



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PERİOSTİN: KRONİK ÜRTİKER TEDAVİ VE TAKİBİNDE
PROGNOSTİK BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

DR. BARAN CAYHAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022





T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PERİOSTİN: KRONİK ÜRTİKER TEDAVİ VE TAKİBİNDE
PROGNOSTİK BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. ZAFER TÜRKOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve engin tecrübelerinden faydalandığım, tez sürecimde büyük emeği olan, ihtisas sürecimde sadece hocalarımız değil aile büyüklerimiz gibi de hissettiren, klinik sorumlumuz ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na, uzmanlık eğitimimin her aşamasına büyük destek sağlayan Doç. Dr. Filiz Topaloğlu Demir'e,

Kendisiyle birlikte çalışma şansına eriştiğim ve desteğini hep hissettiğim başasistanımız Uzm. Dr. Bilgen Erdoğan'a, eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Uzm. Dr. Şenay Ağırgöl'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Zehra Gülsevin Şimşek, Uzm. Dr. L. Kadriye Koç, Uzm. Dr. Tuğba Özkök Akbulut, Uzm. Dr. Tuğba Atıcı, Uzm. Dr. Meryem Aysit, Uzm. Dr. Dilek Canat, Uzm. Dr. Esmâ İnan Yüksel, Uzm. Dr. Yusuf Kelleci, Uzm. Dr. Armağan Kutlay, Uzm. Dr. Ozan Erdem, Uzm. Dr. Gülşah Koçak, Uzm. Dr. Pınar Sun'a,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili arkadaşlarım; Dr. Yavuz Tezcan, Dr. Ceyda Çaytemel, Dr. Meltem Erman, Dr. Yunus Meydan, Dr. Nazlı Caf, Dr. Ozan Yıldırım, Dr. Sefa Yüksel, Dr. Kamer Faruk Coşkun, Dr. Burak Ünlü, Dr. Osman Gökdeniz, Dr. Elif Çetinkaya, Dr. Rumeysa Nur Algan, Dr. Anıl Temiz, Dr. Yunus Kaplan, Dr. Büşra Zıplar, Dr. Dilan Baştuğ, Dr. Cem Hekimoğlu, Dr. Görkem Adalı, Dr. Kübra Kılıçparlar, Dr. Burak Yıldız, Dr. Murat Doğan, Dr. Ali Mert Gök, Dr. Mustafa Tümtürk'e,

Aldığım her kararda bana destek olan, uzakta bile olsak sevgilerini hep hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÜRTİKER	3
2.1.1. Kronik Spontan Ürtiker.....	9
2.1.1.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji.....	13
2.1.1.2. Etyoloji ve Patogenez.....	14
2.1.1.3. Klinik Bulgular	20
2.1.1.4. Ölçekler	22
2.1.1.5. Tanı	27
2.1.1.6. Ayırıcı Tanı.....	29
2.1.1.7. Tedavi.....	30
2.1.1.8. Prognoz	35
2.2. PERİOSTİN	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Araştırma tipi	41
3.2. Hasta popülasyonu	41
3.3. Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi	43
3.4. İstatiksel analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	56
6. KAYNAKLAR	61

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
<i>Tablo 1. Ürtiker sınıflaması.....</i>	<i>4</i>
<i>Tablo 2. Mast hücre kökenli medyatörler.....</i>	<i>10</i>
<i>Tablo 3. Kronik indüklenabilir ürtikerler ve önerilen provakasyon testleri.....</i>	<i>21</i>
<i>Tablo 4. Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS).....</i>	<i>23</i>
<i>Tablo 5. Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT).....</i>	<i>24</i>
<i>Tablo 6. Kronik Ürtiker Yaşam Kalite Anketi (KÜYKA).....</i>	<i>25</i>
<i>Tablo 7. KSÜ’de tanısal tetkikler.....</i>	<i>27</i>
<i>Tablo 8. Omalizumab’a yanıtı öngörmek için biomarker araştırılan bazı çalışmalar</i>	<i>33</i>
<i>Tablo 9. Yeni Tedaviler.....</i>	<i>34</i>
<i>Tablo 10/11. KSÜ hastalarında demografik veriler.....</i>	<i>46</i>
<i>Tablo 12. KSÜ hastalarında Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, NLR, Trombosit, PLR, Eozinofil, Bazofil, CRP, ESH ve MPV parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri.....</i>	<i>48</i>
<i>Tablo 13. KSÜ hastalarında IgE ve ÜKT parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri.....</i>	<i>52</i>
<i>Tablo 14. KSÜ hastalarında Periostin düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi</i>	<i>54</i>

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Mast hücre degranülasyon yolları	11
Şekil 2: KSÜ tarihinde bazı satırbaşları	13
Şekil 3: Th2 yolağı ve sitokinleri	19
Şekil 4: EAACI/GA ² LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2022 tarafından önerilen güncel tedavi kılavuzu:	31
Şekil 5: Periostin salgılatan faktörler	35
Şekil 6: Periostinin üretimi	37
Şekil 7: Periostinin etkileri	37
Şekil 8: Tedavi Öncesi ve Sonrası ÜKT skoru değişimi	53
Şekil 9: Tedavi Öncesi ve Sonrası Periostin düzeyi değişimi	55

KISALTMALAR

C4	: Kompleman 4
CRP	: C Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
FcεRI	: Yüksek Afinityeli IgE Reseptörü
KİNDÜ	: Kronik İndüklenebilir Ürtiker
KSÜ	: Kronik Spontan Ürtiker
KÜYKA	: Kronik Ürtiker Yaşam Kalite Anketi
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
OSDT	: Otolog Serum Deri Testi
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PGD2	: Prostaglandin D2
PLR	: Platelet/Lenfosit Oranı
SCORAD	: Atopik Dermatit Şiddet ve Yaygınlık Skorlaması
ÜAS	: Ürtiker Aktivite Skoru
ÜKT	: Ürtiker Kontrol Testi
Th2	: T helper 2 Lenfosit
TGF beta	: Transforme Edici Büyüme Faktörü beta
TNF alfa	: Tümör Nekroze Edici Faktör alfa

ÖZET

Giriş ve Amaç

Ürtiker toplumda sık görülen, tekrarlayıcı, kaşıntılı kabarıklıklarla karakterize bir hastalıktır. Kronik spontan ürtiker (KSÜ) etyolojisinde ilaçlar, gıdalar, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, maligniteler vb. rol alabilmektedir. Buna rağmen olguların yarısında etyoloji bulunamamaktadır. KSÜ, fizyopatolojisinde birbirleriyle bağlantılı çeşitli immünolojik mekanizmaların rol aldığı ve tedavide hekim ve hasta için halen sorun olmaya devam edebilen bir tablodur. Tedavide ilk basamak olan antihistaminikler dışında özellikle dirençli hastalarda biyolojik veya immünsüpresif ilaçlar verilmektedir. Buna rağmen tedavide yeterli kontrol sağlanamayan bazı hastalar olabilmektedir. Son yıllarda bu dirençli hasta grubunu öngörmeye veya tedavide başarıyı/başarısızlığı göstermede kullanıma uygun bir prognostik belirteç arayışı ön plana çıkmaktadır.

Th2 tipi immünitinin anahtar sitokinleri olan IL4/13, temel periostin kaynağı olan fibroblastları uyarak periostin sentezi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Serum periostin düzeylerinin astım ve atopik dermatit gibi hastalıklarda yüksek saptanması; eozinofilik/alerjik hastalıklar için yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda periostin Th2 immünitinin de rol oynadığı KSÜ'nün patogeneğinde yer alabilir ve periostin seviyeleri KSÜ'de hastalık şiddeti veya tedavi yanıtının prognostik belirteci olabilir. Araştırmada elde edilecek bulgularla; periostinin KSÜ hastalarında tedaviye dirençle olan ilişkisini, farklı tedaviler alan hastalardaki periostinin takiplerdeki değişimini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak prognoz için bir gösterge olup olmadığını ve diğer inflamatuvar belirteçlerle korelasyonunu belirleme hususlarında literatüre katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

15 Eylül 2021 – 15 Şubat 2022 tarihleri arasında SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Dermatoloji kliniğinde takip edilen ve araştırmaya dâhil olma ölçütlerini karşılayan; 18-65 yaş arası, KSÜ tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllüler çalışmaya dâhil edildi. Katılımcılar 3 grupta incelendi; 1. Grup KSÜ tanılı olup tedavisinde Omalizumab planlanan hastalar (25 kişi), 2. Grup KSÜ tanılı olup tedavisinde antihistaminik planlanan hastalar (25 kişi), 3. Grup ise sağlıklı gönüllülerdi (32 kişi). Hastaların demografik bilgileri, dermografizm ve anjiyoödem öyküleri kaydedildi. 1. ve 2. Grupta tedavi öncesi ve sonrası 12. Haftada; hemogram, sedim, CRP, total IgE ve periostin düzeyleri ile ürtiker kontrol testi sonuçları değerlendirildi. 3. Grupta ise sadece periostin sonuçları kaydedildi. İstatistiksel analiz için SPSS 28.0 for Windows programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan değerler kullanıldı. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T-Test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem T-Test, Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız

verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 39.2 yıldır ve kadın cinsiyet baskınlığı mevcuttur. Anjiyoödem öyküsü ve ailede ürtiker hastası varlığı omalizumab grubunda daha yüksekti. Ancak sigara/alkol kullanımı, dermografizm varlığı veya diurnal varyasyonda farklılık saptanmadı. Ne omalizumab ve antihistaminik grupları arasında ne de tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında; lökosit, nötrofil, lenfosit, NLR, trombosit, PLR, eozinofil, bazofil, MPV, CRP ve sedim değerlerinde farklılık saptanmadı. Serum total IgE’de omalizumab grubunun tedavi öncesi değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak tedavi sonrası gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı görüldü. ÜKT’nin her iki grupta da tedavi sonrası anlamlı olarak yükseldiği görüldü ancak omalizumab grubundaki artış miktarı, antihistaminik grubundan daha fazlaydı. Çalışmamızdaki ana medyatör olan periostini incelediğimizde; Omalizumab ve antihistaminik gruplarında tedavi öncesi periostin değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Omalizumab grubunda tedavi öncesi periostin değeri ise antihistaminik grubundan da anlamlı olarak daha yüksekti. Omalizumab ve antihistaminik gruplarındaki periostin değeri tedavi sonrasında kontrol grubundan anlamlı olarak, halen daha yüksekti.

Sonuç

Tüm bu veriler ışığında periostin KSÜ immünpatogenezinde aktif rol oynayan bir medyatör olarak değerlendirilebilir. Orta-şiddetli semptomu olan hastalarda, hafif-orta semptomu olanlara göre daha yüksek saptanması, hastalığın şiddeti ile periostin arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu da tedavi öncesi ölçülecek periostinin, hastalığın şiddetini öngörmede ve olası bir yükseklik durumunda üst tedavi basamaklarına daha hızlı geçmede yol gösterebilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca omalizumab tedavisi ile periostin düzeylerinin azalmasına rağmen antihistaminik grubunda kaydadeğer bir değişiklik olmaması; Th2 ilişkili interlökin yolaklarının daha aktif rol oynadığı bir grup KSÜ hastasında biyolojik tedaviden çok daha fazla fayda görülebileceğinin bir göstergesi sayılabilir.

Anahtar Kelimeler: periostin, kronik spontan ürtiker, Th2, belirteç

ABSTRACT

Introduction

Urticaria is a common disease characterized by recurrent itchy plaques. In the etiology of chronic spontaneous urticaria (CSU); drugs, foods, infections, systemic diseases, malignancies, etc. can take a role. Despite this, the etiology cannot be found in 50% of the cases. CSU is a condition in which several interrelated immunological mechanisms play a role in its physiopathology, and its treatment can still be a serious problem for physicians and patients. Apart from antihistamines, which are the first step in treatment, biological or immunosuppressive drugs are given, especially in resistant patients. There may be some patients who cannot be adequately controlled in the treatment. In recent years, the search for a suitable prognostic marker to predict this resistant group or to show success/failure in treatment has come to the fore.

IL4/13, which is the key cytokine of Th2 immunity, has important effects on periostin synthesis by stimulating fibroblasts, which are the main source of periostin. High detection of serum periostin levels in diseases such as asthma and atopic dermatitis; suggests that it may be a useful biomarker for eosinophilic/allergic diseases. Periostin may be involved in the pathogenesis of CSU, in which Th2 immunity also plays a role, and periostin levels may be a prognostic indicator of disease severity or treatment response in CSU. It is aimed to contribute to the literature in determining the relationship of periostin with resistance to treatment in CSU patients, the change in periostin in patients receiving different treatments during follow-up, whether it is an indicator for prognosis, and its correlation with other inflammatory markers.

Material and Method

Patients aged 18-65 years, who were followed-up in the Dermatology Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital with the diagnosis of CSU and healthy volunteers were included in the study, between September 15, 2021, and February 15, 2022. Participants were examined in 3 groups. The 1st group was diagnosed with CSU and used Omalizumab in the treatment (25 people), the 2nd group was the diagnosed with CSU and used antihistamine in their treatment (25 people), and the 3rd group was the healthy volunteers (32 people). Demographic information, dermographism and angioedema histories of the patients were recorded. In the 1st and 2nd groups, before the treatment and at the 12th week after the treatment; Hemogram, sedimentation rate, CRP, total IgE and periostin levels and urticaria control test results were evaluated. In Group 3, only periostin results were recorded. SPSS 28.0 for Windows was used for statistical analysis. Mean, standard deviation, and median values were used in the descriptive statistics of the data. Independent sample t-test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney u-test were used in the analysis of quantitative independent data. Paired sample t-test and the Wilcoxon test were used in the analysis of dependent quantitative data. The Chi-square test was used in the analysis of qualitative independent data.

Results

The mean age of the patients was 39.2 years and there was a female predominance. Angioedema history and family history of urticaria were higher in the omalizumab group. However, no difference was found in smoking/alcohol use, presence of dermographism, or diurnal variation. Neither between omalizumab and antihistamine groups nor between pre and post-treatment values; There was no difference in leukocyte, neutrophil, lymphocyte, NLR, thrombocyte, PLR, eosinophil, basophil, MPV, CRP and sedim values. In serum total IgE, it was observed that the pre-treatment values of the omalizumab group were significantly higher, but there was no significant difference between the post-treatment groups. It was observed that UCT increased significantly after treatment in both groups, but the amount of increase in the omalizumab group was higher than the antihistamine group. When we examine the periostin, which is the main mediator in our study; the periostin value before treatment was significantly higher in the omalizumab and antihistamine groups than the control group. Periostin value before treatment was also significantly higher in the omalizumab group than in the antihistamine group. Periostin value in the omalizumab and antihistamine groups was still significantly higher than the control group after treatment.

Conclusions

In the light of all these data, periostin can be considered as a mediator that plays an active role in the immunopathogenesis of CSU. The fact that it was found to be higher in patients with moderate-to-severe symptoms compared to those with mild-moderate symptoms indicates that there is a correlation between the severity of the disease and periostin. This suggests that periostin, which will be measured before treatment, maybe a biomarker that can predict the severity of the disease and lead to a faster transition to the upper treatment steps in case of a possible elevation. Although periostin levels decreased with omalizumab treatment, there was no significant change in the antihistamine group; In a group of CSU patients in which Th2-related interleukin pathways play a more active role, it can be considered as an indication that much more benefit can be seen from biologic therapy.

Keywords: periostin, chronic spontaneous urticaria, Th2, marker

1. GİRİŞ

Ürtiker genel toplumun %20'sinde en az bir kez oluşan, tekrarlayıcı, kaşıntılı kabarıklıklarla ile karakterize ve dönem dönem alevlenen bir deri hastalığıdır. Altı haftadan kısa süren olgular akut ürtiker, altı haftadan fazla devam eden olgular ise kronik ürtiker olarak adlandırılır. Kronik ürtiker ise kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik indüklenebilir ürtiker (KİNDÜ) olarak sınıflandırılmaktadır (1). Uyarılabilir ürtikerde neden çoğunlukla bellidir. Bu hastalarda önemli olan ürtikerin oluşmasına neden olan eşik değeri saptamaktır. Spontan ürtiker etyolojisinde ise ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, infeksiyonlar (bakteriyel, viral ve fungal), enfestasyonlar, eksojen alerjenler, sistemik hastalıklar, neoplaziler ve diğer dermatolojik hastalıklar yer almaktadır. Buna rağmen KSÜ olgularının yaklaşık yarısında etyoloji bulunamamaktadır. KSÜ, fizyopatolojisinde birbirleriyle bağlantılı ancak tam olarak aydınlatılamamış çeşitli immünolojik mekanizmaların rol aldığı ve tedavi yönünden halen doktor ve hasta için ciddi zorluk oluşturmayı sürdüren bir tablodur (2,3).

KSÜ hastalarında saptanan immünolojik ilişkiler arasında; anti-Fcε RIα antikorlar (yüksek afiniteli IgE reseptörünün subunitlerine karşı gelişen IgG yapıda antikor), IgE'ye karşı gelişen IgG yapıda antikorlar, artmış hashimoto tiroiditi insidansı, anti-tiroglobulin ve anti-peroksidaz antikorları, tiroperoksidaza karşı gelişen IgE antikorları, anti nükleer antikor pozitifliği ve IL-4, IL-5 ve IL-13'ün de dâhil olduğu T helper 2 (Th2) lenfositlerle ilişkili sitokinlerin artmış ekspresyonu sayılabilir (4).

Tanı konulduktan sonra uluslararası kılavuzlara uygun tedavi planlanan KSÜ hastalarını takip etmede ürtiker aktivite skoru (ÜAS), ürtiker kontrol testi (ÜKT) ve kronik ürtiker yaşam kalite anketi (KÜYKA) ölçekleri kullanılmaktadır. Ayrıca serum total IgE, bazofil sayısı, akut faz reaktanlarında yükseklikler ve diğer laboratuvar parametreleri ile takipler yapılmaktadır. Ancak uygulanan çeşitli tedavilere rağmen ÜAS, ÜKT ve KÜYKA skorlarında veya laboratuvar parametrelerinde anlamlı bir farklılık oluşmayan ve yeni lezyon oluşumunda yeterli kontrol sağlanamadığı için tedaviye dirençli kabul edilen hastalar olabilmektedir. Son yıllarda bu dirençli hasta grubunu öngörmede veya tedavide başarıyı/başarısızlığı göstermede kullanmaya uygun, hızlı sonuç veren, pratik ve güvenilir bir yeni belirteç arayışı ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla bazofil histamin salınım testi, otolog serum deri testi, bazofil

salınım testi, D-dimer, tiroid otoantikorları ve çeşitli akut faz reaktanları araştırılmakla beraber hastalık şiddetiyle yeterli güvende bir korelasyon henüz görülmemiştir (5,6).

Bir hücre dışı matriks proteini olan periostin, bronşiyal astım ve atopik dermatit gibi kronik alerjik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar ayrıca inflamasyondan sonra dokunun yeniden onarılmasında rol alır. Th2 tipi immün yanıtın anahtar sitokinleri olan IL-4 ve IL-13, temel periostin kaynağı olan fibroblastları uyarak periostinin sentezi ve amplifikasyonu üzerinde önemli etkilere sahiptir. Serum periostin düzeylerinin, astımlılarda ekshale edilen nitrik oksit, kan eozinofil sayısı veya serum IgE düzeylerinden ziyade eozinofilik hava yolu inflamasyonunun çok önemli bir belirteci olduğu gösterilmiştir, bu da periostinin eozinofilik veya alerjik hastalıklar için yararlı bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca periostin düzeylerinin atopik dermatitte hastalık şiddeti ve kronikliği ile iyi korele olduğu gösterilmiştir (7,8).

Periostin Th2 immün yanıtının da önemli rol oynadığı KSÜ'nün patogeneğinde yer alabilir ve periostin seviyeleri KSÜ'da hastalık şiddeti veya tedavi yanıtının bir prognostik belirteci olabilir. Bu nedenle, KSÜ'nün patogeneğinde periostinin önemini ve hastalık şiddetinin biyolojik bir belirteci olarak kullanımını değerlendirmek için KSÜ'lü hastalarda serum periostin konsantrasyonlarını ölçerek diğer rutin tetkikler ve hastalık aktivite skorlamaları ile ilişkisini incelemeyi planladık.

