T.C

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA OMALİZUMAB TEDAVİSİNİN HEMATOLOJİK VE İNFLAMATUAR PARAMETRELER İLE ÜRTİKER AKTİVİTE SKORU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cansu ALTINÖZ GÜNEY

Ankara, 2021

T.C

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA OMALİZUMAB TEDAVİSİNİN HEMATOLOJİK VE İNFLAMATUAR PARAMETRELER İLE ÜRTİKER AKTİVİTE SKORU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cansu ALTINÖZ GÜNEY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Akın AKTAŞ

Ankara, 2021

T.C. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kronik Spontan Ürtikerli Hastalarda Omalizumab Tedavisinin Hematolojik Ve İnflamatuar Parametreler İle Ürtiker Aktivite Skoru Üzerindeki Etkisi

Cansu ALTINÖZ GÜNEY

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi

Tez Danışmanının Unvanı Adı Soyadı- İmzası

Jüri Üyelerinin Unvanı Adı Soyadı- İmzası

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir uzmanlık tezi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

ÖNSÖZ

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yoluma ışık tutan, her konuda her daim desteğini hissettiğim ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tez danışmanım Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Akın Aktaş'a,

Birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, eğitimim boyunca derin bilgileriyle beni yönlendiren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet Metin, Prof. Dr. Selma Emre, Prof. Dr. Göknur Kalkan, Prof. Dr. Deniz Demirseren, Prof. Dr. Güneş Gür Aksoy, Prof. Dr. Emine Tamer, Prof. Dr. Seray Külcü Çakmak, Prof. Dr. Nuran Allı, Prof. Dr. Başak Yalçın, Doç. Dr. Fadime Kılınç, Doç. Dr. Ayşe Akbaş ve Doç. Dr. Ahu Yorulmaz'a,

Eğitimime katkıları bulunan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizin değerli uzmanlarına,

Hastalarımızın tanı ve tedavisinde ekip olararak çalıştığımız kliniğimizin tüm sekreter, hemşire ve yardımcı personeline,

Uzmanlık eğitimimdeki 4 yılım boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve çok değerli anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, mutlu ve başarılı bir hayat için bana bütün temelleri sağlayan çok sevgili annem Suna Altınöz ve babam Mehmet Altınöz'e, karşılaştığım tüm zorluklarda fedakârlık gösterip yanımda yer alan, beni her açıdan destekleyen, hayatımın her anında sevgilerini hep hissettiğim çok kıymetli eşim Gökhan Güney ve kardeşim Ece Altınöz Baykal'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cansu Altınöz Güney

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
ÖZET iii
ABSTRACT v
SİMGE VE KISALTMALAR vii
TABLOLAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER DİZİNİ xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Ürtiker 3
2.1.1 Tanım 3
2.1.2 Tarihçe 3
2.1.3 Epidemiyoloji 3
2.1.4 Etiyoloji 4
2.1.5. Patogenez 6
2.1.6. Sınıflandırma 13
2.1.7. Histopatoloji 18
2.1.8. Tanı 19
2.1.9. Ayırıcı Tanı 20
2.1.10. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi 23
2.1.11. Tedavi 24
2.2. NLO, TLO, LMO, NMO, OTH, RDW, CRP ve Total IgE 32
2.2.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) 32
2.2.2. Trombosit-Lenfosit Oranı (TLO) 33
2.2.3. Nötrofil-Monosit Oranı (NMO) 33
2.2.4. Lenfosit-Monosit Oranı (LMO) 34
2.2.5. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) 34

2.2.6. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) 34
2.2.7. C-Reaktif Protein (CRP) 35
2.2.8. Total IgE 35
3. GEREÇ ve YÖNTEM 37
3.1. Etik Kurul 38
3.2. İstatiksel Değerlendirme 38
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇ 62
7. KAYNAKLAR 64
8. EKLER 87
EK-1. Olgu Rapor Formu 87

ÖZET

Amaç: KSÜ spesifik bir nedeni veya tetikleyicisi olmayan, 6 hafta veya daha uzun süren sık görülen bir deri hastalığıdır. Omalizumab, antihistaminiklere dirençli KSÜ'lü 12 yaş üzeri hastalar için onay almış monoklonal anti-IgE antikordur. Bazı kan parametrelerinin KSÜ hastalık aktivasyon göstergesi olarak ve tedaviye yanıt monitarizasyonunda kullanılabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada KSÜ tanısıyla omalizumab tedavisi başlanmış hastalarda kan hücre sayıları, NLO, TLO, LMO, NMO, OTH, RDW, CRP ve total IgE değerlerinin ürtiker aktivite skoruyla değerlendirilen hastalık şiddeti ile ilişkisini, omalizumab tedavisi ile değişimlerini, bu laboratuvar değerlerinin birbirleri ile korelasyonlarını ve total IgE değerinin omalizumab yanıtı ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde Şubat 2019– Eylül 2021 tarihleri arasında takip edilmiş KSÜ tanısı dışında herhangi bir dermatolojik ek tanı almamış ve omalizumabı ilk kez kliniğimizde almış olan 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki hemogram, CRP, total IgE ve ÜAS7 değerleri retrospektif olarak incelendi. Kayıtlarda 26 hastanın total IgE değerleri mevcut değildi. Total IgE değeri ile ilgili analizler 75 hasta üzerinden yapıldı.

Bulgular: Hastaların %73.3'ü kadın, %26.7'si erkekti. Yaş ortalaması 41.6 yıldı. Hastalık süresi ortalaması ise 35.5 aydı. Hastaların %52.5'inin anjiyoödemi vardı. NLO ve NMO değişkenleri için hafif+orta ve şiddetli ürtikerli grup arasında anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla p:0.023, 0.019). Diğer değişkenler için hafif+orta ve şiddetli ürtikerli grup arasında anlamlı fark saptanmadı. OTH ($p=0.010$), LMO ($p=0.031$) ve total IgE ($p<0.001$) değerlerinde 3 aylık omalizumab tedavisi ile anlamlı artış izlenirken; lökosit sayısı ($p<0.001$), nötrofil sayısı ($p<0.001$), trombosit sayısı ($p=0.018$), NLO ($p<0.001$), TLO ($p=0.013$), NMO ($p<0.001$), CRP ($p<0.001$), ÜAS7 ($p<0.001$) değerlerinde tedavi ile anlamlı azalma görüldü. Lenfosit, monosit sayısı ve RDW değişkenlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. NLO değerinin tedavi ile değişim yüzdesinde orta ve şiddetli ürtikerli gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.034$). Diğer laboratuvar değerlerinin tedavi ile değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların hem tedavi öncesi hem tedavi sonrasında laboratuvar

değerleri ile ÜAS7 arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Omalizumab tedavisinin 3. ayında ÜAS7'ye göre hastaların %18.8 (n=19)'i tam yanıta (ÜAS7=0) ulaşırken, %80.2 (n=81)'sinde kısmi yanıt, %0.99 (n=1)'unda yanıtsızlık görüldü. Tam yanıtlı ve kısmi yanıtlı hastalar arasında hastalık süresi, başlangıç ÜAS7, başlangıç total IgE değeri, 3.ay total IgE değeri, total IgE değeri oranları ve anjiyoödem eşlik etme durumu açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışma yüksek doz antihistaminik tedavisine direnç gösteren KSÜ'lü hastalarda omalizumabın etkili ve hızlı bir tedavi seçeneği olabileceğini ve anti-IgE etkisi yanında inflamasyon ve koagülasyon inhibisyonu da yaptığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: C-reaktif protein, kronik spontan ürtiker, lenfosit-monosit oranı, nötrofil-lenfosit oranı, nötrofil-monosit oranı, omalizumab, trombosit-lenfosit oranı, total IgE

ABSTRACT

Purpose: CSU is a common skin disease lasting 6 weeks or longer with no specific cause or trigger. Omalizumab is a monoclonal anti-IgE antibody approved for patients over 12 years of age with CSU resistant to antihistamines. There are studies suggesting that some blood parameters can be used as an indicator of CSU disease activation and in monitoring response to treatment. The aim of this study is to evaluate the relationship between disease severity (calculated by urticaria activity score) and blood cell counts, NLR, PLR, LMR, NMR, MPV, RDW, CRP, total IgE values, to investigate the change of these laboratory values with omalizumab treatment, the correlation of these laboratory values with each other, and the relationship of total IgE value with omalizumab response in patients who started omalizumab treatment with the diagnosis of CSU.

Material and methods: 101 patients who were followed up in the Ankara City Hospital Dermatology outpatient clinic between February 2019 and September 2021, who did not have any dermatological comorbidity except for the diagnosis of CSU, and who received omalizumab for the first time in our clinic were included in the study. Hemogram, CRP, total IgE and UAS7 values before treatment and at the 3rd month of treatment were analyzed retrospectively. Total IgE values of 26 patients were not available in the records. Analyzes of total IgE values were performed on 75 patients.

Results: 73.3% of the patients were female and 26.7% were male. The mean age was 41.6 years. The mean duration of illness was 35.5 months. 52.5% of the patients had angioedema. A significant difference was found between the mild+moderate and severe urticaria groups for the NLR and NMO variables (p:0.023, 0.019, respectively). For other variables, no significant difference was found between the mild+moderate and severe urticaria group. While a significant increase was observed in MPV (p=0.010), LMO (p=0.031) and total IgE (p<0.001) values with 3 months of omalizumab treatment; leukocyte count (p<0.001), neutrophil count (p<0.001), platelet count (p=0.018), NLR (p<0.001), TLR (p=0.013), NMO (p<0.001), CRP (p<0.001))) and UAS7 (p<0.001) values significantly decreased with treatment. There was no significant difference between pre- and post-treatment values of lymphocyte, monocyte count and RDW variables. A statistically significant

difference was found between the moderate and severe urticaria groups in the percentage of change in NLR with treatment (p=0.034). There was no statistically significant difference between the groups in the percentages of change in other laboratory values with treatment. There was no significant correlation between the laboratory values of the patients and UAS7 both before and after the treatment. According to UAS7, in the 3rd month of omalizumab treatment, 18.8% (n=19) of the patients achieved complete response (UAS7=0). Partial response was observed in 80.2% (n=81) of the patients, and non-response was observed in 0.99% (n=1). There was no statistically significant difference between patients with complete response and partial response in terms of disease duration, initial UAS7, initial total IgE value, 3rd month total IgE value, total IgE value rates, and presence of angioedema.

Conclusion: This study showed that omalizumab can be an effective and rapid treatment option in patients with CSU who are resistant to high-dose antihistamine therapy, and it also inhibits inflammation and coagulation in addition to its anti-IgE effect

Keywords: chronic spontaneous urticaria, C-reactive protein, lymphocyte-monocyte ratio, neutrophil-lymphocyte ratio, neutrophil-monocyte ratio, omalizumab, platelet-lymphocyte ratio, total IgE

SİMGE VE KISALTMALAR

AAS: Anjiyoödem aktivite skoru

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

ANA: Anti-nükleer antikor

AÜ: Akut ürtiker

BAFF: B-hücre aktive edici faktör

CAMP: Siklik adenozin monofosfat

CGMP: Siklik guanozin monofosfat

CRP: C-reaktif protein

C1-INH: C1 esteraz inhibitörü

EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI: Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi/ Global Alerji ve Astım Avrupa Ağı/ Avrupa Dermatoloji Forum/ Asya Pasifik Alerji, Astım ve Klinik İmmünoloji Derneği

ECP: Eozinofilik katyonik protein

ELO: Eozinofil-lenfosit oranı

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

EPO: Eozinofil peroksidaz

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

FCAS: Ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom

FcεRI: Fc-epsilon-R1

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

H. pylori: Helikobakter pylori

IFN-γ: İnterferon gama

Ig: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

KSÜ: Kronik spontan ürtiker

KUÜ: Kronik uyarılabilir ürtiker

KÜ: Kronik ürtiker

KÜYKA: Kronik ürtiker yaşam kalitesi anketi

LMO: Lenfosit-monosit oranı

LT: Lökotrien

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti

MBP: Major bazik protein

Min-maks: Minimum-maksimum

MLO: Monosit-lenfosit oranı

NERDS: Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme

NLO: Nötrofil-lenfosit oranı

NMO: Nötrofil-monosit oranı

NOMID: Yenidoğan başlangıçlı multi sistem inflamatuar hastalık

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

OSDT: Otolog serum deri testi

OTH: Ortalama trombosit hacmi

PG: Prostaglandin

PGI2: Prostasiklin

PUPPP: Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

RF: Romatoid faktör

SD: Semptomatik dermografizm

Th: Yardımcı T lenfosit

TLO: Trombosit-lenfosit oranı

TNF: Tümör nekroz faktörü

TRAPS: Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

ÜAS: Ürtiker aktivite skoru

ÜAS7: Yedi günlük ürtiker aktivite skoru

ÜKT: Ürtiker kontrol testi

ÜV: Ürtikeryal vaskülit

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kronik ürtiker/anjiyoödem sınıflaması

Tablo 2.2. Kronik ürtikerde tanısal testler

Tablo 2.3. Ürtiker ayırıcı tanısı

Tablo 2.4. Ürtiker aktivite skoru

Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Tablo 4.2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ÜAS7 sonuçları

Tablo 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası ÜAS7 değerlerine göre hasta sayılarının dağılımları

Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ÜAS7 şiddetine göre tam kan sayımı parametreleri, CRP ve Total IgE değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin ve ÜAS7'nin karşılaştırılması

Tablo 4.6. Hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi ile değişim yüzdelerinin ÜAS7 şiddetine göre karşılaştırılması

Tablo 4.7. Hastaların tedavi öncesi ÜAS7 değerleri ile laboratuvar değerlerinin korelasyonlarının analizi

Tablo 4.8. Hastaların tedavi sonrası ÜAS7 değerleri ile laboratuvar değerlerinin korelasyonlarının analizi

Tablo 4.9. Hastaların tedavi yanıt durumlarına göre tanımlayıcı özelliklerinin ve total IgE değerlerinin dağılımı

Tablo 4.10. Hastaların üç aylık omalizumab tedavisi ile ÜAS7 skorlarındaki azalma ile başlangıç total IgE düzeyleri, üçüncü ay total IgE düzeyleri ve 3.ay/başlangıç total IgE oranlarının korelasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kronik ürtiker tanı algoritması

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ürtiker kaşıntılı, eritemli, ödemli plaklar ve/veya anjiyoödem ile karakterize sık görülen bir deri hastalığıdır (1). Anjiyoödem deri veya mukozanın daha derin katmanlarına lokalizedir (2). Hastaların üçte birinde ürtiker ve anjiyoödem birlikte görülürken, %30-40'ında sadece ürtiker, %10-20'sinde ise izole anjiyoödem görülmektedir (3).

Ürtiker hastalık süresine göre, akut veya kronik olarak sınıflandırılır. Altı haftadan kısa süren klinik tablolar akut ürtiker (AÜ), altı haftadan uzun süren klinik tablolar ise kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanmıştır (4). İnsanların %15-20'si yaşamları boyunca bir ürtiker atağı geçirmektedir. KÜ en sık 20-40 yaşlarında görülür ve kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sıktır (5). Toplumda KÜ görülme sıklığı %2-3 olarak bildirilmektedir (6).

Kronik ürtikerin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenezde mast hücreleri ve bazofillerin hücre içi sinyal yolaklarında disregulasyon, otoimmünite, inflamasyon ve koagülasyon gibi farklı mekanizmaların sorumlu olabileceği düşünülmektedir (7,8).

Ürtiker tedavisinin temelinde tetikleyici nedenin ortadan kaldırılması ve semptomların giderilmesi yer alır. 2016'da yayınlanan Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda tedaviye standart dozda antihistaminikle başlanıp, yeterli olmazsa dozunun dört kat artırılması, yanıtsızlık durumunda başka bir grup antihistaminiğin yüksek dozda kullanılması ve yine yanıt yoksa omalizumab tedavisine geçilmesi önerilmektedir (5).

Humanize bir monoklonal anti-immunglobulin E (anti-IgE) antikoru olan omalizumab, 2014 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından ABD ve Avrupa'da antihistaminik tedavisine dirençli kronik spontan ürtikerli (KSÜ) 12 yaş üzeri hastalar için onay almış etkili ve iyi tolere edilen bir tedavidir (9). Omalizumab, immunglobulin E (IgE)'nin Fc kısmına bağlanır.

IgE'nin efektör hücreye bağlanıp hücreyi aktive etmesini ve selüler medyatörlerin salınımını engeller (10). Son çalışmalar, omalizumabın sadece anti-IgE olarak değil, aynı zamanda inflamasyon ve koagulasyon üzerindeki inhibe edici özellikleriyle de etkili olduğunu göstermiştir (11).

Hastalığın genel aktivitesini belirlemek için yedi günlük Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS7) kullanılması önerilmektedir. ÜAS, tedavi etkinliğini değerlendirmede basit ve onaylanmış bir yöntemdir (12).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bazı kan parametrelerinin KSÜ hastalık aktivasyon göstergesi olarak ve tedaviye yanıt monitarizasyonunda kullanılabileceğini öne sürmüştür. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), lenfosit-monosit oranı (LMO), nötrofil-monosit oranı (NMO), ortalama trombosit hacmi (OTH) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) gibi inflamatuar parametreler ucuz bir yöntem olan tam kan sayımından kolayca elde edilebilir (13). Çalışmalar akut ve kronik ürtikerli hastalarda nötrofil sayıları, NLO, OTH ve C-reaktif protein (CRP)'in kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (14–16). Omalizumab kullanan KSÜ hastalarında, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerinde lökosit, nötrofil sayısı ve NLO değerlerindeki düşüşü anlamlı bulan çalışmalar da mevcuttur (13). Başlangıç total IgE değeri ve omalizumab tedavisi sonrası bu değerdeki değişim tedavi başarısını öngerebilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası IgE seviyelerinin ve oranlarının değerlendirilmesi, omalizumab tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda KSÜ yönetiminin iyileştirilmesine yardımcı olabilir (9).

Biz bu araştırma ile dermatoloji polikliniğine başvurmuş ve kronik spontan ürtiker tanısıyla omalizumab tedavisi başlanmış hastalarda, omalizumabın hematolojik ve inflamatuar parametreler, total IgE, ürtiker aktivite skoru (ÜAS) üzerindeki etkisini, bu verilerin birbirleriyle korelasyonunu ve total IgE değerinin omalizumab yanıtı ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürtiker

2.1.1 Tanım

Ürtiker kaşıntılı, eritemli, ödemli plaklar ve/veya anjiyoödem ile karakterize sık görülen bir deri hastalığıdır. Ürtika papül ve plaklarında vasküler dilatasyona bağlı üst dermiste ödem görülür (1). Ürtiker tek ya da çok sayıda, değişik büyüklüklerde papül ve plaklarla seyreder. Lezyonlar vücudun herhangi bir yerine yerleşebilir (6). Ürtika plakları birleşerek anuler veya polisiklik lezyonlar oluşturabilir (17). Tek bir lezyon 24 saat içinde yerinde iz bırakmadan geriler (1). Anjiyoödem ise derin dermis, subkutan tabaka ve submukozal dokuların ödemi sonucunda ortaya çıkar. Kaşıntıdan çok ağrı ile karakterize olup daha soluk renklidir. Lezyonlar birkaç saat devam edebildiği gibi süre 2-3 güne uzayabilir (6).

2.1.2 Tarihçe

Isırgan otu temasıyla oluşan lezyonlara benzemesi sebebiyle hastalık 'Urtica Dioica' (ısırgan otu) olarak adlandırılmıştır. Ürtiker terimi ilk olarak John Peter Frank tarafından 18. yüzyılda kullanılmıştır (18).

2.1.3 Epidemiyoloji

Her yaş ve toplulukta görülebilen ürtikerin epidemiyolojik verileri yetersiz olup, veriler çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. İnsanların %15-20'si yaşamları boyunca bir ürtiker atağı geçirmektedir. KÜ en sık 20-40 yaşlarında görülür ve kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sıktır (5). Çocuklarda daha sık olarak akut ürtiker, allerjik ürtiker ve kolinerjik ürtiker görülür (19). Toplumda KÜ görülme sıklığı %2-3 olarak bildirilmektedir (6). KÜ hastalarının 1/2-3/4'ünde kronik spontan ürtiker (KSÜ), yaklaşık 1/3'ünde ise uyarılabilir ürtiker varlığı saptanmıştır (5). Hastaların üçte birinde ürtiker ve anjiyoödem birlikte görülürken, %30-40'ında sadece ürtiker, %10-20'sinde ise izole anjiyoödem görülmektedir (3).

2.1.4 Etiyoloji

Ürtiker etyolojisinde çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bunların bazıları ürtikere sebep olan asıl neden olmakla beraber, bazıları ürtiker lezyonlarının oluşumunu tetikleyen ve alevlendiren faktörlerdir. KSÜ hastalarının %50'sinde sebep bulunamazken, kronik uyarılabilir ürtikerde (KUÜ) genellikle bellidir (5). İlaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral ve fungal), parazitik enfestasyonlar, allerjenler, stres, iç hastalıkları, maligniteler ve diğer dermatolojik hastalıklar KSÜ'den sorumlu faktörler olarak sayılabilir (20). KUÜ lezyonları ise basınç, soğuk, sıcak, vibrasyon, güneş, egzersiz, su ve deriye temas eden bazı maddeler gibi çevresel faktörler ile oluşur (21).

2.1.4.1. İlaçlar

İlaçlar akut ürtikerde immünolojik (IgE aracılı, allerjik) veya non-immünolojik (IgE aracılı olmayan, non-allerjik) mekanizma, kronik ürtikerde ise non-immünolojik mekanizma ile hastalığın oluşmasında rol alırlar. KÜ'de ilaçlar tetikleyici veya şiddetlendirici sebep iken, AÜ'de lezyon oluşumundan sorumlu primer sebep olabilirler (5). İlaca bağlı ürtiker, hastanede yatan hastaların %0.16'sında görülür ve dermatoloji polikliniklerine başvuran KÜ veya anjiyoödem vakalarının %9'unu oluşturur (22). Ürtiker ile en sık ilişkilendirilen ilaçlar: penisilin, sefalosporin, sülfonamid gibi antibiyotikler, aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, radyokontrast maddeler, narkotik analjezikler, kas gevşeticiler, flukonazol, ketokonazol gibi antifungaller, dekstran, sorbitol, mannitol, tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma gibi intravenöz sıvılar ve kan ürünleri, anestezik ajanlar, hipnotikler, monoklonal antikorlar, vitaminler ve aşılardır (5). NSAİİ ve aspirin, araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz enzimini inhibe ederek lökotrien artışına ve mast hücre degranülasyonuna neden olur (23). NSAİİ kullananlarda %0.1 ile %0.3 oranında ürtiker oluşmaktadır. NSAİİ'ler KÜ'de akut atakların oluşumunu tetikleyebildiği gibi mevcut lezyonların şiddetini de arttırabilir. Aspirine bağlı AÜ veya anjiyoödem %1 sıklıkta görülmektedir. Aspirin, hastaların %30'unda KÜ'yü şiddetlendirebilir. Bu sebeple KÜ'lü olgularda NSAİİ ve aspirin kullanımı önerilmez (23,24). ACE inhibitörleri, ürtikerden bağımsız olarak bradikinin seviyesini artırarak

anjiyoödeme yol açabilir. ACE inhibitörleri ile tetiklenen ürtikerde anjiyoödem eşlik edebilir. Anjiyoödemle birlikte ürtiker görülen hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanılması önerilmez (25).

2.1.4.2. Gıda ve gıda katkı maddeleri

AÜ ve gıdalar arasında etiyolojik ilişki gösterilmiş olup, KÜ ve gıdalar arasındaki ilişki net değildir. AÜ'lü olguların %5.3'ünde sorumlu ajan gıdalarken, kronik ürtikerde gıda alerjisi %1.1-1.2 arasındaki sıklıkta bildirilmiştir. Küçük çocuklarda en sık suçlanan gıdalar yumurta, süt, soya, fıstık ve buğday olup, daha büyük çocuklarda balık, kabuklu deniz ürünleri ve fındık sorumlu tutulmuştur. AÜ'lü çocuk hastalarda yaklaşık %10 oranda IgE aracılı gıda allerjisi gözlenmektedir (26–28).

