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

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

# KRONİK SPONTAN VE KRONİK UYARILABİLİR (İNDÜKLENEBİLİR) ÜRTİKER HASTALARINDA SERUM SCCA2 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Osman Gökdeniz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2024**

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

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# KRONİK SPONTAN VE KRONİK UYARILABİLİR (İNDÜKLENEBİLİR) ÜRTİKER HASTALARINDA SERUM SCCA2 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Osman Gökdeniz**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zafer Türkoğlu**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2024**

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum, tez çalışmamda çok büyük katkıları olan, eğitim dönemimde her türlü desteğini esirgemeyen klinik sorumlum ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tez sürecimde desteklerini her zaman yanımda hissettiğim başta Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz olmak üzere, Doç. Dr. Göknur Özaydın Yavuz ve Dr. Öğr. Üyesi Harbiye Dilek Canat'a,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok mutlu ve onurlu hissettiğim, bilgi ve mesleki tecrübelerinden çokça faydalandığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Derya Uçmak ve Uzm. Dr. Bilgen Erdoğan'a,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum ve her birinden çok şey öğrendiğim, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren uzmanlarım Uzm. Dr. Ozan Erdem, Uzm. Dr. Meryem Ayşit, Uzm. Dr. Esma İnan Yüksel, Uzm. Dr. Ceyda Çaytemel, Uzm. Dr. Yusuf Kelleci, Uzm. Dr. Armağan Kutlay'a,

Uzmanlık eğitimimde bana büyük destek veren hem kıdemlim hem de değerli uzmanım olan, tezimin her aşamasında tecrübeleri ve rehberliğiyle bana yön veren Dr. Öğr. Üyesi Nazlı Caf'a,

Her türlü bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, kendilerinden çok şey öğrendiğim kıdemlilerim Uzm. Dr. Mehmet Yunus Meydan, Uzm. Dr. Meltem Hüdaverdi, Uzm. Dr. Baran Cayhan, Uzm. Dr. Ozan Yıldırım ve Uzm. Dr. Sefa Yüksel'e,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve kıymetli dostluklar kurduğum sevgili arkadaşlarım ve meslektaşlarım Dr. Kamer Faruk Coşkun, Dr. Burak Ünlü, Dr. Elif Çetinkaya, Dr. Rumeysa Nur Algan Coşkun, Dr. Anıl Temiz, Dr. Yunus Kaplan, Dr. Büşra Zıplar, Dr. Dilay Baştuğ, Dr. Burak Yıldız, Dr. Murat Doğan, Dr. Ali Mert Gök, Dr. Mahir Koçak, Dr. Yusuf Mehel, Dr.

Fatih Emre Çevirici, Dr. Sena Pattabanoğlu Çevirici, Dr. Sümeyra Aldemir ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tez sürecim başta olmak üzere tüm asistanlık dönemim boyunca yanımda olan değerli mesai arkadaşlarım Zeynep Portakal, Asiye Yünkül, Yusuf Uyman, Bilal Yıldırım, Tuğçe Gedik, Hacer Acar, Derya Kuş ve kliniğimizin tüm hemşirelerine, sekreterlerine, personellerine,

Bugünlere gelmemde ve iyi bir insan olmam için tüm ilgi, hassasiyet ve çabasını benim için harcayan anneme, babama, ablama, enişteme ve yeğenlerime,

Hayatıma sonradan girip tüm güzel duyguları bana yaşatan, tez sürecimde her türlü desteği veren ve nazımı çeken hayat arkadaşım, canım eşim Ayten'e

Sonsuz teşekkür ve minnetimi sunarım.

Dr. Osman Gökdeniz

# İÇİNDEKİLER

**TEŞEKKÜR** ..... **i**

**İÇİNDEKİLER** ..... **iii**

**KISALTMALAR** ..... **v**

**TABLO LİSTESİ** ..... **vii**

**ŞEKİL LİSTESİ** ..... **ix**

**ÖZET**..... **x**

**ABSTRACT** ..... **xii**

**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **1**

**2. GENEL BİLGİLER** ..... **4**

**2.1. KRONİK ÜRTİKER** ..... **4**

2.1.1. Tanım ..... 4

2.1.2. Tarihçe ..... 4

2.1.3. Epidemiyoloji ..... 4

2.1.4. Etiyoloji ..... 5

2.1.5. Klinik Sınıflandırma ..... 10

2.1.6 Patogenez ..... 15

2.1.7. Histopatoloji ..... 23

2.1.8. Klinik bulgular ..... 24

2.1.9. Tanı ..... 24

2.1.10. Ayırıcı Tanı ..... 28

2.1.11. Kronik ürtikerde hastalık şiddeti ..... 30

2.1.12 Tedavi ..... 34

**2.2 SERUM SCCA2 (SERPİNB4) BİYOBELİRTECİ** ..... **42**

**3.GEREÇ VE YÖNTEM** ..... **45**

**3.1. ETİK KURUL** ..... **45**

**3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ** ..... **45**

3.2.1. Araştırmanın Tipi ..... 45

3.2.2. Hasta Seçimi.....45
3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması .....47
**3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ..... 48**
**3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI ..... 48**
**4. BULGULAR.....49**
**5. TARTIŞMA.....67**
**6. SONUÇLAR .....78**
**KAYNAKÇA.....80**
**EKLER……..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
**ÖZGEÇMİŞ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

# KISALTMALAR

**ADGRE2:** Adezyon G proteini ile eşleşmiş reseptör E2

**AH:** Antihistaminler

**Anti-TPO:** Anti-peroksidaz

**Anti-TG:** Anti-tiroglobulin

**AÜ:** Akut ürtiker

**BAT:** Bazofil Aktivasyon Testi

**CHRM3:** Kolinerjik reseptör M3

**CRP:** C-reaktif protein

**dsDNA:** Çift sarmallı DNA

**DYKİ:** Dermatoloji yaşam kalite indeksi

**ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı

**EPK:** Eğitim Planlama Kurulu

**H. pilori:** Helikobakter pilori

**IgE:** İmmünoglobulin E

**IL:** İnterlökin

**KİÜ:** Kronik indüklenebilir ürtiker

**KSÜ:** Kronik Spontan Ürtiker

**KÜ:** Kronik ürtiker

**LTE4:** Lökotrien E4

**LTRA:** Lökotrien reseptör antagonisti

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

**OSDT:** Otolog serum deri testi

**Ov-serpin:** Ovalbumin serpin

**PAR1:** Proteazla aktive olan reseptör 1

**PGD2:** Prostaglandin D2

**RCL:** Reaktif bölge halkası

**RSL:** Reaktif merkez halkası

**RA:** Romatoid artrit

**SCCA:** Skuamöz hücreli karsinom antijeni

**SLE:** Sistemik lupus eritematozus

**Th2:** T helper-2

**TRP:** Geçici reseptör potansiyeli

**PAF:** Trombosit aktivasyon faktörü

**TNF-α:** Tümör nekroz faktörü-α

**ÜAS**: Ürtiker aktivite skoru

**ÜKT:** Ürtiker kontrol testi

**VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

# TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması ..... 10
Tablo 2. Ürtiker ayırıcı tanısı ..... 29
Tablo 3. Ürtiker Aktivite skoru ..... 31
Tablo 4. Ürtiker kontrol testi ..... 32
Tablo 5. Dermatolojik yaşam kalite indeksi ..... 33
Tablo 6. Omalizumab etki mekanizmaları ..... 38
Tablo 7. Kronik Ürtiker hastaların demografik bilgileri ..... 49
Tablo 8. Kronik Ürtiker ile ilgili bilgiler ..... 51
Tablo 9. Kronik Ürtiker Hastalarının Kronik Hastalıkları ..... 53
Tablo 10. Kronik Ürtiker Hastalarının Otoimmün Hastalık İncelemesi ..... 53
Tablo 11. Kronik Ürtiker ile ilgili Geçmiş ve Güncel Tedavi bilgileri ..... 54
Tablo 12. Kronik Spontan Ürtiker hastaların OSDT Bilgiler ..... 55
Tablo 13. Kronik İndüklenebilir Ürtiker hastaların Bilgileri ..... 55
Tablo 14. Kronik Ürtiker hastalarında ÜKT ve DYKİ puanlarının karşılaştırılması. 56
Tablo 15. Kronik Ürtiker hastalarında parametrelerin incelenmesi ..... 57
Tablo 16. Kronik Ürtiker hastalarında SCCA2 incelenmesi ..... 58
Tablo 17. Kronik Spontan Ürtiker hastalarında OST pozitifliğine göre SCCA2 incelenmesi ..... 58
Tablo 18. Kronik Ürtiker hastaların ve Kontrol Grubunun demografik bilgileri ..... 59
Tablo 19. Kronik Ürtiker hastaların ve Kontrol Grubunun parametrelerin incelenmesi ..... 60
Tablo 20. Kronik Spontan Ürtiker hastaları ile Kontrol Grubunun parametrelerin incelenmesi ..... 63
Tablo 21. Kronik İndüklenebilir Ürtiker hastaları ile Kontrol Grubunun parametrelerin incelenmesi ..... 64
Tablo 22. Kronik Ürtiker hastaların ve Kontrol Grubunun SCCA2 incelenmesi ..... 65
Tablo 23. Kronik Spontan Ürtiker hastaların ve Kontrol Grubunun SCCA2 incelenmesi ..... 65
Tablo 24. Kronik İndüklenebilir Ürtiker hastaların ve Kontrol Grubunun SCCA2 incelenmesi ..... 65

Tablo 25. Kronik Ürtiker hastalarında ÜKT ve DYKİ puanlarının SCCA2 ile ilişkisinin incelenmesi..... 66

# ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Otolog Serum Deri Testi ..... 26
Şekil 2. Semptomatik dermografizm FricTest® ile provokasyon testi ..... 26
Şekil 3. Soğuk ürtiker *TempTest* ile provokasyon testi ..... 27
Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama SCCA2 değerleri ..... 66

# ÖZET

**Giriş ve Amaç**: Ürtiker, dünya nüfusunun %20'sinin hayatının bir döneminde karşılaştığı inflamatuar bir deri hastalığıdır. Kronik ürtiker indüklenebilir ve spontan olmak üzere iki formdan oluşur. Kronik spontan ürtikerin (KSÜ) ve kronik indüklenebilir ürtikerin (KİÜ) etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir ve bu da anti-IgE tedavisi dışında hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin eksikliğine neden olmaktadır. Bu hastalıkların tedavi stratejilerini daha da iyileştirmek için KÜ ile altta yatan potansiyel nedenler veya ortaya çıkaran faktörler arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılmasına büyük ihtiyaç vardır. Th2 tipi immünitenin anahtar sitokinleri olan IL-4 ve IL-13 SCCA2 üretiminde önemli etkilere sahiptir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar SCCA2'nin astım, atopik dermatit ve psöriazis gibi çeşitli alerjik ve inflamatuar hastalıkların patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bağlamda SCCA2'nin T helper-2 (Th2) immün yanıtının da rol oynadığı KÜ'nün patogenezinde yer alabilir. Araştırmada elde edilecek bulgularla; KSÜ ve KİÜ hastalarında SCCA2 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı farklılığa sahip olup olmadığı ve hastalık şiddetinin bir belirteci olup olmadığını göstermeyi amaçlanmaktadır. Aynı zamanda KSÜ ve KİÜ'nün patogenezindeki farklılığı göstermek ve ayırımında bir belirteç olarak kullanıp kullanılamayacağının belirlenmesi hedeflenmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran KÜ tanılı veya KÜ tanısı konan, araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan, dışlama kriterlerinin bulunmadığı 71 KÜ hastası (36 KSÜ hastası, 35 KİÜ hastası) ile 45 kontrol dahil edildi. Ayrıca öyküsünde KİÜ'ye neden olabileceği düşünülen olası bir tetikleyici mevcut olan hastalara uygun cihazlarla (*FricTest, TempTest)* provokasyon testleri yapılarak tanısı doğrulanan hastalar KİÜ grubuna alındı. KSÜ ve KİÜ beraberliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm katılımcıların sosyodemografik bilgileri (yaş, cinsiyet, sigara, alkol kullanımı) ve hastaların klinik verileri (aile öyküsü, hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, hastalık süresi, tutulum bölgeleri, anjiyoödem öyküsü, eşlik eden belirti, olası tetikleyiciler, daha önce uygulanan tedaviler) kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarında hemogram, sedimentasyon, CRP, serum total immünglobülin E, LDH,

anti-TPO, anti-TG, serbest T4, TSH değerleri ölçüldü. İnflamatuar indekslerden nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (PLO) hesaplandı. Serum SCCA2 değerleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı. Hasta gruplarında ürtiker kontrol testi (ÜKT) sonuçları ve dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) skorları kaydedildi.

**Bulgular:** KSÜ hastalarının ortalama SCCA2 değeri 0.08±0.04, KİÜ hastalarının 0.13±0.15 ve kontrol grubunun 0.19±0.24 olarak hesaplandı. KSÜ ve KİÜ hastalarında serum SCCA2 seviyesi anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0.005$). KİÜ hastalarında ise KSÜ hastalarına göre serum SCCA2 seviyesi anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır($p<0.001$). Serum SCCA2 değerleri ile DYKİ değerleri ve ÜKT skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Sonuç:** Bu çalışma, KÜ hastalarında serum SCCA2 düzeylerini değerlendiren ilk çalışma olup, KİÜ ve KSÜ gruplarını demografik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırmaya yönelik önemli veriler sunmaktadır. Serum SCCA2 düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla kronik ürtiker hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuş; KİÜ hastalarında ise KSÜ hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, serum SCCA2'nin KİÜ ve KSÜ ayrımında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve provokasyon testlerinden önce hastaların hangi alt tipe daha yakın olduğunu öngörmede yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Ürtiker, spontan, indüklenebilir, SCCA2

# ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Urticaria is an inflammatory skin disease that affects 20% of the world's population at some point in their lives. Chronic urticaria (CU) comprises two forms: inducible and spontaneous. The etiology and pathogenesis of chronic spontaneous urticaria (CSU) and chronic inducible urticaria (CIndU) remain incompletely understood, contributing to a lack of targeted treatment options other than anti-IgE therapy. There is a critical need to fully understand the relationship between CU and its underlying causes or triggers to further improve treatment strategies for these conditions.

Interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13), the key cytokines of type 2 helper T-cell (Th2) immunity, play significant roles in SCCA2 production. Recent studies have shown that SCCA2 is involved in the pathogenesis of various allergic and inflammatory diseases, including asthma, atopic dermatitis, and psoriasis. Within this context, SCCA2 may also contribute to the pathogenesis of CU, in which the Th2 immune response plays a role.

This study aims to investigate whether SCCA2 levels differ significantly between CSU and CIndU patients and the control group and whether SCCA2 serves as a marker of disease severity. Additionally, the study seeks to explore differences in the pathogenesis of CSU and CIndU and evaluate the potential of SCCA2 as a diagnostic marker to distinguish between these two forms of CU.

**Materials and Methods:** The study included 71 patients diagnosed with CU (36 with CSU and 35 with CIndU) who attended the Dermatology Outpatient Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital and provided written informed consent to participate. Participants were required to meet inclusion criteria, with age- and sex-matched controls also enrolled. Provocation tests, such as FricTest and TempTest, were performed to identify potential triggers in patients suspected of CIndU, and those with positive test results were classified as CIndU patients. Patients with overlapping CSU and CIndU diagnoses were excluded.

Sociodemographic data (age, gender, smoking, and alcohol use) and clinical details (family history, age at disease onset, age at diagnosis, disease duration, affected areas, history of angioedema, associated symptoms, potential triggers, and previous treatments) were recorded for all participants. Laboratory tests, including complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, CRP, serum total immunoglobulin E, LDH, anti-TPO, anti-TG, free T4, and TSH, were performed. Inflammatory indices such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were calculated. Serum SCCA2 levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Urticaria control test (UCT) results and dermatology life quality index (DLQI) scores were recorded for the patient groups.

**Results:** The mean serum SCCA2 levels were 0.08±0.04 ng/mL in the CSU group, 0.13±0.15 ng/mL in the CIndU group, and 0.19±0.24 ng/mL in the control group. Serum SCCA2 levels were significantly lower in CSU and CIndU patients compared to the control group ($p<0.005$). Among CU patients, CIndU patients had significantly higher serum SCCA2 levels than CSU patients ($p<0.001$). No significant relationship was found between serum SCCA2 levels and DLQI scores or UCT results.

**Conclusion:** This study is the first to evaluate serum SCCA2 levels in CU patients and provides valuable data comparing CSU and CIndU groups in terms of demographic and laboratory parameters. Serum SCCA2 levels were significantly lower in CU patients compared to controls, while CIndU patients exhibited significantly higher SCCA2 levels than CSU patients. These findings suggest that serum SCCA2 could serve as a potential biomarker for differentiating between CSU and CIndU. Moreover, it may help predict the subtype of CU prior to conducting provocation tests.

**Keywords:** Urticaria, spontaneous, inducible, SCCA2

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker, dünya nüfusunun %20'sinin hayatının bir döneminde karşılaştığı inflamatuar bir deri hastalığıdır (1). Deri mast hücrelerinin aktivasyonu, degranülasyonu ile histamin ve diğer mediatörlerin salınımına bağlı olarak plaklar, anjiyoödem meydana gelir (2). Akut ürtiker (AÜ), semptomların 6 haftadan kısa süreyle görülmesi olarak tanımlanır. Kronik ürtiker (KÜ) ise semptomların 6 haftadan daha uzun süre görülmesi olarak tanımlanır (3). Kronik ürtikerin ise indüklenebilir ve spontan formları vardır. İndüklenebilir ürtikerde, belirti ve semptomlar belirli bir tetikleyici (egzersiz, soğuk, basınç vb.) tarafından tetiklenebilir. Spontan ürtikerde belirti ve semptomlar aniden ortaya çıkmaz, kesin bir tetikleyici yoktur (4). Stres, enfeksiyonlar ve diğer bazı faktörler spontan formda hastalık aktivitesini artırabilir. Spontan form indüklenebilir formdan daha yaygındır (5).

Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ), KÜ'lü hastaların 2/3'ünü oluşturduğu düşünülmektedir. KSÜ'nün etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Patogenezde birçok hücrenin (bazofil, eozinofil, T hücresi, B hücresi, endotelyal hücre vb.) rolü bilinmesine rağmen ana hücre mast hücreleridir (6). Ürtikeryal lezyonların gelişiminde mast hücre kaynaklı histamin ana mediyatör olmasına karşın; triptaz, prostaglandin D2 (PGD2), TNF, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 ve IL-31'in de ürtikeryal lezyonların gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (7,8).

Kronik indüklenebilir ürtiker (KİÜ) yalnızca belirli tetikleyicilere maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan bir KÜ alt grubudur ve tetikleyici olan faktörlerin özelliklerine göre iki tipte sınıflandırılır. Fiziksel faktörlere maruziyetle ürtiker semptomları olan hastalar fiziksel KİÜ, semptomların başlangıcı fiziksel faktörlerle yakından ilişkili olmayan hastalar ise fiziksel olmayan KİÜ olarak kategorize edilir. Fiziksel KİÜ semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, gecikmiş basınç ürtikeri, solar ürtiker ve titreşim (vibrasyon) ürtikerini içerir. Fiziksel olmayan KİÜ akuajenik ürtiker, kontakt ürtikeri ve kolinerjik ürtikeri içerir (9). Son çalışmalar, KİÜ'nün altta yatan etiyopatogenezi ve yönetimi hakkındaki bilgilerimizi geliştirmiştir. Bununla birlikte, altta yatan mekanizmalar henüz büyük ölçüde

bilinmemektedir ve bu da anti-IgE tedavisi dışında KİÜ için hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin eksikliğine neden olmaktadır (6).

Kronik ürtiker tedavisinde ikinci nesil H1 antihistaminler (AH), omalizumab ve siklosporin tedavilerini içeren aşamalı bir yaklaşım mevcuttur (5). KÜ'nün tanı ve tedavisine ilişkin kılavuzların varlığı bu hastalığın yönetiminde klinik uygulamayı büyük ölçüde kolaylaştırmıştır; ancak bazı sorular hala çözülmemiştir. Bu hastalığın tedavi stratejilerini daha da iyileştirmek için kronik ürtiker ile altta yatan potansiyel nedenler veya ortaya çıkaran faktörler arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılmasına büyük ihtiyaç vardır (6). Daha ileri araştırmalar, hastalık endotiplerini ve biyobelirteçlerini tanımlamaya, yeni tedavi hedeflerini belirlemeye ve iyileştirilmiş tedaviler geliştirmeye odaklanmalıdır (5). Özellikle standart tedaviye dirençli hastalar için yeni tedavilerin geliştirilmesi, KSÜ ve KİÜ türleri arasında oldukça farklı olabilecek patogenezdeki kilit hedef moleküllerin ve süreçlerin tanımlanmasındaki ilerlemelere bağlıdır (6).

Skuamöz hücreli karsinom antijeni (SCCA), farklı skuamöz hücreli tümörlerin belirlenmesinde kullanılan bir tümör belirtecidir (10). SCCA, SCCA1 ve SCCA2 olmak üzere neredeyse aynı 2 proteinden oluşur. SCCA1 ve 2 amino asit düzeyinde yakın homolog olmalarına rağmen, farklı proteazlara karşı aktiftirler (11). Her ikisi de ovalbumin-serpin proteinaz inhibitör ailesine aittir (12).

Son çalışmalar SCCA ve alerjik hastalıklar arasında bazı ilişkiler tespit etmiştir. SCCA1 ve SCCA2'nin insan bronş epitel hücrelerinde IL-4 ve IL-13 gibi tip 2 sitokinler tarafından indüklendiği bildirilmiştir (13). Bronşiyal astımı ve kronik alerjik riniti olan hastalarda SCCA proteinlerinin serum seviyelerinde artış tespit edilmiştir (13,14).

Hem SCCA1 hem de SCCA2'nin deride keratinositlerde IL-4 ve IL-13 tarafından indüklendiği de gösterilmiştir (15). Bir çalışmada atopik dermatit hastalarında SCCA2 serum seviyesinin sağlıklı kontrollerdekinden daha yüksek olduğu ve seviyelerin hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, SCCA'nın tip 2 bağışıklıkta rol oynayabileceğini ve bir biyobelirteç olarak yararlı olabileceğini ima etmektedir (10).

Bu bağlamda SCCA2'nin T helper-2 (Th2) immün yanıtının da rol oynadığı KÜ'nün patogenezinde yer alabilir ve SCCA2 seviyeleri KÜ'de hastalık şiddetinin bir belirteci olabilir. Bu çalışmamızla KSÜ ve KİÜ hastalarında SCCA2 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı farklılığa sahip olup olmadığı ve hastalık şiddetinin bir belirteci olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Aynı zamanda KSÜ ve KİÜ'nün patogenezindeki farklılığı göstermek ve ayırımında bir belirteç olarak kullanıp kullanılamayacağının belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmamızla KSÜ ve KİÜ hastalarında SCCA2 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı farklılığa sahip olup olmadığı ve hastalık şiddetinin bir belirteci olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Aynı zamanda KSÜ ve KİÜ'nün patogenezindeki farklılığı göstermek ve ayırımında bir belirteç olarak kullanıp kullanılamayacağının belirlenmesi hedeflenmiştir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. KRONİK ÜRTİKER

### 2.1.1. Tanım

Ürtiker, her toplumda yaygın olan, aniden beliren ve genellikle aynı gün içinde kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklarla kendini gösteren bir deri hastalığıdır(16). Ürtikerdeki bu plaklar, genellikle parlak kırmızı bir eritemle çevrili olup ve hastada güçlü bir kaşıntı veya yanma hissi oluşturur (17). Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %40'ına dermal veya mukozal dokulardaki ödeme karşılık gelen anjiyoödem eşlik eder (18,19).

Ürtiker hastalık süresine göre akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Altı haftadan kısa süreli ürtikere akut ürtiker (AÜ), 6 haftadan uzun süreli ürtiker kronik ürtiker (KÜ) olarak isimlendirilir. KÜ ise belirli bir tetikleyici varlığına göre kronik spontan ürtiker (KSÜ) veya kronik indüklenebilir ürtiker (KİÜ) olarak sınıflandırılır (3).

### 2.1.2. Tarihçe

Hipokrat döneminden beri bilinen bu hastalık, adını ısırgan otunun deride oluşturduğu lezyonlara benzediği için “Urtica dioica”' olarak almıştır; bu da Latince’de ısırgan otu anlamına gelir (20). 1769 yılında William Cullen,ürtiker terimini ilk kez kullanmıştır (21).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Ürtiker tüm dünyada yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Avrupada yapılan çalışmalarda AÜ’nün hayat boyu görülme sıklığı %12 ile %24 arasında bulunmuştur (22). KÜ’nün ise prevelansı yapılan çalışmalarda %1.4 olarak bildirilmiştir. Asya kıtasında Avrupa ve Kuzey Amerika’ya kıyasla daha yaygın görülmektedir. Kadınlarda ise erkeklere kıyasla daha fazla görülmekle beraber çocuk hastalarda cinsiyetler arası fark gözlemlenmemiştir (23). Ülkemizde yapılmış bir prevelans çalışması yoktur.

En sık görülme yaş aralığı ise 20 ile 40 yaş aralığıdır. Hastalığın gidişatı değişken bir seyir göstermektedir. Hastaların %30'u ilk 3 ay içinde, %80'i ilk 1 yıl içinde remisyona girerken %10'luk bir kısım hasta için 5 yıl veya daha fazla süre remisyon için gerekebilmektedir (24).

Kronik ürtikerli hastaların %50'sine tipik plaklara anjiyoödem eşlik edebilmekle beraber %40 oranda anjiyoödem olmadan sadece plaklarla ilerler. %10'lik kalan kısım ise sadece anjiyoödemle ilerler (24).

Kronik ürtikerli hastalarda bakıldığı zaman KSÜ'nün KİÜ'ye göre daha yaygın olduğu görülür. KÜ hastaların yalnızca %25'ini KİÜ oluşturur (25). KİÜ alt tiplerinden ise en sık rastlanılanı semptomatik dermografizmdir. Semptomatik dermografizmden sonra sırasıyla soğuk ürtikeri ve kolinerjik ürtiker gelir. Diğer tipler daha nadir olan tiplerdir (9,25,26).

### 2.1.4. Etiyoloji

Ürtikerin etiyolojisinde çeşitli faktörler rol oynamakta olup, bunların bir kısmı doğrudan neden olarak kabul edilirken, diğerleri lezyonların oluşumunu tetikleyen ve alevlenmesine neden olan unsurlar olarak öne çıkmaktadır. Lezyonların oluşum mekanizması, süresi ve hangi yaş grubunda görüldüğü, etiyolojik faktörlerle birlikte ürtikerin tipine göre farklılık göstermekte; bu da etiyolojik taramanın kapsamını belirlemektedir (27,28).

Kronik spontan ürtiker olguların %50'sinde etiyolojik nedenlerin belirlenemediği gözlemlenmiştir; ancak KSÜ'nün bilinen etiyolojik faktörleri arasında ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, parazitik enfestasyonlar, alerjenler, iç hastalıklar, maligniteler ve diğer dermatolojik hastalıklar önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, uyarılabilir ürtikerde nedenler genellikle daha net bir şekilde belirlenebilmekte ve bu hastalarda esas öneme sahip olan, ürtikerin ortaya çıkmasına yol açan eşik değerinin saptanmasıdır (27–29).

#### 2.1.4.1. İlaçlar

Ürtiker makülopapüler ilaç erüpsiyonundan sonra en sık görülen ilaç erüpsiyonudur (30). İlaç ilişkili ürtikerin gerçek insidansı ile ilgili çalışmalar maalesef çok yoktur. Geçmişte yapılan bir çalışmada AÜ'lü erişkin hastalarda ilaçla ilişkili AÜ %9.2 bulunmuştur (31).

Çok fazla sayıda ilaç ürtikere neden olabilir ya da şiddetlendirebilir. En sık neden olan ilaçlar nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), penisilinler, sefalosporinler, antifungal ajanlar, ACE inhibitörleri, radyokontrast maddeler, narkotik aneljezikler, hormon tedavileri ve aşılardır (29). NSAİİ'ler, siklooksijenaz 1 ve 2'yi inhibe ederek prostaglandin üretimini azaltır ve bu da lökotrienler ile diğer inflamatuar moleküllerinin artışına yol açar. Bu dengesizlik, mast hücrelerinden mediatör salınımını artırarak ürtiker lezyonlarının oluşmasına neden olur (32). ACE inhibitörleri ise bradikinin seviyelerini arttırarak anjiyoödeme neden olabilir (33).

Akut ürtikerde ilaçların, immünoglobulin E (IgE) aracılığıyla alerjik mekanizmalarla ya da non-immünolojik (non-allerjik, psödo alerjik) süreçlerle lezyonlara yol açtığı gözlenirken, KÜ'de bu durumun yalnızca non-immünolojik mekanizmalarla ilişkili olduğu görülmektedir (29). AÜ'lü hastalarda hastanın anamnezinden sorumlu ilaç kolaylıkla tespit edilebilirken KÜ'lü tespit etmek daha zordur. İlaçlar AÜ'lü hastalarda daha çok neden olarak karşımıza çıkarken KÜ'lü hastalarda agreve edici faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (34).

#### 2.1.4.2. Gıdalar

Gıdalar KÜ'lü hastalarda daha nadir bir neden olarak karşımıza çıksa da AÜ'lü hastalarda daha iyi bilinen bir nedendir (35). Çocuklarda yiyeceklerle ilişkisi daha fazladır. Çocuklarda ürtikerin en sık görülen gıdalar arasında yumurta, süt, yer fıstığı ve ağaç yemişleri bulunmaktadır. Yetişkinlerde ise balık, kabuklu deniz ürünleri, ağaç fıstıkları ve yer fıstığı en yaygın tetikleyici gıdalar olarak rapor edilmektedir (36).

Ürtikerde gıda ilişkili semptomlar immünolojik ve nonimmünolojik mekanizmalarla oluşabilmektedir. İmmünolojik (IgE aracılı reaksiyonlar) daha çok

akut ürtikerde görülmektedir (37). KÜ ise immünolojik reaksiyonlardan ziyade nonimmünolojik, psödoalerjik reaksiyonlar görülmektedir (38).

Besin ilişkili KÜ daha çok psödoalerjenler ile olmaktadır. Psödoalerjenik reaksiyonlara yol açan maddeler domates, beyaz şarap, yapay katkı gıdaları ve bazı doğal bitkilerde bulunan aromatik bileşenlerdir. Psödoalerji tanısı; yalnızca oral provokasyon testleri ile kanıtlanabildiği, deri testi yanıtları negatif olduğu için ve aynı zamanda spesifik IgE antikorları patogenezde bir rol oynamadığı için zordur (39). Geçmiş çalışmalarda psödoalerjenden fakir diyet uygulanan hastalarda KSÜ şiddetinde azalmalar olduğu gösterilmiştir (40–42). Başka yapılan bir çalışmada ise otolog serum deri testi(OSDT) pozitif olan hastalarda psödoalerjenden fakir diyet OSDT negatif olanlara göre daha az yanıt alınmıştır (40).

