

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA İKİNCİ KUŞAK
ANTİHİSTAMİNLER VE OMALİZUMAB TEDAVİSİNİN
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI
VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
BİRBİRLERİYLE VE KONTROL GRUBU İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zülküf ARSLAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cemal BİLAÇ

Manisa,2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimin başından sonuna kadar bana her türlü bilgi, tecrübe ve deneyimlerini aktaran, iyi yetişmiş bir dermatolog olma yolunda eğitimime yardımcı olan değerli hocalarım, başta tez hocam sayın Doç. Dr. Cemal Bilaç'a, her biri çok kıymetli ve tecrübeli Prof. Dr. Serap Öztürkcan, Prof. Dr. Kamer Gündüz, Prof. Dr. Işıl İnanır, Prof. Dr. Mustafa Turhan Şahin, Prof. Dr. Aylin Türel Ermertcan ve Prof. Dr. Gülsüm Gençdoğan hocalarıma,

Tez verilerimin istatistiksel analizinde yardımcı olan ve yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Öznur Bilaç ve Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Altınışik'a,

Uzmanlık eğitimimdeki 4 yıllık süreçte bölümümde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün asistan doktor arkadaşlarıma,

Hastalarımızın tanı ve tedavisinde bizlere çokça yardımları olan hemşire ve personellerimize,

Rotasyonlarımda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan diğer bölümlerdeki hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Karşılaştığım tüm zorluklarda fedakârlık gösterip yanımda yer alan, bana güvenen, beni her açıdan destekleyen, hayatımın her anında desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime

Çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
TABLO DİZİNİ.....	4
ŞEKİL DİZİNİ	5
KISALTMALAR	6
I. GİRİŞ VE AMAÇ	7
II. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Ürtiker	9
2.1.1. Tanım	9
2.1.2. Tarihçe	9
2.1.3. Epidemiyoloji.....	9
2.1.4. Etiyoloji.....	9
2.1.5. Patogenez.....	12
2.1.6. Ürtiker Patogenez Mekanizmaları	14
2.1.7. Tanı	16
2.1.8. Histopatoloji	16
2.1.9. Sınıflandırma	17
2.1.10. Ayırıcı Tanı	20
2.1.11. Tedavi	20
2.2. Nötrofil / Lenfosit Oranı, Trombosit / Lenfosit Oranı ve MPV	24
2.2.1. Nötrofil / Lenfosit Oranı	24
2.2.2. Trombosit / Lenfosit Oranı.....	25
2.2.3. MPV	25
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	27
IV. BULGULAR	28
V. TARTIŞMA.....	38
VI. SONUÇ	45

VII. ÖZET	46
VIII. ABSTRACT.....	48
IX. KAYNAKLAR	50
X. EKLER	62



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Ürtikere en sık neden olan ilaçlar

Tablo 2. Mast Hücreleri Mediatorleri

Tablo 3. Ürtiker Sınıflaması

Tablo 4. Demografik özellikler

Tablo 5. Antihistamin ve omalizumab gruplarının, tedavi öncesi nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve MPV, NLO, TLO değerlerinin birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 6. Antihistamin grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve MPV, NLO, TLO değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Omalizumab grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve MPV, NLO, TLO değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Antihistamin ve omalizumab grubunun nötrofil değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Şekil 2. Antihistamin ve omalizumab grubunun lenfosit değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Şekil 3. Antihistamin ve omalizumab grubunun trombosit değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Şekil 4. Antihistamin ve omalizumab grubunun NLO değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Şekil 5. Antihistamin ve omalizumab grubunun TLO değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Şekil 6. Antihistamin ve omalizumab grubunun MPV değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi

KISALTMALAR

ACE :	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ANA :	Anti nükleer antikor
AÜ :	Akut ürtiker
CRP :	C-reaktif protein
ESH :	Eritrosit sedimentasyon hızı
FcεRI :	Yüksek afiniteli IgE reseptörü
Ig :	İmmunglobulin
IL :	İnterlökin
KSÜ :	Kronik spontan ürtiker
KUÜ :	Kronik uyarılabilir ürtiker
KÜ :	Kronik ürtiker
LT :	Lökotrien
LTRA :	Lökotrien reseptör antagonisti
MPV:	Ortalama trombosit hacmi
NLO :	Nötrofil / lenfosit oranı
NSAİ :	Nonsteroid antiinflamatuvar
OSDT :	Otolog serum deri testi
Th :	Yardımcı T hücresi
TLO :	Trombosit / lenfosit oranı
TNF-α :	Tümör nekrozis faktör-α
ÜAS :	Ürtiker Aktivite Skoru
ÜKT :	Ürtiker Kontrol Testi
ÜV :	Ürtikeryal vaskülit
WBC :	Beyaz Küre Sayısı

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker tüm dünyada sık görülen, eritemli, ödemli, kaşıntılı papül, plak ve yamalarla seyir gösteren inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Ürtiker altı haftadan kısa sürerse akut ürtiker (AÜ), altı haftadan daha uzun sürerse kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanır (2,3). Toplumda KÜ görülme sıklığı %1 civarındadır (1,4). İlaçlar, enfeksiyonlar, alerjenler, gıdalar, dâhili hastalıklar, dermatolojik hastalıklar, maligniteler, stres; ayrıca sıcak, soğuk, egzersiz, basınç, titreşim, güneş gibi çevresel faktörler KÜ etiyolojisinde yer alır. Tüm bu faktörlere rağmen hastaların %50'sinde etiyolojiden sorumlu ajan bulunamamaktadır (2,4).

Son yıllardaki çalışmalarda, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, ailevi akdeniz ateşi, psoriasis, bazı kanser tipleri gibi hastalıklarda nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin prognostik önemi olduğu üzerinde durulmaktadır (5-8). Kronik ürtikerli hastalarda sistemik inflamasyonun belirlenmesi ve tedavisi, eşlik edebilecek komorbiditelerin de azaltılabilmesi bakımından önemlidir. Kronik ürtikerde hastalık şiddetini, inflamasyonu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) ve Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT)'nin yanı sıra daha objektif laboratuvar araçlarına ihtiyaç vardır (9, 10). Bu amaçla nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerleri kullanışlı, kolay ulaşılabilir ve ucuz laboratuvar parametreleri olabilir.

Yapılan az sayıda yayında akut ve kronik ürtikerli hastalarda nötrofil / lenfosit oranı ve nötrofil sayıları, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (11). Kronik spontan ürtikerli ve omalizumab kullanan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerinde WBC, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı değerlerindeki düşüşü anlamlı bulan çalışmalar da mevcuttur (12). Kronik ürtiker tedavisinde kullanılan ikinci kuşak antihistaminler ve omalizumab tedavisinin nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi üzerine etkilerini birbirleriyle ve kontrol grubu ile karşılaştıran benzer bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Kronik ürtiker tedavisinde öncelikle ikinci kuşak antihistaminlerin kullanılması, standart dozda ve düzenli olarak kullanılmasına rağmen 1-2 haftada semptom kontrolü sağlanamazsa dozun kademeli olarak dört kata kadar artırılması, standart dozun dört katında kullanıma rağmen semptomlar devam ediyorsa başka bir ikinci kuşak antihistamin kullanımına geçilmesi ve buna rağmen yanıt yoksa omalizumab eklenmesi önerilmektedir (1). Bu yüzden, araştırmamızda antihistamin grubunun başlangıç ve dördüncü hafta

tetkikleri değerlendirilmiştir. Omalizumab tedavisinin standart dozda yirmi sekiz günde bir uygulanarak 6 ay devam edilmesi önerilmektedir (1). Bu nedenle araştırmamızda, omalizumab grubunun başlangıç ile 3.ay tetkikleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kronik ürtiker tanılı, antihistamin veya omalizumab kullanan hastalarda ve kontrol grubunda; hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını objektif olarak ölçebilme potansiyeli olan NLO, TLO ve MPV değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması ve bu değerlerin gruplar arasında karşılaştırılması planlandı.



II. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürtiker

2.1.1. Tanım

Ürtiker tüm toplumlarda sık görülen, 24 saatten kısa süren, eritemli, ödemli, kaşıntılı papül, plak ve yama lezyonları ile seyir gösteren inflamatuvar dermatolojik bir hastalıktır (1). Ürtiker altı haftadan kısa sürerse akut ürtiker (AÜ), altı haftadan daha uzun sürerse kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanır (3). Derinin dermis tabakası, subkutan doku veya mukozalarda ödem olduğunda anjioödem olarak adlandırılır (2).

2.1.2. Tarihçe

Ürtiker kelimesi köken olarak Latince ısırğan otu anlamına gelen *Urtica dioica*'dan gelmektedir. Ürtiker hastalık ismi olarak ilk kez 1771 yılında Johan Peter Frank tarafından kullanılmaya başlanmıştır (13).

2.1.3. Epidemiyoloji

Ürtiker tüm dünyada, dermatoloji polikliniklerinde çok sık karşılaşılan bir hastalıktır (2). Toplumda, ürtikerin yaşam boyu prevalansı %20 civarındadır (14). Ürtiker tüm yaş gruplarında görülür. Akut ürtikerin görülme sıklığı, kronik ürtikere göre daha fazladır (3). Kronik ürtiker toplumda %1 oranında görülür. (1,4). En sık 20-40 yaş aralığında tespit edilmekte ve kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla görülmektedir (1,4). Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %40'ında sadece ürtiker ve %50'sinde ürtiker-anjiödem birlikte iken hastaların yaklaşık %10'unda anjioödem tek başına görülmektedir (13).

2.1.4. Etiyoloji

Ürtiker etiyolojisinde birçok faktör sorumlu tutulmaktadır ve bu faktörlerden bazıları hastalığın orta çıkmasına, bazıları da alevlenmesine sebep olmaktadır (15,16). Çocuklarda akut ürtikerin en sık nedeni gıdalar, yetişkinlerde ise ilaçlardır. Kronik ürtiker etiyolojisinde yer alan faktörleri saptamak oldukça zordur. KSÜ hastalarının %50'sinde etiyolojik neden bilinmemekte, kronik uyarılabilir ürtikerde ise altta yatan neden çoğunlukla saptanabilmektedir. KSÜ etiyolojisinde tespit edilen faktörler; ilaçlar, stres, alerjenler, gıda ve katkı maddeleri, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal, parazitik), maligniteler, dâhili hastalıklar ve dermatolojik hastalıklar yer almaktadır. Kronik uyarılabilir ürtiker etiyolojisinde ise sıcak, soğuk, egzersiz, vibrasyon, basınç, sürtünme, güneş, su gibi çevresel etkenler yer almaktadır (2).

2.1.4.1. İlaçlar

Akut ürtikerde hastalığı başlatıcı faktör olabilen ilaçlar, KÜ'de ise hastalığı tetikleyici veya şiddetlendirici faktör olarak yer alabilirler (1). İlaçlar akut ürtikere IgE aracılı immünolojik mekanizma veya immünolojik olmayan mekanizmalarla, kronik ürtikerde ise immünolojik olmayan mekanizmalarla sebep olurlar (15). Nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, aspirin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, antibiyotikler (penisilin, sefalosporin, sülfonamidler), opioidler, radyokontrast maddeler, barbitüratlar etiolojide suçlanan ilaçlardır (17,18). İlaçların KÜ etiyolojisindeki rolü %4,5-9 arasında değişmektedir. NSAİ ilaçlar ve aspirin, inflamatuvar yolakta yer alan araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz enzimini inhibe ederek lökotrien artışına ve böylece mast hücre degranülasyonu yoluyla da ürtikere neden olmaktadır (19). ACE inhibitörleri, bradikinin seviyesini artırarak ürtikerden bağımsız olarak anjioödem neden olabilir. ACE inhibitörleri ile tetiklenen ürtikerde anjioödem görülebilir. Bu yüzden anjioödem ile birlikte ürtiker olan hastalarda ACE inhibitörleri kullanımından kaçınılmalıdır (20).

Tablo 1. Ürtikere en sık neden olan ilaçlar (21)

Anti-inflamatuvar: Aspirin, NSAİ	Antimikrobiyal: Penisilinler, sefalosporinler, sülfonamidler, aminoglikozidler, tetrasiklinler
ACE inhibitörü: Enalapril, kaptopril	Narkotik analjezik: Opiatlar, kodein, morfin
Radyokontrast maddeler	Anestezik ajanlar
Kas gevşeticiler	Kontraseptifler
Antifungal: Flukonazol, ketokonazol	Monoklonal antikorlar
Vitaminler	Aşılar
İntravenöz sıvılar: Dekstran, mannitol, sorbitol	Kan ürünleri: Tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma
Diğerleri: Kinin, polimiksin B, hidralazin, amfetamin, pentamidin, atropin	Polipeptit hormonlar

2.1.4.2. Gıdalar

Gıdalar, AÜ etiyojijisinde yer almasına rağmen nadiren KSÜ'nün bir nedeni olarak saptanır (1). IgE aracılı gıda alerjisi, generalize akut ürtiker şeklinde ortaya çıkabilir. Genellikle KSÜ etiyojijisinde IgE aracılı gıda alerjisinin yeri olmamasına karşın, gıdalar KSÜ tanıılı hastaların semptomlarında gözle görülür dalgalanmalara sebep olabilirler. Bu alevlenmenin gıdalarda "psödoalerjenler" olarak adlandırılan maddelerin varlığından dolayı olduğu düşünülmektedir. Psödoalerjen olarak adlandırılan maddeler; çeşitli gıdalarda (meyve, sebze, deniz ürünleri) doğal olarak bulunan aromatik bileşikler ve bazı işlenmiş gıdalardaki sentetik koruyucuları ve boyar maddeleri içeren bir gruptur (22). Yetişkin hastaların yarısı kadarı ürtiker atakları başlangıcında gıdalarla bir ilişkiden bahseder. En çok suçlanan gıdalar; yumurta, süt, soya, fındık, balık, kabuklu deniz ürünleri, fıstık, alkol ve mantardır. Bu yiyeceklerin alevlenmedeki rolü, histamin içerikleri veya histamin salgılabilmek özelliklerinin olması ayrıca bazı baharatların ve alkolün vazodilatör etkileriyle açıklanabilir (23). Psödoalerjenler, KSÜ etiyojijisinde sınırlı klinik öneme sahiptir. KSÜ hastalarında ürtiker nüksü görülmeden, psödoalerjen içeren herhangi bir gıdayı yiyebilmeleri de bu gözlemi desteklemektedir (24).