Yetişkin ve çocuklarda KSÜ etiyolojisinde genellikle IgE aracılı gıda alerjisi rol almaz, fakat gıdalar KSÜ olgularında semptomlarda belirgin artışa sebep olabilirler. Gıdalarda bulunan psödoalerjenler bu alevlenmeden sorumlu tutulmaktadır. Psödoalerjik reaksiyonun gelişmesi için önceden maruziyet gerekmemektedir ve genetik olarak yatkın kişilerde ortaya çıkmaktadır. Psödoalerjenler; meyve, sebze, deniz ürünleri gibi gıdalarda doğal olarak bulunan aromatik bileşikleri ve bazı işlenmiş gıdalardaki sentetik koruyucuları ve boyar maddeleri içerirler (29,30).

2.1.4.3. Enfeksiyonlar

Yetişkinlerde daha az sıklıkla olmasına rağmen, pediatrik AÜ olgularının yarısında etiyolojik faktör olarak enfeksiyonlar rol almaktadır. AÜ ile başvuran çocuk olgularda etiyolojide viral enfeksiyonlar en sık etkendir (31). AÜ etiyolojisinde rol oynayan bakteriyel etkenler ise A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı boğaz enfeksiyonları ve mikoplazma pnömoniye bağlı enfeksiyonlardır (3).

KÜ'de enfeksiyonlar primer neden olmaktan çok, hastalığın seyrinde tetikleyici ve alevlendirici olarak rol oynarlar (32). Literatürde Helikobakter pilori (H. pilori) enfeksiyonunun KÜ oluşumu için risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (33,34). Bunun dışında fokal bakteriyel enfeksiyonlar (ürogenital, dental vs.),

parazitik enfestasyonlar, onikomikoz, tinea pedis ve mukokutanöz kandidiyazisin de kronik ürtiker ataklarını tetikleyebileceği belirtilmiştir (32).

2.1.4.4. Otoimmünite ve sistemik hastalıklar

KSÜ'li hastalarda çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuar hastalıklar daha sık görülmektedir. Tiroid hastalıkları, bağ doku hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, romatoid artrit), çölyak hastalığı, diyabet, gastrit, reflü özofajit, safra yolları veya kesesi iltihabı ürtiker nedeni olarak saptanan non-enfeksiyöz inflamatuar hastalıklardır . KSÜ hastalarında normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazla tiroid hastalığı görülmektedir (35,36).

2.1.4.5. Maligniteler

Malignitelerin ürtikerdeki etiyolojik rolü tam olarak kanıtlanamasa da literatürde hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma, miyelom), tiroid, testis, over, mesane, kolon ve akciğer kanseri ile birlikteliği bildirilen kronik ürtiker olguları mevcuttur (37).

2.1.4.6. Diğer faktörler

Çayır polenleri, maya sporları, ev tozu akarları, sigara, hayvan tüyü, ortopedik-dental implant ve protezler, amalgam diş dolgusu, formaldehit, kozmetik ürünler, sprey ve parfümler, lateks, psikolojik stres, depresyon ve anksiyete ürtikeri tetikleyebilen ve/veya alevlendirebilen diğer faktörler arasındadır (38–40).

2.1.5. Patogenez

Ürtiker patogenezinde temel sorumlu hücre mast hücresi ve temel sorumlu sitokin histamindir (6). Lezyonların oluşmasında; mast hücrelerinden salınan histamin ve trombosit aktive edici faktör gibi mediyatörlerle duyusal sinir aktivasyonu, vazodilatasyon, artmış kapiller permeabilite ve plazma ekstravazasyonu rol oynamaktadır (41).

2.1.5.1. Patogenezde görevli hücreler

Mast Hücreleri: Mast hücreleri, ürtiker patogenezindeki temel hücrelerdir (6). Kemik iliği kökenli olup dolaşımda progenitör hücreler olarak bulunurlar; olgunlaşma ve farklılaşmaları ise dokuda gerçekleşir. Vücutta yaygın olarak dağılan mast hücreleri deri, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi gibi vücudun dış ortamlara açıldığı alanlarda daha yoğun olarak bulunur ve dokulardaki yarı ömürleri aylarla ölçülen uzun ömürlü hücrelerdir. Mast hücreleri, farklı dokularda farklı medyatör profillerine ve fonksiyonlarına sahiptirler. İnsan mast hücreleri granüllerindeki triptaz ve kimaz içeriklerine göre; triptaz ve kimaz içeren mast hücreleri (deri ve ince barsak submukozasında) ve sadece triptaz içeren mast hücreleri (akciğer ve barsak mukozasında) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (42). Her iki grup mast hücresi yüzeyinde de yüksek afiniteli IgE reseptörü (Fc-epsilon-R1=FcεRI) bulunur ve bu sebeple IgE'ye bağlı alerjik reaksiyonlarda rol oynarlar. Ürtikerin deri dışı organları da etkilemesi bu durum ile açıklanır (43,44). FcεRI, bir α, bir ß ve iki γ zincirinden oluşur ve IgE'nin Fc bölgesi FcεRI'nin α zincirine bağlanır. Opiatlar, C5a anaflatoksin, kök hücre faktörü ve bazı nöropeptidler (örn. substans P) gibi immünolojik olmayan uyaranlar FcεRI'den bağımsız olarak mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olabilirler (6,45). Degranüle olan hücrelerden primer (hazır mediyatörler) ve sekonder (uyarılınca üretilen mediyatörler) olmak üzere çok sayıda mediatör salınır. Primer mediyatörler; histamin, nötral proteazlar (triptaz, kimaz, karboksipeptidaz A), heparin, asit hidrolazlar, oksidatif enzimler, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktörlerdir. Sekonder mediyatörler ise prostaglandin (PG) D2, lökotrien (LT) C4, LTD4, LTE4, LTB4, platelet aktive edici faktör, tromboksan A2, bradikinin ve adenozinden oluşur (6). Kronik ürtikerde kutanöz mast hücre sayıları ile ilgili sonuçlar çelişkili olup, bu hasta grubunda mast hücre mediyatörlerinin daha kolay salındığı bildirilmiştir (46,47).

Bazofiller: Bazofiller, kemik iliğinde yaklaşık 7 günde farklılaşıp olgunlaşırlar ve birkaç günlük kısa yarı ömürlü hücrelerdir. Periferik kanda dolaşırlar ve normalde bağ dokuda bulunmaları beklenmez (48). Bazofiller de mast hücreleri gibi FcεRI eksprese ederler ve sitoplazmalarında sekretuar granüller bulunur. Aktif bazofiller histamin başta olmak üzere birçok inflamatuar mediyatör, kemokin ve sitokin salarak inflamatuar yanıtın sürekliliğini sağlarlar. Antijen uyarısı ile salınan histamin ilk bir saatte mast hücresinden kaynaklı iken, yaklaşık 12 saat sonra bazofil

kaynaklı olur ve böylece ürtiker lezyonlarının devamlılığı sağlanır (5,6,49). KSÜ'lilerin kanında periferik bazopeni görülür ve bazofil sayıları ürtiker şiddeti ile ters orantılıdır. Kanda bazopeniyle birlikte, lezyonlu ve lezyonsuz deride kan bazofillerinin varlığı bazofillerin deriye göç ettiğini göstermektedir (50).

Nötrofiller: Nötrofillerin patogenezdeki rolü tam aydınlatılamamıştır. Mast hücrelerinden salınan mediyatörler aracılığı ile olay yerine çağrılıp inflamasyona katkıda bulundukları düşünülmektedir (51). Deri biyopsilerinde baskın olarak nötrofilik doku infiltrasyonu görülen hastaların ürtiker tedavilerine daha dirençli oldukları ileri sürülmektedir (52).

Eozinofiller: Histolojik çalışmalar, KSÜ lezyonlarında hem eozinofillerin hem de eozinofil granüllerinin varlığını göstermiştir. Birçok alerjik ve inflamatuar durum periferik kan eozinofilisi ile ilişkili olsa da, KSÜ'de durum bunun tersi gibi görünmektedir ve birçok hastada periferik kan eozinopenisi gözlenmektedir. Olası mekanizmalar, aktif hastalık sırasında cilde göç eden kan eozinofillerinin tükenmesini ve kanda immünolojik destrüksiyonu içerir. Eozinofiller kronik ürtiker oluşumuna 3 farklı mekanizma ile katkıda bulunurlar. Birincisi, eozinofil kaynaklı kök hücre faktörü, dokulardaki mast hücrelerinin toplanmasını ve lokal matürasyonunu tetikler. İkinci olarak, MBP (major bazik protein), ECP (eozinofilik katyonik protein) ve EPO (eozinofil peroksidaz) gibi eozinofil proteinleri, mast hücre degranülasyonuna sebep olurlar. Üçüncüsü, aktive olmuş eozinofiller koagulasyon kaskadının ana başlatıcısı olan doku faktörünü eksprese ederek trombin oluşumuna yol açarlar (53).

Lenfositler: Çoğunluğu CD4+ T lenfositler olmak üzere, lenfositler de kronik ürtiker deri biyopsilerinde görülebilen diğer hücrelerdir (6,51). Hastaların serum ve deri biyopsilerindeki sitokin veya kemokinlerin incelendiği çeşitli çalışmalar, etyopatogenezde yardımcı T lenfositlerin (Th) rol oynadığını fakat Th1, Th2, Th17 den herhangi birinin baskın olmadığını düşündürmektedir (54–56).

Trombositler: Trombositler sadece hemostaz ve trombozda değil, aynı zamanda vazokonstriksiyon ve damar onarımı, tümör büyümesi, enfeksiyon, doku homeostazı, inflamasyon ve immünite gibi birçok patofizyolojik süreçte de önemli rol oynarlar (57–60). Trombositlerin, bazofillerden ve mast hücrelerinden histamin salgılanmasında rol oynayan inflamatuar mediyatörlerin kaynağı olmakla beraber,

kendilerinin de histamin salgıladıkları ve değişken seviyelerde hem yüksek afiniteli hem de düşük afiniteli IgE reseptörlerini eksprese ettikleri gösterilmiştir (61).

2.1.5.2. İnflamatuar Mediyatörler ve Histamin

Ürtiker patogenezinde primer rol oynayan, mast hücreleri ve bazofillerden salınan histamin, etkilerini H1, H2, H3 adlı spesifik hücre reseptörleri üzerinden etki gösterir. Histaminin H1 reseptörünü uyarması sonucu hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyinde artış, vazodilatasyon, postkapiller venüllerde permeabilite artışı, eozinofil ve nötrofil kemotaksisi ve prostasiklin (PGI2) salınımı gerçekleşir. En önemli H2 reseptörü aracılı aktivite, paryetal hücrelerden gastrik asit salgılanmasının uyarılmasıdır, ancak immünomodülatör etkileri de mevcuttur. Histamin ile H2 reseptörlerinin uyarılması hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı, eozinofil ve nötrofil kemotaksisinin inhibisyonu, supresör T lenfositlerin uyarılması ve IgE aracılı mast hücre ve bazofil degranülasyonunun azaltılmasına sebep olur (62,63). Histaminin H1 ve H2 reseptörlerine bağlanması Lewis'in üçlü yanıtı olarak tanımlanan önce vazodilatasyona bağlı eritem, sonra kapiller permeabilite artışına bağlı olarak ödem ve daha sonra da nöropeptit salınımı sonucu afferent sinir uçlarının uyarılmasıyla oluşan akson refleksi ile eritemin genişlemesi reaksiyonunun oluşmasına neden olur (64). Kaşıntılı eritemin, yalnızca histaminin H1 reseptörlerini uyarması ile oluştuğu düşünülmektedir (65). Santral ve periferik sinir sisteminde bulunan H3 reseptörleri ise ürtiker patogenezinde rol almazlar (62).

Tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa, interlökinler (IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) de ürtiker patogenezinde rol alan diğer sitokinler arasındadır (6).

Prostaglandinler ve lökotrienler, hücre zarı fosfolipidlerinden serbestleşen araşidonik asitten sentezlenir. En önemli proinflamatuar eikosanoidler PGD2, LTC4, LTD4 ve LTE4'tür. PGE2 mast hücre degranülasyonunu inhibe eder ve bu nedenle ürtikerde koruyucu bir role sahiptir. Ürtiker hastalarının serumlarında artmış TNF-alfa, IL-1β, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-13 ve B-hücre aktive edici faktör (BAFF) seviyeleri tespit edilmiştir (6).

2.1.5.3. Ürtiker Oluşum Mekanizmaları

Ürtiker patogenezinde immunolojik, nonimmmunolojik ve idiyopatik olmak üzere üç farklı mekanizma yer alır (19).

A. İmmünolojik Mekanizmalar

- Otoimmünite ile ilişkili: Antimikrozomal (peroksidaz) ve anti-tiroglobulin IgG otoantikorları içeren antitiroid antikorlarının KSÜ hastalarında artmış insidansı sebebiyle patogenezde otoimmün diyatezden şüphelenilmiştir (66). KSÜ hastalarının yaklaşık üçte biri ila yarısında histamin salgılatan otoantikorlar tespit edilmiştir. Tip I otoimmünite (otoallerji) olarak adlandırılan, otoantijenlerin mast ve bazofil hücreleri üzerindeki IgE'yi çapraz bağlamaları ile vazoaktif mediatörlerin salınmasıdır. Tip II otoimmünitede ise FcεRI α subünitesine karşı IgG molekülleri (anti-FcεRI) ve IgE'nin Fc bölgesine (anti-IgE) karşı IgG moleküllerinden oluşan otoantikorlar bazofil ve mast hücrelerinin degranülasyonunu tetikleyerek ürtiker gelişimine sebep olur (67–70). Anti-FcεRI antikorları mast hücrelerini direk olarak uyarabildiği gibi, kompleman aktivasyonu yaparak dolaylı yoldan da uyarabilir (71,72). 1986 yılında Grattan tarafından tanımlanan otolog serum deri testi (OSDT) serumdaki otoreaktifliği göstermek için kullanılan bir testtir (73). Aktif hastalık döneminde hastanın venöz kanından elde edilen 0,05 ml otolog serum ile %0.09 serum fizyolojik ön kol iç yüzlerine intradermal olarak aralarında yaklaşık 4 cm bırakılarak enjekte edilir. Uygulamadan 30 dk sonra, serum uygulanan alanda negatif kontrolden 1.5 mm ya da daha büyük ve eritemli bir ürtikeryal papül oluşumu pozitif olarak değerlendirilir (74,75). Hastalara yapılan OSDT ile eritem ve ödem oluşması, otoimmün antikor varlığını desteklemektedir fakat non-alerjik astım/rinitlilerde ve sağlıklı bireylerde de pozitif bulunması testin güvenilirliğini azaltmaktadır (76,77). KSÜ ve pozitif OSDT sonucu olan hastalarda, negatif OSDT sonucu olanlara göre semptomların daha dirençli ve şiddetli olduğu düşünülmektedir (78). Yakın zamanda yapılan bir araştırma, pozitif OSDT sonucu olan hastalarda omalizumab ile tedaviye yanıt verme süresinin negatif OSDT sonucu olanlara göre daha uzun olduğunu ortaya koymuştur (79).

- IgE bağımlı tip: Alerjenler ile mast hücresi ve bazofillerin yüzeyinde bulunan FcεRI'ye bağlanmış IgE'nin çapraz bağlanması sonucunda bu hücreler degranüle olur ve klasik ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşur. Antijene spesifik olan IgE antikorunun Fab bölgesi antijene, Fc bölgesi ise FcεRI'nin α zincirine bağlanır (6). Gıdalar, ilaçlar, böcek sokmaları, transfüzyonlar, inhalan maddeler ve bazı kontakt alerjenler IgE aracılı mekanizmayla ürtikere neden olabilir. Kutanöz mast hücreleri ve bazofiller sindirim, solunum sistemi veya deri maruziyeti gibi çeşitli yollarla bu antijenlerle karşılaşırlar (80). IgE aracılı tip I hipersensitivite reaksiyonu ile gelişen ürtiker, epizodik veya akut ürtiker olarak karşımıza çıkar. Fakat hastalar sorumlu antijene her gün maruz kalırsa, ürtiker kronik seyredebilir (19). Emilmesi zaman alan bazı besin antijenleri dışında, bu mekanizma ile oluşan ürtiker semptomları genelikle antijen maruziyetinden 15 dakika ila bir saat sonra gelişir (81,82). Birçok çalışma, gıda ve ilaçlar gibi eksojen antijenlere karşı klasik tip I hipersensitivite reaksiyonu nedeniyle ürtiker gelişen hasta popülasyonunun, toplam ürtikerli hasta popülasyonunun % 10'undan daha azını oluşturduğunu göstermektedir (83,84).

-İmmünkompleks aracılı: Ürtikeryal vaskülitte, antijen ve antikor birleşimi sonucu oluşan immünkomplekslerin damar duvarında birikmesi ve kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu açığa çıkan C5a bazofil ve mast hücrelerinin degranülasyonuna ve ayrıca kemotaktik özellikleri ile eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücrelerin de uyarılmasına neden olur (85,86).

-Kompleman ve kinin bağımlı: Serpin proteazların bir üyesi olan C1 esteraz inhibitörü (C1-INH), kompleman sisteminde C1 aktivasyonunu ve klasik kompleman yolu aktivasyonunu engeller. Bununla birlikte fibrinolitik sistemi, kinin ve pıhtılaşma sistemi komponentlerini, özellikle de Hageman faktörü (faktör 12) ve kallikreini de inhibe eder. Genellikle herediter, nadiren edinsel olarak görülebilen C1-INH eksikliği klasik kompleman sisteminin ve diğer yolların kontrolsüz aktivasyonuna neden olur (87,88). Komplemanın C1 komponentini aktive ederek C4 seviyesinde düşmeye ve kininojen üzerinden bradikinin üretimini arttırarak anjiyoödem tablosunun gelişmesine yol açar (6). Herediter anjiyoödem ve ilaçlara (örn; ACE inh) bağlı izole anjiyoödem gelişiminde ürtikerden farklı olarak histamin yerine brakinin-aracılı mekanizmalar rol oynamaktadır. Bradikinin nötrofil kemotaksisi ve vasküler tonusun kontrolünde rol oynayan önemli bir inflamatuar mediatördür. Plazma proteinlerinin

yüzeylerle ya da makromolekülerle teması sonrasında plazma kinin sistemi aktive olmaktadır. Bu sistemin aktivasyonu sonucunda oluşan kallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojenden bradikinin oluşumunu sağlar. Bradikinin vazodilatasyon, vasküler permabilite artışı ve ağrı oluşumuna neden olmaktadır. Bradikinin, aminopeptidazlar ve ACE tarafından inaktif metabolitlerine dönüştürülür. ACE inhibitörlerine bağlı gelişen anjiyoödemde bradikinin yıkımındaki azalma rol oynamaktadır (89).

B. Non-immünolojik Mekanizmalar

- Direk mast hücre degranülasyonu yapan ajanlar: Morfin, kodein, polimiksin, d-tubokurarin ve radyokontrast gibi maddeler IgE'den bağımsız mekanizma ile direk olarak mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonuna neden olabilirler (19,45).

- Non-immünolojik kontakt ürtiker: Maddeyle temas sonrasında ortaya çıkan eritem ve ödem reaksiyonu kontakt ürtiker olarak isimlendirilir. Kontakt ürtiker oluş mekanizmasına göre nonimmünolojik kontakt ürtiker ve immünolojik kontakt ürtiker olarak iki gruba ayrılır. Nonimmünolojik kontakt ürtiker genellikle temas bölgesinde sınırlı hafif bir reaksiyon şeklinde gözlenir ve birkaç saat içinde geriler. Lökotrienler, prostaglandinler ve histamin gibi vazoaktif maddelerin hücrelerden doğrudan salınması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kozmetik ürünler, topikal ilaçlar ve gıdalarda bulunan koruyucular, koku maddeleri, tatlandırıcılar, ısırgan otu, tırtıl ve denizanası teması sonucu ortaya çıkan ürtiker bu mekanizmaya örnek gösterilebilir (90,91).

- Araşidonik asit metabolizması ile ilişkili: Aspirin, NSAİİ ve diyetteki azo boyaları, benzoatlar, gıda koruyucuları gibi psödoalerjenler araşidonik asit metabolizması üzerine etki ederler. Bu maddeler siklooksijenaz yolunu inhibe eder ve araşidonik asit metabolizması lipooksijenaz yoluna kayar. Bunun sonucunda lökotrienlerin artışına bağlı olarak vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı gelişir. Bu maddeler kendileri ürtikere neden olabildikleri gibi, ürtikerli hastalar tarafından kullanıldıklarında klinik tablonun şiddetlenmesine de neden olurlar (6,92).

-ACE inhibitörlerine bağlı: ACE inhibitörleri ile tetiklenen ürtikerde bradikinin yıkımındaki azalma rol oynamaktadır ve anjiyoödem eşlik edebilir (25,89).

C. İdiyopatik

Ürtikerli hastaların bir kısmında spesifik etiyolojik faktör ve oluşum mekanizmaları belirlenebilirken, çoğunda etyolojik faktör ve mekanizma öngörülememektedir (45).

2.1.6. Sınıflandırma

2021'de yayınlanan Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi/ Global Alerji ve Astım Avrupa Ağı/ Avrupa Dermatoloji Forum/ Asya Pasifik Alerji, Astım ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI) kılavuzunda ürtiker, semptomların süresine dayanarak akut ürtiker (≤6 hafta) ve kronik ürtiker (>6 hafta); uyaran varlığı veya yokluğuna göre de KSÜ ve KUÜ olarak sınıflandırılmıştır (93).

2.1.6.1. Akut Ürtiker

Altı haftadan kısa süren ürtiker, anjiyoödem ya da her ikisinin birlikteliği akut ürtiker olarak tanımlanmıştır. İnsanların %15-20'si yaşamları boyunca bir AÜ atağı geçirmektedir. 1-24 saat içinde spontan olarak iz bırakmadan gerileyen, eritemli, ödemli, kaşıntılı papül, plak ve yama lezyonları görülür (5).

2.1.6.2. Kronik Ürtiker

Altı hafta veya daha uzun süren lezyonlar kronik ürtiker olarak sınıflandırılır. "Kronik ürtiker" terimi, tedavisizken en az haftada iki kez atak gelişen sürekli ürtiker durumları için kullanılmalıdır. Altı haftadan uzun süren, ancak haftada ikiden daha az atak gelişen durumlar "epizodik KÜ" olarak isimlendirilir ve bu prezentasyonda etiyolojide çevresel neden belirlenebilme olasılığı daha yüksektir (6). KÜ kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık ve çoğunlukla 20-40 yaşlarında görülür (5). Sıklığı %2-3 olarak bildirilmektedir (6). Kronik spontan ürtiker ve kronik uyarılabilir ürtiker

olarak iki sınıfa ayrılır. Hastalarının 1/2-3/4'ünde KSÜ, yaklaşık 1/3'ünde ise KUÜ varlığı saptanmıştır (5).

2021 EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Kılavuzu'nun kronik ürtiker sınıflaması için önerisi Tablo 2.1'de gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Kronik ürtiker/anjiyoödem sınıflaması* (93)

Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ)	Kronik Uyarılabilir Ürtiker (KUÜ)
	Semptomatik dermografizm (dermografik ürtiker)
	Soğuk ürtikeri
	Geç basınç ürtikeri
	Solar ürtiker
	Sıcak ürtikeri
	Titreşim anjiyoödemi
	Kolinerjik ürtiker
	Temas ürtikeri
	Akuajenik ürtiker

A. Kronik Spontan Ürtiker: Altı hafta veya daha uzun süren, spesifik bir nedeni veya tetikleyicisi olmayan kronik ürtikeri ifade eder. Çoğu vakanın otoimmün temeli olması sebebiyle daha önce kullanılan ''kronik idiyopatik ürtiker'' terimi terkedilmiş ve EAACI kılavuzlarında "kronik spontan ürtiker" kullanımı önerilmiştir (93,94). Herhangi bir zaman diliminde popülasyonun %0.5-1'inde görülür ve her üç kronik ürtiker vakasından ikisi spontan ürtiker olup, insidansı 20 ila 40 yaşları arasında pik yapmaktadır (43,95). KSÜ hastaları yüksek oranda remisyona sahiptir; bu remisyon oranı, bir popülasyon çalışmasında 12 ayda %80'e kadar çıkmaktadır. Ancak başka bir çalışmada semptomların hastaların %20 kadarında 1 yıldan uzun, hastaların %11.3'ünde ise 5 yıldan uzun sürdüğü bildirilmiştir (94,95).

