hücrelerinin granüllerini yeniden sentezlemesi 2-3 hafta sürebilmektedir. Mast hücrelerinin konak savunma sisteminde kritik bir rol üstlenmesi nedeniyle, bu hücrelerin yalnızca "mast" hücreleri olarak değil, aynı zamanda immün yanıtın düzenleyicileri olarak "anahtar hücreler" şeklinde değerlendirilebilir. Mast hücrelerini aktive eden faktörler iki ana gruba ayrılmaktadır: bunlardan ilk grup olan “İmmünolojik tetikleyiciler”; doğal ve/veya adaptif immün yanıt mekanizmalarını aktive ederken, “Non-immünolojik tetikleyiciler” ise hücresel fizyolojik işlevleri manipüle ederek çeşitli mediyatörlerin salınımına yol açar. [16]

Ürtikerin klinik heterojenliği, mast hücrelerinin degranülasyonuna yol açan farklı tetikleyiciler ile ilişkilidir. Kronik ürtikerli hastalarda dermal mast hücrelerinin sayısının artıp artmadığı konusunda kesin bir görüş birliği sağlanamamış olsa da, bu hücrelerin düşük bir aktivasyon eşiği ile daha kolay degranüle olduğu genel olarak kabul edilmektedir. [17]

Mast hücre granülleri, hem önceden sentezlenmiş hem de uyarı sonrası yeni üretilen çeşitli biyolojik mediyatörleri içermektedir. Bunlar arasında histamin ve trombosit aktive edici faktör (PAF) başta olmak üzere, karboksipeptidaz, lökotrienler, triptaz, kimaz, prostaglandinler, sitokinler ve kemokinler yer almaktadır. Bu mediyatörler, duyusal sinir uçlarını aktive ederek kaşıntıya neden olmanın yanı sıra, vazodilatasyon ve artan vasküler permeabilite yoluyla plazma ekstravazasyonuna sebep olur. Bu süreç, ürtikeryal lezyonların karakteristik ödemli ve eritemli görünümünün oluşmasına neden olur.[18]

2.5.2 Ürtiker Patogenezinde Diğer Hücreler

Bazofiller, mast hücreleri gibi, hücre yüzeylerinde FcεRI eksprese eden ve ürtikerin gelişiminde önemli rol oynayan hücrelerdir. IgE reseptör aktivasyonu sonrasında histamin, lökotrien C4, interlökin-4 (IL-4), IL-6, IL-13 ve IL-31 gibi çeşitli sitokinler ve kemokinler üretebilirler. Antijenik uyarıyı takiben, kanda histamin düzeyleri iki aşamalı bir artış göstermektedir. İlk dalga, mast hücrelerinin

degranülasyonu sonucunda bir saat içinde gözlenirken, ikinci dalga ise bazofillerin degranülasyonu sonucu yaklaşık 12 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Geç faz reaksiyonunda, bazofiller dolaşımdan ürtiker plaklarına göç ederek inflamasyonun sürdürülmesine ve lezyonların kalıcılığına katkı sağlamaktadır.[19], [20]

Eozinofiller, inflamatuvar sürecin ilerlemesinde rol oynayan başlıca hücrelerden biri olup, lezyon bölgesinde en fazla bulunan immün hücreler arasında yer almaktadır. Eozinofillerin aktivasyonu ile salınan sitotoksik proteinler ve enzimler, vasküler geçirgenliği artırarak ürtiker plaklarının oluşumuna katkıda bulunur. KSÜ hastalarının cilt biyopsilerinde eozinofil infiltrasyonunun belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. [21]

Lenfositler; Ürtikerin patogenezinde lenfositler, özellikle T hücreleri önemli bir rol oynar. Th2 hücrelerinden salınan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler, IgE üretimini artırarak mast hücrelerinin duyarlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca Th17 hücreleri IL-17 aracılığıyla inflamasyona katkıda bulunurken, regülatör T hücre disfonksiyonu kronik inflamatuvar süreçlerin kontrolsüz hale gelmesine neden olabilir. Lenfositler, mast hücrelerinin aktivasyonunu artıran CD40L gibi yüzey molekülleri ve inflamatuvar hücreleri etkileyen kemokinleri de salgılayarak ürtiker lezyonlarının oluşumuna zemin hazırlar. KSÜ'de, bazı hastalarda gözlenen anti-FcεRI veya anti-IgE otoantikorlarının üretiminde de lenfositler, B hücrelerinin aktivasyonuna aracılık ederek dolaylı katkıda bulunur. [22]

2.5.3 Histaminin Rolü

Histamin, biyolojik etkilerini H1, H2, H3 ve H4 olmak üzere dört farklı reseptör aracılığıyla gösterir. Histamin reseptörleri arasında H1 ve H2 reseptörleri vasküler geçirgenlik, inflamasyon ve alerjik reaksiyonların düzenlenmesinde kritik bir rol oynarken, H3 ve H4 reseptörleri merkezi sinir sistemi ve immün yanıt üzerinde etkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, histaminin aktif ve inaktif formlar arasında dinamik bir denge halinde bulunduğunu göstermiştir. Histaminin biyolojik etkileri oldukça geniş kapsamlıdır ve alerjik rinitten ürtikere kadar çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynar. Ürtiker patogenezinde histaminin en önemli etkileri, H1 reseptör aracılığıyla damar geçirgenliğinin artışı, vazodilatasyon ve duyusal sinir uçlarının aktivasyonu ile kaşıntının ortaya çıkmasıdır. Bunun yanı sıra, H2 reseptörü mide asidinin salgılanmasında, H3 ve H4 reseptörleri ise merkezi sinir sistemi ve immün hücre regülasyonunda görev alır. Merkezi sinir sisteminde histaminin H1, H2 ve H3 reseptörleri aracılığıyla dikkat, tepki süresi ve uyanıklık gibi zihinsel fonksiyonları düzenlediği bilinmektedir. Bu nedenle, antihistaminiklerin merkezi etkileri sedasyon ve bilişsel işlevlerde azalmaya yol açabilir. Ürtiker tedavisinde kullanılan H1 reseptör antagonistleri, histaminin inflamatuvar etkilerini bloke ederek semptomların hafiflemesini sağlar. [23]

2.5.4 Otoimmünite

Kronik spontan ürtiker, alerjik bir reaksiyon gibi histaminle tetiklenen semptomlarla seyretmesine rağmen, çoğu vakada belirgin bir alerjik tetikleyici bulunmaz. Ancak, bazı hastalarda fonksiyonel otoantikorların bulunması, bu hastalığın otoimmün bir kökeni olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, bu hasta grubunun romatoid artrit, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla da yüksek oranda ilişkili oldukları gözlemlenmiştir. KSÜ'nün etiyoloji ve patogenezine ilişkin mevcut teoriler, hastaların yaklaşık %40-45'inde otoimmün mekanizmaların rol oynadığına işaret etmektedir. Hastalığın patogenezini yönlendiren iki ana otoimmün mekanizma üzerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Tip I otoimmün (otoalerjik) KSÜ, otoantijenlere karşı oluşan IgE antikorları ile ilişkilidir. Bu otoantijenler arasında tiroid peroksidaz ve IL-24 gibi moleküller bulunmaktadır. Tip IIb otoimmün KSÜ ise mast hücrelerini IgE ve FcεRI aracılığıyla aktive eden otoantikorlar tarafından tetiklenmektedir. Bazı hastalarda ise her iki tip otoimmün mekanizma birlikte bulunabilmektedir. Tip IIb otoimmün KSÜ, daha şiddetli hastalık seyri, eşlik eden otoimmün hastalıklar, düşük toplam IgE seviyeleri, yüksek IgG-anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) seviyeleri, bazopeni, eozinopeni, antihistaminiklere ve omalizumaba zayıf yanıt, ancak siklosporine iyi yanıt ile karakterizedir.[24], [25] Tip 1 ve Tip IIb KSÜ özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Tip I ve Tip IIb kronik spontan ürtiker özellikleri [25]

Özellikler	**Tip I Otoimmünite**	**Tip IIb Otoimmünite**
Hastalık aktivitesi	IgE-anti-IL-24 pozitif hastalarda artmıştır	Artmış
Alerjik hastalık oranları	IgE-anti-TPO pozitif hastalarda daha yüksek olabilir	Bilinmiyor
Otoimmün hastalık oranları	IgE-anti-TPO pozitif hastalarda otoimmün tiroidit oranları artmış olabilir	Artmış
Toplam IgE seviyeleri	IgE-anti-TPO seviyeleri yüksek olan hastalarda düşük	Düşük
IgG-anti-TPO seviyeleri	IgE-anti-TPO seviyeleri yüksek olan hastalarda yüksek olabilir	Yüksek
Bazopeni oranları	IgE-anti-IL-24 seviyesi yüksek olan hastalarda artmış olabilir	Yüksek
Eozinopeni oranları	Bilinmiyor	Yüksek

Omalizumaba yanıt	IgE-anti-TPO hastalarında hızlı ve iyi olması beklenir	Zayıf, yavaş
Siklosporine yanıt	Bilinmiyor	İyi

***IgE:** İmmünoglobulin E **ANTI-TPO:** Tiroid peroksidaz otoantikoru **IL-24:** interlökin 24

2.5.5 Koagülasyon

Kronik spontan ürtiker patogenezinde rol aldığı düşünülen diğer bir mekanizma ise koagülasyon yolağıdır. KSÜ'de hem ekstrensek hem de intrensek koagülasyon yolaklarının aktive olduğu gösterilmiştir. KSÜ hastalarında eozinofiller tarafından doku faktörü salgılanması, ekstrensek yolağın aktivasyonunu tetikleyerek trombin üretimini artırmaktadır. Trombinin oluşumu, vazodilatasyonu artırırken vasküler permeabilitenin yükselmesine ve mast hücrelerin doğrudan degranülasyonuna yol açmaktadır. [26] Bu süreçte, heparin başta olmak üzere bazı antikoagülan ajanların, KSÜ'nün tedavisinde terapötik potansiyele sahip olabileceği öne sürülmektedir. Özellikle, antihistaminik tedaviye dirençli hastaların bir alt grubunda varfarin kullanımıyla Faktör 7a, 10a ve 2a baskılanmış ve bu durum ürtiker semptomlarında belirgin bir düzelme sağlamıştır. Bu bulgular, ekstrinsik koagülasyon sisteminin kronik spontan ürtiker patogenezinde doğrudan rol oynadığını desteklemektedir. [27]

2.6 KLİNİK ÖZELLİKLER ve SINIFLAMA

Ürtikerin etiyolojisi, patogenezi ve süresine dayalı çeşitli sınıflandırmalar yapılmış olup, Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun önerdiği sınıflama Tablo-2'de sunulmuştur[2]

Tablo 2: 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

2.6.1 Akut Ürtiker

Akut ürtiker, altı haftadan daha kısa sürede ortaya çıkan ve bazen AÖ ile birlikte görülebilen ürtikeryal lezyonlar şeklinde tanımlanır. Ürtikeryal lezyonlar, ani başlangıçlı olup yüzeyel dermisi etkileyen, sınırları belirgin, deriden kabarık ve ortası soluk eritemli plaklar şeklinde ortaya çıkar. Bu lezyonlar farklı boyut ve şekillerde olabilir. Şiddetli kaşıntı yaygındır ve bazen yanma hissi eşlik edebilir. Kaşıntı, hastanın günlük yaşamını ve uyku düzenini olumsuz etkileyebilir; semptomlar özellikle gece saatlerinde daha yoğun hissedilir. AÜ'nün ayırt edici özelliği, lezyonların travmaya maruz kalmadığı sürece en geç 24 saat içinde iz bırakmadan kaybolmasıdır. Lezyonlar vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir; ancak giysilerin baskı uyguladığı alanlarda daha yoğun görülme eğilimindedir. [1]

Anjiyoödem; sınırlı bir alanda ortaya çıkan, ani başlangıçlı, geçici ve sıklıkla yineleyen ödem epizodlarıyla tanımlanır. Bu durum, cilt ve mukoza bölgelerinde; özellikle yüz, dudak, ağız içi, farenks, genital bölge ve gastrointestinal sistem gibi anatomik alanlarda gözlenebilir. AÖ genellikle 72 saate kadar sürebilir ve şiddetli vakalarda solunum yolunu tıkayacak derecede ödem gelişebilir. Kaşıntı yerine ağrı ve yanma hissi daha belirgindir.[1]

2.6.2 Kronik Ürtiker

Kronik Ürtiker 6 haftadan uzun süren ürtiker çeşididir. Aniyoödem eşlik edebilir veya etmeyebilir. KÜ; KİÜ ve KSÜ olmak üzere iki ana tipe ayrılmaktadır. Kronik indüklenebilir ürtiker ise tetikleyici faktöre göre yine kendi içinde farklı türlere ayrılmaktadır. [2] KÜ, genellikle erişkinlerde görülür ve hastalığın ortalama süresi 2 - 5 yıl arasında değişmektedir. Ayrıca, çocukların yaklaşık %0,1 ile %3'ünde de kronik ürtiker gelişme ihtimali bulunmaktadır[28]

A) Kronik spontan ürtiker:

Eski adıyla kronik idiyopatik ürtiker, 6 haftadan uzun süre devam eden, fiziksel tetikleyicilerden bağımsız ve genellikle endojen faktörlerle tetiklenen bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisi ve patogenezi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, hastalığın kesin mekanizması ile ilgili bir açıklama henüz bulunmamaktadır. KÜ'lü hastaların büyük çoğunluğunu KSÜ hastaları oluşturmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir.[2], [28]

B) Kronik indüktabl ürtiker:

Hastalarda en az altı hafta boyunca tekrarlayan ve belirli fiziksel ya da çevresel uyaranlarla ortaya çıkan ürtiker tipidir. Lezyonlar genellikle soğuk, basınç, ısı, titreşim, güneş, su ya da egzersiz gibi özgül tetikleyicilerle sınırlı alanlarda oluşur. Tanı, hastalık öyküsüyle birlikte provokasyon testleriyle konur. [2] Alt gruplarında;

1) Semptomatik Dermografizm:

Dermografizm, özellikle genç bireyleri etkileyen en yaygın fiziksel ürtiker alt grubudur. Cilt üzerinde sürtünme, ovma veya kaşınma ile dakikalar içinde tipik kırmızı, kaşıntılı ve lineer döküntüler ortaya çıkar. Aşırı ısınma, stres ve anksiyete genellikle semptomları kötüleştirir. Geçici dermografizm, bazı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, scabies, parazit hastalıkları ve penisilin tedavisi sonrasında gelişebilir. Dermografizm tanısı, genellikle üst sırt bölgesine, yuvarlak uçlu bir sert nesnenin cilt üzerine sürtülmesi ile doğrulanır. Antihistaminikler dermografizmde tedavinin temelini oluşturur.[29]

2) Soğuk Ürtikeri

Soğuk Ürtikerinin insidansı %0,05 olarak tahmin edilmektedir. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülebilir ve soğuk iklimlerde, kadınlarda ve atopik hastalarda daha yaygındır. Soğuk Ürtiker, düşük çevre sıcaklığı, soğuk nesnelerle temas, yiyecek veya içecekler ya da soğuk suya dalma ile tetiklenebilir. Kaşıntılı döküntüler, soğuk teması sırasında ya da daha yaygın olarak, ısınma sonrasında gelişir. Mukoza tutulumları, soğuk içeceklerin içilmesinin ardından gelişebilir. Sistemik semptomlar, solunum (larenks ödemi, dil veya farenks şişliği, hışıltılı solunum), vasküler (hipotansiyon, taşikardi), gastrointestinal (hiperasidite, bulantı, ishal) veya nörolojik (dezoryantasyon, baş ağrısı) olabilir. Soğuk ürtikerinin şiddeti, soğuk uyarının yoğunluğuna ve süresine bağlıdır. Soğuk ürtiker, büyük cilt bölgelerinin soğuğa maruz kalması durumunda anafilaksi ve ölüm riski taşıyan potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir durumdur; örneğin, soğuk suya atlama veya nöroşirurjik ve kardiyotorasik operasyonlar sırasında hipotermi gelişimi hastalar açısından mortal seyredebilir. Soğuk ürtiker tanısı, 5 dakikalık bir buz küpü testi ile doğrulanır. Hastalar, soğuk suya girerken veya soğuk yiyecek ve içecek tüketirken dikkatli olmalıdır. Antihistaminik tedavisi genellikle yardımcı olur ancak soğuk suya girmenin neden olduğu anafilaksiyi engellemez. Omalizumab, soğuk ürtikerli hastalar için etkili olabilir[29] ancak ülkemizde ödeme kapsamında bulunmamaktadır.