2.1.4.3. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar çocuklarda AÜ etiyojijisinde olguların yarısının nedeni olmakla beraber yetişkinlerde daha az sıklıkla etiyojijide yer almaktadır. Akut ürtiker nedeniyle başvuran çocuk hastalarda etiyojijide ilk akla gelmesi gereken etkenler viral enfeksiyonlardır (25). Akut ürtiker etiyojijisinde rol oynayan bakteriyel enfeksiyon etkenleri ise sıklıkla A grubu beta hemolitik streptokoklar ve mikoplazmadır. Çocuklarda viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile gastrointestinal sistem enfeksiyonları en sık tespit edilen enfeksiyöz nedenlerdir (26). KSÜ etiyojijisinde nadir görülmekle beraber bakteriyel, viral, parazitik veya fungal etkenlere bağlı enfeksiyonlar yer alabilmektedir (27). KSÜ etiyojijisinde *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) varlığı araştırılmış ve *H.pylori* enfeksiyonunun kronik ürtiker gelişiminde risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (28). Ayrıca fokal bakteriyel enfeksiyonlar (sinüzit, dental enfeksiyonlar, vs.), gastrointestinal parazitik enfestasyonlar, fungal enfeksiyonlar (tinea pedis, onikomoz) ve mukokutanöz kandidiyazisin de kronik ürtiker ataklarını tetikleyebileceği belirtilmiştir (29).

2.1.4.4. Dâhili hastalıklar

KSÜ'li hastalarda otoimmün ve non-enfeksiyöz kronik inflamatuvar hastalıklar daha fazla görülmektedir. Tiroid hastalıkları, bağ doku hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, romatoid artrit), çölyak hastalığı, diyabet, gastrit gibi hastalıkların KSÜ hastalarında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (30). Yapılan araştırmalarda KSÜ hastalarında

normal popölasyona kıyasla 2-3 kat daha fazla tiroid hastalığı görölmesi, KSÜ ile otoimmün tiroidit sıklığı arasında korelasyon olduğunu düşöndürmüştür (31). Kronik ürtikerli hastalarda otoimmün tiroidit antikorlarını saptamak için yapılan bir araştırmada, hastaların %17,9'unda anti-TPO, %10,7'sinde anti-TG antikorü ve hastaların %5,5'inde ise hem anti-TPO hem anti-TG pozitifliği saptanmıştır. Bu araştırma grubundaki hastaların önemli bir kısmında tiroid fonksiyonları normal olarak saptanmış olsa da KSÜ hastalarında tiroid otoantikorları bakılması önerilmektedir (32).

2.1.4.5. Maligniteler

KSÜ etiyoöjisinde malignitenin yeri ilgili literatürde çok sayıda çelişkili yayınlar bulunmaktadır (33,34). Yapılan bazı yayınlarda hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma, miyelom), tiroid, testis, over, mesane, kolon ve akciğer kanseri ile birlikteliği bildirilen kronik ürtiker olguları mevcuttur (35).

2.1.4.6. Alerjenler

Çeşitli bitki polenleri, ev tozu akarları, hayvan tüyleri, ortopedik veya dental implant ve protezler, amalgam diş dolgusu, formaldehit, kozmetik ürünler, sprey ve parfümler, küf mantarları, lateks gibi faktörler tek başlarına ürtikere neden olabildikleri gibi ürtikerin alevlenmesine de sebep olabilirler (15,36).

2.1.4.7. Diğer faktörler

Ayrıca KSÜ hastalarında stres, depresyon, anksiyete de ürtiker etiyoöjisinde yer almakta, ürtiker ataklarının tetiklenmesine ve alevlenmesine neden olabilmektedir (37).

2.1.5. Patogenez

Ürtiker patogenezinde, temel olarak vazodilatasyon, kapiller permabilite artışı, inflamatuvar mediatörlerin salınımı ve inflamatuvar hücreler yer almaktadır (2). İnflamasyon zincirinin temel sorumlu hücresi mast hücresi, temel sorumlu mediatörü ise histamindir (38). Uyarılmış mast hücresinin degranölasyonu sonucunda ortama salınan mediatörler Lewis'in klasik üçlü yanıtını oluşturur. Kronik ürtikerde T lenfositler, nötrofiller, monositler ve eozinofiller patogenezde yer alan diğer inflamatuvar hücrelerdir (39). Ürtiker patogenezinde; IgE aracılı, immünolojik durumlar, direkt mast hücre degranölasyonu, non-immünolojik mekanizmalar ve idiopatik reaksiyonlar yer almaktadır (4).

2.1.5.1. Mast Hücreleri

Mast hücresi, ürtikerin patogenezindeki temel hücredir. Mast hücreleri tüm vücuda yaygın olarak dağılmıştır ancak farklı fenotipik özellikler ve uyarana farklı tepkiler gösterirler. Mast hücrelerinin çoğu deride ve bağırsak submukozasında yer alır. Bu hücreler nötral proteaz, triptaz ve kimaz

enzimlerini içerir. Bağırsak mukozası, alveolar duvarındakiler ve burun mukozasındaki mast hücreleri ise sadece triptaz enzimini içerir. Ancak her iki tür mast hücresi de yüksek afiniteli IgE reseptörlerini (FcεRI) eksprese eder ve bu nedenle IgE'ye bağlı alerjik reaksiyonlarda rol alırlar. Bu da ürtikerin neden sadece deri ile sınırlı bir hastalık olmadığını açıklamaktadır. Mast hücrelerinde; opiatlar, C5a anaflatoxin, kök hücre faktörü ve bazı nöropeptidler (örn. P maddesi) gibi immünolojik olmayan uyarılar FcεRI'den bağımsız olarak degranülasyona neden olabilirler. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla mast hücreleri degranüle olur. Degranüle olan hücrelerden primer (hazır) ve sekonder (uyarılınca üretilen) olmak üzere çok sayıda mediatör salınır. Kronik ürtikerde kutanöz mast hücrelerinin sayısında artıştan ziyade mast hücrelerinin daha yüksek oranda degranüle olduğu düşünülmektedir (4,40-41).

Tablo 2. Mast Hücresi Mediatörleri (4)

Primer Mediatörler	Sekonder Mediatörler
Histamin	Prostaglandin (PG) D2
Nötral proteazlar (triptaz, kimaz, karboksipeptidaz A)	Lökotrienler (LT) (LTC4, LTD4, LTE4, LTB4)
Heparin	Platelet aktive edici faktör (PAF)
Asit hidrolazlar	Tromboksan A2
Oksidatif enzimler	Bradikinin
Eozinofil kemotaktik faktör	Adenozin
Nötrofil kemotaktik faktör	

2.1.5.2. İnflamatuvar Mediatörler ve Histamin

Ürtiker patogeneğinde primer rol oynayan, mast hücreleri ve bazofillerden salınan, etkilerini H1, H2, H3 adlı spesifik hücre reseptörleri üzerinden gerçekleştiren histamindir. Histamin, H1 reseptörünün uyarılması ile hücre içi cGMP düzeyinde artış, damar geçirgenliğinde artış eozinofil ve nötrofil kemotaksisi ve PGI2 salınımı gerçekleşir. Histamin ile H2 reseptörlerinin uyarılması ise eozinofil ve nötrofil kemotaksisinin inhibisyonu, supresör T lenfositlerin uyarılması, IgE aracılı mast hücre degranülasyonunun azaltılması ve hücre içi cAMP artışına neden olur. Histaminin H1 ve H2

reseptörlerine bağlanması Lewis'in üçlü cevabı olarak tanımlanan önce vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışına bağlı olarak eritem ve ödem, sonra da nöropeptit salınımı sonucu harekete geçen akson refleksi ile oluşan eritem genişlemesi reaksiyonunu tetikler. Eritemin ve kaşıntının, yalnızca histaminin H1 reseptörlerine bağlanması ile oluştuğu düşünülmektedir (42). H3 reseptörleri ise ürtiker patogenezinde yer almayıp, santral ve periferik sinir sisteminde bulunurlar. Histamin dışında sentez edilen diğer sekonder mediatörler ise devam eden inflamasyonun yardımcı üyeleridir (43). Mast hücrelerinden salınan mediatörlerden farklı olarak, diğer hücrelerden salınan insan tümör nekroz faktörü (TNF-alfa), interlökinler (IL-3, -5, -6, -8, -13) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi faktörler de patogeneizde rol almaktadır (4).

2.1.5.3. Lökositler

KSÜ hastalarında periferik kanda eozinofil, nötrofil ve lenfosit sayıları çoğunlukla normaldir ancak bu hücreler, ürtiker lezyonlarından yapılan biyopsi örneklerinde genellikle bulunur. Eozinofiller; LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ oluşturarak ve salgılayarak bazofillerden histamin, toksik granül proteinleri, ana temel protein (MBP) salgılatarak ürtiker lezyonunun devamına katkıda bulunabilir (44). Bazofillerin, ürtikeryal lezyonda histamin ve diğer mediatörleri salgılayarak inflamatuvar yanıtın sürdürülmesine katkıda bulundukları gösterilmiştir (45). Nötrofiller ve lenfositlerin ise ürtikerdeki rolü aydınlatılamamıştır.

2.1.6. Ürtiker Patogenez Mekanizmaları

Ürtiker patogenezinde temel olarak immünolojik (otoimmünite ilişkili, IgE bağımlı, immünkompleks aracılı, kompleman bağımlı), non-immünolojik (doğrudan mast hücre degranülasyonu, NSAİ, aspirin ve psödoalerjenlere bağlı) ve idiopatik olmak üzere üç farklı mekanizma mevcuttur.

2.1.6.1. Otoimmünite ile ilişkili

KSÜ hastalarının yaklaşık %30'unda histamin salgılanmasına neden olan otoantikorlar saptanmıştır. Bu antikorların, hedef bölgelerinin FcεRI α subünitesine karşı IgG molekülleri (anti-FcεRI) ve IgE'nin Fc bölgesine karşı (anti-IgE) IgG molekülleri yapısında olduğu görülmüştür. Salgılanan otoantikorların, mast hücreleri ile bazofillerde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanıp bu hücrelerde degranülasyona ve kompleman aktivasyonu ile C5a (anaflatoksin) sentezine neden oldukları tespit edilmiştir (46). Mast hücrelerinin otoantikor aracılığıyla sürekli uyarılması ürtikerin tedavilere daha az yanıt vermesi ve daha yüksek kronikleşme riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (47).

Hastalara yapılan intradermal otolog serum enjeksiyonu ile eritem ve ödem oluşması, otoimmün antikor varlığını desteklemektedir ancak sağlıklı kişilerde de pozitif olabilmesi güvenilirliğini azaltmaktadır (48). Otoimmün hastalıkların sıklıkla birbirine eşlik etmesi ve kronik ürtiker tanılı hastalarda ANA (antinükleer antikor), ATG (anti tiroglobulin) ve ATPO (anti tiroid peroksidaz) antikor düzeylerinin normal topluma göre yüksek olması da altta yatan otoimmüniteyi desteklemektedir (49,50).

2.1.6.2. IgE bağımlı tip

Mast hücresi ve bazofillerde bulunan IgE'nin Fab kısmına bağlanan alerjenlerin degranülasyona neden olarak klasik Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturmasıdır (2).

2.1.6.3. İmmüno kompleks aracılı

Antijen ve antikor birleşimi sonucu oluşan immüno komplekslerin, komplemanı klasik yoldan aktive etmesiyle oluşan C5a'nın bazofil ve mast hücrelerinin degranülasyonuna ve ayrıca kemotaktik özelliği ile eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücreleri de uyarmasıyla oluşan duyarlılık reaksiyonudur (51). Ürtikeryal vaskülit ve kan ürünlerine karşı gelişen reaksiyon bu mekanizma ile oluşmaktadır (52).

2.1.6.4. Kompleman bağımlı

Kompleman yolağının aktivasyonu ile C3a, C4a ve C5a gibi direkt mast hücre degranülasyonuna neden olabilen inflamatuvar anafatoksiner ortaya çıkar. Bu anafatoksiner hem Tip II hem de Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu ile oluşabilirler (53). Kompleman sistemi aracılığı ile oluşan tablolardan biri de C1 esteraz inhibitör eksikliği nedeniyle oluşan hereditör anjioödemdir. Genellikle kalıtsal olan bu hastalık edinsel olarak da görülebilir. C1 esteraz proteinin eksikliği, komplemanın C1 komponentinin aktivasyonuna neden olarak C4 seviyesinde düşmeye ve kininojen üzerinden bradikinin üretiminin artırılmasıyla anjioödem tablosunun gelişmesine neden olur (4,54).

2.1.6.5. Doğrudan mast hücre degranülasyonu

Ürtikerin bu formunda IgE ile uyarılma mekanizmasından bağımsız olarak; opiyatlar, radyokontrast maddeler ve polimiksin gibi bazı ilaçların doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olduğu görülür (2,18).

2.1.6.6. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, aspirin ve psödoalerjenlere bağlı

NSAİ ve aspirinin siklooksijenaz enzimini baskılayarak inflamasyonda rol alan araşidonik asit metabolizmasının yönünü prostaglandinler yerine lökotrienlere doğru kaydırmasıyla üretimi artan lökotrienlerin (LTC4, -D4, -E4) ürtiker aktivasyonuna neden olmasıyla oluşur. Ayrıca psödoalerjen olarak

adlandırılan, diyetle yer alan azo boyaları, benzoatlar ve gıda koruyucuları da bu reaksiyonu tetikleyebilir (4,55).

2.1.6.7. İdiyopatik ürtiker

Ürtiker ve ürtiker-anjiödem tanılı hastaların bir kısmında etiolojiden sorumlu spesifik bir neden bulunurken kronik spontan ürtikerli hastaların çoğunda etiyolojik neden bulunamamaktadır (56).

2.1.7. Tanı

Ürtiker-anjiödem tanısının konulmasında en önemli basamağı ayrıntılı bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayene kısmı oluşturmaktadır. Hastalığın başlama süresi, anjiödemle eşlik edip etmediği, lezyonların kalış süresi, kaşıntı olup olmadığı, atak sıklığı, yanma veya ağrının varlığı, sıcak-soğuk gibi fiziksel ürtiker nedenleri, hastanın ek yakınmalarının varlığı (ateş, eklem ağrısı vb.), tetikleyici faktörlerin varlığı (ilaç, yeni yiyecek, enfeksiyon, stres vb.), alerji varlığı, atopi öyküsü, hobi, seyahat geçmişi, meslek, gece veya gündüz semptom değişimi, menstrüel siklusun etkisi, özgeçmiş ve soy geçmiş, otoimmün hastalık varlığı, önceki tedaviler, önceki tedavilere olan yanıt ve yan etkileri, hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisi ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (57). Yirmi dört saatten uzun süren lezyonlar, iyileşirken iz bırakan lezyonlar, halsizlik, ateş, eklem ağrısı varlığı ürtikeryal vaskülit düşündürmelidir. Bu hastalarda vaskülit yöneltikler ve gerekirse deri biyopsisi yapılmalıdır. Eşlik eden ek bulgu varlığında ürtikerle seyreden sendromlara yönelik tetkikler de yapılmalıdır.