Araştırmada elde edilecek sonuçlarla, periostinin kronik spontan ürtiker hastalarında tedaviye dirençle olan ilişkisi, farklı tedaviler alan hastalardaki serum periostin değerinin takiplerdeki değişimi ve sağlıklı kişilerle karşılaştırılması, tedavide sağlanan başarı ile periostin değerlerinin ilişkisi incelenerek prognoz için bir gösterge olup olmadığı ve diğer inflamatuvar belirteçlerle korelasyonunu belirleme hususlarında literatüre katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

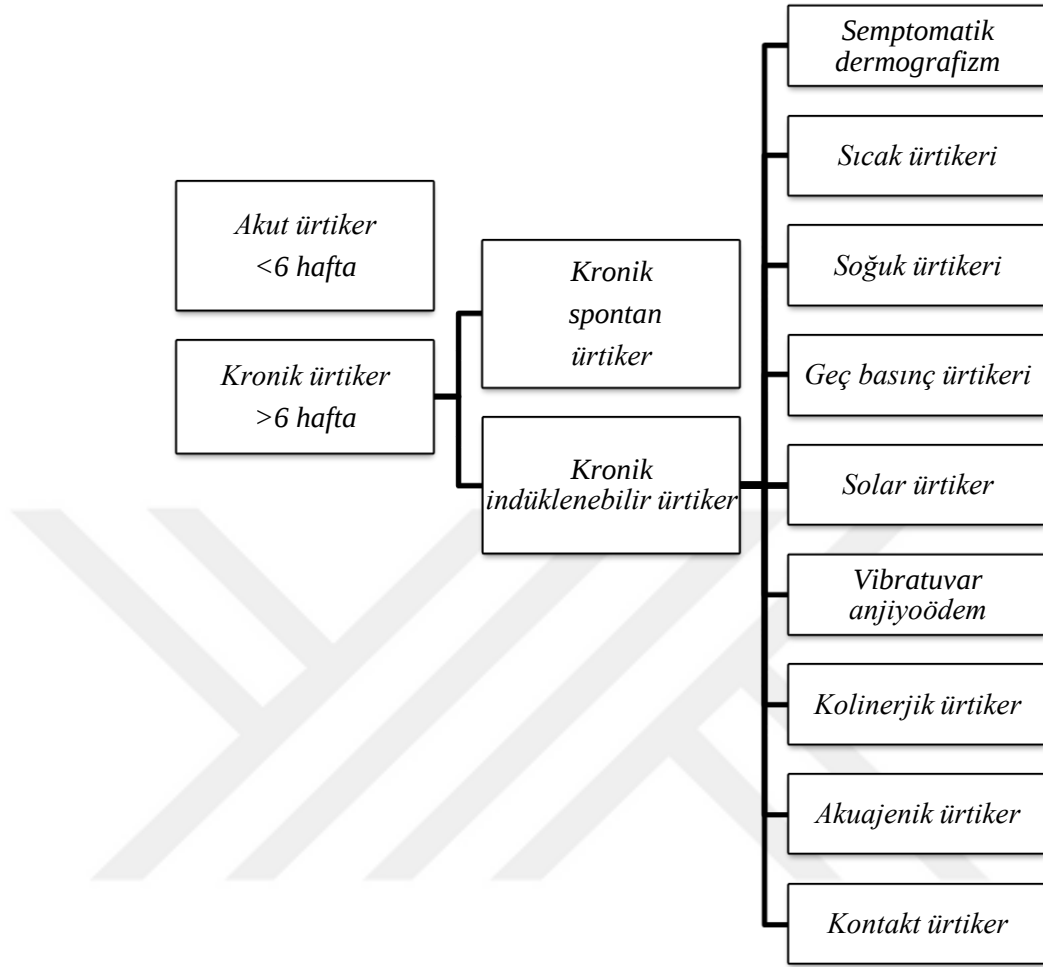
2.1. ÜRTİKER

Antik çağlardan beri bilinen bir tablodur. Hipokrat bazı bitkilerin, gıdaların veya böcek ısırıklarının ‘knido’ adı verilen kaşıntılı bir döküntüye neden olduğunu saptamıştır (9). Ürtiker terimi ilk defa, on sekinci yüzyılda yazılmış bir kitap olan *Nosologiae Methodica*’da tanımlanmıştır. Ürtiker kelimesinin kökeninin, cilde temas ettiğinde kabarıklık, kızarıklık ve kaşıntıya neden olan ısırgan otu (*Urtica dioica*) olduğu düşünülmektedir. Sonraki yıllarda ise diğer ürtiker alt tipleri tanımlanmıştır. 1877’de mastositlerin keşfi ve birçok araştırmacının histamin üzerine çalışması hastalığın modern tanımına önemli katkı sunmuştur. Bu hastalıkta IgE’nin rolünün ortaya konulması ve hastalığın Tip 1 immünolojik reaksiyon olarak tanımlanması ise ürtiker çalışmalarındaki en önemli mihenk taşlarından biri sayılabilir (10). Modern zamanlarda ise ürtikerin artık sistemik bir hastalık olduğu pek çok araştırmacı tarafından kabul edilemeye başlanmıştır.

Ürtiker aniden ortaya çıkıp 24 saat içinde kendiliğinden gerileyen, kaşıntılı, eritemli ve ödemli plaklar ile karakterize bir cilt hastalığıdır. Hastaların yaklaşık yarısında derin dokularda oluşan ödem nedeniyle mukozalarda şişme ile karakterize olan anjioödem eşlik etmektedir (1). Altta yatan mekanizmalar ve uyarıcı nedenlere bağlı olarak farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Hastalığın altı haftadan daha kısa süren akut formları dışında yıllarca sürebilen kronik formları, daha nadir görülen uyarılabilen veya sendromik formları da mevcuttur (2). Ürtiker kliniğinde çok çeşitli sınıflamalar bulunmakla beraber temel olarak hastalığın ortaya çıkış süresine göre bir sınıflandırma yapılmaktadır (Tablo 1).

- Akut Ürtiker: Altı haftadan daha kısa süren ürtiker tipidir.
- Kronik Ürtiker: Altı haftanın üzerinde devam eden ve tekrarlayan ataklarla ortaya çıkan ürtiker tablosudur.

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması



Akut Ürtiker

Genel toplumun yaklaşık beşte biri, hayatında en az bir kez, ürtiker atağı yaşamaktadır. Ürtiker en sık genç erişkin dönemde ortaya çıkmakla beraber kadınlarda erkeklerden ortalama iki kat daha sık görülür. Akut ürtiker genellikle gençlerde görülürken kronik ürtikere orta yaşlı kadınlardadaha sık rastlanır. Akut ürtiker etyolojisinde sorumlu tutulan birçok faktör vardır. İlaçlar, infeksiyonlar veya gıdalar genelde akut ürtiker hastalarında primer sorumlu iken, KSÜ hastalarında alevlendirici olarak rol oynamaktadırlar (2). Ürtiker etyopatogenezinde en sık suçlanan etmenleri detaylı inceleyecek olursak,

İlaçlar: Penisilin, sefalosporin, sülfonamid gibi antibiyotikler, asetilsalisilik asit, nonstroid anti inflamatuvar ajanlar, izoniyazid, nörolojik ilaçlar, ACE inhibitörleri, kontrast maddeler, opioidler akut ürtikeri başlatan neden olabilirler. Kronik ürtikerde ise ilaçlar genellikle atakların uzamasına veya tedavide dirençe sebep olabilir. Bu sebeple ürtikeryal lezyonlarla başvuran tüm hastaların anamnezinde ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır (11).

Gıdalar: Ürtiker lezyonları genellikle sorumlu gıdanın alınmasını takiben ortalama 90 dakika içerisinde gelişmektedir. Çeşitli kuruyemişler (yerfıstığı, ceviz, fındık vb.), süt ve süt ürünleri, balık çeşitleri veya kabuklu deniz ürünleri, yumurta, bazı meyveler (muz, kivi, ananas, çilek vb), domates, şarap, çikolata, baharatlar, koruyucu ve tatlandırıcılar ön planda sayılabilir. Gıdalara bağlı akut ürtiker/anjioödem olguları, özellikle çocuklarda, katkılı gıda ürünleri nedeniyle ortaya çıkabilir. Gıdalardaki protein yapıları veya çeşitli katkı maddeleri IgE'ye bağımlı immünolojik mekanizma ile ürtiker oluşturabilirken, bazı gıdalar ise non-immünolojik mekanizma ile direkt olarak histamin salınımına neden olabilirler (12).

İnfeksiyonlar: Çeşitli bakteriyel, viral veya fungal infeksiyonlar ürtikerle birlikte görülebilir özellikle akut streptokokal infeksiyonlar, Helicobacter pylori, viral hepatitler suçlanan başlıca ajanlardır. Kronik ürtikerle kronik infeksiyonların bağlantısı çok araştırılmış ancak infektif ajanların ürtikere direkt yol açabildiği hipotezi kanıtlanamamıştır (13–15).

Enfestasyonlar: Özellikle parazitik infeksiyonların endemik rastlandığı bölgelerde enfestasyonlar ürtikeryal döküntülere sıklıkla neden olabilmektedir. Giardia, blastokistler, nematodlar en sık sorumlu tutulan parazitlerdir. Parazitik infeksiyon düşünülen olgularda ilk yaklaşım olarak gaita inceleme ve pozitiflik saptanan kişilere uygun tedavi verilmesi önerilmektedir (14).

Bağ doku hastalıkları veya maligniteler: Sistemik Lupus Eritematozus, Dermatomyozit gibi otoimmün bağ doku hastalıkları ve çeşitli maligniteler nadiren ürtiker nedeni olabilmektedir (16,17).

Diğer: Yabancı cisimler, aşılar, kan ürünleri, arı sokması gibi birçok farklı etmen de ürtikere neden olabilmektedir (18).

Emosyonel stres: Hem ürtikere neden olabilir hem de var olan ürtiker tablosunu alevlendirebilir (19).

Kronik İndüklenebilir Ürtiker

Sıcak, soğuk, basınç, UV radyasyon, egzersiz veya su gibi çeşitli fiziksel uyaranlarla ortaya çıkan ürtiker plakları ile karakterize bir alt gruptur. Kronik ürtikerli olguların yaklaşık %25'inde görülebilmektedir. Çoğu zaman uyaranın temas ettiği bölgeyle sınırlı plaklar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu tabloya sahip olguların çoğu genç erişkinlerdir. Lezyonlar tetikleyicinin uzaklaşmasından sonra kendiliğinden geriler. Uyaranın çok şiddetli olduğu bazı durumlarda ise hayatı tehdit edici tablolar oluşabilir (20).

Semptomatik Dermografizm

KİNDÜ alt gruplarının en sık rastlanılanıdır. Kaşıma, ovalama, künt bir cisimle çizme, sıkı elbise ve çarşafların yaptığı bası reaksiyonu başlatan faktörler arasındadır. Semptomatik dermografizmde oluşan ürtiker plağı, hafif şiddetteki fiziksel uyarı sonrası 5 dakikadan daha kısa sürede başlayıp yarım saatten daha uzun sürmektedir. Deri çok düşük basınç kuvvetine dahi duyarlı olduğundan hastalar genel olarak ürtikeryal plak öncesi bir kaşıntı hissettiklerini ifade ederler ve bunu çizme veya ovma ile ilişkilendirmezler. Genellikle geceleri daha şiddetli olup nöbetler halinde ortaya çıkmaktadır. Geç dermografizm ise dermografizmin uyarıdan en erken 30 dakika sonra başlayan formudur. Erken tip reaksiyona da eşlik edebilmekle birlikte lezyonlar 24 saat kadar sürebilmektedir.

Soğuk Ürtikeri

Akkiz tipine daha sık rastlanılmakla beraber herediter formları da mevcuttur. Ataklar soğuk içecek ve gıda alımı sonrası veya buz/kar ile temastan sonra sonra dakikalar içerisinde meydana gelir. Nadiren bazı akkiz soğuk ürtiker tabloları; kriyoglobülinler, kriyofibrinojenler, soğuk hemaglütininleri ve viral hastalıklarla birlikte olabilmektedir.

Sıcak Ürtikeri

En nadir görülen indüklenabilir ürtiker tiplerinden biridir. Sıcak bir madde ile temastan 5 dakika sonra oluşan ürtiker plakları, 1 saate kadar devam edebilir. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak kompleman sistem bozuklukları üzerinde durulmaktadır.

Geç Basınç Ürtikeri

Basınca maruz kalan bölgelerde oluşan derin dermal ödemle karakterize ürtikeryan bir reaksiyondur. Kemer, ayakkabı bağlarının altı, sütyen, tayt ve çorap gibi lastikli kıyafetlerin sıkıldığı alanlarda, basınca maruz kalındıktan 4-6 saat içinde gelişen, ağrılı, eritemli ve lokalize plaklardır. Ödemli olan lezyonlara kaşıntıdan ziyade ağrı daha ön planda eşlik etmektedir. Deriye basınç uygulandıktan sonra ortaya çıkması bazen 24 saati bulabilmektedir. Palmar ve plantar bölge tutulumları sıktır. Spontan lezyonlar daha çok omuz, ayak tabanları ve avuç içlerinde oluşmaktadır. Antihistaminikler genellikle az etkilidir ve sistemik glukokortikoidler ile daha iyi yanıt alınmaktadır.

Solar Ürtiker

Güneş ışığı ya da yapay UV ışığa maruz kalmayı takiben genellikle bir kaç dakika içinde ortaya çıkan ürtikeryel lezyonlarla karakterize nadir rastlanılan bir tablodur. Kaşıntı, eritem, ödem, bazen anjiyoödem veya sistemik semptomlar görülebilir. Sistemik lupus eritematozus veya porfirialar ile birliktelik olabilse de sıklıkla idiyopatik bir tablodur.

Vibratuvar Anjiyoödem

Akkiz ve herediter formları olan vibratuvar anjiyoödem oldukça nadir bir hastalıktır. Koşma, masaj, araç sürme ve çekiç/matkap/hilti gibi eşyaları kullanma gibi titreşimli bir uyaran sonrası saniyeler içinde kaşıntılı plaklar oluşmaktadır.

Kolinerjik Ürtiker

Sinir uçlarından salınan asetilkolinin neden olduğu hiperaktif vasküler yanıt sonucunda oluşan bir tablodur. Stres, sıcak banyo, sıcak hava, eforlu aktiviteler ve

terleme en önemli tetikleyicilerdir. Bu faktörler sonucunda en büyüğü birkaç mm çapında olan, çok kaşıntılı, papüler bir döküntü hızlı bir şekilde gelişir. Egzersiz testinin otuzuncu dakikasında lezyonlar saptanır. Kolinerjik ajanlarla (metakolin vb) yapılan deri testiyle, hastaların üçte birinde klinik belirtiler oluşabilir. Plak oluşturma eğilimi yoktur. Ataklar çok kısa sürelidir ve lezyonlar yaklaşık 15-20 dakika içerisinde geçmektedir. Tetikleyici durumlarla ilişkisinin net olmasından ötürü; hastalar sıcak, terleme ve spor faaliyetleri gibi etmenlerden uzak durarak hastalıkları ile birlikte yaşamaya çalışmaktadırlar.

Akuajenik Ürtiker

Su ile temas eden bölgelerde sıcaklıktan bağımsız olarak görülen bir ürtiker tablosudur. Su temasından birkaç dakika sonra kaşıntılı ödemli papüller gelişir ve yaklaşık 30/60 dakika içerisinde de kaybolurlar. Ter ve gözyaşı gibi vücut sıvıları da bu reaksiyonu ortaya çıkarabilir. Son derece nadir görülen bir tablodur.

Kontakt Ürtiker

Ekzojen kökenli bazı maddelerin deriye direkt teması sonucu temas bölgesinde ortaya çıkan ürtiker tablosudur. Bazı gıdalar, ilaçlar, bitkiler ve lateks suçlanan başlıca sebeplerdir.

Ürtiker hastalarında tanı konulduktan sonra ürtikerin hangi grupta olduğunu belirlemek, hastalık şiddetini değerlendirmek, altta yatan olası tetikleyici sebeplerin ortaya konulması ve ayırıcı tanıda yer alabilecek hastalıklar açısından incelemelerin yapılması önemlidir. Ürtikeri olan her hastada olası tetikleyici faktörlerle ilgili tüm tetkiklerin yapılması önerilmemektedir. Tanı sürecinde ilk ve en önemli basamak hastalardan detaylı bir anamnez alınmasıdır. Hastalığın ortaya çıkış zamanı, lezyonların şekli, ortaya çıkış sıklığı, sebat etme süresi, lokalizasyon ve dağılımları, dermografizm ve anjioödem varlığı, besin, ilaç veya stresle ilişki sorgulanmalıdır ve varsa sistemik semptomlara yönelik inceleme yapılmalıdır (21).

Tedavide temel hedefler varsa spesifik sebebin ortadan kaldırılması ve mast hücrelerindeki degranülasyonun engellenerek semptomların giderilmesidir. Akut ürtikerde sebep çoğu zaman belliyken, kronik ürtikerlerde olası sebeplerin saptanması

ve ortadan kaldırılması zor olabilmektedir. Fiziksel tetikleyiciler, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar ve aspirin başta olmak üzere ilaçlar, bazı besinler ve stres gibi hastalığı alevlendirebilecek durumlardan kaçınılması tüm hastalara önerilmektedir. Oluşmuş semptomların tedavisinde 2. Kuşak H1 antihistaminikler (Ör: setirizin, bilastin, desloratadin, ebastin vb.) ilk basamak tedavide önerilen ajanlardır. Bu tedaviye direnç görülen hastalarda uygulanması önerilen basamaklı algoritma tedavi bölümünde detaylı anlatılmıştır (5).

2.1.1. KRONİK SPONTAN ÜRTİKER

Kronik spontan ürtiker (KSÜ); çoğunlukla eksternal uyaranlarla tetiklenen kronik uyarılabilir ürtikerler hariç tutulduğunda, 24 saatten kısa süren yaygın ürtiker plaklarının, 6 hafta boyunca haftada en az 3-4 gün görülmesi ile seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Epizodik ürtiker ise günlük, haftalık veya aylık aralıklarla, haftada iki günden az ortaya çıkan ürtiker nöbetleriyle karakterizedir. KSÜ hastalarının yaklaşık %40'ı anjiyoödemle birlikte olabilir. Kronik spontan ürtiker etyolojisinde ilaçlar, besinler, katkı maddeleri, infeksiyonlar (bakteri, virüs veya mantar), enfestasyonlar, eksojen alerjenler, sistemik hastalıklar, neoplaziler ve diğer dermatolojik hastalıklar yer almaktadır. Buna rağmen KSÜ'lü olguların yarısında spesifik bir etyoloji saptanamamaktadır (2). KSÜ fizyopatolojisinde ise birbirleriyle bağlantılı çok çeşitli immünolojik mekanizmaların rol aldığı düşünülmekle beraber yolaklar tam olarak aydınlatılamamıştır (3). Patogenezinde mast hücreleri ve bazofillerde oluşan degranülasyon, temel rol oynamaktadır. KSÜ hastalarında saptanan diğer immünolojik yolaklar arasında;

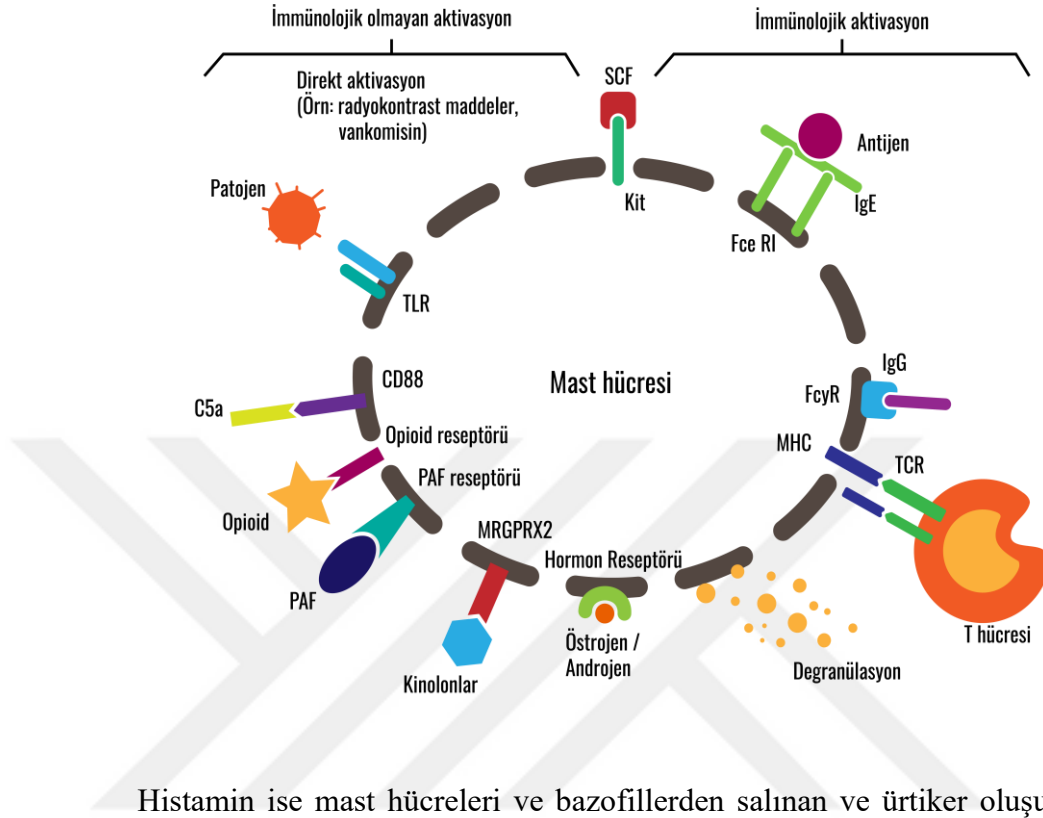
- IgG anti-Fcε RIα: (yüksek afiniteli IgE reseptörünün subunitlerine karşı gelişen IgG yapıda antikor) (5)
- IgE'ye karşı gelişen IgG yapıda antikorlar (22,23)
- Artmış hashimoto tiroiditi İnsidansı (24,25)
- Anti-tiroglobulin ve Anti-peroksidaz antikorları (24)
- Tiroperoksidaza karşı gelişen IgE antikorları (24)
- Anti nükleer antikor pozitifliği (16)
- IL4, IL5, IL13, IL25 ve IL33'ün de dâhil olduğu Th2 ilişkili sitokin ekspresyonu sayılabilir (26).