B. Kronik Uyarılabilir Ürtiker: Belirli bir faktör tarafından tetiklenen, altı hafta veya daha uzun süren ürtika, anjiyoödem veya her ikisinin varlığı ile karakterize edilen bir kronik ürtiker alt grubudur. Fiziksel ürtiker ve fiziksel olmayan ürtiker olarak ikiye ayrılır. Fiziksel ürtiker, eksojen fiziksel tetikleyiciler tarafından indüklenir: termal tetikleyiciler (soğuk, sıcak), solar radyasyon ve mekanik

tetikleyiciler (sürtünme, basınç). Fiziksel olmayan ürtikerde (kolinerjik, temas veya akuajenik ürtiker) aktif ve pasif ısınma, bazı maddeler veya su ile temas gereklidir (96). Bir hastada iki veya daha fazla KUÜ alt tipi birlikte görülebilir (97). Ürtika plakları genellikle uyarandan yaklaşık beş dakika sonra ortaya çıkar ve birkaç dakikadan iki saate kadar sürer (98). Geç basınç ürtikerinde ise diğer uyarılabilir ürtiker tiplerinden farklı olarak lezyonlar basınç temasından 4-8 saat sonra gelişir (5). KUÜ prevalansı yaklaşık %0.5'tir ve tüm kronik ürtiker vakalarının %15-25'ini oluşturur (99). KUÜ, semptomların tedavisi ve ürtikeri tetikleyen fiziksel uyaranlardan kaçınılmasıyla düzelebilir. Bununla birlikte, birçok hastada ilgili fiziksel tetikleme eşiği düşüktür ve semptomları tamamen engellemek neredeyse imkansızdır (93). Uyarılabilir ürtikerlere yaygın ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi de eşlik edebilmektedir (5).

-Fiziksel Ürtikerler

Semptomatik dermografizm (SD): KUÜ ve fiziksel ürtikerin en yaygın şeklidir. Çizme, sürtme veya ovalamayı takiben deride kaşıntı ve/veya yanma hissinin eşlik ettiği lineer eritemli kabarıklık ile karakterizedir (100). SD, şiddetli kuvvet ile ortaya çıkan ve genellikle kaşıntının eşlik etmediği kısa süreli kabarıklık ile karakterize olan basit dermografizmden ayırt edilmelidir (101). Genel popülasyonun %5 kadarında SD olduğu bildirilmektedir ve en çok genç yetişkinleri etkiler (100). Tanıda provokasyon testi olarak üst sırt derisi veya ön kol volar yüzü künt düzgün bir cisim (kapalı tükenmez kalem ucu gibi) ile çizilir. On dakika sonra ürtika ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak kabul edilir (5).

Soğuk ürtikeri: İkinci en yaygın KUÜ türüdür. Derinin soğuk havaya, sıvıya veya soğuk nesnelere maruz kalmasından sonra gelişen ürtika ve/veya anjiyoödem ile karakterizedir. Semptomlar tipik olarak lokaldir ve maruziyetten dakikalar sonra ortaya çıkar, ancak özellikle soğuk suda yüzerken olduğu gibi geniş bir yüzey alanı soğuğa maruz kalırsa şiddetli sistemik reaksiyonlar ve anafilaksi gelişebilir (102). Etkilenen kişilerin çoğunluğu genç yetişkinlerdir ve kadınlarda daha sık görülür. Soğuk ürtikerinin edinsel formu ve daha nadir görülen herediter formu (ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom (FCAS)) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Diğer fiziksel ürtikerlerden farklı olarak etiyolojisinde; kriyoglobulinemi, kriyofibrinojenemi,

soğuk aglütininleri gibi anormallikler, viral enfeksiyonlar (Hepatit B, C ve enfeksiyöz mononükleoz vb.) ve lenfoproliferatif hastalıklar yer alabilir (103). Tanıda provokasyon testi olarak ön kol volar yüzüne beş dakika süreyle ince plastik torba içinde eriyen buz küpü uygulanır ve 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak kabul edilir (5).

Sıcak ürtikeri: Lokal ısıya maruz kaldıktan sonra dakikalar içinde gelişen ve en fazla birkaç saat içinde kaybolan kabarıklık ile karakterize, fiziksel ürtikerin nadir görülen bir alt tipidir. Terlemeye neden olan koşullara yanıt olarak küçük noktasal kabartıların oluştuğu kolinerjik ürtikerin aksine, sıcak ürtikerli hastalarda, vücut sıcaklığından veya terlemeden bağımsız olarak, ısıya maruz kalan cilt bölgesinde yayılmış kabartılar görülür (19). Tanıda provokasyon testi olarak ön kol volar yüzüne beş dakika süreyle 44 °C sıcaklığında termofor uygulanır ve 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak kabul edilir (5).

Gecikmiş basınç ürtikeri: Derinin basınca maruz kaldığı bölgelerde eritemli ve sıklıkla ağrılı şişlikler ile karakterize bir fiziksel ürtiker alt tipidir. Vibratuvar anjiyoödem hariç diğer tüm kronik ürtiker formlarından farklıdır, çünkü ürtika ile değil, derin dermal şişliklerle prezente olur. Bu şişlikler, generalize olmaktan ziyade sürekli basıncın olduğu cilt bölgelerinde oluşur. Diğer KUÜ veya KSÜ tiplerinden farklı olarak lezyonların ortaya çıkması dört ila altı saati bulur ve lezyonlar genellikle 24 saatten fazla sürer. Geç basınç ürtikeri, tüm KUÜ vakalarının %5'inden azını oluşturur ve en az görülen alt tiplerinden biridir. Tek başına, diğer KUÜ alt türleri ile birlikte veya KSÜ ile birlikte ortaya çıkabilir. Dar kıyafetler ve ayakkabı giymeye bağlı bası bölgelerinde, el işi sonrası avuç içlerinde, yürüme ve merdiven çıkma sonrası ayak tabanında ve cinsel ilişkiden sonra genital bölgede tutulum görülür. Lezyonların ağrılı olması ve fonksiyonel bozulmaya neden olması nedeniyle, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir (6,104). Tanıda provokasyon testi olarak omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne yedi kg ağırlık, üç cm genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak kabul edilir (5).

Solar ürtiker: Derinin belirli dalga boylarındaki ışığa maruz kalmasından sonra, dakikalar içinde gelişen ürtikeryal lezyonlar ile karakterize, fiziksel ürtikerin nadir bir alt tipidir. Ürtiker lezyonları genellikle saatler içinde düzelir ancak bu

lezyonlara baş ağrısı, senkop, baş dönmesi, hırıltı ve mide bulantısı da eşlik edebilir. Yüz ve eller gibi güneş ışığına kronik maruz kalan bölgelerde, giysilerle kaplı cilt alanlarından daha az sayıda lezyon gelişimi görülebilir (19). Tanıda provokasyon testi olarak kalça bölgesine 6 J/cm2 UVA, 60 mJ/cm2 UVB ve görünür ışık (projektör) uygulanır. On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir (5).

Vibratuar anjiyoödem: Titreşimli bir uyaran sonucu dakikalar içinde gelişip yaklaşık 30 dakika süren lokalize şişlik ve eritem ile karakterize, nadir bir ürtiker şeklidir. Koşu, havluyla kuvvetli bir şekilde ovma ve çim biçme makinesi veya motosiklet gibi titreşimli makinelerin kullanımı bu uyaranlar arasında yer alır. Vibratuar anjiyoödem kazanılmış veya ailesel olabilir. Edinilmiş form genellikle daha hafiftir ve geç basınç ürtikeri ve semptomatik dermografizm gibi diğer fiziksel ürtikerlerle birlikte görülebilir. Otozomal dominant kalıtılan ailesel formda ise yoğun titreşimli uyaranlar generalize eritem ve baş ağrısına neden olabilir (6). Tanıda provokasyon testi olarak ön kol volar yüzüne 10 dakika süreyle titreşim aleti (1000 rpm) uygulanır. On dakika sonra anjiyoödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir (5).

-Fiziksel Olmayan Ürtikerler

Kolinerjik ürtiker: Çok sayıda, geçici, monomorfik, 2-3 mm çapında ve eritem ile çevrili papüler kabarıklıklarla karakterizedir. Fiziksel efor, sıcak banyo veya ani duygusal stres gibi terlemeyi tetikleyen uyaran varlığında 15 dakika içinde ortaya çıkar. Diğer tetikleyici uyaranlar arasında soğuktan sıcak bir ortama geçmek, alkol almak ve baharatlı yiyecekler yemek yer alır. Atopik diyatezi olan genç erişkinlerde daha sık görülür ve yaşlılarda görülmesi nadirdir. Genellikle vücudun üst yarısında görülür, ancak alt bacakları ve ön kolları da etkileyebilir ve hatta generalize olabilir. Kolinerjik ürtiker genellikle kaşıntılıdır, ancak özellikle döküntülerin geliştiği sırada ağrı veya batma hissi görülebilir. Anjiyoödem ve baş ağrısı, çarpıntı, karın ağrısı ve hırıltı gibi sistemik belirtiler eşlik edebilir (6). Patogenezde siringeal kanallardan dermise sızan ter maddelerine karşı gelişen aşırı duyarlılık, ekrin hücrelerde asetilkolinesteraz eksikliği ve asetilkolin reseptör-M3 ekspresyonunun azalması ile dokuda artan asetilkolinin mast hücrelerini aktive etmesi sorumlu tutulmaktadır (86,105). Tanı testi olarak 30 dakika eforlu egzersiz (koşu bandı veya

bisiklet) veya 42 °C sıcak banyo provokasyonu yapılır. Testten 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir (5).

Akuajenik ürtiker: Suyla temas ile ortaya çıkan nadir bir KUÜ çeşididir (106,107). Suyun sıcaklığı, tuzluluğu veya pH'sinden bağımsız olarak oluşur ve psikojenik faktörlere bağlı değildir (108). Su ile cilt teması sonrası 20-30 dakika içinde gelişen 1-3 cm'lik eritemle çevrili 1-3 mm'lik folikülosentrik ürtikalar kolinerjik ürtikeri andırır. Lezyonlar esas olarak gövdeye ve üst kollara yerleşir, avuç içi ve ayak tabanları tipik olarak korunur. Suyla temas etmeyen alanlara yayılabilir. Temasın kesilmesinden sonra 30-120 dakika içinde kendiliğinden düzelir. Nadiren sistemik hırıltı ve nefes darlığı gibi semptomlar eşlik edebilir (106,107,109). Tanı testi olarak 20 dakika süreyle vücut ısısında ıslak giysi giydirilir. Otuz dakika içinde ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir (5).

Kontakt ürtiker: Gıdalar, koruyucular, kokular, bitki ve hayvansal ürünler, metaller ve kauçuk lateks gibi çeşitli bileşikler ile doğrudan temastan sonra ciltte meydana gelen ani fakat geçici lokalize şişlik ve kızarıklık ile karakterizedir. İmmünolojik (IgE aracılı) veya non-mmünolojik olabilir (110). Lezyonlar genellikle 30 dakika içinde ortaya çıkar ve birkaç saat içinde tamamen kaybolur ve ayrıca jeneralize ürtiker ve hatta anafilaksiye dönüşebilir (19). Tanıda deri provokasyon testleri (lateks ve besinlerle yapılan ve 20. dakikada değerlendirilen açık-kapalı yama testi, deri delme testi) kullanılır (5).

2.1.7. Histopatoloji

Ürtiker histopatolojisi; lenfositler, eozinofiller, bazofiller ve nötrofillerden oluşan perivasküler infiltrat, küçük venüller ve kapillerlerde dilatasyon, dermal papillalarda genişleme, retelerde yassılaşma, kollajen liflerde şişme ve yüzeyel dermal ödem ile karakterizedir. Anjiyoödem varlığında ise benzer histopatolojik bulgular dermisin alt tabakasında ve subkutan dokuda izlenir. Özellikle akut ürtiker ve fiziksel ürtikerde belirgin nötrofil infiltrasyonu görülür. Direkt immünfloresan incelemede ise birikim görülmez. Nötrofilik ürtiker, nötrofilik ürtikeryal dermatoz veya ürtiker benzeri nötrofilik dermatoz olarak adlandırılan, 24 saatten uzun süren ürtiker veya ürtiker benzeri döküntüler, belirgin vaskülit bulguları olmaksızın ağırlıklı olarak

nötrofilik infiltrasyon içerir. Deri biyopsisinde damar duvarında fibrinoid nekroz ve lökositoklazi varlığında ürtikeryal vaskülit akla gelmelidir (1,6,19).

2.1.8. Tanı

2.1.8.1. Akut Ürtikerli Hastaya Yaklaşım

Akut ürtiker genellikle kendi kendini sınırladığı için, herhangi bir rutin tanısal tetkikin yapılması gerekli değildir. Tek istisna, duyarlı hastalarda tip I gıda alerjisine bağlı akut ürtiker şüphesi veya NSAİİ gibi diğer tetikleyici faktörlerin varlığıdır. Bu durumda, alerji testleri ve hasta eğitimi, hastaların ilgili nedensel faktörlere yeniden maruz kalmalarını önlemek için faydalı olabilir (93).

2.1.8.2. Kronik Ürtikerli Hastaya Yaklaşım

Ürtiker-anjiyoödem tanısının konulmasında ilk basamağı hastadan alınacak kapsamlı bir anamnez oluşturmaktadır. Hastalığın başlama zamanı, ürtikaların şekli, boyutu, sıklığı, süresi ve dağılımı, anjiyoödem varlığı, kemik/eklem ağrısı, ateş, karın krampları gibi sistemik semptomlarların eşlik edip etmediği, aile öyküsü, fiziksel ajanlar veya egzersiz ile oluşup oluşmadığı, tetikleyici gıda veya ilaç varlığı, enfeksiyonlar veya stres ile ilgili olarak ortaya çıkma durumu, gece veya gündüz semptomların değişimi, atakların menstrüel siklus ile ilişkisi, seyahat öyküsü, önceki veya mevcut alerjiler, enfeksiyonlar, dahili/otoimmün hastalıklar, mide/bağırsak sorunları, hastanın mesleği, hobileri, daha önceki tedaviler ve tedavilere yanıt durumu detaylı olarak sorgulanmalıdır. Tanının ikinci aşaması hastanın dermatolojik ve sistemik muayenesidir. KÜ'de öncelikle ürtiker alt tipi belirlenmelidir. Türkiye 2016 yılı Ürtiker Kılavuzu'nda KSÜ'lü hastalarda ilk basamakta hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve/veya CRP; bunlara ek olarak 2021 İngiliz Ürtiker Rehberi'nde TSH ve tiroid antikor tahlilleri, 2021 EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Ürtiker Rehberi'nde total IgE ve IgG-anti-TPO tahlilleri yapılması önerilmektedir. KÜ hastalarında etiyoloji genellikle belirlenemediğinden, ayrıntılı tetkiklerden kaçınılmalıdır fakat uzun süreli ve dirençli KÜ'lilerde anamnez ve fizik muayene sonrası gerekli durumlarda, ilave uygun tanı testleri yapılmalıdır (Tablo 2.2). Bu hastaların tanı aşamasında detaylı

sorgulanmalarının ve tetkik edilmelerinin yedi ana sebebi: (1) ayırıcı tanıları dışlamak, (2-3) varsa altta yatan nedenleri ve potansiyel tetikleyicileri saptamak, (4) komorbiditeleri araştırmak, (5) hastalığın yol açtığı sosyal ve iş hayatlarındaki olumsuz etkilerini ortaya koymak, (6) hastalık prognozunu ve tedavi yanıtını tahmin etmek, (7) hastalık aktivitesini, tedavi etkinliğini ve semptom kontrolünü değerlendirmektir (5,93,111).

Tablo 2.2 Kronik ürtikerde tanısal testler (5)

	Rutin tanısal tetkik	**Öyküye dayalı ileri tanısal tetkikler**
Kronik ürtiker	Tam kan, ESH, CRP Şüpheli ilaçların kesilmesi	- Enfeksiyon hastalıkları (H. pilori vs.) - Tiroid hormon ve otoantikorları - Uyarılabilir ürtikerler için deri testleri - Üç hafta süre ile psödoallerjensiz diyet - Otolog serum deri testi - Lezyonel deri biyopsisi
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, H. pilori: Helikobakter pilori		

Düşük eozinofil ve bazofil sayısı, yüksek CRP ve anti-TPO IgG seviyesi, düşük total IgE seviyesi ve yüksek IgG-anti-TPO/total IgE oranı Tip II otoimmünite varlığına işaret etmektedir (93).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ürtikerin ayırıcı tanısında ürtika ve anjiyoödem ile seyreden diğer hastalıklar akla gelmelidir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 2.3' te özetlenmiştir (5).

Tablo 2.3. Ürtiker ayırıcı tanısı (5)

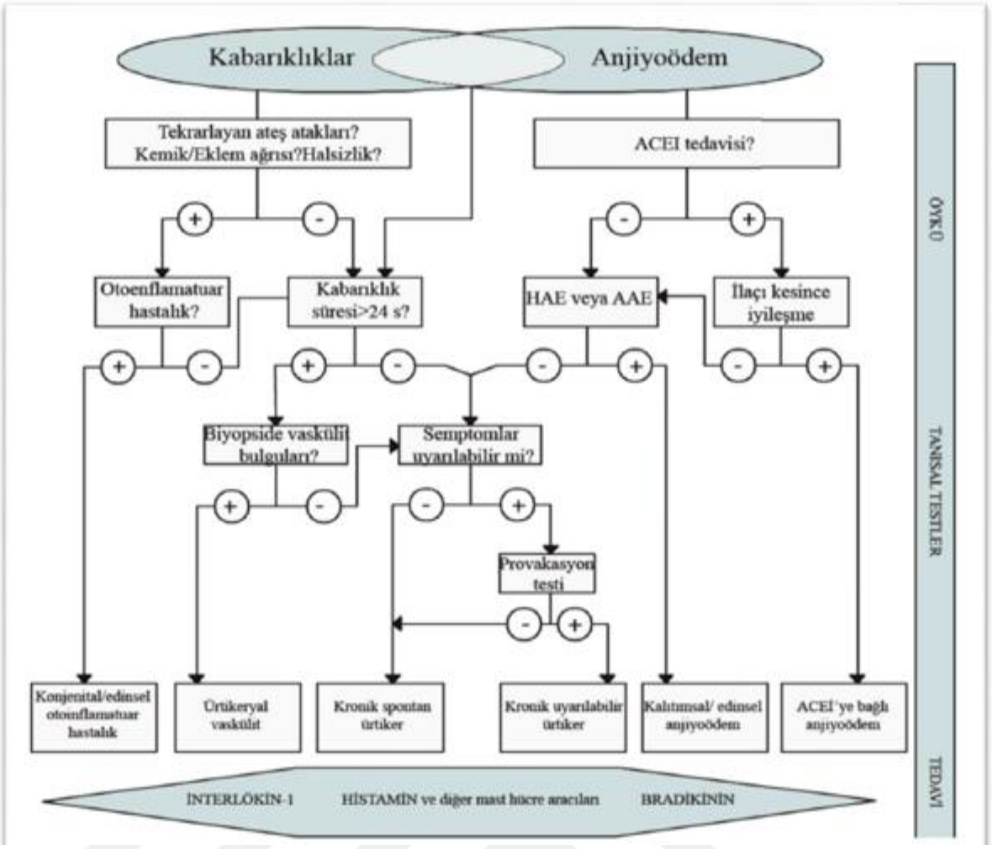
Dermatolojik hastalıklar
- Ürtikeryal vaskülit
- Herediter/kazanılmış anjiyoödem ve bradikinin aracılı diğer anjiyoödem tabloları
- Mastositozlar
- Hipereozinofilik sendrom
- Figüre eritemler
- Büllöz pemfigoid/Herpes gestasyones
- Eritema multiforme
- Anafilaksi
- Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus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

Ürtikeryal vaskülit (ÜV) ayırıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken hastalıklardandır. ÜV'nin ilk semptomu, kaşıntının yanında genellikle ağrı veya yanma hissinin görüldüğü ürtikeryal lezyonlardır. Ürtikerden farklı olarak, ÜV lezyonları genellikle sabit bir yerde 24 saatten fazla kalır ve iyileşme sürecinde yerlerinde purpura veya pigmentasyon bırakırlar. Deri lezyonlarına ek olarak, hastalarda fotosensitivite, lenf nodlarında büyüme, eklem ağrısı (%50), ateş, karın ağrısı (%20), nefes almada zorluk, akciğer ve böbrek sorunları gibi sistemik semptomlar da gelişebilir. Hastaların laboratuvar incelemesinde de ürtikerden farklı olarak sedimentasyon artışı, hipokomplementemi, dolanan immunkompleksler, ANA ve RF pozitifliği, kriyoglobulin pozitifliği saptanabilir. Ürtikeryal vaskülit tanısı kesin olarak biyopside vaskülit bulgularının gösterilmesi ile konulur (110,112).

Hastalarda nadir olarak sadece anjiyoödem tablosu görülür ve soliter anjiyoödem tabloları da ürtiker yelpazesi içerisinde değerlendirilmektedir. Özellikle orta ve ileri yaştaki izole anjiyoödem olgularında ACE inhibitörü kullanımı sorgulanmalıdır. Aspirin, NSAID, oral kontraseptifler, narkotikler, interferon alfa ve IL-2'nin de izole anjiyoödeme sebep olabileceği unutulmamalıdır. Tekrarlayan anjiyoödem atakları ile gelen genç hastalarda, aile öyküsü ve karın ağrısı, bulantı, kusma varsa herediter anjiyoödem akla gelmelidir. Bu hastalarda kesin tanı C1 esteraz inhibitor düzeyi ve fonksiyon tayini ile konulmakla birlikte tarama testi olarak C4 düzeyine bakılmalıdır. Bunların dışında lenfoproliferatif veya otoimmun hastalıklara eşlik edebilen edinsel anjiyoödem ve hiçbir neden bulunamayan idiyopatik anjiyoödem tabloları da mevcuttur (113).

Otoinflamatuar hastalıklar ürtikerin ayırıcı tanısında yer alan diğer önemli bir grubu oluşturmaktadır. Yirmi dört saate kadar süren ürtikeryal veya makülopapüler döküntüler, şikayetlerin 20 yaşından önce başlaması, ateş, eklem ağrısı, halsizlik gibi sistemik semptomların varlığı, histopatolojide nötrofil hakimiyeti ve sistemik amiloidoz ile ilişkili bulgular otoinflamatuar hastalıkları düşündürmelidir (5).

Güncel EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI ürtiker kılavuzunda kronik ürtiker ve/veya anjiödem tanısında kullanılması önerilen basamaklı tanı algoritması Şekil 2.1'de özetlenmiştir (93).



ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, HAE :Herediter anjiyoödem, AAE: Edinsel anjiyoödem

Şekil 2.1. Kronik ürtiker tanı algoritması (93)

2.1.10. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Klinik pratikte ürtiker şiddetini ve tedaviye yanıtı ölçmek için, güncel EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI ürtiker kılavuzu tarafından ürtiker aktivite skorlamasının (ÜAS) kullanımı önerilmiştir. ÜAS7 skoru; hastanın 24 saat içinde oluşan kabarıklık sayısı ve kaşıntı şiddetinin puanlandırılması ve yedi günlük toplamının hesaplanması temeline dayanmaktadır. Günlük aktivite skoru hesaplanırken hasta kabarıklık ve kaşıntılarını 0 (hiç yok) ile 3 (şiddetli) aralığında puanlandırır, toplam puan 0-6 arasındadır. ÜAS7'nin maksimum skoru ise 42'dir (Tablo 2.4) (93).

Hastaların ÜAS7 skorunun $\leq$6 olması iyi kontrollü, 7-15 arası olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak sınıflandırılır (114).