Akut ürtiker tanılı hastalarda genellikle anamnez ve fizik muayene ile etiyolojik neden tespit edilir. Akut ürtiker tanısında, gerekli olmadıkça laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç duyulmaz. Kronik ürtiker tanılı hastalarda öncelikle uyarılabilen ürtiker ve spontan ürtiker ayrımı yapılmalı ve uyarılabilir ürtiker formları için provokasyon testleri yapılmalıdır. Sonrasında anamnez ve ayrıntılı bir fizik muayeneye ek olarak; tam kan sayımı, CRP, sedimantasyon düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörler bakılmalı, gerekirse kronik enfeksiyon odağı araştırılmalıdır. Anamnezde elde edilen bulgulara göre ek ileri tetkikler de yapılmalıdır. Sadece anjiödemle görüldüğü ve herediter anjiödemden şüphelenilen hastalarda tanı amaçlı C4, C1 esterase inhibitörü düzeyi ve aktivitesi bakılmalıdır (4,58).

2.1.8. Histopatoloji

Ürtiker tanısı çoğu vakada anamnez ve fizik muayene ile kolaylıkla konulsa da arada kalınan durumlarda biyopsi gerekebilir. Histopatolojik incelemede dermin üst katmanlarında ödem, lenfosit ve eozinofil hücrelerinin baskın olduğu perivasküler hücre infiltrasyonları izlenir. Akut ürtiker lezyonlarında nötrofiller daha belirgindir (59). Anjiödem varlığında ise

benzer histopatolojik bulgulara ek olarak ödem dermisin alt tabakasında ve subkutan dokuda da izlenir. Direkt immünfloresan incelemede ise herhangi bir birikim görülmez (26,60).

2.1.9. Sınıflandırma

Semptomların başlangıç süresine, ürtikeri uyaran belirli bir faktörün olup olmamasına ve spontan gelişip gelişmediğine göre ürtiker çeşitli sınıflara ayrılır (1,4).

Tablo 3. Ürtiker Sınıflaması

<6 Hafta	>6 Hafta		
Akut ürtiker	Kronik Ürtiker	Spontan	Kronik Uyarılabilir Ürtiker
			Semptomatik dermografizm Kolinergik ürtiker Temas ürtikeri Sıcak ürtikeri Soğuk ürtikeri Geç basınç ürtikeri Solar ürtiker Akuajenik ürtiker Titreşim anjioödem

2.1.9.1. Akut Ürtiker

Altı haftadan daha kısa süren ürtiker, akut ürtiker olarak adlandırılır. Yirmi dört saatten kısa süren, eritemli, ödemli, kaşıntılı papül, plak ve yama lezyonları izlenir. Akut ürtikerin yaşam süresince prevalansı %15-20 arasındadır (1).

2.1.9.2. Kronik Spontan Ürtiker

Etiyolojisinde herhangi bir uyaran faktör tespit edilemeyen, altı haftadan daha uzun süren ve neredeyse her gün ürtiker lezyonlarının görüldüğü ürtiker tipidir. KSÜ tanısı için uyarılabilir ürtiker nedenlerinin dışlanmış olması

gereklidir. Kronik ürtiker tanılı hastaların %70-90'ını oluşturan KSÜ, erişkinlerde ortalama 1-5 yıl arası devam eder (61). Hastalık, hastaların yarısında ilk bir yılda gerilerken, beşte birinde ise beş yıldan uzun sürebilmektedir. Kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülen bu hastalık, en fazla 20-40 yaşları arasında görülmektedir. KSÜ hastalarında mast hücre degranülasyonuna neden olan antikorların varlığı, altta yatan otoimmün süreci düşündürmektedir (62). KSÜ hastalarında, histamin salgılanmasına neden olan bu antikorların hedef bölgelerinin FcεRI α subünitesine karşı IgG molekülüleri (anti-FcεRI) ve IgE'nin Fc bölgesine karşı (anti-IgE) IgG molekülüleri şeklinde olduğu görülmüştür.

2.1.9.3. Kronik Uyarılabilir Ürtiker

Ürtiker lezyonlarının belirli fiziksel bir uyararla ortaya çıkması şeklinde tanımlanan ürtiker çeşididir. Etiyolojik nedenler incelendiğinde semptomatik dermografizm, sıcak ürtikeri, soğuk ürtikeri, geç basınç ürtikeri, solar ürtiker, kolinerjik ürtiker, titreşim anjioödem, akuajenik ürtiker, temas ürtikeri gibi çok çeşitli nedenler görülür. Etkenle temastan hemen sonra kaşıntı ve ürtiker lezyonlarının gelişmesi ve etkenle temasın kesilmesinden sonra, en fazla iki saat içinde lezyonların kaybolması tipiktir. Geç basınç ürtikerinde ise ürtiker lezyonları temastan saatler sonra da görülür. Uyarılabilir ürtiker tanısının provokasyon testleriyle de doğrulanması tanının doğruluğu açısından önemlidir. KUÜ'nin tüm ürtiker çeşitleri arasında görülme sıklığı %20-30 arasındadır (63).

2.1.9.3.1. Semptomatik dermografizm

Fiziksel ürtikerler tipleri arasında en sık görülen tiptir. Derinin bir cisimle hafifçe çizilmesi, kaşıma, ovalama, solid bir objeye yaslanma sonrası dakikalar içerisinde ürtikeryal lezyon gelişir (4). Lezyonların uyarı sonrası 6-7 dakika içerisinde ortaya çıkması ve 15-30 dakika içinde kaybolması tipiktir (64). Genellikle mukozalarda görülmez. Dermografizme kaşıntı da eşlik ettiğinde buna semptomatik dermografizm denilir (9).

2.1.9.3.2. Kolinerjik ürtiker

Vücut ısının egzersiz gibi intrensik veya sıcak banyo gibi ekstrensik faktörlerle artması sonucu tetiklenen uyarılabilir ürtiker tipidir. Vücutta otonom sinir sistemi tarafından üretilen asetilkoline karşı abartılı vasküler yanıt verilmesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Sıklıkla ikinci ve üçüncü dekatta görülen bu tabloyu duygusal stres, baharatlı gıdalar ve alkol de tetikleyebilir (2). Ürtiker atakları genellikle plaktan ziyade 2-3 mm çapında papüller şeklindedir ve 15-20 dakika içinde sönme eğilimindedirler. Nadiren anjioödem ve egzersizle tetiklenen anaflaksi görülebilir (65).

2.1.9.3.3. Temas  rtikeri

Çeşitli maddelerin deri veya mukozaya temas etmesi sonrası immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalarla gelişen ürtiker çeşididir. Ürtiker lezyonları sadece temas alanına sınırlı kalmayıp yaygın ürtiker hatta anafilaktik çok görülebilir (66).

2.1.9.3.4. Sıcak  rtikeri

Sıcak teması sonrası gelişen ve ürtikerin en nadir görülen formlarından biridir. Semptomlar sıcak temasından sonra 5 dakika içinde ba layıp bir saat kadar devam edebilir. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (1,67).

2.1.9.3.5. Soğuk  rtikeri

Soğuk teması sonrası dakikalar içinde ürtiker lezyonlarının görüldüğü formdur. Lezyonlar genellikle soğuk sıvılar veya yiyecek tüketimi sonrası, buz ile temastan sonra, yağmurlu ve r zg rl  havalarda ortaya çıkabilir. Soğuk  rtikerinin herediter formu ve daha sık görülen edinsel formu olmak üzere iki tipi mevcuttur (4). Etiyolojisinde; kriyoglobulinemi, kriyofibrinojenemi, soğuk aglutininleri gibi anormallikler, viral enfeksiyonlar (Hepatit B, C ve enfeksiyöz mononükleoz vb.) ve lenfoproliferatif hastalıklar araştırılmalıdır. Lezyonlar uyarının şiddetine ve temas edilen bölgenin alanına lokalize olabilir. Hastalık şiddetine göre sistemik semptomlar (karın ağırsı, nefes darlığı, hipotansiyon) eşlik edebilir veya anjioödem gelişebilir (68).

2.1.9.3.6. Geç basınç  rtikeri

Basınca maruz kalan deri bölgelerinde, basınçtan ortalama 4-6 saat sonra ortaya çıkan, eritemli, ağırlı, lokalize ürtikeryal  i liklerdir. Bu ağırlı  i likler 1 ile 24 saat arasında sürebilir. Lezyonların g r lmesi için gerekli olan basınç miktarı bireysel farklılıklar gösterebilir. Sıklıkla lezyonlar basın a maruz kalan; el ve ayaklar, kemer bölgesi, kalçalar, çorapların sıktığı alanlarda, ayakkabı bağlarının altı ve s tyenlerin sıktığı alanlarda, yüzün üstüne yatılan tarafında gözlenir (69). Özellikle palmoplantar bölge lezyonları kişilerin günlük hayat kalitesini ciddi oranda bozmaktadır. Bazı hastalarda dermografizm de eşlik edebilir (70).

2.1.9.3.7. Solar  rtiker

Solar  rtiker, güneş ışığına veya sentetik ışığa maruz kaldıktan genellikle birkaç dakika sonra oluşan ürtiker lezyonları ile karakterize nadir bir hastalıktır (71). Hastalık semptomlarının şiddeti maruz kalınan güneş ışığının yoğunluğuyula değişir. Günlük güneş ışığı maruziyeti ile eritem, kaşıntı, ödem; güneşlenme gibi yoğun maruziyet durumunda ise şiddetli bir reaksiyon hatta sistemik anafilaktik reaksiyon görülebilir (72).

2.1.9.3.8. Akuajenik ürtiker

Temas edilen suyun sıcaklığı fark etmeksizin, su temasından genellikle dakikalar sonra başlayan ve yarım saat ile bir saat arasında süren ödemli, kaşıntılı milimetrik papüllerle karakterize ürtiker tablosudur. Son derece nadir görülen bu ürtiker tipinde gözyaşı ve ter gibi vücut salgıları da hastalığı tetikleyebilir (4,73).

2.1.9.3.9. Titreşim anjioödem

Vibrasyonoluşturan uyaranlar (çekiç kullanma, koşma, motosiklet, masaj aletleri, inşaat aletleri gibi) sonrası birkaç dakika içinde başlayan ve genellikle yarım saat içinde gerileyen eritemli şişlikle karakterize nadir bir ürtiker formudur. Hereditör ve edinsel olmak üzere iki tipi vardır (74).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Ürtiker tek başına bir hastalık olmakla beraber ürtikeryal lezyonlar bazı deri hastalıklarında ve çeşitli sendromların bir komponenti olarak da görülebilir. Bu yüzden ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile sistemik belirti ve bulguların tespiti, doğru tanıya ulaşmak için çok önemlidir. Ürtiker ayırıcı tanısına giren hastalıklardan en önemlisi ürtikeryal vaskülitir. Ürtikerden farklı olarak lezyonlar 24 saatten daha fazla sürüyorsa, yanma ve batma gibi şikâyetler eşlik ediyorsa, lezyonlar iyileştiğinde pigmentasyon bırakıyorsa, ateş ve artralji gibi semptomlar varsa ürtikeryal vaskülit düşünülmelidir (75). Lökositoklastik vaskülit grubunda olan ürtikeryal vaskülitte tanı histopatolojik olarak kolayca konulur.

Ürtiker ayırıcı tanısına giren diğer dermatolojik hastalıklar; mastositozlar, böcek ısırıkları, büllöz pemfigoid, hipereozinofilik sendrom, Wells sendromu, hereditör anjioödem, polimorf ışık erüpsiyonu, figüre eritemler, eritema multiforme, lupus eritematozus ve otoimmün progesteron dermatitidir (2). Ürtikeryal şikâyetlerin yanında ayrıca tekrarlayan karın ağrıları ve ateş olan hastalarda ailevi akdeniz ateşi, amiloidoz ve sinirsel sağırılık varsa Muckle-Wells sendromu, IgM monoklonal gammopatisi ve osteosklerozis varsa Schnitzler sendromu, tekrarlayan ateş atakları ve artrit varsa hiper IgD sendromu akla gelmesi gereken ürtikeryal sendromlardır. Ayrıca ürtikeryal döküntü yapabilen kriyoprinopatiler ve lenfoproliferatif hastalıklar da klinik şüphe duyulan hastalarda akılda tutulmalıdır (4).

2.1.11. Tedavi

Ürtiker tedavisi temel olarak iki basamaktan oluşmaktadır. Birinci basamak etiyolojik nedenin tespit edilip ortadan kaldırılması, ikinci basamak ise yan etkisi en az olan medikal tedavinin verilip semptom kontrolü sağlanması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Ürtikeri tetikleyen ilaçlar, besinler ve uyarılabilir ürtikerde fiziksel etkenlerden (sıcak, soğuk,

basınç vb.) kaçınmak; solar ürtiker, soğuk ürtikeri ve kolinerjik ürtikerde desensitizasyon yapmak ve emosyonel stres için psikiyatrik destek sağlanması yapılabilecek önlemler arasındadır (3,76).

2.1.11.1. Antihistaminler

Ürtikerin patogeneğinde mast hücre degranülasyonu sonucu oluşan histamin temel rol oynamaktadır. Birçok farklı reseptörü olan histamin, endoteldeki H1 reseptörleri üzerinden ödeme ve duyuşal sinirlerdeki H1 reseptörleri üzerinden de kızarıklık ve kaşıntıya neden olmaktadır. Bu yüzden H1 reseptör blokajı, ürtiker tedavisinde ilk basamağı oluşturmaktadır. Antihistaminler olarak adlandırılan histamin H1 reseptör blokörleri, birinci kuşak ve ikinci kuşak olmak üzere iki gruba ayrılır. Birinci kuşak antihistaminlerin histamin H1 reseptör blokajının yanı sıra, antikolinerjik sedatif ve lokal anestejik etkileri de mevcuttur. Yan etkilerinin çokluğu ve özellikle sedasyona yol açmaları nedeniyle kronik ürtikerin birinci basamak tedavisinde kullanımları artık önerilmemektedir. Difenhidramin, hidroksizin, klorfeniramin, feniramin maleat ve doksepin birinci kuşak antihistaminlere örnektir.

İkinci kuşak antihistaminler daha düşük lipofilik özellikte olup kan-beyin bariyerini daha az geçerler, böylece daha az sedatif yan etkileri görülür. Ayrıca H1 reseptörlerine daha yüksek oranda bağlandıkları için antikolinerjik yan etkileri minimal olur. İkinci kuşak antihistaminler, histamin blokajının yanında inflamatuvar sitokin sentezini de azaltarak antiinflamatuvar etki gösterirler. Setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, rupatadin, akrivastin, bilastin, ebastin ve feksofenadin ikinci kuşak antihistaminlerdir. İkinci kuşak antihistaminlerin yarı ömrünün uzun olması da diğer bir avantajlarıdır. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu, EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 rehberi ve Amerika 2014 Ürtiker Rehberi, kronik ürtiker tedavisine ilk olarak ikinci kuşak antihistaminlerin standart tedavi dozu ile başlanmasını ve düzenli olarak kullanılmasını önermektedir. İlacın standart dozda 1-2 hafta düzenli olarak kullanılmasına rağmen semptom kontrolü sağlanamazsa dozun kademeli olarak standart dozun dört katına kadar artırılması önerilmektedir. Standart dozun dört katına kadar çıkılmasına rağmen semptomlar devam ediyorsa başka bir ikinci kuşak antihistaminiğe geçilmesi önerilmektedir. Yüksek doz ve farklı antihistamin kullanımına rağmen semptom kontrolü sağlanamıyorsa tedaviye omalizumab eklenmesi önerilmektedir (1,3). Antihistaminlerin yüksek dozda kullanımında tedavide etkinliklerinin arttığı ve yan etki görülme sıklığında ise artışa yol açmadığı bildirilmiştir (77).