Ürtiker oluşumunda rol alan hücreler ve medyatörler incelendiğinde mast hücreleri, bazofiller, histamin ve T lenfositler önemli rollerdedir. Mast hücreleri vücutta çok farklı dokularda dağılmalarına rağmen deri, akciğer ve gastrointestinal sistemde daha yoğun olarak bulunurlar. Derideki mast hücreleri özellikle perivasküler ve deri eklerinin çevresinde konumlanırlar (27). Çeşitli mekanizmalar sonucunda aktifleşen mast hücreleri (Şekil 1) içlerinde çok sayıda medyatör bulunan sekretuar granülleri dokulara salgılamaktadır (Tablo 2). Bazofiller de bazı özellikler bakımından mast hücrelerine benzemektedir. Yüksek afiniteli IgE reseptörleri (FcεRI) ve benzer sekretuar granüller içerirler, uyarılınca başlıca histamin ve lökotrien salgırlar. Farklı olarak prostaglandinler ve proteazlar bazofillerden salgılanmazlar. Mast hücrelerinin yüzeyinde sadece IL-4 reseptörü bulunur buna karşın birçok sitokin salgırlar, ancak bazofiller çok sayıda sitokin reseptörü taşımalarına rağmen sadece IL-4 salgırlar (3,29). Antijenik uyarıdan sonra kandaki histamin düzeylerinde iki aşamalı yükseliş saptanmaktadır. Birinci artış ilk bir saat içerisinde ve mast hücrelerinde primer olarak hazır bekletilen granüllerinin degranülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. İkinci artış ise yaklaşık 12 saat sonra gerçekleşmektedir (27). Bazofillerin ürtiker oluşumunun erken fazında rolü olmadığı düşünülmekle beraber bazofiller kandan ürtiker plaklarına göç ederek bu lezyonları şiddetlendirmekte ve tablonun sürekliliğine neden olmaktadır (3).

Tablo 2: Mast hücre kökenli medyatörler

<i>Primer Üretilip Hazır Bekletilen Medyatörler</i>	<i>Sekonder Üretilen Medyatörler</i>
<i>Histamin</i>	<i>PGD2</i>
<i>Nötral proteazlar</i>	<i>Lökotrienler</i>
○ <i>Triptaz</i> ○ <i>Kimaz</i> ○ <i>Karboksipeptidaz A</i>	○ <i>LTC4, D4, E4</i> ○ <i>LTB4</i>
<i>Heparin</i>	<i>PAF (Platelet Aktive Edici faktör)</i>
<i>Eozinofil kemotaktik faktör</i>	<i>Trombaksan A2</i>
<i>Nötrofil kemotaktik faktör</i>	<i>Adenozin</i>
<i>Asit hidrolazlar</i>	<i>Bradikinin</i>

Şekil 1: Mast hücre degranülasyon yolları



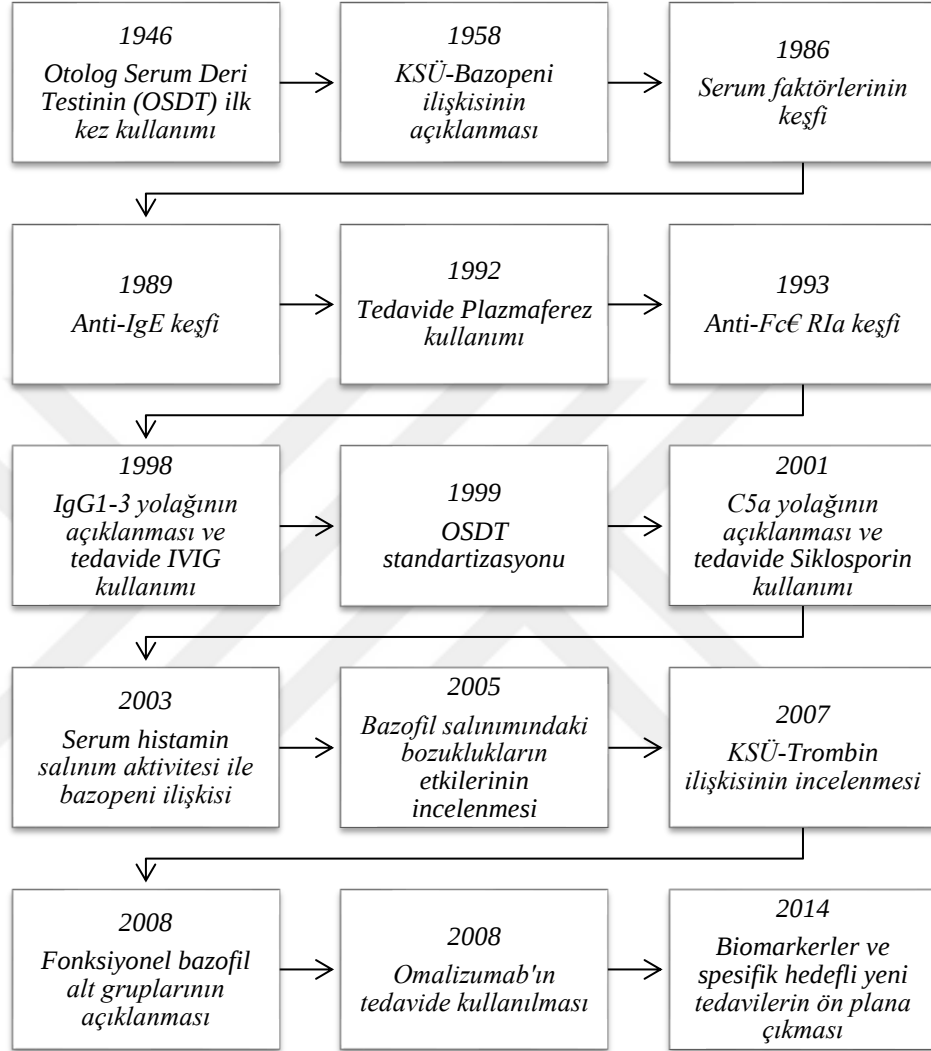
Histamin ise mast hücreleri ve bazofillerden salınan ve ürtiker oluşumunda temel rol alan medyatördür (27). Etkilerini H1, H2 ve H3 reseptörleri üzerinden oluşturmaktadır. Histamin; H1 reseptörü üzerinden nötrofil ve eozinofil kemotaksisini, prostaglandin salınımını, vasküler permeabiliteyi ve intrasellüler cGMP seviyelerini arttırmaktadır (28). H2 reseptörü üzerinden ise nötrofil ve eozinofil kemotaksisinde inhibisyona neden olurken, baskılayıcı T lenfositlerini uyarır, IgE aracılı mast hücre degranülasyonunu azaltır, intrasellüler cAMP artışına neden olur (27). Histaminin sağlam deriye intradermal enjeksiyonu, ürtikerde olduğu gibi, eritemli ve kaşıntılı bir papül oluşturmaktadır. Histaminin H1 ve H2 reseptörlerine bağlanması ile Lewis'in üçlü yanıtı denilen bir seri reaksiyona yol açar. Öncelikle vazodilatasyon oluşur ve vasküler geçirgenliğin artmasına bağlı olarak da eritem ve ödem tabloya eklenir. Daha sonra nöropeptitlerin de salınması ile oluşan akson refleksi sonucunda eritem genişler (29). Histamine bağlı oluşan bu tablonun (kaşıntı, eritem) yalnızca H1 reseptörleri ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. H3 reseptörleri ise diğerlerinden farklı olarak sadece periferik ve santral sinir sisteminde konumlanır ve histamin sentezi üzerine negatif feedback etki ortaya çıkarır (27). Ürtikerli hastalarda histaminin hem ciltte hem de

diğer dokularda yüksek miktarlarda saptanmasına ek olarak antihistaminik etkili tedavilerle oluşan iyi klinik yanıt, histaminin ürtiker oluşumunda rol oynayan kritik bir medyatör olduğuna dair görüşleri desteklemektedir (30). Histamin primer üretilip granüllerde hazır bekleyen medyatörlerin en önemlisidir. Uyarılma sonrası sekonder olarak üretilen sitokinlerden olan lökotrienler, platelet aktive edici faktör, prostoglandinler ise başlamış olan inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır (Tablo 2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda; dermal mast hücrelerinden TNF-alfa ve T helper-2 lenfosit kökenli IL-4, IL-5, IL-13 gibi çok farklı sitokinlerin ürtiker patogeneğinde önemli roller üstlendiği hipotezi üzerinde durulmaktadır (29).

Tüm bu farklı immün yolaklar sebebiyle, tedavisi açısından hasta ve doktor için ciddi sorun olmaya devam eden bir tablodur. Yetişkinlerde hastalık ortalama 2-5 yıl sürebilmektedir (1,31). Tüm bu süreç hastaların yaşam kalitesini ciddi olarak etkiler ve aile ve iş yaşamında, sosyal ilişkilerinde, cinsel hayatında, tatillerinde ve hobilerinde ciddi zorluklar yaratabilir, uyku kalitesini ve okul başarısını kötü etkileyebilir (32,33).

2.1.1.1. TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ

Şekil 2: Kronik spontan ürtiker tarihinde bazı satırbaşıları



Küresel ölçekte, insanlarda yaşamları boyunca ürtiker görülme oranı, çalışma tasarımı ve populasyonun yaş gruplarına bağlı olarak, %1 - %30 Aralığında saptanmaktadır. Kronik spontan ürtikerin ise insanların ortalama %1'ini etkilediği (%0,5-5) bildirilmiştir (1,34). Ürtiker herhangi bir yaşta görülebilmesine rağmen genç erişkinlerde (20-40 yaş) daha siktir (1,35). Genel olarak ürtiker kadınlarda daha sık ortaya çıkar, KSÜ'de Kadın:Erkek oranı yaklaşık olarak 2:1'dir (1). Kronik ürtiker olgularının ortalama yarısını KSÜ olguları oluştururken, %5-25'ini ise kronik

indüklenebilir ürtiker grubu oluşturmaktadır. Kronik indüklenebilir ürtiker genellikle genç erişkinlerde görülür. KSÜ ve indüklenebilir ürtikerin (özellikle semptomatik dermografizm ve geç basınç ürtikeri) %10-50 arasında birlikte görülebileceği saptanmıştır. Tüm kronik ürtiker olguları incelendiğinde, hastaların yaklaşık yarısında ürtiker ve anjiyoödem beraber iken, %10'unda ise izole anjiyoödem bulunur (36,37). Akut ürtiker çocuk ve gençlerde daha sık görülmesine karşın, kronik ürtiker orta yaşlı kadınlarda daha sıktır (1,38).

2.1.1.2. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Kronik spontan ürtikerde patogeneze teorilerinin hiçbirisi tam olarak net açıklanamamıştır, en iyi geliştirilmiş hipotezler; otoimmünite, otoantikorlar, hücresel defektler, lenfositik infiltratlar ve Th2 lenfosit yolağını değerlendiren teorileri kapsamaktadır.

Otoimmünite

Yaygın olarak kabul gören bir teori, KSÜ hastalarının %30-40'ının kronik otoimmün ürtiker olarak da adlandırılan bir otoimmün hastalığa sahip olduğudur. Bu kişilerde mast hücrelerini veya bazofilleri doğrudan aktive ederek etki eden, patojenik olduğuna inanılan, IgE veya yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı IgG otoantikorları vardır. Bu teori, başta tiroid otoimmünitesi ve otoantikorları olmak üzere birçok otoimmün kökenli hastalığın KSÜ hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek saptanmasından dolayı ortaya atılmıştır (25). Cohen ve ark. 10 binden fazla kronik ürtiker ve kontrol hastasını karşılaştırdığı çalışmada KSÜ'li hastalarda Romatoid artrit, Çölyak, Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve Tip 1 diyabetin daha sık görüldüğünü saptamışlar (16). Bu gözlemlerle uyumlu olarak ilk kez Rorsman KSÜ'nün otoantikor-otoantijen etkileşimleri sonucunda bazofillerde degranülasyon sonucu oluştuğu hipotezini ortaya sürmüştür (39). Grattan ve ark. Serumda dolaşan otoantikorların varlığını göstermek amacı ile 1986 yılında otolog serum deri testini (OSDT) tanımlamıştır (40). Bu testte hastaların kendi serumları ön kol volar bölgeye intradermal enjekte edilir. Kontrol için de yakın bir bölgeye, aynı yöntem ve miktarda serum fizyolojik enjekte edilir. Sadece OSDT alanında eritemli papülün

gözlemlenmesi durumunda otoimmün bir köken varlığından şüphelenilir. Bu testin pozitif saptandığı hastalarda otoimmünitenin nedeni olarak, serbest serum otoantikorları ve serum faktörleri üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Yaygın olarak kabul gören bir yöntem olan OSDT, uzun yıllardır KSÜ'de otoimmünitenin gösterilmesi amacı ile kliniklerde pratik olarak yapılan testlerden biri konumundadır. Ancak birçok araştırmacı OSDT'nin güvenilirliğinden şüphelenmiş ve farklı çalışmalar yapmışlardır. Taskapan ve ark. Yaptıkları çalışmada KSÜ'lü hastalarda OSDT'yi %53 pozitif saptamışken, sağlıklı kontrollerde %56, alerjik rinit veya astımı olanlarda ise %20 oranında pozitiflik bulmuştur (41). Fagiolo ve ark. İle Fusari ve ark. Çalışmalarında OSDT pozitifliğinin hastalık remisyonunda da devam ettiğini bulmuşlardır (42,43). Başka çalışmalarda da tedaviye yanıt ve prognozla korele bir ilişkisi saptanamamış olması da OSDT'nin güvenilirliğini şüpheyne düşürmektedir (44).

Otoantikorlar

Pozitif OSDT saptanan kronik spontan ürtiker hastalarının serumları, bir çalışmada bazofillerden in vitro histamin salınımına neden olmuştur. Bundan ötürü bu hastaların serumunda bir otoantikor veya başka bir histamin salgılatıcı faktörün olabileceği düşünülmüştür (40). Bu teori üzerine yapılan çalışmalarda iki aday otoantikor tanımlanmıştır (22,42,45,46).

- IgE reseptörünün alfa alt birimine (anti Fc-epsilon-R1-alfa) karşılık IgG yapısında moleküller
- IgE'nin Fc bölgesine karşılık IgG yapısında moleküller (anti-IgE)

IgE reseptör alt birimine veya IgE'nin Fc bölgesine karşı otoantikorlarının varlığı, KSÜ'li hastaların %30-50'sinde gösterilebilir (23,47,48). Bu antikorlar normal bazofillerle inkübe edildiğinde histamin salınımını tetikleyebilmektedir ve muhtemelen kompleman yolları üstünden mast hücrelerini aktive etmektedir (22). Anti-Fc-epsilon-R1-alfa antikorlarını saptamak için ticari test kitleri mevcut olmakla beraber bu testin klinikte pratik kullanımı iyi açıklanmamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda bahsedilen otoantikorların KSÜ'ye özgü olmadığı saptanmıştır. Anti-Fc-epsilon-R1-alfa antikorları, sağlıklı gönüllülerde (49) ve pemfigus, pemfigoid,

sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit başta olmak üzere başka otoimmün hastalıklara sahip kişilerde de tanımlanmış olması bir epifenomeni temsil edebileceğini düşündürmektedir (50,51). Ek olarak, KSÜ hastalarındaki otoantikor seviyeleri hastalığın klinik şiddeti ile değişmemektedir ve bu otoantikorların varlığı, prognozun daha zorlu olabileceğini öngörmemektedir (52). Ayrıca, anti-Fc-epsilon-RI-alfa antikorlarını saptamaya yönelik ticari testlerin, laboratuvarlar arasında kabul edilmiş standartların bulunmadığı bazofil aktivasyon testlerine dayanması da problem oluşturmaktadır. Ek parametreler ile daha sıkı bazofil aktivasyon çalışmaları yapıldığında, KSÜ hastalarının sadece %7'sinin (%30-50'nin aksine), histamin salınımını tetikleyen otoantikora sahip olduğu bulunmuştur (53).

İnfeksiyon ve Gıdalar

KSÜ'nün *Helicobacter pylori* (13), hepatit A (14) ve hepatit C (15) başta olmak üzere bazı yaygın kronik infeksiyonlar ile tetiklenebileceği ve infektif mikroorganizmanın tedavisi ile bulguların kaybolabileceğine ilişkin bilgiler bulunmaktadır ancak vaka raporları ve küçük seriler şeklindeki bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar da mevcuttur (54).

Literatürde gıdalar, katkı maddeleri ve koruyucular ile ilişkilendirilen KSÜ vakaları da bulunmaktadır. IgE aracılı gıda alerjisinin akut ürtiker şeklinde ortaya çıkması çok daha beklenen bir tablodur. Buna rağmen, yetişkin hastaların nerdeyse yarısı hastalıklarının başlangıcında gıda alımı ve ürtiker atakları arasında bir ilişki algılamaktadır. Hastaların gıdaların ve gıda katkı maddelerinin rolüyle ilgili ortaya çıkan şüpheleri, birçoğunun diyetlerinde yaptığı değişikliklerin KSÜ belirtilerinde dalgalanmalara neden olabileceğini fark etmesiyle güçlenmektedir. Özellikle acı, baharatlı veya fermente gıdalar, alkol veya diyetle radikal değişiklikler genellikle durumu geçici olarak kötüleştirebilmektedir. Buna sebep olarak da bu gıdaların yoğun histamin içermesi veya histamin salgılatıcı özellikleri ile alkol veya baharatların vazodilatör etkileri sonucuyla ilişkili olabilir. Bununla beraber ürtiker remisyondayken aynı hastalar bu yiyecekleri semptomsuz olarak tüketebilmektedirler (12,55).

Hücresel infiltrasyonlar

KSÜ'nün histopatolojisinde temel anlamda dermal ve perivasküler bölgelerde CD4 (+) T lenfosit infiltrasyonu ve monositik birikim izlenir. Bu hücresel infiltrat içinde eozinofiller, nötrofiller ve bazofiller de bulunabilmekle beraber B lenfositler bulunmaz. Tüm bu bulgular geç faz alerjik reaksiyonuna benzemekle beraber nötrofil ve monositler geç faz alerjik reaksiyonda daha baskındır (56). Her ikisi de mast hücre aktivasyonuna sahip olmasına rağmen, derinin alerjik geç faz reaksiyonundaki T hücreleri bir Th2 sitokin modeli (IL-4, IL-5) ortaya çıkarırken, KSÜ'de hem Th1 kökenli sitokinler hem de Th2 kökenli sitokinler saptanabilir (26).

Bazofiller

KSÜ'lü hastalardan elde edilen bazofillerin, normal bireylerle karşılaştırıldığında, çeşitli testlerde farklı sonuçlar vermesi, bazofillerde hücresel bir kusurun olabileceğini akla getirmiştir. KSÜ hastaların bazofillerinde temel olarak iki varyasyon saptanmış. Bazofillerin bir kısmında histamin salınımı kolaylaşmışken diğer bir kısımda ise histamin salınımı azalmıştır (57–59). Çalışmalarda bir kısım sağlıklı bireyde de kolay salıverici bazofil ile azalmış salıverici bazofiller saptanmakla beraber birbirlerine oranı %10-15 civarında saptanmıştır. KSÜ hastalarında ise %50 oranında kolay salıverici bazofiller yönünde bir kayma saptanmıştır. Bu oranların hastalık remisyonu ile sağlıklı kişilerdeki seviyelere düştüğü de gözlenmiştir (52,60). Bazofiller üstünde yapılacak çalışmalarda birçok hazırlık prosedüründe belli bir standardizasyonun olmaması ve farklı KSÜ hastalarından elde edilen bazofillerin farklı sonuçlar vermesi yapılmış çalışmalarda da tutarsız sonuçlara yol açabilmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda kullanılan bazofillerin perifer kökenli olması sebebiyle deriye göç eden bazofiller ile benzer defektleri taşıyıp taşımadıkları ise tam anlaşılamamıştır (60).

Eozinofiller

KSÜ’de eozinofillerin kutanöz inflamatuvar infiltratta biriktiği gösterilmiştir (26). Patofizyolojik olarak eozinofil aktivasyonuna, düşük afiniteli IgE reseptörüne karşı otoantikorlar veya mast hücre ürünleri neden olabilmektedir. Öte yandan eozinofillerin major basic protein (MBP) ve diğer temel ürünlerle mast hücrelerini aktive ettiği de bilinmektedir. İmmünohistokimyasal olarak VEGF'nin eozinofilik katyonik protein ile birlikte lokalize olduğunun gösterilmesiyle, eozinofillerin KSÜ’deki inflamasyonda önemli bir VEGF kaynağı olduğu saptanmıştır. Ayrıca aktive edilmiş eozinofillerin koagülasyon mekanizmalarından doku faktörü yolunu tetiklemeye rol oynadığı gösterilmiştir (27). Eozinofillerin ürtiker plağı oluşumundaki varsayılan rolü, MBP ve diğer temel medyatörleri tarafından veya dolaylı olarak, kronik cilt inflamasyonuna ve muhtemelen cildin yeniden şekillenmesine katkıda bulunması ve mast hücrelerinin aktivasyonunu içerir (47).