#### 2.1.4.3. Enfeksiyonlar

Ürtiker etiyolojisine enfeksiyonlar uzun yıllardır üzerinde düşünülen ve tartışılan bir konudur. Bakterilerin (Helikobakter pilori(H. pilori), streptokok, stafilokok, mikoplazma pnömoni), virüslerin(HIV, influenza, adenovirüs, hepatit virüsleri), parazitlerin(blastosistis hominis, giardia limbia, anisakis simpleks) ürtiker etiyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (43).

Enfeksiyonların özellikle çocuk hastalarda olmak üzere, akut ürtikerde tespit edilebilen en sık neden olduğu bilinmektedir (43). Üst solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonları pediatrik akut ürtikerli hastalarda en sık neden olarak saptanmıştır (44).

Uzun süreli fokal enfeksiyonların ise kronik ürtikeri tetiklediği düşünülmektedir (45). Kronik ürtikerle bildirilen sistem enfeksiyonları sırası ile gastrointestinal sistem, dental enfeksiyonlar ve kulak burun boğaz bölgesi enfeksiyonlarıdır (43). Ürtikerle beraber en fazla bildirilen bakteriyel enfeksiyon ise H. pilori'dir (46). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında H. pilori enfeksiyonu KÜ'lü hastalarda ürtiker olmayan hastalara göre oranı daha yüksek bulunmuş ve H. pilorinin KÜ için bir risk faktörü olabileceği söylenmiştir (47). Yapılan başka bir metaanalizde H. pilori eradikasyonu ile KSÜ hastalarının semptomlarının iyileştiği gösterilmiştir (48). Fakat H. pilori eradikasyonunun KÜ semptomlarını iyileştirmediğini gösteren

yayınlar da mevcuttur (49). Bu çelişkili sonuçlar ışığında H. pilori için farklı prevalanslara sahip çeşitli ülkelerde büyük ölçekli, randomize çift kör klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (50).

Kronik indüklenebilir ürtiker vakalarının çoğunun enfeksiyonla ilişkili olmadığı düşünülmekle birlikte, bu konuda sistematik çalışmaların yetersiz olması ve enfeksiyonlarla ilgili araştırmaların genellikle yapılmamış olması, bu ilişkiye dair net bir sonuç çıkarmayı zorlaştırmaktadır (43).

#### 2.1.4.4. Otoimmünite

Kronik spontan ürtiker çölyak hastalığı, insüline bağımlı diyabet, vitiligo, romatoid artrit ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün bozukluklarla sıklıkla birlikte görülmektedir (51). Ayrıca KSÜ hastalarında otoimmün tiroid hastalıkları daha sık görülmektedir (52). Türkiye'de gerçekleştirilen bir araştırmada, 56 KÜ hastasının %17,9'unda anti-peroksidaz (anti-TPO) antikorları, %10,7'sinde anti-tiroglobulin (anti-TG) antikorları ve %5,5'inde ise hem anti-TPO hem de anti-TG antikorları pozitif bulunmuştur (53).

Otolog serum deri testi in vivo olarak otoreaktiviteyi gösteren bir testtir (54). OSDT'nin yaklaşık %70 duyarlılık ve %80 özgüllük değerlerine sahip olduğu ve dolaşımdaki fonksiyonel otoantikorların varlığını göstermek için öngörücü bir klinik test olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (55). Türkiye'de yapılmış bazı çalışamalarda KSÜ'lü hastaların OSDT pozitifliği %24-62 aralığında bulunmuştur (56–58).

Bazı HLA allellerinin otoimmün hastalıklarla ilişkisi bildirilmiştir. Türkiye'de yapılmış kronik ürtikerli hastalarda HLABw4 ve DQ1, HLA DR4, HLA-B44, HLA-DRB1*01 and HLA-DRB*15 allelleriyle ilişki saptanmıştır (59–61).

#### 2.1.4.5. Maligniteler

Maligniteler ile KÜ ilişkisi tam net değildir ve hala tartışmaya açık bir konudur (24). KSÜ ile bildirilen en sık kanser ise papiller tiroid karsinomudur (62). Mide,

karaciğer, prostat kanserleri, hematolojik tümörler, non-Hodgkin lenfomalar ise diğer KÜ ile bildirilmiş malignitelerdir (62). Literatürde bildirilen vakalara rağmen uluslararası kılavuzlar KÜ hastalarda malignite taraması önermemektedir (63).

#### 2.1.4.6. Atopik hastalıklar

Atopik hastalıklar KÜ hastalarında sıklıkla bildirilmiştir (62). Farklı coğrafik bölgelerde yapılan araştırmalarda atopik hastalıklarla KÜ birlikteliğini destekleyici bulgular saptanmıştır. Astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve gıda alerjisi bu birliktelikte öne çıkan atopik hastalıklardır (64–66). Başka bir çalışmada ise pediyatrik hastalarda atopik dermatit öyküsü KSÜ gelişmi açısından bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (67). Atopik hastalıklar ve KÜ arasında hem erişkinlerde hem de çocuklarda güçlü epidemiyolojik ilişki olmasına rağmen, şu ana kadar iki antite arasında tam bir nedensel bir ilişki saptanamamıştır (62).

#### 2.1.4.7. Diğer faktörler

Kronik ürtiker hastalarında artmış metabolik sendrom sıklığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle kontrolsüz ve yüksek Ürtiker aktivite skoru (ÜAS) mevcut hastalarda daha sık olarak saptanmıştır. Ayrıca KÜ hastalarında daha yüksek bel çevresi genişliği ve bununla bağlantılı daha sık obezite oranı bildirilmiştir (68).

Psikiyatrik ve mental bozukluklar KÜ hastalarında sıklıkla bildirilmiştir. KSÜ hastalarında emosyonel bozukluklar sonucunda artmış anksiyete, depresyon ve somatoform bozukluklar mevcuttur. Ayrıca hastalarda mevcut olan stresin semptomlarda kötüleşme yaptığı bildirilmiştir (69). Son olarak yapılan bir metaanaliz çalışmasında KÜ hastalarının %31'nde en az bir psikopatoloji saptanmıştır (70).

Maya sporları, ortopedik ve dental implant, ev tozu akarları, çayır polenleri, protezler ve amalgam diş dolgusu da KSÜ'de semptomları şiddetlendirebilen diğer faktörlerdir (71,72).

### 2.1.5. Klinik Sınıflandırma

Ürtiker; hastalığın süresine bağlı akut veya kronik, tetikleyici faktörlere bağlı olarak ise spontan veya indüklenebilir olarak sınıflandırılabilmektedir. Semptomların 6 haftadan uzun sürüp sürmemesine bağlı olarak AÜ veya KÜ olarak sınıflandırılmaktadır (3).

Ürtiker lezyonları, farklı şekil ve boyutlardaki kaşıntı ve sıklıkla yanmanın eşlik ettiği çevresinde refleks eritemin mevcut olduğu plaklar şeklindedir. Bu plakların süresi genellikle iz bırakmadan 24 saat içinde gerilemesiyle karakterizedir (73). AÜ'ni 6 haftadan uzun sürerek KÜ dönüşme oranı ise %21 olarak saptanmıştır (74).

Kronik ürtiker ise ürtiker semptomlarının tek başına veya anjiyoödem ile beraber 6 haftadan uzun süre izlenmesi olarak tanımlanır. KÜ tetikleyici faktörün varlığına bağlı olarak da KSÜ ve KİÜ olarak sınıflandırılır (17). Ürtikerin klinik sınıflandırılması Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması

| **<6 Hafta** | **>6 Hafta** | |
|---|---|---|
| **Akut Ürtiker** | **Kronik Spontan Ürtiker** | **Kronik Uyarılabilir Ürtiker** |
| | | Semptomatik dermografizm |
| | | Soğuk ürtikeri |
| | | Geç basınç ürtikeri |
| | | Solar ürtiker |
| | | Sıcak ürtikeri |
| | | Titreşim anjiyoödemi |
| | | Kolinerjik ürtiker |
| | | Akuajenik ürtiker |
| | | Temas ürtikeri |

#### 2.1.5.1. Kronik spontan ürtiker

Kronik spontan ürtiker, herhangi bir tetitkleyici olmadan ürtiker semptomlarının 6 haftadan uzun süreli olması olarak tanımlanmaktadır (17). KSÜ KÜ'nün en sık görülen alt tipidir (63) ve KSÜ ile ilgili yapılan prevelans çalışmalarında çocuk hastalarda %1.4, yetişkin hastalarda ise %0.9 olarak bulunmuştur (23). KSÜ kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır (75). KSÜ'lü hastaların %60'ına yakın bir oranda anjioödem eşlik edebilmektedir (76). Çoğu KSÜ hastalığı kendi kendini sınırlandırmakta ve 5 yıl içinde hastalık gerilemektedir (77). KSÜ, hastalarda iş gücü kaybı, uyku güçlüğü gibi sonuçlara yol açarak yaşam kalitelerinde belirgin bir düşüşe sebep olmaktadır (76). KSÜ'nün etiyopatogenezinde mast hücresi ana sorumlu olarak düşünülse de hala tam olarak bilinmemektedir. Olası etiyolojilerde otoimmünite, koagülasyon kaskadı, enfeksiyöz ajanlar gibi faktörlerin üzerinde durulmuştur (78). KSÜ hastalarında detaylı bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde semptom başlangıcı, görülme sıklığı, tetikleyici faktörler, çevresel maruziyetler sorgulanmalıdır (79).

#### 2.1.5.2. Kronik indüklenebilir ürtiker

Kronik indüklenebilir ürtiker; spesifik tetikleyicilere (sıcak, soğuk, basınç, güneş ışığı, su gibi) maruz kalma ile ürtiker lezyonlarının ortaya çıktığı bir KÜ alt tipidir (9). KSÜ, KİÜ'nün aksine ürtiker semptomları herhangi bir tetikleyici olmadan kendiliğinden gelişir. Bazı hastalarda KSÜ'yü şiddetlendirebilen tetikleyiciler olsa da bunların etkisi sporadiktir ve bunlar her zaman daha kötü hale getirmez (80).

Kronik indüklenebilir ürtiker, tüm KÜ %20-30'unu oluşturmaktadır (25). KİÜ toplumun yaklaşık %0.5'ini etkilemekte ve hastaların yaşamlarında ciddi etkileri mevcuttur. KİÜ hastalık süresi ise genellikle KSÜ'ye göre daha uzundur. Ayrıca KİÜ'de oluşan plaklar KSÜ'ye kıyasla daha kısa sürelidir, genellikle birkaç saatten daha kısa sürede gerilemektedir (80).

Kronik indüklenebilir ürtiker ise fiziksel ve fiziksel olmayan olarak ikiye ayrılmaktadır. Fiziksel KİÜ semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri,

solar ürtiker, geç basınç ürtikeri ve titreşim anjiyoödeminden oluşmaktadır. Kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtiker fiziksel olmayan KİÜ grubundandır. Sebebi ise 3 hastalık grubu da fiziksel bir faktör tarafından değil, kolinerjik ürtiker için vücut sıcaklığında artması ile, kontakt ve akuajenik ürtikerde ise deriye ürtiker oluşturabilecek madde teması ile tetiklenmesidir (9).

2.1.5.2.1. Semptomatik dermografizm

Semptomatik dermografizm en sık rastlanılan KİÜ tipidir ve genel popülasyonda %5'e varan oranlarda görülebilmektedir (81). Genel olarak genç erişkinleri etkilemekle beraber ortalama hastalık süresi 6.5 yıl olarak bulunmuştur (27).

Semptomatik dermografizm ''Ürtiker factitia'' veya ''dermografik ürtiker'' olarak da isimlendirilebilmektedir. Deri üzerinde sürtünme, kaşınma veya ovalama gibi deride gerilmeye yol açan bir kuvvet sonrası yanıt olarak deride kaşıntılı, yanma hissi oluşturabilen kabarıklıkların oluşmasıyla karakterizedir. Çok nadir olarak hastalara anjiyoödem eşlik edebilir (82). Lezyonlar tipik olarak provokasyonla dakikalar içerisinde gelişir ve yarım saat ile 2 saat sürer (83).

Basit dermografizmde semptomatik dermografizmden farklı olarak kaşıntı eşlik etmez, sadece kabarıklık oluşur ve daha şiddetli bir uyaran gerekmektedir (25). Beyaz dermografizm gibi diğer dermografizm türleri de semptomatik dermografizmle ilgili değildir (83). Semptomatik dermografizmden şüphelenen her hastada mutlaka provakasyon testi ile tanı doğrulanmalıdır (84).

2.1.5.2.2. Soğuk ürtikeri

Soğuk ürtikeri deri veya mukozalardaki soğumaya karşı yanıt olarak ortaya çıkan bir KİÜ tipidir (9). Soğuk ürtikeri 2. en sık görülen KİÜ tipidir ve yıllık insidansı %0.05 olarak bulunmuştur (85). Soğuk ürtikeri daha çok genç erişkinleri etkilemektedir ve kadınlarda erkeklere kıyasla daha fazla görülmektedir (86). Soğuk ürtikerde ortalama hastalık süresi 7.9 senedir (85). Semptomlar soğuk hava; sıvı veya katı nesnelerle temastan dakikalar sonra ortaya çıkar ve 1 saat boyunca sürer. Bazı şiddetli vakalar sistemik tutulum gösterebilip anafilaksiye varan tablolar ortaya çıkabilmektedir (87).

Soğuk ürtiker primer ve sekonder form olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer formda herhangi bir altta yatan etiyoloji saptanmamaktadır. Soğuk ürtiker etiyolojisinde kriyoglobulinemiler, kronik lenfositik lösemi, lenfosarkom, lökositoklastik vaskülit, hepatit C virüs enfeksiyonu araştırılmalıdır (88).

2.1.5.2.3. Geç basınç ürtikeri

Geç basınç ürtikeri deriye uygulanan basınç sonrasında ortalama olarak 4-6 sonra oluşan kutanöz eritem ve ödemle karakterizedir. Sıklıkla belirgin bir subkutanöz ödem meydana gelir ve bu ödem el ile ayaklarda olduğunda anjiyoödemden ayırt edilemez. Lezyon başlangıcı genellikle 4-6 sonra olmakta ve lezyon süresi 48 saate kadar sürebilmektedir (89). Diğer KİÜ tiplerinden farklı olarak geç basınç ürtikerinde hastalarda şiddetli yanma ve ağrı eşlik edebilir ki bu da yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara yol açabilmektedir (84). Bu hastaların öyküsünde emniyet kemeri, omuz askısı, bisiklet sürme, dar giysiler ve sütyen askıları nedeniyle lezyon tariflemektedir. Hasta öyküsünden geç basınç ürtikeri şüphelenen her hastada provokasyon testi yapılmalı ve tanı doğrulanmalıdır (82).

2.1.5.2.4. Solar ürtiker

Solar ürtiker, görünür ışık veya ultraviyole ışınlara maruz kalma sonrası dakikalar içerisinde gelişen ürtiker plakları ile karakterize KİÜ tipidir. Her yaşta görülmekle beraber kadınlar ve genç erişkinlerde biraz daha sık görülmektedir (90,91). Solar ürtiker için doğrudan ışığa maruziyet gerek olsa da ince giysiler giyen hastalarda da görülebilmektedir. Semptomların şiddeti ve süresi ışığa maruz kalma süresi ve ışık yoğunluğuyla değişmektedir. Nadiren de olsa baş ağrısı, solunum sıkıntısı, baş dönmesi ve anafilaktik reaksiyonlar gibi sistemik semptomlar gelişebilmektedir (92).

2.1.5.2.5 Sıcak ürtikeri

Sıcak ürtikeri derinin ısıya maruz kalması ile gelişen kaşıntılı plaklar ve/veya anjiyoödem ile karakterize nadir bir KİÜ tipidir (84). Yapılmış bir çalışmada vakaların %62'sinde ani lokalize sıcak ürtikeri görülmüştür. Bu hastalarda semptomlar ısıya maruz kalmış sınırlı bir alanda, ısıya maruziyetten sonra dakikalar içerisinde gelişmiş olup ve 1-3 saat içerisinde gerilemiştir. %20 vakada ise ani generalize sıcak ürtikeri görülmüş olup, ısıya maruz kalan bölgelerin dışında da uzanma göstermiştir. Süre

olarak ise benzer vakitler görülmüştür. Geriye kalan %18'inde ise semptomlar daha geç başlamış olup başlangıç süresi 2 saati bulabilmiştir. Lezyonların kaybolma süresi ise 24 saati bulmuştur (93).

2.1.5.2.6. Titreşim anjiyoödemi

Titreşim anjiyoödemi, titreşimli uyaranlarla (yüreme, koşu, bisiklet, motosiklet, araç kullanımı) tetiklenen kaşıntılı kabarıklık ve anjiyoödem ile karakterize bir KİÜ tipidir (9,94). Semptomlar tipik olarak tetikleyiciden sonra dakikalar içerisinde başlar ve bir güne kadar sürebilir. Herediter ve edinsel formdan oluşan 2 tipi mevcuttur. Kalıtsal olan tipte plaklar anjiyoödemden daha baskın görülmektedir ve sistemik semptomlar edinsel tipe göre daha yaygındır (94).

2.1.5.2.7. Kolinerjik ürtiker

Kolinerjik ürtiker; sıcak banyo, fiziksel egzersiz, emosyonel stres gibi vücut ısısının aktif veya pasif ısıtılıp artmasıyla oluşan bir KİÜ tipidir (83). Tipik olarak kısa süreli, gövde ve ekstremitelerde yerleşen 1-3 mm çapında, eritemli çok sayıda farklı küçük kaşıntılı papüllerle karakterizedir (95). Anjiyoödem, solunum sıkıntısı, baş dönmesi, anafilaksi gibi sistemik semptomlar hastalarda eşlikçi bulgu olabilmektedir. Semptomlar genelde bir saat içinde gerilemekte fakat yine de bu durum hastaların yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olmaktadır (96,97). Kolinerjik ürtiker sıklıkla atopik yatkınlığı bulunan genç erişkinlerde görülmektedir ve belirgin bir cinsiyet baskınlığı yoktur (97).

2.1.5.2.8. Akuajenik ürtiker

Akuajenik ürtiker derinin suya teması tetiklenen nadir bir KİÜ tipidir. Ter ve göz yaşı da akuajenik ürtikeri tetikleyebilmektedir. Su ile temastan takriben yarım saat içinde 1-3 mm'lik eritemli papüllerle karakterizedir. Nadiren solunum sıkıntısı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Tanı anamnezinde akuajenik ürtiker düşünülen hastalarda yapılan su ile provokasyon testi ile konulur (98).

2.1.5.2.9 Kontakt ürtiker

Kontakt ürtiker tetikleyici maddenin teması ile ortaya çıkan bir KİÜ tipidir. Genellikle temas sonrası 30 dakika içerisinde ürtiker gelişmekte ve saatler içerisinde

gerilemektedir. Kontakt ürtiker altta yatan mekanizmalara bağlı olarak immünolojik ve nonimmünolojik olarak sınıflandırılmaktadır. Kontakt ürtikere sebep olabilecek maddeler çok sayıdadır, basit kimyasallardan makromoleküllere kadar geniş bir liste mevcuttur (99).

### 2.1.6 Patogenez

Deri mast hücreleri genel olarak ürtiker patogenezinin merkezinde yer alır. Aktive olmalarını takiben degranülasyonları ile kaşıntılı plakların ve/veya anjiyoödemin gelişmesine neden olurlar (2).

#### 2.1.6.1. Kronik spontan ürtiker patogenezi

2.1.6.1.1. Mast hücreleri

Mast hücreleri multifonksiyonel, uzun ömürlü ve myeloid seriden köken alan hücrelerdir. Solunum yolları, gastrointestinal sistem ve solunum yolu mukozası, deri gibi bariyer dokularda lokalize olurlar (8,100).

Kronik spontan ürtiker ise mast hücre aracılı bir hastalıktır. Mast hücrelerininin aktivasyonu ile bu hücrelerinden histamin, sitokinler ve kemokinler salınır (101). Bunlar arasında tümör nekroz faktörü (TNF)-α, IL-1, IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, prostaglandin D2, lökotrien E4 (LTE4) ve trombosit aktivasyon faktörü (PAF) gibi moleküller bulunmaktadır (102). Bu mediyatörler ile vazodilatasyon tetiklenip vasküler geçirgenlik artar ve duyusal sinirlerin aktive olur. Buna ek olarak nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve lenfositler gibi enflamatuar hücrelere kemoatraktan olarak klinik bulguların ortaya çıkmasını sağlar (101). Mast hücrelerinin KSÜ'deki bu görevi doku örneklemelerindeki degranülasyona ait kanıtlar ve tedavide antihistaminlere iyi yanıt vermesiyle desteklenmektedir (103,104). KSÜ'de deride mast hücrelerinin arttığı mı yoksa sabit sayıda kaldığı ise tartışmalıdır (77).

Mast hücreleri farklı tetikleyicilerle uyarılabilen FecR1, MRGPRX2, C5aR, PAR1, PAR2 ve CRT reseptörleri mevcuttur. Bu reseptörlerin aktive olması ile dalak

tirozin kinaz, bruton kinaz gibi sitoplazmik yolakları aktive eder. Bu aktivasyon sonucunda mast hücre degranülasyonu ile mediyatörlerin salınımı gerçekleşir (8).

2.1.6.1.2 Diğer hücre infiltratları

Kronik spontan ürtikerde perivasküler ve interstisyel dokuda inflamatuar hücresel infiltratlar görülür. Bu infiltrasyon geç alerjik reaksiyona benzer ve eozinofiller, nötrofiller, lenfositler ve bazofillerden oluşur. Mast hücreleri, Th2 hücreleri ve diğer hücrelerden salınan MCP3, RANTES, IL-5, C3a, C5a, TNF, IL-17 ve trombosit aktive edici faktör gibi kemotaktik faktörlerle kandan deriye geçiş yaptığı düşünülmektedir (105).

2.1.6.2.3. Bazofiller

Bazofiller mast hücreleri gibi histamin üreten ana hücrelerdendir ve IgE için yüksek afiniteli reseptörleri mevcuttur. Bu özellikleri sayesinde bazofillerin de KSÜ patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (105). Bazofiller ve mast hücreleri benzer özellik gösterse de belirgin farklılıkları mevcuttur. Bazofiller bir granülosittir ve farklılaşmasında son aşamada IL-3 ve 5 rol oynamasına karşın mast hücreleri derideki bağ dokusundan veya kemik iliğinde monositlere yakın bir seriden kaynaklanmaktadır (106,107).

Bazofiller yüzeylerindeki IgE resöpterlerinin aktive olmasıyla başta histamin olmak üzere IL-4, IL-13, IL-31 gibi sitokinler salgılamaktadır (108,109). Mast hücreleri doğrudan dokuda aktive olurken bazofillerin periferik kandan dokuya geçiş yapmaları gerekmektedir. Bu yüzden bazofillerin ürtiker formasyonunda ilk fazında rol oynamazken geç fazda ürtikeryel plakların devamı ve şiddetlenmesinde rol oynarlar (110). KSÜ hastalarında periferik kandan dokuya bazofillerin göç etmesi nedeniyle olduğu düşünülen %50'ye varan oranlarda bazopeni mevcuttur (111). Aynı zamanda bazopeni hastanın tedavi yanıtı ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir (112).

2.1.6.1.3. Eozinofiller

Eozinofiller kemik iliğindeki multipotent kök hücrelerinden köken alırlar ve gelişimlerinde IL-5 önemli rol oynar. Kemokinler aracılığı ile periferik kandan dokuya göç ederler (113). Eozinofiller başlıca parazitik enfeksiyonlar ve alerjik hastalıklarda rol oynamaktadır (114).

Eozinofillerin üzerlerinde düşük afiniteli IgE reseptörü (FcεRII/CD23) eksprese ederler. Bu resöptöre karşı IgG karakterindeki otoantikorlarla aktive olduklarında majör bazik protein ile eozinofilik peroksidaz gibi granül proteinlerini salgılarlar. Bu proteinler de mast hücrelerinden histamin salınımını uyarmaktadır (115). Ayrıca eozinofiller MRGPRX2 agonisti salgılayarak mast hücrelerindeki MRGPRX2 reseptörünü aktive ederek de mast hücrelerini aktive ederler (116). Eozinofilik majör bazik proteinin KSÜ plaklarında tespit edildiği çalışmalar mevcuttur (117). Eozinopeni KSÜ hastalarının %10-15'inde görülmektedir. Bazopeniye benzer şekilde hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt ile ilişkilidir (118).

2.1.6.1.4. Lenfositler

Kronik spontan ürtiker patogenezinde lenfosit serisinin mast hücrelerinden sonra ikinci en önemli hücre serisi olabileceği düşünülmektedir (101). Astım, alerjik kontakt dermatit gibi alerjik hastalıklarda olduğu gibi KSÜ de Th2 aracılı bir bozukluktur. Ayrıca yapılan çalışmalarda diğer T lenfosit tipleri olan Th1, Th17, Th9 ve Treg'lerin de KSÜ de yeri olabileceği düşünülmüştür (105).

T-helper 2 sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, IL-24, IL-31 ve IL-33 KSÜ patogenezinde önemli rol oynamaktadır. T lenfositlerinin yanı sıra mast hücrelerinden de IL-4, IL-5, IL-31 de salınmaktadır(105). IL-4 ve 13 B lenfositlerde sınıf değişimini uyararak IgE üretimini sağlar (119). IL-4'ün bu görevi dışında mast hücrelerinde yüksek afiniteli FceR1 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırma görevi de mevcuttur (120). IL-4 KSÜ deri biyopsilerinde yüksek seviyelerde bulunmuştur fakat hem IL-4 hem IL-13 serum seviyeleri hastalık aktivitesi ile ilişkisiz bulunmuştur (121,122). IL-4 ve IL-13 inhibitörü olan dupulimabın KSÜ'de etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (7). IL-31 ise IL-4 ve 13 sentezini arttırır, eozinofillerden IL-6 gibi proinflamatuar sitokin üretimini uyarır ve bazofil göçünü tetikler (123). Serum IL-31 seviyelerinin KSÜ hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır fakat IL-4 ve 13'te olduğu gibi hastalık aktivitesiyle bir ilişkisi bulunmamıştır. IL-31 histaminden bağımsız bir pruritojendir ve yeni terapötik hedeflerden biridir (124). IL-5 ise eozinofillerin gelişiminde önemli rol oynar. Ayrıca mast hücrelerinin çoğalmasında ve sitokin üretiminin arttırmasında rol oynar (125). KSÜ'de IL-5'in serum seviyeleri ile çelişkili çalışmalar mevcut olsa da deri biyopsilerinde arttığı gösterilmiştir (101).

T-helper 17 hücreleri IL-17, IL-6, IL-8, IL-22, IL 23 ve tümör nekroz faktörü-a başta olmak üzere birçok sitokin üretirler (105). Yapılan çalışmalarda KSÜ'lü hastalarının (özellikle OSDT pozitifliği olanlarda) serumlarında IL-17, IL 23, IL-6 seviyeleri yüksek bulunmuştur (122,126). Fakat IL-6 üzerinde en fazla durulanıdır, KSÜ hastalarında hem doku biyopsi örneklerinde hem de serumda yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermiştir (105).

T-helper 1 hücrelerinin de KSÜ patogenizde rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada ürtiker inflamasyonunda Th1/Th2 arasında bir denge olduğu gösterilmiştir. Th1 kaynaklı IFN-γ'nın KSÜ hastalarında yüksek bulunması da Th1 hücrelerinin rolünü destekler niteliktedir (127).

2.1.6.1.5. Nötrofiller

Geçmişte yapılmış birçok çalışmada KSÜ'lü hastalarının deri biyopsilerinde nötrofil infiltrasyonun varlığı gösterilmiştir. Hastaların bir kısmında nötrofiller ağırlıklıyken diğer bir kısmında ise lenfositler veya hem nötrofil hem lenfosit hücreleri izlenmiştir (128,129). Eozinofil baskın hücre olsa bile, nötrofiller kanda baskın lökosit hücresi olarak kalır ve eozinofili gözlemlenmez (129).

Kronik spontan ürtiker ve OSDT+ olan hastalarda lezyonlardan yapılan biyopsilerde ilk yarım saat içinde perivasküler nötrofil ve eozinofillerin görüldüğünü ve 2 saat içinde daha da yoğunlaştığı gösterilmiştir. 48 saat sonra ise nötrofillerin azaldığı, lenfosit ve eozinofillerin hala varlığını sürdürdüğü gözlemlenmiştir (130). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) da KSÜ hastalarında artmış orandadır ve hastalık aktivitesi ile paralellik göstermektedir (131).

Sonuç olarak yapılmış çalışmalar ile nötrofillerin KSÜ patogenizde rol oynadığı gösterilmiştir fakat bu rolün detayları ve mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.1.6.1.6. Otoimmünite

Otoimmünite KSÜ patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Şu ana kadar 2 tane otoimmünite endotipi tanımlanmıştır. Bunlar; tip I otoimmün (otoalerjik) KSÜ ve tip IIb otoimmün KSÜ'dür (132,133). Tip I, IIb'ye göre daha yaygındır. Her iki tipte

de benzer KSÜ klinik fenotipi gözlenmektedir fakat tedaviye yanıtlarda, laboratuvar özelliklerinde farklılıklar gözlemlenebilir(134).

Otoalerjik KSÜ olarak da bilinen tip I otoimmün KSÜ hastalarında otoalerjenlere karşı IgE otoantikorları mevcuttur (135). İlk olarak 1999 yılında anti-tpo IgE otoantikorunun saptanması ile otoalerji terimi KSÜ'de ortaya çıkmıştır (136). Sonradan yapılan çalışmalarda da anti-tpo IgE otoantikorlarının yanı sıra daha fazla otoalerjenin mevcut olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında çift sarmallı DNA (dsDNA), tiroglobulin, doku faktörü, eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz, IL-24, FceRI,, FceRII ve doku transglutaminazı bulunur. Tip I otoimmün KSÜ'de toplam 222 otoalerjen tanımlanmıştır (137–141). Bu otoalerjenler IgE otoantikorları ile mast hücreleri ve bazofillerle çapraz bağlanmayı sağlayarak vazoaktif mediyatörlerin salgılanmasını sağlamaktadırlar (142).

Yakın zamanda yapılmış başka bir çalışmada KSÜ hastalarındaki lezyonel deri biyopsisindeki IL-24 mRNA ekspresyonu, sağlıklı kontrol deri biyopsisi ve lezyonel olmayan deri biyopsilerine göre daha yüksek bulunmuştur (141). Otoalerjenlerin sadece deride lokalize olmaları, otoantikorların otoalerjenlerle sadece deride etkileşime girmesine ve diğer organlardaki mast hücrelerinde bir etki yapmadan sadece deride reaksiyon oluşturmasını açıklayabilir (134).

Tip I otoimmün KSÜ tanısı için IgE antikorlarının saptanması gerekmektedir. Fakat rutin pratikte kullanılan standartize bir ELISA testi mevcut değildir (134). Total IgE seviyeleri tip I otoimmün KSÜ hastalarında yüksek bulunmuştur ve bu hastalar omalizumab tedavisine daha hızlı yanıt vermektedirler (142).