2.1.11.2. Omalizumab

Mast hücresi ve bazofillerin taşıdıkları IgE reseptörleri, ürtiker patogeneğinde önemli bir rol oynar. Mast hücreleri ve bazofillerde bulunan yüksek afiniteli FcεRI, düşük afiniteli FcεRII ve CD23 reseptörlerine bağlanan IgE, bu hücrelerde degranülasyona neden olarak inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olur. Omalizumab, IgE antikorunun Fc kısmına selektif olarak bağlanan IgG1 yapısında DNA kökenli rekombinant monoklonal bir antikordur. Omalizumab, etkisini dolaşımdaki serbest IgE'yi azaltarak ve aynı zamanda bazofil ve mast hücreleri üzerindeki FcεRI reseptörünü downregüle ederek gösterir. Omalizumab ayrıca intrensek anormal IgE aktivitesini azaltarak, eozinofil apoptozunu indükleyerek, IgE'ye ve FcεRI'e karşı otoantikör gelişimini azaltarak, B lenfositlerdeki FcεRII reseptörünü downregüle edip IgE salınan plazma hücre sayısını azaltarak da mast hücre degranülasyonunu ve mediatör salınımını azaltır (78). İlk üretildiğinde astım hastaları için onay alan omalizumab ürtikerdeki yüksek etkinliği nedeniyle 2014'te FDA tarafından 12 yaş ve üzeri ürtiker tedavisinde kullanım için de onay almıştır. Ürtikerde, astım grubundaki hastalar için yapılan kilo ve total IgE düzeyine göre doz ayarlaması yapılmamaktadır. Tedavi şeması 300 mg dozda omalizumab subkutan olarak yirmi sekiz günde bir uygulanması şeklindedir. Standart tedavi dozunda 6 ay devam edilmesi önerilir, bu sürenin sonunda aylık 300 mg omalizumab dozuna yeterli yanıt yoksa ilaç dozunun 450 mg/ay veya 600 mg/ay şeklinde yükseltilmesi önerilir ancak 3 ay süre ile 600 mg/ay dozunda semptomları devam eden hastalar ilaca yanıtızsız olarak değerlendirilir (79).

Omalizumab tedavisinin KSÜ tanılı hastalarda başarısı %80'den fazladır. Yan etki profili bakımından güvenli olan omalizumab tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler nazofarenjit, baş ağrısı, halsizlik, enjeksiyon yerinde ağrı ve ödemdir. Ciddi yan etkilerden anafilaksi hastaların %0,2 kadarında bildirilmiştir. Omalizumabla yapılan çalışmalarda malignite riskini arttırmadığı görülmüştür. Yan etki takibi açısından önerilen herhangi bir laboratuvar tetkiki yoktur. Omalizumab endikasyon onayı olmayan ve patogeneğinde IgE'nin rol aldığı KUÜ (semptomatik dermatografizm, sıcak ürtikeri, solar ürtiker, soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtiker, basınç ürtikeri), atopik dermatit, hiper-IgE sendromu, büllöz pemfigoid ve mastositozlar gibi dermatolojik hastalıklarda da kullanılmış ve bu hastalıklarda da etkin olduğu görülmüştür (80,81). Tedavisi kesilen veya nüks ürtiker hastalarında kullanıldığında da etkinliğinin yine yüksek olduğu görülmüştür (82).

2.1.11.3. Siklosporin

Siklosporin etkisini T hücrelerinde, interlökin-2 üretim yolağını bloke ederek gösteren kalsinörin inhibitörü güçlü bir immünsüpresif ajandır. T hücrelerinde kalsinörinin inhibisyonu bazı interlökinlerin (IL-2,-3,-4,-5) ayrıca

TNF- α ile IFN- γ gibi sitokinlerin üretimini baskılar. Siklosporin ürtikerde diğer antiinflamatuvar etkisini de mast hücresi ve bazofillerin degranülasyonunu azaltıp histamin, lökotrien, prostaglandin salınımını azaltarak ve Fc ϵ RI ile IgE'ye karşı otoantikor oluşumunu azaltarak gösterir (83,84). Siklosporinin ürtikerde önerilen kullanım dozu 2,5-5 mg/kg/gün şeklindedir. Genellikle 3 mg/kg/gün dozda başlanıp klinik yanıtı göre aylık doz artırımı veya azaltımı yapılabilir (85). Antihistaminlere yanıtızsız KSÜ hastalarında tek başına veya antihistaminlerle kombine kullanılabilir, ayrıca bazı KUÜ tiplerinde de etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Siklosporinin kullanım açısından en büyük dezavantajı nefrotoksisite, hepatotoksisite, hirsutizm, hipertansiyon ve gingival hiperplazi gibi yan etkilerinin olmasıdır. Yan etkilerden dolayı siklosporin başlanırken hastanın ek hastalıklarının göz ardı edilmemesi, tedavi öncesinde ve her 4-6 haftada bir böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki görülmesi ve düzenli tansiyon takibi yapılması önerilir. Bu nedenlerden dolayı siklosporinin uzun süreli kullanımı önerilmez ve genellikle 3-6 ay kullanılıp bırakılması, relaps durumunda düşük dozda en fazla 2 yıla kadar kullanılması önerilir (86). Pediatrik yaş grubunda kullanımı sınırlı ve gebelik kategorisi C olan bir ilaçtır (1,87).

2.1.11.4. Lökotrien reseptör antagonistleri

Lökotrienler ürtiker patogeneğinde rol alan sekonder mediatörlerdir ve güçlü proinflamatuvar etkileri mevcuttur. Lökotrien antagonistleri etkilerini LT reseptörlerini bloke ederek gösterirler (88). Seçilmiş hastalarda ikinci kuşak antihistaminlerle kombine olarak ve uyarılabilir ürtiker tiplerinin tedavisinde de etkili oldukları görülmüştür (89).

2.1.11.5. Kortikosteroidler

Sistemik steroidler, immünsüpresif etkileri nedeniyle özellikle akut şiddetli ürtikerde ve kronik ürtiker alevlenmelerinde hastalık kontrolü sağlamak için kısa süreli 0,5-1 mg/kg/gün dozunda kullanılabilirler. Yan etkileri nedeniyle uzun süre kullanımları önerilmez (1,4) .

2.1.11.6. Diğer tedaviler

Literatürde bazı vakalarda; H2 reseptör blokerleri, dapson, sülfasalazin, hidroksiklorokin, kolşisin, metotreksat, takrolimus, siklofosamid, mikofenolat mofetil, intravenöz immünoglobülin, varfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin, PUVA ve darbant UVB, otolog tam kan veya serum tedavisi, psödoalerjen diyet, TNF- α blokerleri, D vitamini, danazol ve stanazolol tedavilerinin etkili olduğu bildirilen olgular mevcuttur (1,90-94).

2.2. Nötrofil / Lenfosit Oranı, Trombosit / Lenfosit Oranı ve MPV

Kronik ürtikerde hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılan ve hastanın subjektif olarak değerlendirildiği Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS), Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) ve Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi gibi testler mevcuttur (1). Bu testlerin yanı sıra tedaviye yanıtı ve inflamasyonun şiddetini objektif olarak ölçebilecek laboratuvar araçlarına da ihtiyaç vardır (9,10). İnflamasyon süreci nötrofiller, lenfositler, makrofajlar, trombositler gibi hücrelerin ve interlökinler, kompleman sistemi, prostoglandinler, kemokinler gibi inflamatuvar mediatörlerin yer aldığı kompleks bir süreçtir (95). Sistemik inflamasyonda CRP, sedimentasyon ve prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeyi artar. Son yıllarda bu belirteçlere ek olarak nötrofil / lenfosit oranı (NLO), trombosit / lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacminin de sistemik inflamasyonun belirteçleri olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu amaçla kullanılan nötrofil / lenfosit oranı, trombosit / lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerleri, ürtiker tedavisine yanıtı değerlendirmede ve inflamasyon şiddetini ölçmede kolay ulaşılır, objektif ve ucuz laboratuvar parametreleri olabilir.

2.2.1. Nötrofil / Lenfosit Oranı

Nötrofiller doğal bağışıklık sisteminin, lenfositler ise kazanılmış bağışıklık sisteminin parçasıdır (96). Nötrofiller, akut inflamasyonun temel hücreleridir. Sistemik inflamasyonda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi inflamatuvar sitokinler, nötrofil kemotaksisi ve nötrofil sayısında artışa neden olmaktadır (97). Fizyolojik stres durumunda ise endojen kortizol seviyesi artışına bağlı olarak nötrofil sayısı artışı ve lenfopeni görülmektedir. Nötrofil / lenfosit oranı, periferik kandaki nötrofil sayısının toplam lenfosit sayısına bölünmesi sonucu elde edilen ve immün sistemin her iki basamağının dengesini gösteren basit ve kolay ölçülebilir ve ucuz bir inflamatuvar belirteçtir. Akut ve kronik ürtikerli hastalarda yapılan çalışmalarda NLO değeri ve nötrofil sayıları kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuştur (11). Omalizumab kullanan KSÜ hastalarının tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerinde; beyaz küre sayısında, nötrofil sayısında ve NLO değerlerinde azalma meydana geldiği tespit edilmiştir (12).

Nötrofil / lenfosit oranının; kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, diabetes mellitus, renal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, serebrovasküler hastalıklarda hastalık şiddetiyle orantılı ve psoriasis, hidradenitis süpürativa, atopik dermatit ve rozasea gibi hastalıklarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğuna dair yayınlar mevcuttur (98-108).

2.2.2. Trombosit / Lenfosit Oranı

Trombositler, pıhtılaşma kaskadının en önemli bileşenlerinden biridir ayrıca depoladıkları serotonin, tromboksan A2 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ile inflamasyonda da rol alırlar (109). Kronik inflamatuvar durumlarda ve fizyolojik strese lenfosit sayısında azalma ve trombositlerde göreceli bir artış görülür. Trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen TLO kronik inflamasyonu gösteren basit ve ucuz bir tetkiktir. KSÜ tanılı ve omalizumab kullanan hastalarda TLO'nun değişimi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma farklı sonuçlar mevcuttur. KSÜ tedavi takibinde TLO değerinin anlamlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (12). TLO değerini; kronik böbrek hastalıkları, kardiyak hastalıklar, periferik arter hastalıkları ve malignitelerde anlamlı bulan çalışmalar mevcuttur (110-113).

2.2.3. MPV

Ortalama trombosit hacmi (MPV), tam kan sayımında trombositlerin ortalama boyutunu gösteren bir laboratuvar parametresidir. Hacimce daha büyük olan trombositler daha fazla mediatör, enzim içermekte ve dolayısıyla daha fazla metabolik aktiviteye sahiptirler (114,115). Bu yüzden MPV, trombosit aktivitesini subklinik olarak gösteren bir belirteçtir (116). İnflamasyonda trombosit sayısı artarken, inflamasyonun kemik iliğini uyarmasına bağlı olarak trombosit hacimlerinde artma veya azalma görülebilir. KSÜ'de MPV değeriyle ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (117,118). MPV'nin miyokard infarktüsü, geçici iskemik atak, diyabette artmış olduğuna ve tek başına bağımsız bir risk faktörü olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur (119-121).

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.07.2020 tarihli ve 85252386-050.04.04 sayılı izni ile yapılmıştır.

Çalışmada 1 Ocak 2015 - 1 Haziran 2020 tarihleri arasında, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran kronik ürtiker tanılı, antihistamin veya omalizumab kullanan 528 hasta retrospektif olarak incelendi. Araştırma kriterlerine uymayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Araştırmanın dışlama kriterleri:

- > 18 yaşından küçükler
- > Kronik uyarılabilir ürtiker hastaları
- > Bir aydan kısa süreli antihistamin kullanımı
- > Üç aydan kısa süreli omalizumab kullanımı
- > Akut veya kronik enfeksiyon
- > Mental retardasyon
- > Son 3 ay içinde sistemik steroid tedavisi almak
- > Yakın zamanlı cerrahi öyküsü
- > Antiplatelet ilaç kullanımı
- > Hematolojik malignite
- > İmmünsüpresif tedavi almak
- > Diyabetes mellitus
- > Hipertansiyon
- > Dislipidemi hastalıkları

Poliklinik anamnez kayıtlarından yola çıkılarak dışlama kriterlerinin uygulanması sonrası belirlenen kriterlere uyan 146 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen, ikinci kuşak antihistamin kullanan 53 hastanın başlangıç ve tedavinin dördüncü haftasındaki hemogramlarında ve omalizumab kullanan 93 hastanın başlangıç ile 3.aydaki hemogramlarında nötrofil / lenfosit oranı (NLO), trombosit / lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) bakılarak, bu değerlerinin değişimi, birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması yapıldı.

Retrospektif olarak seçilen 150 kişilik kontrol grubu, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, ürtiker tanılı olmayan, sistemik inflamatuvar hastalık, enfeksiyöz hastalık ve malignite grubunda yer almayan hastalar dâhil edildi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistik analiz için SPSS 24 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket analiz programı kullanıldı. Numerik veriler aksi vurgulanmadıkça ortalama±standart sapma; kategorik veriler sayı (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan bağımsız grupları karşılaştırmak için Independent Sample T testi, uymayanlar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda, normal Paired sample t test, normal olmayanlarda Wilcoxon testi yapıldı. Üçlü grup karşılaştırılması için normal dağılımlarda ANOVA, normal dağılmayanlarda Kruskal–Wallis testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli post hoc testleri kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Araştırmamızda dâhil edilme ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra antihistamin grubunda 53 ve omalizumab grubunda 93 hasta olmak üzere toplam 146 hasta ve kontrol grubu olarak da 150 kişi dâhil edildi.