3) Geç Basınç Ürtikeri

Geç Basınç Ürtikeri (GBÜ), ürtiker hastalarının %2'sinden daha azında görülür. GBÜ, çoğunlukla kronik spontan ürtikerle (ortalama %40 vakada) birlikte ortaya çıkar, ancak basınçla tetiklenen KSÜ'den ayrılması için provokasyon testi gereklidir. GBÜ, yerel basıncın sürdürüldüğü durumlarla (sıkı ayakkabı, ağır çanta taşıma, uzun yürüyüşler, sert nesnelere yaslanma gibi) tetiklenir ve genellikle derin, ağrılı şişlikler ve grip benzeri semptomlara yol açar. En sık eller, ayak tabanları, kalçalar ve omuzlar etkilenir. Lezyonlar 12 ila 48 saat sürer ve genellikle ağrılıdır. Laboratuvar testlerinde geçici lökositoz ve yüksek sedimentansyon (ESR) görülür. Tedavisi zordur, çünkü antihistaminiklere yanıtı genellikle zayıftır. [29]

4) Solar Ürtiker

Solar ürtiker, ürtiker hastalarının yaklaşık %1'inde görülür ve kadınlarda biraz daha fazla yaygındır. Bu hastalık, 290 ila 760 nm arasındaki elektromanyetik dalga boylarından (ultraviyole B [UVB], UVA) kaynaklanan kaşıntılı döküntülerle karakterizedir. Güneşe maruz kaldıktan sonra dakikalar veya saatler içinde gelişir ve 24 saat içinde kaybolur. Lezyonlar genellikle güneşe maruz kalan ciltle sınırlıdır, ancak giysilerin altında da gelişebilir. Solar ürtikerin şiddeti, ışınımın dalga boyu, yoğunluğu ve süresine bağlıdır. Kısa süreli maruziyetler kızarıklık ve kaşıntıya neden olurken, daha uzun süreli maruziyetler kabarık lezyonlara neden olmaktadır. Hastalara yüksek güneş koruma faktörlü kremler kullanmaları, koruyucu giysiler giymeleri tavsiye edilmektedir. [29]

5) Sıcak Ürtikeri

Sıcak ürtiker, nadir görülen bir fiziksel ürtiker türüdür. Sıcak nesnelerle temas sonrasında, genellikle 20-45 yaş arasındaki kadınlarda ortaya çıkan, kaşıntılı ve eritemli plaklar şeklinde kendini gösterir. Lezyon temas bölgesinde sınırlı kalabilir ya da vücutta daha geniş alanlara yayılacak şekilde generalize olabilir. Sıcağa tepki genellikle dakikalar içinde görülür. Hastaların yarısında halsizlik, hırıltılı solunum, baş ağrısı, bulantı, kusma, taşikardi ve ishal gibi sistemik bulgular gözlemlenir. Tanı koymada klinik öykü ve provokasyon testi kullanılır. Bir sıcaklık kaynağı, ön kol iç yüzeyine 5 dakika boyunca uygulanır. Uygulamanın ardından 10 dakika içinde bölgedeki ürtiker plağının gelişmesi pozitif sonuç olarak kabul edilir. [30]

6) Titreşim Anjiyoödemi

Vibrasyonla tetiklenen anjiyoödem nadir görülür ve ADGRE2 genindeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Titreşimli makineler kullanmak, çimen biçme, alkışlama veya koşma gibi aktivitelerden birkaç dakika ile 6 saat sonra şişlikler ve kızarıklıklar gelişebilir. Sistemik semptomlar da görülebilir (baş ağrısı, göğüs sıkışması, yaygın kızarıklık, yüz kızarması). Tanı amaçlı provokasyon testi için hastanın dirseği veya eli laboratuvar vorteks cihazına yerleştirilir. Cihaz devir sayısı 5 dakika boyunca 1000 rpm olacak şekilde ayarlanır. Tetikleyiciden kaçınmak, tek başına yardımcı olan tedavi stratejisidir. Nadir durumlarda, antihistaminikler vibrasyonla tetiklenen anjiyoödemin semptomlarını hafifletebilir.[29]

7) Kolinerjik Ürtiker

Kolinerjik ürtiker , en yaygın ikinci fiziksel ürtiker türüdür ve genellikle atopi eğilimi gösteren ergenlerde ve genç yetişkinlerde görülür. Kolinerjik ürtiker genellikle fiziksel egzersiz, ateş veya ısı (sıcak banyo, duş, sauna) sonucu vücut sıcaklığındaki artışla tetiklenir, ancak duygusal stres ve baharatlı yiyecekler de bu durumu tetikleyebilir. Karakteristik lezyonlar, 1-3 mm boyutlarında, etrafı kırmızı bir halka ile çevrili, oldukça kaşıntılı, soluk renkte noktalar şeklinde kabarıklıklardır. Kabarıklıklar,

avuç içi ve ayak tabanı hariç her yerde oluşabilir. Lezyonlar genellikle gövde ve boyunda başlar, yüz ve uzuvlara yayılır. Lezyonlar ilerledikçe, kabarıklık ve kızarıklık alanlarının birleşmesi görülebilir. Şiddetli vakalarda anjiyoödem ve hatta anafilaksi gelişebilir. Döküntü mekanizması henüz netleşmemiştir.
Tedavi, öncelikle antihistaminiklerle yapılır, ancak beta-blokerler, danazol, ketotifen ve montelukast da kullanılabilir. kolinerjik ürtikerli bazı hastalar, omalizumab tedavisine yanıt verebilir.[29]

8) Akuajenik Ürtiker

Akuajenik ürtiker nadir görülen bir hastalıktır ve kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanır. Su ile temas sonucu tetiklenir, ancak su içmekle tetiklenmez. Su ile temasın ardından 10-20 dakika içinde, kolinerjik ürtikere benzer şekilde fakat daha geniş kabarıklıklar ortaya çıkar ve 30-60 dakika içinde kaybolur. Tanı, vücutta genellikle etkilenen bölgeye 10 dakika boyunca vücut sıcaklığında ıslak kompres uygulayarak veya suya daldırarak konur. HIV ve hepatit B enfeksiyonlarıyla ilişkisi bildirilmiştir. [29]

9) Temas Ürtikeri

Temas ürtiker, cilt veya mukoza ile tetikleyici maddeyle temas sonrası lokal olarak gelişir. Reaksiyonlar genellikle birkaç dakika içinde başlar ve 2 saat içinde geçer; ancak gecikmeli temas ürtikeri, 48 saate kadar sürebilecek bir latent dönemi içerebilir. Temas ürtikeri, lateks, hayvan tüyleri ve salgıları, yiyecekler, bitkiler, topikal ilaçlar ve kozmetikler gibi pek çok organik ve inorganik uyarıcı tarafından tetiklenebilir. Reaksiyonların şiddeti, maruz kalınan alan, temas süresi, madde miktarı ve yoğunluğu, hastanın duyarlılığı, ek hastalıklar gibi birçok faktöre bağlıdır. [29]

2.7 HİSTOPATOLOJİ

Ürtiker histolojik incelemesinde, küçük damarlarda vazodilatasyon, hafif dermal ödem ve nötrofiller, eozinofiller, lenfositler ve mast hücrelerinden oluşan perivasküler ve/veya interstisyel bir infiltrat gözlenebilir. Klasik ürtiker lezyonlarında epidermis genellikle normaldir; Dermiste ise belirgin ödem, daha çok üst dermiste yoğunlaşmak üzere en sık gözlenen bulgudur. Ödem, dermal kollajen lifleri arasındaki boşlukların genişlemesine neden olur. Bu alanda ayrıca perivasküler ve interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlenir. İnfiltratın bileşimi değişken olup çoğunlukla T lenfositler, zaman zaman eozinofiller, nötrofiller ve bazofiller içerebilir. Eozinofil varlığı daha çok alerjik mekanizmalarla ilişkili ürtiker tiplerinde ön plandadır. Mast hücreleri, ürtikerin patofizyolojisinde merkezi rol oynamasına rağmen, histolojik olarak tespiti özel boyalar (örneğin triptaz veya toluidin mavisi) gerektirir. Sayıca artmış olsalar bile, yaygın dağılımları ve ciltte normalde de bulunmaları nedeniyle tanı değeri sınırlıdır. Bununla birlikte, vasküler dilatasyon, endotel aktivasyonu ve damar çevresinde inflamatuar hücre kümelenmeleri, ürtikerde yaygın olarak gözlemlenir. Biyopsi değerlendirmesi ise özellikle klinik olarak atipik

veya uzun süren lezyonlar için önem taşır. Kronik olgularda, tekrarlayan inflamasyon sonucu dermal fibrozis veya lenfositik yoğunluk artışı gibi sekonder değişiklikler ortaya çıkabilir. Ancak bu bulgular spesifik değildir. Biyopsi, ürtikerin altta yatan mekanizmasını ortaya koymaktan çok, klinik şüphe varsa vaskülit, enfeksiyöz nedenler veya infiltratif hastalıklar gibi diğer durumları dışlamak için yol gösterici bir araç olarak değerlendirilmektedir. [1]

2.8 TANI

Ürtikerli bir hastayı değerlendirmede şüphesiz en önemli adım detaylı bir anamnez ve fizik muayenedir. Anamnez sırasında özellikle lezyonların sıklığı, zamanlaması, süresi ve tekrarlama paternleri; lezyonların şekli, boyutu, yeri ve dağılımı; potansiyel tetikleyiciler (örneğin, besinler, ilaçlar, fiziksel uyaranlar, enfeksiyonlar, böcek sokmaları); daha önce kullanılan tedavilere yanıt; ve kişisel ya da ailesel atopi öyküsü sorgulanmalıdır. AÜ vakalarında çoğunlukla anamnez ve fizik muayene tanı için yeterlidir. AÜ'nün bir diğer şartı 6 haftadan kısa sürmesidir. Lezyonların 6 haftadan uzun sürdüğü durumlarda KÜ düşünülmelidir. KÜ ise tetikleyiciler detaylı bir şekilde sorgulanarak KSÜ veya KİÜ grubuna dahil edilir. [31]

2.8.1 Tanısal Testler

Ürtikerin tanısı anamnez ile konulmaktadır ancak tam kan sayımı (CBC), IgE , tiroid otoantikorları, , antinükleer antikorlar (ANA) ,C- reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) tanıya yardımcı testler olarak yer alır ve KSÜ tiplendirilmesinin yapılması amacıyla bu testlerin yapılması önerilmektedir. Özellikle tiroid otoantikorlarının varlığı kronik otoimmün ürtikeri düşündürür. Yüksek ESR veya ANA düzeyleri, genellikle altında yatan sistemik bir durumu, örneğin kronik enfeksiyon veya ürtikeryal vasküliti gösterebilmektedir. [32]

Otolog serum deri testi, otoimmün ürtiker tanısını doğrulamak için faydalı testlerden biridir (sensitivite: %65–81; spesifite: %71–78). Bu test, hastanın kendi serumunun (semptomatik olduğu dönemde toplanmış) intradermal olarak sağlıklı cilt alanına enjekte edilmesini içerir. Pozitif bir kabarıklık ve kızarıklık reaksiyonu, mast hücrelerinde FcεRI reseptörlerine karşı otoantikorlar dolaştığını gösterir. Kronik ürtikerde bazofiller de yer aldığından, bazofil aktivasyon testi (bazofil aktivasyonunun akış sitometrisiyle ölçülmesi), hastalığın otoimmün formunun taranmasında faydalı olabilir. Ancak, bu testin tanısal araç olarak yaygın olarak kabul edilmeden önce daha fazla doğrulayıcı çalışmaya ihtiyaç vardır [32], [33]

Provokasyon testleri, şüpheli uyarana maruz kalmayı denetimli bir klinik ortamda tekrarlayarak fiziksel ürtiker tanısını doğrulamak için sıklıkla gereklidir. Soğuk kaynaklı ürtiker genellikle buz küpü testi ile doğrulanabilir (bir buz küpü, ön kol üzerine 5-10 dakika süreyle uygulanır). Dermatografizm, frik test aracılığıyla cilde hafifçe çizilerek, doğrulanabilirken, suya duyarlı ürtiker, vücut bir bölümünün sıcak suya batırılması veya sıcak kompreslerin maruziyeti ile uygulanabilir. Sıcak banyo

testi, kolinerjik ürtikerin tanımlanmasına yardımcı olabilir ve vücuda uygulanan ağırlık/basınç, geç basınç ürtikerinin tanısında faydalıdır [33]

2.8.2 Ayırıcı Tanı

Ürtikerin ayırıcı tanısında, ürtikeryal vaskülit, ilk ayırt edilmesi gereken hastalıklardan biridir. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar genellikle 24 saatten uzun sürer ve iyileşirken purpura ya da pigmentasyon bırakır. Hastalarda ateş, artralji, artrit, ESR artışı, hipokomplementemi ve dolaşan immün kompleksler görülebilir. Histopatolojide küçük damarların duvarlarında lökositoklastik vaskülit bulguları olup, bu durum genellikle nötrofil infiltrasyonu, endotelde hasar ve fibrinoid nekroz ile karakterizedir. Ayrıca eritrosit ekstravazasyonu ve dermal ödem de tabloya eşlik edebilir. Eğer ürtiker sadece AÖ ile seyrediyor ve karın ağrıları da eşlik ediyorsa, herediter ya da kazanılmış AÖ dışlanmalıdır. Ürtikerin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken diğer önemli bir grup hastalık ise otoenflamatuvar hastalıklardır. Otoenflamatuvar hastalıkları düşündüren bulgular: genellikle 24 saate kadar sürebilen kaşıntılı ya da kaşıntısız ürtikeryal veya makülopapüler döküntüleri içerir. Olguların büyük kısmında hastalık başlangıcı 20 yaş öncesine dayanır. Klinik seyirde ateş, eklem ağrıları ve halsizlik gibi sistemik belirtiler sık görülürken, histopatolojik incelemelerde ise çoğunlukla nötrofil ağırlıklı bir enflamatuar infiltrasyon gözlenir. Ayrıca bu hasta grubunda sistemik amiloidoza yatkınlık bulunmaktadır. [34], [35]. Tablo-3'de ürtiker ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar özetlenmiştir.

Tablo 3: Ürtiker ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar [1,2]

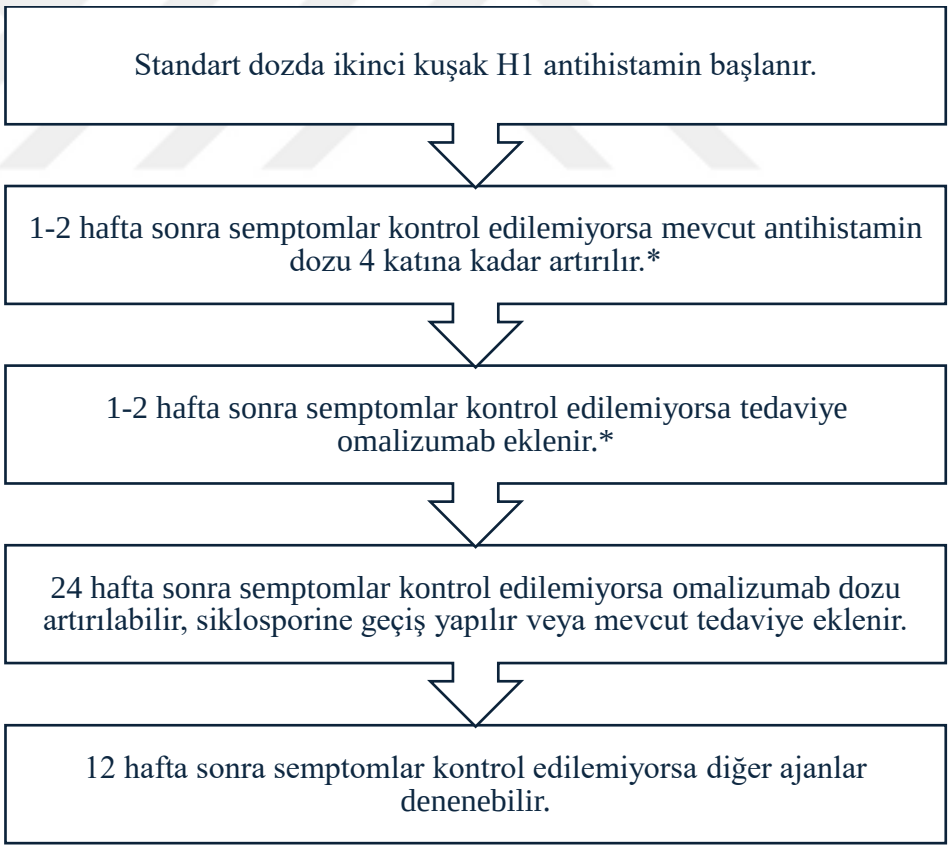
Dermatolojik hastalıklar -Herediter/kazanılmış AÖ ve bradikinin aracılı diğer AÖ tabloları -Ürtikeryal vaskülit -Mastositozlar -Figüre eritemler -Büllöz pemfigoid/Herpes gestasyones -Eritema multiforme -Hipereozinofilik sendrom -Anafilaksi -Dermatitis herpetiformis -Böcek ısırıkları -Polimorf ışık erüpsiyonu -Wells sendromu -Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus -Otoimmün progesteron dermatiti -PUPPP
Oto-inflamatuvar hastalıklar grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar **Kalıtsal** -Ailevi Akdeniz ateşi -Hiper IgD sendromu -FCAS 17 -TRAPS -Kriyopirinopatiler -NOMID -Muckle-Wells sendromu **Edinsel** -Schnitzler sendromu
Sitokinlerle ilişkili anjiyoödem sendromları -Eozinofilili epizodik olmayan anjiyoödem -Eozinofilili epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu) -NERDS -İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu)
*__AÖ:__ Anjiyoödem __IgD:__ İmmünoglobulin D, __TRAPS:__ Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom, __PUPPP:__ Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, __NOMID:__ Yenidoğan başlangıçlı multi sistem enflamatuvar hastalık, __FCAS:__ Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom, __NERDS:__ Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme

2.9 TEDAVİ

Ürtiker tedavisinde amaç tetikleyiciyi ortadan kaldırmak, semptomların düzelmesini sağlamak ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır. Tetikleyici faktör birçok ürtiker hastasında belirlenemeyebilir. Ürtiker hastalarının, hastalığın şiddetlenmesine yol açabilecek bazı faktörleri azaltmayı veya kontrol altına almayı hedefleyen genel önlemleri takip etmeleri önerilir. Özellikle, damar genişlemesine

sebep olan etkenlerden (örneğin, alkollü içecekler, sıcak hava, kalın kıyafetler, sıcak banyo veya duş, baharatlı yiyecekler) kaçınılmalıdır, çünkü bu faktörler ürtikerin alevlenmesine neden olabilir. Stres, KÜ lezyonlarını tetikleyebilecek bir diğer faktördür. Bunun yanı sıra, hastaların yaklaşık %15' i aspirin veya belirli siklooksijenaz-1 enzimini baskılayan ilaçlar (örneğin, diklofenak, propiyonik asit türevleri, indometazin, vb) kullandıktan sonra semptomlarında kötüleşme yaşadığını bildirmektedir. Bu nedenle, siklooksijenaz-1 enzimini baskılayan ilaçlara karşı hassasiyet değerlendirilmelidir. Eğer hasta bu ilaçlara karşı hassasiyet gösteriyorsa, bu enzime daha az etkili veya etkisiz olan alternatif ağrı kesiciler ve inflamasyon önleyici ilaçlar (parasetamol, selekoksib, tramadol gibi) önerilmelidir. Bu ilaçlara karşı herhangi bir olumsuz reaksiyon olup olmadığını belirlemek için provokasyon testleri yapılması faydalı olabilir.[36] Ürtikerde ilk basamak tedavi standart dozda ikinci kuşak antihistaminik olmalıdır. 14 gün içerisinde yanıtsız olması durumunda antihistaminik dozu 4 katına çıkarılarak hastalar takip edilir. Yine yanıtsız olması durumunda tedaviyi anti-IgE monoklonal antikor olan omalizumab tedavisi 28 günde bir subkutan (sc) başlanmalıdır. Şekil 1'de KSÜ tedavi algoritması gösterilmiştir.[2]

Şekil 1 Kronik spontan ürtiker tedavi algoritması [2]



*Seçili olgularda LTRA (Lökotrien reseptör antagonistleri) eklenebilir.
**Atak sırasında 10 günü geçmeyecek şekilde 0,5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğerinde sistemik steroid verilebilir.

2.9.1 Antihistaminik İlaçlar

İkinci kuşak antihistaminikler (bilastin, setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, mizolastin, rupatadin vs) KÜ tedavisinde temel ilaç grubunu oluşturmaktadır. Hafif ve orta şiddetteki ürtiker vakalarında etkinlikleri çeşitli randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. İkinci kuşak antihistaminler arasında etkinlik farkları bulunmaktadır. Setirizin ve türevi olan levosetirizinin en etkili bileşikler arasında yer aldığını göstermektedir. Bununla birlikte, bilastinin levosetirizin ile benzer etkinliğe sahip olduğu ve rupatadinin bazı çalışmalarda levosetirizinden daha üstün olduğu bildirilmiştir.[37], [38] Sedasyon ve psikomotor fonksiyonlar üzerine yapılan çalışmalar değişken sonuçlar vermiştir. Bazı araştırmalarda levosetirizin, setirizin ve loratadin arasında belirgin bir fark bulunmazken, diğer çalışmalarda setirizinin feksofenadin ve loratadine kıyasla daha fazla sedatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. [39], [40]

Birinci kuşak antihistaminler kronik ürtiker tedavisinde etkili olmakla birlikte, ikinci kuşak antihistaminlere kıyasla belirgin bir üstünlükleri gösterilememiştir. Bunun yanı sıra, sedasyon ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi yan etkileri daha sık görülmektedir. Bu nedenle, bu ilaçların birinci basamak tedavi veya ikinci kuşak antihistaminlere yanıt vermeyen hastalarda ek tedavi olarak kullanılması genellikle önerilmemektedir. Ancak, hızlı etki istendiğinde bazı birinci kuşak antihistaminiklerin paranteral formu tercih edilmektedir. Ülkemizde bu amaçla feniramin maleat oldukça sık kullanılmaktadır. Ayrıca yine 1. Kuşak antihistaminiklerin ciddi uyku bozukluğu yaşayan bazı kronik ürtiker hastalarında faydalı olabilecekleri göz ardı edilmemelidir. [41], [42]

Standart dozda ikinci kuşak antihistaminlere yeterli yanıt alınamayan hastalarda, dozun dört katına kadar arttırılması önerilmektedir. [1] Antihistaminik ilaçlar ihtiyaç durumundan bağımsız ara verilmeden günlük sürekli alınmalıdır [43]

2.9.2 Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA)

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), inflamasyonda etkili olan sisteinil lökotrienlerin biyolojik etkilerini engelleyerek antiinflamatuar etki gösterir. Bu mediyatörlerin, özellikle kronik ürtikerin patofizyolojisinde belirgin bir rol oynadığı bilinmektedir. LTRA'lar, düşük yan etki profilleri ve güvenli kullanım özellikleri sayesinde, geçmişte ikinci kuşak antihistaminiklere yanıt vermeyen kronik spontan ürtiker (KSÜ) olgularında tedaviye ek olarak değerlendirilebilmekteydi .[44] ancak son dönemde yapılan çalışmalarda, LTRA'nın KSÜ tedavisinde etkinliği sınırlı olması nedeniyle rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. [2]

2.9.3 Omalizumab

Omalizumab, insan IgE'ye seçici olarak bağlanan rekombinant DNA kökenli, monoklonal bir antikordur. Omalizumab, serbest IgE'ye bağlanarak mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki FcεRI bağlanmasını engeller. Bu bağlanmanın önlenmesi, hücre

yüzeyindeki FcεRI ekspresyonunun zamanla azalmasına neden olur, bu da mast hücrelerinin ve bazofillerin uyarılabilirliğini düşürerek histamin ve diğer mediatörlerin salınımını baskılar. Ayrıca, omalizumab tedavisiyle dolaşımdaki IgE düzeylerinin azalması aynı zamanda otoimmün mekanizmalarla aktive olan hücresel yanıtların da gerilemesini sağlar. Ek olarak, omalizumab bazofillerin aktivasyon eşiklerini yükselterek sistemik inflamatuvar yanıtı da zayıflatır ve böylece hem semptomların şiddeti hem de süresi üzerinde belirgin iyileşme sağlar. Omalizumab'ın etki mekanizması Tablo 4'de özetlenmiştir. İlk olarak 2003 yılında ABD'de orta ve ağır dereceli alerjik astım tedavisi için, ardından 2005 yılında Avrupa Birliği'nde tedaviye dirençli alerjik astım için onaylanmıştır. Kronik Spontan Ürtiker hastalarında kullanımına ise 2014 yılında hem ABD hem de Avrupa Birliği tarafından onay verilmiş ve yapılan faz 3 çalışma, bu hasta grubunda etkili olduğunu göstermiştir.[45] [46] Eylül 2013 itibarıyle, ülkemizde tedaviye dirençli KSÜ için endikasyon onayı alınmıştır. [42] Ancak KİÜ tedavisinde omalizumab kullanım endikasyonu bulunmamaktadır.

Omalizumab, ikinci kuşak H1 antihistaminik tedavisine rağmen semptomları devam eden KSÜ hastaları için onaylanmış ilk ilaçtır.[47] Alerjik hastalıklarda inflamatuvar mediyatörlerin salınımını azaltması, alerjen yanıtlarını değiştirmek için serum IgE seviyelerinde %95'lik bir azalmayı gerektirir. Bu nedenle, alerjik astım tedavisinde omalizumab dozu, serum toplam IgE düzeyine ve vücut ağırlığına göre belirlenir. [48] Ancak KSÜ, klasik bir alerjen kaynaklı hastalık olmadığından, sabit doz uygulanmaktadır. KSÜ semptomlarını iyileştiren mekanizma tam olarak bilinmemektedir.[49] Ancak etkili olduğu düşünülen mekanizmalar şunlardır;

Tablo 4:Omalizumab Etki Mekanizması [50]

IgE seviyelerini düşürür ve IgE reseptörlerini baskılar
Mast hücrelerinin salgısını azaltır
Bazopeniyi tersine çevirir ve bazofil IgE reseptör fonksiyonunu iyileştirir
FcεRI ve IgE'ye karşı olan IgG otoantikorlarının aktivitesini azaltır.
Bir otoantijene karşı IgE otoantikorlarının aktivitesini azaltır.
Koagülasyon kaskadının hastalık üzerine etkisini azaltır

***Ig E:** İmmunglobulin E **FcεRI:** Yüksek afiniteli Ig E reseptörü, **Ig G**: İmmunglobulin G

Antihistaminik tedavisine yanıt vermeyen otoimmün ve otoimmün olmayan KSÜ/AÖ hastalarında omalizumabın etkinliği, çeşitli olgu sunumları, vaka serileri ve çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 ila 75 yaş aralığında KSÜ tanısı almış 323 hastada omalizumabın 150 mg ve 300 mg dozlarında subkutan uygulanmasının etkinlik ve güvenilirliği incelenmiştir. 12 hafta boyunca, 4 haftalık aralıklarla yapılan doz uygulamalarında, 300 mg dozunun en güçlü etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.[51], [52]

Omalizumab, yavaş emilim göstererek subkutan uygulamadan yaklaşık 7-8 gün sonra en yüksek serum seviyesine ulaşır. Ortalama biyoyararlanımı ise %62 olarak belirlenmiştir. Karaciğerde metabolizasyonu gerçekleşir. Omalizumab'ın yarılanma ömrü ortalama 24 gün olup, gebelik kategorisi B olarak sınıflandırılmaktadır[53], [54] En yaygın yan etkileri arasında enjeksiyon bölgesinde alerjik reaksiyon, baş ağrısı, ateş ve karın ağrısı yer alır. Bu reaksiyonların büyük kısmı hafif seyretmekte olup, hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmektedir. Anafilaksi, tedaviyle ilişkili en ciddi yan etkidir; uygulama sonrasında birkaç dakika ila birkaç saat içinde ortaya çıkabilir ve solunum sıkıntısı, hipotansiyon, bilinç değişikliği, ürtiker gibi belirtilerle seyredebilir. Bu nedenle enjeksiyon sonrası hastaların belirli bir süre sağlık personeli gözetiminde tutulması önerilir. Bir diğer potansiyel ciddi etki, malignite gelişim riskidir; uzun dönem klinik gözlemlerde bazı hastalarda solid tümörler ve hematolojik maligniteler geliştiği bildirilmiş, ancak doğrudan nedensel ilişki kurulamamıştır. Ek olarak, IgE düzeylerinin farmakolojik olarak düşürülmesi, özellikle helmint enfeksiyonlarının yaygın olduğu bölgelerde paraziter enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir.[45], [55]

2.9.4 Siklosporin

Siklosporin, T hücre aktivasyonunu baskılayan bir kalsinörin inhibitörüdür. H1-antihistaminiklere yanıt vermeyen ürtiker vakalarında üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilmektedir. Etki mekanizmasında T hücre aracılı süreçlerin rol oynadığı düşünülmekle beraber, bazofil ve mast hücre degranülasyonunu inhibe ettiği de bilinmektedir. Yetişkinlerde ortalama tedavi dozu 200 mg/gün (3-3,5 mg/kg/gün) olup, tedavi süresi genellikle 3-6 ay olarak belirlenmiştir. Birkaç ay içinde doz ayda bir 50 mg azaltılarak 100 mg/gün seviyesine düşürülmekte, ardından ayda 25 mg azaltılmaktadır. Karaciğer ve böbrek hasarı, hipertansiyon, hirsutismus ve jinjival hiperplaziye yol açabilir. Bu süreçte kan basıncı, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. [56]

2.9.5 Kortikosteroidler

Antihistaminik tedavisine yanıt vermeyen KÜ hastalarında oral kortikosteroidlerin etkinliği geniş bir şekilde kabul edilmektedir. Ancak, şaşırtıcı bir şekilde, kontrollü çalışmalar yeterince bulunmamaktadır. Şu ana kadar yapılan en büyük retrospektif çalışmada, yaklaşık 0,3-0,5 mg/kg dozunda prednizon, hastalığın remisyonunu sağlamış ve sonrasında antihistaminik tedavisiyle kontrol altına alınmıştır; bu durum vakaların yaklaşık %50' sinde gözlemlenmiştir. Geriye kalan hastaların çoğu da iyi yanıt vermiş, ancak dozlar azaltıldığında ya da kortikosteroid tedavisi sonlandırıldığında nüksler yaşanmıştır. Geçici yanıt veren hastaların yaklaşık üçte birinde ise ikinci bir prednizon tedavi süreci, hastalığın kalıcı remisyonunu sağlamıştır. Uzun süreli tedaviyle ilişkili potansiyel olarak ciddi yan etkiler (diyabet, hipertansiyon, osteoporoz ve gastrointestinal kanama) göz önüne alındığında, oral kortikosteroidler kısa süreli ve en düşük etkili dozda kullanılmalıdır.[57]

Sistemik steroidler, hem AÜ hem de KÜ vakalarında kısa süre içinde semptom kontrolü sağlamakla birlikte, bu kullanımın bilimsel kanıt değeri düşüktür. Sistemik steroidlerin, akut alevlenme dönemlerinde maksimum 10 gün süreyle kullanılması önerilmektedir.[1]

2.9.6 Diğer ilaçlar

Kolşisin, kronik ürtiker tedavisinde sınırlı bir etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar; kısıtlı sayıda, bazı hastalarda kolşisin kullanımıyla iyileşme gözlemlenmiştir. Etki mekanizmaları arasında, lökotrien üretiminin baskılanması ve lökositlerin yapışma ve hareketliliğinin azalması yer alır. Kolşisine, 0,6 mg/gün haftalık doz titrasyonu ile başlanır ve ardından kullanım dozu 1,2 mg/gün şeklinde ayarlanabilir, uygun doz ayarında güvenli bir tedavi seçeneği sunmakta, düşük maliyetli ve hızlı etki gösterme avantajlarına sahiptir. Ancak, tedaviye dirençli KÜ hastalarında etkinliğini kesin olarak kanıtlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. [58]

Dapson antiinflamatuar ve immünomodülatör etkileri nedeniyle birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Çeşitli KÜ ve AÖ türlerinde, özellikle de KSÜ'de, günlük 25-50 mg dozlarında etkili bulunmuştur. Randomize bir çalışmada, desloratadin tedavisine dapson eklenmesi, ürtiker aktivite skorlarını tek başına desloratadin tedavisine göre azaltmamış, ancak tam remisyon oranlarında anlamlı bir artışla ilişkilendirilmiştir. Genel olarak iyi tolere edilse de, dapson dozla ilişkili anemi, nadiren periferik nöropati, deri döküntüsü, gastrointestinal şikayetler, hepatotoksisite, methemoglobinemi gibi durumlara yol açabilir. Ayrıca, Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz (G6PDH) eksikliği olan bireylerde şiddetli hemoliz oluşturabilir. Bu nedenle, dapson tedavisine başlanmadan önce tüm hastaların G6PDH fenotipi kontrol edilmeli ve tedavi süresince hasta dikkatle izlenmelidir. [59]

Trisiklik antidepresan grubundan bir ilaç olan Doksepin, güçlü bir H1 ve H2 reseptör antagonisti olup, KÜ tedavisinde etkili olabilir. Çift kör, kontrollü çalışmalar, doksepinin kaşıntı ve ürtiker lezyonlarını gidermede difenhidramine kıyasla daha başarılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, histamin ve kodeinin neden olduğu deri reaksiyonlarını azaltmada plaseboya üstün bulunmuştur. Yan etkileri arasında kabızlık, ağız kuruluğu ve sedasyon yer alsa da, tedaviye dirençli KÜ'de faydalı bir seçenek olabilir. [60]