Tip IIb otoimmün KSÜ'de IgE'ye veya IgE'nin Fc bölgesinin yüksek afiniteye sahip reseptörünün (FceRI) alfa alt birimini hedef alan IgG ve/veya IgM tipinde otoantikorlar vardır (142). Bu otoantikorla IgE otoantikorlarından farklı olarak mast hücrelerinin degranülasyonu IgE'den bağımsız olmaktadır (143). Tip IIb otoimmün KSÜ'lü hastalarda bazopeni, eozinopeni ve düşük total IgE seviyeleri bulunmuştur (144). Serum IgE seviyelerindeki bu azalma FceRI'nin daha boş kalmasına ve otoantikorlara daha açık hale gelmesine neden olur (145). Ayrıca bu hastalarda hastalık seyri daha şiddetli, daha uzun süreli ve omalizumab tedavisine direnç oranı da yüksek gitmektedir (144).

Yapılan çalışmalar KSÜ hastalarında IgG–anti-FceRI ve/veya IgG–anti-IgE otoantikorlarının prevalans oranları %20 ile %50 arasında bildirmektedir (146). Ürtiker alt tiplerinin belirlendiği PURIST adlı çalışmada tip IIb otoimmün ürtiker tanısı için 3 tane belirleyici özellik bildirilmiştir. Bunlar OSDT pozitifliği, hasta serumunda IgG–anti-FceRI veya IgG–anti-IgE antikor pozitifliği ve bazofil test pozitifliğidir (Bazofil Aktivasyon Testi (BAT) ve/veya Bazofil Histamin Salınım Testi). Bu çalışma KSÜ hastalarında tip IIb otoimmün KSÜ oranını %10'dan daha az bulmuştur (144).

Tip IIb otoimmün KSÜ'de Hashimoto tiroiditi, vitiligo, sistemik lupus eritematozus (SLE), dermatomiyozit, romatoid artrit (RA), çölyak hastalığı, Tip I diyabet ve Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarla birliktelik yüksek bulunmuştur (143).

2.1.6.1.7. Koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi

Kronik spontan ürtiker patogenezinde koagülasyon kaskadının önemli bir rolü bulunmaktadır. Eozinofiller ve dermal mikrovasküler endotelyal hücreler; vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), lipopolisakkarit, TNF, IL-6, IL-33 gibi tetikleyicilere yanıt olarak yüzeylerinde doku faktörü eksprese ederler (5). Bu doku faktörü ekstrinsik koagülasyon yolunu tetikleyerek faktör Xa, trombin gibi pıhtılaşma faktörlerinin üretimin uyarabilir (147). Koagülasyon faktörleri, histamin, bradikinin gibi moleküller proteazla aktive olan reseptör 1 (PAR1) üzerinden vasküler endotelyal hücreler arasında boşluklar oluşturarak plazma sızıntısına yol açabilir (105). Bu sızıntı sayesinde plazma içeriğindeki IgE, otoalerjenler veya FcεRI'ye karşı otoantikorlar derideki mast hücreleri aktive ederek ürtikeryal lezyonlarının oluşmasına katkı sağlayabilirler (5). Ayrıca mast hücreleri PAR reseptörleri üzerinden trombin ve faktör Xa tarafından uyarılarak da degranüle olabilmektedirler (148).

Kronik spontan ürtiker hastalarında ortalama trombosit hacmi, D-dimer, fibrinojen yıkım ürünleri, FVIIa seviyelerinde artış gözlemlenmektedir. Bu da KSÜ hastalarında koagülasyon ve fibrinolizisin arttığını göstermektedir (147). Özellikle D-dimer hastalık şiddeti ve aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (149). Koagülasyon yolağındaki bu artışın lokal olarak gerçekleştiği düşünülmektedir ve KSÜ hastalarında trombotik olaylarda artış gözlenmez (147).

C5a ve C3a ise kompleman sisteminin KSÜ patogenezinde rol oynayan başlıca elemanlarıdır. FXa, fXIIa ve plazmin etkisi ile C5a ve C3a serbestleşerek reseptörleri vasıtasıyla mast hücreleri ve bazofilleri aktive ederler (150). C5a'nın bu aktif rolü derideki mast hücrelerine selektiftir (151). Yapılan bir araştırmada deri mast hücrelerinin ortamda kompleman sistemi proteinleri olmadan histamin salgısı yapamadığı gösterilmiştir (152). Bu bilgiler ışığında kompleman sistemin de KSÜ patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

2.1.6.1.8. Nörojenik inflamasyon

Stresin KSÜ hastalarında semptomlarında kötüleşme yaptığı bilindiği için son yıllarda sinir sistemi KSÜ patogenezinde üzerinde durulan konulardan biridir (101). Mast hücreleri, sinir hücreleri ve diğer immün sistem hücreleri arasındaki karmaşık bir ilişki söz konusudur ve bu ilişki histamin, IL-31 ve diğer nöropeptitler sayesinde kurulmaktadır (153). Bu kompleks ilişki vazodilatasyona, plazma ekstravazasyonuna, nörojenik inflamasyona ve en nihayetinde kaşıntıya ve diğer ürtiker semptomlarına neden olur (5). Bir nöropeptid olan substans P aynı zamanda mast hücrelerinde bulunan MRGPRX2 reseptörünü bir agonistidir ve substans P mast hücrelerinin IgE'den bağımsız aktive olmalarını sağlar. Yapılan bir çalışmada substans P seviyeleri KSÜ hastalarında yüksek bulunmuştur (154,155).

### 2.1.6.2. Kronik indüklenebilir ürtiker patogenezi

Kronik indüklenebilir ürtiker patogenezi hala büyük ölçüde anlaşılamamıştır. Derideki mast hücrelerinin aktivasyonu ile histamin gibi proinflamatuar mediatörlerin salınımının KİÜ patogenezinde başrolde olduğu düşünülmektedir. Tip I otoimmünite diğer ismiyle otoalerji, KİÜ patogenezinde büyük bir öneme sahiptir. Otoalerjenler, deri mast hücreleri ve bazofillerdeki FcεRI'ye bağlı olan IgE'ye bağlanarak degranülasyonu tetikler, bu otoalerjenlerin ekspresyonunun çevresel tetikleyiciler tarafından de novo olarak indüklendiği düşünülmektedir. KİÜ hastalarında artmış serum total IgE seviyeleri ve KİÜ hastalarındaki anti- IgE (omalizumab) tedavisini etkinliği bu yaklaşımı destekleyen bulgulardır (82,156).

Semptomatik dermografizm, solar ürtiker ve soğuk ürtiker hastalarında hastanın serum transferi ile hastalığın pasif olarak transfer edilebileceği gösterilmiştir. Bu süreçte IgE'nin transfer edilebilir serum faktörü olduğu düşünülmüştür (157–159). Soğuk ürtikeri ile yapılmış bir çalışmada soğuğa bağımlı deri antijeni tükendiği zaman duyarsızlaşma sağlandığı gösterilmiştir (159). Solar ürtikerinde ise güneşi ışınlarının etkisine bağlı olarak kromoforlarda moleküler değişiklikler görülür. Bu değişiklikler sonucu kromoforların mast hücreleri yüzeyindeki IgE'ye bağlanarak mast hücre aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (158).

Kolinerjik ürtikerde ter antijeni üretimine bağlı olarak ter bezlerinin tıkanmasıyla terin dermise doğru akışı ile semptomların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. MGL_1304 kolinerjik ürtiker hastalarında tanımlanmış olan ter antijenlerinden biridir ve MGL_1304'e spesifik IgE antikorları kolinerjik hastalarında tanımlanmıştır. Kolinerjik ürtikerde üzerinde durulan başka bir teori ise ekrin ter bezi epitelyal hücrelerinde kolinerjik reseptör M3 (CHRM3) ekspresyonundaki azalmadır. Bu şekilde boşta kalan asetilkolinlerin mast hücrelerinde degranülasyona neden olabildikleri düşünülmektedir (97).

Ailesel titreşim anjiyoödemi hastalarında mast hücre yüzeyinde bulunan adezyon G proteini ile eşleşmiş reseptör E2 (ADGRE2) geninde mutasyon saptanmıştır (94,160). Sağlık kişilerin mast hücrelerinde bulunan ADGRE2'ler, deri titreşime uğradığında mast hücrelerinin degranülasyonunu engellemektedirler(160). Ailesel titreşim anjiyoödemi hastalarında ADGRE2 mutasyonu sonucunda bu engelleme ortadan kalkınca mast hücreleri degranüle olmaktadır (94,161).

Geç basınç ürtikerinde; mast hücrelerinin yanı sıra eozinofil ve nötrofilleri de içeren yoğun hücre infiltratı gözlenmiş, ayrıca histamine ek olarak IL -1, IL-3, IL-6 ve TNF-α düzeylerinde de artış saptanmıştır (162). Genç basıç ürtikerinde ayrıca koagülasyon sisteminin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastalarda artmış sCD40 seviyeleri ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösteren D-dimer düzeyleri bu mekanizmayı destekleyen bulgulardır (163,164).

Akuajenik ürtiker patogenezinde çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Bunlardan ilki suyun sebum veya deri üzerinde başka bir madde ile etkileşimi sonrası toksik bir madde ortaya çıkararak mast hücrelerinden histamin ve diğer mediyatörlerin

salınımı uyardığıdır (165). Diğer önerilen mekanizma ise perifoliküler çevredeki ozmotik basınç değişiklikleri ile epidermiste bulunan antijenlerin difüzyon ile dermise geçerek mast hücrelerinden histamin salınımını uyardığıdır (166).

Son olarak; KİÜ hastalarında bazofil ve mast hücreleri IgE bağımsız olarak da aktive olabilmektedir. Sıcaklık, pH veya ozmolalite değişiklikleriyle düzenlenen ve kalsiyumun hücre içine girişinden sorumlu geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları son zamanlarda üzerinde durulan konulardan birisidir (82). Yapılan bir hayvan deneyinde soğuk ile maruziyet sonrası TRPM8 kanallarının aktive olarak mediyatör salınımına neden olduğu gösterilmiştir fakat bu insan mast hücrelerinde yapılan başka bir çalışmada böyle bir etkinlik bulunamamıştır (167,168).

### 2.1.7. Histopatoloji

Ürtiker tanısı genellikle deri biyopsisine gerek duymadan klinik bulgular ve hastalık öyküsü ile konulabilir. Tedavilere direnç gösteren, şiddetli olgularda veya ürtikeryal vaskülit gibi ürtiker benzeri lezyonlarla gelen hastalarda histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulabilmektedir (169). Ürtiker histopatolojisinde gösterilmiş iki karakteristik özellik mevcuttur, bunlar minimal epidermal değişikliklerle beraber dermal ödem ve hücresel infiltrattır (170).

Ürtikerde görülen dermal ödem kollajen demetlerinin ayrılması olarak tanımlanabilir. Bu ödem derideki venüllerdeki geçirgenliğin artması ile oluşmaktadır. Ürtiker lezyonlarında ödem özellikle üst dermiste belirgindir fakat anjioödem tabloya eklenirse daha derinlere gidebilmektedir (170).

Ürtiker histopatolojisinde perivasküler alanda lenfositler ve az miktarda eozinofillerin izlendiği hafif bir hücresel infiltrasyon görülmektedir. Perivasküler ve intravasküler alanda nötrofiller erken safhalarda gözlemlenebilmektedir (170). Nötrofilik ürtiker ise hücre infiltratında yoğunluklu olarak nötrofil hücrelerinin olduğu ürtiker hastalarına verilen isimdir ve tüm ürtiker hastalarındaki oranı %4-%18 aralığındadır. Bu hastalarda lezyonların mast hücre degranülasyonu olmadan oluştuğu düşünülmekte ve hastalarda kaşıntıda ziyade ağrı ön planda izlenir. Klinik olarak ise antihistaminlere daha az yanıt oranı mevcuttur (171).

### 2.1.8. Klinik bulgular

Ürtiker; klinik olarak 24 saatten az süren geçici kaşıntılı eritemli papül ve plaklarla karakterizedir (172). 24 saatlik bu süre gecikmiş basınç ürtikerinde 48 saate kadar uzayabilmektedir (173). Plaklar; genellikle dairesel veya halka şeklindedirler ancak serpiginöz şeklinde olabilir (174). Büyüklükleri birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir ve plaklar birleşip daha büyük plakalar haline gelebilirler. Ürtiker lezyonları vücutta yerleşim alanı olarak saç derisi, avuç içi ve ayak tabanı dahil tüm vücutta gözlenebilir. Ürtiker hastalarında görülen ana semptom kaşıntıdır fakat bazı hastalarda batma ve yanma hissi görülebilir. Ürtiker hastalarındaki kaşıntı; kaşımakla değil ovalamakla rahatlamakta ve geceleri daha şiddetlenmektedir (173).

Ürtiker hastalarının %50'sine yakınında deri ve derin dokulardaki ödemle karakterize olan anjiyoödem eşlik etmektedir. Genellikle 24 saatten kısa sürmektedir fakat bazı geniş şişlikler daha uzun sürebilmektedir (173). Anjiyoödem submukoza veya subkütanöz bölgede karşılık gelir ve hastalarda kaşıntıdan ziyade uyuşma, karıncalanma ve ağrıya sebep olmaktadır. Asimetrik bir dağılıma sahiptir ve en sık etkilenen bölgeler dudaklar, göz çevresi, yanaklar, uzuvlar ve genital bölgelerdir (174).

Özellikle soğuk, kolinerjik veya temas ürtiker gibi KİÜ hastaları olmak üzere şiddetli KÜ hastalarında yorgunluk, terleme, üşüme, eklem ağrıları gibi sistemik semptomlar da izlenebilmektedir (172).

### 2.1.9. Tanı

Ürtiker tanısında ilk aşamada ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yer almaktadır. Bu hastalardaki plaklar veya anjiyoödem geçici karakterde olduğu için fizik muayenede saptanmayabilir. Hastanın öyküsünü lezyon fotoğrafları dahil ayrıntılı bir şekilde gözden geçirmek gerekmektedir (3). Hastalık süresi, lezyon boyutları, şekli ve dağılımı, soygeçmiş, kullandığı ilaçlar (ACE inh. veya NSAID gibi), diürnal varyasyon, menstüral siklus ile ilişkisi, stres veya diğer hastalıklar ilişkisi, mevcut diğer hastalıklar detaylı bir şekilde sorgulanmalı ve KÜ'de olası tetikleyici varlığına göre alt tipi belirlenmelidir (16,63).

AÜ hastaları için rutin tanısal testler önerilmemektedir. Sadece tip I gıda alerjisine veya NSAID kullanımına bağlı akut ürtiker düşünülüyorsa alerji testleri yapılabilir (3).

Kronik spontan ürtikerde son yayımlanmış kılavuzlara göre tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), IgG-anti-TPO ve total IgE'nin rutin olarak bakılması önerilmektedir. Ayrıca hastanın öyküsüne bağlı olarak enfeksiyon hastalıklarına yönelik testler (örneğin helicobakter pylori), tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları, alerji testleri, OSDT yapılabilmektedir (3,63).

Otolog serum deri testi FceRI alfa ve IgE'ye karşı otoantikorları ve otoreaktiviteyi in vivo olarak değerlendiren bir testtir. Yapılan çalışmalarda sensitivitesi %70, spesifitesi %80 olarak bulunmuştur (55,175). Hastadan 5 ml venöz kan alınarak yarım saat boyunca oda ısısında bekletilir. Daha sonra bekletilmiş kan 2000-3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilir. Hastadan elde edilmiş olan 0.05 ml serum, %0.09 serum fizyolojik, histamin 0.01ml hasta ön koluna 3 cm aralıklarla intradermal enjekte edilir. Yarım saat sonra değerlendirilir. Negatif kontrolden 1.5 mm daha büyük ve eritemli papül gelişimi pozitif olarak değerlendirilmiş olur (176). Şekil 1.'de OSDT yapılan ve pozitif sonuçlanan olgu örneği yer almaktadır. KİÜ hastalarında tanıyı doğrulamak için provokasyon testleri yapılmaktadır. Hastalarda provokasyon testi öncesi antihistaminler en az 3 ve kortikosteroidler en az 7 gün kesilmelidir (177). Ayrıca test yapılacak alanda son 24 saat içinde ürtiker semptomu gözlemlenmemiş olması gerekmektedir (177). Semptomatik dermografizm için hastaların ön kol volar yüzüne düz bir obje veya bir dermografometre olan *FricTest*® ile orta şiddette bir basınç uygulanır. 10 dakika sonra görülen kaşıntı ve kabarıklık olması ile test pozitif kabul edilir. Geç basınç ürtikerinde ise hasta omzuna 3 cm'lik şerit aracılığı ile 7 kg ağırlık 15 dakika boyunca bağlanır. 6 saat sonra gelişen ödem ve eritem varlığında test pozitif kabul edilir (178). Şekil 2.'de *FricTest*® ile hastanın sırt bölgesine provokasyon testi yapılan ve 4 uçta da pozitiflik gözlemlenen semptomatik dermografizm olgusu yer almaktadır.

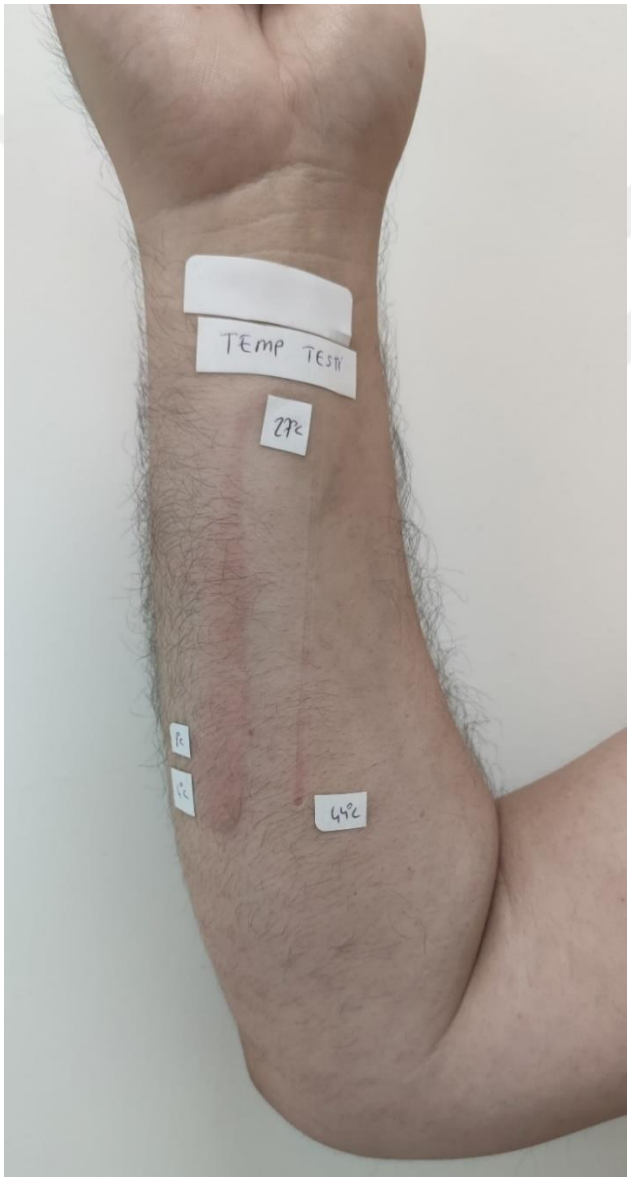



Şekil 1. Otolog Serum Deri Testi



Şekil 2. Semptomatik dermografizm FricTest® ile provokasyon testi

Soğuk ürtikeri için plastik bir torbadaki buz küpü hastanın önkolunda 5 dakika süre ile bekletilir. 10 dakika sonra o bölgede eritem ve kabarıklık gelişimi ile test pozitif kabul edilir (82). Sıcak ürtikeri için ön kol volar bölgeye 10 dakika süre ile 44° sıcaklığında termofor kullanılır. 10 dakika sonra ürtiker lezyonunun gelişimi ile test pozifif kabul edilir (16). Sıcak ve soğuk ürtikerinde tanıda eşik değerin de değerlendirilebildiği peltier element tabanlı bir provokasyon cihazı olan *TempTest* de kullanılabilmektedir (9). Şekil 3.'te ise *TempTest* cihazı ile hastanın ön koluna provokasyon testi yapılan soğuk ürtiker olgusu yer almaktadır.




Şekil 3. Soğuk ürtiker *TempTest* ile provokasyon testi

Titreşim anjiyoödeminde yine ön kolar volar gölgeye 10 dakika süre ile titreşim uygulanmaktadır. 10 dakika sonra test değerlendirilir ve anjiyoödem gelişimi görülürse pozitif değerlendirilir. Kolinerjik ürtikerinde ise iki farklı şekilde test yapılabilmektedir. 30 dakikalık bir egzersizi takiben veya 42 °C'lik bir banyodan 10 dakika sonra ürtikeryal semptomların görülmesi provokasyon testinin pozitif olduğunu gösterir. Kontakt ürtiker için 20 dakikada değerlendirilen deri provokasyon testleri yapılmaktadır. Solar ürtiker için hastanın kalça bölgesine görünür ışık, 6 J/cm2 UVA, 60 mJ/cm2 UVB uygulanır. 10 dakika sonra ürtiker gelişimi görülürse test pozitif olarak değerlendirilmeye alınır. Son olarak akuajenik ürtiker provokasyon testinde hastaya 20 dakika süre ile vücut sıcaklığıyla aynı derecede ıslak giysi giydirilir. Toplamda 30 dakika içerisinde ürtiker gelişimi ile test pozitif saptanır (16).

### 2.1.10. Ayırıcı Tanı

Ürtiker ayırıcı tanısında ürtiker benzeri kabarıklık ve/veya anjiyoödemle girilen hastalıklar yer almaktadır. Eğer bir hastada daha infiltre, 24 saati aşan, gerilerken pigmentasyon ve skar bırakan, simetrik dağılmaya meyilli, farklı elementel lezyonlarla birliktelik (papül, vezikül, skuam gibi) gösteren ürtikeryal plaklar görülürse atipik olarak değerlendirilmeli ve ayırıcı tanıda diğer hastalıklar düşünülmelidir (179). Ürtiker ayırıcı tanısındaki hastalıklar Tablo 2.'de özetlenmiştir (16).

Ürtikeryal vaskülit, ürtiker ayırıcı tanısındaki en önemli hastalıktır. Ürtikeryal vaskülit küçük damar vaskülitidir fakat başlıca deri tutulumu yaparak ürtikeryal lezyonların oluşumuna sebep olduğu için KÜ ayırıcı tanısına girer. Klasik ürtiker lezyonlarından farklı olarak 24 saatten uzun süren, purpuranın da gözlendiği ürtikeryal plaklar izlenir. Kaşıntıdan ziyade ağrı ön plandadır ve lezyonlar postinflamatuar pigmentasyon bırakabilir. Hastalarda eklem ağrısı gibi sistemik semptomlar görülebilir. Biyopsisinde vaskülit bulguları saptanması ile ürtikerden ayırt edilir (180).

Tablo 2. Ürtiker ayırıcı tanısı

| |
|---|
| Dermatolojik hastalıklar |
| - Ürtikeryal vaskülit<br>- Herediter/kazanılmış anjiyoödem<br>- Mastositoz<br>- Hipereozinofilik sendrom<br>- Figüre eritemler<br>- Büllöz pemfigoid/Herpes gestasyones<br>- Eritema multiforme<br>- Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus<br>- Dermatitis herpetiformis<br>- Böcek ısırıkları<br>- Polimorf ışık erüpsiyonu<br>- Wells sendromu<br>- Otoimmün progesteron dermatiti<br>- Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu |
| Oto-enflamatuvar hastalıklar grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar-Kalıtsal |
| - Ailevi Akdeniz ateşi<br>- Hiper IgD sendromu<br>- TRAPS<br>- Kriyopirinopatiler<br>- FCAS<br>- Muckle-Wells sendromu<br>- NOMID |
| Oto-enflamatuvar hastalıklar grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar-Edinsel |
| - Schnitzler sendromu |
| Sitokinlerle ilişkili anjiyoödem sendromları |
| - Eozinofilili epizodik anjiyoödem<br>- Eozinofilili epizodik olmayan anjiyoödem<br>- NERDS<br>- Clarkson sendromu |
| IgD: İmmünoglobulin D, TRAPS: Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom, FCAS: Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom, NOMID: Neonatal başlangıçlı multisistem enflamatuvar hastalık, NERDS: Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme |

Anjiyoödem olmaksızın sadece ürtiker benzeri lezyonlar olması durumunda Schnitzler sendromu veya kriyopirinle ilişkili periyodik sendromlar gibi otoinflamatuar bozukluklar ayırıcı tanıya girmelidir (5). Bu hastalarda KÜ'den farklı olarak epizodik ateş, deri, eklem, iç organ inflamasyonları, kronik inflamasyona bağlı amiloidoz gelişimi görülebilmektedir (181). Bu hastaların histopatolojisinde nötrofil hakimiyeti görülür ve lezyonlar antihistaminlere dirençlidir (182).

Ciltte herhangi bir kabarıklık olmadan sadece anjiyoödemle giden hastlarda ACE inhibitörü kaynaklı anjiyoödem ve herediter anjiyoödem ayırıcı tanıya alınmalıdır (16).

Bu hastalıklar dışında mast hücre bozuklukları, büllöz pemfigoid, gebeliğin polimorf erüpsiyonu, sistemik lupus eritematozus, eritema multiforme, hipereozinofilik sendrom da ürtikerin ayırıcı tanısına giren hastalıklardır (183).

### 2.1.11. Kronik ürtikerde hastalık şiddeti

Kronik ürtiker aktivitesini şiddetini değerlendirimek için çeşitli çalışmalar yapılmış ve farklı değerlendirme araçları üretilmiştir. ÜAS, KSÜ hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için altın standarttır (184). ÜAS'ın değiştirilmiş versiyonları olan kolinerjik ürtiker ve soğuk ürtiker için de kullanılmaktadır (184,185). Ürtiker kontrol testi (ÜKT) KÜ hastalarında hastalık kontrolünü değerlendirmek için kullanılan bir testtir (184). Hastalık aktivitesinin yanında hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek önemlidir ve KSÜ için özel geliştirilmiş Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Ölçeği mevcuttur. Fakat KİÜ çoğu alt tipi için özel yaşam kalite aracı geliştirilmemiştir (9).

#### 2.1.11.1. Ürtiker aktivite skoru (ÜAS)

Ürtiker aktivite skoru hastanın günlük olarak kabarıklık sayısını ve kaşıntı şiddetini doldurduğu bir skorlama sistemidir (Tablo 3). Hastalık aktivitesi günlük olarak değişebildiğinden hastaların son 7 gününün toplam puanını içeren ÜAS7 günlük pratikte kullanılmaktadır (3). ÜAS7 skorlamasında minimum 0 maksimum 42

olmak üzere bir puan elde edilmektedir. Skorun 6 ve daha aşağısında olması iyi kontrollü, 7-15 arası hafif şiddetli, 16-27 arası orta şiddetli ve 28-42 arası olması ise şiddetli ürtikeri işaret etmektedir. ÜAS sisteminin olumsuz yanı ise anjiyoödemi değerlendirememesi ve KİÜ'da kullanılamasıdır (16).

Tablo 3. Ürtiker Aktivite skoru

| Skor | Plak | Kaşıntı |
|---|---|---|
| **0** | Yok | Yok |
| **1** | Hafif (<20 plak/24 saat) | Hafif (mevcut, ancak rahatsız edici değil) |
| **2** | Orta (20-50 plak/24 saat) | Orta (rahatsız edici, ancak günlük aktiviteleri veya uykuyu etkilemiyor) |
| **3** | Şiddetli (>50 plak/24 saat veya geniş birleşen plaklar) | Şiddetli (yoğun kaşıntı, günlük aktiviteleri veya uykuyu etkiliyor) |

#### 2.1.11.2. Ürtiker kontrol testi (ÜKT)

Ürtiker kontrol testi KÜ hastalarında hastalık kontrolünü değerlendirmede kullanılan bir testtir. Uygulaması ve skorlaması kolay, tedavi sürecine yön vermede destekleyici ve KİÜ de dahil olmak üzere tüm KÜ tiplerinde kullanılabilen pratik bir araçtır. ÜKT son 4 haftayı değerlendiren, 4 basit sorudan oluşan bir testtir (Tablo 4). Her bir soru 0-4 arası puanlandırılır ve hasta 0-16 arasında bir puan alır. 12 puan sınır değerdir; 12 puan ve üstü iyi kontrolü, 12 puan altı ise kontrolün sağlanamadığını işaret eder (3).

Tablo 4. Ürtiker kontrol testi

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. Son 4 haftalık periyotta ürtikerle ilgili fiziksel belirtileri (kaşıntı, kabarıklık ve/veya şişlik) hangi derecede yaşadınız? | | | | |
| ☐ Çok fazla | ☐ Fazla | ☐ Orta | ☐ Az | ☐ Hiç |
| 2. Son 4 haftalık periyotta yaşam kaliteniz, ürtiker nedeniyle ne kadar etkilenmiştir? | | | | |
| ☐ Çok fazla | ☐ Fazla | ☐ Orta | ☐ Az | ☐ Hiç |
| 3. Son 4 haftalık periyotta ürtikerden kaynaklanan rahatsızlıkları baskılamada ürtiker tedavisi ne kadar başarılı olmuştur? | | | | |
| ☐ Çok fazla | ☐ Fazla | ☐ Orta | ☐ Az | ☐ Hiç |
| 4. Son 4 haftalık periyotta ürtikeriniz genel olarak ne kadar iyi baskılandı? | | | | |
| ☐ Çok fazla | ☐ Fazla | ☐ Orta | ☐ Az | ☐ Hiç |

#### 2.1.11.3. Dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ)

Dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ); ilk olarak 1994 yılında Finlay ve Khan tarafından dermatolojik hastalıkların hastaların yaşam kalitelerine etkisini belirlemek için oluşturulmuş basit ama kullanışlı bir ölçektir (186). Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği, 2006 yılında Öztürkcan ve arkadaşları tarafından bir çalışmada yapılmıştır (187).

Dermatoloji yaşam kalite indeksi; 5 seçenekli 10 tane sorudan oluşmaktadır ve tamamlanması 5 dakikadan daha az sürmektedir (Tablo 5). İlk iki soru semptom ve duygularla ilgiliyken, üçüncü ve dördüncü sorular günlük aktiviteleri ele alır. Beş ve altıncı sorular boş zaman etkinliklerine, yedinci soru okul ve iş hayatına odaklarnır. Sekiz ve dokuzuncu sorular diğer insanlarla iletişim ve son olarak onuncu soru ise tedavi ile ilgilidir. Puanlama, “oldukça fazla = 3 puan”, “çok = 2 puan”, “hafif = 1 puan”, “hiç yok = 0 puan” ve “ilgisi yok = 0 puan” şeklinde yapılır. Tüm soruların puanları toplandığında, ölçeğin toplam skoru 0 ile 30 arasında bir değer alır. Bu test, yalnızca belirli dermatolojik hastalıklara özel olmayıp, tüm hastalıklar için kullanılabilir (188).