Antihistamin hasta grubu 16 (%30,2) erkek ve 37 (%69,8) kadın, omalizumab hasta grubu 24 (%25,8) erkek ve 69 (%74,2) kadın, kontrol grubu ise 42 (%28) erkek ve 108 (%72) kadından oluşmaktadır. Antihistamin grubu, omalizumab grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktur. Araştırmada antihistamin hasta grubunun yaş ortalaması 42,07 ($\pm 15,13$), omalizumab grubunun yaş ortalaması 40,8 ($\pm 12,57$) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 37,70 ($\pm 9,12$) olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 4. Demografik özellikler

		Antihistamin	Omalizumab	Kontrol	P değeri
Cinsiyet n (%)	Erkek	16 (%30,2)	24 (%25,8)	42 (%28)	0,58 ¹
	Kadın	37 (%69,8)	69 (%74,2)	108 (%72)	
Yaş ortalama $\pm$ SD		42,07 ($\pm 15,13$)	40,8($\pm 12,57$)	37,70($\pm 9,12$)	0,10 ²

* SD= Standart Sapma

¹ Ki kare testi

² Kruskal-Wallis testi

Tablo 5. Antihistamin ve omalizumab gruplarının, tedavi öncesi nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve MPV, NLO, TLO değerlerinin birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Antihistamin	Omalizumab	Kontrol	Referans	P değeri
Nötrofil, ortalanca (SD*) (/µL)	4780 (±1375)	4828 (±1416)	4226 (±1085)	1800-6400	p ^{a-b} =1,0 p ^{a-c} =0,018 p ^{b-c} =0,001 ³
Lenfosit, ortalanca (SD*) (/µL)	2273 (±525)	2396 (±650)	2335 (±609)	1200-2600	0,56 ²
Trombosit, ortalanca (SD*) (10 ³ /µL)	273,2 (±59)	279,2 (±60,5)	259,2 (±55,6)	159-388	p ^{a-b} =1,0 p ^{a-c} =0,39 p ^{b-c} =0,027 ³
MPV, ortalanca (SD*) (fL)	9,49 (±0,97)	9,19 (±1,08)	9,68 (±1,04)	7,4-10,4	p ^{a-b} =0,09 p ^{a-c} =0,21 p ^{b-c} =0,001 ⁴
NLO, ortalanca (SD*)	2,19 (±0,78)	2,12 (±0,72)	1,91 (±0,63)	-	p ^{a-b} =0,66 p ^{a-c} =0,017 p ^{b-c} =0,024 ⁴
TLO, ortalanca (SD*)	124,95 (±35,1)	123,50(±37,6)	117,44(±37,5)	-	0,17 ²

* SD= Standart Sapma

² Kruskal-Wallis testi

Antihistamin ^a

³ ANOVA-Post Hoc Bonferroni testi

Omalizumab ^b

Kontrol ^c

⁴ Mann-Whitney testi

Antihistamin ve omalizumab grubunun tedavi öncesi nötrofil sayıları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ancak birbirleriyle aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (antihistamin-kontrol grubu p=0,018 ve omalizumab-kontrol grubu p<0,001). Lenfosit sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, trombosit sayıları açısından bakıldığında sadece omalizumab ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur (p=0,027), diğer gruplar arasında ise trombosit sayıları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. MPV değerlerinin omalizumab grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu (p<0,001), diğer grupların MPV değerleri arasında ise anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. NLO değerine bakıldığında, antihistamin ve omalizumab grubunun değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ancak birbirleriyle aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (antihistamin-kontrol grubu p=0,017 ve omalizumab-kontrol grubu p=0,024). TLO değerlerinin ise antihistamin ve omalizumab grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır (p=0,07).

Tablo 6. Antihistamin grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve MPV, NLO, TLO değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Nötrofil, ortanca (SD*) (/µL)	4780 (±1375)	4585 (±1241)	0,26
Lenfosit, ortanca (SD*) (/µL)	2273 (±525)	2408 (±694)	0,10
Trombosit, ortanca (SD*) (10 ³ /µL)	273,2 (±59)	271,7 (±54,7)	0,98
MPV, ortanca (SD*) (fL)	9,49 (±0,97)	9,56 (±1,04)	0,20
NLO, ortanca (SD*)	2,19 (±0,78)	2,04 (±0,75)	0,07
TLO, ortanca (SD*)	124,95 (±35,12)	120,07 (±36,52)	0,29

* SD= Standart Sapma

Antihistamin grubunda tedavi öncesi ve sonrası nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve MPV, NLO, TLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Tablo 7. Omalizumab grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve MPV, NLO, TLO değerlerinin karşılaştırılması

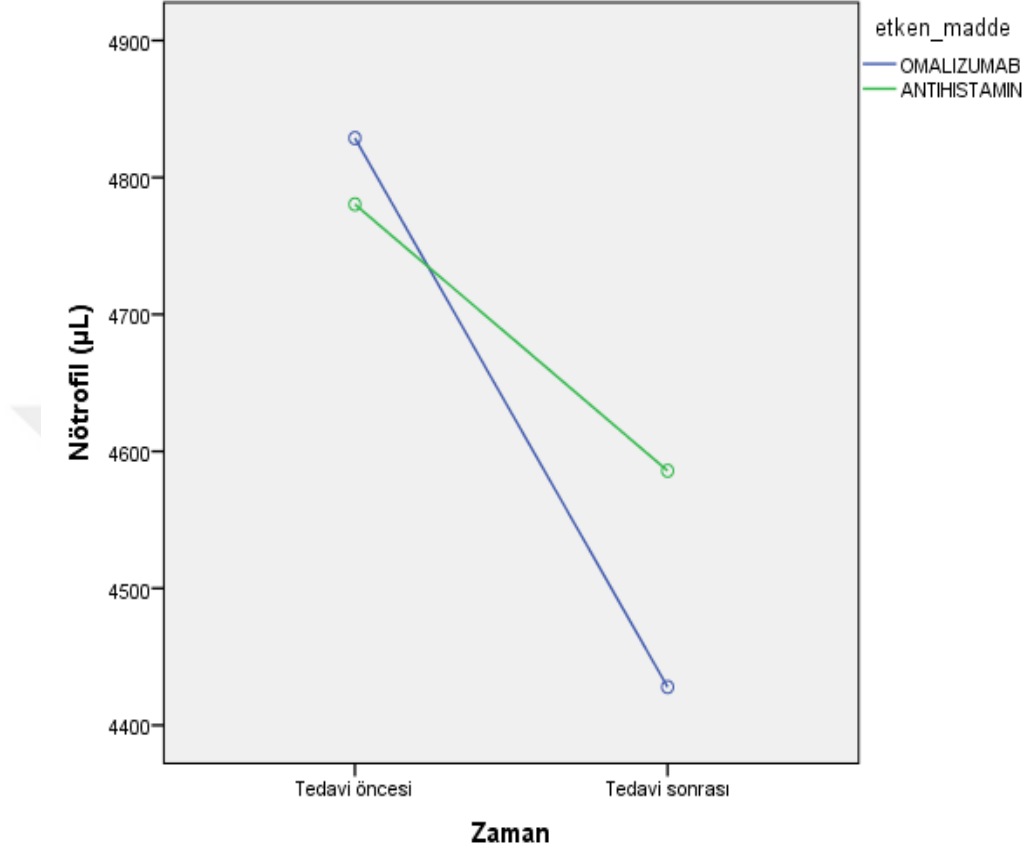
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Nötrofil, ortanca (SD*) (μL)	4828 (± 1416)	4226 (± 1085)	0,004⁵
Lenfosit, ortanca (SD*) (μL)	2396 (± 650)	2335 (± 609)	0,10
Trombosit, ortanca (SD*) ($10^3/\mu\text{L}$)	279,2 ($\pm 60,5$)	259,2 ($\pm 55,7$)	0,019⁵
MPV, ortanca (SD*) (fL)	9,19 ($\pm 1,08$)	9,31 ($\pm 1,01$)	0,09 ⁶
NLO, ortanca (SD*)	2,12 ($\pm 0,72$)	2,02 ($\pm 0,77$)	0,21
TLO, ortanca (SD*)	123,50 ($\pm 37,69$)	124,60 ($\pm 38,62$)	0,81

* SD= Standart Sapma ⁵ Independent Sample T testi ⁶ Wilcoxon testi

Omalizumab grubunda tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre nötrofil sayıları ve trombosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma olduğu saptandı (nötrofil sayısı için $p=0,004$; trombosit sayısı için $p=0,019$). Lenfosit sayısı ve MPV, NLO, TLO değerleri açısından ise tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

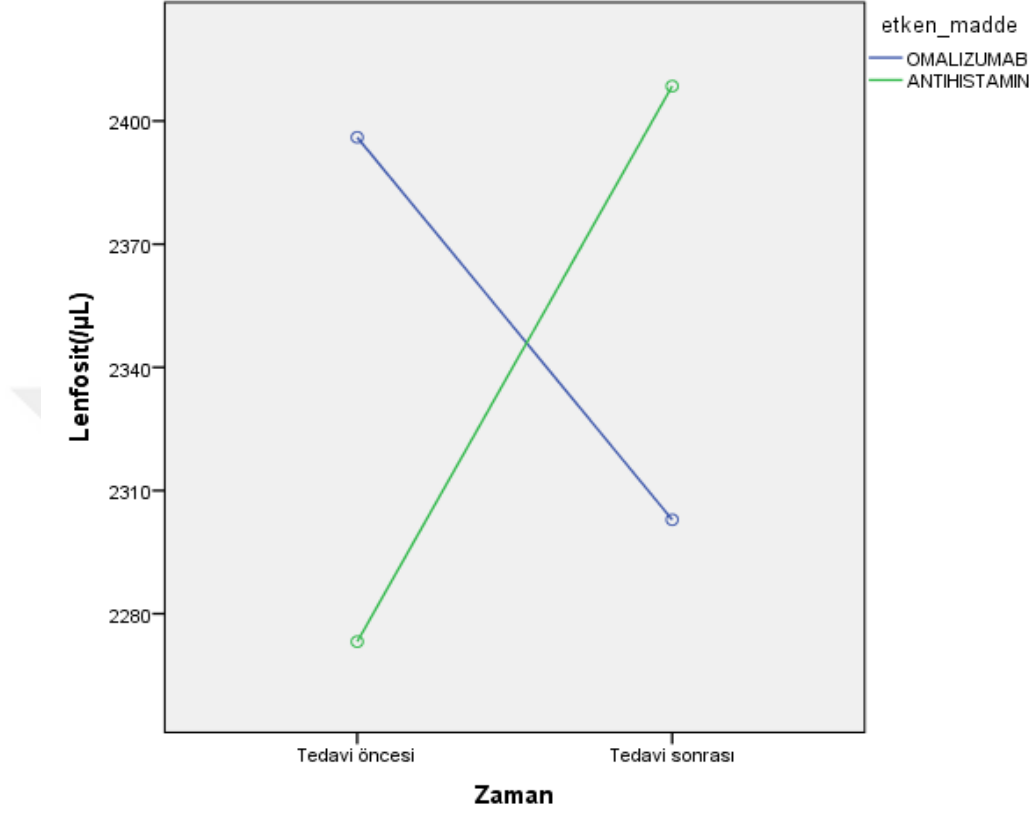
Tedavi sonrası antihistamin ve omalizumab grubunun nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve MPV, NLO, TLO değerleri birbirleriyle karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

Şekil 1. Antihistamin ve omalizumab grubunun nötrofil sayılarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi



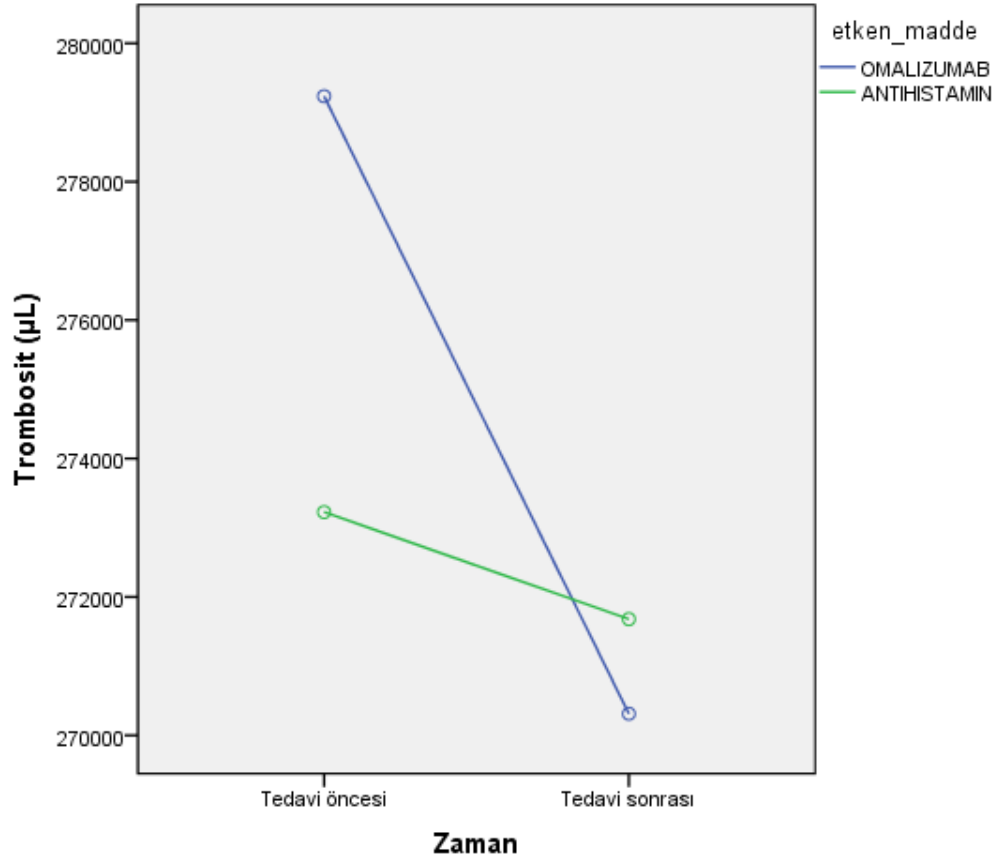
Tedavi sonrası omalizumab ve antihistamin gruplarında, normal sınırlar arasında olacak şekilde nötrofil sayısında azalma meydana geldiği ve bu azalmanın omalizumab grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu ($p=0,004$) bulunmuştur.