Nötrofiller

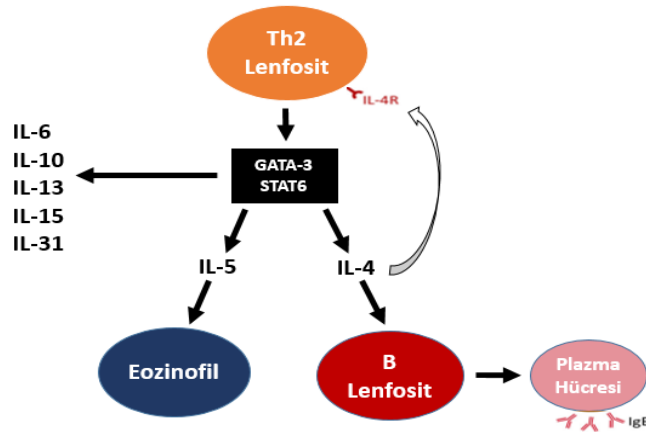
Histolojik incelemede görülen nötrofilik infiltrat, vakaların yaklaşık %18-50'sinde görülen ortak bir özelliktir. KSÜ’deki nötrofil birikimi IL-3 ve TNF-a'nın artmış ekspresyonu ile önemli ölçüde ilişkilidir. TNF-a'daki yerel artış nötrofil aktivasyonu ve birikimi için bir mikroçevre yaratmaktadır (61). Nötrofil biyolojisine ilişkin yeni araştırmalar KSÜ patofizyolojisinin aydınlatılmasında önemli olabilir. İnflamasyonlu dokulara geçiş sırasında endotel hücreleri ile nötrofillerin etkileşimi, nötrofillerin endotel hücreleri arasında 'taşma kapıları' açması ve böylece artan vasküler geçirgenliğe katkıda bulunması açısından (Nötrofil aracılı ödem) araştırmaların ilgi odağıdır. Nötrofil biyolojisindeki bir başka ilgi alanı, nötrofillerin hem B lenfosit hem T lenfositleriyle etkileşmesi sebebiyle inflamasyonda doğumsal ve adaptif bağışıklık arasındaki bağlantıda anahtar rol oynaması üzerine yoğunlaşmaktadır. Nötrofiller, B hücre aktive edici faktör (BAFF) başta olmak üzere B lenfosit aktivasyonunu teşvik edebilen bir sitokin kaynağı olarak bilinir. Soluble BAFF seviyesinin KSÜ hastalarında arttığı bildirilmiştir, bu da nötrofilik KSÜ ve klasik KSÜ arasındaki serum histamin salınım aktivitesi ile olası bir ilişki hakkında

teorileri akla getirmektedir (62,63). Genel olarak KSÜ'deki histolojik çalışmalar, nötrofilik ürtikerin, KSÜ'nün belirgin bir histolojik fenotipi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte nötrofilik ürtikerin klinik önemi ve nötrofillerin KSÜ'nün patofizyolojisine katkısı henüz tam aydınlatılamamıştır.

Th2 Lenfositler

Th2 hücreleri başta IL-4, IL-5 ve IL-13 olmak üzere birçok sitokin üretir. IgE üretimine ek olarak nötrofil, bazofil ve eozinofil aktivasyonunu uyarak esas olarak alerjik hastalıklarda rol oynar (Şekil 3). IL-4, Th2 hücrelerine ek olarak bazofiller ve nötrofiller tarafından üretilir ve aktive CD4 (+) veya CD8 (+) T lenfositleri tarafından indüklenen IgE sentezine katkıda bulunur. IL-4 ayrıca yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (FcεRI) ekspresyonunu da upregüle eder. Mast hücre yüzeyine bağlanan bu IgE molekülleri sonucunda intrasellüler cGMP artışı olur ve serin proteazlar aracılığı ile hücrede kalsiyum mobilizasyonu gerçekleşir. Degranülasyon sonucu mast hücre granüllerinin içeriği boşaltılır. Öncelikle histamin, heparin, bradikinin gibi önceden depolanmış medyatörler daha sonra ise yeni sentezlenen lökotrienler ve prostaglandinler boşalır, bu mekanizmalar sonucunda da ürtiker lezyonları oluşur (64–66). Ayrıca spontan ürtiker plaklarından alınan deri biyopsilerinde, IL-4 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (29). Patogenezdaki bu bilgiler ışığında son zamanlarda dirençli kronik ürtiker hastalarında anti IL-4, IL-13 etkileri olan Dupilumabın etkinliği üzerine yoğunlaşılmaktadır (67).

Şekil 3: Th2 yolağı ve sitokinleri



2.1.1.3. KLİNİK BULGULAR

Ürtiker (kurdeşen) lezyonları tipik olarak sınırları belirgin, deriden kabarık, eritemli plaklardır. Daha koyu cilt tonlarında eritemin anlaşılması zor olsa da, genellikle periferik eritemle birlikte, çeşitli boyutlarda kabarıklık, kaşıntı hissi ve cildin ekimoz veya pigmentasyon bırakmadan normale döndüğü (genellikle 30 dakika ile 24 saat arasında) dönemlerin görülmesi temel bulgularıdır. Bu plaklar yuvarlak, anüler veya serpinjinöz karakterde ve ayrıca çok çeşitli boyutlarda olabilir. Vücudun herhangi bir bölgesi etkilenebilir. Giysilerin cildi sıkıştırdığı (ör. Kıyafetlerin lastikli bölgeleri) veya cildin birbirine sürttüğü (koltuk altı, inguinal vb.) alanlar bazen daha fazla etkilenir. Çoğu lezyonun ömrünün 24 saatten az olması sebebiyle deri lezyonlarının fotoğraflanması tanıyı doğrulamada son derece faydalıdır (1,68,69).

KSÜ'de kaşıntının şiddeti hem uykuyu hem de işi, okulu, günlük aktiviteleri bozacak kadar şiddetli olabilir ve genellikle geceleri en belirgindir (33,34). Yoğun kaşıntısı olan hastalar zaman zaman derilerini kaşıyarak, ekskoriyasyonlara (yüzeysel erozyonlar ve kabuklar) neden olabilir. Ancak ürtiker lezyonlarında yoğun ekskoriyasyonlar, erozyonlar genelde çok beklenen bir bulgu değildir.

Muayene olana dek semptomları düzelen hastalar bazen tanıya yardımcı olmak için ürtiker lezyonlarını yeterince detaylı bir şekilde tanımlamakta güçlük çekerler. Bu durumda hastalara başka ürtiker fotoğraflarını göstermek ve lezyonların benzer olup olmadığını sormak tanı koymaya yardımcı olabilir. Plak lezyonlar genellikle hızla ortaya çıkar, genellikle büyür veya birleşir ve ardından 24 saat içinde geriler. Hasta tek bir lezyonun ne kadar süre devam ettiğini tahmin etmekte zorlanıyorsa, yeni gelişen lezyon bir kalemle çizilip iyileşme süresi izlenebilir. 24 saatten uzun süren lezyonlar, ağrılı veya yangılı lezyonlar ya da ardından pigmentasyon veya ekimoz bırakan lezyonlar vaskülitik tabloları düşündürmelidir (70).

KSÜ hastalarının %20'sinde eşlik eden bir indüklenebilir ürtiker saptanabilir. Kronik indüklenebilir ürtikerler sürtünme, basınç, vibrasyon, soğuk, sıcak, güneş gibi gibi eksojen faktörlerle ortaya çıkan ürtiker lezyonları ve/veya anjiyoödem ile karakterizedir. Tetikleyici fiziksel faktöre bağlı olarak indüklenebilir ürtikerler; soğuk ürtikeri, gecikmiş basınç ürtikeri, sıcak ürtikeri, solar ürtiker, semptomatik dermografizm, akuajenik ürtiker, kolinerjik ürtiker, kontakt ürtikeri ve vibratuvar anjiyoödem olarak sınıflandırılabilir (Tablo 3). İndüklenebilir ürtikerlerde plaklar

klasik olarak kısa ömürlüdür (birkaç dakika – birkaç saat içinde geriler) ve tetikleyici ile temastan birkaç dakika sonra hızla ortaya çıkarlar. Geç basınç ürtikerinde ise diğer indüklenabilir ürtikerlerden farklı olarak lezyonlar basınç maruziyetinden yaklaşık 4-8 saat sonra gelişir. İndüklenebilir ürtikerlere spontan ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksin de eşlik edebileceği unutulmamalıdır (71,72).

Tablo 3: Kronik indüklenabilir ürtikerlerde önerilen provokasyon testleri

<i>Soğuk ürtikeri</i>	<i>Buz küp testi ya da Temptest</i>
<i>Gecikmiş basınç ürtikeri</i>	<i>Ağırlık ile basınç testi</i>
<i>Sıcak ürtikeri</i>	<i>Sıcaklık ile provakasyon veya Temptest</i>
<i>Solar ürtiker</i>	<i>Ultraviyole A ve B ile provakasyon testi</i>
<i>Semptomatik dermografizm</i>	<i>Künt bir cisimle deride dermografizmin uyarılması</i>
<i>Akuajenik ürtiker</i>	<i>Vücut sıcaklığında ıslak giysi giydirilmesi</i>
<i>Kolinerjik ürtiker</i>	<i>Egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya 42°C sıcak duş provokasyonu</i>
<i>Kontakt ürtikeri</i>	<i>Deri provokasyon testi (lateks veya gıdalarla yapılan ve yirminci dakikada değerlendirilen açık/kapalı yama testi, deri prick testi)</i>
<i>Vibratuvar anjiyoödem</i>	<i>Titreşim aleti (1000 rpm) ile provakasyon</i>

(Kocatürk Göncü ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016, Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 2016;50:82-98)

Ürtikere eşlik eden anjiyoödem ise genellikle asimetrik dağılımlı ve dudaklar, yanaklar, periorbital alanlar, ekstremiteler ve genital organlar gibi kısımlarını etkileyen, epizodik, submukozal veya subkutan ödem olarak tanımlanır. Klasik olarak

dakikalar ile saatler içinde çok hızlı gelişir ve başlangıçtaki şiddete bağlı olarak bir ile üç gün içinde yavaş yavaş düzelir. Etkilenen bölgelerde genellikle kaşıntıdan ziyade hafif ağrı, uyuşukluk veya karıncalanma hissedilir. Bunlara ek olarak, ürtiker olmaksızın boğaz, dil veya dudakları içeren izole anjiyoödem tablolarında ise; ilaca bağlı anjiyoödem (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile görülenler gibi), herediter anjiyoödem veya C1 inhibitör eksikliği akla gelmelidir. Bağırsak mukozasının anjiyoödemine bağlı epizodik karın ağrısı, bu hastalıkların bir başka ayırt edici özelliğidir (38,69).

2.1.1.4. ÖLÇEKLER

Ürtikerli hastalarda hastalık şiddetini gözlemlemek için Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) dermatoloji pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 4). ÜAS, kabarıklık miktarını ve kaşıntı derecesini not edecek şekilde kişinin kendisi tarafından her gün doldurulur. Ürtikerli hastalarda günlük dalgalanmalardan etkilenmemek ve kontroller arasındaki durumunu daha ideal değerlendirebilmek için yedi günü kapsayan ÜAS7 veya son otuz günü kapsayan ÜAS30 ölçeğinin kullanılması önerilmektedir (73). ÜAS7 (min:0/maks:42) puanının ≤ 6 olması iyi kontrol edilen hastalığı, 7-15 arası hafif, 16-27 arası orta ve 28-42 arası ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilmektedir. ÜAS'ın majör dezavantajı ise kronik indüklenabilir ürtikerleri ve anjiyoödemi değerlendirememesidir. Bu sebeple anjiyoödem şiddetini değerlendirebilmek için anjiyoödem Aktivite Skoru oluşturulmuştur (74).

Tablo 4: Ürtiker Aktivite Skoru

- *Kabarıklık: Yok: 0 puan, 20'den az: 1 puan, 20-50 arası: 2 puan, 50'den çok: 3 puan*
- *Kaşıntı: Yok: 0 puan, Hafif: 1 puan, Orta: 2 puan, Şiddetli: 3 puan*

Gün	Tarih	Kabarıklık				Kaşıntı				Alerji Hapı			Tetikleyici
		Yok	20'den az	20 - 50 arası	50'den çok	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Sabah	Öğle	Akşam	
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													

(Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868887 kaynağından uyarlanmıştır.)

Ürtiker tedavisinin kontrolünün değerlendirilmesinde ÜAS yerine, hastaların teste uyumunun artırılabilmesi için alternatif ve pratik bir metod olan dört soruluk ürtiker kontrol testi (Tablo 5) kullanılmaktadır (75).

Tablo 5: Ürtiker Kontrol Testi

- Tüm yanıtlar sıfırdan dörde kadar puanlanır; en düşük puan sıfırdır; toplam puanın ≥ 12 olması iyi kontrol edilen hastalığı; ≤ 11 olması ise yeterli kontrolün sağlanamadığını göstermektedir.

SORU	0	1	2	3	4
	Puan	Puan	Puan	Puan	Puan
1. Son 4 haftada, ürtikere dayalı fiziksel belirtileri (kaşıntı, kabarıklık ve/veya şişlik) <u>hangi şiddette yaşadınız?</u>	Çok Fazla	Fazla	Orta	Az	Hiç
2. Son 4 haftada, yaşam kaliteniz ürtikerden dolayı <u>ne kadar etkilendi?</u>	Çok Fazla	Fazla	Orta	Az	Hiç
3. Son 4 haftada, ürtikerden kaynaklanan rahatsızlıkları kontrol altına almada ürtiker tedavisi <u>ne sıklıkta yeterli olmuştur?</u>	Hiç	Az	Orta	Fazla	Çok Fazla
4. Son 4 haftada, ürtikerinizi genel olarak <u>ne kadar iyi kontrol altında tutabildiniz?</u>	Hiç	Az	Orta	Fazla	Çok Fazla
Toplam Puan					

(Kocatürk Göncü ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2016 kaynağından uyarlanmıştır)

KSÜ hastaların sadece derilerini değil iş, okul, sosyal yaşamını da etkileyen ayrıca uyku bozukluklarına sebep olabilen bir hastalıktır. Uluslararası kılavuzlar ürtikerli hastalarda ortaya çıkan yaşam kalitesi bozukluklarının tedavi ve takipte sorgulanması için yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılmasını önermektedirler. Kronik Ürtiker Yaşam Kalite Anketi (Tablo 6), KSÜ'nün hastalar üzerindeki son 14 günlük fiziksel, psikososyal ve günlük etkilerini kantitatif değerlendirmek için geliştirilmiş bir ölçektir (76,77).

Tablo 6: Kronik ürtiker yaşam kalite anketi

	<i>HİÇ</i>	<i>AZ</i>	<i>ORTA</i>	<i>ÇOK</i>	<i>AŞIRI ÇOK</i>
<i>Son 15 gün içerisinde ne derecede rahatsızlık duydunuz?</i>					
1. Kaşıntı					
2. Kabarıklık					
3. Gözlerde şişlik					
4. Dudaklarda şişlik					
<i>Eğer ürtiker, geçtiğimiz 15 gün içerisinde, günlük yaşamınızda aşağıdaki alanlarda sizi kısıtladıysa, lütfen derecesini belirtiniz.</i>					
5. İş hayatı					
6. Fiziksel aktiviteler					
7. Uyku					
8. Boş zamanlar					
9. Sosyal ilişkiler					
10. Beslenme					

*Bundan sonraki sorular ile ürtikere bağlı olarak
oluşmuş olabilecek problemleri ve zorlukları daha
detaylandırmak istiyoruz
(Son 15 günü dikkate alınız).*

11. Uyumakta güçlük çekiyor musunuz?					
12. Gece boyunca uyanıyor musunuz?					
13. Gece iyi uyuyamadığınız için gün içinde yorgun oluyor musunuz?					
14. Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?					
15. Kendinizi sinirli hissediyor musunuz?					
16. Moral bozukluğu yaşıyor musunuz?					
17. Yemek seçiminde kendinize sınır koymak zorunda mısınız?					
18. Ürtiker nedeniyle vücudunuzda oluşan belirtilerden utaniyor musunuz?					
19. Umumi mekanlara gitmekten çekiniyor musunuz?					
20. Kozmetik ürünler kullanmakta problem yaşıyor musunuz? (örneğin; parfümler, kremler, losyonlar, banyo şampuanları, makyaj malzemeleri)					
21. Giydiğiniz kıyafetlerde kısıtlama yapmanız gerekiyor mu?					
22. Ürtikeriniz nedeniyle spor faaliyetlerinizi kısıtlamanız gerekti mi?					
23. Ürtiker sebebiyle kullanılan ilaçların yan etkilerinden rahatsızlık duydunuz mu?					

(Kocatürk Göncü ve ark. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2016 kaynağından uyarlanmıştır)

2.1.1.5. TANI

Kronik spontan ürtiker tanısı; en az altı hafta boyunca tekrarlayarak ortaya çıkan ve çoğu zaman 24 saat içerisinde gerileyen karakteristik ürtiker ve/veya anjiyoödem cilt lezyonları olan bir hastada klinik olarak konulabilir. Hastalarda bu tabloyu açıklayabilecek başka bir sistemik hastalık belirtisi olmamalıdır ve laboratuvar testleri genellikle normaldir.

İzole anjiyoödemli hastalarda ise diğer anjiyoödem bozuklukları dışlanmalıdır. Bu hastalarda kompleman 4'ün (C4) ölçümü gerekmektedir, çünkü düşmüş C4 seviyeleri, herediter veya edinilmiş kompleman 1 (C1) inhibitör eksikliği için ipucu olabilmektedir. Öykünün olası bir C1 inhibitör eksikliği tanısını düşündürdüğü durumlarda (antihistaminiklere yanıt eksikliği veya pozitif aile öyküsü), C1 inhibitör antijeni ve fonksiyonel seviyeleri de ölçülmelidir.

Kronik spontan ürtiker hastalarından istenmesi gereken tetkikler konusunda farklı görüşler olmasına karşın genellikle rutin önerilen tetkiklere ek olarak anamneze göre tetkikler istenebilir (Tablo 7) (78).

Tablo 7: KSÜ'de tanısal tetkikler

Rutin Önerilen Tetkikler	Anamneze göre yapılabilecek tetkikler
• Hemogram • ESH • CRP • Total IgE	• Kronik Enfeksiyonlar (Viral Hepatitler, Helikobakter pilori, Parazitler...) • Tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorları • İndüklenebilir ürtikerler için provakasyon testleri • Psödoallerjenden fakir diyet • Otolog Serum Deri Testi • Deri biyopsisi

KSÜ tanısı için rutin olarak deri biyopsisi gerekli değildir. Ancak aşağıdaki özelliklere sahip hastalarda ürtikeryal vaskülit dışlamak için yeni oluşmuş bir lezyondan punch biyopsi yapılmalıdır:

- 24 saatten uzun süren, ağrının kaşıntıdan daha baskın olduğu, eşlik eden peteşiyal veya purpurik komponentlere sahip veya gerilerken pigmentasyon bırakan lezyon varlığı
- Akut faz reaktanlarında yükseklik ve/veya sistemik semptomlar (ör. Ateş, artralji).
- Yeterli dozda antihistaminiklere yanıt vermeyen durumlar.

Mastositozu düşündüren herhangi bir bulgusu olan hastalarda da biyopsi alınmalıdır. Mastositoz; KSÜ'nün kızarma, abdominal kramp, diyare, hırıltı, sersemlik, senkop gibi mast hücre kökenli sitokinlerin sistemik dolaşıma salınması nedeni oluşan, epizodik semptomların eşlik ettiği bir hastada şüphelenilmesi gereken nadir bir hastalıktır (79).

Deri biyopsisi için en yeni oluşan lezyon seçilmelidir. Glukokortikoid alan hastaların, yeni lezyonların oluşabilmesi için, bu ilaçları birkaç gün boyunca bırakmaları gerekmektedir. Biyopsi materyalleri Hematoksilen & Eosin boyaması için formalin içinde gönderilmelidir. Ayrıca ürtikeryal vaskülitte şüpheleniliyorsa, direkt immüno Floresan mikroskobu için de lezyondan örnek alınıp serum fizyolojik içerisinde ivedilikle çalışılmalıdır.

KSÜ'nün histopatolojik bulguları, farklı hastalarda değişebilmekle beraber, genel anlamda lenfositler, eozinofiller ve bazı bölgelerde birkaç nötrofil veya bazofilden oluşan perivasküler karışık infiltrat ile interstisyel ödem ile karakterizedir. Lenfositler genellikle CD4+ T lenfositlerdir, B lenfositlere genellikle rastlanmaz. Derinin bu geç faz reaksiyonundaki T lenfositleri, T helper 2 hücreleri kökenli sitokinler olan IL4, IL5 oluştururken, hem de Th 1 kökenli sitokinleri (IL-1, Interferon-gama) ortaya çıkarır (26).

Anjiyoödemde de sıklıkla ürtiker benzeri bir infiltrat görülmekle beraber interstisyel dokuların çok daha belirgin ödemi ile karakterizedir. Vaskülitlere spesifik bulgulara rastlanmadan hücrel infiltratta nötrofillerin baskın olduğu ürtiker, genellikle standart farmakolojik tedavilere dirençli olan bir varyant olarak kabul edilir (80).