Hidroksiklorokin, başlangıçta sıtma tedavisi için geliştirilmiş ancak günümüzde antiinflamatuar etkileri nedeniyle kullanılan bir ilaçtır. KÜ üzerindeki olası mekanizmaları T lenfosit aktivasyonunu baskılaması ve antijen işlenmesini bozması olarak öne sürülmektedir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, hidroksiklorokin alan hastaların yaşam kalitesinde iyileşme gözlemlenmiş ancak ürtikeri doğrudan azaltma etkisi net olarak gösterilememiştir. İlacın etkisinin haftalar veya aylar içinde ortaya çıkması nedeniyle uzun süreli kullanım gerekebilir. Düşük

dozlarda kullanımında rutin göz muayenesi gerekmese de uzun süreli kullanım için dikkatli olunmalıdır. Düşük maliyeti ve güvenilirliği nedeniyle hidroksiklorokin, KÜ tedavisinde ikinci basamak bir seçenek olarak değerlendirilebilir.[36]

2.10 KLİNİK İZLEMDE KULLANILAN ÖLÇÜTLER

Kronik ürtikerde hastalık şiddetini belirleme bazı skorlamalar kullanır ve Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) en sık kullanılan skorlama sistemidir. Hasta kontrollerinde hastalık şiddetini belirlemek ve önceki kontrollerle kıyaslamak için son 7 günü içeren ÜAS-7 skoru kullanılması önerilmektedir. ÜAS' da kabarıklık sayısı ve günlük aktiviteyi etkileyen kaşıntı olması değerlendirilir. Kabarıklık yok ise:0, Hafif ise:1; Orta ise:2; Şiddetli ise:3 puan verilir. Kaşıntı yok ise:0,Hafif ise:1, Orta ise:2; Şiddetli ise:3 puan verilir. Günlük en yüksek skor 6' dır ve ÜAS-7'de 7 gün boyunca skor hesaplanarak toplanır. ÜAS 7 skoru 6 ve altında çıkarsa iyi kontrollü ürtiker olarak kabul edilir. 7-15 arası bir skor hafif, 16-27 arası bir skor orta ve 28-42 arası bir skor şiddetli olarak değerlendirilir. Ürtiker tedavisinde amaç ÜAS 7 skorunu devamlı olarak 0 da olmasını sağlamaktır. Ürtiker aktivite skoru Tablo-5'de gösterilmiştir [61], [62]

Tablo 5: Ürtiker Aktivite Skoru [2]

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

ÜAS7: x

Hastalık şiddetini belirlemede kullanılan diğer bir skorlama sistemi ise Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) dir. Bu skorlama sistemi geliştirilirken hasta uyumunu artırmak ve pratiklik amaçlanmıştır. Hastaya 4 soru yöneltilir ve hastanın cevabına göre her bir soru puanlanır. 16 puan tam bir hastalık kontrolünü, ≤12 puan ise kontrolsüz hastalığı gösterir. ÜKT Tablo-6'da gösterilmiştir.[63]

Tablo 6: Ürtiker Kontrol Testi [1]

1.Son dört hafta içinde ürtikerin fiziksel semptomlarından (kaşıntı, kabarıklık [şişlik] ve/veya şişlik) ne kadar etkilendiniz?
□ Çok fazla 0 □ Fazla 1 □ Biraz 2 □ Az 3 □ Hiç 4
2.Son dört hafta içinde ürtiker yaşam kalitenizi ne kadar etkiledi?
□ Çok fazla 0 □ Fazla 1 □ Biraz 2 □ Az 3 □ Hiç 4
3.Son dört hafta içinde ürtiker tedaviniz, semptomlarınızı kontrol altına almak için ne sıklıkla yetersiz kaldı?
□ Çok sık 0 □ Sık 1 □ Bazen 2 □ Nadiren 3 □ Hiç 4
4.Genel olarak, son dört hafta içinde ürtikerinizi ne kadar iyi kontrol altında tuttunuz?
□ Hiç 0 □ Az 1 □ Biraz 2 □ İyi 3 □ Çok iyi 4

16 puan, tam hastalık kontrolünü gösterir. 12'nin altındaki bir puan, kötü kontrol edilen kronik ürtikeri gösterir, 12-15 puan iyi kontrol altında olan hastaları tanımlar. Skorda 3 puanlık bir iyileşme tedaviye minimal bir yanıtı, 6 puan veya daha fazla bir iyileşme ise belirgin bir yanıtı gösterir.

Bizim de bu çalışmamızda, iki farklı tedavi sonlandırma yönteminin uygulandığı hasta gruplarında nüks oranları karşılaştırılacak ve hangi yöntemin daha güvenli ve etkili olduğuna ilişkin bir değerlendirme yapılacaktır. Ayrıca, hastaların demografik verileri, başlangıç laboratuvar bulguları, başlangıç hastalık şiddeti gibi çeşitli değişkenler analiz edilerek, nüks gelişimini öngörebilecek potansiyel belirteçlerin tanımlanması amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel, non-randomize bir retrospektif çalışmadır.

3.2 HASTALAR ve VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya 2022 Ocak – 2024 Aralık tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Alerji ve İmmünoloji kliniğinde olan KSÜ tanısı ile takip edilmekte olan Omalizumab tedavisi almış remisyon sağlandıktan sonra tedavinin direkt kesildiği, ya da tedavi aralıklarının açılarak kesildiği hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma etik kurallar çerçevesinde yapılmış olup Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi 7 Ocak 2025 tarihli 2024-320 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Etik Kurul ve EPK onayı ekte sunulmuştur.

Çalışmaya Omalizumab alan hastaların tümü taranarak başlanmıştır. Kliniğimizde ürtiker tedavisinin yanı sıra astım tedavisi amaçlı da birçok hastada omalizumab tedavisi uygulanmaktadır. Bu hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünün dosyaları retrospektif olarak detaylı bir şekilde incelenmiştir. Hasta dosyalarından; hastanın yaşı, cinsiyeti, ürtiker tanı yaşı, Omalizumab tedavisi alıp almadığı, tedavinin kesilip kesilmediği, hastalık nüksünün gerçekleşip gerçekleşmediği, omalizumab tedavisinin ne kadar uygulandığı, hastaların ek hastalık durumu, ek ilaç kullanımı durumu, ürtikere AÖ eşlik edip etmediği, başlangıçta steroid ihtiyacı olup olmadığını içeren demografik verileri alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen ya da dışlanan hastaların özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üstü olmak,
- Kronik Dirençli Ürtiker nedenli takip altında olmak,
- En az 3 doz Omalizumab tedavisi almış olmak
- Omalizumab tedavisi ile remisyon sağlanmış olması,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

3.2.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- <18 yaşında olmak
- Kronik dirençli ürtiker dışında başka tanı ile omalizumab alıyor olmak
- Çalışmaya katılmak istememek

3.3 ÖLÇEKLER

Hastalık şiddeti, tedaviye yanıt ve remisyon kontrolü amacıyla Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016 rehberine göre ÜAS7 skoru kullanıldı.[2] Hastaların ÜAS7 skoru 0.Ay (başlangıç) 3.ay ve 6. ay olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıtta ÜAS7 skorundaki gerileme kontrol edildi. Ayrıca omalizumab kesildikten en az 3 ay sonra ürtiker ile başvurup UAS7 ≥7 olan hastalar nüks hastaları olarak değerlendirildi. Omalizumab kesildikten sonraki 12 ay içerisinde UAS7 :0 olan hastalar da omalizumab kesilmesi sonrasında nüks etmeyen hastalar olarak tanımlandı. omalizumab tedavisi başlangıcındaki ÜAS7 Skoru, tedavinin 3.ayındaki ÜAS7, tedavinin 6.ayındaki ÜAS7 ve tedavi bitimindeki ÜAS7 taranmıştır. Ayrıca nüks olan hastalarda omalizumab kesildikten ne kadar süre nüks olduğu bilgisine de hasta dosyasından ulaşıldı.

Omalizumab standart tedavi protokolü KSÜ hastaları için 4 haftada 300mg şeklindedir [5] Merkezimiz takipli KÜ hastalarında tedavi yanıtı alındıktan sonra (ÜAS7 skorunun ≤6 yani iyi kontrollü olması) 2 farklı yaklaşım izlenmektedir. Biz çalışmamızda direkt kesilen grubu Omalizumab tedavisine ilk seferinde 8 hafta veya daha fazla ara verilenler olarak; Ara açılan grubu ise tedavi aralıklarının 4 haftadan başlayarak 8 haftadan kısa olacak şekilde uzatılanlar olarak belirledik. Ara açılmaya başlanan grupta ÜAS skorunun artmasıyla birlikte standart tedavi periyoduna geri dönülmesini de Nüks olarak kabul ettik.

3.4 KULLANILAN LABORATUVAR PARAMETERLERİ

Çalışmaya dahil ettiğimiz ürtiker hastalarımızda, klinik takipte rutin kontrol ettiğimiz; Beyaz küre sayısı (WBC), Nötrofil sayısı (NEU), Lenfosit sayısı (LYM), Bazofil sayısı (BAS), Eozinofil Sayısı (EOS), Nötrofil/Lenfosit sayısı oranı (NEU/LYM), CRP, Total IG E, Anti TPO, Sedimentasyon (ESR), Anti nükleer antikor (ANA) değerleri retrospektif olarak dosyalarından incelenmiştir.

Nötrofil-Lenfosit oranı, inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserin varlığı ile şiddetinin öngörülmesinde kullanılmaktadır [64] Nötrofil ve trombosit sayılarının lenfosit sayısına göre artışı, özellikle akut inflamasyonun göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Akut inflamasyondaki inflamatuvar süreçlerin nötrofil üretimini uyarırken, lenfositlerde apoptoz oranını artırarak bu oranın yükselmesine neden olduğu öne sürülmektedir [65] Nötrofil-Lenfosit oranı ile ürtiker, atopik dermatit, psoriasis vulgaris, lupus eritematozus, vitiligo, rozasea, eritema nodozum ve dermatomiyozit gibi çeşitli inflamatuvar dermatolojik hastalıklar arasında ilişkiler bildirilmiştir [66] Biz de bu oranı çalışmamıza dahil ederek karşılaştırma yaptığımız gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark değerlendirmesi yaptık.

3.5 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışmaya ait verilerin analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY) programı kullanılarak gerçekleştirilecektir. Sürekli

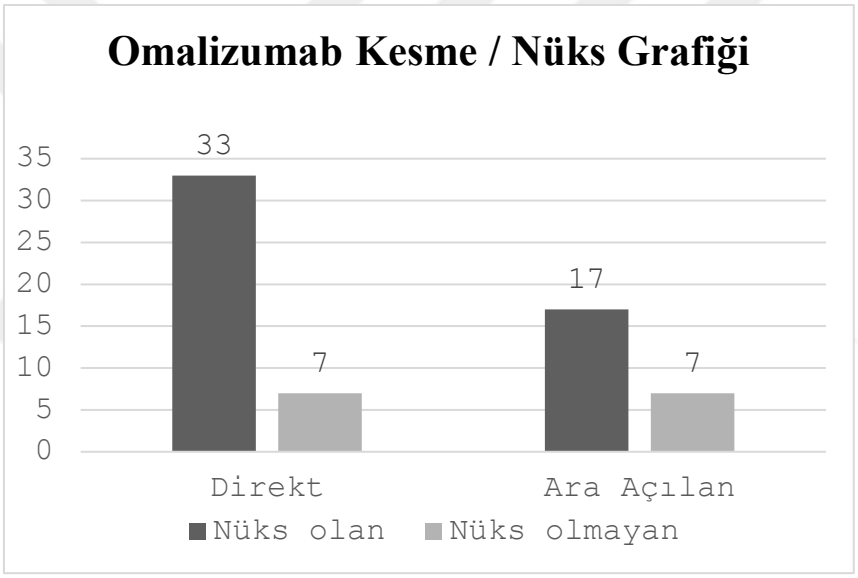
değişkenlerin dağılım özelliklerini belirlemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım analizi yapılacaktır. Nicel veriler ortalama ± standart sapma ile birlikte minimum ve maksimum değerler olarak; nitel veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde raporlanacaktır. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında; kategorik değişkenler için Ki-kare testi, normal dağılım gösteren sayısal veriler için Bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için ise Mann–Whitney U testi kullanılacaktır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılacak korelasyon ve regresyon analizlerinde, verilerin dağılım özelliklerine göre Pearson veya Spearman korelasyon katsayısı kullanılacaktır. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir. Çalışmanın örneklem büyüklüğü, %5 alfa hatası ve %80 istatistiksel güç ile yapılan power analizi sonucunda en az 50 hastanın dahil edilmesi gerektiği belirlenmiştir.

4.BULGULAR

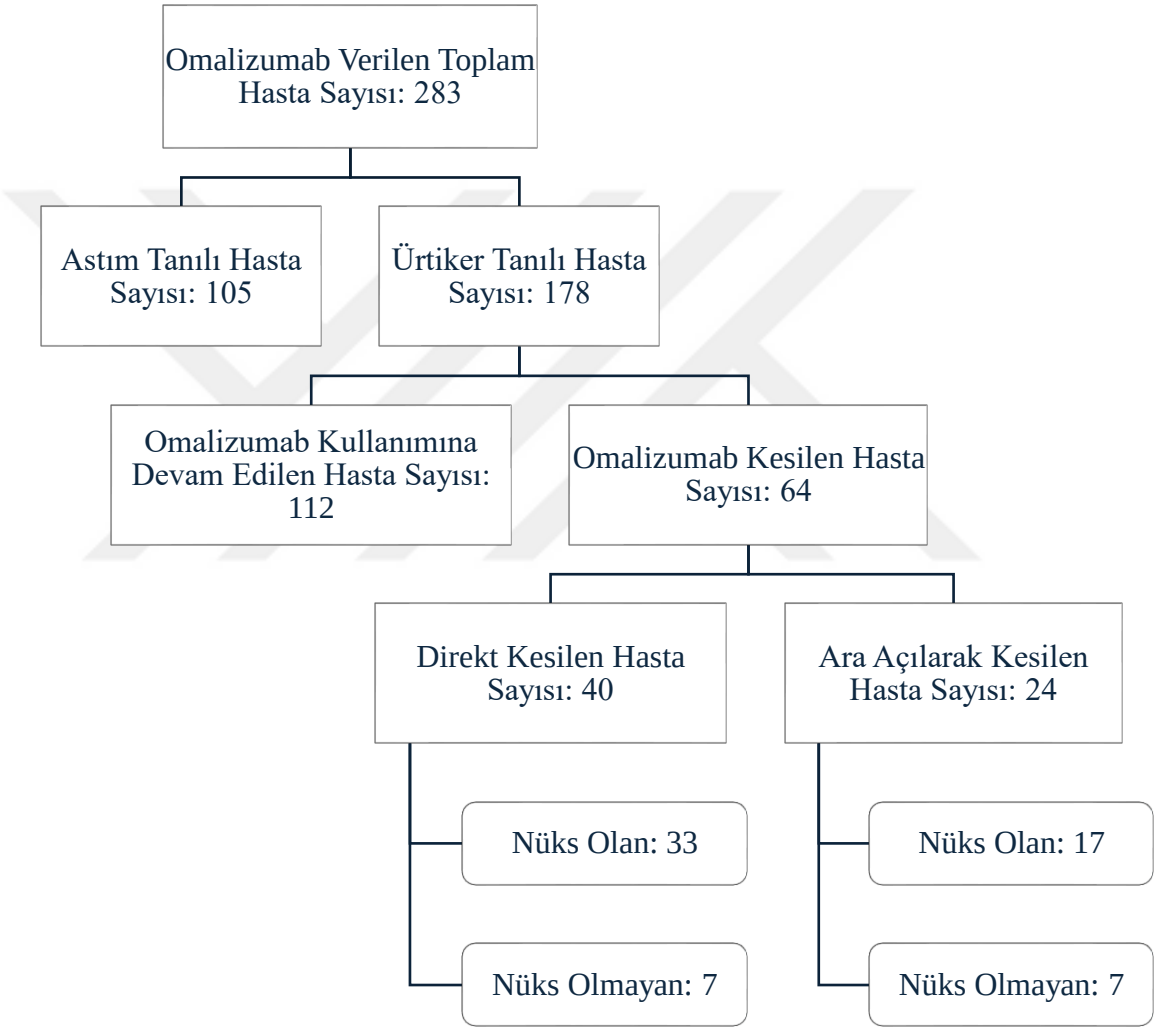
4.1 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN TÜM HASTALARIN DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR VERİLERİ

Çalışmamızda Omalizumab verilen toplam 283 hasta tarandı. Bu hastaların 105'i astım tanılı, 178'i ise ürtiker tanılıydı. Ürtiker tanılı 178 hastadan 112'sinin Omalizumab kullanımına devam ettiği tespit edildi. Omalizumab kesilen hasta sayısı ise 64 olarak belirlendi ve omalizumab kesilen bu 64 hasta grubu çalışmamıza dahil edilmiştir. Omalizumab hastaların 40'ında direkt kesilmiş olup, bunların 33'ünde nüks görülmüş, 7'sinde ise nüks olmamıştır. Diğer 24 hastada ise aralık açılarak kesilmiş olup, bunların 17'sinde nüks görülmüş, 7'sinde ise nüks olmamıştır. Bu veriler aşağıda Şekil 2' de ve Grafik-1'de özetlenmiştir.