Şekil 2. Antihistamin ve omalizumab grubunun lenfosit sayılarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi



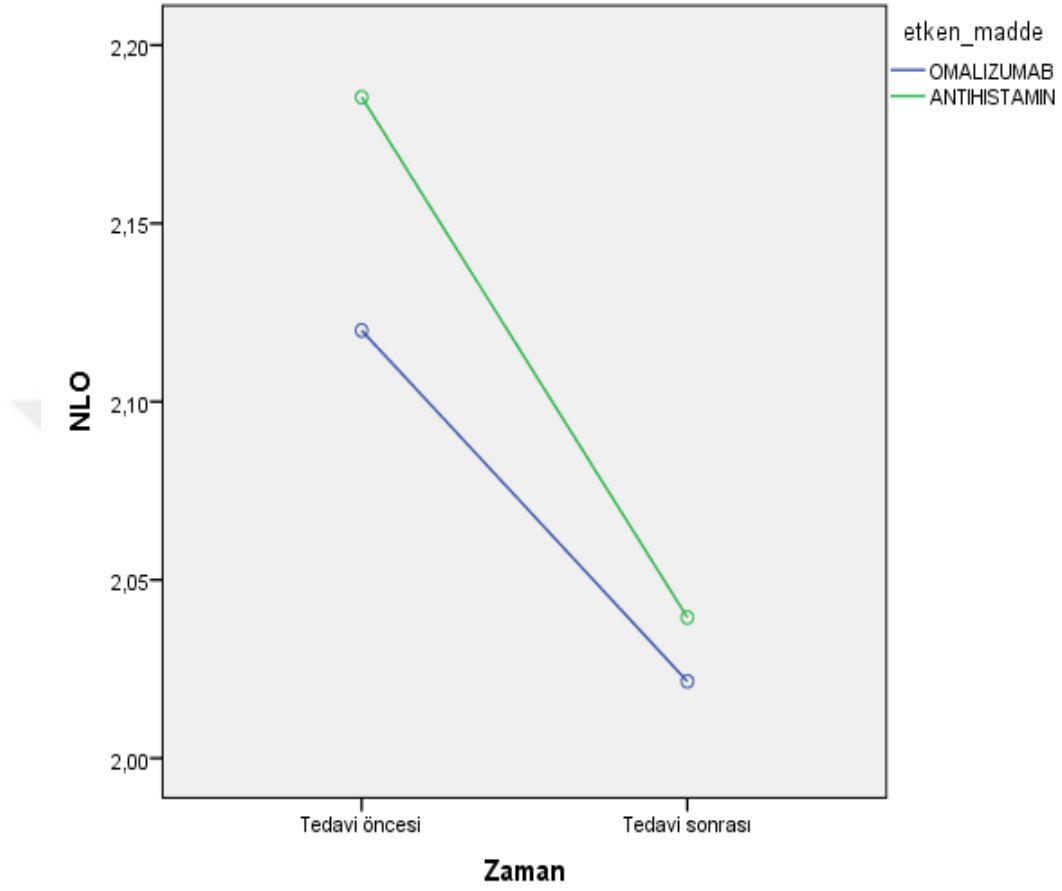
Tedavi öncesi ve sonrası lenfosit sayılarına bakıldığında, normal lenfosit sayısı sınırları arasında olmak üzere omalizumab grubunda lenfosit sayısında azalma ve antihistamin grubunda lenfosit sayısında artış olduğu görülmüş ancak lenfosit sayısında meydana gelen bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır.

Şekil 3. Antihistamin ve omalizumab grubunun trombosit sayılarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi



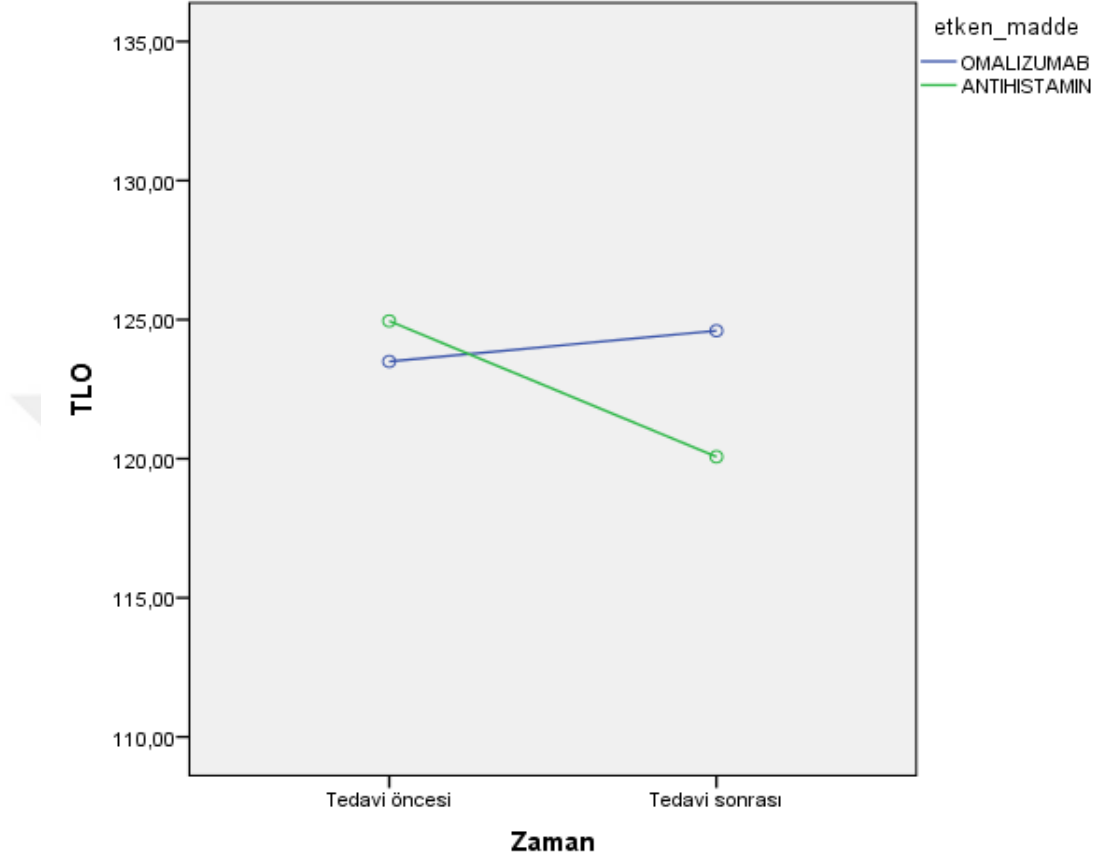
Tedavi sonrası; trombosit sayılarının hem antihistamin hem de omalizumab grubunda normal referans değerleri arasında olacak şekilde azalma gösterdiği ve trombosit sayısındaki bu azalmanın omalizumab grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu ($p=0,019$) bulunmuştur.

Şekil 4. Antihistamin ve omalizumab grubunun NLO değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi



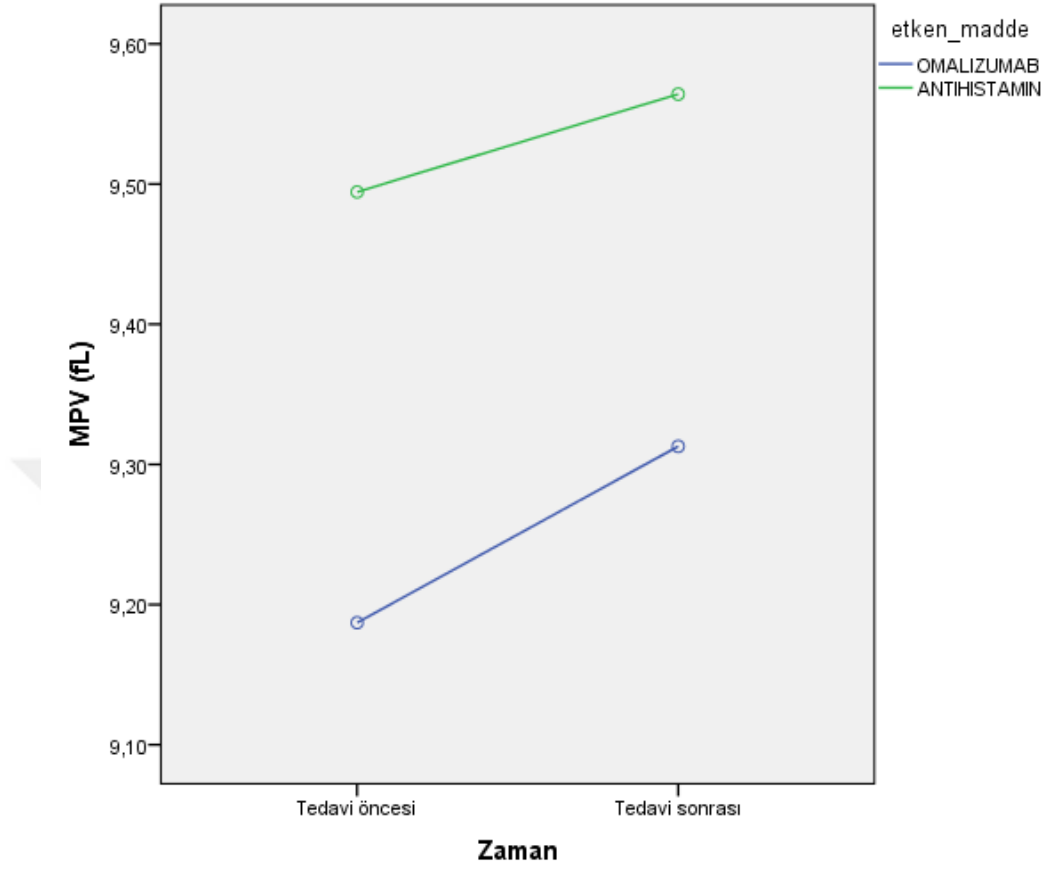
Tedavi sonrası, omalizumab ve antihistamin gruplarında NLO değerlerinde azalma olmakla birlikte, meydana gelen bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Şekil 5. Antihistamin ve omalizumab grubunun TLO değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi



Tedavi öncesine ve tedavi sonrası TLO değerlerine bakıldığında, omalizumab grubunda hafif artış ve antihistamin grubunda ise azalma olduğu görülmekle birlikte, bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır.

Şekil 6. Antihistamin ve omalizumab grubunun MPV değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi



Tedavi öncesi ve sonrası MPV değerlerine bakıldığında, omalizumab ve antihistamin gruplarında MPV değerlerinde hafif bir artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır.

V. TARTIŞMA

Ürtiker tüm toplumlarda sık görülen, 24 saatten kısa süren eritemli, ödemli, kaşıntılı papül, plak ve yama lezyonları ile seyir gösteren ve genel olarak akut ürtiker (AÜ) ve kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanan inflamatuvar dermatolojik bir hastalıktır (3). Patogenezinde nötrofil, lenfosit, trombosit, interlökinler, sitokinler, kompleman sistemi rol almakta olup, immünolojik, non-immünolojik ve idiopatik olmak üzere üç farklı mekanizma ile oluşmaktadır.

Sistemik inflamasyonu değerlendirmek için kullanılan CRP, sedimentasyon ve prokalsitonin gibi belirteçler mevcuttur. Hemogramda nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunan NLO, trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunan TLO ve ortalama trombosit hacmini belirten MPV sistemik inflamasyonu belirten kolay ve ucuz parametreler olabilir. NLO'yu psoriasis, hidradenitis süpürativa, atopik dermatit ve rozasea gibi dermatolojik hastalıklarda anlamlı yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (103-108). TLO değerinin psoriasis ve atopik dermatit gibi dermatolojik hastalıklarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (103-107). MPV değerini KSÜ'de kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek veya anlamlı düşük bulan çalışmalar mevcuttur (122,131).

KSÜ üzerine yapılan çalışmalarda hastalığın kadınlarda görülme sıklığının erkeklerden iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiş olup, araştırmamızda da bu açıdan literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (1,123). Kronik ürtiker en sık üçüncü ve beşinci dekatlar arasında görülmekte olup çalışmamızda yer alan KSÜ hastalarının yaş ortalaması 41,26 olarak saptanmıştır (124). Araştırmamızda hastalığın başlangıç zamanı ve ortalama hastalık süresi sorgulanmamıştır.

NLO değeri, inflamasyonda rol alan doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki dengeyi gösterebilen ucuz bir parametredir. KSÜ'de önemini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Akça ve ark.'nın yapmış oldukları, 52 KSÜ ve kontrol grubu olarak da akneli 50 kişinin yer aldığı çalışmada gruplar arasında CRP, T4 ve TSH düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmezken, NLO ve sedimentasyon değerlerinin, KSÜ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (125). Saraç ve ark.'nın yapmış oldukları bir araştırmada, akut ürtikerli ve kronik ürtikerli hastalarda kontrol grubuna göre NLO değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (11). Karabay ve ark.'nın KSÜ tanılı 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol

grubu ile yaptığı çalışmada KSÜ'lü hastalar ile kontrol grubu arasında NLO, CRP ve ürik asit düzeyleri karşılaştırılmış ve KSÜ hastalarında CRP ve NLO düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandığı, ürik asit düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık tespit edilmediği bildirilmiştir. Şiddetli KSÜ tanılı hastalarda CRP düzeyleri daha yüksek bulunurken, NLO ve ürik asit değerleri ile ürtiker şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (126). Karaman ve Türedi'nin pediatrik KSÜ hastalarında yapmış oldukları, kontrol grubu olmayan retrospektif bir çalışmada ise nötrofil sayısı ve NLO oranı yüksekliği ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon olduğu rapor edilmiştir (127). Coşansu'nun yapmış olduğu araştırmada da 100 hastadan oluşan KSÜ hastalarında, NLO değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (128). Ataseven ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise KSÜ tanılı 40 hasta ve 55 sağlıklı kontrol grubunun NLO ve TLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır (127). Duman ve ark.'nın çalışmalarında da kronik ürtiker tanılı çocuk hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında NLO değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (129). Yaldiz ve Asil'in yapmış oldukları, 30 KSÜ hastası ve kontrol grubunda 30 sağlıklı kişinin yer aldığı araştırmada da, hasta ve kontrol grubunun NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (130). Bizim araştırmamızda, tedavi öncesi NLO değerlerinin anlamlı yüksek olması ve tedavi ile beraber düşmesi hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı gösterebilir. Çalışmamızda tedavi öncesi nötrofil sayısı hem omalizumab hem de antihistamin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda hastalar ve kontrol grubunda CRP ve sedimentasyon değerleri bakılmamıştır. NLO değerlerinin hasta gruplarında, kontrol grubuna göre daha yüksek olması ve tedavi ile birlikte bu düzeylerde düşme meydana gelmesi, NLO değerinin hastalık aktivitesini ölçme ve tedaviye yanıtı değerlendirme açısından kullanışlı bir parametre olabileceğine işaret etmektedir.

Nötrofil ve lenfositlerin KSÜ patogenezindeki rolü henüz net olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı bulgular tespit edilmiştir. Ataseven ve ark.'nın yaptığı çalışmada KSÜ tanılı 40 hastada ve 55 sağlıklı kontrol grubunda WBC, nötrofil, trombosit sayıları ve NLO, TLO, sedimentasyon, CRP, albümin, direkt ve indirekt bilirubin değerleri bakılmış, ayrıca KSÜ hastalarında ÜAS-7 skoru da hesaplanmıştır. Çalışmada WBC, nötrofil ve trombosit sayıları, KSÜ hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuş, ayrıca WBC ve nötrofil sayısındaki yükseklikler ile ÜAS-7 skoru arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (129). Saraç ve ark.'nın 69 AÜ, 188 KÜ ve 90 sağlıklı kontrol grubu

ile yaptıkları çalışmada; gruplar arasında nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve TLO değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığı, NLO değerlerinin ise hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca KÜ tanılı hastalar, hastalık süresi 90 günden az olanlar ve 90 günden uzun olacak şekilde karşılaştırıldıklarında ise nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ve NLO, TLO değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (11). Çalışmamızda tedavi öncesi nötrofil sayısının, hem omalizumab hem de antihistamin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve tedavi öncesi lenfosit sayısında ise antihistamin, omalizumab ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik. Nötrofiller ürtiker patogenezinde anlamlı bir yer edinebilir ve nötrofil yüksekliği ile hastalık şiddeti arasında korelasyon olabilir. Ancak lenfosit sayının gruplar arasında ve tedavi öncesi ile tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik oluşturmaması, lenfositlerin KSÜ patogenezindeki rolünü açıklamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşündürmüştür.