Tablo 2.4. Ürtiker Aktivite Skoru

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

ÜAS'nin dezavantajı anjiyoödem ve uyarılabilir ürtikeri değerlendirememesidir. ÜAS'ye ek olarak klinik uygulamalar ve araştırmalarda hastalık aktivitesini belirlemek, KÜ'nün hastalar üzerindeki etkilerini daha iyi tanımlamak ve tedavi kararlarını yönlendirmek için kullanılan anjiyoödem aktivite skoru (AAS), KÜ yaşam kalitesi anketi (KÜYKA), anjiyoödem yaşam kalitesi anketi ve ürtiker kontrol testi (ÜKT) gibi diğer skorlama sistemleri de mevcuttur (5).

2.1.11. Tedavi

Ürtiker ve anjiyoödem tedavisi tetikleyici nedenlerin belirlenip ortadan kaldırılması ve ilaçlarla semptomların giderilmesi olmak üzere iki temel yaklaşımdan oluşur. Ürtikeri tetikleyebilecek ya da alevlendirebilecek durumlardan kaçınma tüm ürtiker hastalarına önerilmelidir. Dikkat edilmesi gereken durumlar stresten, yoğun egzersiz ve yorgunluktan, yüksek ısılı ortamlardan, alkol, ACE inhibitörleri, aspirin, diğer NSAİİ, kodein ve morfin gibi narkotik ilaçlardan kaçınma ve uykunun yeterli alınmasıdır. Uyarılabilir ürtiker için semptomları indükleyen uyaranlardan kaçınmak önemlidir, ancak bazı alt tiplerde (solar ürtiker, sıcak temas ürtikeri, soğuk temas ürtikeri, kolinerjik ürtiker ve tip I gıda alerjisinin neden olduğu ürtiker) hafif uyaranlara tekrarlayan maruziyet hastaların sensitivitesini azaltır (tolerans gelişimi). Mevcut kılavuzlar tarafından önerilen farmasötik tedavi algoritması bradikinin aracılı

anjiyoödem hariç, kronik ürtiker için benzerdir. Farklı olarak İngiliz Dermatologlar Derneği 2021 rehberinde mentol içeren nemlendiriciler gibi topikal antipruritik ajan kullanımı genel öneriler arasında yer almıştır. Mast hücre aracılı ürtiker vakalarının çoğunda, özellikle spontan ürtikerde, neden belirlenmeden semptomlar kontrol edilebilir. Antihistaminikler, kortikosteroidler ve adrenalin bradikinin aracılı anjiyoödem tedavisinde etkisizdir (5,19,111).

2.1.11.1. Antihistaminikler

Antihistaminikler 1950'lerden beri ürtiker tedavisinde kullanılmaktadır. Birçok farklı reseptör üzerinden etki gösteren histamin, ürtiker patogenezinde endoteldeki H1 reseptörleri aracılığı ile ödem, duyusal sinirlerdeki H1 reseptörleri aracılığı ile de kızarıklık ve kaşıntıya sebep olmaktadır. Bu nedenle H1 reseptör blokerleri tedavide ilk basamakta yer alır (5).

H1-antihistaminikler birinci kuşak ve ikinci kuşak olmak üzere iki gruba ayrılır. Birinci kuşak H1-antihistaminikler belirgin antikolinerjik ve merkezi sinir sistemi üzerinde sedatif etkilere sahiptirler. Ayrıca analjezikler, hipnotikler, sedatifler gibi ilaçlar ve alkol ile etkileşim gösterebilir, uyku ve öğrenme performansı üzerinde olumsuz etki yapabilirler. Birinci kuşak antihistaminikler ürtiker tedavisinde artık önerilmemektedir. Difenhidramin, hidroksizin, klorfeniramin, feniramin maleat ve doksepin birinci kuşak antihistaminiklere örnektir. Bu gruptaki ilaçların antipruritik etkisi 4-6 saat sürmektedir (93,111,115).

İkinci kuşak H1-antihistaminiklerin, H1 reseptörlerine yüksek spesifite göstermeleri ve düşük lipofilik özellikleri nedeniyle antikolinerjik, sedatif etkileri daha az oranda görülmektedir ve ilaç etkileşimleri nadirdir. Setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, akrivastin, rupatadin, ebastin, bilastin, feksofenadin bu grupta yer almaktadır. Feksofenadin sedasyon yapma ihtimali en düşük, setirizin ve levosetirizin ise en yüksek olan ikinci kuşak antihistaminiklerdir (115–118). İkinci kuşak antihistaminikler, iyi güvenlik profilleri nedeniyle ürtiker için birinci basamak semptomatik tedavi olarak düşünülmelidir. Bununla birlikte, ürtikerde ikinci kuşak H1-antihistaminiklerin etkinliğini ve güvenliğini karşılaştıran güncel, iyi tasarlanmış klinik araştırmalar az olup, KÜ tedavisinde en etkili antihistaminiği önermek için yeterli veri henüz yoktur. Ayrıca antihistaminik tedavi yanıtı ve oluşan yan etkiler

hastadan hastaya değişebilmektedir. Bu grup ilaçların etki süresi birinci kuşak antihistaminiklerden daha uzun olup 24 saat devam etmektedir. Histamin blokajının yanında, ürtiker patogenezinde yer alan diğer inflamatuar sitokinlerin sentezini de azaltarak antiinflamatuar etki gösterirler. Çocuklarda da etkinlik ve iyi güvenlik profili sebebiyle 2. kuşak H1-antihistaminiklerin kullanımı önerilir. Klorfeniramin, loratadin, setirizin ve levosetirizinin gebelik kategorisi B olup, emzirenlerde loratadin ve setirizin tercih edilebilmektedir (5,93).

Akut ürtiker tedavisinde 3-4 hafta süreyle düzenli olarak ikinci kuşak antihistaminikler kullanılmalıdır. Acil şartlarında hızlı etki istendiğinde birinci kuşak antihistaminikler paranteral olarak kullanılabilmekte olup ülkemizde bu amaçla en sık feniramin maleat tercih edilmektedir. Ürtiker şiddetine göre yetişkinde günde 1 veya 2 kez 0,5-1 ampul yavaş intravenöz veya intramüsküler uygulanır. Uygulama sonrasında etki süresi 4-8 saattir. Şiddetli semptomları olan ve tedaviye dirençli hastalarda sistemik steroidler (0,5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğerinde) akut alevlenme dönemlerinde maksimum 10 gün olacak şekilde kullanılabilir (119).

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Rehberi, 2021 EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Ürtiker Rehberi, İngiliz 2021 Ürtiker Rehberi ve Amerika 2014 Ürtiker Rehberi kronik ürtiker tedavisinde ilk basamakta ikinci kuşak antihistaminiklerin standart tedavi dozu ile başlanmasını ve düzenli olarak kullanılmasını önermektedir (5,93,111,120).

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016: İkinci kuşak antihistaminiklerin standart tedavi dozu ile 1-2 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa dozun dört katına kadar arttırılması önerilmektedir. 1-2 hafta sonra semptomlar yine kontrol edilemiyorsa seçili olgularda lökotrien reseptör antagonistleri eklenebilir. Hala kontrol edilemezse son kullanılan dozda farklı bir ikinci kuşak H1-antihistaminik tedavisine geçilmesi önerilmektedir. 1-2 hafta sonra yüksek doz H1-antihistaminik kullanımına rağmen semptomlar devam ediyorsa tedaviye omalizumab eklenmesi önerilir (5).

EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 Rehberi: İkinci kuşak H1-antihistaminiklerin rutin dozda alınması ile 2-4 hafta sonra semptomlar kontrol edilemez veya daha öncesinde semptomlar tolere edilemeyecek kadar şiddetlenirse dozun dört katına kadar arttırılması önerilmektedir. Yüksek dozda H1-antihistaminik tedavisine rağmen semptomlar 2-4 hafta içinde yine gerilemediyse üçüncü basamakta omalizumabın eklenmesi önerilir (93).

Bilastin, setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin ve rupatadin dozlarının dört katına kadar yüksek dozlarda kullanımının etkinliği arttırdığı ve güvenliliği yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir (93).

İngiliz 2021 Kronik Ürtiker Rehberi: KSÜ'de ikinci kuşak H1-antihistaminiklerin (mizolastin hariç) standart tedavi dozu ile 2-4 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa dozun dört katına kadar arttırılması, bu dozda yine 2-4 hafta sonra yanıt alınamazsa farklı bir ikinci kuşak H1-antihistaminiğe geçilmesi önerilmektedir. İki farklı ikinci kuşak H1-antihistaminiğin aynı anda kullanımı önerilmez. İkinci kuşak antihistaminikler ile kontrol sağlanamaz ise tedaviye montelukast eklenebilir. Bahsedilen tedavilere yanıtsızlık durumunda total IgE seviyesinin ölçülmesi ve mümkünse bazofil histamin salınım testinin yapılması; tedavinin ikinci basamağı olarak bu testlerin sonuçlarına göre omalizumab veya siklosporin arasında seçim yapılması önerilir. Artmış total IgE düzeyinin omalizumab tedavisine, normal total IgE düzeyinin siklosporine yüksek yanıt olasılığının göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Pozitif bazofil histamin salınım testinin ise, siklosporine daha yüksek ve omalizumaba daha yavaş veya gecikmiş yanıt olasılığını; negatif bazofil histamin salınım testinin, omalizumaba daha yüksek yanıt olasılığını gösterebileceği belirtilmiştir. KUÜ'de ikinci kuşak H1-antihistaminik doz artımına ve farklı bir ikinci kuşak H1-antihistaminik tedavisine geçilmesine yanıt yoksa ikinci basamak tedavide omalizumab önerilir (111).

Amerika 2014 Ürtiker Rehberi: İkinci kuşak antihistaminiklerin standart tedavi dozu ile cevap yoksa ikinci basamak olarak, ikinci kuşak H1-antihistaminik doz artışı, başka bir ikinci kuşak H1-antihistaminik eklenmesi, LTRA (lökotrien reseptör antagonisti) eklenmesi, H2 reseptör antagonisti eklenmesi, gece birinci kuşak H1-antihistaminil eklenmesi seçeneklerinden biri veya birkaçı önerilmektedir. Bu tedavilere yanıt yoksa üçüncü basamakta doksepin veya hidroksizin gibi potent

antihistaminik dozunun artırılması önerilir. Dördüncü basamakta ise omalizumab veya siklosporinden birinin ya da diğer antiinflamatuar ajanların, immünsüpresanların veya biyolojiklerin tedaviye eklenmesi önerilmektedir (120).

2.1.11.2. Omalizumab

Mast hücresi ve bazofillerin yüzeyinde yer alan IgE reseptörleri, ürtiker patogenezinde önemli rol almaktadır. Mast hücreleri ve bazofillerde bulunan yüksek afiniteli FcεRI, düşük afiniteli FcεRII ve CD23 reseptörlerine bağlanan IgE, bu hücrelerin degranülasyonuna ve inflamatuar mediatörlerin salınımına neden olur**.** Omalizumab, insan IgE'sinin Fc kısmına selektif olarak bağlanan, rekombinant DNA orijinli, IgG1 yapısında humanize monoklonal antikorudur. Omalizumab, serbest IgE'ye yüksek afinite ile bağlanır ve böylece alerjene özgü IgE'nin bazofil ve mast hücresi üzerindeki FcεRI'ye bağlanmasını önler. Serbest IgE seviyelerindeki azalma, mast hücreleri, bazofiller ve antijen sunan hücreler üzerindeki FceRI reseptörlerinin sayısının azalmasına neden olur. Bu hücrelerin uyarılabilirlik eşik seviyelerini arttırır, degranülasyonunu ve mediatör salınımını azaltır. Omalizumab hücre yüzeyindeki IgE'ye bağlanmaz, bu nedenle mast hücrelerini veya bazofilleri doğrudan aktive etmez (121,122). Omalizumab ayrıca intrensek anormal IgE aktivitesini azaltır, eozinofil apopitozunu indükler, IgE'ye ve FcεRI'e karşı otoantikor gelişimini azaltır ve B lenfositlerdeki FcεRII reseptörünü down regüle edip, IgE salan plazma hücre sayısını azaltır. Son çalışmalar, omalizumabın sadece anti-IgE olarak değil, aynı zamanda inflamasyon ve koagulasyon üzerindeki inhibe edici özellikleriyle de etkili olduğunu göstermiştir (11).

Omalizumab KSÜ tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenektir. Omalizumabın kolinerjik ürtiker, soğuk ürtikeri, solar ürtiker, sıcak ürtikeri, semptomatik dermografizm ve ayrıca gecikmiş basınç ürtikeri dahil olmak üzere KUÜ'de de etkili olduğu bildirilmiştir (93). Hastaların %80'inden fazlasında etkilidir (123). Omalizumabın önerilen dozu; subkutan olarak dört haftada bir 300 mg'dır. Dozlama, total serum IgE'sinden bağımsızdır. En sık görülen yan etkiler nazofarenjit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve öksürüktür (124). Baş ağrısı, karın ağrısı, diyare ve enjeksiyon yerinde ödem, eritem, ağrı ve kaşıntı vakaların %3 kadarında gelişebilmektedir. İlk üç uygulamada enjeksiyon sonrası iki saat, daha sonraki

uygulamalarda 30 dakika izlem önerilir. Tedavi öncesi ve sırasında laboratuvar tetkik takibine gerek yoktur (5).

Yanıt alınan olgularda hastalık geçene kadar tedaviye devam edilmelidir. Literatürdeki önemli klinik çalışmalarda hastalar altı aya kadar tedavi edilmiştir. Bu nedenle, çeşitli ülkelerdeki sağlık sistemleri, bu altı aylık sürenin ardından tedavinin durdurulmasını ve nüks olması durumunda yeniden başlanmasını önermektedir . Omalizumab altı aylık kullanımlar sonrasında nüks gelişmesi halinde tekrar etkinlik kaybı olmadan kullanılabilir. Öte yandan, bazı diğer ülkelerde öneriler düzenli aralıklarla spontan remisyonun değerlendirilmesi için dozların azaltılması ve/veya doz aralıklarının artırılması yönündedir (125). Omalizumab 300 mg altı ay süreyle verildikten sonra yanıt alınamazsa doz 450 mg ya da 600 mg'ye çıkılır. Üç ay süreyle 600 mg verilmesine rağmen yanıt yoksa olgular omalizumaba dirençli kabul edilir (126).

Omalizumab 12 yaşından küçük çocuklarda KSÜ için onaylı değildir. Fakat 2-11 yaş arası omalizumab kullanan 16 kronik ürtikerli çocuk hastanın incelendiği bir araştırmada, herhangi bir advers olay bildirilmemiştir (127). FDA gebelik kategorisini B olarak belirtmektedir (5).

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016: Omalizumab eklendikten 24 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa omalizumab dozu arttırılabilir, siklosporin tedavisine geçiş yapılabilir veya siklosporin omalizumab tedavisine eklenebilir (5).

EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 Rehberi: İkinci kuşak H1-antihistaminikler ve omalizumab kombinasyon tedavisi ile altı ayda yeterli yanıt alınamadıysa veya daha öncesinde semptomlar tolere edilemeyecek kadar şiddetlenirse omalizumab tedavisinin siklosporin tedavisi ile değiştirilmesi önerilmektedir (93).

Amerika 2014 Ürtiker Rehberi: Omalizumab, siklosporin, diğer antiinflamatuar ajanlar, immünsüpresanlar veya biyolojikler tedavide dördüncü basamak olarak önerilmektedir (120).

2.1.11.3. Siklosporin

Siklosporinin ana etkisi, kalsinörin inhibisyonu yaparak T hücrelerinin aktivitesini baskılamaktır. T hücrelerinde kalsinörin inhibisyonu IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 gibi interlökinlerin ve ayrıca TNF-α ile IFN-γ gibi sitokinlerin üretimini baskılar. Siklosporin mast hücresi ile bazofillerin degranülasyonunu azaltıp histamin, lökotrien, prostaglandin salınımını ve FcεRI ile IgE'ye karşı oluşan IgG otoantikorları azaltarak ürtikerde antiinflamatuar etki göstermektedir (128,129).

Yetişkinlerde ortalama doz 200 mg/gündür (3-3,5 mg/kg/gün). Birkaç ay içinde ayda bir 50 mg azaltılarak 100 mg/gün dozuna düşülür, devamında ayda 25 mg azaltılır. Kullanım süresi 3-6 aydır. Ancak bazı olgularda tedavi kesildikten sonra relapslar görülebilir. Bu hastalara 1,5-2 mg/kg/gün dozlarında iki yıla kadar idame tedavisi verilebilir. Kullanım süresi uzadıkça yan etki görülme riski artmaktadır. Hepatik ve renal toksisite, hipertansiyon, hirsutismus ve geri dönüşsüz jinjival hiperplazi siklosporinin yan etkileri arasındadır. Tedavi öncesi ve her 4-6 haftada bir böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki ve kan basıncı kontrolü önerilir. Pediatrik yaş grubunda kullanımı sınırlı olup, FDA gebelik kategorisini C olarak belirtmektedir (5).

2.1.11.4. Diğer tedaviler

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016: Yüksek doz omalizumab veya siklosporin tedavisiyle de 12 hafta sonra semptomlar kontrol altına alınamıyorsa diğer tedavi ajanları (dapson, sulfasalazin, hidroksiklorokin, kolşisin, metotreksat, azatioprin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, takrolimus, mizoribin, intravenöz immunglobulin, varfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fototerapi, anti-TNF-α) denenebilir (5).

EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAACI 2021 Rehberi: Siklosporin ile de tedavi yanıtı alınamazsa kullanılabilecek alternatif tedavi seçenekleri yer almaktadır. İkinci kuşak H1-antihistaminiklerin LTRA ile kombinasyonu, dapson, sulfasalazin, metotreksat, interferon, plazmaferez, fototerapi, doksepin, intravenöz immünoglobulin, mikofenolat mofetil, takrolimus, psödoalerjenik diyet, D vitamini, danazol, varfarin, traneksamik asit, siklofosfamid, rituximab, anakinra, anti-TNF-alfa,

kamostat mesilat, kolşisin, miltefosin, otolog kan/serum, hidroksiklorokin ve mirtazapin rehberde adı geçen diğer tedavi seçenekleridir. Bahsedilen alternatif tedavi yöntemlerinin değerlendirilebileceği, fakat bunların kanıt düzeyi düşük klinik çalışmalara dayandığı belirtilmiştir. H2 antagonisti olarak ranitidinin artık çoğu ülkede bulunmaması sebebiyle, famotidin ve nizatidinin alternatif olabileceği fakat ürtiker tedavisi için kullanımı konusunda kanıt düzeylerinin değişken olduğundan bahsedilmiştir. H2 antagonistlerinin H1 antagonistleriyle kombine kullanımı ile ilgili olumlu veya olumsuz öneride bulunulamamıştır (93).

İngiliz 2021 Kronik Ürtiker Rehberi: KSÜ'de ikinci kuşak antihistaminiklere eklenen omalizumab veya siklosporine yanıt alınamazsa; birinci kuşak H1-antihistaminik, H2-antihistaminik, azatioprin, dapson, doksepin, hidroksiklorokin, intravenöz immunglobulin, metotreksat, mikofenolat mofetil, dar-band UVB, sulfasalazin, oral takrolimus veya sadece anjiyoödemin baskın olduğu durumlarda traneksamik asit seçenekleri denenebilir. H2-antihistaminik kullanılacaksa, simetidinin daha yüksek yan etki riski ve sitokrom p450 etkileşimi sebebiyle famotidin daha önceliklidir. Ranitidin kanserojen etkisi sebebiyle piyasadan geri çekildiği için artık önerilmemektedir. KUÜ'de omalizumaba yanıtsızlık durumunda alt tiplere göre tedavi ajanı seçilir. Üçüncü basamak tedavide kolinerjik ürtikerde antikolinerjikler, beta blokörler,danazol veya fototerapi; soğuk ürtikerinde siklosporin; gecikmiş basınç ürtikerinde dapson veya sulfasalazin; solar ürtikerde UV profilaktik fototerapi ve semptomatik dermografizmde dar-band UVB veya psoralen-UVA önerilmektedir (111).

Amerika 2014 Ürtiker Rehberi: Tedavinin dördüncü basamağında omalizumab ve siklosporinden biri veya diğer antiinflamatuar ajanlar (dapson, sulfasalazin, hidroksiklorokin, kolşisin), siklofosfamid, teofilin, zayıflatılmış androjenler, antikoagülanlar, NSAİİ, beta agonist ilaçlar, altın, kromolin, nifedipin ve plazmaferez gibi seçenekler önerilmektedir (120).

2.2. NLO, TLO, LMO, NMO, OTH, RDW, CRP ve Total IgE

Kronik ürtikerde hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için ÜAS, AAS, KÜYKA, anjiyoödem yaşam kalitesi anketi ve ÜKT gibi skorlama sistemleri mevcuttur (5). Bu sistemlere ek olarak, inflamasyonun şiddetini ve tedaviye yanıtı objektif olarak ölçebilecek laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaktadır (130,131). Sistemik inflamasyonda nötrofiller, lenfositler, makrofajlar, trombositler gibi hücreler ve inflamatuar mediatörler rol oynamaktadır (132). Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), lenfosit-monosit oranı (LMO), nötrofil-monosit oranı (NMO), ortalama trombosit hacmi (OTH) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) son yıllarda romatoid artrit, ailesel Akdeniz ateşi, psoriazis ve onkolojik hastalıklar gibi birçok hastalıkta inflamatuar belirteç olarak kullanılmaktadır. NLO, TLO, NMO, LMO, OTH ve RDW gibi inflamatuar parametreler ucuz bir yöntem olan tam kan sayımından kolayca elde edilebilir (11,13,133). Eritrosit sedimantasyon hızı, prokalsitonin, C-reaktif protein, ferritin, fibrinojen gibi pozitif akut faz reaktanlarının inflamasyon sırasında konsantrasyonları artar (134).

Bu parametreler kronik spontan ürtiker hastalık aktivasyon göstergesi olarak ve tedaviye yanıt monitarizasyonunda kolay ulaşılır, objektif ve ucuz laboratuvar testleri olarak kullanılabilir.

2.2.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO)

Sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabilen inflamatuar bir biyobelirteç olan NLO mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır (135). Nötrofiller doğal immün sistemin, lenfositler ise adaptif immün sistemin parçası olup, bu oran immün sistemin iki bölümününü de temsil etmektedir (136). Sistemik inflamasyon varlığında IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α gibi inflamatuar sitokinler, nötrofil kemotaksisi ve nötrofiliye; fizyolojik stres ise endojen kortizol seviyesi artışına bağlı olarak nötrofili ve lenfopeniye sebep olmaktadır (137). Literatürde kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, diabetes mellitus, renal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve koronavirüs hastalığı (COVID-19) gibi birçok hastalıkta NLO üzerine yapılmış ve hastalık şiddetiyle orantılı bulunmuş çalışmalar mevcuttur (138–144). Artmış nötrofil

veya azalmış lenfosit sayısını yansıtan daha yüksek oran, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (145–147). Psöriazis vulgaris, Behçet hastalığı, vitiligo ve mikozis fungoides gibi dermatolojik hastalıklarda da NLO düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (148–151). Saraç ve ark.'nın akut ve kronik ürtikerli hastalarda yaptığı bir çalışmada NLO ve nötrofil sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (14). Omalizumab tedavisi alan KSÜ hastalarının tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeleri, NLO düzeylerinin azaldığını göstermiştir (152).

2.2.2. Trombosit-Lenfosit Oranı (TLO)

Trombositler hemostazın yanında inflamasyon ve immün yanıt oluşumunda da önemli bir role sahiptir. Lökosit ve endotelyal hücrelerin farklı uyaranlara karşı yanıtlarını modifiye eden çok sayıda inflamatuar mediatör salgılarlar. Ek olarak, lökositlerle agregatlar oluşturarak lökositler ile endotel arasında köprüler oluştururlar. Monositler, nötrofiller, lenfositler ve endotel ile etkileşimleri sebebiyle, trombositler inflamasyonun ve hem doğal hem de adaptif immün sistemin önemli koordinatörleridir (153). TLO, mutlak trombosit sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Kronik inflamasyonda megakaryositik seriler prolifere olurken, lenfosit sayıları artmış apoptoz nedeniyle azalma eğilimindedir. Sonuç olarak, TLO ciddi kronik inflamatuar hastalıklarda etkilenen bir parametredir. Kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler gibi birçok hastalık türü için prediktif ve prognostik önem taşımaktadır (154). Ertaş ve ark.'nın çalışmasında, TLO değerinin KSÜ hastalarında kontrol grubundan farklılık göstermediğini ve omalizumab tedavisinden sonra da bu oranın önemli ölçüde değişmediği bulunmuştur (152). Acer ve ark.'nın çalışmasında ise KSÜ hastalarında omalizumab tedavisinden sonra TLO düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (13).