Grafik 1: Omalizumab Kesme / Nüks Grafiği



Şekil 2: Omalizumab uygulanan hastaların dağılımı



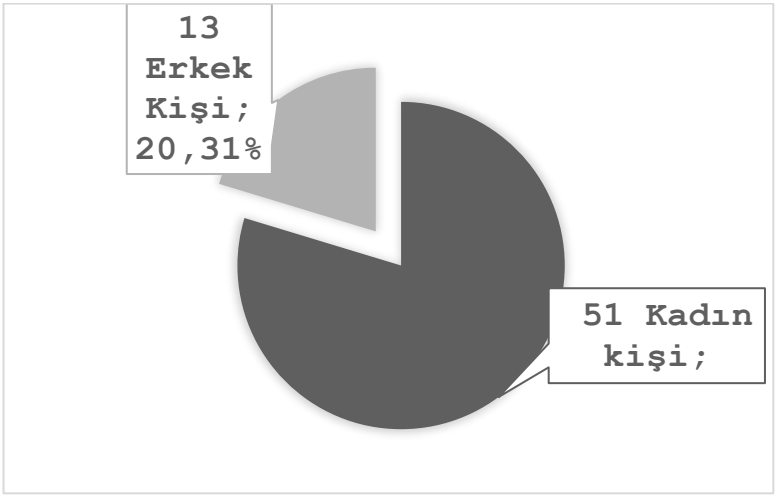
4.1.1 Demografik veri bulguları

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 64 hastanın yaş ortalaması 44,31 ± 11,46 yıl olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların çoğunluğunu (n=51, %79,7) kadınlar oluşturmaktayken, 13 kişi (%20,3) ise erkek hastaydı. Grafik 2' de hastaların cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Ürtiker tanı yaşı ortalama 40,42 ± 12,57 yıl olarak hesaplanmış olup, ürtiker süresi medyan 2 yıl (IQR 1-5) olarak tespit edilmiştir. Omalizumab kullanım süresi ise medyan 6 (IQR 6-12) ay olarak hesaplanmıştır.

Anjiyoödem eşlik etme oranı incelendiğinde, 20 hastada (%31,3) anjiyoödeme rastlanmıştır. Başlangıç steroid ihtiyacı olan hastaların oranı %48,4 (n=31) olarak belirlenmiştir. Ürtiker aktivite skoru (ÜAS 7) başlangıç değerleri incelendiğinde, hastaların ortalama ÜAS 7 değeri 36,35 ± 5,2 olarak hesaplanmıştır. Tüm hastaların ürtiker şiddeti %100 (n=64) şiddetli düzeyde olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların eşlik eden hastalıkları detaylandırıldığında, 24 hastada (%37,5) eşlik eden bir KSÜ dışı ek hastalık tespit edilmiştir. 3 hastada hipertansiyon (%4,7), 2 hastada (%3,1) hipotiroidi, 5 hastada (%7,8) astım, 3 hastada (%4,7) herhangi bir romatolojik hastalık, 2 hastada (%3,1) malignite öyküsü görülmüştür. Çalışmada hastaların %29,7'sinde (n=19) ek ilaç kullanımı tespit edilmiştir. Antihistaminik tedavi açısından değerlendirildiğinde, başlangıç antihistaminik dozu olarak tüm hastalara (n=64, %100) yüksek doz (4x1) antihistaminik verildiği görülmüştür. Hastaların demografik verileri Tablo-7 de özetlenmiştir.

Grafik 2: Hastaların Cinsiyet Dağılımları



Tablo 7: Hastaların omalizumab öncesi demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Hasta Sayısı (n=64)
Yaş (yıl, ortalama ± SD)	44,31±11,46
Cinsiyet Kadın (n,%) Erkek (n,%)	 51 (79,7%) 13 (20,3%)
Ürtiker tanı yaşı (yıl, ortalama ± SD)	40,42±12,57
Ürtiker süresi [yıl, ortanca (IQR 25-75)]	2 (1-5)
Omalizumab kullanım süresi [ay, ortanca (IQR 25-75)]	6 (6-12)
Eşlik eden hastalık (n,%) Hipertansiyon (n,%) Hipotiroidi (n,%) Astım (n,%) Romatolojik hastalık (n,%) Malignite öyküsü (n,%) DM ve HT (n,%) Alerjik rinit (n,%) Kardiyak hastalık (n,%) DM, HT, Hipotiroidi (n,%) Psikiyatrik hastalık (n,%) DM, Romatolojik hastalık ve Hipotiroidi birlikteliği (n,%)	24 (37,5%) 3 (4,7%) 2 (3,1%) 5 (7,8%) 3 (4,7%) 2 (3,1%) 2 (3,1%) 3 (4,7%) 1 (1,6%) 1 (1,6%) 1 (1,6%) 1 (1,6%)
Ek ilaç kullanımı (n,%)	19 (29,7%)
Başlangıç antihistaminik dozu Yüksek doz 4x1 (n,%)	 64 (%100)
Anjiyoödem eşlik etmesi (n,%)	20 (31,3%)
Başlangıçta steroid ihtiyacı olması (n,%)	31 (48,4%)
Başlangıç ÜAS 7 (ortalama ± SD)	36,35 ± 5,2
Başlangıç ÜAS 7 kategorisi Şiddetli (n,%)	 64 (%100)

DM: Diyabetes Mellitus **HT**: Hipertansiyon **IQR:** Çeyrekler Açıklığı **n:** Hasta Sayısı **SD**: Standart Sapma (Standart Deviation) **ÜAS-7**: 7 Günlük Ürtiker Aktivite Skoru; (Interquartile range);

4.1.2 Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde, omalizumab başlamadan önce WBC ortalama 8161,77 ±2297,55 mm³ idi. NEU:4981,45±2082,54 mm³, LYM: 2266,94 mm³ ±660,89 olarak ölçülmüştür. Anti-TPO, 16 kişide (%25,8) pozitifken, ANA 2 kişide (%3,2) pozitifti. Hastaların laboratuvar verileri Tablo-8' de özetlenmiştir.

Tablo 8: Hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar Değerleri	Değer
Beyaz Küre Sayısı (mm3, ortalama ± SD)	8161,77±2297,55
Nötrofil (mm3, ortalama ± SD)	4981,45±2082,54
Lenfosit (mm3, ortalama ± SD)	2266,94±660,89
Neu/Lym [ortanca (IQR 25-75)]	2,11 (1.61-2.62)
Bazofil [mm3, ortanca (IQR 25-75)]	20 (10-30)
Eozinofil [mm3, ortanca (IQR 25-75)]	135 (87,5-237,5)
Crp [mg/L, ortanca (IQR 25-75)]	4 (2-7,5)
Total IgE [IU/ml, ortanca (IQR 25-75)]	278,50 (109,25-481,50)
Anti-TPO	
Pozitif (n,%)	16 (25,8%)
Negatif (n,%)	46 (74,2%)
ANA	
Pozitif (n,%)	2 (3,2%)
Negatif (n,%)	60 (96,8%)

ANA: Anti-Nükleer Antikor **Anti TPO:** anti tiroid peroksidaz; **Crp:** C-Reaktif Protein **IgE:** İmmunglobulin E **IQR:** Çeyrekler Açıklığı (Interquartile range); **n:** Hasta Sayısı **Neu/Lym:** Nötrofil/Lenfosit oranı **SD**: Standart Sapma (Standart Deviation)

4.2 NÜKS GELIŞEN VE GELİŞMEYEN HASTALARIN DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KIYASLANMASI

Omalizumab kesildikten sonra toplamda 50 hastada nüks gelişirken 14 hastada nüks görülmedi. Nüks gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında demografik veriler açısından farklılık saptanmazken; omalizumab tedavisi öncesinde bakılan WBC sayısı omalizumab kesildikten sonra nüks saptanan hastalarda nüks olmayanlara göre daha yüksek saptandı (8514,17 ± 2231,64 mm^3 vs 6953,57 ± 2175,66 mm^3, p=0,024). Benzer şekilde neu sayısı da nüks saptanan hastalarda nüks olmayanlara göre daha yüksekti (5267,29 ± 1986,55 mm^3 ve 4001,43 ± 2178,69, p=0,044). Diğer laboratuvar parametreleri her iki grupta da benzer şekilde saptanmıştır. Ürtiker süresi (p=0,074), bazofil (p=0,649), eozinofil (p=0,123), CRP (p=0,514), total IgE (p=0,539) ve sedimentasyon (p=0,120) değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, Neu/Lym oranı açısından nüks gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,039).

Cinsiyet, ek hastalık varlığı, ek ilaç kullanımı, anjiyoödem varlığı, başlangıçta steroid ihtiyacı, Anti-TPO ve ANA pozitifliği gibi faktörlerin nüks durumu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Elde edilen p değerleri incelendiğinde, hiçbir değişken için $p<0.05$ sınırının altında bir değer bulunmamaktadır, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Özellikle cinsiyet bazında, kadınlarda nüks oranının erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiş olsa da (79.2% vs. 20.8%), bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.717). Benzer şekilde, ek hastalık varlığı (p=0.168), ek ilaç

kullanımı (p=0,202), anjiyoödem varlığı (p=1), başlangıçta steroid ihtiyacı (p=0,176), Anti-TPO pozitifliği (p=0,322) ve ANA pozitifliği (p=0,403) açısından da anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Hastalığın nasıl kesildiğine göre değerlendirildiğinde, direkt kesilen vakalarda nüks oranının (%66,7) araları açılarak kesilenlere göre (%33,3) daha yüksek olduğu gözlenmiştir, ancak bu fark da istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır (p=0,256). Sonuç olarak, Ki-Kare testi ile yapılan bu analizlerde, incelenen değişkenler ile nüks gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Nüks eden ve etmeyen hastaların demografik ve laboratuvar karşılaştırma analizleri Tablo 9' da gösterilmiştir

Tablo 9: Omalizumab kesildikten sonra nüks gelişen ve nüks gelişmeyen hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Özellikler		Nüks Durumu		p
		Var (n=48)	Yok (n=14)	
Yaş (yıl, ortalama ± SD)		44,52 ± 10,85	40,15 ± 13,80	0,915
Ürtiker tanı süresi (yıl, ortalama ± SD)		40,15 ± 12,16	42,07 ± 14,04	0,616
Omalizumab kullanım süresi (ay, ortalama ± SD)		10,38 ± 8,06	9,71 ± 5,25	0,775
WBC (mm^3, ortalama ± SD)		8514,17 ± 2231,64	6953,57 ± 2175,66	***0,024***
Nötrofil (mm^3, ortalama ± SD)		5267,29 ± 1986,55	4001,43 ± 2178,69	***0,044***
Lenfosit (mm^3, ortalama ± SD)		2286,67 ± 657,32	2199,29 ± 693,59	0,667
Başlangıç ÜAS7 skoru (ortalama ± SD)		36,46 ± 5,39	36,00 ± 4,64	0,774
Ürtiker süresi [yıl, ortanca (IQR 25-75)]		2,00 (1-5,75)	2,00 (1-2)	0,074
Bazofil [mm^3, ortanca (IQR 25-75)]		20,00 (10-30)	20,00 (10-37,5)	0,649
Eozinofil [mm^3, ortanca (IQR 25-75)]		170,00 (90-285)	120,00 (75-202,5)	0,123
Neu/Lym Oranı		2,16 (1,67-2,79)	1,61 (0,99-2,25)	***0,039***
CRP [mg/dL, ortanca (IQR 25-75)]		4,00 (2-13)	4,00 (1,75-5,5)	0,514
Total IgE [IU/mL, ortanca (IQR 25-75)]		290,00 (118-484)	182,5 (92-513)	0,539
Sedimentasyon [mm/h, ortanca (IQR 25-75)]		33,42 (11,25-19,00)	12,00 (8-17,25)	0,120
Cinsiyet	Erkek (n,%)	10 (20.8%)	2 (14.3%)	0,717
	Kadın (n,%)	38 (79.2%)	12 (85.7%)	
Ek hastalık Varlığı	Var (n,%)	20 (41.7%)	3 (21.4%)	0,168
	Yok (n,%)	28 (58.3%)	11 (78.6%)	
Ek ilaç kullanımı	Var (n,%)	16 (33.3%)	2 (14.3%)	0,202
	Yok (n,%)	32 (66.7%)	12 (85.7%)	
Anjiyoödem varlığı	Var (n,%)	16 (33.3%)	4 (28.6%)	1
	Yok (n,%)	32 (66.7%)	10 (71.4%)	
Başlangıçta steroid ihtiyacı	Var (n,%)	21 (43.8%)	9 (64.3%)	0,176
	Yok (n,%)	27 (56.3%)	5 (35.7%)	
Anti-TPO	Pozitif (n,%)	14 (29.2%)	2 (14.3%)	0,322
	Negatif (n,%)	34 (70.8%)	12 (85.7%)	
ANA	Pozitif (n,%)	1 (2.1%)	1 (7.1%)	0,403
	Negatif (n,%)	47 (97.9%)	13 (92.9%)	
Nasıl kesildi	Direkt (n,%)	32 (66.7%)	7 (50.0%)	0,256
	Aralık açılarak (n,%)	16 (33.3%)	7 (50.0%)	

ANA: Antinükleer antikor **Anti-TPO:** Tiroid peroksidaz otoantikoru **CRP:** C-Reaktif Protein, **Eozinofil:** Eozinofil hücre sayısı, **IgE (Total IgE):** İmmünoglobulin E, **Neu/Lym Oranı:** Nötrofil/Lenfosit Oranı, **p:** İstatistiksel anlamlılık değeri, **SD:** Standart Sapma **n:** Hasta sayısı **ÜAS7:** Ürtiker Aktivite Skoru, **WBC:** Beyaz küre (lökosit) sayısı

4.3 OMALİZUMAB DİREKT veya ARALIKLARI AÇILARAK KESİLEN HASTALARIN DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KIYASLANMASI

Omalizumab tedavisi 39 hastada direkt kesilmişken 23 hastada aralıkları açılarak kesilmiştir. 2 hastada veri eksikliği nedeniyle istatistiksel analize alınmamıştır. Cinsiyet, ek hastalık varlığı, ek ilaç kullanımı, anjiyoödem varlığı, başlangıçta steroid ihtiyacı, Anti-TPO, ANA pozitifliği ve nüks gelişimi değişkenleri iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Her iki grupta cinsiyetin kesilme yöntemi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı belirlenmiştir ($p = 1,000$). Ek hastalık varlığı ($p = 0,772$), ek ilaç kullanımı ($p = 0,331$) ve anjiyoödem varlığı ($p = 0,744$) açısından da doğrudan ve aşamalı kesim grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Başlangıçta steroid ihtiyacı olan hastaların doğrudan kesilme oranı daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır ($p = 0,131$). Ayrıca, Anti-TPO ($p = 0,215$) ve ANA ($p = 0,526$) pozitifliği açısından da kesilme yöntemi ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Nüks gelişimi açısından değerlendirildiğinde, doğrudan kesilen grupta nüks oranı daha yüksek bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p = 0,256$). Her iki grupta, demografik veriler ve laboratuar verileri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır veriler aşağıdaki Tablo-10' da gösterilmiştir.