Trombosit sayısında inflamasyon sürecine bağlı olarak artış veya azalma görülebilir. Ataseven ve ark.'nın yaptığı çalışmada trombosit sayıları, KSÜ hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Yaldiz & Asil (130) ve Duman ve ark. (131)'nin yapmış oldukları araştırmalarda, KSÜ hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında trombosit sayıları açısından anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda tedavi öncesi trombosit sayılarına bakıldığında, hem antihistamin hem de omalizumab grubunda trombosit sayılarının kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte, bu yüksekliğin sadece omalizumab grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır. Antihistamine yanıt vermeyen ve omalizumab başlanan hastalarda, artmış inflamasyona bağlı olarak artmış endojen kortizol seviyesi nedeniyle trombosit sayılarında artış meydana gelmiş olabilir.

MPV, ortalama trombosit hacmini gösteren bir belirteçtir. MPV, ortalama trombosit hacmini dolayısıyla trombosit aktivitesini gösteren bir belirteç olarak ürtiker patogenezinde trombositlerin etkisini gösterebilir. KSÜ'de MPV'nin önemli ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Kolchir ve ark.'nın kronik spontan ürtikerde potansiyel biyobelirteçleri tespit etmek için yaptıkları 134 çalışmanın derlendiği yayında; MPV, D-dimer, CRP, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), MPV, faktor VIIa, protrombin fragmenti 1+2 (F1+2), tümör nekrozis faktör (TNF), dehidroepiandrosteron sülfat ve D vitamini değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. KSÜ aktivitesiyle MPV, kan D-dimer, trombin fragment 1+2, CRP ve IL-6 seviyesi yüksekliği arasında güçlü ve anlamlı ilişki olduğu da bildirilmiştir (132).

Magen ve ark.'nın KÜ tanılı 373 hastayla yaptığı çalışmada Otolog Serum Deri Testi pozitif KÜ hastalarında MPV değerlerinin yüksek olduğu ve OSDT negatif hastalarla kontrol grubu arasında MPV değeri açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. MPV'nin OSDT pozitif hastalarda hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (133). Yaldiz ve Asil'in yapmış oldukları çalışmada ise, hasta ve kontrol grubunun MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (130). Coşansu'nun 100 KSÜ ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı kişide yaptığı çalışmada tedavi öncesi KSÜ grubunda kontrole göre NLR ve RDW oranları anlamlı yüksek ve MPV anlamlı olarak düşük bulunmuştur (128). Yine Işıksaçan ve ark.'nın KSÜ tanılı 34 hasta ve 36 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, KSÜ grubunda bazı agonistlere karşı trombosit agregasyonunun anlamlı derecede azaldığı, D-dimer seviyesinin arttığı ve MPV değerinin düştüğü tespit edilmiş ancak bu değişimlerin koagülasyon süresini değiştirmediği tespit edilmiştir (134). Çalışmamızda, MPV değerinin tedavi öncesi omalizumab grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. MPV değerinin omalizumab grubunda düşük olarak saptanması, hangi KÜ hastalarının antihistamin tedavisine yanıt vermeyeceği ve hangi hastalarda daha erken dönemde omalizumab tedavisine başlanması gerekeceğini gösteren bir belirteç olabilir.

TLO değeri inflamasyonda rol alan trombosit ve lenfositlerin oranını gösteren bir parametredir ve KSÜ'de hastalık aktivasyonu ve tedaviye yanıtı değerlendirmedeki rolü ile ilgili farklı yayınlar vardır. Çelik ve ark.'nın KSÜ tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada TLO değeri tedavi öncesinde hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur (135). Tedavi öncesi KSÜ grubu ile kontrol grubunu karşılaştıran Saraç ve ark.'nın (11) çalışmalarında, TLO değerinin her iki grup arasında anlamlı fark oluşturmadığı tespit edilmiş, Ataseven ve ark.'nın (129) yaptığı çalışmada da benzer bulgular elde edilmiştir. Yaldiz ve Asil'in yapmış oldukları çalışmada, 30 KSÜ hastası ve kontrol grubunda 30 sağlıklı kişinin yer aldığı çalışmada; TLO, NLO, TLO, MPV, CRP değerleri, trombosit sayıları ve bilateral karotid intima media kalınlığı ölçülüp karşılaştırılmıştır. KSÜ grubunda bilateral karotid intima media kalınlığının ve CRP'nin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiş, hemogram parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmada KSÜ hastalarının tedavi alıp almadığı veya hangi tedaviyi aldıkları belirtilmemiştir (130). Çalışmamızda tedavi öncesi antihistamin ve omalizumab gruplarının TLO değeri, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olmakla birlikte bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır

(p=0,07). TLO değerinin patogeneze ve tedaviye yanıtı değerlendirmedeki yeri sınırlı olabilir bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Antihistaminler, ürtiker tedavisinin ilk basamağını oluşturmaktadırlar. Coşansu'nun KSÜ tanılı ve antihistamin kullanan 100 hasta ve 50 kontrol hastası ile yaptığı çalışmada, antihistamin tedavisine 4 hafta içinde yanıt veren hastaların tedavi öncesi NLO ve TLO düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. MPV değerin ise, antihistamin tedavisine yanıt alınan ve alınmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir. Çalışmada, kullanılan antihistamin ajan ve kullanım dozları ise belirtilmemiştir (128). Bizim çalışmamızda ise, antihistamin grubunda tedavinin 4. haftasında bakılan NLO, TLO değerlerinde tedavi öncesine göre düşme ve MPV değerlerinde yükselme tespit edilmiş ancak bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda hastalar antihistaminiğe yanıt verenler ve vermeyenler olarak sınıflandırılmamıştır.

Omalizumab, antihistaminiğe yanıtızsız KSÜ hastalarının tedavisinde kullanılan önemli ve etkili bir ilaçtır. Önder ve ark.'ın omalizumab kullanan 74 KSÜ tanılı hastada yaptığı çalışmada, hastaların başlangıç ve 12.hafta değerlerine bakılmış olup, 12. haftada bakılan nötrofil sayısı, nötrofil / lenfosit oranı ve nötrofil / monosit oranında anlamlı düzeyde bir azalma olduğu rapor edilmiştir. Hastalar IgE değeri normal ve yüksek olanlar olarak ayrılıp karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamıştır (136). Akdoğan ve ark.'nın çalışmalarında omalizumab kullanan 74 KSÜ tanılı hastanın tedavi öncesi, tedavinin üçüncü, tedavinin altıncı ve tedavinin on ikinci aylarında bakılan kan parametreleri retrospektif olarak incelenmiş, bazofillerdeki ilk 3 ayda artış ve 3 ayın ardından düşüş, nötrofillerin sayısında 3.ayda düşüş ve bu düşüklüğün 12 ay boyunca normal aralıkta devam etmesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Omalizumabın T lenfositlerin tip 2 immün yanıtını inhibe edici ve nötrofil aktivasyonunu azaltıcı etkisinin olabileceği öne sürülmüş ancak kan sonuçları ile doku örnekleri arasında karşılaştırma yapılamamış olmasının çalışmanın kısıtlılıklarından olduğu vurgulanmıştır (137). Çildağ ve ark.'nın KSÜ tanılı omalizumab kullanan 41 hastada tedavi öncesi ve tedavinin 12.haftasında bakılan hemogram parametrelerinde, nötrofil sayısında normal referans aralıkları içinde kalan anlamlı düzeyde bir azalma tespit edilirken lenfosit ve trombosit sayılarında anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir. Kontrol grubu olmayan bu çalışmada NLO, TLO ve MPV düzeyleri bakılmamıştır (138). Çalışmamızda omalizumab grubunda tedavi sonrası, tedavi öncesine kıyasla nötrofil ve trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma tespit edilirken lenfosit sayısında ise anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Omalizumab inflamasyonu azaltarak nötrofil ve trombosit sayısını normal referans değerler arasında olacak şekilde düşürebilir.

Çalışmamızda omalizumab grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre NLO değerinde bir azalma olmakla birlikte, bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. TLO değerinde ise omalizumab tedavisi ile anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. NLO değerinin tedavi ile beraber düşmesi tedaviye yanıtı gösterebilir. Tedavi yanıtına göre NLO düşüşü çalışmamızda bakılmamıştır. Acer ve ark.'nın çalışmasında KSÜ tanılı 106 hastanın omalizumab öncesi ve tedavinin 12. haftasındaki kan tetkikleri, kontrol grubu olmadan incelenmiş ve tedaviyle beraber NLO, TLO ve CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasında bakılan, lenfosit sayısında anlamlı bir düşme bulunmazken, normal referans aralıklarda kalacak şekilde lökosit, nötrofil ve trombosit sayısında düşme tespit edilmiştir. KSÜ'de omalizumabın anti IgE etkisinin yanında inflamasyonda yer alan nötrofil, trombosit gibi hücreleri azaltıcı etkisiyle de inflamasyon yolağında inhibitör etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (12). Tamer ve ark.'nın yaptığı çalışmada omalizumab kullanan KSÜ tanılı 60 hastanın NLO, TLO, Monosit/Lenfosit, MPV/Trombosit oranları ve diğer hematolojik parametreleri tedavi öncesi ve 12. haftada retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada tedavi sonrası mutlak bazofil sayısı ve bazofil persantilinde artış, eozinofil ve eozinofil persantilinde artış, NLO, Monosit/Lenfosit ve MPV/Trombosit oranlarında azalma görülürken, TLO değerinde artış görüşmüş fakat bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (139).

Çalışmamızda omalizumab grubunda MPV değeri tedavi sonrasında tedavi öncesine göre artış göstermiş ancak bu artış anlamlı bulunmamıştır. MPV değerinin her iki tedavi grubunda da artması MPV'nin bir gösterge olarak kullanılabilceğini düşündürülebilir ancak çalışmamızda MPV değerinin tedaviye alınan yanıt ile ilişkisi ve tedavi altında uzun sürede nasıl değiştiği bakılmamıştır. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Çelik ve ark.'nın omalizumab kullanan 66 KSÜ tanılı hasta ve 34 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, KSÜ grubunda nötrofil sayısı, trombosit sayısı, NLO değeri ve TLO değeri tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, tedavi sonrasında ise nötrofil ve trombosit değerlerinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca omalizumab kullanan hastalar da tedavi ihtiyacı 6 aydan kısa süreli olan ve 6 aydan uzun süreli olanlar şeklinde ayrıldığında, omalizumab ihtiyacı 6 aydan uzun olan hastalarda eozinofil/bazofil oranı (EBO) değerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. MPV değeri tedavi öncesi ve sonrası kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş ancak tedavi ile görülen MPV değeri artışı tedavi öncesine göre anlamlı bulunmamıştır (135). Ertaş ve ark.'nın retrospektif

olarak omalizumab kullanan 143 KSÜ tanılı ve 132 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, hastalar ayrıca 12. haftadaki ÜAS değerleri başlangıç ÜAS skoru ile eşit veya yüksekse tedaviye yanıtız, daha düşükse tedaviye yanıt verenler olarak sınıflandırılmıştır. KSÜ grubunda kontrol grubuna kıyasla başlangıç MPV değeri anlamlı olarak daha yüksek ve PDW değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. On ikinci haftada NLO değerinde anlamlı düşüş, MPV değeri ve MPV/trombosit oranında anlamlı artış tespit edilmiştir. Ayrıca tedaviye yanıtız grupta MPV değeriindeki artış yüzdesi daha düşük bulunmuş ve PDW değerinin yanıt verenlere kıyasla anlamlı derecede daha düşük tespit edilmiştir (140).



VI. SONUÇ

Kronik ürtiker, hastaların yarısında etiyolojik nedenin tespit edilemediği sistemik inflamatuvar dermatolojik bir hastalıktır. Hastalığın kimlerde ne kadar süreceğine ya da hangi tedavinin kimlerde etkili olabileceğini öngörebilmeyi sağlayan testler bulunmamaktadır. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için subjektif dermatolojik testlerin yanı sıra üzerinde çalışmaların devam ettiği bazı laboratuvar testleri mevcuttur. Çalışmamızda KSÜ tanılı ve dışlanma kriterleri uygulanan 53 antihistamin grubu ve 93 omalizumab grubu hastayı birbirleriyle ve 150 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırdık. Literatürde bu alanda yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ancak üç grubu beraber karşılaştıran benzer çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hastaların hemogram parametreleri retrospektif olarak incelendi ve tedavi grubunun kendi içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırması ve kontrol grubu ile karşılaştırması yapıldı. Çalışmamızda antihistamin ve omalizumab tedavi grubunun tedavi öncesi nötrofil ve NLO değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ancak birbirleriyle aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Trombosit sayıları, omalizumab grubundan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. MPV değeri ise omalizumab grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. TLO değerleri ve lenfosit sayılarında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Antihistamin grubunda tedavi sonrası 4.haftada nötrofil, lenfosit, trombosit sayılarında ve NLO, TLO, MPV değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Omalizumab grubunda ise 3.ayda bakılan kontrollerde nötrofil sayılarında ve trombosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma meydana geldiği saptanmıştır. Her iki tedavi grubunda tedavi sonrası NLO değerlerinde bir azalma ve MPV değerinde ise artış görülmüş ancak bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür.

Omalizumab grubunda, tedavi sonrası nötrofil ve trombosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma saptandı. Omalizumabın anti-IgE etkisinin yanı sıra, antiinflamatuvar etkisi ile normal referans aralıklarda olsa da nötrofil sayısı ve trombosit sayısını azalttığı düşünülmüştür. Nötrofil sayısı ve trombosit sayısı ile NLO değerinin, KSÜ'de sistemik inflamasyonu gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği ve bu değerlerin tedaviye yanıtı değerlendirmek için bir araç olabileceği sonucuna varılmıştır.

VII. ÖZET

Kronik Spontan Ürtikerli Hastalarda İkinci Kuşak Antihistaminler ve Omalizumab Tedavisinin Nötrofil / Lenfosit Oranı, Trombosit / Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacmi Üzerine Etkilerinin Birbirleriyle ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Amaç: Kronik spontan ürtiker 6 haftadan uzun süren, çoğunlukla etiyolojik neden tespit edilemeyen, tekrarlayıcı sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamasyonun parçası olan nötrofil, lenfosit ve trombositlerin KSÜ patogeneğinde rolü net değildir. Yapılan çalışmalarda nötrofil / lenfosit oranı (NLO), trombosit / lenfosit oranı ve MPV'nin KSÜ'de inflamasyon belirteci ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda KSÜ hasta grubunda ve kontrol grubunda NLO, TLO ve MPV değerlerine bakarak, bu değerleri kontrol grubu ve tedavi öncesi hasta gruplarında karşılaştırmayı, antihistamin tedavisi ve omalizumab tedavisi ile bu değerlerde meydana gelen değişimlerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran kronik spontan ürtiker tanılı, 18 yaşından büyük, malignitesi olmayan, enfeksiyöz hastalığı olmayan, immünsüpresif ilaç kullanımı olmayan, antihistamin veya omalizumab tedavisi almış olan 146 hasta dâhil edildi. Antihistamin grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 4.haftasındaki, omalizumab grubunun ise tedavi öncesi ve tedavinin 3.ayındaki hemogram parametreleri retrospektif olarak incelendi. Retrospektif olarak seçilen 150 kişilik kontrol grubu polikliniğimize başvuran, ürtiker tanılı olmayan, araştırmanın dışlanma kriterlerinin uygulandığı, sistemik inflamatuvar, enfeksiyöz ve malignite grubunda yer almayan hastalar dahil edildi ve hemogram parametreleri incelendi.