2.1.1.6. AYIRICI TANI

Birçok hastalık, ürtiker benzeri lezyonlar ile kendini gösterebilir ve her kronik ürtiker vakasının ayırıcı tanısında bu hastalıklar akılda tutulmalıdır. Ürtiker/Ürtiker benzeri lezyonlara neden olan hastalıklar arasında sayılabilecek tablolar şunlardır:

Ürtikeryal Vaskülit; ürtiker ataklarında ana belirti kaşıntıdan ziyade ağrı olduğunda, lezyonlar 24 saatten uzun sürdüğünde, gerileme sonrası pigmentasyon değişiklikleri bıraktığında ürtikeryal vaskülit düşünülmelidir. Ürtikeryal vaskülit olan hastalar ayrıca ateş, titreme ve artralji bildirebilir. Ürtikeryal vaskülit, izole olarak veya daha önce Sjögren sendromu veya Sistemik Lupus Eritematozus başta olmak üzere inflamatuvar bağ doku hastalığı tanısı konmuş hastalarda da ortaya çıkabilir. Vaskülit belirtileri varsa cilt biyopsisi endikasyonu mevcuttur (70).

Sistemik Lupus Eritematozus; ürtiker ve ürtikeryal vaskülit, sistemik lupus eritematozusun bildirilen birçok deri belirtisi arasındadır. Bununla birlikte, lupuslu hastalarda ateş, kilo kaybı, artrit, lenfadenopati veya renal, pulmoner, kardiyak belirtiler gibi bu hastalığın diğer bazı belirtileri olmalıdır (81).

Büllöz pemfigoid; prebüllöz aşamada ürtiker lezyonları ile ortaya çıkabilir, ancak lezyonlar 24 saatten uzun sürer ve vezikül, bül veya erozyonlara ilerler. Bunlar da son derece kaşıntılıdır (82).

Kriyoglobulinemi; soğuk kaynaklı ürtiker veya vaskülitik lezyonlara neden olan kriyoglobulinemi, hepatit B veya C infeksiyonunda da görülebilir. Lezyonlar kalça ve alt ekstremitelerde daha belirgindir (83).

Schnitzler sendromu; muhtemelen dolaşımdaki immun kompleksler ve kompleman aktivasyonu nedeniyle ateş, kilo kaybı, kemik ağrısı, lenfadenopati ve ürtiker ile ilişkili monoklonal (IgM veya IgG) gamopati olan hastalarda tanımlanmıştır (84).

Sistemik veya kutanöz mastositozda deri bulguları, kızarma ve kaşıntılı ürtikeryal lezyonlardan makülopapüler döküntüye veya ürtikerya pigmentoza adı verilen tabloya kadar geniş bir spektrumda izlenir (79).

Gebeliğin Polimorf Erüpsiyonu (PEP, PUPPP); hamile kadınları sıklıkla etkileyen kaşıntılı bir dermatozdur ve tipik olarak abdominal strialar çevresinde yerleşimli, periumbilikal alanın korunduğu eritematöz papüller olarak ortaya çıkar. Daha sonra lezyonlar ekstremitelere yayılır ve birleşerek ürtiker plakları oluşturur.

Yüz, avuç içi ve ayak tabanları genellikle korunur. Lezyonlar ayrıca hedef benzeri olabilir (85).

Hipereozinofilik sendrom; dokulara infiltre olan ve yapısına zarar veren, aşırı eozinofil üretimi ile karakterize bir tablodur. Anjiyoödem veya eritrodermi daha karakteristik olmasına rağmen, kutanöz semptomlar arasında tekrarlayan ürtiker atakları da olabilmektedir. Tanıda başka türlü açıklanamayan periferik kan eozinofilisi ($\geq 1500/\mu\text{l}$), eozinofil ilişkili semptomlar ve son organ disfonksiyonu olması önemli kriterlerdir (86).

Kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromlardan olan familyal soğuk otoinflamatuvar sendromu, Muckle Wells sendromu ve neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar bozukluk (NOMID) ile otoinflamatuvar hastalıklar grubundaki ürtikeryal sendromlardan ailevi akdeniz ateşi, Hiper IgD sendromu, TRAPS ve FCAS da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nadir tablolardan birkaçıdır.

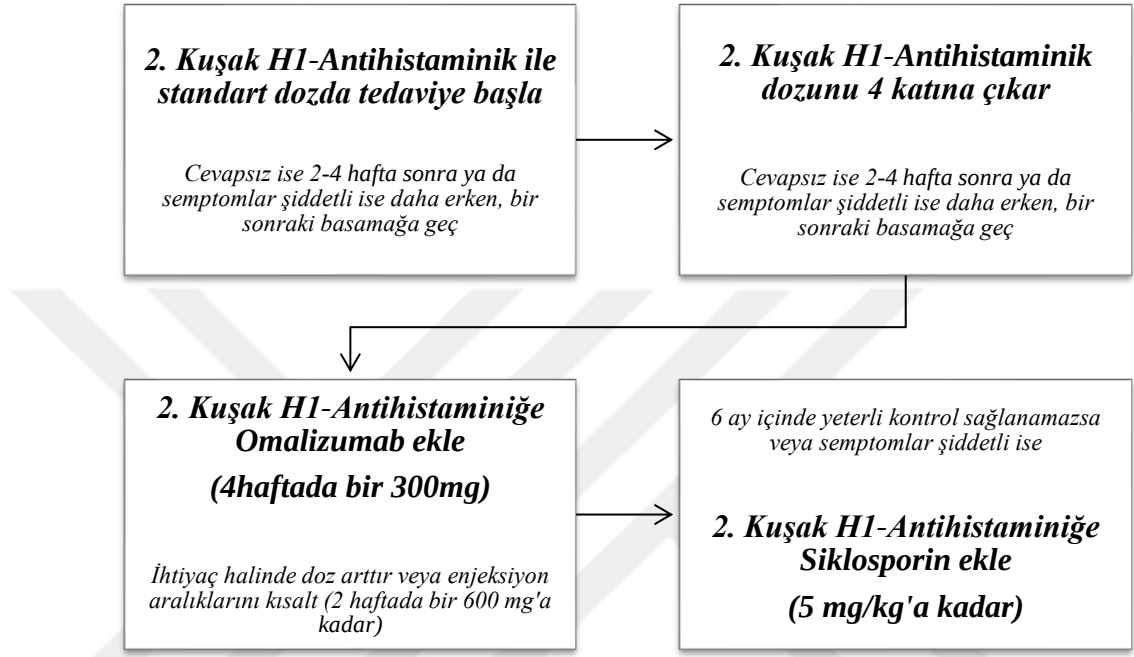
2.1.1.7. TEDAVİ

Korunma

Tüm ürtiker tedavilerinde ilk ve pratik yaklaşım atakları önlemeye yönelmek veya destekleyici olmaktır. Öncelikle tetikleyici, agreeve edici ve biliniyorsa etyolojik faktörlerin saptanması ve bunlardan uzak durulması gerekmektedir. Bu amaç doğrultusunda hasta çok sıcak veya çok soğuk ortamlardan ziyade ılık/serin ortamda bulunmalı; aşırı yorgunluk ve strese, alkol ve sigara tüketiminden, çok dar kıyafetlerden (sürtünme tetikleyici olabilmektedir) uzak durmalıdır. Morfin ve türevleri, aspirin, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, ACE inhibitörleri gibi tetikleyici olması muhtemel ilaçların alınması da önlenmelidir. Daha sonra farmakolojik tedavilere geçilmelidir (11,87).

Antihistaminikler

Şekil 4. EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2022 tarafından önerilen güncel tedavi klavuzu



Farmakolojik tedavinin ilk basamağını antihistaminik grubu oluşturmaktadır. Antihistaminikler; bazı inflamatuvar sitokinlerin salınımında azalmaya ek olarak inflamatuvar hücrelerin göçünde, infiltrasyonunda ve aktivasyonunda azalmayı sağlamaktadır. Kaşıntı ve ürtikeryal lezyonların baskılanmasında etkilidir. Uzun yıllardır kullanılan, H1 reseptör blokajı ile etki gösteren, birinci kuşak (klasik) antihistaminiklerin antikolinergik ve sedatif etkileri vardır (Ör. difenhidramin, hidroksizin ve doksepin) Ayrıca birçok ilaçla ve alkolle etkileşebilmektedirler. Bu sebeple klasik antihistaminikler kronik ürtiker tedavisinde rutin tercih edilmemektedir. Sadece ek olarak sedasyonun istendiği durumlarda, ilaçların yan etkileri de göz önünde bulundurularak, uygun hastalara verilmelidir (5,69). Güncel kılavuzlarda önerilen ilk seçenek ise görece daha az sedatif olan veya non-sedatif etkili, daha uzun yarılanma süresi olan ve yüksek dozlarda antiinflamatuvar etkileri de olması nedeniyle 2. ve 3. kuşak antihistaminiklerdir (Ör. loratadin, desloratadin, setirizin, levosetirizin, bilastin, ebastin ve rupatadin) (5).

Hastalığın şiddetine bağlı olarak, antihistaminikler sadece ihtiyaç halinde veya genel yaklaşımda olduğu üzere her gün düzenli kullanılır. Bununla birlikte bazı hastalar standart günlük antihistaminik dozlarına yeterli bir cevap vermeyebilir. Semptomları yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda günlük antihistaminik dozu dört kata kadar yükseltilebilir. Lezyonlar hala kontrol altına alınamıyorsa en son kullanılan dozda başka bir 2. veya 3. nesil antihistaminikçe geçilir. Sistematik bir derlemede, standart dozların dört katına kadar levosetirizin veya desloratadin verilmesinin kaşıntı ve ürtiker ataklarının gerilemesinde etkili olduğu gösterilmiştir (5).

Birkaç hafta boyunca doz artışına rağmen belirtiler kontrol altına alınamıyorsa, kılavuzlar bir sonraki adım olarak omalizumabı önermektedir.

Omalizumab

Omalizumab, kılavuzlarda önerilen antihistaminik tedavileri ile kontrol edilemeyen kronik spontan ürtikerli hastaların tedavisi için FDA tarafından onaylı, Anti IgE etkisi olan, rekombinant humanize monoklonal antikordur. Dolaşımdaki serbest IgE'ye bağlanır, mast hücrelerinin işlevlerini azaltır ve eozinofillerin apoptozisini sağlar. Bazofillerden sitokin üretilmesini ve immün hücrelerin dokuya hareketini azaltır. Dört haftada bir 300 mg Omalizumab subkutan yolla, ortalama altı aylık sürede uygulanır. Bu süre sonunda tedavi kesilerek değerlendirilir, ürtiker lezyonları hala devam ediyorsa tedaviye aynı çerçevede devam edilir. Tedaviye rağmen lezyonlar devam ediyorsa 450 veya 600 mg/4 hafta olacak şekilde doz artırılabilir veya enjeksiyon aralıkları kısaltılabilir (6).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, kronik ürtiker hastalarında omalizumab tedavisine olası yanıtı tahmin etmeye yarayacak potansiyel belirteçler bulmak üstüne odaklanmıştır. Ancak şu ana kadar tedavi kararını veya gidişatını öngörmeye yarayacak kadar iyi bir prognostik belirteç saptanmamıştır. Omalizumab'a daha iyi bir yanıtın olası belirteçleri arasında yüksek bazal serum IgE seviyeleri, yüksek Fc-epsilon-RI (yüksek afiniteli IgE reseptörü seviyeleri) düzeyi sayılabilir. Ayrıca literatürde Bazofil histamin salınım testi, OSDT, Bazofil aktivasyon testi ve D-dimer sonuçlarını inceleyen çalışmalar da mevcuttur (Tablo 8).

Tablo 8: Omalizumab'a yanıtı öngörmek için biomarker araştırılan bazı çalışmalar

Çalışma	Biomarker	Saptanan Tedavi İlişkisi
Ghazanfar et al. (2016) Gericke et al. (2017)	Bazofil Histamin Salınım testi (BHST)	Pozitif BHST, omalizumaba yavaş yanıtla ilişkili bulunmuş.
Kolkhir et al. (2018)	Otolog Serum Deri Testi (OSDT)	Pozitif OSDT, omalizumaba geç yanıtla ilişkili bulunmuş.
Palacios et al. (2016)	Bazofil Aktivasyon testi (BAT)	Negatif BAT, omalizumaba daha iyi yanıtla ilişkili bulunmuş.
Cugno et al. (2018) Straesser et al. (2017) Ertas et al. (2017)	IgE	Tedavi öncesi Yüksek IgE değerleri omalizumaba hızlı cevapla ilişkili bulunmuş ancak Omalizumab tedavisi kesildiği zaman bu hastaların semptomlarında hızlı relaps görülmüş.
Cugno et al. (2018) Asero et al. (2017)	D-Dimer	Tedaviden önce saptanan yüksek D-Dimer değeri, omalizumaba daha iyi yanıtla ilişkili bulunmuş

Diğer Tedaviler

Güncel rehberlerde, oral steroidlerin kronik ürtiker tedavisinde uzun süreli kullanımı tercih edilmemektedir. Genel yaklaşım kronik ürtikerin şiddetli ataklarında veya akut ürtiker durumlarında kısa süreli uygulanmasıdır. Böylece ortalama hastalık süresinin kısalmasına yardımcı olmaktadır. Düşük doz (0,5 mg/kg/gün oral prednizolon veya eşdeğeri) başlanıp, mümkün olduğunca kısa sürede doz azaltılarak tedavi bitirilmelidir. Etki mekanizması, mast hücrelerinin stabilizasyonunu sağlamak ve ürtikerdeki inflamatuvar olayları baskılamaktır. Antihistaminiklerle kombinasyon yapılabilmektedir (5).

Genel manada güvenlik profillerinin iyi olması ve nispeten düşük yan etkileri sebebiyle Lökotrien reseptör antagonistleri (Zafirlukast veya Montelukast), hem antihistaminik tedavisine yeteri kadar cevap veremeyen KSÜ'de, hem de çeşitli kronik

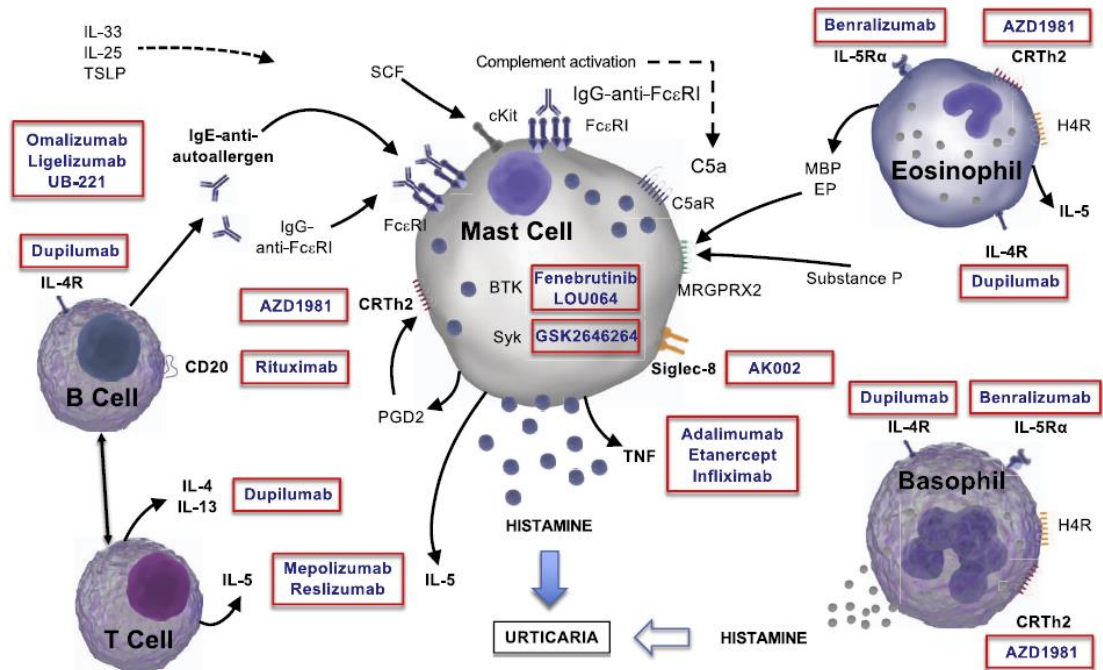
indüklenebilir ürtiker hastalarında (Sıcak/soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve geç basınç ürtikeri, dermografik ürtiker) antihistaminiklerle kombinasyonda kullanılabilir (88).

Siklosporin anti-inflamatuvar ve immünsupresif etkileri olan bir ilaçtır. Mast hücrelerinde IgE ilişkili TNF-alfa salınımı ile oluşan mast hücre ve bazofil degranülasyonunu inhibe etmektedir. Grattan ve ark. Yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, siklosporin tedavisi alan hastaların ürtiker semptomlarının gerilediğini ve bununla beraber kandaki histamin düzeyinin de azaldığını bildirmiştir. Farklı makalelerde de siklosporinin ürtiker lezyonları baskıladığını belirtmektedir (89).

Kılavuzlarda önerilen standart tedavilere dirençli ürtiker hastalarında diğer denenen tedaviler arasında otohemoterapi (90), yüksek doz intravenöz immünglobülin (91), plazmaferez (92), metotreksat (93), hidroksiklorokin (94), sulfasalazin (95), dapson (96), antikoagülanlar (97) ve TNF-alfa inhibitörü (98) gibi ilaçlar bulunmaktadır.

Yeni Tedaviler

Şekil 9: İmmünolojik mekanizmaları hücresel düzeyde inhibe etmeye yönelik yeni tedaviler (İlaçların faz çalışmaları halen devam ettiği için ürtiker tedavisinde henüz onaylanmamışlardır) Kolchir et al. Ann Allergy Asthma Immunol, 124:2-12 (2020) kaynağından alınmıştır.



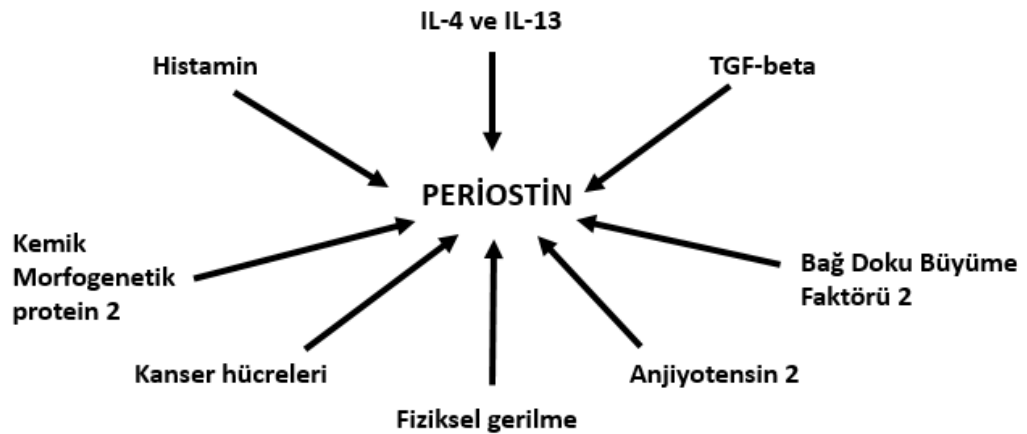
2.1.1.8. PROGNOZ

Kronik spontan ürtiker çoğu hastada epizodik ve kendi kendini sınırlayıcı bir hastalıktır. Ortalama hastalık süresi iki ile beş yıl arasında değişmektedir. Spesifik bir tetikleyici veya eşlik eden sistemik bir bozukluk saptanamayan hastalarda, bir yılda yaklaşık %30-50 oranında spontan remisyon saptanabilir. Pediatrik popülasyonda remisyon oranları biraz daha yüksek olabilmektedir. Bununla birlikte, semptomlar hastaların %30 kadarında beş yıldan fazla sürer ve bu alt grupta hastalık daha dirençli kabul edilmektedir (30,99).

2.2. PERİOSTİN

Periostin; 13. Kromozom üstünde yerleşen, POSTN geni aracılığıyla kodlanan, 91 kDa ağırlığında bir ekstrasellüler matriks proteindir. Başlangıçta hücreler arası adezyon proteini olarak fare osteoblastlarında tespit edilmesinden dolayı osteoblast spesifik faktör 2 olarak adlandırılmıştır. Major olarak hücre yüzeyindeki integrin molekülleri ile etkileşerek doku gelişimi ve yeniden biçimlenme için sinyaller oluşturur (100,101).