Tablo 5. Dermatolojik yaşam kalite indeksi

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1) Son 1 haftada cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi? | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |
| 2) Son bir haftada cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı? | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |
| 3) Son bir haftada cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu? | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |
| 4) Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi? | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |
| 5) Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi? | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |
| 6) Geçtiğimiz hafta içinde, cilt problemleriniz herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi? | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |
| 7) Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi? | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |
| 8) Eğer hayır ise, cildiniz iş hayatınızda veya çalışmanızda ne kadar problem olur? | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |
| 9) Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz; partneriniz, yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla ne kadar probleme neden oldu? | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |
| 10) Son bir haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu? | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |
| 11) Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (zaman kaybı olması, evde karışıklık yaratması gibi) | | | | |
| ☐ Oldukça fazla | ☐ Çok | ☐ Hafif | ☐ Hiç yok | ☐ İlgisi yok |

### 2.1.12 Tedavi

Ürtiker tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler yaşanmış olup, hastaların %60'na yakınında kontrol sağlanabilmektedir. Yayımlanmış belirli uluslararası kılavuzlar sayesinde tedavide belirli bir standardizasyon sağlanmıştır. Tedavide hedeflenen asıl amaç hastalık kontrolünün tam olarak sağlanması ve hastanın yaşam kalitesini normal haline getirmektir (5). Ürtiker tedavisi başlıca tedavisi 2 aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada hastalığı tetikleyici olası faktörü saptayıp ortadan kaldırmak yer alır. İkinci aşama ise hastanın semptomlarını gidermeye yöneliktir (16).

Kronik spontan ürtiker bazı enfektif hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen tedavideki yeri ile çelişkili bulgular mevcuttur. Bu enfeksiyonların başında H.pylori gelmektedir. H. pylori tedavisi ile KSÜ semptomlarının düzelmesi arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur fakat H. pylori mide kanseri nedeni olduğu için mutlaka tedavi edilmelidir (3,189). Gelişmiş ülkelerde KSÜ sebebi olabilen bağırsak parazitleri gerek duyulursa tedavi edilmelilerdir (3). Stres ile KSÜ semptomların artış yaptığını gösteren çalışmalara mevcuttur. Bu yüzden hastanın semptomlarını arttırabileceği stres faktörlerinden uzak durması gerekmektedir (16,190).

Kronik spontan ürtiker etiyolojisinde ilaçlar hem neden olarak hem de tetikleyici faktör olarak yer alır. NSAİİ'ler başta olmak üzere ACE inhibitörleri, kodein ve morfin bu ilaçlara örnektir. Bu yüzden bu ilaçlar hastada mevcutsa mümkünse kesilmeli veya başka grup bir ilaçla değiştirilmelidir (3,16). IgE aracılı gıda alerjisi KSÜ etiyolojisinde oldukça az rastlanan bir sebeptir (16). Eğer süpheli gıdanın rolü ispatlanabilirse şüpheli gıda kesiminden sonra hemen ilk günde hastalarda remisyona girebilmektedir (3). KSÜ hastalarını bir kısmında ise psödoalerjenlere karşı reaksiyon görülebilmektedir. Bu hastalarda psödoalerjenlerden fakir diyet 4 hafta süre ile verilmelidir (42). Ayrıca düşük histamin içeren diyetlerden fayda gösteren çalışmalar mevcuttur fakat diyetin KSÜ'deki rolü tartışmalıdır, iyi kontrollü bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır (3,191).

İndükleyici ürtikerde hastanın tetikleyici faktörden uzak kalması önerilir fakat bu hastaların yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya yol açar. Semptomatik dermografizimli hastalara cildin mekanik olarak travmasını azaltacak hafif giysiler giymesi veya duş sonrası sert havlu kullanmaktan kaçınmak gibi önerilerde

bulunulabilir. Soğuk ürtikeri hastalarında eşik altı sıcaklıklarda bulunmamak konusunda hastalar bilgilendirilmelidir (84). Geç basınç ürtiker hastalarında çantalarının omuz bant genişliğini arttırılması, yumuşak ayakkabılardan ve dar giysilerden kaçınması önerilir (9). Tüm bu önerilere rağmen çoğu KİÜ hastasında eşik değer düşüktür ve koruyucu önlemlerle semptomların hepsi engellenemez (3). Tolerasyon indüksiyon tedavisi soğuk, solar ve kolinerjik ürtiker gibi bazı KİÜ tiplerinde faydalı olabilmektedir. Fakat her gün uygulanması gerektiğinden genellikle bu tedavi modeli hastalar tarafından benimsenmez ve uygulanmaz (3).

Kronik ürtikerin semptomatik tedavisindeki ajanlar histamin gibi mast hücre mediyatörlerini veya otoantikor gibi tetikleyicileri hedef alarak mast hücresini pasifize etmek veya sayısını azaltmayı amaçlamaktadır. Semptomatik tedavideki amaç ürtiker hastalığının kendiliğinden remisyona girene kadar hastadaki şikayetlerin hafiflemesini sağlamaktır(3). Burada önemli olan ilaçları günlük kullanmaktır (192). KİÜ hastalarında tetikleyici faktörden önce profilaktik antihistamin tedavisi faydalı olabilmektedir. Semptomatik tedavide antihistaminler, lökotrien reseptör antagonistleri, omalizumab, siklosporin gibi ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanların kullanım algoritması 2016 Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre şekil 1'de gösterilmiştir (16).

#### 2.1.12.1. Antihistaminler

Histamin mast hücrelerinin ana mediyatörüdür; bundan dolayı antihistaminler KÜ tedavisinde ilk basamakta yer alır. Histaminin 4 tane reseptörü mevcuttur, fakat içlerinden alerjik inflamasyonla ilgili olanı H1 reseptörüdür. Antihistamin ilaçlar sadece H1 reseptörü üzerinden etkili olan ilaçları ifade eder, diğer reseptörleri bloklayan ilaçlar antihistamin olarak isimlendirilmezler. Antihistaminler 2 jenerasyona ayrılmaktadırlar (193).

Birinci jenerasyon antihistaminler H1 reseptörü için zayıf seçicidir ve bunun yanında muskarinik, serotoninerjik, alfa-adrenerjik reseptörlere ve kardiyak potasyum kanallarına karşı bağlanma eğilimi mevcutur. Bu eğilim sebebiyle kabızlık, ağız kuruluğu ve bulanık görme gibi istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir (193).

Yüksek doz birinci jenerasyon AH kullanımında ateş, taşikardi, hipotansiyon, deliryum, midriyazis, idrar retansiyonu, solunum depresyonu ve komaya kadar varabilen antikolinerjik yanıtlar görülebilmektedir (193). Ayrıca yüksek doz birinci kuşak AH kullanımı kardiyak aritmilere de yol açabilmektedir (194). Birinci jenerasyon AH'ler yapı olarak lipofilik yapıdadırlar ve kan beyin bariyerini geçerek yan etkilere sebep olabilirler. Merkezi sinir sistemini (MSS) baskılayabilirler ve psikomotor yeti kaybı, uyuşukluk hatta koma durumuna neden olabilirler. Hastalar da bu etkiler sonucu gelişen sedasyon ve azalmış uyku kalitesinden şikayetçi olabilirler. Bu da azalmış iş performansı, çocuklarda okul başarısında gerileme, araba kazaları gibi sonuçlar ortaya çıkarmaktadır (195). Bu yan etkilerinden dolayı birinci jenerasyon AH'ler KÜ tedavisinde önerilmez (193). Klorfeniramin, difenhidramin, hidroksizin, siproheptadin, prometazin birinci kuşak AH'lere örneklerdir (196).

İkinci jenerasyon AH'ler birinci jenerasyonun tersine H1 reseptörlerine daha selektiftir ve kan beyin bariyerine nadiren geçtiği için MSS ile yan etkilerin görülmesi beklenmez. Kardiyovasküler, antikolinerjik yan etkiler de ikinci jenerasyon AH'lerde nadiren görülmektedir (197). İkinci jenerasyon AH'lerden astemizol ve terfenadin ciddi ventriküler aritmi ve QT uzamasına neden olduğu için artık kullanılmamaktadır. Bu ikisi dışında ikinci jenerasyon AH'lerde kardiyak toksisite gözlemlenmemiştir (198). Bazı ikinci kuşak AH'lerin araşidonik asit ürünleri olan lökotrien C4 ve prostaglandin D2 salınımı engellemek gibi antiinflamatuar etkileri de mevcuttur (199). İkinci jenerasyon AH'lerin yarı ömrü birinci jenerasyona göre daha uzundur ve daha düşük dozlarda kullanılması yeterli olur(196). İkinci jenerasyon AH'leri etkileri 24 saate kadar sürebilmektedir (199). Setirizin, ebastin, mizolastin, levosetirizin, desloratadin, loratadin, feksofenadin, rupatadin, akrivastin ve bilastin ikinci kuşak AH'lere örneklerdir (193).

Yayımlanmış uluslararası kılavuzlarda KÜ tedavisinde birinci basamakta ikinci jenerasyon AH'ler standart dozda başlanması, fayda görmeyen hastalarda doz 4 kata kadar arttırılması önerilmektedir. Bu 4 kat artış 2000 yılından itibaren kılavuzlarda önerilmiş, ciddi herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bilastin, setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin ve rupatadin yüksek doz çalışmaları yapılmış güvenilir olan ajanlardır. Yüksek doz tedaviye yanıt vermeyen hasta başka bir grup ikinci AH'ye geçilir fayda görülmezse tedaviye omalizumab eklenir (3).

Gebelik ve laktasyonda ikinci jenerasyon AH'den loratadin ve setirizin ilk seçeneklerdir. Desloratadin ve levosetirizin de kullanılabilir (200).

#### 2.1.12.2. Lökotrien reseptör antagonistleri

Lökotrienler araşidonik asit metabolizması sonucu ortaya çıkan lipoksijenaz yoluyla üretilen maddelerdir. Montelukast ve zafirlukast ise alerjik rinit ve astım tedavisinde kullanılan proiflamatuar bir molekül olan lökotrienlere karşı etkili lökotrien reseptör antagonistleridir (LTRA) (201). Histamin KÜ'de ana rolü oynasa da lökotrienler de ürtikerdeki inflamasyon sürecini uzatır ve ürtiker lezyonları oluşumuna katılır (202,203). LTRA'ların ürtiker tedavisindeki yeri tartışmalıdır ve birçok araştırmaya konu olmuştur. 2014 yılında yapılmış bir derlemeye göre antihistaminlerin LTRA'ya göre daha üstün olduğu, LTRA'ların ürtiker tedavisinde monoterapi yerine antihistaminlerle beraber kombine kullanımının daha faydalı olacağı belirtilmiştir (204). 2024'te yapılan başka bir derlemede ise bu bulgular desteklenmiştir(205). LTRA'lar KSÜ ve KİÜ tiplerinden geç basınç ürtikeri, soğuk ürtikeri ve semptomatik dermografizmde etkilidir. KÜ'de kullanım dozları montekulast günde 1 kere 10 mg, zafirlukast günde 2 kere 20 mg'dir ve yan etki profili olarak genel olarak güvenlidir (204,206). Montelukast 1 yaş sonrası, zafirlukast 12 yaş sonrası kullanılabilmektedir (207,208).

#### 2.1.12.3. Omalizumab

Omalizumab yaklaşık 20 yıl önce astım hastalarında kullanılmaya başlanan IgE molekülüne karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikorudur. 2013 yılından itibaren dünyada çeşitli yerlerinde KSÜ tedavisi için onay alıp kullanılmaya başlanmıştır (209).

Omalizumab immünoglobulin E'ye karşı geliştirilmiş %95 insan, %5 fare kaynaklı proteinlerden oluşan IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur (210,211). İmmünoglobulin E, FcεRI reseptörüne kendi yapısında bulunan C3 bölgesi sayesinde bağlanır ve aynı zamanda bu C3 bölgesi omalizumabın IgE'nin bağlanması için hedef bölgedir. Omalizumab IgE'deki bu C3 bölgesine bağlanarak IgE'nin efektör hücreye

bağlanmasını ve degranülasyona yol açmasını engellemiş olur. Omalizumab FcεRI reseptörüne bağlı halde bulunan IgE'ye karşı herhangi bir etki yapamaz (212). Omalizumab uygulamasını takiben 2 saat içerisinde serumdaki serbest IgE sayısında %99'a varan hızlı bir düşüş olur. Serbest IgE seviyesindeki bu dramatik düşüş mast hücreleri, bazofiller ve dentrik hücrelerde FcεRI reseptör ekspresyonunda azalmayla sonuçlanmaktadır (213,214). Omalizumab bu etkileri ile alerjik yanıtın hem erken ve hem de geç fazında etkin olmasını sağlamaktadır. Serumdaki serbest IgE miktarının azalmasına karşın serum total IgE miktarında bir artış gözlemlenir. Bunun nedeni IgE ile kompleks oluşturmuş omalizumabların serbest IgE'ye göre daha yavaş bir eliminasyon hızına sahip olmasıdır (212). Omalizumabın tüm bu anti-IgE etkilerinin yanında inflamasyon üzerindeki baskılayıcı etkileri de gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda KSÜ hastalarında omalizumab tedavisi sonrası IL-4, IL-5, IL-31 ve INF-γ seviyelerinde azalma saptanmıştır (215,216). Omalizumabın etki mekanizmaları Tablo 6'da özetlenmiştir (217).

Omalizumabın subkütan uygulama ile biyoyararlanımı %62 olarak saptanmıştır. İlk doz uygulamasından sonra 7-8. günde maksimum doza ulaşır ve stabil serum konsantrasyonuna 14 ile 28. günler arasında ulaşılır. Yarı ömrü 3-4 hafta olan omalizumabın eliminasyonun büyük kısmı karaciğer retiküloendotelyal sistemde, ufak bir kısım ise safra aracılığıyla yapılmaktadır (212).

Tablo 6. Omalizumab etki mekanizmaları

| |
|---|
| 1. IgE düzeyini düşürür ve IgE reseptörlerinin ifade düzeyini azaltır. |
| 2. Mast hücresi salınımını sınırlandırır. |
| 3. Bazofil sayısındaki azalmayı tersine çevirir ve bazofil IgE reseptör fonksiyonunu iyileştirir. |
| 4. FcεRI ve IgE'ye yönelik IgG otoantikorlarının aktivitesini düşürür. |
| 5. Otoantijenlere karşı gelişen IgE tipindeki otoantikorların aktivitesini azaltır. |
| 6. Yapısal olarak anormal kabul edilen IgE'lerin aktivitesini azaltır. |
| 7. Koagülasyon kaskadının rolünde azalma meydana getirir. |
| 8. IgE'nin reseptröüne bağlanmasını engelleyerek inflamatuar mediyatörlerin salınımı azaltır. |

Omalizumab antihistaminlerden fayda görmeyen KSÜ hastalarında ek tedavi olarak 12 yaş üstü hastalarda kullanımı endikedir (218). 67 KSÜ çalışmasının meta-analizinde etkinlik oranı %90'a kadar ulaşabileceği gösterilmiştir (219). Omalizumabın sadece KSÜ'de değil semptomatik dermografizm, kolinerjik ürtiker, soğuk ürtiker, solar ürtiker başta olmak üzere KİÜ'de de faydalı olduğu gösterilmiştir (5).

Omalizumab 28 günde 1 defa 300 mg olarak verilir ve tedavi kontrolü 6. ayda ara verilerek yapılır. Semptomların devam etmesi halinde tedaviye devam edilir (16). Eğer 6 aylık tedavi sonrası istenilen oranda cevap alınamadıysa omalizumab dozu 450 veya 600 mg'a çıkılabilir. 3 ay boyunca 600 mg omalizumab tedavisi altında hala yanıt yoksa hasta omalizumab dirençli olarak kabul edilir (220).

Omalizumab tedavisi öncesi veya tedavi sonrası izlemde herhangi bir laboratuvar tetkiki yapılmasına ihtiyaç yoktur (16). Fakat tedavi öncesi serum total IgE'si yüksek olanlarda tedavi etkinliği daha yüksek bulunmuştur (221). Omalizumab tedavisi kür sağlayan bir tedavi değildir ve hastalığın gidişatında herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (209). Genellikle ilacı bıraktıktan sonra 10 hafta içinde ürtiker semptomlarında nüks görülmektedir. Tedavi süresi hakkında net bir bilgi yoktur ve hastalık bitene kadar kullanılabilmektedir. Ayrıca hastalık kontrol altına alındıktan sonra ilk başta 4 haftalık süre 8 haftaya çıkarılabilir. Hasta bu süreyi tolere edebilirse sonrasında tedavi kesilebilir (222).

Omalizumab yan etki profili açısından güvenli bir ajan olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda yan etki oranı plaseboya benzer veya daha düşük oranda saptanmıştır. Hastalardan sadece %4'ü yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmak durumunda kalmışlardır (223,224). Yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, ürtiker semptomlarının alevlenmesi gibi yan etkiler görülebilmektedir ve bu sıklıkla ilk veya ikinci uygulama sonrası olmaktadır (224). Bu reaksiyonlar çoğunlukla hafif seyreder ve nadiren tedaviye ihtiyaç duyar. Trombositopeni, pelvik apse, hipertansiyon, retroperitoneal enfeksiyon ve anafilaksi gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir ama bunlar çok nadirdir (222).

Omalizumabın gebelik kategorisi B'dir, hamilelerde, çocuk planlayan hastalar ve emzirenlerde kullanılabilir (222). Omalizumab yaşlı hasta popülasyonunda, HIV

enfeksiyonu olan hastalar ve kanserli hastalarda da kullanılabileceğine dair veriler bulunmaktadır (209).

#### 2.1.12.4. Siklosporin

Siklosporin *Tolypocladium inflatum gams* mantarından izole edilen, nötr ve lipofilik bir moleküldür. 1976'da immünosupresif etkisi bildirildikten sonra, allogreft reddi ve greft-versus-host hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Siklosporin bir kalsinörin inhibitörüdür ve bu etkiyi siklofinlere bağlanarak gerçekleştirir. Siklosporin inflamatuar sitokinlerin üretimini baskılayarak T hücre aktivasyonunda azalmaya sebep olmaktadır. Sonuç olarak T hücrelerinden IL-2, IL-3, IL-4 ve TNF-alfa gibi enflamasyonda görevli sitokinlerin üretimi azalmış olur (225). IL-4 IgE oluşumunda ve dolayısıyla mast hücre aktivasyonunda rol oynar (226). Ayrıca siklosporin B lenfositlerdeki T hücre bağlı antikor üretimini de azalttığı kanıtlanmıştır (227). Siklosporinin ürtiker mekanizmasında tam etkisi bilinmese de bazofil ve mast hücrelerinden anti-IgE nedenli histamin, lökotrien C4 ve diğer mediyatörlerin salınımını engellediği düşünülmektedir ve KÜ tedavisinde 20 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır (226,228,229).

Siklosporin etkin bir ilaç olsa da potansiyel yan etkilerinden dolayı 2016 Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre 4 kat AH dozu ve omalizumab tedavisine dirençli hastalarda endikasyon dışı olarak kullanılması önerilmektedir ve etkinliği %64-95 arasındadır (16). Siklosporinin KSÜ'deki en etkin kullanım dozu tam olarak belirlenmiş değildir ama 3 mg/kg/gün (1-5 mg/kg/gün) dozuyla tedaviye başlanması önerilmektedir. Yetişkindeki etkin doz 200 mg/gündür ve birkaç ay siklosporinin bu dozda kullanımından sonra ayda bir 50 mg doz düşürülerek 100 mg/gün dozuna gelinir, daha sonrasında ayda 25 mg doz azaltılarak ilaç kesilir (230). Ortalama kullanım süresi 3-6 ay olsa da bazı hastalar için bu süre yeterli değildir ve düşük dozlarda (1-1,5 mg/kg/gün) 2 yıla kadar tedavi devam ettirilebilir (230,231). Siklosporin sadece KSÜ'de değil aynı zamanda semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri ve solar ürtikeri gibi KİÜ tiplerinde de faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (232–234).

Siklosporin tedavisinde başlamadan ve takibinde bazı parametrelerin takip edilmesi gerekmektedir. Kan basıncı, serum kreatinin değeri, elektrolitler ve karaciğer

fonksiyon testleri tedaviden önce ve tedavi sonrasında ilk 2 ayda her iki haftada bir, sonrasında ise ayda bir takip edilmelidir (235,236). Aynı zamanda siklosporin başlanacak hastada yaşına uygun malignite taramalarının yapılması ve yıllık malign deri lezyonlarının da taraması yapılmalıdır (235,237).

Siklosporin tedavisinin bilinen yan etkileri mevcuttur ve bu yan etkiler doz bağımlıdır. En önemli ve kullanımı kısıtlayan iki yan etki hipertansiyon ve nefrotoksisitedir. Diğer görülebilen yan etkiler gastrointestinal bozukluklar, gingiva hiperplazisi, kolesterol yüksekliği, hipertrikoz, parestezi ve tremordur. Ayrıca siklosporin kullanan dermatolojik vakalarda malignite gelişimi bildirilmiştir (238,239).

Siklosporinin gebelik kategorisi C'dir ve ilacın plesentadan geçiş oranı %10-50 arasındadır. Yapılan çalışmalarda siklosporinin teratojenik etkisinin olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak gebelikte siklosporin dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Siklosporin anne sütüne geçebilmektedir ve laktasyonda kullanımı önerilmemektedir. Fakat siklosporinin laktasyonda kullanımı ile ilgili veriler sınırlı ve yetersizdir (237).

#### 2.1.12.5. Diğer tedaviler

Sistemik steroidler AÜ tedavisinde ve KSÜ'de ciddi hastalık alevlenmelerinin hızlı bir şekilde kontrol alınabilmesinde etkili bir tedavi seçeneğidir. Uzun tedavilerde görülebilecek yan etkilerden dolayı etkili en düşük doz ile 10 günü aşmayacak şekilde kullanılması önerilmektedir (5).

Antiinflamatuvar ilaçlar arasından dapson, hidroksiklorokin, sülfasalazin ürtiker tedavisinde etkinlikleri bildirilen ajanlardır (240–242). Dapsonun lökotrien sentezini ve nötrofillerden prostaglandin E2 sentezini azaltarak ürtiker tedavisinde etkili olduğu düşünülmüştür (243). Hidroksiklorokinin ise hücresel bağışıklığı baskılayarak ürtiker tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir (244). Sülfonların KSÜ ve geç basınç ürtiker tedavisinde, hidroksiklorokinin KSÜ ve soğuk ürtiker tedavisinde etkili bulunduğu çalışmalar mevcuttur (240–242,245).

İmmünsupresif ajanlardan metotreksat, azatiopurin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, takrolimus KÜ tedavisinde kanıt düzeyi düşük diğer tedavi seçenekleri arasındadır (246).

KSÜ patogenezinde koagülasyon kaskadının da önemli bir rolü bulunmaktadır (5). Varfarinin; mast hücrelerinin degranülasyonunu uğratan trombin ve diğer koagülasyon kaskadındaki proteinleri inhibe ederek KSÜ'de faydalı olabileceği düşünülmüştür. Varfarinin KSÜ tedavisinde etkinliğini bildiren yayınlar mevcuttur (247).

H1 ve H2 histamin reseptörlerini inhibe eden ve trisiklik antidepresan ajanı olan doksepinin klasik tedavilere dirençli KSÜ hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir (248).

Biyolojik ajanlardan CD20 monoklonal antikoru ritüksimab ve TNF-alfa inhibitörlerinin KSÜ ve geç basınç ürtikerinde faydalı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Otoinflamatuar sendromlarda görülen ürtikeryal lezyonlarda IL-1 inhibitörlerinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (249). Ayrıca IL-1 inhibitörleri ve TNF-alfa inhibitörlerinin soğuk ürtikerde vaka bazlı faydasını gösteren çalışmalar mevcuttur (250,251). İntravenöz immünoglobülin plazmadaki otoantikorları temizeleyerek KSÜ'de ve solar ütirkerde faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (249).

Fototerapinin semptomatik dermografizm ve solar ürtiker gibi KİÜ tiplerinde ve yeterli kanıt düzeyi olmasa da KSÜ de etkinliği bildirilmiştir (252–254). Otolog serum ve kan enjeksiyonu ve plazmaferez tedavileri ürtiker tedavisinde denenmiş diğer ajanlardır (255).

## 2.2 SERUM SCCA2 (SERPİNB4) BİYOBELİRTECİ

SCCA molekülleri ilk olarak 1970'lerde Kato ve arkadaşları tarafından uterus serviks skuamöz hücreli karsinomundan elde edilen dokularda izole edilmiştir(256). Daha sonrasında bu antijenin nötr bir formu olan SCCA1 ve asidik bir formu olan SCCA2 olmak üzere iki izoformu olduğu saptanmıştır (257). SCCA1 ve SCCA2 ovalbumin serpin (ov-serpin) /clade B serpin ailesinin üyeleridir ve sırasıyla

SERPİNB3 ve SERPİNB4 olarak isimlendirilirler (258). SCCA1 ve SCCA2 ardışık gen duplikasyonunun bağımsız lokasyonlarında kodlanırlar, nükleotid ve amino asit dizilimleri ise %98 ve %92 oranında benzerdir. SCCA molekülleri 390 amino asit uzunluğunda ve 45 kDa ağırlığındadır (259).

İnsan vücudunda; SERPİN'ler çok fazla biyolojik işlev görevi olan endojen proteaz inhibitör ailesidir ve filogenetik olarak 9 gruba (A-I) ayrılır. Bu gruplardan biri olan B grubunda 13 tane özel bir SERPİN türü olan ov-serpinler yer almaktadır (258). SERPİNB3 ve B4'ün yapısı diğer SERPİN'ler gibi proteinin ana yapısı olan dokuz α-heliks ve üç antiparalel β-tabakadan oluşan ovalbümin-benzeri bir domain, hidrofobik bir C-terminal reaktif merkez halkası (RCL) ve reaktif bölge halkası (RSL) içerir. RCL hedef proteaza bağlanma ve inhibisyonunda görevlidir (259). Fakat SERPİNB3/SCCA1 ve SERPİNB4/SCCA2'nin tamamıyla farklı hedef proteazları mevcuttur. SCCA1, papain, kathepsin-S, -K ve -L gibi papain-benzeri sistein proteazlarını inhibe ederken, SCCA2 hem serin hem de sistein proteazlarını inhibe etmektedir. SCCA2'nin inhibe ettiği proteazlar içerisinde kathepsin-G, mast hücre kimazı, Dermatophagoides pteronyssinus 1 ve Dermatophagoides farinae bulunur (260).

SCCA1 ve SCCA2 sadece tümör hücrelerinde değil normal dokularda; dil epitelinde, tonsillerde, özefagusta, vajinada, solunum yollarında, timusun Hassall cisimciklerinde ve bazı deri bölgelerinde geniş ölçüde eksprese edilmektedir. SCCA1 ve SCCA2'nin normal deri yassı epitelindeki immünoreaktivitesi hakkında farklı çalışmalar mevcuttur. Çataltepe ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda derideki SCCA1 ve SCCA2 ifadesinin indüklenebilir olduğu bulunmuştur. Lokal inflamatuar veya infiltratif süreçler sonucunda inflame dermis üzerindeki normal epidermisin suprabazal katmanlarında (stratum granülozum ve spinozum) şiddetli SCCA1 ve SCCA2 immünoreaktivitesi saptamışlardır (261). Ayrıca yakın zamanda yapılmış başka bir çalışmada SCCA proteinlerinin sitozolik proteinler olduğu bildirilmiş ve derideki keratinositlerin IL-4 veya IL-13 ile uyarılma sonucu SCCA1 ve SCCA2 salgıladığı görülmüştür (258).

SCCA moleküllerinin kanser hastalarında yüksek ekspresyonu saptandığından bu molekülün fonksiyonu ile birçok çalışma yapılmıştır. SCCA moleküllerinin hücre

apoptozisin engellediği, hücre gelişimini ve epitelyal-mezenkimal değişimini uyardığı, tümörlere karşı savunmayı da inhibe ettiği öne sürülmüştür (260). Ayrıca SCCA molekülleri parazitlere karşı savunmada da rol oynamaktadır. Tip 2 bağışıklık parazitlere karşı savunmada en önemli rolü oynamaktadır. Tip 2 bağışıklığın önemli sitokinleri olan IL-4 ve IL-13 parazitlere karşı salgılanmaktadır (262). Bu sitokinlerin indüksiyonu sonucunda epitel hücrelerinden SCCA1 ve SCCA2 salınımı artmakta ve bunun parazit enfeksiyonlarına karşı bir savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir (260). Ayrıca proteazların cilt yapısını korumada, patojenler ve alerjenlere verilen yanıtların düzenlenmesindeki önemleri bilinmektedir. Birer proteaz inhibitörleri olan SCCA1 ve SCCA2'nin UV, radyasyon ve TNF-alfa ile indüklenen hücre apoptozisinde de koruma rolü oynadığı gösterilmiştir ve derideki anahtar rolünü desteklemektedir (263).

SCCA moleküllerinin anormal ekspresyonun immün hücreler ve immün yanıtla ilişkili olduğu bilinmektedir. SCCA1 ve SCCA2 alerji hastalarında doğal ve bellek Th2 hücrelerinde upregülasyona neden olur. Bu iki molekülün aktivitesinde azalma ile alerjik bellek Th2 hücrelerinin viabilitesinde ve keratinositlerdeki proenflamatuar bir belirteç olan S100A8 ifadesinde azalmaya yol açar. Ek olarak SCCA2 mast hücre kimazı yoluyla deride inflamasyona katkı sağlayabilir (264).

SCCA1 ve SCCA2 başlangıçta kanser hastalarına özgün antijenler olarak keşfedilmiş ve skuamöz hücreli karsinom türlerinde bir tümör belirteci olarak kullanılmıştır. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar sadece kanser hastalarında değil astım, atopik dermatit ve psöriazis gibi çeşitli enflamatuar hastalıkların patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (260). Bunlar dışında alerjik rinit hastalarında da SCCA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. SCCA alt tiplerinden SCCA1 normal deride SCCA2'ye göre daha fazla bulunur ve kanser hastalarında SCCA1 oransal olarak daha fazla yükselmektedir. IL-4 ve IL-13 uyarımıyla keratinositler hem SCCA1 ve SCCA2 üretirler fakat SCCA2 daha baskın olarak üretilmektedir. Bunlarda yola çıkarak SCCA2'nin IL-4 ve IL-13 ile daha fazla ilişkili olduğu ve alerjik hastalıkların tanısında kullanılmaya daha elverişli olduğu düşünülmüştür (265).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. ETİK KURUL

Çalışmamız T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nin 06.06.2024 tarihli E-96317027-514.10-245102510 sayılı, KAEK/29.05.2024.16 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır (EK-1).