2.2.3. Nötrofil-Monosit Oranı (NMO)

Toplam nötrofil sayısının toplam monosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. NMO, akut akciğer bakteriyel enfeksiyonu, sepsis ve gastroözofageal, kolorektal, pankreas, prostat ve meme karsinomu dahil olmak üzere birçok malignitede kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiş bir belirteçtir (155). Önder ve

ark.'nın çalışmasında, 12 haftalık (3 doz) omalizumab tedavisinden sonra NMO değerlerinde bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir (11).

2.2.4. Lenfosit-Monosit Oranı (LMO)

Toplam lenfosit sayısının toplam monosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, düşük LMO seviyesi, meme kanseri veya pankreas adenokarsinomu gibi solid kanserlerde ve bazı hematolojik malignitelerde düşük sağkalım ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (156). Dermatolojide psöriazis, rozasea, demodeks, vitiligo ve KSÜ hastalarında monosit-lenfosit oranı üzerine araştırmalar yapılmıştır (157–160). Önder ve ark.'nın çalışmasında, 12 haftalık (3 doz) omalizumab tedavisinden sonra LMO değerlerinde bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmemiştir (11). Tamer'in çalışmasında da 12 haftalık omalizumab tedavisinden sonra monosit-lenfosit oranındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (160).

2.2.5. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktif oldukları için trombosit reaktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilir (161). OTH; kardiyovasküler hastalık, romatoid artrit ve Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda araştırılmıştır. Deri hastalıkları arasında psöriazis, atopik dermatit ve sistemik lupus eritematozus OTH değeri ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalıklarda OTH'nin arttığı ve psöriazis ve sistemik lupus eritematozusda hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak KÜ'lü hastalarda OTH'nin rolü tartışmalıdır (162).

2.2.6. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

Dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğünün değişkenliğini yansıtan eritrosit anizositoz derecesinin ölçülmesi için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar parametresidir. Aneminin yanı sıra, romatoid artrit ve inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi inflamatuar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, enfeksiyonlar, karaciğer ve böbrek hastalıklarında RDW'nin arttığı bildirilmiştir (163). Literatürde psöriazis, pitriazis rosea, kutanöz vaskülitler, Behçet hastalığı ve sistemik skleroz hastalarında RDW üzerine yapılmış araştırmalar mevcuttur (163–

167). Coşansu'nun çalışmasında KSÜ grubunda RDW kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (133). Acer ve ark.'nın çalışmasında ise KSÜ hastalarında omalizumab tedavisinden sonra RDW değerlerinde bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmemiştir (13).

2.2.7. C-Reaktif Protein (CRP)

İnflamatuar reaksiyonlar sırasında artan inflamatuar sitokin seviyelerine, özellikle IL-6'ya yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteinidir. Enfeksiyonlar, kanser, otoimmün, kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda yükseldiği bilinmektedir (168,169). Güncel kılavuzlarda KSÜ'lü hastalarda ilk basamakta yapılması önerilen tetkikler arasında CRP bulunmaktadır (5,93,111). Ayrıca, CRP'nin, KSÜ aktivitesi/şiddeti ve KSÜ hastalarının tedaviye yanıtı ile ilişkili bir belirteç olduğu bildirilmiştir (170,171). Kolkhir ve ark. 1253 hasta ile yaptıkları çok merkezli çalışmada; CRP'nin ürtiker aktivitesi, ESH, tam kan sayımı, C3, C4, IL-6, D-dimer, fibrinogen gibi inflamatuar ve koagülasyon belirteçleriyle ve yüksek CRP seviyelerinin OSDT pozitifliği ve arteriyel hipertansiyon ile ilişkisini göstermişlerdir. Ayrıca CRP seviyelerini antihistaminik tedavisine yanıt vermeyenlerde, yanıt verenlere göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır (168). Baysak ve ark.'nın çalışmasında; omalizumab tedavisinin 12. haftasında, CRP düzeyindeki düşüşün, ÜAS'deki düşüş ile pozitif ve güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (172).

2.2.8. Total IgE

İmmünglobulin (Ig) E, özellikle alerjik hastalıklar ve paraziter enfeksiyonlarda konak savunmasında önemli rol oynayan bir immünglobulindir. Periferik kanda beş immünglobulin alt grubu arasında en az miktarda bulunanıdır. Reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanması sayesinde diğer Ig alt gruplarına göre çok hızlı ve tüm sistemleri etkileyebilecek biyolojik reaksiyonlara neden olabilir. Allerjik hastalıklar başta olmak üzere doku invazyonu yapan parazit infestasyonları, bazı primer immün yetmezlikler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları, otoimmün, neoplazik ve kutanöz hastalıklar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları da serum total IgE düzeyini yükseltebilmektedir (173). 141

çalışmanın dahil edildiği bir derlemede, KSÜ hastalarının %50'ye yakınında yüksek total IgE serum seviyeleri saptanmış olup, bazı hastalarda normal veya çok düşük total IgE seviyeleri de görülmüştür.Yüksek total IgE; artmış hastalık aktivitesi, daha uzun hastalık süresi, omalizumab tedavisine daha yüksek yanıt verme oranı, omalizumab tedavisi kesildikten sonra hızlı nüks riski ve siklosporin tedavisine düşük yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Aksine düşük total IgE'li kronik ürtiker hastaları; omalizumab ile tedaviye zayıf yanıtlı ve siklosporin tedavisinden fayda görme oranı daha yüksek olarak bildirilmiştir (174). Klinik çalışmalarda omalizumab tedavisi sonrası, alerjik astımlı hastalarda görülene benzer şekilde; serum serbest IgE'de doza bağlı azalma, total IgE seviyesinde ise artış izlenmiştir. Serum total IgE düzeylerindeki (serbest ve bağlı) artış, oluşan omalizumab:IgE kompleksinin serbest IgE ile karşılaştırıldığında daha yavaş eliminasyon hızına sahip olmasına bağlı olarak görülmektedir (175,176).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde Şubat 2019–Eylül 2021 tarihleri arasında takip edilmiş olan tüm KSÜ hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Dosyaları incelenip verilerine ulaşılan, KSÜ tanısı dışında herhangi bir dermatolojik ek tanı almamış ve omalizumabı ilk kez kliniğimizde almış olan, 18-80 yaş aralığındaki, tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında tam kan sayımı parametreleri, CRP ve ÜAS7 değerleri kayıtlı olan çalışma kriterlerine uygun 101 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların kayıtlarda 75'inin tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında bakılan total IgE değerleri mevcut olup, 26'sının total IgE değerleri bulunmamaktadır.

Araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri:

- 18 yaşından küçükler
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Hepatik hastalığı olan hastalar
- Malign hastalığı olanlar
- Hematolojik hastalığı olanlar
- İmmünsüpresan tedavi altındaki hastalar
- Trombosit fonksiyonlarını bozan ilaç kullanımı olan hastalar
- Diyabet, hiperlipidemi veya koroner kalp hastalığı olanlar
- Ürtiker için antihistaminik ve omalizumab harici tedavi alanlar
- Omalizumab doz ve aralığı, 28 günde bir 300 mg dışında olan hastalar

Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet), hastalık ve tedaviyle ilgili bilgileri (hastalık süresi, anjiyoödem varlığı, ek sistemik hastalık varlığı, ÜAS7, ürtiker için daha önce aldığı tedaviler) ile laboratuvar sonuçlarına hastane otomasyon sistemi kullanılarak ulaşıldı. Tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayındaki lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, monosit, OTH, RDW, NLO, TLO, LMO, NMO, CRP, total IgE ve ÜAS7 değerleri incelendi. Tüm kanlar Ankara Şehir Hastanesi biyokimya laboratuvarında değerlendirilmişti. Hastalık şiddeti ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında kaydedilmiş olan ÜAS7

değerleri kullanıldı. 0-42 değerleri arasında değişen ÜAS7 literatüre uygun şekilde; ÜAS7≤6 olanlar iyi kontrollü, 7-15 arası hafif şiddetli, 16-27 arası orta şiddetli ve 28-42 arası ise şiddetli ürtiker olarak sınıflandırıldı. Üçüncü ayda ÜAS7=0 olan hastalar omalizumab tedavisine tam yanıtlı, ÜAS7'de azalma olmayanlar veya artış olanlar tedaviye yanıtsız, üçüncü ayda ÜAS7 başlangıçtakinden düşük olanlar ama tam remisyon göstermeyenler ise kısmi yanıtlı kabul edildi. NLO değeri nötrofil sayısının lenfosit sayısına, TLO değeri trombosit sayısının lenfosit sayısına, LMO değeri lenfosit sayısının monosit sayısına ve NMO değeri nötrofil sayısının monosit sayısına bölünmesiyle elde edildi. Toplanan veriler istatiksel olarak karşılaştırıldı.

3.1. Etik Kurul

Çalışmamız için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10 Haziran 2020 tarihli ve 47 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

3.2. İstatiksel Değerlendirme

Veriler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma ve medyan (min-maks), kategorik değişkenler için frekanslar (yüzdelikler) olarak özetlenmiştir. Verilerin normallik dağılımı Shapiro Wilks testi ile incelenmiş ve normallik dağılımı özelliklerine bağlı olarak ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırmaları için varyans analizi (One Way ANOVA) veya Kruskal Wallis H testi, bağımlı iki grup karşılaştırmaları için bağımlı gruplar t testi (Paired t Test) ya da Wilcoxon testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki ise Pearson ya da Spearman korelasyon katsayıları ile test edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS for Windows Version 23.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya KSÜ tanısı almış ve omalizumab tedavisi başlanmış 101 hasta dahil edildi. Hastaların %73.3 (n=74)'ü kadın, %26.7 (n=27)'si erkekti. Yaş ortalaması 41.6±13,1 (median:40, min-maks:19-75) yıldı. Hastalık süresi ortalaması ise 35.5±35.6 (median:20, min-maks:3-156) aydı. Hastaların %52.5 (n=53)'inin anjiyoödemi vardı. Tablo 4.1'de hastaların tanımlayıcı özellikleri görülmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

		N	%	Ort±SS	Ortanca	Min-Maks
Cinsiyet	Kadın	74	73.3			
	Erkek	27	26.7			
Yaş				41.6±13.1	40	19-75
Anjiyoödem	Var	53	52.5			
	Yok	48	47.5			
Hastalık süresi (ay)				35.5±35.6	20	3-156
ÜAS7 (0.ay)				34.9±6.6	36	7-42
ÜAS7 (3.ay)				7.6	4	0-38

Tedavi öncesinde yedi günlük ürtiker aktivite skoruna göre hastaların %89.1 (n=90)'i şiddetli ürtiker, %8.9 (n=9)'u orta şiddetli ürtiker ve %2 (n=2)'si hafif şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi. Tedavi sonrasında, ÜAS7'ye göre hastaların %18.8 (n=19)'i tam yanıtlı, %61.4 (n=62)'ü iyi kontrollü, %24.8 (n=25)'i hafif şiddetli ürtiker, %7.9 (n=8)'u orta şiddetli ürtiker, %5.9 (n=6)'u şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ÜAS7 sonuçları

ÜAS7	Tedavi öncesi (0.ay) n (%)	Tedavi sonrası (3.ay) n (%)
≤6 (İyi kontrollü)	-	62 (%61.4)
7-15 (Hafif şiddetli ürtiker)	2 (%2)	25 (%24.8)
16-27 (Orta şiddetli ürtiker)	9 (%8.9)	8 (%7.9)
28-42 (Şiddetli ürtiker)	90 (%89.1)	6 (%5.9)
ÜAS7=0	-	19 (%18.8)

Tablo 4.3'te tedavi öncesi ve sonrası ÜAS7 değerlerine göre hasta sayılarının dağılımları gösterilmiştir. Tedavi öncesi ÜAS7 değeri "hafif" düzeyde olan 2 hastadan biri tam yanıta ulaşmış, diğeri tam yanıta ulaşamamış fakat ''iyi kontrollü'' düzeyde olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi ÜAS7 değeri "orta" düzeyde olan 9 hastanın tedavi sonrası 8 (%88.9)'inin "iyi kontrollü" düzeyde ve 1 (%11.1)'inin "hafif"' düzeyde olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi ÜAS7 değeri "şiddetli" düzeyde olan 90 hastanın tedavi sonrası 52 (%57.8)'sinin "iyi kontrollü" düzeyde, 24 (%26.7)'ünün "hafif" düzeyde, 8 (%8.9)'inin "orta" düzeyde ve 6 (%6.7)'sının yine "şiddetli" düzeyde olduğu görülmüştür.

Tablo 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası ÜAS7 değerlerine göre hasta sayılarının dağılımları

	Tedavi Sonrası ÜAS7 (3.Ay)				
Tedavi Öncesi ÜAS7 (0.Ay)	**İyi Kontrollü**	**Hafif şiddetli**	**Orta şiddetli**	**Şiddetli**	**Toplam**
Hafif şiddetli	2 (%100)	0	0	0	2
Orta şiddetli	8 (%88.9)	1 (%11.1)	0	0	9
Şiddetli	52 (%57.8)	24 (%26.7)	8 (%8.9)	6 (%6.7)	90
Toplam	62	25	8	6	101

Tablo 4.4'te hastaların tedavi öncesi ÜAS7 şiddetine göre tam kan sayımı parametreleri, CRP ve total IgE değerlerinin karşılaştırılması sunulmuştur. NLO ve NMO değişkenleri için hafif+orta ve şiddetli ürtikerli grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p:0.023, 0.019). Hafif ve orta şiddetli ürtikerli hastalardan oluşan grupta NLO ortanca değeri 1.6 (min-maks:0.89-3.8) iken, şiddetli ürtikerli hasta grubunda 2.45 (min-maks: 1-7.4)'ti. Hafif ve orta şiddetli ürtikerli hastalardan oluşan grupta NMO ortanca değeri 9.08 (min-maks: 6.8-20.6) iken, şiddetli ürtikerli hasta grubunda 12.6 (min-maks: 5.4-43.3) olarak daha yüksek bulundu. Diğer değişkenler için, hafif+orta ürtikerli ve şiddetli ürtikerli gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ÜAS7 şiddetine göre tam kan sayımı parametreleri, CRP ve Total IgE değerlerinin karşılaştırılması

	Hafif ve orta ürtikerli hastalar, Ortanca (Min-Mak) n=11	**Şiddetli ürtikerli hastalar, Ortanca (Min-Mak) n=90**	**p**
Lökosit sayısı (x10^9/ L)	8.61 (5.05-13.93)	8.24 (4.27-20.4)	0.404
Nötrofil sayısı (x10^9/ L)	4.8 (2.18-8.62)	5,38 (2.9-14.4)	0.161
Lenfosit sayısı (x10^9/ L)	2.28 (1.46-4.22)	2.14 (1.02-4.8)	0.383
Monosit sayısı (x10^9/ L)	0.43 (0.24-0.7)	0.43 (0.16-1.1)	0.567
Trombosit sayısı (x10^9/ L)	245 (183-680)	277 (154-516)	0.417
OTH (fL)	8.1 (7-10)	8.4 (6.16-11.2)	0.488
RDW (%)	13.7 (11.9-19.1)	13.9 (12.1-18.4)	0.389
NLO	1.60 (0.89-3.8)	2.45 (1-7.4)	**0.023***
TLO	104.8 (67.8-165.9)	125 (11.6-258.2)	0.383
LMO	5.3 (3.40-10.2)	5.3 (1.9-19.5)	0.857
NMO	9.08 (6.8-20.6)	12.6 (5.4-43.3)	**0.019***
CRP (mg/L)	4.7 (0.5-19.6)	3,68 (0.3-77.8)	0.819
Total IgE (IU/mL)	49.60 (11.9-344.7)	64.8 (1-1156.4)	0.974

*p<0.05, *Mann-Whitney U testine ilişkin p değeri.

Tablo 4.5'te hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası üçüncü ay laboratuvar değerlerinin ve ÜAS7'nin karşılaştırılması sunulmuştur. Lökosit (p<0.001), nötrofil (p<0.001), trombosit (p=0.018), OTH (p=0.010), NLO (p<0.001), TLO (p=0.013), LMO (p=0.031), NMO (p<0.001), CRP (p<0.001), Total IgE (p<0.001) ve ÜAS7 (p<0.001) değişkenlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. OTH, LMO ve total IgE değerlerinde tedavi ile anlamlı artış izlenirken; lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, NLO, TLO, NMO, CRP, ÜAS7 değerlerinde tedavi ile anlamlı azalma görülmüştür. Lenfosit, monosit sayısı ve RDW değişkenlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin ve ÜAS7'lerinin karşılaştırılması

	Ortalama±SS	**Ortanca (Min-Mak)**	**p**
Lökosit sayısı (x10^9/ L) 0.AY	8.83±2.73	8.26 (4.27-20.40)	**<0.001***
Lökosit sayısı (x10^9/ L) 3.AY	7.66±1.78	7.44 (4.40-13.12)	
Nötrofil sayısı (x10^9/ L) 0.AY	5.75±2.25	5.22 (2.18-14.40)	**<0.001***
Nötrofil sayısı (x10^9/ L) 3.AY	4.57±1.41	4.43 (2.17-8.85)	
Lenfosit sayısı (x10^9/ L) 0.AY	2.34±0.75	2.16 (1.02-4.80)	0.322
Lenfosit sayısı (x10^9/ L) 3.AY	2.36±0.72	2.24 (1.03-5.16)	
Monosit sayısı (x10^9/ L) 0.AY	0.46±0.18	0.43 (0.16-1.10)	0.123
Monosit sayısı (x10^9/ L) 3.AY	0.44±0.14	0.41 (0.20-0.78)	
Trombosit sayısı (x10^9/ L) 0.AY	287.55±82.71	275.00 (154-680)	**0.018***
Trombosit sayısı (x10^9/ L) 3.AY	275.39±79.42	266.00 (153-661)	
OTH (fL) 0.AY	8.50±1.06	8.30 (6.16-11.20)	**0.010***
OTH (fL) 3.AY	8.76±1.18	8.60 (6.90-12.30	
RDW (%) 0.AY	14.15±1.39	13.80 (11.90-19.10)	0.152
RDW (%) 3.AY	14.06±1.53	13.80 (11.30-19.90)	
NLO 0.AY	2.63±1.16	2.40 (0.89-7.40)	**<0.001***
NLO 3.AY	2.08±0.94	1.83 (0.70-7.40)	

Tablo 4.5. (devam) Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin ve ÜAS7'lerinin karşılaştırılması

TLO 0.AY	130.53±46.21	124.80 (11.60-258.20)	**0.013***
TLO 3.AY	124.16±49.78	119.30 (11.80-308.10)	
LMO 0.AY	5.58±2.48	5.30 (1.90-19.50)	**0.031***
LMO 3.AY	5.82±2.16	5.50 (1.70-17.80)	
NMO 0.AY	13.55±6.58	11.90 (5.40-43.30)	**<0.001***
NMO 3.AY	11.10±3.61	10.80 (4.60-26)	
CRP (mg/L) 0.AY	7.06±11.35	3.80 (0.30-77.80)	**<0.001***
CRP (mg/L) 3.AY	3.85±4.09	2.10 (0.30-15.60)	
Total IgE (IU/mL) 0.AY	153.93±211.15	64.30 (1-1156.40)	**<0.001***
Total IgE (IU/mL) 3.AY	263.78±335.97	132.80 (3-2235)	
ÜAS7 0.AY	34.91±6.60	36.00 (7-42)	**<0.001***
ÜAS7 3.AY	7.55±8.77	4.00 (0-38)	

*p<0.05

Tablo 4.6'da ÜAS7'si hafif, orta ve şiddetli olan hastaların laboratuvar değerlerinin 3 aylık tedavi ile değişim yüzdelerinin karşılaştırılması sunulmuştur. NLO değerinin tedavi ile değişim yüzdesinde orta ve şiddetli ürtikerli gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.034). Orta ürtikerli hastaların NLO değerinin değişim yüzdesi 7.14 iken şiddetli grubun -21.98'dir (p=0.046). Diğer laboratuvar değerlerinin tedavi ile değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.6. Hastaların laboratuvar değerlerinin tedavi ile değişim yüzdelerinin ÜAS7 şiddetine göre karşılaştırılması

Değişkenlerin Değişim Yüzdesi (%)	Hafif ürtikerli hastalar, Ortanca (Min-Maks) n=2	Orta ürtikerli hastalar, Ortanca (Min-Maks) n=9	Şiddetli ürtikerli hastalar, Ortanca (Min-Maks) n=90	P*
Lökosit sayısı	-10.75 (-31.52-10.02)	-4.33 (-43.20-30.69)	-10.84 (-56.64-74.93)	0.618
Nötrofil sayısı	-22.50 (-51.95-6.96)	0 (-53.19-37.58)	-17.85 (-68.75-115.85)	0.254
Lenfosit sayısı	24.94 (23.86-26.03)	-5.70 (-42.18-25.15)	5.88 (-63.86-76.69)	0.148
Monosit sayısı	10.63 (-9.30-30.56)	0 (49.09-59.18)	-5.88 (-54.95-225.0)	0.760
Trombosit sayısı	-7.70 (-23.53-8.12)	-2.79 (-12.85-13.06)	-3.90 (-36.41-36.95)	0.845
OTH	5.71 (-9.64-21.05)	2.5 (-17.78-22.86)	2.34 (-26.79-49.35)	0.935
RDW	4.38 (0-8.76)	-1.53 (-7.91-6.15)	-0.99 (-13.04-26.03)	0.408
NLO	-37.67 (-60.53-(-14.81))	7.14 (-46.18-30.0)	-21.98 (-72.51-252.38)	**0.034***
TLO	-26.21 (-38.24-(-14.17))	2.27 (-24.41-67.70)	-8.93 (-90.86-581.90)	0.122
LMO	17.27 (-3.70-38.24)	7.84 (-48.44-71.12)	10.65 (-74.51-242.11)	0.791
NMO	-22.66 (-63.11-17.78)	6.76 (-34.34-54.84)	-14.23 (-76.0-93.68)	0.219
CRP	-69.07 (-95.3- (-42.86))	7.22 (-89.95-700.0)	-42.83 (-95.45-1594.12)	0.233
Total IgE	147.70	120.68 (17.54-248.65)	124.92 (-84.42-470.0)	0.944

* $p<0.05$

* Kruskal-Wallis teste ilişkin p değeri

Tablo 4.7'de hastaların tedaviye başlamadan önceki ÜAS7 ve laboratuvar değerlerinin birbirleriyle korelasyonlarının analizi sunulmuştur. Tedavi öncesi ÜAS7 ile tedavi öncesi laboratuvar değerleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki bulunmamıştır. Tedavi öncesi CRP ile lökosit sayısı (r=0.346), nötrofil sayısı (r=0.332), trombosit sayısı (r=0.258), OTH (r=0.272), RDW (r=0.300) değerleri arasında ''zayıf'' derecede pozitif yönde istatistiki olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($p<0.01$). Tedavi öncesi CRP ile NLO, TLO, LMO, total IgE arasında ise istatistiki olarak anlamlı korelasyon bulunmamaktadır. CRP ile NMO arasındaki ilişki de önemsenmeyecek düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.49$, $r=0.196$). Tedavi öncesi total IgE değeri ile monosit sayısı ($p<0.05$, $r=0.240$) arasında ''zayıf'' derecede ilişki olup, diğer laboratuvar değerleri ve ÜAS7 ile istatistiki olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Tam kan sayımından hücre sayılarının oranlarıyla elde edilen değerlerin kendi aralarında korelasyonları analiz edildiğinde ise NLO ile TLO ($p<0.01$, $r=0.431$) ve NLO ile NMO ($p<0.01$, $r=0.567$) arasında ''orta'' düzeyde pozitif yönde korelasyon izlenmiş olup; NLO ile LMO ($p<0.01$, $r=-0.475$) arasında ''orta'' düzeyde negatif yönde korelasyon bulunmuştur. TLO ile NMO ($p<0.01$, $r=0.270$), TLO ile LMO ($p<0.05$, $r=-0.237$) ve LMO ile NMO ($p<0.01$, $r=0.387$) arasında ise ''zayıf'' derecede istatistiki olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların tedavi öncesi ÜAS7 değerleri ile laboratuvar değerlerinin korelasyonlarının analizi