Şekil 5: Periostin salgılatan faktörler



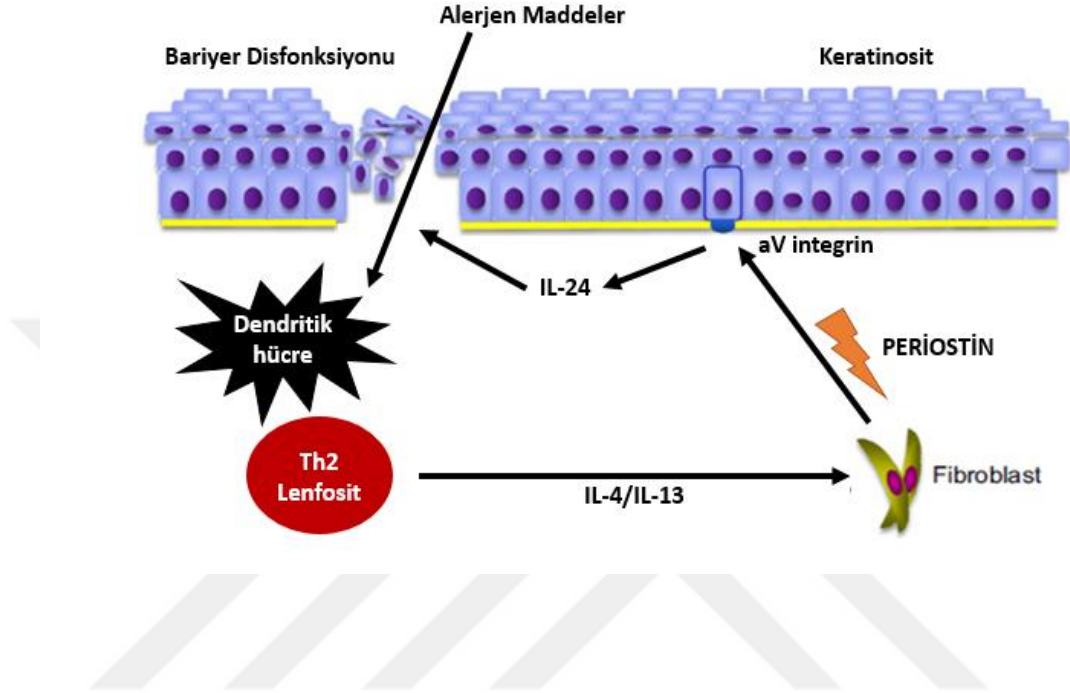
Sağlıktaki rolü

Periostin, inflamatuvar veya tümöral mikroçevrelerde bir çeşit yeniden biçimlenme proteini olarak görev alır. Hücreler ve mikroçevreleri arasındaki dinamik ve çoklu etkileşimler ile hücresel aktivitelerin doğru işlemesine katkı sağlar. Periostin embriyonik gelişim aşamalarında ekstrasellüler matriks proteini (ESM) olarak yeniden modelleme ve hücre migrasyonu ile ilişkili olmakla beraber hasarlanan veya inflamasyon olan bölgelerde ve tümörlerde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Bu da periostinin embriyonik gelişim aşamalarında önemli bir rol aldığını göstermektedir. Periostin; doku hasarlanması, inflamasyon, fibrozis ve tümöral lezyonlarda, ESM'nin yapısal özelliklerini değiştirerek ve hücre içi sinyal yollarını aktive etmek için integrin reseptörlerine bağlanarak, inflamatuvar yanıtları düzenlemektedir. Periostin seviyelerindeki artış inflamasyon ve doku hasarına karşı gelişen bir immünolojik yanıttır. Periostinin deri inflamasyonu, hava yolu inflamasyonu ve fibrozis gibi çeşitli hastalıklarda inflamatuvar mikroçevrede kritik bir rol oynadığı bilinmektedir (7,102).

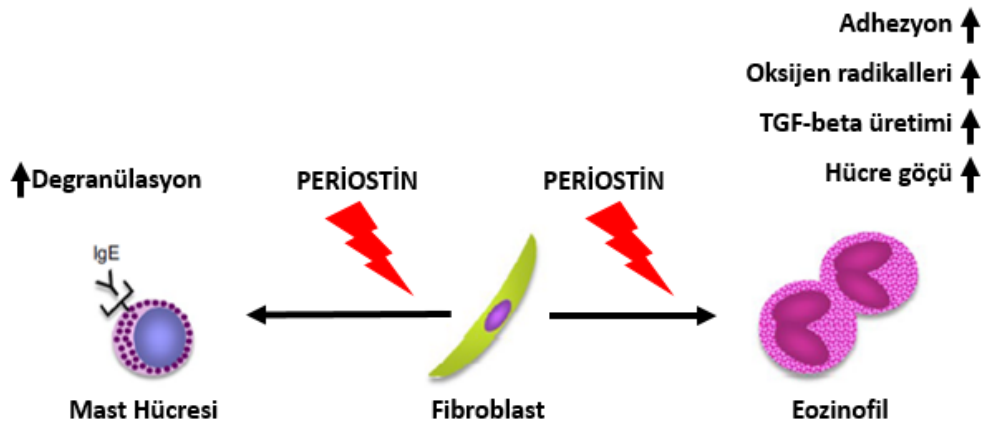
İmmünpatogenezdaki rolü

Th2 tipi immün yanıtın anahtar sitokinleri olan IL-4 ve IL-13, temel periostin kaynağı olan fibroblastları uyarak periostinin sentezi ve amplifikasyonu üzerinde önemli etkilere sahiptir. Th2 sitokin kaynaklı üretilen periostin, keratinositleri pozitif feedback ile uyarak daha fazla Th2 yanıt oluşturmak üzere inflamatuvar sitokinlerin üretilmesinde rol oynar (Şekil 6,7). Bu sebeple ürtiker, atopik dermatit ve deriyi etkileyen inflamasyonla ilişkili diğer hastalıkların patogenezinde aktif rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda bu patogenezin incelendiği çalışmalarda çeşitli hastalıklar, patolojik durumlar ve kronik allerjik inflamatuvar tablolarda periostinin önemli ölçüde salgılandığı saptanmıştır. Serum periostin seviyelerinin, astımlılarda ekshale nitrik oksit, kan eozinofil düzeyi veya serum IgE düzeylerinden ziyade eozinofilik hava yolu inflamasyonunun önemli bir belirteci olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca periostin düzeylerinin atopik dermatitte hastalık şiddeti ve kronikliği ile iyi korele olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında periostinin, eozinofilik veya allerjik hastalıklar için yararlı bir biyobelirteç olabileceği yazarlar tarafından düşünülmektedir (8,103,104).

Şekil 6: Th2 hücre kökenli IL-4 ve IL-13, fibroblastlarda periostin ekspresyonunu indükler. Periostin, keratinositlerde NF- κ B'yi aktive eden α V integrin yoluyla keratinositler üzerinde etki eder, bunu keratinositlerde TSLP ve IL-24 dâhil olmak üzere proinflamatuar sitokinlerin üretimi izler.



Şekil 7: Fibroblastlardan salınan periostin eozinofilleri uyararak hücre adezyonunu, süperoksit anyon oluşumunu, TGF- β üretimini ve hücre göçünü artırarak etki gösterirken, mast hücreleri üzerinden de IgE'ye bağlı degranülasyonu arttırmaktadır.



Alerji ve inflamasyonla ilişkili hastalıklardaki rolü

Dermatoloji pratiğinde sık karşılaşılan bir hastalık olan atopik dermatitin (AD) heterojen bir hastalık olduğu düşünülmekle beraber patogeneizde Tip 2 inflamasyon yollarının baskın olduğu bilinmektedir. Periostin, atopik dermatit hastalarının inflamatuvar lezyonlu bölgelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir (104). Bu, esas olarak IL-4 ve/veya IL-13'ün fibroblastlardaki lezyonlarda yüksek oranda üretilmesine bağlanmaktadır. Yang ve ark, AD'nin patogenezinde önemli bir medyatör olan histaminin de fibroblastlarda periostini indükleyebileceğini göstermiştir (105). Keratinositler, IL-4/IL-13 yanıt olarak fibroblastlara kıyasla daha az oranda periostin üretebilir. Salınan periostin, keratinositler üzerinde etki ederek, TSLP veya IL-24 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler (Şekil 3), ardından sırasıyla dendritik hücrelerin aktivasyonu ve bariyer disfonksiyonu ile AD'nin kısır döngülerine yol açar (106). Bu nedenle periostin, bir ESM proteini olarak AD'nin patogenezinde kritik bir rol oynar. Serum periostini, hastalık şiddeti veya SCORAD ile laktat dehidrogenaz, IgE ve eozinofil sayısı gibi çeşitli biyobelirteçlerle korelasyon göstermektedir (107). Ayrıca, topikal/sistemik kortikosteroidler veya immünosupresif ajanlar gibi AD için geleneksel tedaviler ile IL-4/IL-13 inhibitörü olan dupilumabın serum periostin düzeylerini azalttığı saptanmıştır. Dupilumab, orta-şiddetli AD hastaları için plaseboya kıyasla yeterli etkinlik gösterse de, serum periostini de dâhil olmak üzere bazı Tip 2 biyobelirteçlere göre yapılacak tedavi planlamasının biyolojik tedavi etkinliğini öngörmeye etkili olabileceği düşünülmektedir (108).

Dermatoloji dışında özellikle solunum yolu hastalıklarını inceleyen çalışmalarda da periostin çokça araştırılmıştır. Woodruff ve ark tarafından yapılmış bir çalışmada Th2'ye bağlı inflamasyonda periostin geninde ekspresyonun, astımlı hastaların hava yolu epitel hücrelerinde arttığını ve kortikosteroid tedavisi sonrası ise belirgin düzeyde azaldığı gösterilmiş ve bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğinden bahsetmişlerdir (109). Yapılmış bir meta analizde de kontrol grubuna kıyasla tüm astım hastalarında serum periostin seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (110). Kanemitsu ve ark yaptıkları çalışmada inhale kortikosteroid tedavisine direnç gösteren astım hastalarında serum periostin değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (111). Şiddetli astımı olan hastalarda; hafif ile orta derece astımı olan hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek periostin seviyeleri gösterilmiştir (112).

Alerjik rinit tanılı hastaların burun bazal membranlarında, normal nazal dokulara göre daha fazla periostin eksprese edildiği ve nazal mukozal doku fibrozisinde ve yeniden şekillenmede etkili olabileceği gösterilmiştir (113).

Bir ilaç firması bahsedilen patofizyolojiye dayanarak, Th2 ilişkili sitokinleri yüksek olan astım hastalarında serum periostin değerlerini ölçmüş ve steroide dirençli astımı olan hastalar için Lebrikizumab'ın (Anti IL-13 antikoru) tedavide kullanıldığı bir faz çalışmasını gerçekleştirmiş. Bu çalışmada hastalar serum periostin düzeylerine göre yüksek ve düşük periostin gruplarına ayrıldığında, lebrikizumab yüksek periostin grubundaki hastalar için akciğer fonksiyonunu iyileştirmede genel olarak iyi bir etkinlik gösterirken, düşük periostin grubu için anlamlı etkinlik göstermemiş. Bu çalışma periostinin, biyolojik ilaçların etkinliğini tahmin etmede yararlı olabilecek bir biyomarker olabileceğini ilk kez göstermiştir (114).

Caminati ve ark, astımlı hastalarda yaptıkları bir çalışmada yüksek saptanan başlangıç serum periostin değerlerinin, omalizumab tedavisi sonrası ortalama %40 oranında düştüğünü göstermiştir (115). Literatürdeki başka bir çalışmada astım hastalarında omalizumabın tedavi başarısı, düşük ve yüksek periostin seviyeleri olan alt gruplar arasında karşılaştırılmış ve başlangıçta yüksek periostin değeri olan hastaların omalizumab tedavisinden daha fazla yarar elde ettiği belirtilmiştir (116).

Kronik spontan ürtikerdeki rolü:

Ürtikerdeki ana hücre olan mast hücrelerine ek olarak CD4 (+) T lenfositleri (özellikle Th2 alt sınıfı), eozinofiller ve nötrofillerin de KSÜ lezyonlarında infiltrate olduğu bilinmektedir. Yapılmış birkaç çalışmada interlökin IL-4 ve IL-13 gibi Th2 sitokinlerinin KSÜ hastalarının serumlarında arttığı gösterilmiştir. Bu doğrultuda periostinin, Th2 immün yanıtının da yer aldığı KSÜ patogenezinde rol oynayabileceğine yönelik hipotezler oluşmaktadır. Ancak atopik dermatitte periostinin rolü üzerine yapılmış çalışmaların çokluğuna rağmen; periostin ve kronik spontan ürtiker ilişkisi literatürde pek yer bulmamıştır. Pubmed'de ürtiker-periostin ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmıştır (117). Bu makale incelendiğinde; periostin seviyeleri KSÜ hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış ve periostin ile IL-13, total IgE veya kan eozinofil sayısı arasında ilişki bulunmamış. Ayrıca şiddetli/çok şiddetli KSÜ hastalarında, hafif /orta KSÜ grubuna

kıyasla, daha düşük periostin seviyeleri ölçülmüş. Bu çalışmada KSÜ hastalarında daha düşük periostin seviyeleri saptanmasının, bu hastaların antihistaminik tedavi almasından dolayı olabileceği belirtilmiştir. Şiddetli KSÜ hastalarında periostin düzeylerinin daha da düşmesinin nedeni olarak da daha fazla antihistaminik tablet ile tedavi olmalarına bağlanmış. Bu hipotezi desteklemek için de periostin indüksiyonunun, in vitro H1 antihistaminik tedavisi alan veya H1 histamin reseptörü olmayan farelerde zayıf olduğunu gösteren çalışmalara atıfta bulunulmuş (118).

Tümörlerdeki rolü

Periostinin fibrozis, ateroskleroz ve diğer inflamatuvar hastalıkların yanı sıra tümör patofizyolojisinde de yer aldığı bilinmektedir. Periostin çok sayıda solid tümör ve çevresindeki stromal hücreler tarafından sekrete edilebilir ve birçok organdaki onkolojik süreçlerle ilişkili olabilmektedir. Akciğer, mesane, pankreas, over, kolorektal, meme, özofagus, mide, tiroid, prostat, karaciğer, nazofarengeal, melanom ve osteosarkom dahi olmak üzere birçok kanserde artmış periostin seviyeleri gösterilmiştir. Periostin özellikle kolon kanserinin karaciğer metastazı olmak üzere lenf nodu, kemik, akciğer ve meme kanseri metastazları ile de ilişkilidir. Periostin düzeylerinin yüksek saptanması ise kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, S.B.Ü. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2021-171 sayılı kararı ile yapılmıştır.

3.1. ARAŞTIRMA TİPİ

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

3.2. HASTA POPULASYONU

15 Eylül 2021 – 15 Şubat 2022 tarihleri arasında S.B.Ü. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'nde takip edilen ve araştırmaya dâhil olma ölçütlerini taşıyan; 18-65 yaş arası, kronik spontan ürtiker tanısı almış hastalar ile yaş ve cinsiyet olarak ürtiker grubu ile eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubu olarak da benign melanositik lezyon veya kist eksizyonu amaçlı tarafımızca preoperatif değerlendirilip kan tetkikleri istenen hastalar alınmıştır.

Bağımlı grupta geniş etki büyüklüğündeki farkın (large design effect size:1) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi öngörülerek örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. %99 Power, 0,05 alfa anlamlılık seviyesinde toplam örneklem büyüklüğü 25 olarak belirlenmiştir.

Sample Size for Frequency in a Population

Population size(for finite population correction factor or fpc)(N): 1000000
Hypothesized % frequency of outcome factor in the population (p):0.93%+/-5
Confidence limits as % of 100(absolute +/- %)(d): 5%
Design effect (for cluster surveys-DEFF): 1

Sample Size(n) for Various Confidence Levels

ConfidenceLevel(%)	Sample Size
95%	15
80%	7
90%	10
97%	18
99%	25
99.9%	40
99.99%	56

Equation

Sample size $n = [DEFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p)]$

Results from OpenEpi, Version 3, open source calculator--SSPropor

Kronik spontan ürtiker hastalarını araştıran bu çalışmada tüm katılımcılar 3 grupta incelenmiştir.

- 1.Grup KSÜ tanılı olup hâlihazırda tedavisinde biyolojik ajan (Omalizumab) kullanılan hastalar (25 kişi)
- 2.Grup KSÜ tanılı olup hâlihazırda tedavisinde oral antihistaminik kullanılan hastalar (25 kişi)
- 3.Grup ise sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu (32 kişi)

Hasta ve kontrol grubuna dâhil olma kriterleri:

- 18-65 yaş arasında olan
- Altı haftadan uzun süren (kronik) spontan ürtiker tanısı olan
- Yapılan tetkikler sonucu tetikleyici faktör saptanılmayan
- En az bir aydır sistemik immünsupresif veya immünmodülatör ilaç kullanımı olmayan
- Eşlik eden akut veya kronik enfeksiyonu olmayan
- Akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olmayan
- Mental retardasyonu olmayan
- İmmün yetmezliği olmayan
- Konjenital veya genetik hastalığı olmayan
- Obezitesi, skar dokusu ve açık yarası olmayan
- Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Hasta ve kontrol grubunda dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük ya da 65 yaşından büyük olmak
- Akut ürtiker, epizodik ürtiker ya da indüklenebilir ürtiker tanısı olmak
- Her gün ya da gınaşırı ürtiker semptomu olmayan hastalar
- Çalışma sırasında ya da çalışmaya başlamadan en az bir ay önce ürtiker şiddetini etkileyecek alternatif tedaviler veya diyetler uyguluyor olmak
- Ürtikeryal vaskülit tanılı hastalar

- İzole anjiyoödem varlığı
- Gebelik, laktasyon varlığı
- Malignite varlığı
- Hastanın veya gönüllünün çalışmadan çekilme talebi

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalarda yaş, cinsiyet, özgeçmiş, soy geçmiş, hastalık süresi, dermografizm ve anjiyoödem öyküsü, eşlik eden belirti, olası tetikleyiciler, sigara ve alkol kullanımları kaydedildi. Aldıkları tedavilere göre gruplandırılan hastalarda (biyolojik tedavi alan 1. hasta grubu ve antihistaminik tedavi alan 2. hasta grubu) tedavi öncesi 0. Hafta ve tedavi sonrası 12. Haftada laboratuvar tetkiki olarak hemogram, sedimentasyon, CRP, serum total immünglobülin E ve kan periostin değerlerine bakıldı. Buna ek olarak hastaların takiplerdeki ürtiker kontrol testi sonuçları değerlendirildi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan 3. Grupta ise demografik bilgiler ve bilgilendirilmiş onam alındı ayrıca serum periostin değeri ölçüldü.

<i>Değerlendirme</i>	<i>Vizit 1 (0. Hafta)</i>	<i>Vizit 2 (12. Hafta)</i>
<i>Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu</i>	<i>X</i>	
<i>Demografik bilgiler</i>	<i>X</i>	
<i>Tedavi düzenlenmesi ve gruplama</i>	<i>X</i>	
<i>Hemogram</i>	<i>X</i>	<i>X</i>
<i>ESH, CRP, IgE</i>	<i>X</i>	<i>X</i>
<i>Periostin</i>	<i>X</i>	<i>X</i>
<i>Ürtiker kontrol testi</i>	<i>X</i>	<i>X</i>

Rutin takiplerde bakılan tetkikler olan Hemogram, CRP, ESH ve Total IgE değerleri hastane otomasyon sisteminden alındı.

Periostin incelemesi içinse tüm hastalar ve sağlıklı kontrollerden ön kol venöz kan örnekleri alınıp santrifüj cihazında 1000 rpm hızında 15 dk. Süreyle ayrıştırıldı. Elde edilen serumlar eppendorf tüplerine alınarak numaralandırıldı ve analiz zamanına kadar –80 °C’de saklandı. Planlanan biyolojik materyal sayısına ulaşılnca periostin düzeyinin tayininde ‘Enzim Linked Immunabsorbent Assay’ (ELISA) prensibine dayanan ticari kitler (Human POSTN/OSF-2 (Periostin) ELISA Kit, Catalog No: E-EL-H6113, Texas, USA) kullanıldı. Analiz üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (Thermo LabSystems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 28.0 for Windows programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 50, sağlıklı gönüllü ise 32 idi. Hastalar aldıkları tedavilere göre; oral antihistaminik ile takip edilen 25 hasta, Omalizumab ile takip edilen 25 hasta olacak şekilde iki gruba ayrıldı.

Antihistaminik grubunun demografik verileri incelendiğinde; ortalama yaş $42,8 \pm 13,2$ (Ort. $\pm$ SD) idi ve hastaların %72'si kadın, %28'i erkekti. Ortalama hastalık süresi $32,9 \pm 30,5$ (Ort. $\pm$ SD) aydı. Hastaların %60'ı bir dönem sigara kullanıp bırakmış veya halen aktif olarak kullanmaktayken, alkol kullanımı %20 idi. Ailede ürtiker öyküsü hastaların %20'sinde mevcuttu. Ürtiker ataklarının gün içindeki ritmi sorgulandığında %44 hasta atakların gece olduğunu, %52 hasta ise gece-gündüz farketmediğini ifade etti. Hastaların %64'ünde dermografizm, %24'ünde de anjiyoödem mevcuttu. Ürtiker ataklarında oluşan belirtiler sorgulandığında hastaların tamamında kaşıntı, %44'ünde de uykusuzluk vardı. Olası tetikleyiciler incelendiğinde %68 stres, %48 sıcaklık ve %40 efor en çok görülenlerdi.

Omalizumab grubunun demografik verileri incelendiğinde ise; ortalama yaş $35,5 \pm 13,7$ (Ort. $\pm$ SD) idi ve hastaların %76'sı kadın, %24'ü erkekti. Ortalama hastalık süresi $58,4 \pm 67,9$ (Ort. $\pm$ SD) aydı. Hastaların %36'sı bir dönem sigara kullanıp bırakmış veya halen aktif olarak kullanmaktayken, alkol kullanımı %8 idi. Ailede ürtiker öyküsü hastaların %52'sinde mevcuttu. Ürtiker ataklarının gün içindeki ritmi sorgulandığında %32 hasta atakların gece olduğunu, %64 hasta ise gece-gündüz farketmediğini ifade etti. Hastaların %56'sında dermografizm, %60'ında da anjiyoödem mevcuttu. Ürtiker ataklarında oluşan belirtiler sorgulandığında hastaların tamamında kaşıntı, %60'ında yangı, %56'sında uykusuzluk, %28'inde hapsirik vardı. Olası tetikleyiciler incelendiğinde %76 stres, %64 sıcaklık, %48 efor ve %44 gıdalar en çok görülenlerdi.