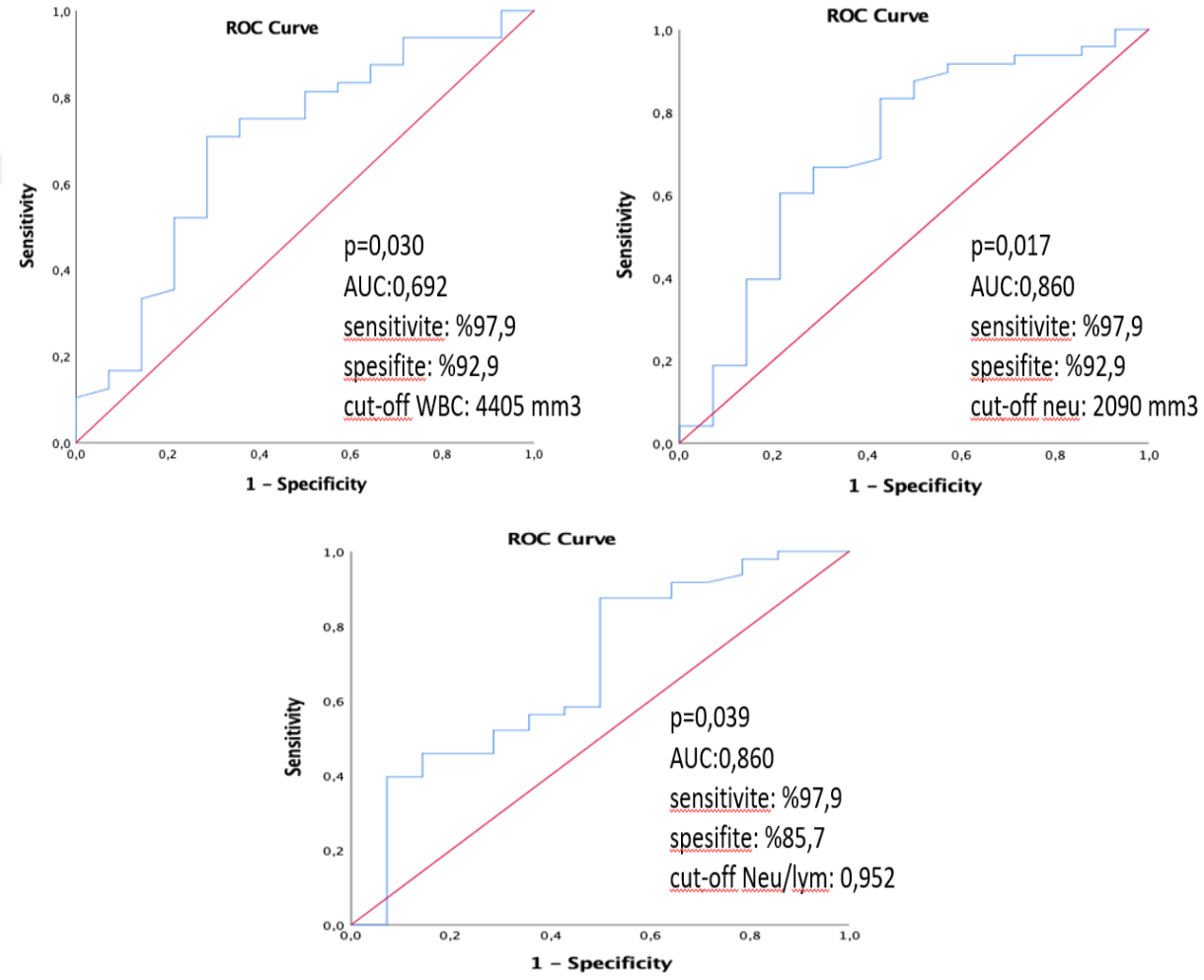
Tablo 10: Omalizumab tedavisi direkt ya da aralıkları açılarak kesilen hastaların demografik ve laboratuvar verileri

Parametre		Kesilme Şekli		p
		Direkt (n=39)	Aralık Açılarak (n=23)	
Yaş (yıl, ortalama ± SD)		44,33 ± 11,416	44,61 ± 11,793	0,928
Ürtiker tanı yaşı (yıl, ortalama ± SD)		40,26 ± 12,273	41,13 ± 13,175	0,793
Omalizumab kullanım süresi (ay)		10,18 ± 7,843	10,30 ± 7,144	0,950
WBC (mm^3, ortalama ± SD)		8419,23 ± 2387,180	7725,22 ± 2115,828	0,254
Nötrofil (mm^3, ortalama ± SD)		5273,85 ± 2173,254	4485,65 ± 1859,777	0,152
Lenfosit (mm^3, ortalama ± SD)		2225,90 ± 683,377	2336,52 ± 629,600	0,529
Başlangıç ÜAS7 Skoru		36,44 ± 5,124	36,22 ± 5,444	0,875
Ürtiker süresi [yıl, ortanca (IQR 25-75)]		2,00 (2-5)	2,00 (1-5)	0,230
Bazofil [mm^3, ortanca (IQR 25-75)]		20,00 (10-30)	20,00 (10-40)	0,326
Eozinofil [mm^3, ortanca (IQR 25-75)]		160,00 (80-290)	130,00 (90-210)	0,358
Neu/Lym Oranı		2,21 (1,64-2,70)	1,94 (1,20-2,45)	0,139
CRP [mg/dL, ortanca (IQR 25-75)]		4,00 (2-14)	4,00 (2-5)	0,371
Total IgE [IU/mL, ortanca (IQR 25-75)]		338,00 (144-486)	193,00 (89-328)	0,112
Sedimentasyon [mm/h, ortanca (IQR 25-75)]		13,00 (9-19)	12,00 (12-17)	0,447
Cinsiyet	Erkek (n,%)	8 (20.5%)	4 (17.4%)	1
	Kadın (n,%)	31 (79.5%)	19 (82.6%)	
Ek hastalık varlığı	Var (n,%)	15 (38.5%)	8 (34.8%)	0,772
	Yok (n,%)	24 (61.5%)	15 (65.2%)	
Ek ilaç kullanımı	Var (n,%)	13 (33.3%)	5 (21.7%)	0,331
	Yok (n,%)	26 (66.7%)	18 (78.3%)	
Anjiyoödem varlığı	Var (n,%)	12 (30.8%)	8 (34.8%)	0,744
	Yok (n,%)	27 (69.2%)	15 (65.2%)	
Başlangıçta steroid ihtiyacı	Var (n,%)	16 (41.0%)	14 (60.9%)	0,131
	Yok (n,%)	23 (59.0%)	9 (39.1%)	
Anti-TPO	Pozitif (n,%)	8 (20.5%)	8 (34.8%)	0,215
	Negatif (n,%)	31 (79.5%)	15 (65.2%)	
ANA	Pozitif (n,%)	2 (5.1%)	0 (0%)	0,526
	Negatif (n,%)	37 (94.9%)	23(100%)	
Nüks Durumu	Var (n,%)	32 (82.1%)	16 (69.6%)	0,256
	Yok (n,%)	7 (17.9%)	7 (30.4%)	

ANA: Antinükleer antikor **Anti-TPO:** Tiroid peroksidaz otoantikoru **CRP:** C-Reaktif Protein, **Eozinofil:** Eozinofil hücre sayısı, **IgE (Total IgE):** İmmünoglobulin E, **Neu/Lym Oranı:** Nötrofil/Lenfosit Oranı, **p:** İstatistiksel anlamlılık değeri, **SD:** Standart Sapma **n:** Hasta sayısı **ÜAS7:** Ürtiker Aktivite Skoru, **WBC:** Beyaz küre (lökosit) sayısı

Çalışma grubumuzda WBC, Neu ve Neu/lym değerlerinin ROC analizi ile kestirim değerlerine bakıldığında, WBC ≥4405 mm^3 (sensitivite %97,9 spesifite %92,9 AUC:0,692, p=0,030), Neu≥ 2090 mm^3 (sensitivite %97,9 spesifite %92,9 AUC:0,860, p=0,017) ve NEU/LYM ≥ 0,952 (sensitivite %97,9 spesifite %85,7 AUC:0,860, p=0,039) olan hastalarda, omalizumab kesildikten sonra nüks riskinin daha fazla gelişebileceği saptandı. ROC analiz eğrileri Grafik-3'te gösterilmiştir.

Grafik 3: WBC, NEU ve NEU/LYM ROC analiz eğri grafiği



4.4 İSTATİSTİKSEL ANLAMLI VERİLERİN ÖZETİ

WBC düzeyi nüks gelişen bireylerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (8514,17 ± 2231,64 mm^3, p=0,024).

Nötrofil düzeyi nüks gelişen bireylerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (5267,29 ± 1986,55 mm^3, p=0,044)

Neu/Lym oranı nüks gelişen bireylerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,039).

Ancak omalizumab direkt ya da aralıkları açılarak kesilen hastalarda hem demografik hem de laboratuvar bulgularında anlamlı farklılık görülmemiştir.

WBC ≥4405 mm^3 (sensitivite %97,9 spesifite %92,9 AUC:0,692, p=0,030), Neu≥ 2090 mm^3 (sensitivite %97,9 spesifite %92,9 AUC:0,860, p=0,017) ve NEU/LYM ≥ 0,952 (sensitivite %97,9 spesifite %85,7 AUC:0,860, p=0,039) olan hastalarda, omalizumab kesildikten sonra nüks riskinin daha fazla gelişebileceği saptandı.

5.TARTIŞMA

Çalışmamız KSÜ tanısıyla omalizumab tedavisi alan hastalarda tedavi kesilme yöntemlerinin nüks oranlarına etkisini değerlendiren bir araştırmadır ve 64 KSÜ sahip hasta ile yapmış olduğumuz bu retrospektif çalışmamızda, omalizumab tedavisinin direkt ya da aralıkları açılarak kesilmesinin nüks üzerine etki etmediğini göstermiştir. Özellikle KSÜ nedeniyle omalizumab tedavisi alıp semptomların tam kontrol altına alındığı hastalarda omalizumab tedavisi kesilmesi konusunda literatürde de bilindiği üzere ortak bir konsensüs bulunmamaktadır ancak bizim verilerimiz tam kontrollü hastalarda omalizumab direkt kesilmesinin negatif yönde etkilemediğini ve böylece belki de hem cost efektivite hem de hasta uyumu açısından daha uygun bir yöntem olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca WBC ≥4405 mm^3 (sensitivite %97,9 spesifite %92,9 AUC:0,692, p=0,030), Neu≥ 2090 mm^3 (sensitivite %97,9 spesifite %92,9 AUC:0,860, p=0,017) ve NEU/LYM ≥ 0,952 (sensitivite %97,9 spesifite %85,7 AUC:0,860, p=0,039) olan hastalarda, omalizumab kesildikten sonra nüks riskinin daha fazla gelişebileceği saptanmıştır. Ancak bulgularımız, literatürle karşılaştırıldığında hem benzerlikler hem de bazı farklılıklar göstermektedir.

Çalışma grubumuzda ürtiker tanısı ile omalizumab başlanan hastaların yaş ortalaması 44,31 ± 11,46 yıl olarak belirlenmiş, hastaların %79,7'si kadın (n=51) ve %20,3'ü erkek (n=13) olarak saptanmıştır. Literatürde KSÜ hastalarının yaş ortalamasının genellikle 40 ile 50 yaş arasında değiştiği bildirilmektedir. [67] Örnek bir çalışmada yaş ortalaması 45,9 ± 13,1 yıl olarak bildirilmiş ve bu veri bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. [68] Cinsiyet dağılımı açısından ise literatürde kadın hastaların oranı genellikle yüksek raporlanmaktadır; bu bizim çalışmamızla benzer niteliktedir. Kadın hastalarda hormonal, immünolojik, otoimmün faktörlerin değişiklik göstermesi bu yüksek oranı etkilediği düşünülmektedir. [69]

Omalizumab tedavisi sonlandırılan 64 hastanın 24'ünde (%37,5) en az bir eşlik eden hastalık saptanmıştır. En sık görülen komorbiditeler arasında astım (%7,8), hipertansiyon (%4,7), hipotiroidi (%3,1) ve alerjik rinit (%4,7) bulunmaktadır. Bu oranlar, KÜ hastalarında eşlik eden hastalıkların prevalansını değerlendiren literatürle karşılaştırıldığında bazı farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Dr. Papapostolou ve arkadaşlarının 2022 yılında gerçekleştirdiği geniş kapsamlı bir çalışmada, KÜ hastalarının yaklaşık %30'unda en az bir otoimmün hastalık tespit edilmiştir. Bu çalışmada en yaygın eşlik eden hastalıklar arasında Hashimoto tiroiditi ve vitiligo yer almıştır. [70] Benzer şekilde, yine aynı çalışmada, KÜ hastalarında atopik hastalıklardan astım %19,6 ve alerjik rinit %16.5 sıklığında bildirilmiştir. [70] Ancak bizim çalışmamıza bakıldığında özellikle otoimmunitenin eşlik edebileceği hipotiroidi oranının %3,1 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızdaki bu farklılık, coğrafi bölgesel farklılıklarla ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda yer alan hastaların omalizumab tedavisi öncesi total IgE düzeylerinin ortanca değeri 278,50 IU/ml (IQR: 109,25–481,50) olarak saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında, Metz ve ark.'nın 2017 yılında yürüttüğü bir çalışmada, tedavi öncesi ortalama IgE düzeyi 432 IU/ml olarak raporlanmıştır. Çalışma yapılan hasta grubu 20 kişidir.[71] Ayrıca Maurer ve ark. 323 kişilik çalışmasında, başlangıç IgE düzeyleri ortalama 168.2±231.9 IU / ml olarak bildirilmiştir.[52] Dolayısı ile, çalışmamızdaki hastaların IgE düzeyleri literatürdeki popülasyonlarla benzerlik göstermektedir. Bu benzerlik, hasta seçiminin uygunluğunu ve omalizumab tedavisinin endikasyonuna uyumlu bir profilin izlendiğini göstermektedir. Çalışmamızda omalizumab tedavisi öncesi hastaların toplam IgE düzeyinin, tedavi sonlandırıldıktan sonraki ürtiker nüks oranları üzerinde belirgin bir etkisi saptanmamıştır (nüks gelişen ve gelişmeyen gruplarda IgE ortalaması benzer, p=0,539). Bu bulgu, literatürdeki bazı verilerle uyumludur. Örneğin başlangıç d-dimer ve Serum Ig E düzeyinin omalizumab cevabına etkisinin araştırıldığı 470 kişilik bir çalışmada Ig E düzeyinin hastalık nüksü üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.[72] Buna karşılık, uluslararası literatürde yüksek başlangıç IgE düzeylerinin nüks riskini artırabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur. Ragıp Ertaş ve ark.'nın bir 93 hasta ile yaptığı bir prospektif çalışmada, omalizumab kesilmesi sonrası hızlı nüks gelişimi ile yüksek serum IgE seviyeleri arasında bağlantı olduğunu gösterilmiştir [73] Benzer şekilde, 2024 tarihli bir çalışmada omalizumab tedavisini kademeli olarak bırakan ağır kronik ürtiker hastalarının yaklaşık %50'sinde 6 ay içinde hastalığın nüksettiği, nüks gelişen grubun başlangıç IgE ortalamasının nüks etmeyenlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu raporlanmıştır (IgE seviyleri ortalaması 324,7 IU/mL ve 81,6 IU/mL) [74] Bizim tek merkezli çalışmamız, başlangıç IgE'nin tek başına güvenilir bir öngörücü olmadığını ortaya koyarak literatürdeki bu tartışmaya katkı sağlamaktadır. İlerleyen dönemde IgE'nin prognostik değerini netleştirmek için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda omalizumab tedavisi sonlandırılan 62 hastanın 16'sında (%25,8) anti-TPO pozitifliği saptanmıştır. Bu oran, KSÜ hastalarında otoimmün tiroid hastalıklarının varlığını değerlendiren literatürle karşılaştırıldığında benzerlik göstermektedir**.** Emina ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 70 KÜ hastası ile 70 benzer yaş grubundan sağlıklı popülasyonun Anti Tpo pozitifliği karşılaştırılmış ve KÜ hastalarında Anti Tpo pozitifliği 30 (%21) iken sağlıklı kontrol grubunda bu sayı 2 (%1.4) saptanmıştır.[75] Kıyaslanan çalışmadaki sağlıklı kontrol grubunun Anti TPO oranın belirgin şekilde yüksek olması otoimmün mekanizmaların KSÜ patogenezindeki rolünü destekler niteliktedir. Ayrıca çalışmamızda nüks oranı ile anti-TPO pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İtalya'dan Foti ve ark. 124 hastanın dahil edildiği dirençli KÜ olgularında yaptıkları çalışmada otoimmün tiroid hastalığı öyküsü olanlarla olmayanlar arasında ne omalizumab tedavi yanıtında ne de tedavi sonrası nüks sıklığında anlamlı bir fark tespit edememiştir.[76] buna karşılık tiroid otoantikorlarının varlığını KÜ nün daha inatçı ve tekrarlayıcı bir seyir izlemesiyle ilişkilendirilen çalışmalar da vardır. Toubi ve ark.nın 139 hastanın dahil edildiği prospektif çalışmasında, tiroid otoimmünitesi pozitif kronik

ürtiker hastalarının %52'sinde 5 yıllık takip sonunda hastalığın remisyona girmeksizin devam ettiği, raporlanmıştır [77] bir başka çalışmada ise Öztop ve ark.'nın 193 hasta dahil ettiği 65 yaş üstü hasta grubunda anti-TPO seviyesinin hastalarda nüks öngörüsü açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir. [78] Çalışmamız ile literatürdeki bu farklılık hasta örneklemi boyutunun sınırlılığına ve heterojenliğine bağlı olabilir. Bu nedenle ileride daha geniş prospektif çalışmalar ile değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