0.ay ***		**ÜAS7**	**Lökosit**	**Nötrofil**	**Lenfosit**	**Monosit**	**Trombosit**	**OTH**	**RDW**	**NLO**	**TLO**	**LMO**	**NMO**	**CRP**	**Total IgE**
ÜAS7	r	1.000	.131	.139	.101	-.075	.067	.100	-.129	.064	-.099	.172	.173	.064	.033
	p		.193	.166	.316	.455	.503	.319	.199	.528	.323	.086	.084	.527	.779
Lökosit	r		1.000	.934**	.467**	.523**	.270**	.068	.223*	.432**	-.241*	-.080	.398**	.346**	.109
	p			.000	.000	.000	.006	.498	.025	.000	.015	.424	.000	.000	.351
Nötrofil	r			1.000	.189	.395**	.234*	.089	.246*	.694**	-.023	-.171	.571**	.332**	.004
	p				.058	.000	.018	.375	.013	.000	.822	.087	.000	.001	.970
Lenfosit	r				1.000	.294**	.249*	.086	.070	-.528**	-.665**	.472**	-.109	.117	.076
	p					.003	.012	.392	.488	.000	.000	.000	.279	.246	.517
Monosit	r					1.000	-.030	.148	.105	.105	-.302**	-.654**	-.483**	.118	.240*
	p						.764	.139	.294	.298	.002	.000	.000	.240	.038
Trombosit	r						1.000	-.041	.332**	-.003	.499**	.209*	.242*	.258**	-.008
	p							.681	.001	.978	.000	.036	.015	.009	.946
OTH	r							1.000	.067	.001	-.112	-.044	-.038	.271**	.027
	p								.508	.993	.265	.663	.705	.006	.816
RDW	r								1.000	.135	.128	-.018	.150	.300**	-.022
	p									.178	.201	.856	.133	.002	.852
NLO	r									1.000	.431**	-.475**	.567**	.182	-.113
	p										.000	.000	.000	.069	.336
TLO	r										1.000	-.237*	.270**	.011	-.143
	p											.017	.006	.915	.222
LMO	r											1.000	.387**	.050	-.167
	p												.000	.623	.153
NMO	r												1.000	.196*	-.206
	p													.049	.077
CRP	r													1.000	.085
	p														.470
Total IgE	r														1.000

**p<0.01; *p<0.05 ***Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Tablo 4.8'de hastaların tedavilerinin 3. ayındaki ÜAS7 ve laboratuvar değerlerinin birbirleriyle korelasyonlarının analizi sunulmuştur. Tedavi sonrası ÜAS7 ile tedavi sonrası laboratuvar değerleri arasında anlamlı doğrusal bir ilişki bulunmamıştır. Tedavi sonrası CRP ile lökosit sayısı (r=0.273), nötrofil sayısı (r=0.266), trombosit sayısı (r=0.227), RDW (r=0.267) değerleri arasında ''zayıf'' derecede pozitif yönde istatistiki olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Tedavi sonrası CRP ile OTH, NLO, TLO, LMO, NMO, total IgE değerleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı korelasyon bulunmamaktadır. Tedavi sonrası total IgE ile lenfosit sayısı (r=0.273), monosit sayısı (r=0.330), NMO (r=-0.381) arasında ''zayıf'' derecede korelasyon izlenmiş olup diğer laboratuvar değerleri ve ÜAS7 ile istatistiki olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Tam kan sayımından hücre sayılarının oranlarıyla elde edilen değerlerin kendi aralarında korelasyonları analiz edildiğinde ise NLO ile TLO ($p<0.01$, $r=0.553$) ve NLO ile NMO ($p<0.01$, $r=0.560$) arasında ''orta'' düzeyde pozitif yönde korelasyon izlenmiş olup; NLO ile LMO ($p<0.01$, $r=-0.504$) arasında ''orta'' düzeyde negatif yönde korelasyon bulunmuştur. TLO ile NMO ($p<0.01$, $r=0.301$), TLO ile LMO ($p<0.01$, $r=-0.372$) ve LMO ile NMO ($p<0.01$, $r=0.322$) arasında ise ''zayıf'' derecede istatistiki olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların tedavi sonrası ÜAS7 değerleri ile laboratuvar değerlerinin korelasyonlarının analizi

3.ay ***		**ÜAS7**	**Lökosit**	**Nötrofil**	**Lenfosit**	**Monosit**	**Trombosit**	**OTH**	**RDW**	**NLO**	**TLO**	**LMO**	**NMO**	**CRP**	**Total IgE**
ÜAS7	r	1.000	.056	.116	-.048	-.070	.103	.029	.037	.100	.178	.013	.179	.073	.077
	p		.577	.247	.632	.489	.303	.774	.710	.321	.075	.894	.073	.471	.512
Lökosit	r		1.000	.862**	.581**	.634**	.341**	-.096	.170	.311**	-.197*	-.124	.114	.273**	.125
	p			.000	.000	.000	.000	.338	.090	.002	.048	.215	.257	.006	.286
Nötrofil	r			1.000	.163	.479**	.270**	-.060	.205*	.701**	.117	-.331**	.391**	.266**	-.008
	p				.104	.000	.006	.554	.040	.000	.244	.001	.000	.007	.942
Lenfosit	r				1.000	.429**	.220*	-.014	-.003	-.504**	-.643**	.379**	-.304**	.099	.273*
	p					.000	.027	.887	.976	.000	.000	.000	.002	.323	.018
Monosit	r					1.000	.258**	-.001	-.009	.084	-.143	-.628**	-.566**	.133	.330**
	p						.009	.991	.931	.401	.155	.000	.000	.184	.004
Trombosit	r						1.000	-.226*	.279**	.133	.535**	-.034	.038	.227*	.212
	p							.023	.005	.186	.000	.734	.703	.022	.068
OTH	r							1.000	.030	-.059	-.137	-.043	-.025	-.009	-.037
	p								.762	.556	.171	.670	.808	.931	.755
RDW	r								1.000	.183	.156	.030	.246*	.267**	-.158
	p									.067	.120	.769	.013	.007	.176
NLO	r									1.000	.553**	-.504**	.560**	.125	-.187
	p										.000	.000	.000	.214	.108
TLO	r										1.000	-.372**	.301**	.092	-.069
	p											.000	.002	.359	.557
LMO	r											1.000	.322**	-.052	-.062
	p												.001	.608	.595
NMO	r												1.000	.149	-.381**
	p													.136	.001
CRP	r													1.000	.104
	p														.374
Total IgE	r														1.000
	p														

*p<0.01; *p<0.05 ***Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Tablo 4.9'da hastaların tedavi yanıt durumlarına göre tanımlayıcı özelliklerinin ve total IgE değerlerinin dağılımı sunulmuştur. Üçüncü ay ÜAS7=0 olanlar omalizumab tedavisine tam yanıtlı, ÜAS7'de azalma olmayanlar veya artış olanlar tedaviye yanıtsız, üçüncü ay ÜAS7 başlangıçtakinden düşük olanlar ama tam remisyon göstermeyenler ise kısmi yanıtlı kabul edilerek hastalar üç gruba ayrıldı fakat tedaviye yanıtsız grupta sadece bir hasta olması sebebiyle analiz iki grup üzerinden yapıldı. Kayıtlarda total IgE değerleri mevcut olan 75 hastanın 15'i tam yanıtlı, 59'u kısmi yanıtlı idi. Tam yanıtlı ve kısmi yanıtlı hastalar arasında hastalık süresi, başlangıç ÜAS7, başlangıç total IgE değeri, üçüncü ay total IgE değeri, 3.ay/0.ay total IgE değeri oranları ve anjiyoödem eşlik etme durumu açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.9. Hastaların tedavi yanıt durumlarına göre tanımlayıcı özelliklerinin ve total IgE değerlerinin dağılımı

	Tam Yanıtlılar (n=19/15)	**Kısmi yanıtlılar (n=81/59)**	**P***
Hastalık süresi (ay), ortanca	36.00 (5-120)	20.00 (3-156)	0.165**
Başlangıç ÜAS7, ortanca	35.00 (14-42)	38.00 (7-42)	0.206**
Total IgE (0. Ay), ortanca	74.30 (6.80-1156.40)	63.90 (1-813)	0.677**
Total IgE (3. Ay), ortanca	123.90 (20.60-754)	132.80 (3-2235)	0.638**
Total IgE Oranı (3.ay/0.ay), ortanca	2.10	2.30 (0.15-5.70)	0.633**
Anjiyoödem (%)	42.1	55.6	0.29***

* $p<0.05$
(Tedaviye yanıtsız grupta bir hasta olması sebebiyle, tanımlayıcı istatistiği verilmemiştir.)
** Mann-Whitney U testine ilişkin p değeri
*** Ki-kare testine ilişkin p değeri

Tablo 4.10'da hastaların üç aylık omalizumab tedavisi sonucu ÜAS7 skorlarındaki azalma ile başlangıç total IgE düzeyleri, üçüncü ay total IgE düzeyleri ve 3.ay/başlangıç total IgE oranlarının korelasyonlarının değerlendirilmesi sunulmuştur. Hastalık aktivitesindeki azalma ile başlangıç total IgE düzeyleri, üçüncü ay total IgE düzeyleri ve 3.ay/başlangıç total IgE oranları arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

Tablo 4.10. Hastaların üç aylık omalizumab tedavisi sonrası ÜAS7 değerlerindeki azalma ile başlangıç total IgE düzeyleri, üçüncü ay total IgE düzeyleri ve 3.ay/başlangıç total IgE oranlarının korelasyonu

		Total IgE (0. Ay)	**Total IgE (3. Ay)**	**Total IgE Oranı (3.ay/0.ay)**
ÜAS7'deki azalma (0.ay-3.ay)	r*	-.104	-.088	.062
	p	.376	.453	.596

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Kronik spontan ürtiker altı hafta veya daha uzun süre devam eden kaşıntılı ürtika, anjiyoödem veya her ikisinin bir arada gelişmesiyle karakterize sık görülen bir deri hastalığıdır (1). KSÜ patogenezinde otoimmünite, inflamasyon ve koagülasyon kaskadı temel faktörler olarak kabul edilmekte; mast hücresi, bazofil, nötrofil, lenfosit, eozinofil ve trombosit gibi farklı hücre gruplarının rol oynadığı düşünülmektedir (7,8). KSÜ'deki inflamatuar durumu ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için çeşitli inflamatuar belirteçler araştırılmıştır.

Literatürde herhangi bir ürtiker tipinin yaşam boyu prevelansı hastaların yaş grubuna, örnekleme yöntemine ve coğrafi konuma bağlı olarak %1 ile %24 arasında değişmektedir. AÜ'nün yaşam boyu prevelansı Avrupa'da %12 ile %24, nokta prevelansı %0.1 ile %0.6 arasında değişmekte olup; KÜ görülme sıklığı %2-3 olarak bildirilmektedir. AÜ ile başvuran bireylerin yaklaşık %20-45'inde KÜ gelişmektedir. AÜ ve KÜ kadınlarda daha sık görülür. Çoğu çalışma erkek:kadın oranlarını 1:2 olarak bulmuştur, ancak bu fark yaşlılarda, çocuklarda ve kolinerjik ürtikerli hastalarda daha az belirgindir (3). Bizim çalışmamızda da erkek:kadın oranı 1:2.7 olup literatür ile benzer şekilde kadınların erkeklerden daha fazla etkilendiği görülmüştür.

KÜ çoğu çalışmada en sık 25 ila 55 yaşları arasında bildirilmiştir (95). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 41.6±13.1 yıl olarak bulundu.

Hastaların üçte birinde hem ürtika hem de anjiyoödem, %30-40'ında izole ürtika ve %10-20'sinde izole anjiyoödem bulunduğu bildirilmektedir (3). Bizim çalışmamızda hastaların %52.5'inde anjiyoödem ve ürtiker birlikteliği görülmüştür. Literatürdekinden daha yüksek bulunan bu oran, antihistamik tedavisine dirençli olup omalizumab tedavisi gerektiren ve hastalık aktivitesi yüksek hastaların çalışmaya dahil edilmesi ile ilişkili olabilir.

KÜ'lü hastaların yarısında semptomların iki yıldan az sürdüğü ancak hastaların %20'sinden az bir kısmında semptom süresinin 10 yılı geçebildiği gösterilmiştir (3). Çalışmamızda omalizumab tedavisinin üçüncü ayından sonraki bulgu ve semptom süreleri hakkında veriye sahip olmamamızla beraber, hastaların tedaviye başlamadan önceki semptomlarının ortalama süresini 35.5±35.6 (min-maks:3-156) ay olarak bulduk. Ghazanfar ve ark.'nın omalizumab tedavisi alan 117 KSÜ hastasını dahil ettiği çalışmada tedaviye başlamadan önce semptomların ortalama süresi 5.4 yıl (min-maks:0-36.5) olarak bulunmuştur (177).

Binden fazla hastayı içeren çift kör plasebo kontrollü çalışmaların sonuçlarına dayanarak omalizumabın ürtikerde etkililiği onaylanmış ve rehber önerileri oluşturulmuştur (5). Bu çalışmalardan biri olan ASTERIA I'de 300 mg omalizumab grubunda yer alan 81 hastanın başlangıç ÜAS7 ortalaması 31.3±5.8 olarak bulunmuştur. Bu grupta tedavinin 12. haftasında hastaların %35.8'i tam yanıt (ÜAS7= 0) elde etmiş ve %51.9'u iyi kontrollü (ÜAS7≤6) olarak sınıflandırılmıştır. Bu oranlar placebo grubundaki tam yanıt (%8.8) ve iyi kontrollülük (%11.3) oranlarının dört katından daha yüksek olarak raporlanmıştır. Tedavinin 12. haftasında başlangıça göre ÜAS7 değerindeki azalmaların ortalaması ise 20.75 olarak bildirilmiştir (178). 300 mg omalizumab alan KSÜ'lü hastaların 24 haftaya kadar takip edildiği beş farklı randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir derlemede de; 222 hastanın 96'sı tam yanıt (ÜAS7 = 0) göstermiş olup, bu oran standart ürtiker tedavisi alan grupta 231 hastada 20 tam yanıt olarak bildirilmiştir (179). Ghazanfar ve ark.'nın omalizumab tedavisi alan 117 KSÜ hastası ile yaptıkları prospektif çalışmada tedavinin üçüncü ayında hastaların %34.2'sinde tam yanıt, %41,9'unda iyi kontrol ürtiker cevabına ulaşılmıştır (177). Biz de çalışmamızda başlangıç ÜAS7 ortalamasını ASTERIA I'dekine benzer olarak 34.9±6.6 bulduk. Çalışmamızda tedavi sonrasında, ÜAS7'ye göre hastaların %18.8'inde tam yanıt, %61.4'ünde iyi kontrollü hastalık cevabı elde edilirken %24.8'i hafif şiddetli ürtiker, %7.9'u orta şiddetli ürtiker, %5.9'u şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi. Çalışmamızda tedavi sonrasında %18.8 tam yanıt hasta oranları literatür verilerine göre düşük; %61.4 iyi kontrollü hastalık cevabı oranları ise literatür verilerine göre yüksek izlenmiştir. Bu farkın ÜAS7 skorlama sisteminin subjektif olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak, KSÜ veya KUÜ'lü adelösan

ve yetişkinlerde omalizumabın etkinliğini değerlendiren önceki tüm çalışmalar, hastaların semptom skorlarında iyileşme bildirmişlerdir.

Kronik ürtikerin patogenezinde otoimmünite, inflamasyon ve koagülasyon mekanizmalarının rol alması sebebiyle, inflamatuar durumu ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için, birçok çalışmada farklı inflamasyon belirteçleri çalışılmıştır. Bu biyokimyasal ve hematolojik belirteçlerin çoğu zaman alıcı ve pahalı olup, çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametreler tam kan sayımından kolayca elde edilebilmektedir (11,13). Ürtikerin özellikle erken lezyonlarında nötrofil infiltrasyonu gösterilmiş olup omalizumabın T helper aracılı tip II immün cevabını baskılayarak, nötrofillerin ve diğer inflamatuar hücrelerin inhibisyonu ile KSÜ hastalarında hastalık aktivitesini azaltacağı düşünülmektedir (6,180). NLO; diyabetes mellitus, hipertansiyon, ülseratif kolit, hepatik siroz, ailesel akdeniz ateşi, kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler gibi çeşitli hastalıkların prognozunu öngörmek için kullanılan pratik bir yöntem olarak literatürde yerini almıştır. Sistemik inflamasyonda IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerin etkisi ile nötrofil aktive olur ve NLO yükselir (137,181). Atopik dermatit ve psöriazisli hastalarda da NLO'nun yükseldiği ve bu yükselişin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (182,183). Kronik inflamasyonda megakaryositik seriler prolifere olurken, lenfosit sayıları artmış apoptoz nedeniyle azalma eğiliminde olduğu için TLO'nun da sistemik inflamasyonun göstergesi olduğu ve çeşitli kardiyovasküler ve kronik inflamatuar bozuklukların prognozunu gösterebileceği bildirilmiştir (154). Literatürde psöriazis ve atopik dermatitli hastalarda TLO'nun kontrol gruplarından daha yüksek olduğunu ve psöriazisli hastalarda TLO ile CRP arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (182,184). LMO ve NMO da tam kandan kolayca elde edilebilen ve birçok hastalıkta çalışılmış prognoz göstergesi olabilen parametrelerdir (155,156). Koagülasyon kaskadı aktivasyonunun mast hücrelerini aktive ederek ürtikeri aktive ettiği bilinmektedir. OTH'nin trombosit reaktivitesinin ve inflamasyonun potansiyel bir göstergesi olması sebebiyle ürtikerde hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda büyük trombositlerin daha reaktif olduğu gösterilmiştir (161). Birçok inflamatuar hastalıkta arttığı zaten bilinen CRP'nin kronik ürtikerde rutin tanısal tetkik olarak bakılması önerilmektedir (1).

Tat ve ark.'nın KÜ'lü hastalar ve kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada ELO (eozinofil-lenfosit oranı), MLO (monosit-lenfosit oranı), NLO değerleri karşılaştırıldığında; KÜ grubunda NLO ve MLO değerleri anlamlı olarak yüksek tespit edilirken, ELO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ek olarak KÜ'li grupta ELO, MLO, NLO değerleri hastalık şiddetine göre değerlendirilmiş, fakat gruplar (hafif/ orta/ şiddetli) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (185). Ülkemizde KSÜ'lü 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada; iki grup arasında NLO, CRP düzeyleri KSÜ hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmış olup; hastalar hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde ise, sadece CRP düzeyleri şiddetli KSÜ tanılı hastalarda hafif-orta şiddetli KSÜ hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. KSÜ'de inflamatuar durumu değerlendirmek ve hasta takibi için NLO ve CRP değerlerinin kullanılabileceği vurgulanmıştır (186). Coşansu ve ark.'nın çalışmasında KSÜ grubunda sağlıklılara göre; NLO ve RDW anlamlı olarak yüksek ve OTH anlamlı olarak düşük bulunmuş olup, TLO için iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Tam kan parametreleri ve CRP ile ÜAS7 değerleri, korelasyon analizinde anlamlı bir istatistiksel ilişki göstermemiştir. Ayrıca KSÜ grubu iki alt gruba (hafif+orta / ağır) ayrılarak NLO, RDW, TLO, MPV açısından karşılaştırıldığında; yine gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Aynı çalışmada antihistaminik tedaviye 4 hafta içinde yanıt veren hastalarda NLO ve TLO düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yüksek özgüllük ve hassasiyet ile antihistaminik tedaviye yanıtı tahmin ettiği için NLO'nun, hangi hastaların antihistaminiklere yanıt verebileceğini belirlemek için basit ve uygun maliyetli bir araç olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (133). Kessel ve ark.'nın 203 kronik ürtiker ve 81 atopik olmayan sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada total IgE seviyeleri değerlendirilmiştir. Hastalar ürtiker şiddetine göre üç gruba (hafif/orta/şiddetli) ve total IgE değerlerine (serum IgE'nin üst normal sınırı 100 iken U/ml, sınırda antikor yükselmelerini hariç tutmak için 175 U/ml eşik değer kabul edilmiş) göre iki gruba (normal/yüksek) ayrılmıştır. KÜ'lü hastaların serumlarındaki total IgE düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ek olarak KÜ grubunda kontrol grubuna kıyasla total IgE yüksekliği anlamlı olarak daha sık izlenmiştir. Total IgE'si yüksek hastalarda, total IgE'si normal hastalara göre; şiddetli hastalık oranı daha fazla

olup, hafif şiddette hastalık oranı ise daha azdır. Çalışmanın sonucunda kronik ürtikerli hastalarda total serum IgE yüksekliğinin sıkça izlendiği ve bu değerlerin hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (187). Literatürde tam kan parametreleri, CRP ve total IgE değerlerinin KSÜ ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığı pek çok yayın bulunmaktadır. Biz çalışmamıza kontrol grubu dahil etmeyip hastaları hastalık şiddetine göre iki gruba (hafif+orta/ şiddetli) ayırdık. Şiddetli hastalık grubunda NLO ve NMO değerlerini, hafif ve orta şiddetli hastalık grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Bildiğimiz kadarıyla literatürde NMO'nun omalizumab ile değişimi üzerine çalışmalar mevcut olup, ürtiker hastalık şiddeti ile ilişkisi araştırılmamıştır. NLO'nun KSÜ hastalarında sağlıklılardan daha yüksek olduğu gösterilmiş ancak hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilememiştir. Biz çalışmamız sonucunda NLO ve NMO'nun hastalık şiddetini yansıtabileceğini düşünmekteyiz.