Tablo 10/11: Kronik Spontan Ürtiker hastalarında demografik veriler

Tablo 10						
		Antihistaminik		Omalizumab		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		42.8 ± 13.2	42.0	35.5 ± 13.7	31.0	0.062 ^t
Cinsiyet	Kadın	18	72.0%	19	76.0%	0.747 ^{X²}
	Erkek	7	28.0%	6	24.0%	
Sigara Kullanımı	Evet	3	12.0%	5	20.0%	0.053 ^{X²}
	Hayır	10	40.0%	16	64.0%	
	Bırakmış	12	48.0%	4	16.0%	
Alkol Kullanımı	Evet	5	20.0%	2	8.0%	0.221 ^{X²}
	Hayır	20	80.0%	22	88.0%	
	Bırakmış	0	0.0%	1	4.0%	
Aile Öyküsü	Yok	20	80.0%	12	48.0%	<u>0.018</u> ^{X²}
	Var	5	20.0%	13	52.0%	
Diurnal Ritm	Yok	13	52.0%	16	64.0%	0.390 ^{X²}
	Gündüz	1	4.0%	1	4.0%	
	Gece	11	44.0%	8	32.0%	
Dermografizm	Yok	9	36.0%	11	44.0%	0.564 ^{X²}
	Var	16	64.0%	14	56.0%	
Anjiyo Ödem	Yok	19	76.0%	10	40.0%	<u>0.010</u> ^{X²}
	Var	6	24.0%	15	60.0%	
^t Bağımsız örneklem t test / ^{X²} Ki-kare test						

Tablo 11						
		Antihistaminik		Omalizumab		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Hastalık Süresi		32.9 ± 30.5	15.0	58.4 ± 67.9	24.0	0.264 ^m

Eşlik Eden Belirti					
<i>Kaşıntı</i>	25	100%	25	100%	1.000 ^{X²}
<i>Ağrı</i>	4	16.0%	6	24.0%	0.480 ^{X²}
<i>Hapşırık</i>	4	16.0%	7	28.0%	0.306 ^{X²}
<i>Yangı</i>	7	28.0%	15	60.0%	0.023 ^{X²}
<i>Karın Ağrısı</i>	0	0.0%	2	8.0%	0.490 ^{X²}
<i>Eklem Ağrısı</i>	2	8.0%	4	16.0%	0.384 ^{X²}
<i>Uykusuzluk</i>	11	44.0%	14	56.0%	0.386 ^{X²}
Tetikleyici					
<i>Sıcak</i>	12	48.0%	16	64.0%	0.254 ^{X²}
<i>Soğuk</i>	2	8.0%	2	8.0%	1.000 ^{X²}
<i>Güneş</i>	6	24.0%	7	28.0%	0.747 ^{X²}
<i>Basınç</i>	2	8.0%	5	20.0%	0.221 ^{X²}
<i>Mens</i>	1	4.0%	6	24.0%	0.042 ^{X²}
<i>Efor</i>	10	40.0%	12	48.0%	0.569 ^{X²}
<i>Gıdalar</i>	4	16.0%	11	44.0%	0.031 ^{X²}
<i>İlaçlar</i>	4	16.0%	9	36.0%	0.107 ^{X²}
<i>Stres</i>	17	68.0%	19	76.0%	0.529 ^{X²}
<i>Enfeksiyon</i>	0	0.0%	1	4.0%	1.000 ^{X²}
^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test					

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde, antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında hastaların yaşları ve cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında sigara kullanım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında alkol kullanım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Omalizumab grubunda aile öyküsü oranı Antihistaminik grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (**$p<0.05$**). Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında diurnal dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında dermografizm oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Omalizumab grubunda anjiyoödem oranı Antihistaminik grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (**$p<0.05$**).

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında hastalık süresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında kaşıntı, ağrı, hapşırık, karın ağrısı, eklem ağrısı, uykusuzluk oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Omalizumab grubunda yangı oranı Antihistaminik grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında sıcak, soğuk, güneş, basınç, efor, ilaç, stres ve enfeksiyonların tetikleyicilik oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Omalizumab grubunda mens ($p<0.05$) ve gıdadan ($p<0.05$) tetiklenme oranı antihistaminik grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

Hem Omalizumab hem de antihistaminik grubundaki toplam 50 hastada (tedavi öncesi 0. Hafta ve tedaviden sonra 12. hafta olmak üzere iki kez) hemogram, ESH, CRP, serum total IgE ve ürtiker kontrol testi sonuçları kaydedildi.

Tablo 12							
	Antihistaminik			Omalizumab			<i>p</i>
	Ort.±ss	Medyan		Ort.±ss	Medyan		
Lökosit							
Tedavi Öncesi	7.94 ± 1.65	8.18		8.52 ± 2.44	8.23		0.600 ^m
Tedavi Sonrası	7.90 ± 1.96	7.76		7.97 ± 1.90	7.93		0.742 ^m
TÖ/TS Değişim	-0.05 ± 1.29	-0.06		-0.55 ± 2.33	-0.20		0.443 ^m
Grup İçi Değişim <i>p</i>	0.545	w		0.211	w		
Nötrofil							
Tedavi Öncesi	4.81 ± 1.48	4.83		5.25 ± 2.39	4.84		0.749 ^m
Tedavi Sonrası	4.58 ± 1.38	4.27		4.79 ± 1.61	4.31		0.677 ^m
TÖ/TS Değişim	-0.23 ± 1.11	-0.04		-0.47 ± 2.27	-0.07		0.764 ^m
Grup İçi Değişim <i>p</i>	0.427	w		0.382	w		
Lenfosit							
Tedavi Öncesi	2.37 ± 0.54	2.30		2.49 ± 0.53	2.37		0.884 ^m
Tedavi Sonrası	2.51 ± 0.75	2.42		2.42 ± 0.57	2.40		0.946 ^m
TÖ/TS Değişim	0.13 ± 0.69	-0.04		-0.07 ± 0.42	-0.15		0.299 ^m
Grup İçi Değişim <i>p</i>	0.600	w		0.179	w		

Nötrofil/Lenfosit (NLR)							
<i>Tedavi Öncesi</i>	2.18	± 1.04	2.00	2.21	± 1.22	1.84	0.808 ^m
<i>Tedavi Sonrası</i>	1.94	± 0.74	1.84	2.05	± 0.75	1.88	0.509 ^m
<i>TÖ/TS Değişim</i>	-0.24	± 1.13	-0.08	-0.16	± 1.16	0.01	0.594 ^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.231		w	0.946		w	
Platelet							
<i>Tedavi Öncesi</i>	282.2	± 64.2	271.0	302.2	± 72.8	281.0	0.383 ^m
<i>Tedavi Sonrası</i>	287.0	± 63.5	285.0	280.0	± 63.3	274.0	0.741 ^m
<i>TÖ/TS Değişim</i>	4.8	± 35.9	-2.0	-22.2	± 30.7	-13.0	0.066 ^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.545		w	0.510		w	
Platelet/Lenfosit (PLR)							
<i>Tedavi Öncesi</i>	125.0	± 46.2	113.2	124.5	± 29.8	128.3	0.522 ^m
<i>Tedavi Sonrası</i>	121.1	± 34.2	119.4	120.1	± 31.5	116.5	0.977 ^m
<i>TÖ/TS Değişim</i>	-4.0	± 44.6	1.9	-4.3	± 24.3	-2.9	0.248 ^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.609		w	0.288		w	
Eozinofil							
<i>Tedavi Öncesi</i>	0.15	± 0.11	0.13	0.14	± 0.08	0.15	0.907 ^m
<i>Tedavi Sonrası</i>	0.15	± 0.10	0.13	0.16	± 0.11	0.14	0.719 ^m
<i>TÖ/TS Değişim</i>	0.00	± 0.05	-0.01	0.02	± 0.09	0.00	0.579 ^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.613		w	0.754		w	
Bazofil							
<i>Tedavi Öncesi</i>	0.03	± 0.02	0.03	0.03	± 0.02	0.03	0.812 ^m
<i>Tedavi Sonrası</i>	0.03	± 0.02	0.03	0.03	± 0.02	0.03	0.819 ^m
<i>TÖ/TS Değişim</i>	0.00	± 0.01	0.00	0.00	± 0.02	0.00	0.562 ^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	1.000		w	0.711		w	
CRP							
<i>Tedavi Öncesi</i>	4.6	± 8.1	2.6	5.3	± 5.0	4.2	0.240 ^m
<i>Tedavi Sonrası</i>	5.5	± 7.8	3.0	3.8	± 3.2	3.2	1.000 ^m
<i>TÖ/TS Değişim</i>	0.9	± 3.8	-0.2	-1.5	± 4.6	-0.6	0.197 ^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.700		w	0.247		w	
ESH							
<i>Tedavi Öncesi</i>	15.1	± 18.8	9.0	16.4	± 12.3	11.0	0.285 ^m

<i>Tedavi Sonrası</i>	15.2 ± 15.2	12.0	12.6 ± 9.9	9.0	0.800 ^m
<i>TÖ/TS Değişim</i>	0.1 ± 11.3	1.0	-3.8 ± 10.6	-2.0	0.129 ^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.143	^w	0.262	^w	
Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)					
<i>Tedavi Öncesi</i>	10.6 ± 0.9	10.6	10.3 ± 1.0	10.0	0.199 ^m
<i>Tedavi Sonrası</i>	10.6 ± 1.0	10.2	10.3 ± 0.9	10.1	0.256 ^m
<i>TÖ/TS Değişim</i>	0.00 ± 0.3	0.0	0.02 ± 0.4	-0.10	0.800 ^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.915	^w	0.687	^w	
^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test					

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası lökosit değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubunda tedavi sonrası lökosit değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubunda tedavi sonrası lökosit değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası lökosit değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası nötrofil değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubunda tedavi sonrası nötrofil değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubunda tedavi sonrası nötrofil değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası nötrofil değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası lenfosit değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubunda tedavi sonrası lenfosit değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubunda tedavi sonrası lenfosit değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası lenfosit değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası NLR değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubunda tedavi sonrası NLR değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubunda tedavi sonrası NLR değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası NLR değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası platelet değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubunda tedavi sonrası platelet değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubunda tedavi sonrası platelet değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası platelet değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası PLR değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubunda tedavi sonrası PLR değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. X Omalizumab grubunda tedavi sonrası PLR değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası PLR değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası eozinofil değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubunda tedavi sonrası eozinofil değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubunda tedavi sonrası eozinofil değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası eozinofil değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası bazofil değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubunda tedavi sonrası bazofil değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubunda tedavi sonrası bazofil değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab

grupları arasında tedavi sonrası bazofil değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası CRP değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubunda tedavi sonrası CRP değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubunda tedavi sonrası CRP değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası CRP değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ESH değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubundan tedavi sonrası ESH değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubundan tedavi sonrası ESH değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası ESH değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

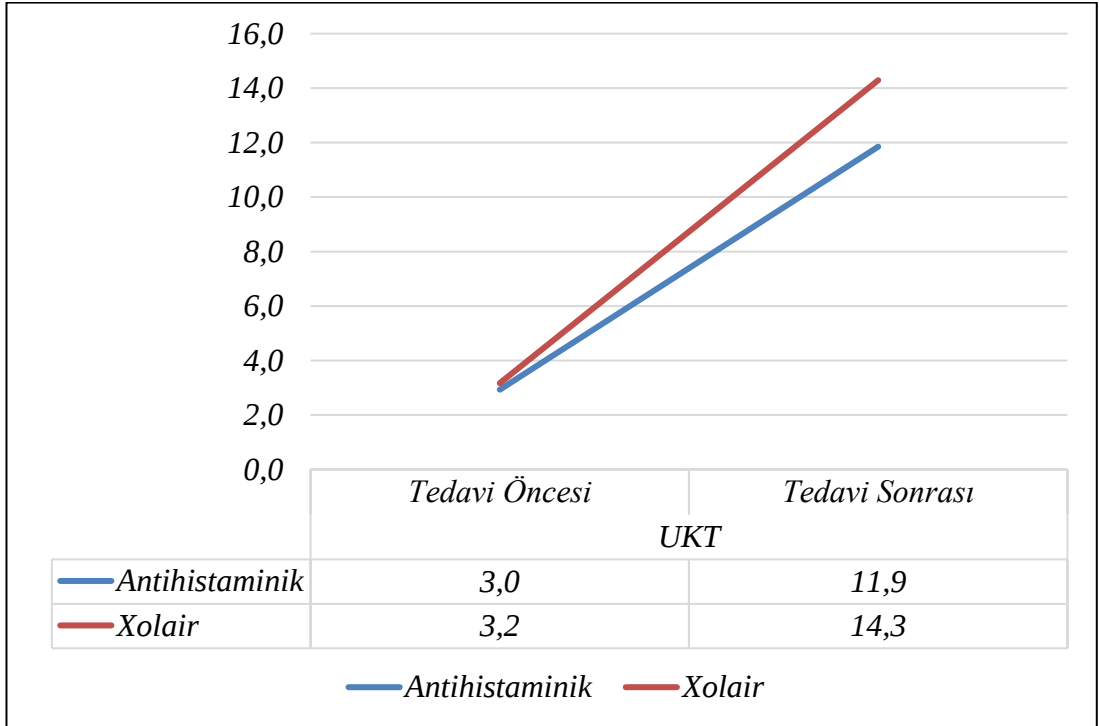
Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası MPV değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubundan tedavi sonrası MPV değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubundan tedavi sonrası MPV değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p>0.05$) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası MPV değişim miktarı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 13						
	Antihistaminik		Omalizumab		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
IgE						
<i>Tedavi Öncesi</i>	210.1 ± 213.3	163.0	398.5 ± 511.2	240.0	0.034	^m
<i>Tedavi Sonrası</i>	317.5 ± 334.2	164.0	425.8 ± 400.4	310.0	0.240	^m
<i>TÖ/TS Değişim</i>	107.4 ± 315.1	27.6	27.3 ± 284.6	-7.0	0.399	^m
<i>Grup İçi Değişim p</i>	0.174	^w	0.946	^w		

ÜKT							
Tedavi Öncesi	3.0	± 1.5	3.0	3.2	± 1.7	3.0	0.628 ^m
Tedavi Sonrası	11.9	± 2.0	11.0	14.3	± 1.1	15.0	0.000 ^m
TÖ/TS Değişim	8.9	± 2.1	9.0	11.1	± 2.0	11.0	0.001 ^m
Grup İçi Değişim p	0.000		^w	0.000		^w	
^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test							

Omalizumab grubundaki hastaların tedavi öncesi IgE değeri Antihistaminik grubundan anlamlı (**p<0.05**) olarak daha yüksekti. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası IgE değişimleri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Antihistaminik grubunun tedavi sonrası IgE değeri tedavi öncesine göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. Omalizumab grubunun tedavi sonrası IgE değeri tedavi öncesine göre anlamlı (p>0.05) değişim göstermemiştir. Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi sonrası IgE değişim miktarı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir.

Şekil 8: Tedavi Öncesi ve Sonrası ÜKT skoru değişimi

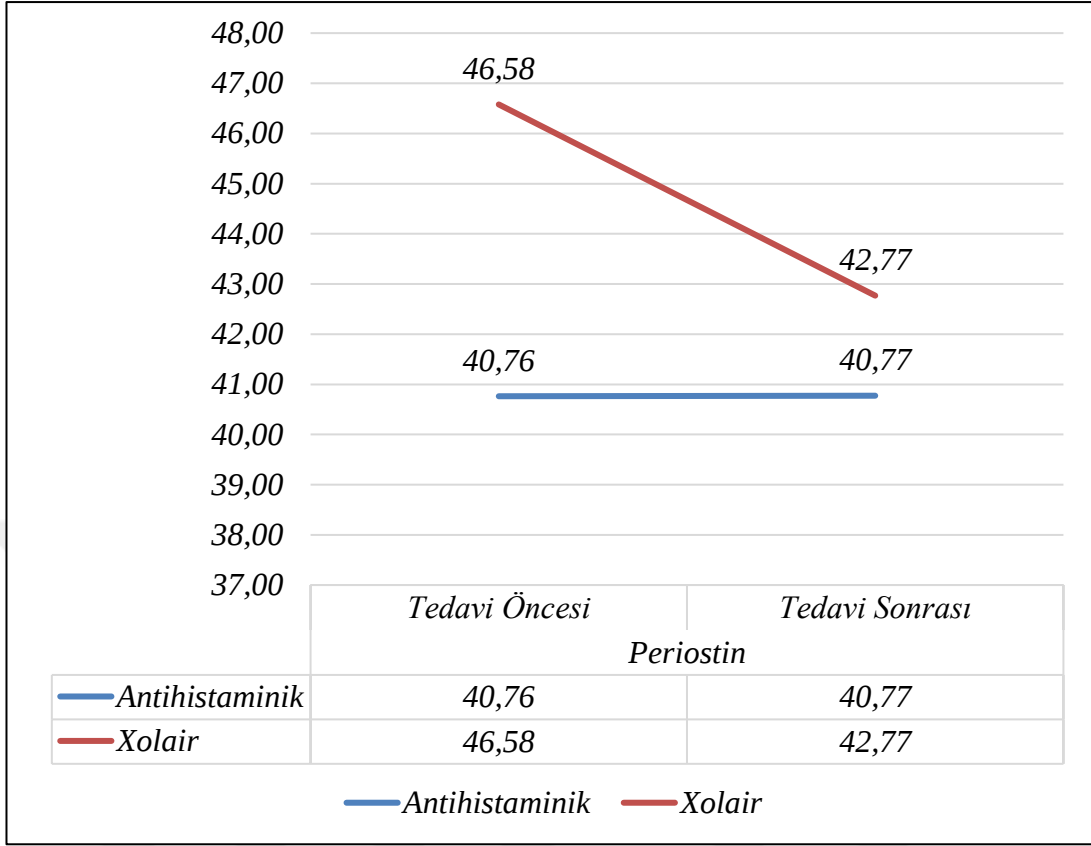


Antihistaminik ve Omalizumab grupları arasında tedavi öncesi ÜKT değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Omalizumab grubunda tedavi sonrası ÜKT değeri Antihistaminik grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Antihistaminik grubunda tedavi sonrası ÜKT değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Omalizumab grubunda tedavi sonrası ÜKT değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p<0.05$) artış göstermiştir. Omalizumab grubunda hastalık tedavi sonrası ÜKT artış düzeyi Antihistaminik grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 13, Şekil 8).

Tablo 14				
	Kontrol	Antihistaminik	Omalizumab	p
Periostin				
Tedavi Öncesi	Ort.±ss 34.3 ± 2.9 Medyan 34.6	Ort.±ss 40.8 ± 3.8 Medyan 40.5	Ort.±ss 46.6 ± 4.6 Medyan 45.0	0.000 ^K
Tedavi Sonrası	Ort.±ss 34.3 ± 2.9 Medyan 34.6	Ort.±ss 40.8 ± 4.7 Medyan 41.5	Ort.±ss 42.8 ± 3.3 Medyan 42.7	0.000 ^K
^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)				

Omalizumab ve Antihistaminik grubunda tedavi öncesi periostin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Omalizumab grubunda tedavi öncesi periostin değeri Antihistaminik grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Omalizumab ve Antihistaminik grubunda tedavi sonrası periostin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Omalizumab grubunda tedavi sonrası periostin değeri Antihistaminik grubundan anlamlı ($p>0.05$) olarak farklı değildi (Tablo 14, Şekil 9).

Şekil 9: Tedavi öncesi ve sonrası Periostin düzeyi değişimi



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik spontan ürtiker etyolojisinde ilaçlar, gıdalar, gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar, enfestasyonlar, eksojen allerjenler, sistemik hastalıklar, maligniteler ve diğer dermatolojik hastalıklar rol oynayabilmektedir. Buna rağmen KSÜ'lü olguların yaklaşık yarısında spesifik bir etyoloji saptanamamaktadır (1,2). KSÜ immünpatogenezinde mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonu temel rol oynamakla beraber degranülasyona neden olan faktörlerin aydınlatılması için birçok araştırma yapılmaktadır.

Degranülasyona neden olan faktörlerin önde gelen yollarından biri T helper 2 (Th2) lenfosit ilişkilidir. Th2 lenfositleri başta IL-4, IL-5 ve IL-13 olmak üzere birçok sitokin üretir. IgE üretimine ek olarak nötrofil, bazofil ve eozinofilleri aktive ederek alerjik temelli hastalıklarda rol oynar. IL-4, Th2 hücrelerinin yanı sıra bazofiller ve nötrofiller tarafından da üretilir ve IgE sentezine katkıda bulunur. IL-4 ayrıca yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (FcεRI) ekspresyonunu da upregüle eder. Mast hücre yüzeyine bağlanan IgE molekülleri sonucunda mast hücre granüllerinin içeriği boşaltılır ve salınan sitokinler aracılığıyla ürtiker lezyonları oluşur (64–66).