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

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

## 3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

### 3.2.1. Araştırmanın Tipi

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

### 3.2.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya 16.06.2024 ve 15.10.2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran KÜ tanılı veya KÜ tanısı konan, araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan, dışlama kriterlerinin bulunmadığı 18-65 yaş arasında 71 KÜ hastası (36 KSÜ hastası, 35 KİÜ hastası) ile yaş ve cinsiyet açısından hastalarla eşleştirilmiş, başka bir sağlık problemi bulunmayan tinea unguium tanılı 45 birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta öyküsünde KİÜ'ye neden olabileceği düşünülen olası bir tetikleyici olmayan hastalar KSÜ hasta grubuna dahil edildi. Ayrıca öyküsünde KİÜ'ye neden olabileceği düşünülen olası bir tetikleyici mevcut olan hastalara uygun cihazlarla (*FricTest, TempTest)* provokasyon testleri yapılarak test sonuçları pozitif gelen hastalar KİÜ grubuna alındı. KSÜ ve KİÜ beraberliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.2.2.1. Hasta ve kontrol grupları için çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18-65 yaş arasında olan

- Altı haftadan uzun süren kronik ürtiker tanısı alan

- Yapılan tetkikler sonucu tetikleyici faktörler saptanarak spontan veya indüklenebilir gruba alınmış

- En az 1 aydır sistemik immünsupresif veya immünmodülatör ilaç kullanımı olmayan

- Eşlik eden akut veya kronik enfeksiyonu olmayan

- Akut veya kronik inflamatuar hastalığı olmayan

- Mental reterdasyonu olmayan

- Okuma ve yazması olan

- İmmün yetmezliği olmayan

- Konjenital veya genetik hastalığı olmayan

- Obezitesi, skar dokusu ve açık yarası olmayan

- Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.,

#### 3.2.2.2. Hasta ve kontrol grupları için dışlama kriterleri,

- 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olmak

- Her gün veya günaşırı ürtiker semptomu olmayan hastalar

- Çalışmaya alınmadan en az bir ay önce ürtiker şiddetini etkileyecek alternatif tedaviler veya diyetler uyguluyor olmak

- Ürtikeryal vaskülit tanılı hastalar

- İzole anjiyoödem varlığı

- Okuma ve yazma bilmiyor olmak

- Bağ doku hastalığı veya otoimmün hastalığa sahip olmak

- Gebelik ve laktasyon varlığı

- Astım veya atopik dermatit hastalığına sahip olmakl

- Malignite varlığı

- Çalışmadan kendi isteğiyle çekilme talebi

### 3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması

Hastalarda yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soy geçmiş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, anjiyoödem öyküsü, tutulum bölgeleri, diürnal varyasyon, güncel ve geçmiş tedavileri, eşlik eden belirti, olası tetikleyiciler, sigara ve alkol kullanımları, KSÜ hastalarında OSDT sonuçları kaydedildi. Kontrol grubunda ise yaş, cinsiyet, özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri, sigara-alkol alışkanlıkları kaydedildi. Buna ek olarak hasta gruplarında ürtiker kontrol testi sonuçları (Tablo 4) ve DYKİ (Tablo 5) skorları kaydedildi. Hasta takip formu EK-3'te yer almaktadır.

Hasta ve kontrol gruplarında rutin bazal laboratuvar tetkikleri ve SCCA2 değerleri ölçüldü. Rutin bazal tetkikleri hemogram, sedimentasyon, CRP, serum total immünglobülin E, LDH, anti-TPO, anti-TG, serbest T4, TSH'yi içermekteydi. Rutin bazal laboratuvar tetkikleri Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi otomasyon sisteminden alındı ve hasta dosyasına kaydedildi.

SCCA2 incelemesi için ise tüm hasta ve kontrollerden venöz kan numuneleri bir adet jel içeren sarı BD marka biyokimya tüplerine alınarak 1 saat boyunca oda ısında bekletildi. Daha sonrasında numuneler 1000xg'de 20 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı eppendorf tüplerine alınarak numaralandırıldı ve çalışılacakları zamana kadar Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Merkez biyokimya laboratuvarındaki derin dondurucuda -80 derecede saklandı. Elde edilen numune sayıları planlanan sayıya ulaşınca dondurulmuş serumların oda koşullarında çözülmesi beklendi. Elde edilen serum sıvıları serum SCCA2 değerleri E-EL-H1722 katalog numaralı Human SCCA2 (Squamous Cell Carcinoma Antigen 2) ELISA Kiti (Elabscience Biotechnology Inc.) ile kitin temin edildiği resmi yetkili satıcı olan FARMASİNA Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic Ltd. Şti'ne ait laboratuvarda ilgili sorumlular tarafından kullanım kılavuzuna uygun şekilde ölçüldü.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 27 programı ile kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve min-max olarak hesaplandı. Kategorik verilerin arasındaki ilişki testi için Pearson Ki-Kare testi uygulandı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortanca (çeyrekler arası aralık(ÇAA)) kullanıldı. İkili gruplarda normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İkiden fazla gruplarda normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında ANOVA, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

### 3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

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

# 4. BULGULAR

Çalışmaya KSÜ hasta grubuna 36 kişi, KİÜ hasta grubuna 35 kişi ve kontrol grubuna 45 kişi dahil edilmiştir.

Tablo 7. Kronik Ürtiker hastaların demografik bilgileri

| | Spontan | | İndüklenebilir | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **Yaş, ort ± Ss** | 33.97±9.89 | | 35.51±10.93 | | .535[t] |
| **Cinsiyet** | | | | | .409 $\chi^2$ |
| Erkek | 12 | %33.3 | 15 | %42.9 | |
| Kadın | 24 | %66.7 | 20 | %57.1 | |
| **Sigara** | | | | | .237 $\chi^2$ |
| Aktif içici | 13 | %36.1 | 15 | %42.9 | |
| Bırakmış | 1 | %2.8 | 4 | %11.4 | |
| Kullanmıyor | 22 | %61.1 | 16 | %45.7 | |
| **Alkol** | | | | | .145 $\chi^2$ |
| Sosyal İçici | 6 | %16.7 | 11 | %31.4 | |
| Kullanmıyor | 30 | %83.3 | 24 | %68.6 | |
| **Ailede Alerji Öykü** | | | | | .560 $\chi^2$ |
| Evet | 12 | %33.3 | 14 | %40.0 | |
| Hayır | 24 | %66.7 | 21 | %60.0 | |
| **Ailede Alerjik hastalık** | | | | | .941 $\chi^2$ |
| Alakasız | 24 | %66.7 | 21 | %60.0 | |
| Astım | 7 | %46.7 | 8 | %22.9 | |
| Alerjik Rinit | 2 | %5.6 | 2 | %5.7 | |
| Ürtiker | 3 | %8.3 | 4 | %11.4 | |
| **Kronik hastalık** | | | | | .736 $\chi^2$ |
| Evet | 10 | %27.8 | 11 | %31.4 | |
| Hayır | 26 | %72.2 | 24 | %68.6 | |
| **Diürnal** | | | | | <.001 $\chi^2$ |
| Yok | 17 | %47.2 | 24 | %68.6 | |
| Gündüz | 10 | %50.0 | 2 | %5.7 | |
| Gece | 1 | %2.8 | 9 | %25.7 | |
| **Anjiyo Ödem** | | | | | <.001 $\chi^2$ |
| Yok | 19 | %52.8 | 35 | %100.0 | |
| Var | 17 | %47.2 | 0 | 0 | |

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

Kronik spontan ürtiker hastalarının ortalama yaşı 33.97±9.89 yıl, KİÜ hastalarının 35.51±10.93 yıldır. KSÜ hastaların %67'si kadın, %33'ü erkek ve indüklenebilir hastaların %57'si kadın, %43'ü erkektir. Hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Spontan hastaların %39'u bir dönem sigara kullanıp bırakmış veya halen aktif olarak kullanmaktayken, alkol kullanımı %17'dir. KİÜ hastaların %54'ü bir dönem sigara kullanıp bırakmış veya halen aktif olarak kullanmaktayken, alkol kullanımı %31'dir. Hasta grupları arasında sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Spontan hastaların %33'ünün, indüklenebilir hastaların %40'ının ailesinde alerji öyküsü vardır. Ailede alerji öyküsü olan spontan hastaların %47'sinde astım, indüklenebilir hastaların %23'ünde astım olduğu görülmektedir. Aile öyküsü açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Spontan hastaların %28'inde, indüklenebilir hastaların %31'inde kronik hastalık vardır. Hasta grupları arasında kronik hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Ürtiker ataklarının gün içindeki ritmi sorgulandığında spontan hastaların %50'sinin ataklarının gündüz, indüklenebilir hastaların %26'sının ataklarının gece olduğunu ifade etmektedir. Hasta grupları arasında ürtiker atakların gün içindeki ritmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0.001). Gruplar arasında diurnal dağılımı farklılık göstermektedir.

Spontan hastaların %47'sinde anjiyoödem mevcut olup, indüklenebilir hastalarda yoktur. Hasta grupları arasında anjiyoödem açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0.001). Anjiyoödem oranı spontan ürtiker hastalarında daha yüksektir.

Tablo 8. Kronik Ürtiker ile ilgili bilgiler

| | Spontan | | İndüklenebilir | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **Hastalık Süre, ort ± Ss ; M (min;max)** | 42.61±65.25 12(2;260) | | 57.71±61.49 36(2;240) | | .068[m] |
| **Hastalık Başlangıç Yaşı** | | | | | .308 $\chi^2$ |
| 0-18 yaş | 6 | %16.7 | 3 | %8.6 | |
| 18-35 yaş | 18 | %50.0 | 25 | %71.4 | |
| 35-50 yaş | 11 | %30.6 | 6 | %17.1 | |
| 50-65 yaş | 1 | %2.8 | 1 | %2.9 | |
| **Tutulum Yeri** | | | | | |
| Yüz | 24 | %66.7 | 20 | %58.8 | .497 $\chi^2$ |
| Ön gövde | 29 | %80.6 | 28 | %80.0 | .953 $\chi^2$ |
| Arka gövde | 27 | %75.0 | 27 | %77.1 | .832 $\chi^2$ |
| Genital | 19 | %52.8 | 6 | %17.1 | .002 $\chi^2$ |
| Kollar | 35 | %97.2 | 30 | %85.7 | .081 $\chi^2$ |
| Bacaklar | 36 | %100.0 | 24 | %68.6 | <.001 $\chi^2$ |
| Kalça | 24 | %69.4 | 15 | %42.9 | .024 $\chi^2$ |
| El | 21 | %58.3 | 14 | %40.0 | .122 $\chi^2$ |
| Ayak | 21 | %58.3 | 13 | %37.1 | .074 $\chi^2$ |
| **Eşlik Eden Belirti** | | | | | |
| Kaşıntı | 36 | %100.0 | 36 | 100.0 | |
| Ağrı | 5 | %13.9 | 4 | %11.4 | .755 $\chi^2$ |
| Hapşırık | 8 | %22.2 | 3 | %8.6 | .112 $\chi^2$ |
| Yangı | 28 | %77.8 | 30 | %85.7 | .387 $\chi^2$ |
| Karın Ağrısı | 2 | %5.6 | 0 | 0 | .157 $\chi^2$ |
| Eklem Ağrısı | 4 | %11.1 | 4 | %11.4 | .966 $\chi^2$ |
| Uykusuzluk | 14 | %38.9 | 8 | %22.9 | .144 $\chi^2$ |
| **Tetikleyici** | | | | | |
| Mens | 6 | %16.7 | 1 | %2.9 | .051 $\chi^2$ |
| Gıda | 1 | %2.8 | 0 | 0 | .321 $\chi^2$ |
| İlaç | 8 | %22.2 | 1 | %2.9 | .014 $\chi^2$ |
| Stres | 28 | %77.8 | 10 | %28.6 | <.001 $\chi^2$ |
| Enfeksiyon | 1 | %2.8 | 0 | 0 | .321 $\chi^2$ |
| Gebelik | 1 | %2.8 | 0 | 0 | .321 $\chi^2$ |

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

Kronik spontan ürtiker hastalarının ortalama hastalık süresi 42.61±65.25 ay, kronik indüklenebilir ürtiker hastalarının 57.71±61.49 aydır. Hastalık başlangıç yaşına

göre spontan hastaların %50'sinin 18-35 yaş ve indüklenebilir hastaların %71'inin 18-35 yaş aralığında başladığı görülmektedir. Hasta grupları arasında hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

Hastalığın tutulum yeri incelediğinde, spontan hastaların tamamında bacaklarda, %97 kollarda, %81 ön gövdede, %75 arka gövdede, %69 kalça, %68 yüz, %58 el, %58 ayak ve %53 genitalde tutulum gözlemlenmektedir. İndüklenebilir hastaların tutulum yerlerine bakıldığında; %86 kollar, %80 ön gövde, %77 arka gövde, %69 bacaklar, %59 yüz, %43 kaşça, %40 el, %37 ayak ve %17 genital gölge tutulumu gözlemlenmektedir. Hasta grupları arasında tutulum yerlerinden genital, bacaklar ve kalça oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0.05$). Genital bölgede, bacaklarda ve kalçada tutulum spontan hastalarda daha yüksektir.

Ürtiker ataklarında oluşan belirtiler sorgulandığında spontan hastaların tamamında kaşıntı, %78'inde yangı, %39'unda uykusuzluk, %22'sinde hapşırık, %14'ünde ağrı, %11'inde eklem ağrısı ve %6'sında karın ağrısı bulunmaktadır. İndüklenebilir hastaların eşlik eden belirtilerine bakıldığında tamamında kaşıntı, %86'sında yangı, %23'ünde uykusuzluk, %11'inde ağrı, %11'inde eklem ağrısı ve %9'unda hapşırık olduğu görülmektedir. Hasta grupları arasında ürtiker ataklarda oluşan belirtiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

Olası tetikleyiciler incelendiğinde spontan hastalar için %78'inde stres, %22'sinde ilaç, %17'sinde mens en çok görülenlerken indüklenebilir hastaların %29'unda stres olduğu görülmektedir. Hasta grupları arasında olası tetikleyicilerden ilaç, stres açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0.05$). İlaç ve stresin tetikleyici oranı spontan hastalarda daha yüksektir.

Tablo 9. Kronik Ürtiker Hastalarının Kronik Hastalıkları

| | Spontan | | İndüklenebilir | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| Kronik Hastalık | | | | | |
| Evet | 10 | %27.8 | 11 | %31.4 | .736 $\chi^2$ |
| Hayır | 26 | %72.2 | 24 | %68.6 | |
| Kronik Hastalık Türleri | | | | | |
| Diyabet | 3 | %30.0 | 0 | 0 | .091 $\chi^2$ |
| Psikiyatrik Bozukluk | 1 | %10.0 | 1 | %9.1 | |
| Gastrit | 1 | %10.0 | 0 | 0 | |
| Otoimmün tiroid | 2 | %20.0 | 1 | %9.1 | |
| Migren | 2 | %20.0 | 0 | 0 | |
| Hipertansiyon | 1 | %10.0 | 2 | %18.2 | |
| Kardiyak Hastalık | 0 | 0 | 4 | %36.4 | |
| Reflü | 0 | 0 | 2 | %18.2 | |
| Hiperkolesterolemi | 0 | 0 | 1 | %9.1 | |

$\chi^2$: Ki- kare test;

Kronik spontan ürtiker hastaların %28'inde, İndüklenebilir hastaların %31'inde kronik hastalıklar olduğu görülmektedir. Hasta grupları arasında kronik hastalık olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Kronik hastalığa sahip olan Kronik ürtiker hastalarının hastalık türlerine bakıldığında, spontan hastalarının %30'unda diyabet, %20'sinde otoimmün tiroid, %20'sinde migren olduğu, İndüklenebilir hastaların %36'sında kardiyak hastalıklar, %18'inde hipertansiyon, %18'inde reflü olduğu görülmektedir. Kronik hastalık türlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Tablo 10. Kronik Ürtiker Hastalarının Otoimmün Hastalık İncelemesi

| | Spontan | | İndüklenebilir | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| Otoimmün tiroid | | | | | |
| Evet | 8 | %80.0 | 10 | %90.9 | .586 $\chi^2$ |
| Hayır | 2 | %20.0 | 1 | %9.1 | |
| Otoimmün Hastalık | | | | | |
| Evet | 5 | %50.0 | 10 | %90.9 | .038 $\chi^2$ |
| Hayır | 5 | %50.0 | 1 | %9.1 | |

$\chi^2$: Ki- kare testi

Kronik ürtiker ile ilgili geçmiş tedaviler incelendiğinde (tablo 11); spontan hastaların %53'üne Bilastin, %42'sine Setirizin dihidroklorür, %25'ine Desloratadin uygulandığı, indüklenebilir hastaların %63'üne Bilastin, %46'sına Setirizin dihidroklorür ve %26'sına Desloratadin tedavisi uygulandığı görülmektedir. Hasta grupları arasında uygulanan geçmiş tedavilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Tablo 11. Kronik Ürtiker ile ilgili Geçmiş ve Güncel Tedavi bilgileri

| | **Spontan** | | **İndüklenebilir** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **n** | **%** | |
| **Geçmiş Tedaviler** | | | | | |
| Desloratadin | 9 | %25.0 | 9 | %25.7 | .945 $\chi^2$ |
| Setirizin dihidroklorür | 15 | %41.7 | 16 | %45.7 | .731 $\chi^2$ |
| Bilastin | 19 | %52.8 | 22 | %62.9 | .390 $\chi^2$ |
| Levosetirizin dihidroklorür | 6 | %16.7 | 9 | %25.7 | .350 $\chi^2$ |
| Desloratadin+ montelukast | 1 | %2.8 | 4 | %11.4 | .154 $\chi^2$ |
| Ebastin | 5 | %13.9 | 4 | %11.4 | .755 $\chi^2$ |
| Feksofenadin HCl | 2 | %5.6 | 2 | %5.7 | .977 $\chi^2$ |
| Montelukast+ Levosetirizin. | 1 | %2.8 | 0 | 0 | .321 $\chi^2$ |
| Rupatadin | 3 | %8.3 | 1 | %2.9 | .317 $\chi^2$ |
| Omalizumab | 1 | %2.8 | 1 | %2.9 | .984 $\chi^2$ |
| Sistemik steroid | 5 | %13.9 | 1 | %2.9 | .095 $\chi^2$ |
| Loratadin | 1 | %2.8 | 1 | %2.9 | .984 $\chi^2$ |
| Hidroksizin | 0 | 0 | 2 | %5.7 | .146 $\chi^2$ |
| Feniramin | 2 | %5.6 | 0 | 0 | .157 $\chi^2$ |
| **Güncel Tedaviler** | | | | | |
| Desloratadin | 5 | %13.9 | 2 | %6.1 | .523 $\chi^2$ |
| Setirizin dihidroklorür | 7 | %19.3 | 4 | %12.1 | |
| Bilastin | 13 | %36.1 | 16 | %48.5 | |
| Levosetirizin dihidroklorür | 3 | %8.3 | 3 | %9.1 | |
| Desloratadin+ montelukast | 0 | 0 | 2 | %6.1 | |
| Ebastin | 3 | %8.3 | 2 | %6.1 | |
| Feksofenadin HCl | 1 | %2.8 | 1 | %3.0 | |
| Montelukast+ Levosetirizin. | 1 | %2.8 | 0 | 0 | |
| Rupatadin | 0 | 0 | 2 | %6.1 | |
| Omalizumab | 1 | %2.8 | 1 | %3.0 | |
| Loratadin | 2 | %5.6 | 0 | 0 | |

$\chi^2$: Ki- kare test;

Güncel tedavilere bakıldığında spontan hastaların %36'ına ve indüklenebilir hastaların %48'ine Bilastin tedavisi uygulandığı görülmektedir. Güncel uygulanan tedavilere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$).

Tablo 12. Kronik Spontan Ürtiker hastaların OSDT Bilgiler

| | **n** | **%** |
|---|---|---|
| **OST** | | |
| Pozitif | 16 | %44.4 |
| Negatif | 20 | %55.6 |

Kronik spontan ürtiker hastaların %44'ü OSDT pozitiftir.

Tablo 13. Kronik İndüklenebilir Ürtiker hastaların Bilgileri

| | **n** | **%** |
|---|---|---|
| **Grup** | | |
| Fiziksel | 27 | %77,1 |
| Non-Fiziksel | 8 | %22,9 |
| **Tip** | | |
| Semptomatik Dermografizm | 17 | %48.6 |
| Kolinerjik | 7 | %20.0 |
| Soğuk | 6 | %17.1 |
| Solar | 2 | %5.7 |
| Geç Basınç Ürtikeri | 2 | %5.7 |
| Akuajenik Ürtiker | 1 | %2.9 |

Kronik indüklenebilir ürtiker hastaların %77'sinin fiziksel, %23'ünün non-fiziksel olduğu görülmektedir.

Kronik indüklenebilir ürtiker hastaların %49'unun Semptomatik Dermografizm, %20'sinin Kolinerjik, %17'sinin Soğuk, %6'sının Solar, %6'sının Geç Basınç Ürtikeri ve %3'ünün Akuajenik Ürtiker olduğu görülmektedir.

Tablo 14. Kronik Ürtiker hastalarında ÜKT ve DYKİ puanlarının karşılaştırılması.

| | Grup | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Spontan | | İndüklenebilir | | |
| | Ort ± ss | M (Min; Max) | Ort ± ss | M (Min; Max) | |
| **ÜKT** | 6.64±3.46 | 7(1;14) | 8.26±4.99 | 8(1;16) | ,116[t] |
| **DYKİ** | 9.94±6.84 | 9(1;25) | 10.8±7.57 | 10(0;25) | ,621[t] |

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

Kronik spontan ürtiker hastalarının ortalama ÜKT değeri 6.64±3.46, kronik indüklenebilir ürtiker hastalarının 8.26±4.99 olarak hesaplanmıştır. Hasta grupları arasında ÜKT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Kronik spontan ürtiker hastalarının DYKİ ortalama puanı 9.94±6.84, kronik indüklenebilir ürtiker hastalarının 10.8±7.57 olarak hesaplanmıştır. Hasta grupları arasında DYKİ punı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Tablo 15. Kronik Ürtiker hastalarında parametrelerin incelenmesi

| | Grup | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Spontan | | İndüklenebilir | | |
| | Ort ± ss | M (Min; Max) | Ort ± ss | M (Min; Max) | |
| **Hb** | 13.72±1.39 | 13.6(11.7;16.8) | 14.04±1.48 | 14.0(10.8;16.7) | .345[t] |
| **Lökosit** | 8.25±2.89 | 7.6(3.6;16.9) | 7.7±2.16 | 7.2(4.06;12.1) | .540[m] |
| **Nötrofil** | 4.89±2.4 | 4.4(1.6;12.97) | 4.37±1.42 | 4.0(2.2;7.9) | .613[m] |
| **Lenfosit** | 2.54±0.7 | 2.4(1.5;4.09) | 2.57±0.88 | 2.2(1.56;5.1) | .700[m] |
| **Nötrofil/lenfosit** | 1.97±0.8 | 1.8(0.8;4.5) | 1.77±0.56 | 1.6(0.96;3.04) | .490[m] |
| **Eozinofil** | 0.19±0.12 | 0.2(0.01;0.0.6) | 0.15±0.10 | 0.13(0.02;0.51) | .201[m] |
| **Bazofil** | 0.02±0.02 | 0.02(0.0;0.06) | 0.03±0.02 | 0.02(0.01;0.07) | .277[m] |
| **Platelet** | 287.03±69.9 | 274.5(141;434) | 275.8±70.7 | 264(146;470) | .505[t] |
| **Platelet/lenfosit** | 118.2±32.9 | 117.2(60.3;201.9) | 112.0±25.8 | 118.1(63.8;149,1) | .382[t] |
| **CRP** | 5.18±6.52 | 2.7(0.25;28.3) | 3.11±3.19 | 1.8(0.4;12.4) | .180[m] |
| **Sedim** | 10.7±8.87 | 8.5(2;36) | 10.9±24.54 | 7(2;150) | .148[m] |
| **Total IgE** | 195.7±295.9 | 118.0(0.67;1692) | 200.8±157.29 | 152(5.37;637) | .182[m] |
| **MPV** | 10.47±0.9 | 10.4(8.9;12.2) | 10.7±1.2 | 10.5(8.8;13.8) | .297[t] |
| **T4** | 1.15±0.14 | 1.2(0.88;1.55) | 1.22±0.14 | 1.22(1.01;1.52) | .022[t] |
| **TSH** | 1.89±1.01 | 1.6(0.46;5.1) | 1.72±0.7 | 1.7(0.58;3.88) | .650[m] |
| **Anti-TPO** | 40.93±107.7 | 9.0(9;600) | 31.54±79.8 | 9(9;440) | 834[m] |
| **Anti-TG** | 40.28±78.4 | 14.9(10;404) | 31.26±52.33 | 13.7(10;242) | .890[m] |
| **LDH** | 185.03±29.9 | 182.0(127;279) | 180.1±33.65 | 177(119;290) | .517[t] |

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

Kronik ürtiker hastalarında spontan ve indüklenebilir gruplar arasında Hb, Lökosit, nötrofil, lenfosit, NLO, eozinofil, bazofil, platelet, platelet/lenfosit oranı (PLO), CRP, sedim, total IgE, MPV, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, LDH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05).

Kronik ürtiker hastalarında spontan ve indüklenebilir gruplar arasında T4 değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.05). Spontan hastaların T4 ortalama değeri 1.15±0.14, indüklenebilir grubun 1.22±0.14 hesaplandı.

Tablo 16. Kronik Ürtiker hastalarında SCCA2 incelenmesi

| | Grup | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Spontan | | İndüklenebilir | | |
| | Ort ± ss | M (Min; Max) | Ort ± ss | M (Min; Max) | |
| **SCCA2** | 0.08±0.04 | 0.07(0.04;0.32) | 0.13±0.15 | 0.10(0.05;0.87) | <.001[m] |

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

Kronik ürtiker hastalarında SCCA2 ortalama değeri spontan hastalarında 0.08±0.04 ve indüklenebilir hastalarda 0.13±0.15 olarak hesaplandı. Kronik ürtiker hastalarında SCCA2 değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.001). İndüklenebilir hastaların SCCA2 değerinin daha yüksektir.

Tablo 17. Kronik Spontan Ürtiker hastalarında OST pozitifliğine göre SCCA2 incelenmesi

| | OST | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pozitif | | Negatif | | |
| | Ort ± ss | M (Min; Max) | Ort ± ss | M (Min; Max) | |
| **SCCA2** | 0.07±0.02 | 0.06(0.04;0.12) | 0.09±0.06 | 0.08(0.04;0.32) | .109[m] |

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

Kronik spontan ürtiker hastalarında SCCA2 ortalama değeri OST pozitif hastalarında 0.07±0.02ve OST negatif hastalarda 0.09±0.06 olarak hesaplandı. Kronik spontan ürtiker hastalarında SCCA2 değeri için OST durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).

Tablo 18. Kronik Ürtiker hastaların ve Kontrol Grubunun demografik bilgileri

| | | Spontan | | İndüklenebilir | | Kontrol | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| **Yaş, ort ± Ss** | | 33.97±9.89 | | 35.51±10.93 | | 33.11±9.44 | | .568[A] |
| **Cinsiyet** | | | | | | | | .683 $\chi^2$ |
| | Erkek | 12 | %33.3 | 15 | %42.9 | 16 | %35.6 | |
| | Kadın | 24 | %66.7 | 20 | %57.1 | 29 | %64.4 | |
| **Sigara** | | | | | | | | .016 $\chi^2$ |
| | Aktif içici | 13 | %36.1 | 15 | %42.9 | 10 | %22.2 | |
| | Bırakmış | 1 | %2.8 | 4 | %11.4 | 0 | 0 | |
| | Kullanmıyor | 22 | %61.1 | 16 | %45.7 | 35 | %77.8 | |
| **Alkol** | | | | | | | | .291 $\chi^2$ |
| | Sosyal İçici | 6 | %16.7 | 11 | %31.4 | 9 | %20.0 | |
| | Kullanmıyor | 30 | %83.3 | 24 | %68.6 | 36 | %80.0 | |

[A] ANOVA; $\chi^2$: Ki- kare test; Ort; ortalama, ss; standart sapma

Kronik spontan ürtiker hastalarının ortalama yaşı 33.97±9.89 yıl, kronik indüklenebilir ürtiker hastalarının 35.51±10.93 yıl ve kontrol grubundaki hastaların 33.11±9.44 yıldır. Spontan hastaların %67'si kadın, %33'ü erkek, indüklenebilir hastaların %57'si kadın, %43'ü erkek ve kontrol grubunun %64'ü kadın, %36'sı erkektir. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Spontan hastaların %39'u bir dönem sigara kullanıp bırakmış veya halen aktif olarak kullanmaktayken, alkol kullanımı %17'dir. İndüklenebilir hastaların %54'ü bir dönem sigara kullanıp bırakmış veya halen aktif olarak kullanmaktayken, alkol kullanımı %31'dir. Kontrol grubunun %22'si aktif sigara kullanmakta, alkol kullanımı %20'dir. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0,05). Kontrol grubunda sigara içme oranı hasta gruplarına göre daha düşüktür. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Tablo 19. Kronik Ürtiker hastaların ve Kontrol Grubunun parametrelerin incelenmesi

| | | Gruplar | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Spontan** | **İndüklenebilir** | **Kontrol** | |
| **Hb** | **Ort ± ss** | 13.72±1.39 | 14.04±1.48 | 13.67±1.52 | .497[A] |
| | **M (Min; Max)** | 13.6(11.7;16.8) | 14.0(10.8;16.7) | 13.7(9.5;16.9) | |
| **Lökosit** | **Ort ± ss** | 8.25±2.89 | 7.7±2.16 | 6.56±1.63 | **.004[k]** |
| | **M (Min; Max)** | 7.6(3.6;16.9) | 7.2(4.06;12.1) | 6.3(3.13;10.7) | |
| **Nötrofil** | **Ort ± ss** | 4.89±2.4 | 4.37±1.42 | 3.73±1.32 | **.023[k]** |
| | **M (Min; Max)** | 4.4(1.6;12.97) | 4.0(2.2;7.9) | 3.56(1.17;7.48) | |
| **Lenfosit** | **Ort ± ss** | 2.54±0.7 | 2.57±0.88 | 2.12±0.43 | **.011[k]** |
| | **M (Min; Max)** | 2.4(1.5;4.09) | 2.2(1.56;5.1) | 2.09(1.47;3.3) | |
| **Nötrofil/lenfosit** | **Ort ± ss** | 1.97±0.8 | 1.77±0.56 | 1.79±0.64 | .406[A] |
| | **M (Min; Max)** | 1.8(0.8;4.5) | 1.6(0.96;3.04) | 1.76(0.74;4.04) | |
| **Eozinofil** | **Ort ± ss** | 0.19±0.12 | 0.15±0.10 | 0.18±0.13 | .467[k] |
| | **M (Min; Max)** | 0.2(0.01;0.0.6) | 0.13(0.02;0.51) | 0.14(0.02;0.58) | |
| **Bazofil** | **Ort ± ss** | 0.02±0.02 | 0.03±0.02 | 0.03±0.02 | .493[k] |
| | **M (Min; Max)** | 0.02(0.0;0.06) | 0.02(0.01;0.07) | 0.03(0;0.09) | |
| **Platelet** | **Ort ± ss** | 287.03±69.9 | 275.8±70.7 | 270.96±50.62 | .520[A] |
| | **M (Min; Max)** | 274.5(141;434) | 264(146;470) | 269(164;396) | |
| **Platelet/lenfosit** | **Ort ± ss** | 118.2±32.9 | 112.0±25.8 | 131.31±30.77 | **.015[A]** |
| | **M (Min; Max)** | 117.2(60.3;201.9) | 118.1(63.8;149,1) | 126.2(85.1;214.1) | |
| **CRP** | **Ort ± ss** | 5.18±6.52 | 3.11±3.19 | 2.26±3.19 | **<.001[k]** |
| | **M (Min; Max)** | 2.7(0.25;28.3) | 1.8(0.4;12.4) | 1.8(0.4;12.4) | |
| **Sedim** | **Ort ± ss** | 10.7±8.87 | 10.9±24.54 | 10.83±7.68 | .264[k] |
| | **M (Min; Max)** | 8.5(2;36) | 7(2;150) | 10(1;30) | |
| **Total IgE** | **Ort ± ss** | 195.7±295.9 | 200.8±157.29 | 66.33±103.1 | **<.001[k]** |
| | **M (Min; Max)** | 118.0(0.67;1692) | 152(5.37;637) | 35.6(0.2;439) | |
| **MPV** | **Ort ± ss** | 10.47±0.9 | 10.7±1.2 | 10.54±0.97 | .729[k] |
| | **M (Min; Max)** | 10.4(8.9;12.2) | 10.5(8.8;13.8) | 10.2(8.9;12.7) | |
| **T4** | **Ort ± ss** | 1.15±0.14 | 1.22±0.14 | 1.18±0.22 | .414[A] |
| | **M (Min; Max)** | 1.2(0.88;1.55) | 1.22(1.01;1.52) | 1.26(0.85;1.56) | |
| **TSH** | **Ort ± ss** | 1.89±1.01 | 1.72±0.7 | 1.84±0.97 | .860[A] |
| | **M (Min; Max)** | 1.6(0.46;5.1) | 1.7(0.58;3.88) | 1.66(0.8;4.67) | |
| **Anti-TPO** | **Ort ± ss** | 40.93±107.7 | 31.54±79.8 | 29.81±55.31 | .003[k] |
| | **M (Min; Max)** | 9.0(9;600) | 9(9;440) | 13.55(9.04;239) | |
| **Anti-TG** | **Ort ± ss** | 40.28±78.4 | 31.26±52.33 | 24.07±20.94 | .418[k] |
| | **M (Min; Max)** | 14.9(10;404) | 13.7(10;242) | 16.8(11.8;88.7) | |
| **LDH** | **Ort ± ss** | 185.03±29.9 | 180.1±33.65 | 157.17±23.8 | **.001[A]** |
| | **M (Min; Max)** | 182.0(127;279) | 177(119;290) | 157(110;205) | |

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

Çalışmada yer alan kişilerin Hb, NLO, eozinofil, bazofil, platelet, sedim, MPV, THS, Anti-TG değerlerinde kronik ürtiker hasta grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0,05).