Omalizumab, yüksek doz antihistaminiklere yanıt vermeyen KSÜ'lü hastalarda yüksek tedavi etkinliğine sahip ve hızlı etkili bir tedavi ajanıdır. Omalizumab genel etkilerini mast hücrelerinin degranülasyonunu durdurarak, mediatörlerin, sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını azaltarak ve ek antiinflamatuar etkiler ile gösterir (11,121,122). Ertaş ve ark.'nın 143 KSÜ hastası ve 132 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada 12 haftalık omalizumab tedavisi sonrası nötrofil ve NLO anlamlı olarak azalmış, OTH anlamlı olarak artmıştır. Lenfosit ve TLO değerlerindeki değişim istatistiki olarak anlamlılık göstermemiştir (152). Önder ve ark.'nın 74 KSÜ hastası ile yaptıkları çalışmada 12 haftalık omalizumab tedavisiyle nötrofil sayısı, NLO ve NMO istatistiki olarak anlamlı azalma göstermiş olup; lökosit, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, trombosit sayısı, OTH, LMO ve TLO değerlerindeki değişiklik anlamlı bulunmamıştır (11). Tamer'in 60 KSÜ'lü hasta ile yaptığı çalışmada ise 12 haftalık omalizumab tedavisi sonrası tam kan parametrelerinden sadece bazofil sayısı ve yüzdesi anlamlı olarak artış göstermiş; NLO, TLO ve MLO değerlerindeki değişimin anlamlı olmadığı belirtilmiştir (160). Acer ve ark. çalışmalarına omalizumab tedavisi alan 106 KSÜ'lü hastayı dahil etmiş ve 12. haftada lökosit, trombosit, nötrofil sayıları, CRP, NLO, ve TLO değerlerinde anlamlı azalma; OTH ve eozinofil sayısında anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada RDW, lenfosit, bazofil, monosit değerleri de incelenmiş fakat bu parametrelerde anlamlı değişim bulunmamıştır (13). Çelik ve ark. 66 KSÜ hastası ve 34

kontrol ile yaptıkları çalışmanın sonucunda 12 haftalık omalizumab tedavisi ile tam kan parametrelerinden nötrofil, trombosit sayısı ve NMO'nun anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak omalizumab tedavisine altı ay ve daha kısa sürede yanıt verenler ile altı aydan uzun süre tedavi gerekenler karşılaştırılmış; başlangıçtaki tam kan sayımı ile omalizumab tedavi gereksinim süresinin önceden tahmin edilip edilemeyeceği araştırılmıştır. Sonuç olarak eozinofil-bazofil oranı yüksekliğinin, KSÜ'lü hastaların daha uzun süre omalizumab tedavisine gereksinim duyacağını öngören bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (188). Bizim çalışmamızda eozinofil, bazofil sayısı ve diğer hücre sayılarıyla oranları incelenmemiştir. Akdoğan ve ark.'nın omalizumab tedavisinin tam kan parametreleri ve serum CRP değerleri üzerindeki uzun dönem etkisini araştırmak için 74 KSÜ hastası ile yaptıkları çalışmada; omalizumabın özellikle ilk üç ayda nötrofil sayısı ve CRP'yi azalttığı, bazofil sayısını arttırdığı ve bu etkinin 12. ayda devam ettiği gösterilmiştir. Omalizumabın parametreler üzerindeki belirgin etkisini erken şekilde ilk üç ayda göstermesine rağmen, etkisinin bir yıl gibi uzun vadede devam edebileceği vurgulanmıştır (180). Omalizumab tedavisinin total IgE ve diğer Ig'ler üzerindeki etkisini araştıran 41 KSÜ hastası üzerinde yapılan çalışmada 12 haftalık tedavi sonrasında total IgE değerinde anlamlı artış izlenmiş olup, diğer immünoglobulin değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır (175). Biz çalışmamızda OTH, LMO ve total IgE değerlerinin tedavi ile arttığını; lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, NLO, TLO, NMO ve CRP'nin tedavi ile azaldığını bulduk. Lenfosit, monosit sayısı ve RDW değerlerinde tedavi ile anlamlı değişiklik izlemedik. Bu zamana kadarki çalışmalar ile bizim çalışmamızın sonuçları omalizumab tedavisi ile nötrofil, NLO, NMO ve CRP nin azaldığı, OTH'nin arttığı ve RDW ve lenfosit sayısının anlamlı değişiklik göstermediği yönünde genel olarak benzerdir. Ancak TLO ve LMO'nun omalizumab tedavisine yanıtı konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. TLO'daki değişimin anlamlı olmadığını gösteren çalışmalara karşın anlamlı olarak azaldığını gösteren çalışmalar da vardır (11,13,152,160,188). LMO ve oranın tersini ifade eden MLO'yu değerlendiren üç çalışmada omalizumab tedavisi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (11,160,188). Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak LMO'da istatistiksel olarak anlamlı bir artma tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ÜAS7'e göre hafif,orta ve şiddetli grubun tedavi ile tam kan parametreleri, CRP ve total IgE değişim yüzdeleri karşılaştırılmış olup; sadece NLO değerinin şiddetli ile orta ürtikerli grup arasında değişim yüzdelerinde istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Orta şiddetli grupta NLO'nun tedavi ile artış gösterme eğiliminde olması bu gruptaki hasta sayısının az olması sebebiyle (n=9) anlamlı kabul edilmemiştir. Bu durumun hastalık şiddetine göre sınıflandırılmış benzer sayıda hasta gruplarıyla yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerektiği kanısına varılmıştır. NLO dışındaki diğer parametrelerin değişim yüzdelerinin gruplar arası farklılık göstermemesi, omalizumabın hastalık şiddetinden bağımsız olarak etki ettiğinin bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

KSÜ'lü hastalarda NLO ve NMO yüksekliğinin hastalık şiddetini yansıtabileceğini gösteren çalışmamızda bu laboratuvar değerlerinin ÜAS7 ile korelasyonları incelendi. CRP, total IgE, NLO ve NMO dahil olmak üzere tam kan sayımından elde edilen değerlerin hiçbirinin ÜAS7 ile doğrusal bir korelasyon göstermediği bulundu. Bu durum karmaşık ürtiker patogenezinde farklı inflamatuar yolakların rol almasından ve çalışmamızın sadece omalizumab tedavisi altındaki hastaları içermesinden kaynaklanıyor olabilir. Coşansu ve ark.'nın çalışmasında da bizimki ile uyumlu olarak tam kan parametreleri ve CRP değerleri, ÜAS7 değerleri ile korelasyon analizinde anlamlı bir istatistiksel ilişki göstermemiştir (133). Baek ve ark.'nın akut ve kronik ürtikerli toplam 94 hasta ile yaptıkları çalışmada hem AÜ hem KÜ grubunda hastalık şiddeti ile D-dimer seviyesinin korele olduğu, fakat hastalık şiddetinin CRP ve total IgE ile korelasyon göstermediği raporlanmıştır. Bunun sonucunda CRP ve total IgE'nin, AÜ veya KÜ için hastalık şiddetini tahmin etmede güvenilir belirteçler olmadığı kanısına varılmıştır (189).

KSÜ'lü hastalarda serum CRP seviyelerinin yükseldiği bilinmekte olup, literatürde IL-6 seviyeleri ve ÜAS'yle korelasyonunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur (190). Çalışmamızda tedavi öncesi CRP ile lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, OTH ve RDW değerleri arasında zayıf derecede korelasyon saptanmıştır. NLO, TLO, LMO, NMO değerlerinin de CRP ile korelasyon göstermediği tespit edilmiştir. Aktaş ve ark.'nın 50 hastalık çalışmasında KSÜ hastalarında NLO ve CRP arasında anlamlı pozitif

korelasyon (p=0.001, r=0.442) gösterilmiştir (186). Akça ve ark.'nın 52 KSÜ hastası ile yaptıkları çalışmada ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak CRP, ÜAS7 ve NLO arasında korelasyon izlenmemiştir (191). Biz CRP'nin henüz ürtiker şiddeti için kesin bir belirteç olarak kabul edilemeyeceğini ve kronik ürtikerde hastalık aktivitesi, CRP ve hücre sayılarının oranlarıyla elde edilen inflamatuar parametrelerin değerlendirildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Total IgE ve KSÜ hastalık aktivitesi arasındaki ilişki farklı hasta gruplarında çalışılmıştır. Yukarıda daha detaylı bahsedilmiş olan Baek ve ark.'nın çalışmasında total IgE ve ÜAS arasında korelasyon saptanmamış; Kessel ve ark. 'nın çalışmasında ise artmış total IgE ve KÜ şiddeti arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (187,189). Bizim çalışmamızda total IgE düzeyi ile ürtiker şiddeti arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Kessel ve ark.'nın çalışmasında kullanılan ürtiker şiddeti skorlama ve istatistiksel analiz yöntemindeki farklılıklar, Baek'in çalışması ve bizimki ile uyumsuz sonuçlar elde edilmesine sebep olmuş olabilir.

Literatürde omalizumab tedavisi sonrası tam kan sayımı parametreleri, CRP, total IgE değerleri ve ÜAS ilişkisinin incelendiği bir çalışma bulunamamış olup; bizim çalışmamızda tedavi öncesi ile benzer şekilde ÜAS7 ile laboratuvar değerlerinin korelasyon göstermediği tespit edildi. CRP ile lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, RDW değerleri arasında zayıf derecede korelasyon olduğu; CRP ile NLO, TLO, LMO, NMO değerlerinin ise korelasyon göstermediği saptandı. Bu durum tedavi öncesi korelasyon analizi ile benzerdi. Bildiğimiz kadarıyla, mevcut literatür içerisinde bizimkisi hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası ÜAS7 ve laboratuvar değerlerinin birbirleriyle korelasyonlarının en kapsamlı olarak incelendiği çalışmayı oluşturmaktadır.

Literatürdeki verilerle benzer şekilde çalışmamız omalizumabın KSÜ hastalık aktivitesini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (123,192). Omalizumab tedavisi alan hastaların çoğu tedaviye yanıt vermekte olup; bizim çalışmamızda da 12 hafta sonrasında 101 KSÜ hastasının 19'unda tam, 81'inde kısmi tedavi yanıtına ulaşılmış olup sadece bir hasta tedaviye yanıtsızdı. Bazı hastaların omalizumab tedavisine yanıtsız olmasının nedeni halen netleştirilmemiştir. Bu durum bir çalışmada patogenezde histamin salınımına sebep olan farklı yolakların olabileceğine, bunların hastalar arasında hatta aynı

hastada farklı zaman dilimlerinde değişebileceğine; farklı bir çalışmada ise omalizumabın reseptörlerine bağlanamamasına, daha hızlı klirensine ve bilinmeyen mekanizma ile omalizumabın bloke olabileceğine bağlanmıştır (152,193). Bu nedenle, tedavi yanıtını tahmin edebilecek biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Tedavi öncesi bazal total IgE değeri ile omalizumab tedavi yanıtı arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bazılarında bazal total IgE konsantrasyonlarının tedavi yanıtını öngöremediği bildirilmiş olup (194,195); çok merkezli 137 hastalık bir çalışmada ise düşük bazal serum IgE değerinin, daha düşük omalizumab tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu ve serum IgE'nin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (196). Çildağ ve ark.'nın çalışmasında ise omalizumaba tam yanıtlı grup (ÜAS7'de ≥%90 azalma) ve tam yanıt göstermeyen grup arasında başlangıç IgE, IgA, IgM ve IgG değerleri açısından fark izlenmemiştir (175). Syrigos ve ark. 20 KSÜ hastası ile yaptıkları çalışmada omalizumab öncesi hastalık süresi ile omalizumaba yanıt süresinin ilişkili olduğunu ; tedavi öncesi hastalık süresi kısa olan hastaların omalizumaba daha geç yanıt verdiğini belirtmişlerdir. Bu durumun, semptomları daha yakın zamanda başlayan hastalarda daha aktif hastalık varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Aynı çalışmada anjiyoödem varlığı, IgE değeri, başlangıç ÜAS7 ile omalizumab tedavisine yanıt süresi arasında ilişki bulunmamıştır (197). Ertaş ve ark.'nın 113 KSÜ hastası ile yaptıkları çalışmada omalizumab tedavisine yanıt oranlarının, başlangıç IgE düzeyleri, omalizumab tedavisinden sonraki IgE düzeyleri ve tedavi sonrası IgE ve başlangıç IgE düzeylerinin oranıyla bağlantılı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Omalizumab'a yanıtsız grupta, kısmi yanıt verenlere ve tam yanıt verenlere göre önemli ölçüde daha düşük başlangıç IgE seviyeleri izlenmiş olup; ayrıca daha düşük 4. hafta IgE düzeyleri ve daha düşük 4.hafta/başlangıç IgE düzeyleri oranları saptanmıştır. Omalizumab yanıtsızlığını tahmin etmede 4.hafta/başlangıç IgE oranı, başlangıç IgE değerinden önemli ölçüde daha iyi bulunmuştur. Yazarlar "2×4" kuralını kullanmayı önermişlerdir. Bu kural şunu ifade etmektedir: Serum IgE seviyeleri tedavinin ilk 4 haftasından sonra başlangıç değerin iki katına (2×) yükselmediğinde, yanıtsızlık beklenebilir. Aynı çalışmada ayrıca 12 haftalık tedavi sonrasında ÜAS7 değerindeki azalma ile başlangıç IgE (r= -0.209), 4. hafta IgE (r= -0.300) ve 4.hafta/başlangıç IgE oranı (r= -0.338) korelasyon göstermiştir. Yanıtsız, kısmi yanıtlı ve tam yanıtlı grupları arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve tedavi sonrası ÜAS7 açısından fark

bulunmamıştır. Fakat yanıtsız grupta anjiyoödem daha sık izlenmiştir (9). Nettis ve ark.'nın 322 KSÜ hastası ile yaptıkları çok merkezli çalışmada siklosporin kullanım öyküsü, anjiyoödem varlığı, daha uzun KSÜ semptomları süresi ve düşük IgE seviyesi kötü omalizumab tedavi sonucu ile ilişkili olarak bulunmuştur (198). Bizim çalışmamızda tam yanıtlı (n=19) ve kısmi yanıtlı (n=81) hastalar arasında hastalık süresi, başlangıç ÜAS7, başlangıç total IgE değeri, 3.ay total IgE değeri, total IgE değeri oranları ve anjiyoödem eşlik etme durumu açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Gruplardaki hasta sayılarının orantısız olmasının bu sonuca yol açabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca hastalık aktivitesindeki azalma ile başlangıç total IgE düzeyleri, üçüncü ay total IgE düzeyleri ve 3.ay/başlangıç total IgE oranları arasında da istatistiki olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Ertaş ve ark.'nın çalışmasında incelenen 4. hafta total IgE değerinden farklı olarak çalışmamızda 12. hafta total IgE seviyeleri ile analiz yapılmıştır. Literatürde 12. hafta total IgE değeri ile omalizumab tedavi yanıtı arasında ilişki varlığını araştıran başka çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın kısıtlı yönlerini kontrol grubunun olmaması ve retrospektif olması oluşturmaktadır. Çalışmamız tek merkezli olduğu ve sınırlı sayıda hasta ile yapıldığı için, sonuçların tüm popülasyona genelleştirilmesi zor olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda omalizumab tedavisi başlanan KSÜ tanılı hastaların tedavinin üçüncü ayında, ÜAS7'ye göre %18.8 (n=19)'i tam yanıtlı, %61.4 (n=62)'ü iyi kontrollü, %24.8 (n=25)'i hafif şiddetli ürtiker, %7.9 (n=8)'u orta şiddetli ürtiker, %5.9 (n=6)'u şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi. Tedavi sonrasında %0.99 (n=1) hastada omalizumab tedavisine yanıtsızlık izlendi. Bulgularımız omalizumabın yüksek doz antihistaminik tedavisine direnç gösteren KSÜ'lü hastalarda etkili ve hızlı bir tedavi seçeneği olabileceğini desteklemektedir.

Günümüze kadar kronik spontan ürtikerde hastalık aktivitesini, prognozunu, tedavi başarısını değerlendirmek ve tedavi yanıtını öngerebilmek için birçok çalışmada farklı inflamasyon belirteçleri çalışılmıştır. Çalışmamızda şiddetli hastalık grubunda NLO ve NMO değerleri, hafif ve orta şiddetli hastalık grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu değerler ve ayrıca TLO, LMO, OTH, RDW, total IgE, CRP ile hastalık klinik şiddetinin göstergesi olan ÜAS7 arasında korelasyon izlenmemiştir. Bu sonuç ışığında TLO, LMO, OTH, RDW, total IgE ve CRP hastalık şiddetini tahmin etmede güvenilir belirteçler olmayıp; NLO ve NMO hastalık şiddetini yansıtabilmektedir. NLO, TLO, LMO, NMO değerleri ile KSÜ'lü hastalarda ilk basamakta yapılması önerilen rutin tetkiklerden olan CRP değeri arasında önem arzeden bir korelasyon bulunamamıştır.

OTH, LMO ve total IgE değerlerinde omalizumab tedavisi ile anlamlı artış izlenirken; lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, NLO, TLO, NMO, CRP, ÜAS7 değerlerinde tedavi ile anlamlı azalma görülmüştür. Tedavi altındaki KSÜ'lü hastalarda bu belirteçler üzerindeki olumlu etkiler, omalizumabın anti-IgE etkisi yanında inflamasyon ve koagülasyon inhibisyonu da yaptığını göstermiştir. Baktığımız parametrelerin çoğu omalizumab tedavisi ile anlamlı değişiklik göstermiş fakat tedavi sonrası laboratuvar değerleri yine tedavi sonrası ÜAS7 ile korelasyon göstermemiştir. NLO ve NMO hem hastalık şiddetini belirlemede hem de tedavi takibinde kullanılabilecek ucuz ve kolay elde edilebilen değerlerdir. Hafif, orta ve şiddetli ürtikerli gruplar arasında omalizumab sonrası laboratuvar değerlerinin değişim yüzdelerinde ve

tam ve kısmı yanıtlılar arasında başlangıç ÜAS7 değerlerinde fark bulunmaması; omalizumabın hastalık şiddetinden bağımsız olarak etki gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hastalık süresi, başlangıç ÜAS7, anjiyoödem varlığı, başlangıç total IgE, üçüncü ay total IgE ve 3.ay/başlangıç total IgE oranı omalizumab tedavi başarısını öngerememiştir. Başlangıç total IgE, üçüncü ay total IgE ve 3.ay/başlangıç total IgE oranı ile tedavi sonrası ÜAS7 değerindeki azalma korelasyon göstermemiştir.

Omalizumabın hematolojik ve inflamatuar parametreler üzerindeki etkilerinin, bu parametrelerin ürtiker şiddeti ve tedavi yanıtı ile korelasyonunun, tedavi yanıtını önceden tahmin edecek belirteçlerin daha net anlaşılabilmesi için daha geniş hasta serileri ile çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. 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 Eur J Allergy Clin Immunol. 2014;69(7):868–87.

2. Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jul 1;6(4):1132–41.

3. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. J Am Acad Dermatol. 2018 Oct 1;79(4):599–614.

4. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. Am Fam Physician. 2017 Jun 1;95(11):717–24.

5. Göncü E. K, Aktan Ş, Atakan N et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016 The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria. Turkderm-Turkish Arch Dermatology Venereol. 2016;50:82–98.

6. Grattan CEH SS. Urticaria and Angioedema. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds) Dermatology Fourth edition. Elsevier Limited; 2018. p. 304–19.

7. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. Vol. 10, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2019.

8. Akelma AZ, Mete E, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Malli DD, Bozkaya D. The role of mean platelet volume as an inflammatory marker in children with chronic spontaneous urticaria. Allergol Immunopathol (Madr). 2015;43(1):10–3.

9. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by

IgE levels and their change. Allergy. 2018 Mar 1;73(3):705–12.

10. Akyol A, Öktem A, Akay BN, Kundakçi N, Boyvat A. Omalizumab ve tedaviye dirençli kronik spontan ürtiker tedavisindeki yeri. Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars. 2015;49(3):180–3.

11. Önder S, Ozturk M. How does omalizumab affect the immunoinflammatory response in patients with chronic spontaneous urticaria? Cutan Ocul Toxicol. 2020 Jan 2;39(1):31–5.

12. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2008 Jun;63(6):777–80.

13. Acer E, Kaya Erdogan H, Yüksel Çanakçı N, Saracoglu ZN. The effect of omalizumab on hematological and inflammatory parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. Cutan Ocul Toxicol. 2019 Jan 2;38(1):5–8.

14. 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.

15. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol. 2012 May 1;129(5):1307–13.

16. Ucmak D, Akkurt M, Toprak G, Yesilova Y, Turan E, Yildiz I. Determination of dermatology life quality index, and serum C-reactive protein and plasma interleukin-6 levels in patients with chronic urticaria. Postep Dermatologii i Alergol. 2013;30(3):146–51.

17. James WD, Elston DM BT. Erythema and Urticaria. In: Andrews' diseases of the skin: Clinical Dermatology. 11th ed. Elsevier; 2011. p. 138–54.

18. Barlow R, Warburton F, Watson K, … AB-J of the A, 1993 U. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. J Am Acad Dermatol. 1993;29(6):954–8.

19. Michihiro Hide ST, Hiragun & T. Urticaria and Angioedema. In: Fitzpatrick's Dermatology. Ninth. McGraw-Hill Education; 2019. p. 684–709.

20. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. Vol. 30, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Humana Press; 2006. p. 19–23.

21. 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.

22. Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria: Recognition and treatment. Vol. 2, American Journal of Clinical Dermatology. Adis International Ltd; 2001. p. 151–8.

23. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2015 Aug 1;136(2):245–51.

24. Brockow K. Time for more clinical research on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis. Clin Exp Allergy. 2013 Jan;43(1):5–7.

25. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema - A dangerous new epidemic. Vol. 94, Acta Dermato-Venereologica. Medical Journals/Acta D-V; 2014. p. 260–4.

26. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(2):326–35.

27. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food allergy in Korean patients with chronic urticaria. Ann Dermatol. 2016 Oct 1;28(5):562–8.

28. Cherrez Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata V, Cherrez S, Simancas-Racines D, et al. Etiology of chronic urticaria: The Ecuadorian experience. World Allergy Organ J. 2018;11(1).

29. 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. J Allergy Clin Immunol. 2002 Feb 1;109(2):343–8.

30. Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, et al. Diagnostisches vorgehen bei verdacht auf eine pseudoallergische reaktion durch nahrungsmittelinhaltsstoffe. Vol. 7, JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. 70–7.

31. Huang SW. Acute Urticaria in Children. Vol. 50, Pediatrics and Neonatology. Elsevier; 2009. p. 85–7.

32. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. Vol. 4, Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. Curr Opin Allergy Clin Immunol; 2004. p. 387–96.

33. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. Efficacy of the eradication of Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double blind study. Allergol Immunopathol (Madr). 2002;30(5):255–8.

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

35. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. Vol. 32, Clinics in Dermatology. Elsevier Inc.; 2014. p. 420–3.

36. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A, et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2009;103(5):407–10.

37. Larenas Linnemann D, Saini SS, Azamar Jácome AA, Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. Vol. 73, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1562–6.

38. Önder M, Taşkapan O. Ürtiker ve Serum Hastalığı. In: Tüzün, Y Gürer, MA Serdaroğlu, S Oğuz, O Aksungur, VL. 3rd ed. Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p. 255–68.

39. Stöckli SS, Bircher AJ. Generalisierter pruritus sine materia bei sensibilisierung gegenüber tabak und cannabis. JDDG - J Ger Soc Dermatology. 2007 Apr;5(4):303–4.

40. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. Vol. 83, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. Journal of Bone and Joint Surgery Inc.; 2001. p. 428–36.

41. 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.

42. Bayramgürler D, Demirsoy EO. Mast hücreleri ve aktivasyonu. Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars. 2013;47(SUPPL.1):37–40.

43. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. Vol. 66, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Allergy; 2011. p. 317–30.

44. Jacques P, Lavoie A, Bédard PM, Brunet C, Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: Profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. J Allergy Clin Immunol. 1992;89(6):1139–43.

45. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. Vol. 23, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Clin Rev Allergy Immunol; 2002. p. 147–69.

46. Kiliç G, Güler N, Tamay Z. Alerjinin Bilinmez Sorununa Tanısal Yaklaşım: Kronik Ürtiker ve Anjioödem. Vol. 9, Çocuk Dergisi. 2009.

47. Chahdi A, Fraundorfer PF, Beaven MA. Compound 48/80 activates mast cell phospholipase D via heterotrimeric GTP-binding proteins. Vol. 292, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2000.

48. Long SS, Vodzak J. Laboratory Manifestations of Infectious Diseases. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2018. p. 1447-1459.e4.

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

50. Saini SS. Basophil responsiveness in chronic urticaria. Vol. 9, Current Allergy and Asthma Reports. NIH Public Access; 2009. p. 286–90.

51. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. Vol. 5, Clinical and Translational Allergy. BioMed Central Ltd.; 2015. p. 30.

52. Chong MH, Mawhirt S, Aquino MR, Davis-Lorton M, Fonacier LS. The Role of Neutrophils in Difficult-to-Treat Chronic Urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2015 Feb 1;135(2):AB125.

53. Altrichter S, Frischbutter S, Fok JS, Kolkhir P, Jiao Q, Skov PS, et al. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jun 1;145(6):1510–6.

54. 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. J Allergy Clin Immunol. 2002;109(4):694–700.

55. 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):17797.

56. Degirmenci PB, Krmaz C, Vatansever S, Onur E, Nal E, Erdin S, et al. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interlekin-4, -10, transforming growth factor-b1, interferon-γ, interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. Postep Dermatologii i Alergol. 2017 Feb 1;34(1):70–6.

57. Habets KLL, Huizinga TWJ, Toes REM. Platelets and autoimmunity. Eur J Clin Invest. 2013 Jul;43(7):746–57.

58. Dewitte A, Tanga A, Villeneuve J, Lepreux S, Ouattara A, Desmoulière A, et al. New frontiers for platelet CD154. Vol. 4, Experimental Hematology and Oncology. BioMed Central Ltd.; 2015.