Bizim verilerimize yöntemden bağımsız omalizumab kesimi sonrası nüks oranı açısından bakacak olduğumuzda, omalizumab tedavisi sonlandırılan toplam 64 hastanın 50'sinde (%78,1) nüks geliştiği saptanmıştır. Nüks oranı, direkt kesilen hastalarda %82,5 (33/40) iken, aralık açılarak kesilenlerde ise %70,8 (17/24) olarak belirlenmiştir. Literatürde omalizumab kesilmesini takiben bildirilen nüks oranları farklılık göstermektedir. Bir çalışmada 3 hastadan 2 sinde nüks bildirilmiştir. [79] Başka bir çalışmada 124 hasta değerlendirilmiş omalizumab tedavisi kesildikten sonra 45 hastada (%36) nüks geliştiği bildirilmiştir [76] Nüks oranlarının bu şekilde değişkenlik göstermesi, çalışmalarda yer alan hasta sayısının farklılığına, omalizumabın ne kadar süreyle uygulandığına ve tedavinin hangi yöntemle sonlandırıldığına bağlı olarak değişmiş olabilir. Ayrıca, hastaların tedaviye verdiği yanıt süresi ve başlangıçtaki hastalık şiddeti de bu oranları etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda saptanan %78'lik nüks oranı, literatür aralığının üst ucunda yer almaktadır. Ayrıca çalışmamızda direkt kesimin ara açılarak kesime oranla daha yüksek oranda nükse neden olduğu sonucu çıksa da bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Omalizumab tedavisi ürtikerde etyopatogeneze direkt etki eden bir tedavi değilken, semptomları iyileştirmeye yönelik bir tedavidir. Bizim bulgularımızda da omalizumab kesilmesi sonrası görülen bu nüks oranları da omalizumabın küratif tedavi olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda KSÜ hastalarının omalizumab tedavisinin kesilme şekline göre nüks oranları karşılaştırıldığında ise. Direkt olarak kesilen 40 hastanın 28'inde (%70), aralık açılarak kesilen 24 hastanın ise 16'sında (%66,7) nüks gelişmiş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,796) bu durum mevcut literatürdeki bir çok çalışma ile uyumluluk göstermektedir. Literatürde KSÜ hastalarında omalizumab tedavisinin aralık açarak azaltmanın veya direkt kesmenin nüks üzerine etkisinin genel olarak benzer olduğu gösterilmiştir. Örnek bir çalışmada omalizumab ara açarak veya direkt kesme stratejilerinin etkinlik ve nüks oranları bakımından benzer olduğu, önemli bir fark göstermediği vurgulanmıştır [68] Bunun nedeni, omalizumabın KSU'da hastalığı kökten iyileştirici (hastalık-modifiye edici) bir tedavi olmaması; tedavi altında baskılanan hastalık aktivitesinin ilaç kesildiğinde altta devam eden süreç nedeniyle sıklıkla geri gelmesi olabilir [79] Çalışmaların büyük kısmı, aralık açılarak kesme yönteminde dahi nüks oranlarının genellikle %40-50 bandında olduğunu, direkt kesmede de benzer şekilde %50-70'ye varan oranlarda nüks görülebildiğini göstermektedir. [80], [81] Örneğin Su ve ark. (2020) çalışmasında 6 ay veya 12 ay sonunda ilacı ani kesen hastalarda nüks ~%68 iken, Salman ve ark. (2021)

çalışmasında kademeli aralık uzatarak kesen hastalarda ~%42 oranında nüks saptanmıştır. Ancak bu iki sonuç farklı hasta popülasyonları ve kriterlerle elde edildiğinden, doğrudan bir yöntem üstünlüğü göstermemektedir. Nitekim daha kapsamlı gözlemler, tedavi süresini uzatmanın veya kademeli azaltmanın, nüksü tamamen önleyemediğini ortaya koymuştur [79], [81] Bir çalışmada 14 kişilik bir hasta grubunda omalizumabın 5 yıl ve üzeri süre kullanıldıktan sonra bile kesilince hastalık nüksünün %36 (5 hasta) şeklinde olduğu gösterilmiştir. [82] Bununla birlikte, bazı çalışmalar kademeli kesmenin pratik avantajları olabileceğini de not etmişlerdir. Kademeli aralık uzatma stratejisi uygulandığında, eğer hasta belirli bir aralıkta nüks yaşarsa, o aralık bir sonraki doza kadar maksimum tolere edilebilir aralık olarak belirlenip tedavi o şekilde sürdürülerek hastanın kontrolü bozulmadan idame sağlanabilir [79]

Literatürde WBC'nin tek başına omalizumab yanıtı veya nüks öngörüsündeki rolü hakkında çalışmalar kısıtlıdır. KSÜ'de WBC genellikle ciddi enfeksiyonlarda olduğu kadar yüksek olmasa da, hastalığın aktivasyon düzeyine bağlı olarak referans aralığın üst sınırına yakın değerler gözlenebildiği rapor edilmiştir. [83] Bizim çalışmamızda da WBC sayısının yüksek olması nüks gelişimi ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (8514,17 ± 2231,64 mm^3 ve 6953,57 ± 2175,66 mm^3, p=0,024), bunun ardındaki olası mekanizma WBC yüksekliğinin aktif inflamatuvar durumu temsil etmesidir. Nitekim, KSÜ olgularında neu sayıları artarak total WBC'yi yükseltebilir. WBC'yi oluşturan fraksiyonlar tek tek değerlendirildiğinde, en baskın bileşenin neu olduğu göz önüne alınırsa WBC yüksekliği bulgumuzun büyük ölçüde NEU artışıyla paralel olduğu söylenebilir. Literatürde, KSÜ'lü hastalarda bazofilopeni ve eozinopeni gibi durumlar rapor edilmiştir ve bunlar genellikle ağır otoimmün ürtikerin işaretleri kabul edilir [83] Pratik açıdan, rutin tam kan sayımında görülebilecek bir yükseklik olarak WBC, hekim için uyarıcı bir gösterge olabilir. Bulgularımıza baktığımızda, omalizumab sonlandırmayı planladığı bir hastada bazal WBC sayısının belirgin yüksek olması, altta yatan inflamasyonun baskın olduğunu ve tedavinin kesilmesi sonrasında nüks riskinin bulunduğunu düşündürebilir. Yine ROC analizi sonuçlarıyla bakıldığında WBC ≥4405 mm^3 (sensitivite %97,9 spesifite %92,9 AUC:0,692, p=0,030), Neu≥ 2090 mm^3 (sensitivite %97,9 spesifite %92,9 AUC:0,860, p=0,017) ve NEU/LYM ≥ 0,952 (sensitivite %97,9 spesifite %85,7 AUC:0,860, p=0,039) olan hastalarda, omalizumab kesildikten sonra nüks riskinin daha fazla gelişebileceği saptanmıştır. Bu nedenle omalizumab başlamadan önce WBC ≥4405 mm3 Neu≥ 2090 mm3 VE NEU/LYM ≥ 0,952 olan hastalarda tedavi sonlandırılırken, nüks riskinin daha yüksek olabileceği akla getirilmesi gerektiği düşünmekteyiz ancak bulgularımız daha fazla hasta sayısının olduğu geniş çaplı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği gerçeği de bilinmelidir.

Çalışmamızda, omalizumab tedavisi kesilen KSÜ hastaları arasında nötrofil sayısı yüksek olanlarda nüks gelişme oranının anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir. (5267,29 ± 1986,55 mm^3 vs 4001,43±2178,69; p=0,044) Bilindiği üzere

periferik kanda neu yüksekliği kronik inflamasyon ile ilişkilidir ve çalışmamızda saptamış olduğumuz bu bulgu, KSÜ'nün altta yatan inflamatuvar profilinin nüks eğilimini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ürtiker patogenezinde merkezi olarak rol alan mast hücreleri ve eozinofiller kadar vurgulanmamış olsa da, son yıllarda nötrofillerin de KSÜ'da önemli bir immün hücre grubu olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır [84] Nötrofillerin kan düzeylerinin ürtiker aktivitesiyle ilişkisini araştıran bir çalışmada KSÜ'lü hastaların lezyonlu derisinde nötrofil sayılarının arttığı ancak periferik kanda nötrofil düzeyinin ciltteki nötrofil infiltrasyonuyla doğrudan korele olmadığı belirtilmiştir. [84] 52 KSÜ hastasının dahil edildiği bir diğer çalışmada ise nötrofil yüksekliği ile hastalık nüks oranı arasında bizim bulgularımızla benzer şekilde ilişki bulunmuştur. [85] Bu bulgular doğrultusunda özellikle omalizumab tedavisini öncesinde neu yüksekliği olan hastalarda omalizumab kesilmesi sonrasında nüks etme oranının daha yüksek olabileceğini öngörebilir ve belki de bu hasta grubunun omalizumab kesilmesi sonrasında nüks olasılığı açısından daha yakın takip edilmesi gerekebileceğini düşündürmektedir.

NLR, sistemik inflamasyonun pratik bir göstergesi olarak birçok kronik hastalıkta incelenmiş bir hematolojik parametredir. 13541 kişilik AÜ ve KÜ hastalarının kıyaslandığı bir çalışmada KÜ hastalarında NLR değerinin anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$) [86] Diğer bir çalışmada 52 kişilik hasta grubunda NLR değerinin kötü prognozla ilişkili olabileceği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.05$) [85] Literatürdeki bu bulgulara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da bazal NLR yüksek olan KSÜ hastalarında nüks oranının daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı şekilde gösterilmiştir. ($p=0.039$). Bilinmektedir ki NLR oranın yüksek olması Neu yüksekliği ile doğrudan ilişkilidir ve çalışmamızda hem WBC hem de Neu sayısı nüks eden hastalarda yüksek dolasıyla NLR oranı da nüks eden hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Hem WBC hem neu hem de NLR yüksekliği inflamasyonun önemli bir belirteci olduğundan omalizumab öncesi yüksek WBC, yüksek neu ve yüksek NLR oranı olan hastaların nüks etme olasılıklarının daha fazla olduğunu düşündürtmüştür ancak bu bulguların doğrulanması açısından daha fazla hasta sayısının olduğu, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı durumu, retrospektif olması ve verilerin hasta dosyalarından temin edilmesiydi. Ayrıca hasta sayısının da az olması yine benzer şekilde çalışmamızın kısıtlayıcı yönleriydi. Ancak hasta takibinin merkezimizde yakından yapılması ve tüm verilerin sistemde kayıtlı olması nedeniyle kısıtlayıcı yönlerimizi en aza indirgediğimiz düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, bulgularımız eşliğinde bakacak olursak, çalışmamızda KSÜ tanısıyla omalizumab tedavisi almış ve remisyona girdikten sonra tedavisi sonlandırılmış hastaların nüks oranları, kesilme stratejilerine göre karşılaştırılmış; demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin nüks üzerine etkileri

değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, genel nüks oranı benzer; özellikle tedavinin direkt kesildiği hastalarda nüks riski, aralık açılarak tedavi kesilen hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olmamakla beraber daha fazla gözlemlenmiştir. Kadın hasta oranı çalışmamızda yüksek bulunmuş olup, bu durum ürtikerin kadınlarda daha sık görülmesiyle örtüşmektedir. Anti-TPO pozitifliği, otoimmünite yönünden önemli bir gösterge olmakla birlikte, çalışmamızda nüks gelişimiyle doğrudan ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca Total IgE düzeyleri ise hem çalışmamızda hem de literatürde benzer seviyelerde bulunmuş, ancak tedaviye yanıt veya nüks ile belirgin bir korelasyon saptanmamıştır. Diğer yandan, yüksek WBC ile yüksek neu düzeyleri ve NLR oranı, nüks gelişen hastalarda anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ve bu parametrelerin klinik kullanımda özellikle hekimlere omalizumab keserken tedavi öncesi bakılan ve inflamatuar parametreler olan WBC ≥4405 mm3 Neu≥ 2090 mm3 ve NEU/LYM ≥ 0,952 olan hastalarda, omalizumab kestikten sonra hastaların nüks açısından daha yakından takip edilmesi gerektiğini düşündürmüştür. Ancak ister aralıkların açılması ister direkt kesilmesi olsun omalizumab kesilme yönteminin nüks üzerine bir etkisi görülmemiştir. Bu bulgu omalizumab kesilirken hekimlere direkt kesilebileceğini de göstermiştir. Ancak, çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif doğası gibi sınırlılıkları göz önünde bulundurulduğunda, bu bulguların daha büyük örneklemlerle yapılacak prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6.SONUÇ

1. Çalışmaya dahil edilen KSÜ tanılı hastaların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, eşlik eden hastalık gibi demografik ve klinik özellikleri, literatürle uyumlu bir şekilde seyretmiş; özellikle kadın hasta oranının yüksek olması, ürtikerin kadınlarda daha sık görülmesi ile tutarlılık göstermiştir. Yine aynı şekilde hastalığın en çok görüldüğü yaş grubu olan 40-50 yaş aralığı çalışmamızda da en çok hastanın olduğu grup olup literatür ile benzerdir

2. Hastaların %25,8'inde anti-TPO pozitifliği saptanmış olup, bu oran otoimmün tiroid hastalıklarının KSÜ patogenezindeki rolünü desteklemektedir. Ancak bu serolojik otoimmünitenin nüks riski üzerinde belirgin etkisi saptanmamıştır.

3. Omalizumab tedavisini takiben nüks oranı %78,1 olarak bulunmuş; özellikle doğrudan kesilen hastalarda nüks oranı (%82,5), aralık açarak kesilen hastalara (%70,8) kıyasla daha yüksek gözlenmiştir. Bu durum, omalizumabın kademeli sonlandırılmasının nüks riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır

4. Çalışmada başlangıç serum IgE düzeyinin nüks gelişme sıklığına anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Bu bulgunun daha büyük örneklemli ve çok merkezli araştırmalarla desteklenmesi, tedaviye başlangıç aşamasında IgE düzeylerine gereğinden fazla anlam yüklenmesinin ve buna bağlı olarak tedavi planlamasında oluşabilecek yönlendirme hatalarının önlenmesine katkı sağlayabilir.

5. Hastaların NEU, WBC sayısı ve NLR, nüks gelişen grupta anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, sistemik inflamasyon düzeyinin hastalık nüksü ile ilişkili olabileceğini ve WBC ≥4405 mm3 Neu≥ 2090 mm3 ve NEU/LYM ≥ 0,952 olan hastalarda, omalizumab kesildikten sonra nüks açısından potansiyel bir prognostik biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür.

7.KAYNAKÇA

[1] T. Zuberbier *vd.*, "The international EAACI/GA^{2}LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria", *Allergy*, c. 77, sy 3, ss. 734-766, Mar. 2022, doi: 10.1111/all.15090.

[2] E. Kocatürk Göncü *vd.*, "The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016", *TURKDERM*, c. 50, sy 3, ss. 82-98, Eyl. 2016, doi: 10.4274/turkderm.22438.

[3] M. Gonçalo *vd.*, "The global burden of chronic urticaria for the patient and society", *Br. J. Dermatol.*, c. 184, sy 2, ss. 226-236, Şub. 2021, doi: 10.1111/bjd.19561.

[4] M. Ferrer *vd.*, "Predicting Chronic Spontaneous Urticaria Symptom Return After Omalizumab Treatment Discontinuation: Exploratory Analysis", *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, c. 6, sy 4, ss. 1191-1197.e5, 2018, doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.003.

[5] E. Kocatürk, K. Kızıltaç, ve T. Leslie, "Omalizumab in chronic urticaria: A comprehensive review", *TURKDERM*, c. 52, sy 4, ss. 112-119, Ara. 2018, doi: 10.4274/turkderm.26987.

[6] "Harrison's Principles of Internal Medicine. New York McGraw-Hill, Health Professions Division, 2021".

[7] M. Maurer, "Urticaria and Angioedema", içinde *Chemical Immunology and Allergy*, c. 100, K.-C. Bergmann ve J. Ring, Ed., S. Karger AG, 2014, ss. 101-104. doi: 10.1159/000358614.

[8] B. M. Czarnetzki, *Urticaria*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1986. doi: 10.1007/978-3-642-70313-3.

[9] R. A. Sabroe, "Acute urticaria", *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, c. 34, sy 1, ss. 11-21, Şub. 2014, doi: 10.1016/j.iac.2013.07.010.

[10] M. Maurer *vd.*, "Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA^{2}LEN task force report", *Allergy*, c. 66, sy 3, ss. 317-330, Mar. 2011, doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.

[11] C. Antia, K. Baquerizo, A. Korman, J. A. Bernstein, ve A. Alikhan, "Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up", *J. Am. Acad. Dermatol.*, c. 79, sy 4, ss. 599-614, Eki. 2018, doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.020.

[12] P. Kolkhir, A. M. Giménez-Arnau, K. Kulthanan, J. Peter, M. Metz, ve M. Maurer, "Urticaria", *Nat. Rev. Dis. Primer*, c. 8, sy 1, s. 61, Eyl. 2022, doi: 10.1038/s41572-022-00389-z.

[13] R. Darlenski, J. Kazandjieva, T. Zuberbier, ve N. Tsankov, "Chronic urticaria as a systemic disease", *Clin. Dermatol.*, c. 32, sy 3, ss. 420-423, 2014, doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.009.