Kronik spontan ürtiker hastaların Lökosit ortalama değeri 8.25±2.89, indüklenebilir hastaların 7.7±2.16ve kontrol grubunun 6.56±1.63 olarak hesaplandı. Kronik ürtiker hastalarında ve kontrol grubunda Lökosit değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kronik spontan ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında Lökosit değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında Lökosit değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görülmektedir. Kontrol grubunun Lökosit değerleri hasta grubunun değerlerinden daha düşüktür.

Kronik spontan ürtiker hastaların nötrofil ortalama değeri 4.89±2.4, indüklenebilir hastaların 4.37±1.42 ve kontrol grubunun 3.73±1.32olarak hesaplandı. Kronik ürtiker hastalarında ve kontrol grubunda nötrofil değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kronik spontan ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında nötrofil değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında nötrofil değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görülmektedir. Kontrol grubunun nötrofil değerleri hasta grubunun değerlerinden daha düşüktür.

Kronik spontan ürtiker hastaların lenfosit ortalama değeri 2.54±0.7, indüklenebilir hastaların 2.57±0.88ve kontrol grubunun 2.12±0.43 olarak hesaplandı. Kronik ürtiker hastalarında ve kontrol grubunda lenfosit değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kronik spontan ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında lenfosit değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında lenfosit değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görülmektedir. Kontrol grubunun lenfosit değerleri hasta grubunun değerlerinden daha düşüktür.

Kronik spontan ürtiker hastaların PLO ortalama değeri 118.2±32.9, indüklenebilir hastaların 112.0±25.8 ve kontrol grubunun 131.31±30.77 olarak hesaplandı. Kronik ürtiker hastalarında ve kontrol grubunda PLO değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Kronik spontan ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında PLO değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.005$). Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında PLO değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görülmektedir. Kontrol grubunun PLO değerleri hasta grubunun değerlerinden daha yüksektir.

Kronik spontan ürtiker hastaların CRP ortalama değeri 5.18±6.52, indüklenebilir hastaların 3.11±3.19 ve kontrol grubunun 2.26±3.19 olarak hesaplandı. Kronik ürtiker hastalarında ve kontrol grubunda CRP değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Kronik spontan ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında CRP değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında CRP değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Kontrol grubunun CRP değerleri hasta grubunun değerlerinden daha düşüktür.

Kronik spontan ürtiker hastaların total IgE ortalama değeri 195.7±295.9, indüklenebilir hastaların 200.8±157.29 ve kontrol grubunun 66.33±103.1 olarak hesaplandı. Kronik ürtiker hastalarında ve kontrol grubunda total IgE değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Kronik spontan ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında total IgE değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında total IgE değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Kontrol grubunun total IgE değerleri hasta grubunun değerlerinden daha düşüktür.

Kronik spontan ürtiker hastaların Anti-TPO ortalama değeri 40.93±107.7, indüklenebilir hastaların 31.54±79.8 ve kontrol grubunun 29.81±55.31 olarak hesaplandı. Kronik ürtiker hastalarında ve kontrol grubunda Anti-TPO değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Kronik spontan ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında Anti-TPO değeri için istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında Anti-TPO değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kontrol grubunun Anti-TPO değerleri hasta grubunun değerlerinden daha düşüktür.

Tablo 20. Kronik Spontan Ürtiker hastaları ile Kontrol Grubunun parametrelerin incelenmesi

| | **Grup** | | | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Spontan** | | **Kontrol** | | |
| | **Ort ± ss** | **M (Min; Max)** | **Ort ± ss** | **M (Min; Max)** | |
| **Hb** | 13.72±1.39 | 13.6(11.7;16.8) | 13.67±1.52 | 13.7(9.5;16.9) | .884[t] |
| **Lökosit** | 8.25±2.89 | 7.6(3.6;16.9) | 6.56±1.63 | 6.3(3.13;10.7) | **.002[m]** |
| **Nötrofil** | 4.89±2.4 | 4.4(1.6;12.97) | 3.73±1.32 | 3.56(1.17;7.48) | **.012[m]** |
| **Lenfosit** | 2.54±0.7 | 2.4(1.5;4.09) | 2.12±0.43 | 2.09(1.47;3.3) | **.006[m]** |
| **Nötrofil/lenfosit** | 1.97±0.8 | 1.8(0.8;4.5) | 1.79±0.64 | 1.76(0.74;4.04) | .289[t] |
| **Eozinofil** | 0.19±0.12 | 0.2(0.01;0.0.6) | 0.18±0.13 | 0.14(0.02;0.58) | .499[m] |
| **Bazofil** | 0.02±0.02 | 0.02(0.0;0.06) | 0.03±0.02 | 0.03(0;0.09) | .324[m] |
| **Platelet** | 287.03±69.9 | 274.5(141;434) | 270.96±50.62 | 269(164;396) | .234[t] |
| **Platelet/lenfosit** | 118.2±32.9 | 117.2(60.3;201.9) | 131.31±30.77 | 126.2(85.1;214.1) | .069[t] |
| **CRP** | 5.18±6.52 | 2.7(0.25;28.3) | 2.26±3.19 | 1.8(0.4;12.4) | **<.001[m]** |
| **Sedim** | 10.7±8.87 | 8.5(2;36) | 10.83±7.68 | 10(1;30) | .164[m] |
| **Total IgE** | 195.7±295.9 | 118.0(0.67;1692) | 66.33±103.1 | 35.6(0.2;439) | **.004[m]** |
| **MPV** | 10.47±0.9 | 10.4(8.9;12.2) | 10.54±0.97 | 10.2(8.9;12.7) | .578[m] |
| **T4** | 1.15±0.14 | 1.2(0.88;1.55) | 1.18±0.22 | 1.26(0.85;1.56) | **.299[t]** |
| **TSH** | 1.89±1.01 | 1.6(0.46;5.1) | 1.84±0.97 | 1.66(0.8;4.67) | .650[t] |
| **Anti-TPO** | 40.93±107.7 | 9.0(9;600) | 29.81±55.31 | 13.55(9.04;239) | **.009[m]** |
| **Anti-TG** | 40.28±78.4 | 14.9(10;404) | 24.07±20.94 | 16.8(11.8;88.7) | .397[m] |
| **LDH** | 185.03±29.9 | 182.0(127;279) | 157.17±23.8 | 157(110;205) | **<.001[t]** |

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

Kronik spontan ürtiker hastaların LDH ortalama değeri 185.03±29.9, indüklenebilir hastaların 180.1±33.65 ve kontrol grubunun 157.17±23.8 olarak hesaplandı. Kronik ürtiker hastalarında ve kontrol grubunda LDH değeri için gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kronik spontan ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında LDH değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında LDH değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (p<0.005). Kontrol grubunun LDH değerleri hasta grubunun değerlerinden daha düşüktür.

Tablo 21. Kronik İndüklenebilir Ürtiker hastaları ile Kontrol Grubunun parametrelerin incelenmesi

| | **Grup** | | | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **İndüklenebilir** | | **Kontrol** | | |
| | **Ort ± ss** | **M (Min; Max)** | **Ort ± ss** | **M (Min; Max)** | |
| **Hb** | 14.04±1.48 | 14.0(10.8;16.7) | 13.67±1.52 | 13.7(9.5;16.9) | .276[t] |
| **Lökosit** | 7.7±2.16 | 7.2(4.06;12.1) | 6.56±1.63 | 6.3(3.13;10.7) | **.014[m]** |
| **Nötrofil** | 4.37±1.42 | 4.0(2.2;7.9) | 3.73±1.32 | 3.56(1.17;7.48) | **.037[m]** |
| **Lenfosit** | 2.57±0.88 | 2.2(1.56;5.1) | 2.12±0.43 | 2.09(1.47;3.3) | **.022[m]** |
| **Nötrofil/lenfosit** | 1.77±0.56 | 1.6(0.96;3.04) | 1.79±0.64 | 1.76(0.74;4.04) | .878[t] |
| **Eozinofil** | 0.15±0.10 | 0.13(0.02;0.51) | 0.18±0.13 | 0.14(0.02;0.58) | .587[m] |
| **Bazofil** | 0.03±0.02 | 0.02(0.01;0.07) | 0.03±0.02 | 0.03(0;0.09) | .909[m] |
| **Platelet** | 275.8±70.7 | 264(146;470) | 270.96±50.62 | 269(164;396) | .720[t] |
| **Platelet/lenfosit** | 112.0±25.8 | 118.1(63.8;149,1) | 131.31±30.77 | 126.2(85.1;214.1) | **.004[t]** |
| **CRP** | 3.11±3.19 | 1.8(0.4;12.4) | 2.26±3.19 | 1.8(0.4;12.4) | **.011[m]** |
| **Sedim** | 10.9±24.54 | 7(2;150) | 10.83±7.68 | 10(1;30) | .910[m] |
| **Total IgE** | 200.8±157.29 | 152(5.37;637) | 66.33±103.1 | 35.6(0.2;439) | **<.001[m]** |
| **MPV** | 10.7±1.2 | 10.5(8.8;13.8) | 10.54±0.97 | 10.2(8.9;12.7) | .683[m] |
| **T4** | 1.22±0.14 | 1.22(1.01;1.52) | 1.18±0.22 | 1.26(0.85;1.56) | .421[t] |
| **TSH** | 1.72±0.7 | 1.7(0.58;3.88) | 1.84±0.97 | 1.66(0.8;4.67) | .176[t] |
| **Anti-TPO** | 31.54±79.8 | 9(9;440) | 29.81±55.31 | 13.55(9.04;239) | **.001[m]** |
| **Anti-TG** | 31.26±52.33 | 13.7(10;242) | 24.07±20.94 | 16.8(11.8;88.7) | .178[m] |
| **LDH** | 180.1±33.65 | 177(119;290) | 157.17±23.8 | 157(110;205) | **<.001[t]** |

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

Tablo 22. Kronik Ürtiker hastaların ve Kontrol Grubunun SCCA2 incelenmesi

| | | Gruplar | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Spontan** | **İndüklenebilir** | **Kontrol** | |
| **SCCA2** | **Ort ± ss** | 0.08±0.04 | 0.13±0.15 | 0.19±0.24 | <.001k |
| | **M (Min; Max)** | 0.07(0.04;0.32) | 0.10(0.05;0.87) | 0.13(0.02;1.55) | |

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

Tablo 23. Kronik Spontan Ürtiker hastaların ve Kontrol Grubunun SCCA2 incelenmesi

| | Grup | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Spontan** | | **Kontrol** | | |
| | **Ort ± ss** | **M (Min; Max)** | **Ort ± ss** | **M (Min; Max)** | |
| **SCCA2** | 0.08±0.04 | 0.07(0.04;0.32) | 0.19±0.24 | 0.13(0.02;1.55) | <.001[m] |

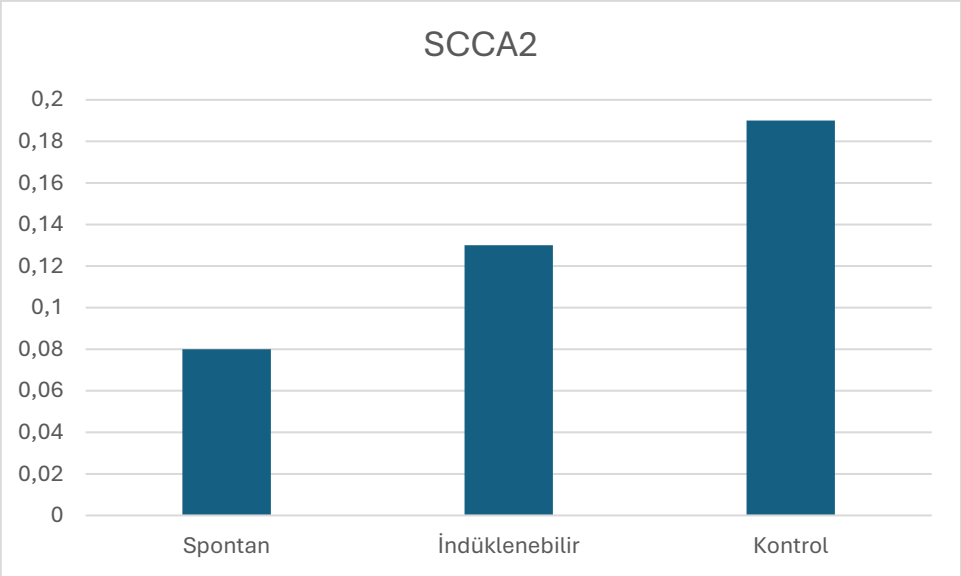
Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Min; alınan en düşük puan, max; alınan en yüksek puan, [m] Mann Whitney U testi

Tablo 24. Kronik İndüklenebilir Ürtiker hastaların ve Kontrol Grubunun SCCA2 incelenmesi

| | Grup | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Spontan** | | **İndüklenebilir** | | |
| | **Ort ± ss** | **M (Min; Max)** | **Ort ± ss** | **M (Min; Max)** | |
| **SCCA2** | 0.13±0.15 | 0.10(0.05;0.87) | 0.19±0.24 | 0.13(0.02;1.55) | .051[m] |

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

Kronik spontan ürtiker hastaların SCCA2 ortalama değeri 0.08±0.04, indüklenebilir hastaların 0.13±0.15 ve kontrol grubunun 0.19±0.24 olarak hesaplandı. Kronik ürtiker hastalarında ve kontrol grubunda SCCA2 değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Kronik spontan ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında SCCA2 değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Kronik indüklenebilir ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında SCCA2 değeri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.005$). Farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görülmektedir. Kontrol grubunun SCCA2 değerleri hasta grubunun değerlerinden daha yüksektir.




Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama SCCA2 değerleri

Tablo 25. Kronik Ürtiker hastalarında ÜKT ve DYKİ puanlarının SCCA2 ile ilişkisinin incelenmesi

| | Grup | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Spontan | | İndüklenebilir | |
| | SCCA2 | | SCCA2 | |
| | r | p | r | p |
| ÜKT | .274 | .106 | -.227 | .190 |
| DYKİ | -.196 | .260 | -.010 | .954 |

r;Spearman's rho,

Kronik spontan ürtiker hastalarının ÜKT değeri ile SCCA2 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05). KSÜ hastalarının DYKİ değeri ile SCCA2 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).

Kronik indüklenebilir ürtiker hastalarının ÜKT değeri ile SCCA2 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05). KİÜ hastalarının DYKİ değeri ile SCCA2 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).

# 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; KSÜ, KİÜ hasta grupları ve kontrol grubunda serum SCCA2 düzeylerini araştırdık. Bulgularımız; Kronik Ürtiker hastalarında serum SCCA2 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu, ayrıca KİÜ hastalarında KSÜ hastalarına göre serum SCCA2 değerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Literatürde, serum SCCA2 ile kronik ürtiker arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışma olması, çalışmamızın özgünlüğünü vurgulamaktadır.

Çalışmamıza 36 KSÜ ve 35 KİÜ hastası dahil edilmiştir. KSÜ hastalarının demografik verileri incelendiğinde; KSÜ hastalarının %66.7'si kadın, %33.3'ü erkekti ve bu dağılım literatürle uyumluydu (16). KİÜ hastalarının ise %57.1'i kadın, %42.9'u erkekti ve bu oranlar da literatürdeki verilerle tutarlılık göstermektedir (5,82).

Çalışmamızda KSÜ hastalarının ortalama yaşı 33.97 yıl, KİÜ hastalarınınki ise 35.51 yıl olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında KÜ'nün en sık görülme yaş aralığı 20-40 yaş olarak bildirilmekte ve bu durum çalışmamızla uyumludur (24). Hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ortalama hastalık süresi ise KSÜ hastalarında 42.61 ay, KİÜ hastalarında ise 57.71 ay olarak bulundu. Literatürde, KSÜ hastalarının ortalama hastalık süresi 1-4 yıl olarak belirtilmiştir ve ayrıca KİÜ hastalarında ise ortalama hastalık süresi daha uzun olarak bildirilmiştir (5). Bu bulgular çalışmamızın literatür verileriyle uyumlu olduğunu göstermektedir. Hastaların başlangıç yaşına bakıldığında; KSÜ hastalarının %50'sinin, KİÜ hastalarının ise %71'inin hastalık başlangıç yaşının 18-35 yaş aralığında olduğu saptanmıştır.

Sigara ve alkol kullanımı ile Kronik Ürtiker arasındaki ilişkiye yönelik literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Çin'de yapılan bir çalışmada, sigara içen hastaların %3,1'inde sigara kaynaklı ürtikeryal plaklar gözlemlenmiş olsa da yine Çin'de yapılmış başka bir geniş çalışmada sigaranın ürtiker riskinde azalmayla ilişkilendirilmiştir (266,267). Ayrıca İran ve Hindistan'da yapılan çalışmalarda Kronik Ürtiker ile sigara ve alkol arasında bir ilişki saptanmamıştır (268,269).

Çalışmamızda hasta grupları ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmış olup hasta grubunda sigara kullanma oranı daha yüksektir. Alkol kullanım oranın da ise hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sigara ve alkol kullanımına dair farklı bulguların; etnik farklılıklar, genetik faktörler, sosyoekonomik durum ve çevresel maruziyetler gibi unsurlara bağlı değişebilmesi bu çelişkili verilere yol açmış olabilir. Kronik Ürtiker ile alkol ve sigara tüketimi arasındaki çelişkili veriler ve çalışma eksikliği nedeniyle bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Kronik spontan ürtiker hastalarında %47'sinde anjiyoödem saptanmış olup, KİÜ hastaların hiçbirinde anjiyoödem saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında KSÜ hastalarında %40 oranından anjiyoödem birlikteliği gözlemlenmektedir ve bu veri çalışmamızla uyumludur (18,19). Anyiyoödemin KİÜ hastalarına nadiren eşlik ettiği bildirilse de literatürde sıklığı hakkında net bir bilgi yoktur. Daha önceki çalışmalarda, KİÜ hastalarında anjiyoödem görülme sıklığının %6.2 ile %15 arasında değiştiği rapor edilmiştir (270). Çalışmamızda KİÜ hastalarında anjiyoödem saptanmamasının nedenleri arasında; literatürde bu oranların oldukça düşük seyretmesi, hasta sayımızın sınırlı olması ve hastalarımızın çoğunun yeni tanı almış olması sayılabilir.

Literatürde; stres, gıdalar, ilaçlar, enfeksiyonlar gibi faktörlerin KÜ semptomlarını alevlendirebileceği bildirilmektedir (5,16). Çalışmamızda; KSÜ hastaların %78'inde stres, %22'sinde ilaç kullanımı ve %17'sinde menstrual siklus dönemleri, KİÜ hastalarının ise %29'unda ise stresin potansiyel tetikleyici olabileceği bulunmuştur. Etiyolojide olası tetikleyicilerden ilaç, stres açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. İlaç ve stresin tetikleyici oranı KSÜ hastalarında daha yüksektir.

Kronik spontan ürtiker etiyolojisinde otoimmünite de sıklıkla vurgulanan bir faktördür (78). Otolog serum deri testi in vivo olarak otoreaktiviteyi gösteren bir testtir (55). Çalışmamızda KSÜ hastaların %44'ünde OSDT pozitifliği gözlemlenmiştir. Bu oran, Türkiye'de yapılan çalışmalarda %24 ile %62 arasında değişmekte olup, bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir (56–58).

Otoimmün hastalıkların hasta gruplarına eşlik etme oranları hasta grupları arasında değerlendirildiğinde KSÜ hastalarının %13.8'inde, KİÜ hastalarının ise %2.8'inde otoimmün hastalık eşlik etmekteydi. Hasta grupları arasında otoimmün hastalık görülme oranı KSÜ hastalarında anlamlı olarak daha yüksektir. Bu bize KSÜ'nün otoimmün mekanizmalarla daha güçlü bir ilişki içinde olabileceğini desteklemektedir.

Kronik spontan ürtiker prevalansına ilişkin kesin istatistikler bulunmamakla birlikte, mevcut veriler genellikle küçük popülasyonlarda yapılan gözlemsel araştırmalara dayanmaktadır. Çalışmamız literatürle uyumlu olarak, en yaygın KİÜ tipleri semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri ve kolinerjik ürtiker olarak tespit edilmiştir (270).

Semptomatik dermografizm %48.6 oranıyla en sık saptanan KİÜ tipi olup, literatürde bildirilen %50-78 aralığına yakın bir değere sahiptir. Kolinerjik ürtiker; %20.0 oranıyla en sık rastlanılan ikinci KİÜ tipi olarak tespit edilmiş ve literatürde belirtilen %6-13 aralığından daha yüksek bir oran göstermiştir. Soğuk ürtiker ise %17.1 oranıyla üçüncü sırada yer almış ve literatürde bildirilen %8 ila %37 oranı ile uyumlu bulunmuştur. Geç basınç ürtiker ise %5.7 oranında gözlemlendi ve bu oran literatür verileriyle paralellik göstermiştir (82).

Geriye kalan hastalar; %6 oranında Solar ürtiker ve %3 oranında Akuajenik ürtiker hastalarından oluşmaktadır. Çalışmamızda, titreşim anjiyoödemi, kontakt ürtiker ve sıcak ürtiker gibi nadir KİÜ tipleri ise yer almamıştır. Bu KİÜ tiplerinin çalışmamızda yer almamasının nedeni; bu tiplerin çok nadir olarak rastlanılması, çalışma süresinin sınırlı olması ve hasta sayısının kısıtlı olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Kronik ürtiker, hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltan ve aynı zamanda sosyoekonomik açıdan ciddi bir yük teşkil eden önemli bir dermatolojik hastalıktır (3,271). Literatürde; KSÜ hastalarında DYKİ değerlerinin ortalama 7.6 ile 13.6 arasında değiştiği bildirilmiştir (271–273). Çalışmamızda, KSÜ hastalarında ortalama DYKİ değerini 9.94 olarak tespit ettik ve bu bulgu literatürle uyumludur. Ayrıca, Türkiye'de Kocatürk ve arkadaşlarının 140 KSÜ hastasıyla gerçekleştirdiği bir çalışmada, ortalama DYKİ değerinin 8.6 olarak rapor edildiği görülmüştür ve bu da çalışmamız sonuçlarıyla uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (274). Ayrıca

literatürde; KİÜ hastalarında DYKİ değerlerinin 7.6 ile 12.12 arasında değiştiği bildirilmiştir (273,275–277). Çalışmamızda ise KİÜ için ortalama DYKİ değeri 10.8 olarak bulunmuş olup literatür verileriyle uyumlu olduğu saptanmıştır.

Lenfosit ve nötrofillerin KÜ etiyopatogenezindeki rolü tam olarak anlaşılmamış olup, bu konuda literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır. Ataseven ve arkadaşlarının KSÜ hastalarında yaptığı bir çalışmada, lökosit ve nötrofil sayılarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (278). Buna karşılık, Saraç ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada ise lökosit ve nötrofil sayıları açısından KSÜ hastaları ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (279).

Kronik indüklenebilir ürtiker hastalarıyla ilgili literatür verileri oldukça kısıtlıdır. Mevcut çalışmaların birinde; KİÜ alt tipleriyle KSÜ karşılaştırılmış ancak KİÜ hastalarını sağlık kontrol grubuyla kıyaslayan herhangi bir çalışmaya literatürde bilindiği kadarıyla rastlanılmamıştır. Bu bağlamda, çalışmamız KİÜ hastalarını sistemik hastalığı olmayan kontrol grubuyla karşılaştıran ilk araştırma olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda hem KSÜ hastalarında hem KİÜ hastalarında lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KİÜ ve KSÜ gruplarında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Nötrofil/lenfosit oranı nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen ve inflamatuar süreçlerin bir göstergesi olduğu düşünülen bir parametredir. Literatürde, NLO'nun ailevi Akdeniz ateşi, sedef hastalığı, romatoid artrit, diyabetes mellitüs gibi inflamatuar hastalıklarda belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (278). NLO'nun avantajı, bireysel nötrofil ve lenfosit sayılarından daha stabil bir parametre olması ve hemogramdaki değişikliklerinden daha az etkilenmesidir.

Kronik spontan ürtiker hastalarında yapılan çalışmalarda NLO ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Saraç ve arkadaşlarının AÜ ve KÜ hastalarında yaptığı bir çalışmada, NLO değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (279). Buna karşılık Ataseven ve arkadaşlarının KSÜ hastalarında yaptığı bir çalışmada, KSÜ'lü hastalar ile kontrol grubu arasında NLO değerleri açısından anlamlı bir fark

saptanmadığı bildirilmiştir (278). Bu çelişkili sonuçların, hasta profillerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Özelikle retrospektif çalışmalarda; DM, HT, obezite, sigara, arteriyel ve otoimmün hastalıklar gibi durumların dışlama kriteri olarak ele alınmaması bu farklılıkların temel nedenlerinden biri olabilir.

Çalışmamızda, kronik ürtiker hasta grupları ile kontrol grubu arasında NLO değerinde açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, NLO'nun kronik ürtiker hastalarında inflamasyonu göstermek için yeterli bir parametre olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu parametrelerin KÜ'deki rolünü daha iyi değerlendirebilmek için daha geniş hasta gruplarını içeren ve prospektif olarak tasarlanmış ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Platelet/lenfosit oranı platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen ve NLO gibi inflamatuar süreçlerde bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilen bir parametredir. Literatürde, KSÜ hastalarında PLO değerleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Türkiye'de yapılmış iki farklı çalışmada, KSÜ hastaları ile kontrol grupları arasında PLO değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (278,279). Bununlar birlikte, Çelik ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise KSÜ hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla PLO değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (280).

Çalışmamızda, KSÜ hastalarında PLO değerlerinin kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüş ve bu bulgu, Türkiye'deki diğer iki çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, KSÜ ve KİÜ grupları arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, KİÜ hasta grubunda PLO değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde, KİÜ hastalarında PLO değerlerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız KİÜ'de PLO'nin değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda elde edilen veriler, PLO'nin inflamasyonu göstermede NLO'ya kıyasla KİÜ hastalarında daha etkili bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu hipotezin doğruluğunu değerlendirebilmek için, daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak ileri ve iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

C-reaktif protein (CRP), mast hücre aktivasyonuna bağlı inflamatuar yanıtın eşlik ettiği kronik KÜ'de kullanılabilecek bir inflamatuar belirteç olup, hastalık şiddeti ve kaşıntı derecesi ile pozitif korelasyon göstermektedir (281). Literatürdeki veriler incelendiğinde, yapılan sekiz farklı çalışmada, KSÜ hastalarında CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (282). Bu bağlamda çalışmamız, KİÜ hasta grubunda CRP düzeylerini sistemik hastalığı olmayan kontrollerle karşılaştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda hem KSÜ hem de KİÜ hasta gruplarında CRP değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti. KSÜ hastalarındaki bu anlamlı fark literatür verileriyle uyum sağlamaktadır.

Serum total IgE değerleri incelendiğinde, hem KSÜ hem de KİÜ hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır. Kessel ve arkadaşlarının KSÜ hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada, kontrol grubuna göre KSÜ hastalarında total IgE seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (283). KİÜ hastalarıyla ilgili çalışmalarda ise total IgE değerlerinin 98.0 ile 410 IU/L arasında değiştiği gözlemlenmiştir (270,284,285). Tip 1 otoalerjinin, her iki grup hastalığın etiyopatogenezinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir ve elde edilen bu veriler, söz konusu hipotezi destekler niteliktedir. Sonuç olarak, çalışmamızda gözlenen total IgE seviyeleri beklenen şekilde yüksek bulunmuş olup, literatürdeki verilerle uyumluluk göstermektedir.

Tiroit otoantikorları ve KÜ ilişkisi literatürde sıkça bildirilen bir olgudur. Czarnecka ve arkadaşlarının, 148 KSÜ hastası ve 35 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmasında, hem anti-TPO hem anti-TG düzeylerinin KSÜ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (286). Ancak, literatüre bakıldığında KİÜ hastalarında tiroid otoantikor düzeylerini değerlendiren çalışmalar az sayıda ve kısıtlıdır. Çalışmamızda, KSÜ ve KİÜ hastalarında anti-TG değerleri açısından kontrol grubu ile anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, anti-TPO değerleri her iki hasta grubunda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Otoimmünite KÜ etiyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır ve çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular bu hipotezi destekler niteliktedir.