59. Jenne CN, Kubes P. Platelets in inflammation and infection. Vol. 26, Platelets. Informa Healthcare; 2015. p. 286–92.

60. Kapur R, Zufferey A, Boilard E, Semple JW. Nouvelle Cuisine: Platelets Served with Inflammation. J Immunol. 2015 Jun 15;194(12):5579–87.

61. Vena GA, Cassano N, Marzano AV, Asero R. The Role of Platelets in Chronic Urticaria. Vol. 169, International Archives of Allergy and Immunology. S. Karger AG; 2016. p. 71–9.

62. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. Vol. 9, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2018. p. 1873.

63. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. J Am Acad Dermatol. 1991;25(1):190–204.

64. Thurmond RL, Kazerouni K, Chaplan SR, Greenspan AJ. Peripheral Neuronal Mechanism of Itch: Histamine and Itch. In: Itch. CRC Press; 2014. p. 165–214.

65. Greaves MW. Chronic Urticaria. N Engl J Med. 1995 Jun 29;332(26):1767–72.

66. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol. 1989 Jul 1;84(1):66–71.

67. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. Clin Exp Allergy. 1991;21(6):695–704.

68. Hide M, Francis DM, Grattan C, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the High-Affinity IgE Receptor as a Cause of Histamine Release in Chronic Urticaria. N Engl J Med. 1993 Jun 3;328(22):1599–604.

69. 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 Eur J Allergy Clin Immunol. 2019 Dec 1;74(12):2427–36.

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

71. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. Vol. 39, Clinical and Experimental Allergy. Clin Exp Allergy; 2009. p. 777–87.

72. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. In: Allergy and Asthma Proceedings. Allergy Asthma Proc; 2008. p. 433–8.

73. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Lbradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol. 1986;114(5):583–90.

74. Mete N, Gülbahar O, Onbaşı K, Sin A, Kokuludağ A, Sebik F. Otolog Serum Testi Pozitif Kronik İdiopatikÜrtikerli Hastalarda Otoantikorlar. Türkiye Klin Allerji Astım Derg. 2003;5(2):61–6.

75. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: A screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol. 1999;140(3):446–52.

76. Aktar S, Akdeniz N, Ozkol HU, Calka O, Karadag AS. The relation of autologous serum and plasma skin test results with urticarial activity score, sex and age in patients with chronic urticaria. Postep Dermatologii i Alergol. 2015 Jun 1;32(3):173–8.

77. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. Clin Exp Dermatol. 2008 Nov;33(6):754–8.

78. Sánchez Borges M, Caballero Fonseca F, Capriles Hulett A, González Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. Vol. 31, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 964–71.

79. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar 1;139(3):1059-1061.e1.

80. Takahagi S, Tanaka A, Iwamoto K, Ishii K, Hide M. Contact urticaria syndrome with IgE antibody against a cefotiam-unique structure, evoked by nonapparent exposure to cefotiam. Clin Exp Dermatol. 2017 Jul 1;42(5):527–31.

81. Inomata N, Chin K, Nagashima M, Ikezawa Z. Late-onset anaphylaxis due to poly (γ-glutamic acid) in the soup of commercial cold chinese noodles in a patient with allergy to fermented soybeans (natto). Allergol Int. 2011;60(3):393–6.

82. Inomata N, Chin K, Aihara M. Anaphylaxis caused by ingesting jellyfish in a subject with fermented soybean allergy: Possibility of epicutaneous sensitization to poly-gamma-glutamic acid by jellyfish stings. Vol. 41, Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 752–3.

83. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. Br J Dermatol. 2003 Mar 1;148(3):501–6.

84. Champion RH. A practical approach to the urticarial syndromes–a dermatologist's view. Vol. 20, Clinical & Experimental Allergy. John Wiley & Sons, Ltd; 1990. p. 221–4.

85. Black AK. Urticarial vasculitis. Vol. 17, Clinics in Dermatology. Clin Dermatol; 1999. p. 565–9.

86. 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.

87. Breitbart SI, Bielory L. Acquired angioedema: Autoantibody associations and C1q utility as a diagnostic tool. Allergy Asthma Proc. 2010 Sep;31(5):428–34.

88. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. Ann Intern Med. 1976;84(5):580–93.

89. Arga M, Harmancı K. Ürtiker ve Anjioödem. Klin Tıp Pediatr Derg. 2017 Mar 15;9(2):117–29.

90. Lahti A. Non-immunologic contact urticaria. Acta Dermato-Venereologica, Suppl. 1980;Suppl 91:1–49.

91. Boyvat A. Kontakt Ürtiker. Türkiye Klin Dermatoloji - Özel Konular. 2015;8(1):53–8.

92. Mastalerz L, Setkowicz M, Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin. Vol. 5, Current Allergy and Asthma Reports. Current Science Ltd; 2005. p. 277–83.

93. 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. 2021;

94. Katelaris CH, Smith W, Choi J, Frith K, Lau WL, Nolan R E, Al. Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Guidelines - Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). 2015. p. 1–15.

95. Gaig P, Olona M, Lejarazu DM, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. Vol. 14, J Invest Allergol Clin Immunol. 2004.

96. Bumbăcea RS, Deaconu CG, Berghea E. Management problems in severe chronic inducible urticaria: Two case reports. Exp Ther Med. 2019 Jun 10;18(2):960.

97. 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 Eur J Allergy Clin Immunol. 2016 Jun 1;71(6):780–802.

98. Kaplan AP. Chronic Urticaria and Angioedema. N Engl J Med. 2002 Jan 17;346(3):175–9.

99. Borlu M, Cinar SL, Kartal D. Chronic Inducible Urticaria Part I. In: A Comprehensive Review of Urticaria and Angioedema. InTech; 2017.

100. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, et al. Symptomatic Dermographism: A Systematic Review of

Treatment Options. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Oct 1;8(9):3141–61.

101. Can P, Kocatürk E. Semptomatik dermografizmli hastalardaki tedavi yanıtlarının önerilen ölçeklerle değerlendirilmesi. TÜRKDERM-Deri Hast ve Frengi Arşivi. 2019;53(4):135–9.

102. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. Allergy, Asthma Clin Immunol. 2018 Dec 18;14(1):85.

103. Karaduman A. Fiziksel Ürtikerler. Turkiye Klin Dermatology - Spec Top. 2008;1(1):20–6.

104. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Charoenpipatsin N, Maurer M. Delayed Pressure Urticaria: A Systematic Review of Treatment Options. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jun 1;8(6):2035-2049.e5.

105. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. Clin Auton Res. 2018 Feb 1;28(1):103–13.

106. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: Diagnostic and management challenges. J Asthma Allergy. 2016 Nov 29;9:209–13.

107. Chen YC, Hsu WH, Sun CM, Liu CH. A case of aquagenic urticaria with a brief review of the literature. Dermatologica Sin. 2018 Sep 1;36(3):146–8.

108. Wassef C, Laureano A, Schwartz RA, Dermatology E. Aquagenic Urticaria: A Perplexing Physical Phenomenon. Acta Dermatovenerologica Croat. 2017 Oct 19;25(3):234–234.

109. Rorie A, Gierer S. A case of aquagenic urticaria successfully treated with omalizumab. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 May 1;4(3):547–8.

110. Champion RH KB. A:Urticaria Textbook of Dermatology. 6th editio. London: Blackwell Scientific Publications; 1998. 13–39 p.

111. Sabroe RA, Lawlor F, Grattan CEH, Ardern-Jones MR, Bewley A, Campbell L, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021. Br J Dermatol. 2021 Nov 13;

112. Marzano A V., Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. G Ital di Dermatologia e Venereol. 2015 Feb 1;150(1):41–50.

113. Taşkapan MO. Ürtikerde Sınıflama ve Hasta Yaklaşımı. Turkiye Klin Dermatology - Spec Top. 2015;8(1):1–6.

114. Stull D, McBride D, Georgiou P, Zuberbier T, Grattan C, Balp M. Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative? Allergy. 2014;317.

115. Erkılınç AC. Ürtiker ve Antihistaminler. Turkiye Klin Dermatology - Spec Top. 2015;8(1):67–75.

116. Grob JJ, Auquier P , Dreyfus I OJ. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. Allergy. 2009 Apr;64(4):605–12.

117. Simon F, Simons K. H1 antihistamines: current status and future directions. World Allergy Organ J. 2008;1(9):145–55.

118. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. Expert Opin Pharmacother. 2013 Dec;14(18):2511–9.

119. Erdem MT. Akut Ürtiker. Türkiye Klin Dermatoloji - Özel Konular. 2015;8(1):7–12.

120. Zuberbier T, Bernstein JA. A Comparison of the United States and International Perspective on Chronic Urticaria Guidelines. J Allergy Clin Immunol Pr. 2018;6:1144–51.

121. Göncü EK, Kiziltaç K, Leslie T. Omalizumab in chronic urticaria: A comprehensive review. Turkderm Turkish Arch Dermatology Venereol. 2018;52(4):112–29.

122. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr 1;72(4):519–33.

123. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. Expert Rev Clin Immunol. 2015 Feb 1;11(2):171–80.

124. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. Expert Opin Biol Ther. 2017 Mar 4;17(3):375–85.

125. Ensina LF. Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria | World Allergy Organization [Internet]. [cited 2021 Jul 30]. Available from: https://www.worldallergy.org/ask-the-expert/questions/omalizumab-in-chronic-spontaneous-urticaria

126. 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. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2016 Jul 1;30:25–32.

127. Al-Shaikhly T, Rosenthal JA, Ayars AG, Petroni DH. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2019 Aug 1;123(2):208-210.e2.

128. Wershil BK, Furuta GT, Lavigne JA, Choudhury AR, Wang ZS, Galli SJ. Dexamethasone and cyclosporin a suppress mast cell-leukocyte cytokine cascades

by multiple mechanisms. Int Arch Allergy Immunol. 1995;107(1–3):323–4.

129. 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.

130. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2008 Jun;63(6):777–80.

131. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. 2013;133(5):1365–72.

132. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2018;9(6):7204.

133. Coşansu NC. Evaluation of new inflammatory parameters in patients with chronic spontaneous urticaria: A new predictor of refractoriness to antihistamine treatment. Namık Kemal Tıp Derg. 2020 Dec 20;8(3):404–11.

134. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. StatPearls. 2021 Apr 30;

135. Martins EC, Silveira L da F, Viegas K, Beck AD, Júnior GF, Cremonese RV, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study. Rev Bras Ter Intensiva. 2019;31(1):63.

136. Chandrashekara S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama KR RK. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2017 Oct 1;20(10):1457–67.

137. Jung J, Park SY PS& PJ. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma. Tumour Biol. 2016 Jun 1;37(6):7149–54.

138. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. Am Heart J. 2007 Nov 1;154(5):995–1002.

139. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS HP, McMillan DC CS. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Oct;88(1):218–30.

140. King AH, Mehkri O, Rajendram P, Wang X, Vachharajani V, Duggal A. A High Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Associated With Increased Morbidity and Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. Crit Care Explor. 2021 May 17;3(5):e0444.

141. Tokgoz S, Kayrak M, Akpinar Z, Seyithanoğlu A, Güney F YB. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 Oct;22(7):1169–74.

142. D'Amico E, Zanghì A, Romano A, Sciandra M, Palumbo GAM, Patti F. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Related to Disease Activity in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Cells. 2019 Sep 20;8(10).

143. Mertoglu C GM. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2017 Nov 1;11 Suppl 1:S127–31.

144. Turkmen K, Guney İ, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. Ren Fail. 2012 Mar;34(2):155–9.

145. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg Oncol. 2005 Sep 1;91(3):181–4.

146. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with

COVID-19. J Infect. 2020 Jul 1;81(1):e6–12.

147. King A, Schmaier A, Harth K, Kumins N, Wong V, Zidar D, et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio predicts mortality following elective endovascular aneurysm repair. J Vasc Surg. 2020 Jul 1;72(1):129–37.

148. Hammad R, Hamdino M, El-Nasser A. Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Mean Platelet Volume in Egyptian Patients with Psoriasis Vulgaris. Egypt J Immunol. 2020 Jan 1;27(1):157–68.

149. Rifaioglu EN, Şen BB, Ekiz Ö, Dogramaci AC. Neutrophil to lymphocyte ratio in Behçet's disease as a marker of disease activity. Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat. 2014;23(4):65–7.

150. Solak B, Dikicier B, Cosansu N, Erdem T. Neutrophil to lymphocyte ratio in patients with vitiligo. Postep dermatologii i Alergol. 2017 Oct 1;34(5):468–70.

151. Cengiz FP, Emiroglu N, Ozkaya DB, Bahali AG, Su O ON. Prognostic Evaluation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Mycosis Fungoides. Ann Clin Lab Sci. 2017;47(1):25–8.

152. Ertaş R, Özyurt K, Karakükçü Ç, Akkuş MR, Özlü E, Avcı A, et al. Evaluation of platelet parameters and neutrophil/lymphocyte ratio during omalizumab treatment in patients with severe chronic spontaneous urticaria. Turkish J Med Sci. 2018 Dec 12;48(6):1255–62.

153. Thomas MR, Storey RF, Mrcp BB. The role of platelets in inflammation. 2015;114(9):449–58.

154. Toprak E, Bozkurt M, Çakmak BD, Özçimen EE, Silahlı M, Yumru AE, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. J Turkish Ger Gynecol Assoc. 2017 Sep 1;18(3):122.

155. Rizo-Téllez SA, Méndez-García LA, Flores-Rebollo C, Alba-Flores F, Alcántara-Suárez R, Manjarrez-Reyna AN, et al. The Neutrophil-to-Monocyte Ratio and Lymphocyte-to-Neutrophil Ratio at Admission Predict In-Hospital Mortality in Mexican Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection (Covid-19). Microorganisms. 2020 Oct 1;8(10):1–17.

156. Yokus O, Saglam EN, Goze H, Sametoglu F, Serin I. Prognostic Role of Lymphocyte/Monocyte Ratio in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Hematol. 2020;9(4):116–22.

157. Aktaş Karabay E, Demir D, Aksu Çerman A. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein ratio, lymphocytes, monocytes, and platelets in psoriasis. An Bras Dermatol. 2020 Jan 1;95(1):40–5.

158. Altunisik N, Turkmen D, Sener S. Investigation of the relationship between inflammatory blood parameters and rosacea and demodex infestation. J Cosmet Dermatol. 2020 Aug 1;19(8):2105–8.

159. Demirbaş A, Elmas ÖF, Atasoy M, Türsen Ü, Lotti T. Can monocyte to HDL cholesterol ratio and monocyte to lymphocyte ratio be markers for inflammation and oxidative stress in patients with vitiligo? A preliminary study. Arch Dermatological Res 2020 3136. 2020 Aug 20;313(6):491–8.

160. Tamer F. Omalizumab does not lead to a distinct alteration in hematological parameters and complete blood count-derived inflammation biomarkers except for basophil count. Cutan Ocul Toxicol. 2020 Jul 2;39(3):229–32.

161. Čavčić A, Ivković-Jureković I T V. Higher mean platelet volume is associated with paediatric chronic spontaneous urticaria and with a more severe disease in the affected children. Australas J Dermatol. 2019;60(3):e263–6.

162. Shin MK, Yim JH, Park J, Cho SY. Mean Platelet Volume and Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio in Chronic Urticaria. Br Rep. 2019;31(4):467.

163. Gisondi P, Geat D, Lippi G, Montagnana M, Girolomoni G. Increased red blood cell distribution width in patients with plaque psoriasis. J Med Biochem. 2021;40(2):199–201.

164. Pancar GS, Eyüpoğlu O. Red Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume in Patients With Pityriasis Rosea. J Clin Med Res. 2016;8(6):445–8.

165. Emiroglu N, Cengiz FP, Bahalı AG, Ozkaya DB, Su O, Onsun N. Red Blood Cell Distribution Width and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Cutaneous Vasculitis. Ann Clin Lab Sci. 2017 Mar 1;47(2):162–5.

166. Cheng L, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li H, et al. Variation of red blood cell parameters in Behcet's disease: association with disease severity and vascular involvement. Clin Rheumatol. 2021 Apr 1;40(4):1457–64.

167. Yayla ME, İlgen U, Okatan İ, Uslu Yurteri E, Torgutalp M, Keleşoğlu Dinçer AB, et al. Association of simple hematological parameters with disease manifestations, activity, and severity in patients with systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2020 Jan 1;39(1):77–83.

168. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. Allergy. 2018 Apr 1;73(4):940–8.

169. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front Immunol. 2018 Apr 13;9(APR):754.

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

171. Yan S, Chen W, Su J, Chen M, Zhu W, Zhang J, et al. Association between C reactive protein and clinical characteristics in patients with chronic spontaneous urticaria. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2017 Feb 1;42(2):168–72.

172. Baysak S, Sevim Kecici A DB. Long-term follow-up effect of omalizumab in chronic spontaneous urticaria and its association with serum C-reactive protein levels. Dermatol Ther. 2020 Jul 1;33(4).

173. Yılmaz Ö. Serum Total IgE Yüksekliğinin Klinik Önemi. Türkiye Klin Pediatr Derg. 2015 Apr 16;24(1):8–14.

174. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. Allergy Asthma Immunol Res. 2021 Mar 1;13(2):206.

175. Çildağ S, Şentürk T. The effect of omalizumab treatment on IgE and other immunoglobulin levels in patients with chronic spontaneous urticaria and its association with treatment response. Adv Dermatology Allergol Dermatologii i Alergol. 2018;35(5):516.

176. Uysal Pİ, Hayran Y, Akdoğan N, Öktem A, Atılan A, Aksoy GG, et al. Kronik İdiyopatik Ürtiker ve Büllöz Pemfigoidli Hastalarda Omalizumab Tedavisinin Koagülasyon Parametrelerine ve Total İmmünoglobulin E Düzeylerine Etkisi Original Investigation / Özgün Araştırma. Turk J Dermatol. 2018;12:159–66.

177. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2018 Oct 1;32(10):1761–7.

178. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. J Invest Dermatol. 2015 Jan 1;135(1):67–75.

179. Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. Allergy. 2021 Jan

1;76(1):59–70.

180. Akdogan N, Demirel Ogut N, Dogan S, Atakan N. Long-term effects of omalizumab on peripheral blood cells and C-reactive protein levels in patients with chronic spontaneous urticaria. Dermatol Ther. 2019 Jul 1;32(4):e12966.

181. Turkmen K, Tufan F, Engin S, Akpinar T, Oflaz H, Ecder T. The neutrophil lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator before applying other expensive and invasive procedures. Indian J Nephrol. 2014 Jan;24(1):65.

182. Jiang Y, Ma W. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Atopic Dermatitis Patients. Med Sci Monit. 2017 Mar 17;23:1340–6.

183. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. Cutan Ocul Toxicol. 2014 Oct 24;33(3):223–7.

184. Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, Balevi Ş, Tol H, Aykol C, et al. Mean platelet volume, neutrophil to lyphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in psoriasis. TURKDERM - Turkish Arch Dermatology Venereol. 2015;49(2):112–6.

185. Tat TS. Kronik ürtikerli hastalarda troid otoimmünitesi ve artmış nötrofil lenfosit oranı. Turkish J Clin Lab. 10(1):52–6.

186. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A, Kivanç Altunay I. Serum C-reactive protein, neutrophil-lymphocyte ratio and uric acid levels in chronic spontaneous urticaria. Turkiye Klin Dermatoloji. 2016 Dec 30;26(3):125–31.

187. 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 Oct;153(3):288–93.

188. Celik E, Dirican E. Can We Predict the Duration of Treatment Requirement by Complete Blood Count in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Receiving

Omalizumab? Dicle Med J. 2020;47(3):568–77.

189. Baek YS, Jeon J, Kim JH, Oh CH. Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE. Clin Exp Dermatol. 2014;39(7):795–800.

190. Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. Clin Exp Allergy. 2011 Oct 1;41(10):1386–91.

191. Akca H, Tuncer Kara K. Correlation of urticaria activity score in chronic spontaneous urticaria with serum C-reactive protein level and neutrophil/lymphocyte ratio. Dermatol Ther. 2020 Nov 1;33(6):e14532.

192. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2016 Feb 1;137(2):474–81.

193. Asero R, Marzano A V., Ferrucci S, Cugno M. D-Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria. Int Arch Allergy Immunol. 2017 Mar 1;172(1):40–4.

194. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci. 2014 Jan 1;73(1):57–62.

195. Viswanathan RK, Moss MH, Mathur SK. Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria. Allergy Asthma Proc. 2013;35(5):446–52.

196. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, Kyin T, Patrie J, Borish L, et al. Clinical Communications Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;6(4):1386-1388.

197. Syrigos N, Grapsa D, Zande M, Tziotou M, Syrigou E. Treatment response to omalizumab in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. Int J Dermatol. 2018 Apr 1;57(4):417–22.

198. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Lodi Rizzini F, Detoraki A, Canonica GW. Omalizumab chronic spontaneous urticaria: Efficacy, safety, predictors of treatment outcome, and time to response. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2018 Oct 1;121(4):474–8.

8. EKLER

EK-1. Olgu Rapor Formu

OMALİZUMAB TEDAVİSİ ALAN KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARIN HEMATOLOJİK VE İNFLAMATUAR PARAMETRELERi İLE ÜRTİKER AKTİVİTE SKORU OLGU RAPOR FORMU

ADI SOYADI: **YAŞI / CİNSİYETİ:**

DOSYA NO: **EĞİTİM DÜZEYİ:**

TEL: **MESLEK:**

ADRES: **Kilo/ Boy:**

Kronik spontan ürtiker başlangıç tarihi:

Anjiyoödem eşlik ediyor mu?:

Tetikleyici var mı? (stres,gıda,ilaç,egzersiz vb.)

KSÜ için daha önce almış olduğu tedaviler nelerdir?

KSÜ şuan hangi tedavileri alıyor?:

Eşlik eden kronik hastalığı var mı? Varsa isimlerini yazınız:

Başka hastalıklar için kullanılan ilaçlar varsa isimlerini yazınız:

Ailede ürtiker-anjiyoödem öyküsü:

Sigara kullanımı:

Alkol kullanımı:

Omalizumab ilk uygulanma tarihi :

Tedavi öncesi,3.ay ve 6. ay tam kan sayımı parametreleri, CRP,Total IgE:

TETKİK ADI	**TEDAVİ ÖNCESİ**	**3.AY**
WBC x10^9/L		
NEU # x10^9/L		
LYM # x10^9/L		
MONO # x10^9/L		
RDW %		
PLT x10^9/L		
MPV fL		
CRP		
Total IgE		
NLR		
PLR		
LMR		
NMR		

NLR:nötrofil/lenfosit oranı, PLR: platelet/lenfosit oranı, LMR: lenfosit/monosit oranı, NMR: nötrofil/monosit oranı

Yedi Günlük **Ürtiker Aktivite Skoru** toplamı **(ÜAS7)** (0-42):

TEDAVİ ÖNCESİ:

GÜN	KABARIKLIK				KAŞINTI				TOPLAM
	YOK	<20 plak/ 24 saat	20-50 plak/ 24 saat	>50 plak/ 24 saat	YOK	HAFİF*	ORTA**	AĞIR***	
1.	0	1	2	3	0	1	2	3	
2.	0	1	2	3	0	1	2	3	
3.	0	1	2	3	0	1	2	3	
4.	0	1	2	3	0	1	2	3	
5.	0	1	2	3	0	1	2	3	
6.	0	1	2	3	0	1	2	3	
7.	0	1	2	3	0	1	2	3	

Hafif*: Rahatsız edici değil.

Orta**: Rahatsız edici ancak günlük aktivite ve uykuyu etkilemez.

Ağır***: Yoğun,ciddi kaşıntı, normal aktivite ve uyku çok etkilenir.

TEDAVİNİN 3. AYI :

GÜN	KABARIKLIK				KAŞINTI				TOPLAM
	YOK	<20 plak/ 24 saat	20-50 plak/ 24 saat	>50 plak/ 24 saat	YOK	HAFİF*	ORTA**	AĞIR***	
1.	0	1	2	3	0	1	2	3	
2.	0	1	2	3	0	1	2	3	
3.	0	1	2	3	0	1	2	3	
4.	0	1	2	3	0	1	2	3	
5.	0	1	2	3	0	1	2	3	
6.	0	1	2	3	0	1	2	3	
7.	0	1	2	3	0	1	2	3	