[14] D. Larenas-Linnemann, S. S. Saini, A. A. Azamar-Jácome, ve M. Maurer, "Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure", *Allergy*, c. 73, sy 7, ss. 1562-1566, Tem. 2018, doi: 10.1111/all.13434.

[15] S. Jain, "Pathogenesis of Chronic Urticaria: An Overview", *Dermatol. Res. Pract.*, c. 2014, ss. 1-10, 2014, doi: 10.1155/2014/674709.

[16] V. S. Beltrani, "An Overview of Chronic Urticaria", *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, c. 23, sy 2, ss. 147-170, 2002, doi: 10.1385/CRIAI:23:2:147.

[17] L. B. Schwartz, "Mast cells: function and contents", *Curr. Opin. Immunol.*, c. 6, sy 1, ss. 91-97, Şub. 1994, doi: 10.1016/0952-7915(94)90039-6.

[18] A. Tedeschi *vd.*, "Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects", *Allergy*, c. 69, sy 6, ss. 683-691, Haz. 2014, doi: 10.1111/all.12389.
[19] C. E. H. Grattan, R. A. Sabroe, ve M. W. Greaves, "Chronic urticaria", *J. Am. Acad. Dermatol.*, c. 46, sy 5, ss. 645-657; quiz 657-660, May. 2002, doi: 10.1067/mjd.2002.122759.
[20] U. Raap *vd.*, "Human basophils are a source of - and are differentially activated by - IL-31", *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, c. 47, sy 4, ss. 499-508, Nis. 2017, doi: 10.1111/cea.12875.
[21] M. Ferrer, "Immunological events in chronic spontaneous urticaria", *Clin. Transl. Allergy*, c. 5, s. 30, Ağu. 2015, doi: 10.1186/s13601-015-0074-7.
[22] R. A. Sabroe ve M. W. Greaves, "The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria", *Arch. Dermatol.*, c. 133, sy 8, ss. 1003-1008, Ağu. 1997.
[23] P. Lieberman, "The basics of histamine biology", *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.*, c. 106, sy 2, ss. S2-S5, Şub. 2011, doi: 10.1016/j.anai.2010.08.005.
[24] G. Di Lorenzo, M. S. Leto-Barone, S. La Piana, A. Seidita, ve G. B. Rini, "Chronic spontaneous urticaria: an autoimmune disease? A revision of the literature", *Clin. Exp. Med.*, c. 13, sy 3, ss. 159-164, Ağu. 2013, doi: 10.1007/s10238-012-0188-3.
[25] P. Kolkhir *vd.*, "Autoimmune chronic spontaneous urticaria", *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 149, sy 6, ss. 1819-1831, Haz. 2022, doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.010.
[26] R. Asero, A. Tedeschi, M. Lorini, M. Gerosa, P. Meroni, ve P. Riboldi, "Circulating stem cell factor in patients with chronic idiopathic urticaria", *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.*, c. 91, sy 1, ss. 79-81, Tem. 2003, doi: 10.1016/S1081-1206(10)62063-7.
[27] Y. Yanase, S. Takahagi, ve M. Hide, "Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system", *Allergol. Int. Off. J. Jpn. Soc. Allergol.*, c. 67, sy 2, ss. 191-194, Nis. 2018, doi: 10.1016/j.alit.2017.09.003.
[28] A. P. Kaplan, "Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema", *N. Engl. J. Med.*, c. 346, sy 3, ss. 175-179, Oca. 2002, doi: 10.1056/NEJMcp011186.
[29] "Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, Harry W. Schroeder Jr., Cornelia M. Weyand, David B. Corry, Jennifer M. Puck - Clinical Immunology_ Principles and Practice-Elsevier (2022)".
[30] S. Datta, A. De, S. Singh, A. Sarda ve S. Dhar, "Biomarkers of chronic spontaneous urticaria", *Indian J. Skin Allergy*, c. 2, sy. 2, ss. 60–70, Tem–Ara 2023.
[31] A. Kanani, R. Schellenberg, ve R. Warrington, "Urticaria and angioedema", *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, c. 7, sy 1, s. S9, Kas. 2011, doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S9.
[32] T. Poonawalla ve B. Kelly, "Urticaria : a review", *Am. J. Clin. Dermatol.*, c. 10, sy 1, ss. 9-21, 2009, doi: 10.2165/0128071-200910010-00002.
[33] S. M. Amar ve S. C. Dreskin, "Urticaria", *Prim. Care*, c. 35, sy 1, ss. 141-157, vii-viii, Mar. 2008, doi: 10.1016/j.pop.2007.09.009.
[34] A. V. Marzano, S. Tavecchio, M. Venturini, R. Sala, P. Calzavara-Pinton, ve M. Gattorno, "Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes", *G. Ital. Dermatol. E Venereol. Organo Uff. Soc. Ital. Dermatol. E Sifilogr.*, c. 150, sy 1, ss. 41-50, Şub. 2015.

[35] T. Zuberbier ve M. Maurer, "Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome", *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, c. 34, sy 1, ss. 141-147, Şub. 2014, doi: 10.1016/j.iac.2013.09.007.
[36] R. Asero, A. Tedeschi, ve M. Cugno, "Treatment of Chronic Urticaria", *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, c. 34, sy 1, ss. 105-116, Şub. 2014, doi: 10.1016/j.iac.2013.09.013.
[37] J. A. Grant, L. Danielson, J. P. Rihoux, ve C. DeVos, "A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, terfenadine, and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects", *Allergy*, c. 54, sy 7, ss. 700-707, Tem. 1999, doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00032.x.
[38] T. A. Popov, D. Dumitrascu, A. Bachvarova, C. Bocsan, V. Dimitrov, ve M. K. Church, "A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo", *Inflamm. Res. Off. J. Eur. Histamine Res. Soc. Al*, c. 55, sy 6, ss. 241-244, Haz. 2006, doi: 10.1007/s00011-006-0075-z.
[39] M. P. Curran, L. J. Scott, ve C. M. Perry, "Cetirizine: a review of its use in allergic disorders", *Drugs*, c. 64, sy 5, ss. 523-561, 2004, doi: 10.2165/00003495-200464050-00008.
[40] I. Hindmarch, S. Johnson, R. Meadows, T. Kirkpatrick, ve Z. Shamsi, "The acute and sub-chronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare", *Curr. Med. Res. Opin.*, c. 17, sy 4, ss. 241-255, 2001, doi: 10.1185/0300799019117011.
[41] Z. Shamsi ve I. Hindmarch, "Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios", *Hum. Psychopharmacol.*, c. 15, sy S1, ss. S3-S30, Eki. 2000, doi: 10.1002/1099-1077(200010)15:1+<::AID-HUP247>3.0.CO;2-S.
[42] "Erdem T Akut Ürtiker. Turkiye Klinikleri Dermatol-Special Topics 2015;8:712."
[43] J.-J. Grob, P. Auquier, I. Dreyfus, ve J.-P. Ortonne, "How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life", *Allergy*, c. 64, sy 4, ss. 605-612, Nis. 2009, doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01913.x.
[44] G. Riccioni, T. Bucciarelli, B. Mancini, C. Di Ilio ve N. D'Orazio, "Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety", *Curr. Med. Chem.*, c. 14, sy. 18, ss. 1966–1977, 2007, doi: 10.2174/092986707781368522.
[45] "Xolair Prescribing Information 2014".
[46] "Saini SS, MacGlashan DW, Jr., Sterbinsky SA, Togias A, Adelman DC, Lichtenstein LM, et al. Down -regulation of human basophil IgE and surface densities and mediator release by anti - IgE -infusions is reversible in vitro and in vivo. J Immunol 1999;162(9):5624 -5630".
[47] D. Tabanlıoğlu-Onan, A. Öktem, B. Yalçın, F. Artüz, "Efficacy of Omalizumab in Treatment-Resistant Chronic Spontaneous Urticaria", Asthma Allergy Immunol., c. 17, sy. 1, ss. 41–46, 2019, doi:10.21911/aai.413
[48] "MacGlashan DW, Jr., Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie -White J, et al. Down -regulation of Fc □RI expression on human

basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti -IgE antibody. J Immunol 1997;158(3):1438 -1445."
[49] T. W. Chang, C. Chen, C.-J. Lin, M. Metz, M. K. Church, ve M. Maurer, "The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria", *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 135, sy 2, ss. 337-342, Şub. 2015, doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.036.
[50] A. P. Kaplan, A. M. Giménez-Arnau, ve S. S. Saini, "Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria", *Allergy*, c. 72, sy 4, ss. 519-533, Nis. 2017, doi: 10.1111/all.13083.
[51] A. Kaplan *vd.*, "Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy", *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 132, sy 1, ss. 101-109, Tem. 2013, doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.013.
[52] M. Maurer *vd.*, "Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria", *N. Engl. J. Med.*, c. 368, sy 10, ss. 924-935, Mar. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1215372.
[53] J. Namazy *vd.*, "The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy", *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 135, sy 2, ss. 407-412, Şub. 2015, doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.025.
[54] M. Luu, M. Bardou, P. Bonniaud ve F. Goirand, "Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of omalizumab for the treatment of asthma", Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., c. 12, sy. 12, ss. 1503–1511, 2016, doi: 10.1080/17425255.2016.1248403.
[55] A. Lesiak, I. A. Bednarski, A. Maćkowska, Z. Łukasik, A. Woźniacka, I. Olejniczak-Staruch ve J. Narbutt, "Omalizumab for urticaria treatment in clinical practice: a case series", Adv. Dermatol. Allergol., c. 35, sy. 4, ss. 372–374, 2018, doi: 10.5114/ada.2018.77666.
[56] A. Kessel ve E. Toubi, "Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy", *Allergy*, c. 65, sy 11, ss. 1478-1482, Kas. 2010, doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02419.x.
[57] R. Asero ve A. Tedeschi, "Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis", *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, c. 20, sy 5, ss. 386-390, 2010.
[58] M. Morgan ve D. A. Khan, "Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1", *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.*, c. 100, sy 5, ss. 403-412, May. 2008, doi: 10.1016/S1081-1206(10)60462-0.
[59] B. Engin ve M. Ozdemir, "Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria", *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, c. 22, sy 4, ss. 481-486, Nis. 2008, doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02510.x.
[60] A. B. Goldsobel *vd.*, "Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria", *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 78, sy 5 Pt 1, ss. 867-873, Kas. 1986, doi: 10.1016/0091-6749(86)90232-0.
[61] D. Stull, D. McBride, P. Georgiou, T. Zuberbier, C. Grattan ve M.-M. Balp, "Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative?", Allergy, c. 69 Suppl s99, ss. 317–317, 2014.

[62] D. Stull *vd.*, "Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria", *Br. J. Dermatol.*, c. 177, sy 4, ss. 1093-1101, Eki. 2017, doi: 10.1111/bjd.15454.
[63] K. Weller *vd.*, "Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control", *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 133, sy 5, ss. 1365-1372, 1372.e1-6, May. 2014, doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1076.
[64] C. F. Martins *vd.*, "Histopathological and clinical evaluation of chronic spontaneous urticaria patients with neutrophilic and non-neutrophilic cutaneous infiltrate", *Allergol. Int. Off. J. Jpn. Soc. Allergol.*, c. 67, sy 1, ss. 114-118, Oca. 2018, doi: 10.1016/j.alit.2017.06.012.
[65] S. Alan, S. Tuna, ve E. B. Türkoğlu, "The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome", *Kaohsiung J. Med. Sci.*, c. 31, sy 12, ss. 626-631, Ara. 2015, doi: 10.1016/j.kjms.2015.10.010.
[66] Y. Liu *vd.*, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19", *J. Infect.*, c. 81, sy 1, ss. e6-e12, Tem. 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
[67] S. Wertenteil, A. Strunk, ve A. Garg, "Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis", *J. Am. Acad. Dermatol.*, c. 81, sy 1, ss. 152-156, Tem. 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.064.
[68] M. Türk, L. Carneiro-Leão, P. Kolkhir, H. Bonnekoh, T. Buttgereit, ve M. Maurer, "How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers", *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, c. 8, sy 1, ss. 113-124, Oca. 2020, doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.021.
[69] M. M. Sirufo, E. M. Bassino, F. De Pietro, L. Ginaldi, ve M. De Martinis, "Sex differences in the efficacy of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria", *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, c. 35, s. 20587384211065870, 2021, doi: 10.1177/20587384211065870.
[70] N. Papapostolou, P. Xepapadaki, A. Katoulis, ve M. Makris, "Comorbidities of Chronic Urticaria: A glimpse into a complex relationship", *Front. Allergy*, c. 3, s. 1008145, Kas. 2022, doi: 10.3389/falgy.2022.1008145.
[71] M. Metz *vd.*, "Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin", *Theranostics*, c. 7, sy 5, ss. 1266-1276, 2017, doi: 10.7150/thno.18304.
[72] A. V. Marzano *vd.*, "Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients", *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, c. 33, sy 5, ss. 918-924, May. 2019, doi: 10.1111/jdv.15350.
[73] R. Ertas *vd.*, "Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria", *J. Allergy Clin. Immunol.*, c. 140, sy 6, ss. 1749-1751, Ara. 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.007.
[74] R. Maoz-Segal *vd.*, "Omalizumab withdrawal outcomes in chronic spontaneous urticaria are linked with baseline IgE and eosinophil levels", *World Allergy Organ. J.*, c. 17, sy 5, s. 100905, May. 2024, doi: 10.1016/j.waojou.2024.100905.
[75] E. Kasumagic-Halilovic, N. Beslic, ve N. Ovcina-Kurtovic, "Thyroid Autoimmunity in Patients with Chronic Urticaria", *Med. Arch.*, c. 71, sy 1, ss. 29-31, Şub. 2017, doi: 10.5455/medarh.2017.71.29-31.

[76] C. Foti *vd.*, "Analysis of clinical factors as possible predictors of response to omalizumab and relapse after treatment discontinuation in chronic spontaneous urticaria", *Dermatol. Ther.*, c. 35, sy 2, s. e15248, Şub. 2022, doi: 10.1111/dth.15248.
[77] E. Toubi *vd.*, "Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients", *Allergy*, c. 59, sy 8, ss. 869-873, Ağu. 2004, doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00473.x.
[78] N. Oztop *vd.*, "Predictive factors of recurrence after omalizumab cessation in the elderly with urticaria: A real-life study", *Allergy Asthma Proc.*, c. 43, sy 6, ss. 519-528, Kas. 2022, doi: 10.2500/aap.2022.43.220068.
[79] D. Terhorst-Molawi, L. Fox, F. Siebenhaar, M. Metz, ve M. Maurer, "Stepping Down Treatment in Chronic Spontaneous Urticaria: What We Know and What We Don't Know", *Am. J. Clin. Dermatol.*, c. 24, sy 3, ss. 397-404, 2023, doi: 10.1007/s40257-023-00761-z.
[80] M. Türk, İ. Yılmaz, ve S. N. Bahçecioğlu, "Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients", *Allergol. Int. Off. J. Jpn. Soc. Allergol.*, c. 67, sy 1, ss. 85-89, Oca. 2018, doi: 10.1016/j.alit.2017.05.003.
[81] O. Su, A. G. Bahali, ve N. Onsun, "The effect of at least 1-year use of omalizumab without interruption on relapse in patients with chronic spontaneous urticaria", *Dermatol. Ther.*, c. 33, sy 6, s. e14192, Kas. 2020, doi: 10.1111/dth.14192.
[82] B. Arslan, G. Paçacı Çetin, M. Türk, İ. Gülmez, ve İ. Yılmaz, "Discontinuing Omalizumab Treatment in Super-Responder Patients with Allergic Severe Asthma: Can the Baseline Total IgE Level Be Used as a Biological Marker to Decide Discontinuing Omalizumab Treatment?", *Int. Arch. Allergy Immunol.*, c. 183, sy 10, ss. 1071-1077, Ağu. 2022, doi: 10.1159/000525723.
[83] M. Bizjak ve M. Košnik, "Key differences between chronic inducible and spontaneous urticaria", *Front. Allergy*, c. 5, Eki. 2024, doi: 10.3389/falgy.2024.1487831.
[84] K. Kulthanan, L. Chularojanamontri, P. Tuchinda, P. Buranaporn, ve E. Karoopongse, "Unveiling the role of neutrophils in chronic spontaneous urticaria: Beyond mast cells", *Asian Pac J Allergy Immunol*.
[85] S. Karaman ve B. Turedi, "Neutrophil-lymphocyte ratio: a possible marker of remission in children with chronic spontaneous urticaria", *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*, c. 48, sy 3, ss. 290-294, May. 2020, doi: 10.1016/j.aller.2019.11.007.
[86] S. WEISSMANN, N. BURRACK, I. GOLAN-TRIPTO, ve A. HOREV, "Increased Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Platelet–Lymphocyte Ratio in Chronic and Severe Urticaria", *Acta Derm. Venereol.*, c. 104, s. 23932, Nis. 2024, doi: 10.2340/actadv.v103.23932.