Laktat dehidrojenaz, genel olarak inflamasyonun bir belirteci olarak bilinmekte ve atopik dermatit hastalarında hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda, yüksek serum LDH düzeylerinin özellikle epidermiste ciddi inflamasyonu gösterdiği bildirilmiştir (287). Çalışmamızda, KSÜ ve KİÜ hasta gruplarında serum LDH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, LDH'nin KÜ hastalarında inflamasyonun bir belirteci olabileceğini gösterebilir. Ancak bu konuda daha kapsamlı ve iyi planlanmış ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kronik Spontan Ürtiker ve KİÜ hasta gruplarında CRP, total IgE, Anti-TPO ve TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde bu iki hasta grubunu karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Kumaran ve arkadaşlarının 222 KİÜ ve 226 KSÜ hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada; total IgE, Anti-TPO ve TSH değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış, ancak CRP değerlerinde farklılık bildirilmiştir. Bu çalışmada; KİÜ hastalarında CRP ortalaması 2.8, KSÜ hastalarında ortalama 6.9 saptanmış ve KSÜ hastalarında anlamlı bir yükseklik rapor edilmiştir (285). Çalışmamızda ise CRP değerleri, KİÜ hastalarında ortalama 3.11, KSÜ hastalarında ise 5.18 olarak bulunmuştur. KSÜ hastalarında CRP değerleri ortalama olarak daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılamamıştır. Bu farklılığın sebebi, çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak daha az sayıda hastayı ve yeni tanı konmuş bireyleri içermesi olabilir. Literatürdeki çalışmalarda hasta popülasyonunun daha kapsamlı olması ve takipli hastaların dahil edilmesi, bu grupta şiddetli olguların daha fazla yer almasına ve dolayısıyla CRP değerlerinin daha yüksek saptanmasına yol açmış olabilir.

Kronik spontan ürtiker hastalarında CRP değerlerinin daha yüksek seyretmesinin otoimmün durumlarla daha yüksek derecede ilişki göstermesi olabilir. Ayrıca bu veriler KSÜ'de KİÜ'ye kıyasla inflamatuvar kaskadın daha fazla aktive olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu durumun daha net bir şekilde açıklanabilmesi için ileri düzey analizlere ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SCCA2, SCCA molekülünün asidik bir izoformu olup, SERPİNB4 olarak da adlandırılmaktadır. SCCA2, endojen proteaz inhibitörüdür hem serin hem de sistein

proteazlarını inhibe etme yeteneğine sahiptir (257,258,260). IL-4 ve IL-13 gibi sitokinlerin uyarısıyla deride keratinositler tarafından salgılanmakta ve bu süreç, alerjik reaksiyonların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (258). SCCA2'nin atopik dermatit, astım, alerjik rinit, psöriazis gibi çeşitli inflamatuar hastalıkların patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. SCCA2'nin bu hastalıkların tanısında potansiyel bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir (260).

Astım; patogenezinde IL-4 ve IL-13'ün kritik rol oynadığı, tip 2 inflamasyonun baskın olduğu kronik bir hava yolu inflamatuar hastalığıdır. Yapılan bir çalışmada, IL-4 ve IL-13'ün insan bronş epitel hücrelerinde belirgin SCCA ekspresyonunu indüklediği tespit edilmiştir. IL-4'ün B lenfositlerinde IgE üretimini arttırması ve ayrıca mast hücrelerini aktive etmesi göz önüne alındığında SCCA'nın astım patogenezde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Nishi ve arkadaşlarının astımlı 35 çocuk hastada yaptığı bir çalışmada, akut astım alevlenmesi sırasında serum SCCA düzeylerinin iyileşme dönemlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (288). Yapılan başka bir çalışmada ise Yuyama ve arkadaşları astımlı çocuk hastaların serum SCCA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Bu bulgular, serum SCCA seviyelerinin tip 2 inflamasyonu yansıttığını düşündürmektedir.

Psöriazis; kronik relapslarla seyreden ve patogenezinde TNF-α, IL-23, tip 17 gibi sitokinlerin yer aldığı inflamatuar bir deri hastalığıdır (260). Özellikle IL-17 ve IL-22 psöriazisin patogenezinde önemli rol oynamakta ve aynı zamanda SCCA2 üretimini indüklemektedir (289). Psöriazis hastalarında yapılan gen ekspresyonu çalışmaları, SCCA2 gen ekspresyonunun anlamlı derecede upregüle olduğunu bildirmiştir (260).

Ghonemy ve arkadaşlarının 24 psöriazis hastası ve 24 sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı immünohistokimyasal çalışmada, psöriazis hastalarının derisindeki SCCA ekspresyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, SCCA ekspresyonu ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (289).

Watanabe ve arkadaşlarının 123 psöriazis hastası ve 26 sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı çalışmada, psöriazis hastalarının serum SCCA2 seviyelerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, lezyonel deri dokusunda da SCCA2 seviyelerinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Serum SCCA2 düzeylerinin hastalık şiddeti ile paralellik gösterdiği ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, IL-17 ve IL-22'nin psöriazis hastalarının serumunda ve epidermisinde SCCA2 ekspresyonunu belirgin şekilde artırabildiği gösterilmiştir (290). Sonuç olarak bu bulgular, SCCA2'nin Th2 ve Th17 kaynaklı inflamatuar yanıtlar sırasında keratinositler tarafından kolaylıkla indüklenebileceğini ortaya koymaktadır.

Atopik dermatit; patogenezinde tip 2 ve tip 22 inflamasyonun baskın olduğu, tekrarlayan kaşıntı, dermatit ile karakterize kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır(260). Mitsuishi ve arkadaşlarının atopik dermatitli hastalarda gerçekleştirdiği immünohistokimyasal analiz; lezyonlu deride SCCA2 ekspresyonun, hem lezyonsuz cilt bölgelerine hem de sağlıklı bireylerin derisine göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu çalışmada, SCCA2'nin Th2 tipi inflamasyonu ve atopik dermatitin klinik şiddetini yansıtan önemli bir biyobelirteç vurgulanmıştır (15). Yamane ve arkadaşları 36 atopik dermatit hastası ve 16 sağlıklı kontrol katılımcıyla immünohistokimyasal çalışmada benzer sonuçlar bildirmiş olup, SCCA2'nin keratinositlerin sitoplazmasında lokalize olduğunu bildirmektedir (291).

Okawa ve arkadaşlarının 240 atopik dermatit hastası ve 25 sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, atopik dermatitli bireylerde serum SCCA2 seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar bu artışın hastalık şiddeti ile pozitif ilişki gösterdiğini saptamış ve SCCA2 üretiminin tip 2 inflamasyonun bir sonucu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Özellikle eritrodermik tipte atopik dermatit ve yaygın likenifikasyonu olan hastalarda serum SCCA2 düzeylerinin diğer alt gruplara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (10). Bu bulgular, SCCA2'nin hem lokal hem de sistemik düzeyde kronik inflamasyonu iyi yansıtan bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Liken planus; kronik, inflamatuar, mukokutanöz bir deri hastalığı olup, kesin patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Khattab ve arkadaşlarının 34 liken planus hastası ve 20 sağlıklı kontrol katılımcıyla gerçekleştirdiği çalışmada, liken planuslu hastalarda serum SCCA2 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu artışın, hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu saptanmıştır. Araştırmacılar, elde edilen bulgular ışığında SCCA2'nin liken planus hastalarında potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ve aynı zamanda hastalığın etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (292).

Tüm bu veriler incelendiğinde, SCCA2'nin alerjik hastalıkların patogenezinde yer aldığı ve potansiyel bir biyobelirteç olabileceği düşünülebilir. Ayrıca, kronik inflamatuar deri hastalıklarında da SCCA2'nin biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli bulunmaktadır. IL-4 ve IL-13'ün; keratinositlerde SCCA2 üretimini belirgin şekilde artırdığı ve IgE üretimini uyardığı göz önüne alındığında, çalışmamızda KÜ hastalarında SCCA2 düzeylerini incelemeyi amaçladık. Çalışmamızda, KÜ hasta gruplarında kontrol grubuna göre SCCA2 düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Bu düşüklük, KSÜ hem de KİÜ gruplarında benzer şekilde gözlemlenmiştir. Bu düşüklüğün nedenine ilişkin olarak, keratinositlerde üretimi artmış olan SCCA2'nin deride birikmesi ve kana geçişinin azalması öne sürülebilir. KÜ ve SCCA2 ilişkisini detaylı olarak incelemek için deri biyopsilerinde immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda; KSÜ ve KİÜ hastalarının serum SCCA2 düzeyleri ile ÜKT ve DYKİ skorları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca KSÜ hastalarında OSDT negatif olanların SCCA2 düzeyleri, OSDT pozitif olanlara göre daha yüksek bulunmuş olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızda elde edilen önemli bulgulardan biri; KİÜ hastalarında serum SCCA2 düzeylerinin KSÜ hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olmasıdır. Bu fark, klinik uygulamada potansiyel bir kullanım alanı sunabilir. KİÜ tanısının kesinleştirilmesi için genellikle provokasyon testleri gereklidir. Ancak, bazı KSÜ hastalarının öykülerinde fiziksel tetikleyicileri bildirmelerine rağmen, provokasyon testlerinin negatif sonuçlanabildiği gözlemlenmektedir. Bu durum hem zaman kaybına hem de sağlık hizmetlerinde ek iş gücü kullanımına neden olmaktadır.

Serum SCCA2, KİÜ ve KSÜ ayrımında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bu belirteç, provokasyon testlerinden önce hastanın hangi gruba daha yakın olduğunu tahmin etmede yardımcı olarak, testlerin daha seçici bir şekilde uygulanmasına olanak tanıyabilir. Literatürde, KSÜ ve KİÜ hastalarının laboratuvar parametrelerinde biyobelirteç olabilecek belirgin bir farklılık bildirilmemiştir. Serum SCCA2'nin, bu boşluğu doldurabilecek önemli bir aday olduğu düşünmekteyiz. Ancak, bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için, daha büyük hasta gruplarını içeren, ileri düzeyde tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Toplumda KSÜ hastaları ile birlikte, azımsanmayacak bir sıklıkta KİÜ birlikteliği gözlenmektedir. Çalışmamızda; KİÜ hastalarında, KSÜ hastalarına kıyasla serum SCCA2 düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu bulgu, KSÜ hastalarında KİÜ birlikteliğini ön değerlendirme sürecinde dikkate alınabilecek bir biyobelirteç olarak öne çıkarmaktadır. Ancak, bu ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş örneklem gruplarıyla yürütülecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kronik ürtiker hastalarında SCCA2'ye yönelik geçmişte yapılmış herhangi bir immünohistokimyasal çalışmanın bulunmaması, bu alandaki önemli bir boşluğu işaret etmektedir. SCCA2 ve KÜ arasındaki ilişkinin netleştirilmesi için, immünohistokimyasal yöntemlerle yapılan çalışmaların yanı sıra daha kapsamlı serum düzeyi analizlerini içeren araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız SCCA2 ve KÜ ilişkisini inceleyen literatürde bilinen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır ve bu durum, çalışmamızın özgünlüğünü vurgulamaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları küçük bir örneklemi kapsaması, hastaların tedavi sonrası serum SCCA2 düzey değişikliklerin incelenememiş olması, şiddetli hasta sayısının nispeten az olmasıdır.

# 6. SONUÇLAR

- Bu çalışma, KSÜ, KİÜ hasta grupları ve kontrol grubunda serum SCCA2 düzeylerini inceleyen literatürde bilinen ilk araştırmadır.
- Çalışmamıza 36 KSÜ, 35 KİÜ hastası ve 45 sağlıklı kontrol bireyi dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- Kronik hastalık, aile öyküsü, hastalık süresi, başlangıç yaşı, geçmiş tedaviler, sigara ve alkol kullanımı açısından KSÜ ve KİÜ hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
- Otoimmün hastalık prevalansı KSÜ hastalarında KİÜ hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur.
- Serbest T4 düzeyi KSÜ hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, ancak diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında fark görülmemiştir.
- Sigara kullanımı, hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiş; sigara içme oranı hasta gruplarında daha yüksek bulunmuştur. Alkol kullanımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- KSÜ hastalarında anjiyoödem oranı, KİÜ hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir.
- Hasta grupları arasında hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.
- Kronik indüklenebilir ürtiker alt grupları dağılımı şu şekilde gözlemlenmiştir: %49 Semptomatik Dermografizm, %20 Kolinerjik, %17 Soğuk, %6 Solar, %6 Geç Basınç Ürtikeri ve %3 Akuajenik Ürtiker.
- Kronik spontan ürtiker hastalarının DYKİ ortalama puanı 9.94±6.84, KİÜ hastalarının ise 10.8±7.57 olarak saptanmıştır. ÜKT ve DYKİ puanları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- Kronik spontan ürtiker hastaların %44'ünde OSDT pozitif bulunmuştur.

- Kronik ürtiker hasta grupları ve kontrol grubu arasında Hb, NLO, eozinofil, bazofil, platelet, sedim, MPV, TSH, Anti-TG değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- KSÜ ve KİÜ gruplarında lökosit, nötrofil, lenfosit, CRP, total IgE, Anti-TPO, LDH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, KİÜ hastalarında PLO değeri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir.
- Serum SCCA2 düzeyleri KSÜ, KİÜ ve kontrol gruplarında sırasıyla 0.08±0.04, 0.13±0.15 ve 0.19±0.24 olarak ölçülmüştür. KSÜ ve KİÜ gruplarında serum SCCA2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir.
- KSÜ hastalarında serum SCCA2 düzeyi ile OSDT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- Kronik indüklenebilir ürtiker hastalarında serum SCCA2 düzeyleri KSÜ hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak; bu çalışma, KÜ hastalarında serum SCCA2 düzeylerini değerlendiren ilk çalışma olup, KİÜ ve KSÜ gruplarını demografik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırmaya yönelik önemli veriler sunmaktadır. Serum SCCA2 düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla kronik ürtiker hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuş; KİÜ hastalarında ise KSÜ hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, serum SCCA2'nin KİÜ ve KSÜ ayrımında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve provokasyon testlerinden önce hastaların hangi alt tipe daha yakın olduğunu öngörmede yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca KSÜ hastalarında KİÜ birlikteliğinin ön değerlendirme sürecinde serum SCCA2 değerlerinin kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

# KAYNAKÇA


1. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 May 1;9(3):212–9.

2. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. Vol. 282, Immunological Reviews. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 232–47.

3. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA$^2$LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2022 Mar 1;77(3):734–66.

4. Weller K, Maurer M, Bauer A, Wedi B, Wagner N, Schliemann S, et al. Epidemiology, comorbidities, and healthcare utilization of patients with chronic urticaria in Germany. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022 Jan 1;36(1):91–9.

5. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. Nat Rev Dis Primers. 2022 Dec 1;8(1).

6. He L, Yi W, Huang X, Long H, Lu Q. Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management. Vol. 61, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Springer; 2021. p. 424–48.

7. Maurer M, Casale TB, Saini SS, Ben-Shoshan M, Giménez-Arnau AM, Bernstein JA, et al. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2024 Jul 1;154(1):184–94.

8. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. Vol. 22, Nature Reviews Immunology. Nature Research; 2022. p. 294–308.

9. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016 Jun 1;71(6):780–802.

10. Okawa T, Yamaguchi Y, Kou K, Ono J, Azuma Y, Komitsu N, et al. Serum levels of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 reflect disease severity and clinical type of atopic dermatitis in adult patients. Allergology International. 2018 Jan 1;67(1):124–30.

11. Kantyka T, Potempa J. Human SCCA serpins inhibit staphylococcal cysteine proteases by forming classic “serpin-like” covalent complexes. In: Methods in Enzymology. Academic Press Inc.; 2011. p. 331–45.

12. Gatto M, Iaccarino L, Ghirardello A, Bassi N, Pontisso P, Punzi L, et al. Serpins, immunity and autoimmunity: Old molecules, new functions. Vol. 45, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2013. p. 267–80.

13. Yuyama N, Davies DE, Akaiwa M, Matsui K, Hamasaki Y, Suminami Y, et al. Analysis of novel disease-related genes in bronchial asthma. Cytokine. 2002;19(6):287–96.

14. Suzuki K, Inokuchi A, Miyazaki J, Kuratomi Y, Izuhara K. Relationship between Squamous Cell Carcinoma Antigen and the Clinical Severity of Allergic Rhinitis Caused by *Dermatophagoides Farinae* and Japanese Cedar Pollen. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology [Internet]. 2010 Jan 1;119(1):22–6. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348941011900104

15. Mitsuishi K, Nakamura T, Sakata Y, Yuyama N, Arima K, Sugita Y, et al. The squamous cell carcinoma antigens as relevant biomarkers of atopic dermatitis. Clinical and Experimental Allergy. 2005 Oct;35(10):1327–33.

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

17. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014;69(7):868–87.

18. Sabaté-Brescó M, Rodriguez-Garijo N, Azofra J, Baeza ML, Donado CD, Gaig P, et al. A Comparative Study of Sex Distribution, Autoimmunity, Blood, and Inflammatory Parameters in Chronic Spontaneous Urticaria with Angioedema and Chronic Histaminergic Angioedema. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 Jun 1;9(6):2284–92.

19. Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification. Vol. 51, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Humana Press Inc.; 2016. p. 162–9.

20. Czarnetzki BeateM. The History of Urticaria. Int J Dermatol [Internet]. 1989 Jan 31;28(1):52–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4362.1989.tb01314.x

21. Krupa Shankar D, Ramnane M, Rajouria E. Etiological approach to chronic urticaria. Indian J Dermatol. 2010 Jan 1;55(1):33–8.

22. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. Vol. 79, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2018. p. 599–614.

23. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020 Feb 1;75(2):423–32.

24. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. Vol. 14, World Allergy Organization Journal. Elsevier Inc.; 2021.

25. Dice JP. Physical urticaria. Vol. 24, Immunology and Allergy Clinics of North America. 2004. p. 225–46.

26. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. Vol. 54, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Humana Press Inc.; 2018. p. 88–101.

27. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: Current opinions about etiology, diagnosis and therapy. Vol. 87, Acta Dermato-Venereologica. 2007. p. 196–205.

28. Lang DM. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2014 Jan 1;35(1):10–6. Available from: http://www.ingentaconnect.com/content/10.2500/aap.2014.35.3722

29. Mathelier-Fusade P. Drug-Induced Urticarias. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2006;30(1):019–24. Available from: http://link.springer.com/10.1385/CRIAI:30:1:019

30. Nettis E, Marcandrea M, Di Maggio G, Ferrannini A, Tursi A. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF DRUG-INDUCED URTICARIA AND ANGIOEDEMA: A SURVEY OF 2287 PATIENTS. Immunopharmacol Immunotoxicol [Internet]. 2001 Jan 30;23(4):585–95. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/IPH-100108604

31. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta Derm Venereol. 1996 Jul 1;76(4):295–7.

32. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, Faudel A, Parat S, Nicolas JF, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2013 Apr;110(4):263–6.

33. Rasmussen ER, Hallberg P, Baranova E V., Eriksson N, Karawajczyk M, Johansson C, et al. Genome-wide association study of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme

inhibitor and angiotensin receptor blocker treatment. Pharmacogenomics Journal. 2020 Dec 1;20(6):770–83.

34. Tan EK, Grattan CE. Drug-induced urticaria. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2004 Sep 23;3(5):471–84. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.3.5.471

35. Charlesworth EN. Chronic urticaria: Background, evaluation, and treatment. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. 2001 Jul;1(4):342–7. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11882-001-0046-y

36. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010 Dec;126(6 SUPPL.).

37. Tam JS. Cutaneous Manifestation of Food Allergy. Vol. 37, Immunology and Allergy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 217–31.

38. Jaros J, Shi VY, Katta R. Diet and chronic urticaria: Dietary modification as a treatment strategy. Dermatol Pract Concept. 2020 Jan 1;10(1).

39. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2002;109(2):343–8.

40. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: A prospective trial. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010 Jan;65(1):78–83.

41. Haustein UF. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. Acta Derm Venereol [Internet]. 1996 Nov 1;76(6):498–9. Available from: https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/15069

42. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. Acta Derm Venereol [Internet]. 1995 Nov 1;75(6):484–7. Available from: https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/15288

43. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2009 Dec;5(1).

44. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, Chang YJ, Wu HP. First Attack of Acute Urticaria in Pediatric Emergency Department. Pediatr Neonatol. 2008 Jun;49(3):58–64.

45. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2004 Oct;4(5):387–96. Available from:

http://gateway.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=crossref&AN=00130832-200410000-00010

46. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. Vol. 35, Allergy and Asthma Proceedings. OceanSide Publications Inc.; 2014. p. 295–302.

47. Gu H, Li L, Gu M, Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and chronic urticaria: A meta-analysis. Gastroenterol Res Pract. 2015;2015.

48. Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ, Hong JY, Park AY, Chung EH, et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic spontaneous urticaria. Vol. 24, Helicobacter. Blackwell Publishing Ltd; 2019.

49. Pigatto RVP. Chronic Urticaria and Helicobacter pylori. Acta Derm Venereol [Internet]. 1998 Oct 28;78(6):440–2. Available from: https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/14676

50. Daudén E, Jiménez-Alonso I, García-Díez A. Helicobacter pylori and idiopathic chronic urticaria. Int J Dermatol. 2000;39(6):446–52.

51. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1999 Mar;40(3):443–50. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962299704950

52. LEZNOFF A, SUSSMAN G. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 1989 Jul;84(1):66–71. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0091674989901802

53. Topal İO, Duman H, Güngör Ş, Ülkümen PK, Durmuşcan M, Topal Y. Ürtikerli Hastalarda Tiroid Otoimmunitesinin Araştırılması. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2014 Sep 1;12(3).

54. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CEH. EAACI/GA2LEN task force consensus report: The autologous serum skin test in urticaria. Vol. 64, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009. p. 1256–68.

55. SABROE, GRATTAN, FRANCIS, BARR, KOBZA BLACK, GREAVES. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. British Journal of Dermatology [Internet]. 1999 Mar;140(3):446–52. Available from: https://academic.oup.com/bjd/article/140/3/446/6691482

56. Çetinkünar D, Turan A, Özden G. KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA BASAMAK TEDAVİSİNE YANIT VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA. Cukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi. 2020 Aug 31;2(3):94–104.

57. Işik S, Ayyildiz ZA, Sözmen ŞÇ, Firinci F, Uysal P, Karaman Ö, et al. Kronik ürtikerli olgularimizin etyolojik değerlendirmesi. Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi. 2014;48(1):13–6.

58. ŞEKER Ü, ÖZSOY ADIŞEN E. Kronik Ürtikerli Hastalarda Etyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019 Apr 1;45(1):33–40.

59. Aydogan K, Karadogan SK, Akdag I, Tunali S. HLA class I and class II antigens in Turkish patients with chronic ordinary urticaria. Clin Exp Dermatol. 2006 May;31(3):424–9.

60. Öztaş P, Önder M, Gönen S, Oztaş MÖ, Söylemezoğlu O. Is There Any Relationship Between Human Leucocyte Antigen Class II and Chronic Urticaria? (Chronic Urticaria and HLA Class II). Yonsei Med J [Internet]. 2004;45(3):392. Available from: https://eymj.org/DOIx.php?id=10.3349/ymj.2004.45.3.392

61. Çoban M, Erdem T, Özdemir Ş, Pirim I, Atasoy M, Ikbal M. HLA class I and class II genotyping in patients with chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol. 2008 Sep;147(2):135–9.

62. Papapostolou N, Xepapadaki P, Katoulis A, Makris M. Comorbidities of Chronic Urticaria: A glimpse into a complex relationship. Frontiers in Allergy. 2022 Nov 17;3.

63. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA$^2$LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018 Jul 1;73(7):1393–414.

64. Thomsen SF, Pritzier EC, Anderson CD, Vaugelade-Baust N, Dodge R, Dahlborn AK, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017 Jun 1;31(6):1048–55.

65. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: A representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol. 2010 Dec;35(8):869–73.

66. Kim BR, Yang S, Choi JW, Choi CW, Youn SW. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: A nationwide population-based study. Journal of Dermatology. 2018 Jan 1;45(1):10–6.

67. Kitsioulis NA, Papadopoulos NG, Kostoudi S, Manousakis E, Douladiris N, Xepapadaki P. Assessment of atopic dermatitis as a risk factor for chronic spontaneous urticaria in a pediatric population. In: Allergy and Asthma Proceedings. OceanSide Publications Inc.; 2018. p. 445–8.

68. Ye YM, Jin HJ, Hwang EK, Nam YH, Kim JH, Shin YS, et al. Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: Clinical implications. Acta Derm Venereol. 2013 Mar;93(2):156–60.

69. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. Acta Derm Venereol. 2011 Aug;91(5):557–61.

70. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 9, Clinical and Translational Allergy. BioMed Central Ltd.; 2019.

71. Stöckli SS, Bircher AJ. Generalisierter pruritus sine materia bei sensibilisierung gegenüber tabak und cannabis. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 2007 Apr;5(4):303–4.

72. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal Sensitivity in Patients with Orthopaedic Implants. The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume. 2001 Mar;83(3):428–36.

73. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009 Sep;64(10):1417–26.

74. Kulthanan K, Chiawsirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. Asian Pac J Allergy Immunol [Internet]. 2008 Mar;26(1):1–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18595524

75. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria and its management. Dermatol Ther [Internet]. 2000 Dec 7;13(4):384–91. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1529-8019.2000.00036.x

76. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017 Dec 1;72(12):2005–16.

77. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. Vol. 6, Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2018. p. 1097–106.

78. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. Vol. 15, Allergy, Asthma and Clinical Immunology. BioMed Central Ltd.; 2019.

79. Greiner B, Nicks S, Adame M, McCracken J. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Chronic Spontaneous Urticaria: A Literature Review. Clin Rev Allergy Immunol [Internet].

2022 Sep 1;63(3):381–9. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s12016-022-08952-y

80. Maurer M, Hawro T, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. Vol. 74, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. John Wiley and Sons Inc; 2019. p. 2550–3.

81. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. Allergy [Internet]. 1997 May 29;52(5):504–13. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.1997.tb02593.x

82. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. Vol. 6, Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2018. p. 1119–30.

83. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. Vol. 64, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009. p. 1715–21.

84. Abajian M, Młynek A, Maurer M. Physical urticaria. Curr Allergy Asthma Rep. 2012;12(4):281–7.

85. Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. Epidemiologie und Klinik der Kälteurtikaria. Der Hautarzt [Internet]. 1996 Jul 17;47(7):510–4. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s001050050461

86. Neittaanmäki H. Cold urticaria. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1985 Oct;13(4):636–44. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962285702083

87. Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. Vol. 10, Current Allergy and Asthma Reports. 2010. p. 243–9.

88. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2018 Dec 18;14(1).

89. Lawlor F, Black AK. Delayed pressure urticaria. Vol. 24, Immunology and Allergy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2004. p. 247–58.

90. Monfrecola G, Masturzo E, Riccardo AM, Balato F, Ayala F, Di Costanzo MP. Solar urticaria: A report on 57 cases. American Journal of Contact Dermatitis. 2000;11(2):89–94.

91. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and Prognosis of Idiopathic Solar Urticaria. Arch Dermatol [Internet]. 2003 Sep 1;139(9). Available from: http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.139.9.1149

92. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. Vol. 59, Journal of the American Academy of Dermatology. 2008. p. 909–20.

93. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. Vol. 175, British Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 473–8.

94. Kulthanan K, Ungprasert P, Tapechum S, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, Munprom K, et al. Vibratory Angioedema Subgroups, Features, and Treatment: Results of a Systematic Review. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 Feb 1;9(2):971–84.

95. MOORE-ROBINSON M, WARIN RP. SOME CLIKICAL ASPECTS OF CHOLHSTERGIC URTICARIA. British Journal of Dermatology [Internet]. 1968 Dec;80(12):794–9. Available from: https://academic.oup.com/bjd/article/80/12/794/6657481

96. Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, Ogura K, Yamada Y, Horikawa T, et al. Addition of lafutidine can improve disease activity and lead to better quality of life in refractory cholinergic urticaria unresponsive to histamine H1 antagonists. Vol. 82, Journal of Dermatological Science. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 137–9.

97. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. Vol. 28, Clinical Autonomic Research. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2018. p. 103–13.

98. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: Diagnostic and management challenges. Vol. 9, Journal of Asthma and Allergy. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 209–13.

99. Wakelin SH. Contact urticaria. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2001 Mar;26(2):132–6. Available from: https://academic.oup.com/ced/article/26/2/132/6631151

100. Dahlin JS, Maurer M, Metcalfe DD, Pejler G, Sagi-Eisenberg R, Nilsson G. The ingenious mast cell: Contemporary insights into mast cell behavior and function. Vol. 77, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 83–99.

101. GIMÉNEZ-ARNAU AM, PODDER I. Current perspectives and future directions in the management of chronic spontaneous urticaria and their link to disease pathogenesis and biomarkers. Italian Journal of Dermatology and Venereology [Internet]. 2023 Aug;158(4). Available from: https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R23Y2023N04A0302

102. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: Armed for battle. Vol. 14, Nature Reviews Immunology. Nature Publishing Group; 2014. p. 478–94.

103. KAPLAN A, HORAKOVA Z, KATZ S. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 1978 Jun;61(6):350–4. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0091674978901136

104. Yanase Y, Takahagi S, Hide M. Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system. Allergology International. 2018 Apr;67(2):191–4.

105. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, Cugno M, Kulthanan K, Yanase Y, et al. The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 Jun 1;9(6):2195–208.

106. Derakhshan T, Samuchiwal SK, Hallen N, Bankova LG, Boyce JA, Barrett NA, et al. Lineage-specific regulation of inducible and constitutive mast cells in allergic airway inflammation. Journal of Experimental Medicine. 2021;218(1).

107. Saito H, Ito T, Nakamura H, Joh K. Tghe Presence of Common Precursor for Basophils and Eosinophils. Pediatrics International [Internet]. 1984 Sep 9;26(3):465–72. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-200X.1984.tb01851.x

108. Schroeder JT. Chapter 4 Basophils. Beyond Effector Cells of Allergic Inflammation. Vol. 101, Advances in Immunology. 2009. p. 123–61.

109. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rüdrich U, Eiz-Vesper B, Haas H, et al. Human basophils are a source of - and are differentially activated by - IL-31. Clinical and Experimental Allergy. 2017 Apr 1;47(4):499–508.

110. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol. 2002 May 1;46(5):645–60.

111. Grattan CEH, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. Clinical & Experimental Allergy [Internet]. 2003 Mar 5;33(3):337–41. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2222.2003.01589.x

112. Huang AH, Chichester KL, Saini SS. Association of basophil parameters with disease severity and duration in chronic spontaneous urticaria (CSU). Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020 Feb 1;8(2):793-795.e6.

113. Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS, Kolkhir P, Jiao Q, Skov PS, et al. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020 Jun 1;145(6):1510–6.

114. Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic skin diseases: A comprehensive review. Vol. 50, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Humana Press Inc.; 2016. p. 189–213.

115. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against FcεRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. Clinical and Experimental Allergy. 2005 Dec;35(12):1599–607.

116. Fujisawa D, Kashiwakura JI, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014;134(3).

117. Caproni M, Volpi W, Macchia D, Giomi B, Manfredi M, Campi P, et al. Infiltrating cells and related cytokines in lesional skin of patients with chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test. Exp Dermatol [Internet]. 2003 Oct 9;12(5):621–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0625.2003.00010.x

118. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020 Jan 1;8(1):318-325.e5.

119. Gessner A, Mohrs K, Mohrs M. Mast Cells, Basophils, and Eosinophils Acquire Constitutive IL-4 and IL-13 Transcripts during Lineage Differentiation That Are Sufficient for Rapid Cytokine Production. The Journal of Immunology. 2005 Jan 15;174(2):1063–72.