Th2 tipi immün yanıtın anahtar sitokinlerinden IL-4 ve IL-13, temel periostin kaynağı olan fibroblastları uyarak periostinin sentezi ve amplifikasyonu üzerinde önemli etkilere sahiptir. Th2 sitokin kaynaklı üretilen periostin, keratinositleri pozitif feedback ile uyarak daha fazla Th2 yanıt oluşturmak üzere inflamatuvar sitokinlerin üretilmesinde rol oynar (Şekil 5,6). Bu sebeple ürtiker, atopik dermatit ve deriyi etkileyen inflamasyonla ilişkili diğer hastalıkların patogenezinde aktif rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda bu patogenezin incelendiği çalışmalarda çeşitli hastalıklar ve kronik alerjik inflamatuvar tablolarda periostinin önemli ölçüde salgılandığı saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında periostinin, eozinofilik veya alerjik hastalıklar için yararlı bir biyobelirteç olabileceği bazı yazarlar tarafından düşünülmektedir (8,103,104).

Kılavuzlarda önerilen ilaçlarla tedavi edilmesine rağmen tedavide yeterli kontrol sağlanamayan hastalarla günlük pratikte karşılaşabilmekteyiz. Son yıllarda, tedaviye dirençli hasta grubunu öngörmede veya tedavide başarıyı/başarısızlığı göstermede kullanmaya uygun bir belirteç arayışı ön plana çıkmaktadır. Ancak hastalık aktivitesiyle yeterli güvenlikte korelasyon gösteren bir belirteç üzerinde halen

fikir birliği oluşmamıştır. Bu nedenle, KSÜ'nün patogenezinde periostinin önemini ve hastalık şiddetinin bir biyobelirteci olarak kullanımını değerlendirmek için KSÜ'lü hastalarda serum periostin konsantrasyonlarını ölçerek diğer rutin tetkikler ve hastalık aktivite skorlamaları ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya katılan hastaların demografik verilerine baktığımızda ortalama yaş (39.2 yıl) ve kadın cinsiyet baskınlığı literatür ile uyumluydu. Omalizumab ile tedavi edilen hastaların ortalama yaşı daha küçüktü ve ortalama hastalık süresi yaklaşık 25 ay daha fazlaydı. Ayrıca anjiyoödem öyküsü ve ailede ürtiker hastası varlığı omalizumab grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak sigara/alkol kullanımı, dermografizm varlığı ve diurnal varyasyonda anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ürtikere eşlik eden belirtileri sorguladığımızda, omalizumab grubunda yangı hissinin ve tetikleyiciler arasında da regl ve gıdaların anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Omalizumab ve antihistaminik grubundaki toplam 50 hastanın hemogram, ESH, CRP, serum total IgE ve ürtiker kontrol testi sonuçları, tedavi öncesi ve sonrası, kaydedildi. Ne omalizumab ve antihistaminik grupları arasında ne de tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında; lökosit, nötrofil, lenfosit, NLR, trombosit, PLR, eozinofil, bazofil, MPV, CRP ve ESH sonuçları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatür incelendiğinde, KSÜ'lü hastalarda hemogram parametreleri genellikle normal saptanmaktadır. 1259 hastayı kapsayan büyük bir çalışmada KSÜ'lü hastaların yaklaşık %10'unda eozinopeni saptanmış. Bazopeni ise daha şiddetli bir hastalık, otoimmünite ve tedaviye zayıf yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar ESH değerinde birkaç puanlık bir yükselme KSÜ'de saptanabilse de; KSÜ vakalarının çoğunda CRP ve ESH normal beklenmektedir. ESH veya CRP'deki önemli yükselmeler; daha şiddetli hastalık, yaşam kalitesinde bozulma ve antihistaminiklere yanıtsızlık ile ilişkilendirilmiştir (120–122).

Serum total IgE'ye baktığımız zaman omalizumab grubunun tedavi öncesi IgE değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak tedavi sonrası her iki grupta da anlamlı bir farklılık oluşmadığı görüldü. Kessel ve ark yaptığı çalışmada, KSÜ'lü hastalarda IgE düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu saptamışlar. Ayrıca yüksek IgE'ye sahip KSÜ hastalarının %93'ünde orta ila şiddetli

ürtiker tablosu olduğu ve bu sebeple IgE düzeylerinin, KSÜ hastalık şiddetini ve süresini değerlendirmek için bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiş (123).

Tedavideki faydayı kantitatif olarak ölçmeye yarayan bir test olan ÜKT'nin; her iki grupta da tedavi sonrası anlamlı olarak yükseldiği görüldü. Ancak omalizumab grubunda tedavi sonrası ÜKT artış düzeyi, antihistaminik grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Bu da verilen ilaçların hastaların tedavisinde fayda sağladığını göstermesi açısından değerlidir. Ayrıca ÜKT skorlarının omalizumab grubunda daha fazla artması, biyolojik tedavinin KSÜ hastalarındaki semptomları ve lezyonları gidermede ne kadar etkili olabildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda ölçülen ana medyatör olan periostin değerlerini incelediğimizde; Omalizumab ve antihistaminik gruplarında tedavi öncesi periostin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Omalizumab grubunda tedavi öncesi periostin değeri ise antihistaminik grubundan da anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Omalizumab ve antihistaminik grubunda periostin değeri tedavi sonrasında kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak, halen daha yüksekti. Periostin ve kronik spontan ürtiker ilişkisini, ulaşılabilen literatürde, inceleyen bir çalışmaya rastlanılmıştır (117). Bu makale incelendiğinde bizim sonuçlarımızdan farklı olarak; periostin seviyeleri KSÜ hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış. Ayrıca şiddetli/çok şiddetli KSÜ hastalarında, hafif/orta KSÜ grubuna kıyasla, daha düşük periostin seviyeleri ölçülmüş. KSÜ hastalarında daha düşük periostin seviyeleri saptanmasının, bu hastaların çalışma yapılırken hâlihazırda antihistaminik tedavi kullanmalarından dolayı olabileceği belirtilmiştir. Şiddetli KSÜ hastalarında periostin düzeylerinin daha da düşmesinin nedeni olarak da daha fazla antihistaminik tablet ile tedavi olmalarına bağlanmıştır. Bu hipotezi desteklemek için de periostin indüksiyonunun, in vitro H1 antihistaminik tedavisi alan veya H1 histamin reseptörü olmayan farelerde zayıf olduğunu gösteren çalışmalara atıfta bulunulmuş (118).

Veriler ışığında periostin KSÜ immünpatogenezinde aktif rol oynayan bir medyatör olarak değerlendirilebilir. Orta/şiddetli semptomu olan hastalarda (UAS skoru yüksek olup biyolojik tedavi basamağına geçilmiş hastalar), hafif/orta semptomu olan hastalara göre (UAS skoruna göre antihistaminik tedavisi verilen hastalar) daha yüksek değerlerin saptanması, hastalığın şiddeti ile periostin yüksekliği

arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu da tedavi öncesi ölçülecek periostin düzeylerinin, hastalığın şiddetini öngörmede ve olası bir yükseklik durumunda üst tedavi basamaklarına daha hızlı geçmede yol gösterebilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Omalizumab tedavisi ile periostin düzeylerinin azalmasına rağmen antihistaminik grubunda kaydadeğer bir değişiklik olmaması; Th2 ilişkili interlökin yollarının daha aktif rol oynadığı KSÜ hastalarının biyolojik tedaviden daha fazla fayda görebileceğinin bir göstergesi sayılabilir. İmmünpatogeneze IL-4 ve IL-13'ün; serum IgE seviyelerini, Fc-epsilon-R1-alfa reseptörlerini ve periostin düzeylerini artırdığı bilinmektedir (64,65). Aktifleşen bu yolak nedeniyle üretimi artan medyatörler ile omalizumabın etki mekanizması örtüşmektedir, bu da omalizumab tedavisi sonrası periostindeki düşüşü açıklayabilir. Literatürde Izuhara ve ark astımlı hastalarda yaptıkları bir çalışmada, inhale kortikosteroid tedavisinden fayda görmeyen hastalarda periostin değerinin ölçülmesini ve eğer yüksek saptanırsa biyolojik tedavilere geçilmesini önermişlerdir (124). Biz de elde ettiğimiz verilerimiz ışığında KSÜ hastalarında periostinin ölçülmesini ve yüksek saptanan hastalarda, hastalığın prognozunun orta/şiddetli olabilmesi nedeniyle, farklı biyolojik tedavi modalitelerine (Anti IgE: Omalizumab, Ligelizumab; Anti IL-4R:Dupilumab; Anti IL-13: Lebrikizumab, Tralokinumab vb) geçişte ivedi davranılabileceğini düşünmekteyiz. Pandemi döneminde hastaların takibinin zorlaşması ve omalizumaba dirençten bahsetmek için ortalama 12-18 ay ilacın kullanımı gerekmesi nedeniyle, omalizumaba direnç gösteren kronik ürtiker hastalarının incelenememiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Ürtikerli hastalarda malignite varlığını araştırmak için Chen ve ark. yaptıkları popülasyon temelli bir çalışmada, retrospektif olarak 12 yıllık dönemde 12720 hasta verileri incelenmiş ve ürtikerli hastalarda normal popülasyona göre artmış kanser riski saptanmış (17). Larenas ve ark. sistematik derlemesinde ise ürtiker ve malignite birlikteliği olan hastaların %77'sinin KSÜ grubunda ve tedavilere dirençli olduğunu ayrıca %68'inde ürtiker lezyonlarının malignite tanısından daha önce ortaya çıktığını saptamışlardır (125). Literatürde periostin düzeylerinin maligniteler ile artabildiği gösterilmiştir (119). Bu sebeple periostin düzeyi yüksek saptanan, tedavilere dirençli KSÜ olgularında; direncin ve kronik gidişin sebebinin maligniteler olabileceği akla

gelmektedir. Ancak bu hipotezi detaylı araştırmak için çok geniş hasta serilerinde yapılacak uzun dönem malignite taramalı takip çalışmaları gerekmektedir.

Sonuç olarak; KS immnpatogenezi, kliniği ve tedavi yöntemleri açısından hala merak uyandıran ve her gün yeni bilgilere ulaşabildiğimiz bir tablodur. Dirençli hasta grubunu öngörmede veya tedavi başarısını takip etmede kullanılabilecek prognostik bir biyobelirteç arayışları uzun süredir devam etmektedir. Biz de bu ihtiyaçtan dolayı KS hastalarında periostin incelemesi yaptık ve umut verici sonuçlara ulaştık. Ancak bu medyatörün ürtiker patogenezindeki rolünü kesin olarak ortaya koymak için ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.



6. KAYNAKLAR

1. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):33-52.
2. Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35:869-873.
3. Grattan CH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-657.
4. Kaplan AP, Greaves M. (2009). Pathogenesis of chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*, 39(6), 777–787.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427-43.
6. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
7. Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, vd. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2590–2600.
8. Yamaguchi Y. Periostin in Skin Tissue and Skin-Related Diseases. *Allergology International*. 2014, 63, 161-170.
9. Juhlin L. The history of urticaria and angioedema. *ESHDV Special Annual Lecture: Geneva, Switzerland*. 2000.
10. Greaves M. History of urticaria. In: Zuberbier T, Grattan CEH, Maurer M, eds *Urticaria and Angioedema*. Heidelberg Dordrecht London New York: Springer – Verlag; 2010. p.1-7.
11. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997; 278:1895.
12. Hsu ML, Li LF. Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2012; 166:747.
13. Schnyder B, Helbling A, Pichler WJ. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119:60.
14. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:387.
15. Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, el-Azhary RA. Chronic hepatitis C and skin diseases: are view. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:559.

16. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1307.
17. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, et al. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012; 148:103.
18. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudo allergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15:56.
19. Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy* 2013; 68:131.
20. Dice JP: Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 225-246.
21. Odom RB, James WD, Berger TG: Urticaria(Hives). *Andrews' disease of the skin: clinical dermatology*. 12thinci Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company 2014:160-171.
22. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, et al. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *The Journal of investigative dermatology* 1988; 90:213-7.
23. Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *The New England journal of medicine* 1993; 328:1599-604.
24. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(5):408–12.
25. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, et al. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119(8):636–40.
26. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, et al. 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.
27. Sabroe RA, Greaves MW: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; 133:1003-1008.
28. Schwartz LB: Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:190-204.
29. Greaves MW: The immunopharmacology of skin inflammation: the future is already here! *British Journal of Dermatology* 2000; 143:47-52.
30. Greaves MW: Chronic urticaria. *New England Journal of Medicine* 1995; 332:1967-72.

31. Wedi B: Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:306-17.
32. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al: Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;58:621-3.
33. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197-201.
34. Shafer T, Ring J. Epidemiology of urticaria. *Monogr Allergy*. 1993;31:49-60.
35. Habif TP: Urticaria. *Clinical dermatology*. Ed. Habif TP. 5'inci Baskı. Missouri, Mosby-Year Book 2010:181-216.
36. Acar MA, Memişoğlu HR, Denli YG, Kurt H. Çukurova bölgesinde ürtiker: 200 olgunun incelenmesi. *Deri Hast Frengi Arş* 1990; 24: 259-263.
37. Gaig P, Olona M, Lejarazu D ve ark. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 214-220.
38. Charlesworth EN: urticaria and angioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:484-489.
39. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta allergologica* 1962;17:168-84.
40. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *The British journal of dermatology* 1986;114:583-90.
41. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/nonallergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clinical and experimental dermatology* 2008;33:754-8.
42. Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, et al. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000;106:567-72.
43. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60:256-8.
44. Lapolla W, Desai N, English JC 3rd. Clinical utility of testing for autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012;66:83-8.
45. Grattan CE, Hamon CG, Cowan MA, Leeming RJ. Preliminary identification of a low molecular weight serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1988; 119:179.

46. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006; 154:813.
47. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68:27.
48. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995; 96:2606.
49. Eckman JA, Hamilton RG, Saini SS. Independent evaluation of a commercial test for "autoimmune" urticaria in normal and chronic urticaria subjects. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1584.
50. Horn MP, Pachlopnik JM, Vogel M, et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc(epsilon)RIalpha autoantibodies? *FASEB J* 2001; 15:2268.
51. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, et al. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:770.
52. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, et al. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1956.
53. MacGlashan D. Autoantibodies to IgE and FcεRI and the natural variability of spleen tyrosine kinase expression in basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:1100.
54. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10:362.
55. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food Allergy in Korean Patients with Chronic Urticaria. *Ann Dermatol* 2016; 28:562.
56. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1983; 71:177-83.
57. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, et al. Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:441.
58. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, et al. Anti-Fc(epsilon)RI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:651.

59. Rauber MM, Pickert J, Holiangu L, et al. Functional and phenotypic analysis of basophils allows determining distinct subtypes in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2017;72:1904.
60. Kern F, Lichtenstein LM. Defective histamine release in chronic urticaria. *J Clin Invest* 1976; 57:1369.
61. Toppe, E., Haas, N., Henz, B.M. (1998) Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. *Br J Dermatol*, 138, 248-253.
62. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. (2011) Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 11, 519-531.
63. Kessel A, Yaacoby-Bianu K, Vadasz Z, Peri R, Halazs K, Toubi E. (2012) Elevated serum B-cell activating factor in patients with chronic urticaria. *Hum Immunol*, 73, 620-622.
64. Gessner A, Mohrs K, Mohrs M. Mast cells, basophils, and eosinophils acquire constitutive IL-4 and IL-13 transcripts during lineage differentiation that are sufficient for rapid cytokine production. *J Immunol* 2005;174:1063-72.
65. Punnonen J, Yssel H, de Vries JE. The relative contribution of IL-4 and IL-13 to human IgE synthesis induced by activated CD4⁺ or CD8⁺ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:792-801.
66. Toru H, Ra C, Nonoyama S, Suzuki K, Yata J, Nakahata T. Induction of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on human mast cells by IL-4. *Int Immunol* 1996;8:1367-73.
67. Lee JK, Simpson R. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1659-16561.e1.
68. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-34.
69. İscimen A, Goksugur N: Ürtiker ve anjioödem II klinik ve tedavi. *Dermatose* 2002; 2:31-39.
70. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:441.
71. Abajian M, Mlynek A, Maurer M: Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:281-7.
72. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, et al: The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias -EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715-21.

73. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
74. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al: Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67:1289-98.
75. Weller K, Groffik A, Church MK, et al: Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-72 e1-6.
76. Baiardini I, Pasquali M, Braidò F, et al: A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60:1073-8.
77. Kocaturk E, Weller K, Martus P, et al: Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* 2012;92:419-25.
78. Weller K, Zuberbier T, Maurer M: Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29 Suppl 3:38-44.
79. Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. *Arch Dermatol* 1963; 87:146.
80. Llamas-Velasco M, Fraga J, Requena L, et al. [Neutrophilic urticaria or urticaria with predominantly neutrophilic inflammatory infiltrate: study of its clinical and histopathologic characteristics and its possible association with rheumatic disease]. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103:511.
81. Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity* 2006; 39:433.
82. Montagnon CM, Tolkachjov SN, Murrell DF, et al. Subepithelial autoimmune blistering dermatoses: Clinical features and diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85:1.
83. Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:21.
84. Jain T, Offord CP, Kyle RA, Dingli D. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematologica* 2013; 98:1581.
85. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, et al. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol* 2006; 154:54.

86. Leiferman KM, Gleich GJ, Peters MS. Dermatologic manifestations of the hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27:415.
87. Namazy JA, Simon RA. Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:542.
88. De Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S: Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:24.
89. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM et al. Randomized double blind study of cyclosporine in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143: 365–72.
90. Kocaturk E, Aktas S, Turkoglu Z, et al: Autologous whole blood and autologous serum injections are equally effective as placebo injections in reducing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria: a placebo controlled, randomized, single-blind study. *J Dermatolog Treat* 2012;23:465-71.
91. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK et al. Intravenous immunoglobulin in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-6. 130. Cooke A, Bulkhi A, Casale TB: Role of biologics in intractable urticaria. *Biologics* 2015;9:25-33.
92. Grattan CEH, Francis DM, Salter NGP et al. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078-80.
93. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW et al. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001;145:340-3.
94. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF et al. The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine-. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:600-3.
95. Jaffer AM. Sulfasalazine in the treatment of corticosteroid-dependent chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:964-5.
96. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapsone. *Allergy* 1999;54:765-6.
97. Parslew R, Pryce D, Ashworth J et al. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1161-5.
98. Sand FL, Thomsen SF: TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)* 2013;2013:130905.
99. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, et al. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013; 68:229.

100. Gadermaier E, Tesarz M, Suci AAM, Wallwitz J, Berg G, Himmler G. Characterization of a sandwich ELISA for the quantification of all human periostin isoforms. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(2):1–10.
101. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka -i. K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: Cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J*. 1993;294(1):271–278.
102. Platt MP, Soler ZM, Kao SY, Metson R, Stankovic KM. Topographic gene expression in the sinonasal cavity of patients with chronic sinusitis with polyps. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2011;145(1):171–175.
103. Taniguchi K, Arima K, Masuoka M, Ohta S, Shiraishi H, Ontsuka K, et al. Periostin Controls Keratinocyte Proliferation and Differentiation by Interacting with the Paracrine IL1a/IL-6 Loop. *Journal of Investigative Dermatology* 2014, 134, 1295–1304.
104. Ozceker, D. Yucel, E. Sipahi, S. Dilek, F. Ozkaya, E. Guler, E. M. Tamay, Z. (2018). Evaluation of periostin level for predicting severity and chronicity of childhood atopic dermatitis. *Advances in Dermatology and Allergology*.
105. Yang L, Murota H, Serada S, et al. Histamine contributes to tissue remodeling via periostin expression. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2105–2113.
106. Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, et al. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy*. 2018;73:1881–1891.
107. Sung M, Lee KS, Ha EG, et al. An association of periostin levels with the severity and chronicity of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:543–550.
108. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:155–172.
109. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, vd. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(40):15858–15863.
110. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(11):2116–2128.
111. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, vd. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):305–312.e3.

112. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, vd. Looking for Airways Periostin in Severe Asthma: Could It Be Useful for Clustering Type 2 Endotype? *Chest*. 2018;154(5):1083–1090.
113. Ishida A, Ohta N, Suzuki Y, vd. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2012;61(4):589–595.
114. Corren J, Lemanske RF Jr, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
115. Caminati, M. Gatti, D. Dama, A. Lorenzetti, L. & Senna, G. (2017). Serum periostin during omalizumab therapy in asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 119(5), 460–462.
116. Hanania, N. A. Wenzel, S. Rosén, K. Hsieh, H.-J. Mosesova, S. Choy, D. Busse, W. (2013). Exploring the Effects of Omalizumab in Allergic Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(8), 804–811.
117. Bae Y, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Hong GU, Ro JY, Park GH, Choi JH. Periostin and Interleukin-13 Are Independently Related to Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 Sep;8(5):457-60.
118. Yang L, Murota H, Serada S, Fujimoto M, Kudo A, Naka T, et al. Histamine contributes to tissue remodeling via periostin expression. *J Invest Dermatol* 2014;134:2105-13.
119. Moniuszko T, Wincewicz A, Koda M DI, S S. Role of periostin in esophageal, gastric and colon cancer. *Oncol Lett*. 2016;12:783–787.
120. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:318.
121. 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; 73:940.
122. Jacobson KW, Branch LB, Nelson HS. Laboratory tests in chronic urticaria. *JAMA* 1980; 243:1644.
123. Kessel, A. Helou, W. Bamberger, E. Sabo, E. Nusem, D. Panassof, J. & Toubi, E. (2010). Elevated Serum Total IgE – A Potential Marker for Severe Chronic Urticaria. *International Archives of Allergy and Immunology*, 153(3), 288–293.
124. Izuhara, K. Ohta, S. & Ono, J. (2016). Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 8(6), 491.

125. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, Maurer M. (2018). Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy*, 73(7), 1562–1566.