120. Ra HTC, Nonoyama S, Suzuki K, Yata J ichi, Nakahata T, Arai K. Induction of the high-affinity IgE receptor (FcεRI) on human mast cells by IL-4. Int Immunol [Internet]. 1996;8(9):1367–73. Available from: https://academic.oup.com/intimm/article-lookup/doi/10.1093/intimm/8.9.1367

121. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: Comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2002;109(4):694–700.

122. Chen Q, Zhong H, Chen WC, Zhai Z, Zhou Z, Song Z, et al. Different expression patterns of plasma Th1-, Th2-, Th17- and Th22-related cytokines correlate with serum autoreactivity and allergen sensitivity in chronic spontaneous urticaria. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018 Mar 1;32(3):441–8.

123. Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis. Vol. 27, Experimental Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 327–31.

124. Lin W, Zhou Q, Liu C, Ying M, Xu S. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. Sci Rep. 2017 Dec 1;7(1).

125. Ochi H, De Jesus NH, Hsieh FH, Austen KF, Boyce JA. IL-4 and -5 prime human mast cells for different profiles of IgE-dependent cytokine production. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2000 Sep 12;97(19):10509–13. Available from: https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.180318697

126. Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF-α among patients with chronic spontaneous urticaria: Association with disease activity and autologous serum skin test. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014;28(4):469–74.

127. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, MacChia D, et al. Chronic idiopathic urticaria: Infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. Clinical Immunology. 2005;114(3 SPEC. ISS.):284–92.

128. Sánchez JL, Benmamán O. Clinicopathological Correlation in Chronic Urticaria. Am J Dermatopathol [Internet]. 1992 Jun;14(3):220–3. Available from: http://journals.lww.com/00000372-199206000-00007

129. Sugita Y, Morita E, Kawamoto H, Horiuchi K, Yamada S, Koro O, et al. Correlation between Deposition of Immuno-Components and Infiltration Pattern of Polymorphonuclear Leukocytes in the Lesions of Chronic Urticaria. Vol. 21, The J~urnal of Dermatology. 2000.

130. Grattan CEH, Boon AP, Eady RAJ, Winkelmann RK. The Pathology of the Autologous Serum Skin Test Response in Chronic Urticaria Resembles IgE-Mediated Late-Phase Reactions. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 1990;93(2–3):198–204. Available from: https://karger.com/IAI/article/doi/10.1159/000235301

131. Weissmann S, Burrack N, Golan-Tripto I, Horev A. Increased Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Platelet–Lymphocyte Ratio in Chronic and Severe Urticaria. Acta Derm Venereol. 2024;104.

132. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016 Jun 1;137(6):1742-1750.e4.

133. Grattan C. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. Vol. 141, Journal of Allergy and Clinical Immunology. Mosby Inc.; 2018. p. 1165–6.

134. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. Vol. 149, Journal of Allergy and Clinical Immunology. Elsevier Inc.; 2022. p. 1819–31.

135. Xiang YK, Kolkhir P, Scheffel J, Sauer M, Vera C, Frischbutter S, et al. Most Patients With Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Also Have Autoallergic Urticaria, but Not Vice Versa. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Aug;11(8):2417-2425.e1.

136. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 1999 Jun;103(6):1216–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674999702046

137. Su H, Kolkhir P, Scheffel J, Xiang YK, Yao X, Maurer M, et al. One in five patients with chronic spontaneous urticaria has IgE to tissue transglutaminase 2. Allergy [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Sep 15];78(9):2537–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37017141/

138. Sánchez J, Sánchez A, Biol MM, Garcia E, Lopez JF, Velásquez-Lopera M, et al. Presence of IgE Autoantibodies Against Eosinophil Peroxidase and Eosinophil Cationic Protein in Severe Chronic Spontaneous Urticaria and Atopic Dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Sep 15];13(5):746–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34486259/

139. Asero R, Marzano A V., Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Cugno M. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Immunol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Sep 15];200(3):242–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115683/

140. Hatada Y, Kashiwakura JI, Hayama K, Fujisawa D, Sasaki-Sakamoto T, Terui T, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2013 Apr 12 [cited 2024 Sep 15];161 Suppl 2:154–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711867/

141. de Montjoye L, Herman A, Hendrickx E, Chéou P, Blanchetot C, Hofman E, et al. Increased expression of IL-24 in chronic spontaneous urticaria. Vol. 74, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1811–3.

142. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. Vol. 181, International Archives of Allergy and Immunology. S. Karger AG; 2020. p. 321–33.

143. Xiang YK, Guloglu S, Elieh-Ali-Komi D, Kocatürk E. Chronic spontaneous urticaria: new evidences on the role of autoimmunity. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2023 Oct 1;23(5):438–45.

144. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, E. H. Grattan C, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the

PURIST Study. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 Dec 1;74(12):2427–36.

145. Miescher SM, Horn MP, Pachlopnik JM, Baldi L, Vogel M, Stadler BM. Natural anti-FcεRIα autoantibodies isolated from healthy donors and chronic idiopathic urticaria patients reveal a restricted repertoire and autoreactivity on human basophils. Hum Antibodies [Internet]. 2001 Dec 31;10(3–4):119–26. Available from: https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/HAB-2001-103-404

146. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017 Jun 1;139(6):1772-1781.e1.

147. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: Pathophysiological and clinical aspects. Vol. 69, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 683–91.

148. Yanase Y, Takahagi S, Ozawa K, Hide M. The role of coagulation and complement factors for mast cell activation in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. Vol. 10, Cells. MDPI; 2021.

149. Farres MN, Refaat M, Melek NA, Ahmed EE, Shamseldine MG, Arafa NA. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. Allergol Immunopathol (Madr). 2015 Mar 1;43(2):162–7.

150. Yanase Y, Matsuo Y, Takahagi S, Kawaguchi T, Uchida K, Ishii K, et al. Coagulation factors induce human skin mast cell and basophil degranulation via activation of complement 5 and the C5a receptor. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2021 Mar 1;147(3):1101-1104.e7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674920312227

151. Füreder W, Agis H, Willheim M, Bankl HC, Maier U, Kishi K, et al. Differential expression of complement receptors on human basophils and mast cells. Evidence for mast cell heterogeneity and CD88/C5aR expression on skin mast cells. The Journal of Immunology. 1995 Sep 15;155(6):3152–60.

152. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria☆☆☆. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 1999 Jul;104(1):169–72. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674999701296

153. Siiskonen H, Harvima I. Mast Cells and Sensory Nerves Contribute to Neurogenic Inflammation and Pruritus in Chronic Skin Inflammation. Vol. 13, Frontiers in Cellular Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2019.

154. Kühn H, Kolkhir P, Babina M, Düll M, Frischbutter S, Fok JS, et al. Mas-related G protein–coupled receptor X2 and its activators in dermatologic allergies. Vol. 147, Journal of Allergy and Clinical Immunology. Mosby Inc.; 2021. p. 456–69.

155. Shtessel M, Limjunyawong N, Oliver ET, Chichester K, Gao L, Dong X, et al. MRGPRX2 Activation Causes Increased Skin Reactivity in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. Journal of Investigative Dermatology. 2021 Mar 1;141(3):678-681.e2.

156. Fialek M, Dezoteux F, Le Moing A, Karimova E, Ramdane N, Pape E, et al. Omalizumab in chronic inducible urticaria: A retrospective, real-life study. Vol. 148, Annales de Dermatologie et de Venereologie. Elsevier Masson s.r.l.; 2021. p. 262–5.

157. Newcomb RW, Nelson H. Dermographia mediated by immunoglobulin E. Am J Med [Internet]. 1973 Feb;54(2):174–80. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934373902210

158. McSweeney SM, Sarkany R, Fassihi H, Tziotzios C, McGrath JA. Pathogenesis of solar urticaria: Classic perspectives and emerging concepts. Exp Dermatol. 2022 Apr 1;31(4):586–93.

159. Houser DD, Arbesman CE, Ito K, Wicher K. Cold urticaria. Am J Med [Internet]. 1970 Jul;49(1):23–33. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934370801103

160. Boyden SE, Desai A, Cruse G, Young ML, Bolan HC, Scott LM, et al. Vibratory Urticaria Associated with a Missense Variant in ADGRE2 . New England Journal of Medicine. 2016 Feb 18;374(7):656–63.

161. Naranjo AN, Bandara G, Bai Y, Smelkinson MG, Tobío A, Komarow HD, et al. Critical Signaling Events in the Mechanoactivation of Human Mast Cells through p.C492Y-ADGRE2. Journal of Investigative Dermatology. 2020 Nov 1;140(11):2210-2220.e5.

162. Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA. An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment. Dermatol Ther [Internet]. 2009 Nov;22:S22–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1529-8019.2009.01268.x

163. Kasperska-Zając A, Jasinska T. Analysis of plasma d-dimer concentration in patients with delayed pressure urticaria. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2011 Feb;25(2):232–4.

164. Jasinska T, Grzanka A, Machura E, Kasperska-Zajac A. Is delayed pressure urticaria associated with increased systemic release of sCD40L? Biomed Res Int. 2013;2013.

165. Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic Urticaria. JAMA [Internet]. 1964 Sep 21;189(12). Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1964.03070120017003

166. Czarnetzki BM, Breetholt KH, Traupe H. Evidence that water acts as a carrier for an epidermal antigen in aquagenic urticaria. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1986 Oct;15(4):623–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962286702156

167. Medic N, Desai A, Komarow H, Burch LH, Bandara G, Beaven MA, et al. Examination of the role of TRPM8 in human mast cell activation and its relevance to the etiology of cold-induced urticaria. Cell Calcium. 2011;50(5):473–80.

168. Cho Y, Jang Y, Yang YD, Lee CH, Lee Y, Oh U. TRPM8 mediates cold and menthol allergies associated with mast cell activation. Cell Calcium. 2010;48(4):202–8.

169. Stewart GE. Histopathology of Chronic Urticaria. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2002;23(2):195–200. Available from: http://link.springer.com/10.1385/CRIAI:23:2:195

170. Itoh E, Furumura M, Furue M. Histopathology of Urticaria. Vol. 4, Current Treatment Options in Allergy. Springer Nature; 2017. p. 450–7.

171. Belani H, Gensler L, Bajpai U, Meinhardt E, Graf J, Pincus L, et al. Neutrophilic Urticaria With Systemic Inflammation. JAMA Dermatol [Internet]. 2013 Apr 1;149(4):453. Available from: http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2013.2705

172. Salman A, Porras NM, Gimenez-Arnau AM. Acute and Chronic Urticaria Diagnosis and Management Taking into Account Their Differences. Vol. 10, Current Treatment Options in Allergy. Springer Nature; 2023. p. 130–47.

173. Greaves M. Chronic urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2000;105(4):664–72.

174. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019 Apr 1;13(1):27–37.

175. Kishan Kumar YH, Bhaskar S, Shankar K. Comparative study of positive versus negative autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria and its treatment outcome. N Am J Med Sci. 2016 Jan 1;8(1):25–30.

176. Dermatoloji Dergisi G, Ertam İ, Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı E, Yazışma Adresi İ. GDD Klinik Beceri Derlemeleri Ağustos 2016, Cilt: 1, Sayı: 1 Güncel Dermatoloji Dergisi Sayfa: 34-35 GDD OTOLOG SERUM DERİ TESTİ.

177. N E W S & V I E W S Algorithms in Allergy and Clinical Immunology. 2024; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.16250

178. Pereira ARF, Motta AA, Kalil J, Agondi RC. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment. Einstein (Sao Paulo). 2020;18:eAO5175.

179. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part I. Cutaneous diseases. Vol. 62, Journal of the American Academy of Dermatology. 2010. p. 541–55.

180. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part II. Systemic diseases. Vol. 62, Journal of the American Academy of Dermatology. 2010. p. 557–70.

181. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, De Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. Vol. 67, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012. p. 1465–74.

182. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: an entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Apr 28;34(4):685–90.

183. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. Vol. 6, Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; 2018. p. 1162–70.

184. Weller K, Siebenhaar F, Hawro T, Altrichter S, Schoepke N, Maurer M. Clinical Measures of Chronic Urticaria. Vol. 37, Immunology and Allergy Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 35–49.

185. Ahsan DM, Altrichter S, Gutsche A, Bernstein JA, Altunergil T, Brockstaedt M, et al. Development of the Cold Urticaria Activity Score. Allergy. 2022 Aug 18;77(8):2509–19.

186. FINLAY AY, KHAN GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210–6.

187. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Turhan Şahin M. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. Int J Dermatol. 2006 Nov 19;45(11):1300–7.

188. ATAY S. DERMATOLOJİDE YAŞAM KALİTESİ. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2019 Mar 11;4:27–34.

189. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010 Aug;10(4):362–9.

190. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2016 Apr 1;116(4):344-348.e1.

191. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017 Apr 1;31(4):650–5.

192. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: Desloratadine daily vs PRN and quality of life. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009 Apr;64(4):605–12.

193. Xiang YK, Fok JS, Podder I, Yücel MB, Özkoca D, Thomsen SF, et al. An update on the use of antihistamines in managing chronic urticaria. Vol. 25, Expert Opinion on Pharmacotherapy. Taylor and Francis Ltd.; 2024. p. 551–69.

194. Church MK, Maurer M, Simons FER, Bindslev-Jensen C, Van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: A GA2LEN position paper. Vol. 65, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010. p. 459–66.

195. Okamura N, Yanai K, Higuchi M, Sakai J, Iwata R, Ido T, et al. Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, *d* -chlorpheniramine. Br J Pharmacol [Internet]. 2000 Jan 30;129(1):115–23. Available from: https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.bjp.0702994

196. Li L, Liu R, Peng C, Chen X, Li J. Pharmacogenomics for the efficacy and side effects of antihistamines. Vol. 31, Experimental Dermatology. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 993–1004.

197. Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, Nakamura T, Iida T, Leurs R, et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. Vol. 178, Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc.; 2017. p. 148–56.

198. Cataldi M, Maurer M, Taglialatela M, Church MK. Cardiac safety of second-generation H1-antihistamines when updosed in chronic spontaneous urticaria. Clinical and Experimental Allergy. 2019 Dec 1;49(12):1615–23.

199. Ortonne JP. Urticaria and its subtypes: The role of second-generation antihistamines. Vol. 23, European Journal of Internal Medicine. 2012. p. 26–30.

200. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria (CU). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2015 Jun 1;29(S3):16–32.

201. G. Riccioni, T. Bucciarelli, B. Mancini, C. Di Ilio, N. D'Orazio. Antileukotriene Drugs: Clinical Application, Effectiveness and Safety. Curr Med Chem [Internet]. 2007 Aug 1;14(18):1966–77. Available from: http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=14&issue=18&spage=1966

202. Bisgaard H. Vascular Effects of Leukotriene D4 in Human Skin. Journal of Investigative Dermatology [Internet]. 1987 Feb;88(2):109–14. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X87901278

203. Khan S, Lynch N. Efficacy of Montelukast as Added Therapy in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria [Internet]. Vol. 11, Inflammation & Allergy-Drug Targets. 2012. Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5281040

204. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: A systematic review. Vol. 10, Allergy, Asthma and Clinical Immunology. BioMed Central Ltd.; 2014.

205. Rayner DG, Liu M, Chu AWL, Chu X, Guyatt GH, Oykhman P, et al. Leukotriene receptor antagonists as add-on therapy to antihistamines for urticaria: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2024;

206. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito-Pellitteri M, Ditta V, Lo Bianco C, et al. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? Vol. 31, Clinical and Experimental Dermatology. 2006. p. 327–34.

207. Misson J, Clark W, Kendall MJ. Therapeutic advances: leukotriene antagonists for the treatment of asthma. J Clin Pharm Ther [Internet]. 1999 Feb 24;24(1):17–22. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2710.1999.00191.x

208. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, Verbruggen N, Smugar SS, Nelsen LM, et al. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2011 Jun;106(6):518–26.

209. Larenas-Linnemann DES, Parisi CAS, Ritchie C, Cardona-Villa R, Cherrez-Ojeda I, Cherrez A, et al. Update on Omalizumab for Urticaria: What's New in the Literature from Mechanisms to Clinic. Vol. 18, Current Allergy and Asthma Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018.

210. Vichyanond P. Omalizumab in allergic diseases, a recent review. Asian Pac J Allergy Immunol [Internet]. 2011 Sep;29(3):209–19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22053590

211. Scheinfeld N. Omalizumab: a recombinant humanized monoclonal IgE-blocking antibody. Dermatol Online J. 2005 Mar 1;11(1):2.

212. Licari A, Marseglia G, Castagnoli R, Marseglia A, Ciprandi G. The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma. Vol. 10, Expert Opinion on Drug Discovery. Taylor and Francis Ltd.; 2015. p. 1033–42.

213. MacGlashan D. Loss of receptors and IgE in vivo during treatment with anti-IgE antibody. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004 Dec;114(6):1472–4.

214. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. The Journal of Immunology. 1997 Feb 1;158(3):1438–45.

215. Altrichter S, Hawro T, Hänel K, Czaja K, Lüscher B, Maurer M, et al. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum <scp>IL</scp>-31 levels. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]. 2016 Mar 4;30(3):454–5. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12831

216. Sellitto A, De Fanis U, Balestrieri A, Savoia A, Astarita C, Romano C. Effects of omalizumab treatment on serum cytokine concentrations of atopic patients with chronic spontaneous urticaria: A preliminary report. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2017;49(4):171–5.

217. Kocatürk E. Role of Biologics and Future Perspectives in the Treatment of Urticaria. Curr Treat Options Allergy. 2017 Dec 23;4(4):428–37.

218. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T, del Giacco S, et al. EAACI Biologicals Guidelines—Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria in adults and in the paediatric population 12–17 years old. Allergy. 2022 Jan 8;77(1):17–38.

219. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients with Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "real-world" Evidence. JAMA Dermatol. 2019 Jan 1;155(1):29–38.

220. Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: The first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. Vol. 30, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 25–32.

221. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, Ellrich A, Sussman G, Koplowitz J, et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. Vol. 73, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 2406–8.

222. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgereit T, Maurer M. How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020 Jan 1;8(1):113–24.

223. Hide M, Igarashi A, Yagami A, Chinuki Y, Inomata N, Fukunaga A, et al. Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: Subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study. Allergology International. 2018 Apr 1;67(2):243–52.

224. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, Saini SS, Trzaskoma B, Chen H, et al. Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2015 Sep 1;3(5):743-750.e1.

225. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. Immunopharmacology [Internet]. 2000 May;47(2–3):119–25. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0162310900001922

226. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. Br J Pharmacol. 2007 Feb;150(4):509–18.

227. Folci M, Heffler E, Canonica GW, Furlan R, Brunetta E. Cutting edge: Biomarkers for chronic spontaneous urticaria. Vol. 2018, Journal of Immunology Research. Hindawi Limited; 2018.

228. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. British Journal of Dermatology [Internet]. 2000 Aug;143(2):365–72. Available from: https://academic.oup.com/bjd/article/143/2/365/6687994

229. Marone G, Triggiani M, Cirillo R, Giacummo A, Siri L, Condorelli M. Cyclosporin a inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C4 from human lung mast cells. Ric Clin Lab [Internet]. 1988 Jan;18(1):53–9. Available from: http://link.springer.com/10.1007/BF02918819

230. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. Vol. 4, Allergy, Asthma and Immunology Research. 2012. p. 326–31.

231. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: The option for long-term therapy. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010 Nov;65(11):1478–82.

232. Edström DW, Ros A -M. Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1997 Feb 4;13(1–2):61–3.

233. Toda S, Takahagi S, Mihara S, Hide M. Six Cases of Antihistamine-Resistant Dermographic Urticaria Treated with Oral Ciclosporin. Allergology International. 2011;60(4):547–50.

234. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. British Journal of Dermatology. 2003 Jul;149(1):214–5.

235. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 2018 May 1;16(5):645–70.

236. Madan V, Griffiths CEM. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. Dermatol Ther [Internet]. 2007 Jul;20(4):239–50. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1529-8019.2007.00137.x

237. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part II. Vol. 63, Journal of the American Academy of Dermatology. 2010. p. 949–72.

238. Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. British Journal of Dermatology. 2019 Jun 1;180(6):1312–38.

239. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2018 Mar 1;6(2):586–99.

240. McGirt LY, Vasagar K, Gober LM, Saini SS, Beck LA. Successful Treatment of Recalcitrant Chronic Idiopathic Urticaria With Sulfasalazine. Arch Dermatol [Internet]. 2006 Oct 1;142(10). Available from: http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.142.10.1337

241. Liang SE, Hoffmann R, Peterson E, Soter NA. Use of Dapsone in the Treatment of Chronic Idiopathic and Autoimmune Urticaria. JAMA Dermatol. 2019 Jan 1;155(1):90–5.

242. Boonpiyathad T, Sangasapaviliya A. Hydroxychloroquine in the treatment of anti-histamine refractory chronic spontaneous urticaria, randomized single-blinded placebo-controlled trial and an open label comparison study. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2017 Sep 1;49(5):220–4.

243. Engin B, Özdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2008 Apr;22(4):481–6.

244. Khan DA. Alternative Agents in Refractory Chronic Urticaria: Evidence and Considerations on Their Selection and Use. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2013;1(5):433-440.e1.

245. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Charoenpipatsin N, Maurer M. Delayed Pressure Urticaria: A Systematic Review of Treatment Options. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020 Jun 1;8(6):2035-2049.e5.

246. Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: An evidence-based review, part 2. Vol. 100, Annals of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2008. p. 517–26.

247. Mahesh P, Pudupakkam V, Holla A, Dande T. Effect of warfarin on chronic idiopathic urticaria. Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]. 2009 Mar 1;75(2):187. Available from: http://www.ijdvl.com/text.asp?2009/75/2/187/48673

248. Özkaya E, Babuna Kobaner G, Yılmaz Z, Kutlay A. Doxepin in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective, cross-sectional study from Turkey. Dermatol Ther. 2019;32(4).

249. Cooke A, Bulkhi A, Casale TB. Role of biologics in intractable urticaria. Biologics. 2015;9:25–33.

250. Bodar EJ, Simon A, de Visser M, van der Meer JWM. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). Neth J Med. 2009 Oct;67(9):302–5.

251. Gualdi G, Monari P, Rossi MT, Crotti S, Calzavara-Pinton PG. Successful treatment of systemic cold contact urticaria with etanercept in a patient with psoriasis. British Journal of Dermatology. 2012 Jun;166(6):1373–4.

252. ADDO HA, SHARMA SC. UVB phototherapy and photochemotherapy (PUVA) in the treatment of polymorphic light eruption and solar urticaria. British Journal of Dermatology. 1987 Apr;116(4):539–47.

253. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CEH. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: A pilot study. J Am Acad Dermatol. 2008 Nov;59(5):752–7.

254. Aydogan K, Karadogan SK, Tunali S, Saricaoglu H. Narrowband ultraviolet B (311 nm, TL01) phototherapy in chronic ordinary urticaria. Int J Dermatol. 2012 Jan 20;51(1):98–103.

255. Godse K. Chronic urticaria and treatment options. Indian J Dermatol. 2009;54(4):310.

256. Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Cancer. 1977 Oct;40(4):1621–8.

257. Kato H, Nagaya T, Torigoe T. Heterogeneity of a tumor antigen TA-4 of squamous cell carcinoma in relation to its appearance in the circulation. Gan. 1984 May;75(5):433–5.

258. Izuhara K, Ohta S, Kanaji S, Shiraishi H, Arima K. Recent progress in understanding the diversity of the human ov-serpin/clade B serpin family. Vol. 65, Cellular and Molecular Life Sciences. 2008. p. 2541–53.

259. Sun Y, Sheshadri N, Zong WX. SERPINB3 and B4: From biochemistry to biology. Vol. 62, Seminars in Cell and Developmental Biology. Academic Press; 2017. p. 170–7.

260. Izuhara K, Yamaguchi Y, Ohta S, Nunomura S, Nanri Y, Azuma Y, et al. Squamous cell carcinoma antigen 2 (SCCA2, SERPINB4): An emerging biomarker for skin inflammatory diseases. Vol. 19, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2018.

261. Cataltepe S, Gornstein ER, Schick C, Kamachi Y, Chatson K, Fries J, et al. Co-expression of the Squamous Cell Carcinoma Antigens 1 and 2 in Normal Adult Human Tissues and Squamous Cell Carcinomas. Journal of Histochemistry & Cytochemistry [Internet]. 2000 Jan 1;48(1):113–22. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/002215540004800112

262. Allen JE, Sutherland TE. Host protective roles of type 2 immunity: Parasite killing and tissue repair, flip sides of the same coin. Vol. 26, Seminars in Immunology. Academic Press; 2014. p. 329–40.

263. Sivaprasad U, Kinker KG, Ericksen MB, Lindsey M, Gibson AM, Bass SA, et al. SERPINB3/B4 Contributes to Early Inflammation and Barrier Dysfunction in an Experimental Murine Model of Atopic Dermatitis. Journal of Investigative Dermatology. 2015 Jan 1;135(1):160–9.

264. Zhu H. Squamous Cell Carcinoma Antigen: Clinical Application and Research Status. Vol. 12, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2022.

265. Ohta S, Shibata R, Nakao Y, Azuma Y, Taniguchi K, Arima K, et al. The usefulness of combined measurements of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 in diagnosing atopic dermatitis. Ann Clin Biochem. 2012 May;49(3):277–84.

266. Zhong H, Song Z, Chen W, Li H, He L, Gao T, et al. Chronic urticaria in Chinese population: a hospital-based multicenter epidemiological study. Allergy. 2014 Mar;69(3):359–64.

267. Li J, Mao D, Liu S, Liu P, Tian J, Xue C, et al. Epidemiology of urticaria in China: A population-based study. Chin Med J (Engl). 2022 Jun 5;135(11):1369–75.

268. Godse K, Tiwari K, Patidar V, Patil S, Nadkarni N. A case control study of risk factors in chronic urticaria. IP Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology. 2024 Jan 28;9(4):205–10.

269. Azarafraz M, Hemmatyar M, Abachi N, Hashemitari SK, Darougar S. Chronic Urticaria: Seeking the Causes in Iranian Population. Immunoregulation. 2022 Jul 1;5(1):65–70.

270. Ornek Ozdemir S, Kuteyla Can P, Degirmentepe EN, Cure K, Singer R, Kocaturk E. A comparative analysis of chronic inducible urticaria in 423 patients: Clinical and laboratory features and comorbid conditions. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2024 Mar 1;38(3):513–20.

271. Weller K. Chronic Spontaneous Urticaria: How to Assess Quality of Life in Patients Receiving Treatment. Arch Dermatol [Internet]. 2011 Oct 1;147(10):1221. Available from: http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2011.310

272. Bernstein JA, Giménez-Arnau A, Maurer M, Staubach P, Barbier N, Hua E, et al. Why a Complete Response Is the Treatment Aim in Chronic Spontaneous Urticaria. J Clin Med. 2023 May 19;12(10):3561.

273. Maurer M, Giménez-Arnau A, Ensina LF, Chu CY, Jaumont X, Tassinari P. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE study 2-year results. World Allergy Organization Journal. 2020 Sep;13(9):100460.

274. Kocatürk E, Weller K, Martus P, Aktas S, Kavala M, Sarigul S, et al. Turkish Version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: Cultural Adaptation, Assessment of Reliability and Validity. Acta Dermato Venereologica. 2012;92(4):419–25.

275. Kocatürk E, Kızıltaç U, Can P, Öztaş Kara R, Erdem T, Kızıltaç K, et al. Validation of the Turkish version of the Urticaria Control Test: Correlation with other tools and comparison between spontaneous and inducible chronic urticaria. World Allergy Organization Journal. 2019;12(1):100009.

276. Terhorst-Molawi D, Hawro T, Grekowitz E, Kiefer L, Merchant K, Alvarado D, et al. Anti-KIT antibody, barzolvolimab, reduces skin mast cells and disease activity in chronic inducible urticaria. Allergy. 2023 May 3;78(5):1269–79.

277. Kocatürk E, Can PK, Akbas PE, Copur M, Degirmentepe EN, Kızıltac K, et al. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: A prospective controlled study. J Dermatol Sci. 2017 Jul;87(1):60–9.

278. Ataseven A, Durmaz K, Temiz SA, Dursun R. Clinical and laboratory assessment for the inflammation role in chronic spontaneous urticaria: A clinical study. Dermatol Ther. 2020 Nov 4;33(6).

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

280. CELİK E, DİRİCAN E. Can We Predict the Duration of Treatment Requirement by Complete Blood Count in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Receiving Omalizumab? Dicle Tıp Dergisi. 2020 Sep 25;47(3):568–77.

281. Zhang Y, Zhang H, Du S, Yan S, Zeng J. Advanced Biomarkers: Therapeutic and Diagnostic Targets in Urticaria. Int Arch Allergy Immunol. 2021;182(10):917–31.

282. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. Clinical & Experimental Allergy. 2017 Jan 27;47(1):19–36.

283. Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panassof J, et al. Elevated Serum Total IgE – A Potential Marker for Severe Chronic Urticaria. Int Arch Allergy Immunol. 2010;153(3):288–93.

284. Giménez-Arnau AM, Ribas-Llauradó C, Mohammad-Porras N, Deza G, Pujol RM, Gimeno R. IgE and high-affinity IgE receptor in chronic inducible urticaria, pathogenic, and management relevance. Clin Transl Allergy. 2022 Feb;12(2).

285. Kumaran MS, Singh S, Mehta H, Parsad D. Decoding the variability in clinical and laboratory profiles of Chronic Inducible Urticaria vs. Chronic Spontaneous Urticaria - a retrospective study from a tertiary care center. Arch Dermatol Res. 2024 Oct 22;316(10):703.

286. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A, Jenerowicz D, Szeliga A, Adamski Z, Łącka K. Thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. Advances in Dermatology and Allergology. 2017;34(6):566–72.

287. Morishima Y, Kawashima H, Takekuma K, Hoshika A. Changes in serum lactate dehydrogenase activity in children with atopic dermatitis. Pediatrics International. 2010 Apr 25;52(2):171–4.

288. Nishi N, Miyazaki M, Tsuji K, Hitomi T, Muro E, Zaitsu M, et al. Squamous cell carcinoma-related antigen in children with acute asthma. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2005 Mar;94(3):391–7.

289. Ghonemy S, Mohamed B, Elkashishy K, Ibrahim ASM. Squamous Cell Carcinoma Antigen in Psoriasis: An Immunohistochemical Study. J Clin Aesthet Dermatol. 2021 Sep;14(9):50–3.

290. Watanabe Y, Yamaguchi Y, Komitsu N, Ohta S, Azuma Y, Izuhara K, et al. Elevation of serum squamous cell carcinoma antigen 2 in patients with psoriasis: associations with disease severity and response to the treatment. British Journal of Dermatology. 2016 Jun 18;174(6):1327–36.

291. Yamane Y, Moriyama K, Yasuda C, Miyata S, Aihara M, Ikezawa Z, et al. New Horny Layer Marker Proteins for Evaluating Skin Condition in Atopic Dermatitis. Int Arch Allergy Immunol. 2009;150(1):89–101.

292. Khattab FM, Samir MA. Measurement of squamous cell carcinoma antigen 2 in lichen planus patients. J Cosmet Dermatol. 2020 Jul 9;19(7):1780–4.