Bulgular: KSÜ tanılı antihistamin ve omalizumab tedavi grubunun tedavi öncesi nötrofil ve NLO değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuş ancak birbirleriyle aralarında anlamlı fark bulunmamıştır (Nötrofil sayısı antihistamin-kontrol grubu $p=0,018$ ve omalizumab-kontrol grubu $p<0,001$; NLO: antihistamin-kontrol grubu $p=0,017$ ve omalizumab-kontrol grubu $p=0,024$). Trombosit sayısı, omalizumab grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,027$). MPV değeri omalizumab grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Lenfosit sayıları ve TLO değeri açısından, tedavi öncesi hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Antihistamin grubunda tedavinin 4.haftasında, tedavi öncesine

göre hematolojik parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Omalizumab grubunda, tedavinin üçüncü ayındaki tetkiklerinde tedavi öncesine göre nötrofil sayısı ($p=0,004$) ve trombosit sayısında ($p=0,019$) anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır. Her iki grupta tedavi sonrası, tedavi öncesine göre NLO değerinde azalma ve MPV değerinde artış görölmüş ancak bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görölmüştür.

Sonuç: KSÜ hastalarında hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirecek objektif testlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda, KSÜ hastalarında nötrofil sayısı, trombosit sayısı, NLO değerleri kontrol grubuna göre yüksek ve MPV değeri ise düşük bulundu. Bu değerler hastalık aktivitesini gösterebilecek belirteçler olabilir. Tedavi sonrası omalizumab grubunda nötrofil sayısı ve trombosit sayısında anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. Omalizumab, anti-IgE etkisinin yanı sıra sahip olduğu antiinflamatuvar etki ile nötrofil sayısı ve trombosit sayısında normal referans aralığında olacak şekilde azalmaya yol açmış olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik spontan ürtiker, antihistamin, omalizumab, nötrofil, lenfosit, trombosit, NLO, TLO, MPV

VIII. ABSTRACT

Comparison of the Effects of Second Generation Antihistamines and Omalizumab Treatment on Neutrophil / Lymphocyte Ratio, Platelet / Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Each Other and with the Control Group

Objective: Chronic spontaneous urticaria is a recurrent systemic inflammatory disease that lasts for more than 6 weeks and often has no etiological cause. The role of neutrophils, lymphocytes and thrombocytes, which are parts of inflammation, in CSU is not clear. Studies have shown that neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), thrombocyte / lymphocyte ratio (PLR) and MPV can be used in CSU to evaluate inflammation marker and response to treatment. In our study, we aimed to compare the NLR, PLR and MPV values in the control group and pre-treatment patient groups, and to investigate the changes with antihistamine treatment and omalizumab treatment in the CSU patient group and control group.

Materials and Methods: 146 patients who applied to Manisa Celal Bayar University Dermatology and Venereal Diseases outpatient clinic, with a diagnosis of chronic spontaneous urticaria, over 18 years of age, without malignancy, no infectious disease, no immunosuppressive medication, and using antihistamine or omalizumab were included in the study. The complete blood count parameters of the antihistamine group before treatment and at the 4th week and of the omalizumab group before treatment and at the 3rd month were retrospectively analyzed. 150-person control group who were not diagnosed with urticaria, whose research exclusion criteria were applied, was retrospectively selected among patients who has no systemic inflammatory, infectious and malignant disease applied to our outpatient clinic and their complete blood count parameters were examined.

Results: The neutrophil and NLR values of the antihistamine and omalizumab treatment group with CSU diagnosis were found to be significantly higher than the pre-treatment control group, but there was no significant difference between each other (Neutrophil: antihistamine-control group $p=0.018$ and omalizumab-control group $p<0.001$; NLR: antihistamine-control group $p=0.017$ and omalizumab-control group $p=0.024$). Platelet value was found to be significantly higher between omalizumab and control group ($p=0.027$). MPV value was found to be significantly lower between omalizumab and control group ($p<0.001$). No significant difference was found

in PLR and lymphocyte values. No significant change was measured in the antihistamine group at the 4th week after treatment. In the omalizumab group, a significant decrease in neutrophil counts ($p= 0.004$) and platelet count ($p= 0.019$) was measured in the controls at 3rd months. Both groups showed a decrease in NLR and an increase in MPV after treatment, but these changes did not make a significant difference.

Conclusion: Objective tests are needed to evaluate disease activity and response to treatment in CSU patients. Neutrophil count, platelet count, NLR values were higher and MPV values were found to be low compared to the control group, these values can be used to measure disease activity. After the treatment, a significant decrease in neutrophil count and platelet count was detected in the omalizumab group. In addition to its anti-IgE effect, omalizumab can show its anti-inflammatory effect by reducing the neutrophil count and platelet count to be within the normal range.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria, antihistamine, omalizumab, neutrophil, lymphocyte, thrombocyte, NLR, TLR, MPV

IX. KAYNAKLAR

1. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016 The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria- 2016;50:82-98.
2. Kaplan AP. Urticaria and Angioedema (Chapter 38). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (eds.). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th. edition. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012:p.414-430.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI / GA2LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69(7):868-887.
4. Grattan CEH, Saini SS. Urticaria and Angioedema. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). Dermatology. Fourth edition. Elsevier Limited, 2018:p.304-319.
5. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. Clin Lab. 2015;61:269-273.
6. Özer S, Yilmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taskin S, Bütün I, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever. Med Sci Monit. 2015;21:298-303.
7. Polat M, Bugdayci G, Kaya H, Oguzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat. 2017;26:97-100.
8. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2012;23(4):265-273.
9. Mlynec A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? Allergy. 2008;63:777-780.
10. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported

- outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365-72. e1-6.
11. Sarac G, Mantar İ, Sener S, Cenk H, Kapicioglu Y. Assessment of change in neutrophil lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio in patients with acute and chronic urticaria. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2018;25(4): 719-722.
 12. Acer E, Kaya Erdogan H, Yüksel Çanakçı N, Saracoglu ZN. The effect of omalizumab on hematological and inflammatory parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Cutan Ocul Toxicol*. 2019;38(1):5-8.
 13. Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol*. 1988;119:427-436.
 14. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(5):363-368.
 15. Önder M, Taşkapan O. Ürtiker ve Serum Hastalığı. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). *Dermatoloji*. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008: p.255-268.
 16. Lang DM. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/ angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35:10-16.
 17. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):105-116.
 18. Brockow K: Time for more clinical research on non-steroidal antiinflammatory drug-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:5-7.
 19. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drugrelated urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:245-251.
 20. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitorinduced angioedema-a dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(3):260-264.
 21. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2006;30(1):19-23.
 22. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, Henz BM. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):343-348.

23. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food Allergy in Korean Patients with Chronic Urticaria. *Ann Dermatol.* 2016;28(5):562-568.
24. Khan DAJU, Waltham, MA. Available at <http://www.uptodate.com/contents/chronic-urticaria-standardmanagement-and-patient-education>. Chronic urticaria: Standard management and patient education. 2015.
25. Huang S. W. Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatol.* 2009;50(3):85-87.
26. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: a comprehensive review: epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):599- 614.
27. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):10.
28. Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(1):7-12.
29. Wedi B. Raap U. and Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(5):387-396.
30. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A, Castiglioni G, Guida G, Badiu I, Pizzimenti S, Mietta S, Ferrero N, Rolla G. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(5):407-410.
31. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin Therapy Lett.* 2013;18(7):5-9.
32. Topal İO, Duman H, Güngör Ş, Ülkümen PK, Durmuşcan M, Topdi Y. Ürtikerli Hastalarda Tiroid Otoimmunitésinin Araştırılması. *Tıp Araştırmaları Dergisi.* 2014;12(3):103-107.
33. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L, Chen T-T, Chang Y-T. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):103-108.
34. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren C, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol.* 1990;123(4):453-456.
35. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy.* 2018;73(7):1562-1566.

36. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(3):428-436.
37. Powell R, Du Toit G, Siddique N, Leech S, Dixon T, Clark A, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(5):631-650.
38. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol*. 1997;133(8):1003-1008.
39. Soter AN, Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th edition. New York: McGrawHill, 2003, p.1129-1143.
40. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317-330.
41. Jacques P, Lavoie A, Bédard PM, Brunet C, Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;89:1139-1143.
42. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(1 Pt 2):190-203.
43. Nosbaum A, Augey F, Nicolas JF, Bérard F. Physiopathologie de l'urticaire [Pathophysiology of urticaria]. *Ann Dermatol Venerol*. 2014 Nov;141 Suppl 3:S559-564.
44. 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;128:1956-1963.
45. 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;119:441-448.
46. Hide M, Francis DM, Grattan C, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the High-Affinity IgE Receptor as a Cause of Histamine Release in Chronic Urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599-1604.
47. Kaplan A, Greaves MJ. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):777-787.
48. Aktar S, Akdeniz N, Ozkol HU, Calka O, Karadag AS. The relation of autologous serum and plasma skin test results with urticarial activity score, sex

- and age in patients with chronic urticaria. *Postepy Dermatol Allergol*. 2015;32(3):173-178.
49. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcRI autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. *J Clin Invest*. 1998;101:243-251.
 50. Leznoff A, Susman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;30:381-386.
 51. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):88-101.
 52. Black AK. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol*. 1999;17(5):565.
 53. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S3-23.
 54. Odom RB, James WD, Berger TG. Urticaria (Hives). In: *Andrews' Disease of the Skin: Clinical Dermatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, 9th edition, pp. 146-171.
 55. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(2):123-127.
 56. Grattan CE, Humphreys F; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1116-1123.
 57. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414.
 58. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1575-1580.
 59. Stewart GE 2nd. Histopathology of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002 Oct;23(2):195-200.
 60. Marques RZ, Criado RF, Machado CD Filho, Tamanini JM, Mello CV, Speyer C. Correlation between the histopathology of chronic urticaria and its clinical picture. *An Bras Dermatol*. 2016; 91(6):760-763.
 61. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):33-52.

62. Kermani F, Niimi N, Francis DM, O'Donnel B, Black AK, Hafizi S, et al. Characterization of a novel mast cell specific histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria. *J Invest Dermatol.* 1995;105:452.
63. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(10):1194-1199.
64. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):73-88.
65. Kim HJ, Lee MG. Cholinergic urticaria: More than a simple inducible urticaria. *Australas J Dermatol.* 2017 Nov;58(4):e193-e198.
66. Kim E, Maibach H. Changing paradigms in dermatology: science and art of diagnostic patch and contact urticaria testing. *Clin Dermatol.* 2003;21(5):346-352.
67. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol.* 2016 Sep;175(3):473-478.
68. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:85.
69. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias—EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy.* 2009;64(12):1715-1721.
70. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH et al. Urticaria, Angioedema and Anaphylaxis. In: *Dermatology.* Second edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000: pp.431-456.
71. Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig GJB. Solar urticaria: studies on mechanisms of tolerance. *Br J Dermatol.* 1990;122(5):601-6.
72. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):909-920; quiz 21-2.
73. Rothbaum R, McGee JS. Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. *J Asthma Allergy.* 2016;9:209-213.
74. Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Angio-oedème vibratoire [Vibratory angioedema]. *Ann Dermatol Venereol.* 2001 Jun-Jul;128(6-7):750-752.

75. Zuberbier T, Maurer M. Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):141-147.
76. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. Stress, psychiatric comorbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health*. 2010;25(4):477-490.
77. Bilaç C, Arslan Z. Kronik Ürtikerde İkinci Kuşak Antihistaminlerin Yüksek Doz Kullanımı. *Güncel Dermatoloji Dergisi* 2018;3(3):80-91.
78. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72(4):519-533.
79. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Carvin J, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(8):1135-1144.
80. Chia JC, Mydlarski PR. Dermatologic uses of omalizumab. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(4):332-337.
81. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, Bonaccorso S, Chiang D, Umetsu DT, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(1):89-93.
82. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):288-290.
83. Wershil BK, Furuta GT, Lavigne JA, Choudhury AR, Wang ZS, Galli SJ. Dexamethasone and cyclosporin A suppress mast cell-leukocyte cytokine cascades by multiple mechanisms. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;107:323-324.
84. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol*. 2007;150(4):509-518.
85. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy*. 2010;65(11):1478-1482.
86. Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H. Comparison of short- and longterm cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:164-168.

87. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:409-413.
88. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D'Orazio N. Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. *Curr Med Chem.* 2007;14(18):1966-1977.
89. 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(1):24.
90. Sharpe GR, Shuster S. In dermatographic urticaria H2 receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H1 antagonists alone. *Br J Dermatol.* 1993;129:575-579.
91. Utaş S. Kronik Ürtiker Etiyopatogenezi ve Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Int Med.* 2005;1(6):22-27.
92. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy.* 2010 Jan;65(1):78-83.
93. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1984;65(5):449-450.
94. Engin B, Özdemir M, Balevi A, Mevlitoğlu İ. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(3):247-251.
95. Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *J Leukoc Biol.* 2005;78(2):325-337.
96. Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Semin Immunopathol.* 2013;35(4):377-394.
97. Coşkun BN, Öksüz MF, Emurat S, Tufan AN, Oruçoğlu N, Doğan A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio can be a valuable marker in defining disease activity in patients who have started anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(3):101-105.
98. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One.* 2013;8(7):e67688.

99. Morizawa Y, Miyake M, Shimada K, Hori S, Tatsumi Y, Nakai Y, et al. Correlation of Immune Cells and Cytokines in the Tumor Microenvironment with Elevated Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio in Blood: An Analysis of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Invest.* 2018;36(7):395-405.
100. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2017;11:S127-S131.
101. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail.* 2012;34(2):155-159.
102. D'Amico E, Zanghì A, Romano A, Sciandra M, Palumbo GAM, Patti F. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Related to Disease Activity in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Cells.* 2019;8(10):1114.
103. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 2016;43(3):305-310.
104. Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Predictor of Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(7):1169-1174.
105. Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J Dermatol* 2017;44:1112-1121.
106. Miller IM, Ring HC, Prens EP, Rytgaard H, Mogensen UB, Ellervik C, et al. Leukocyte Profile in Peripheral Blood and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Hidradenitis Suppurativa: A Comparative Cross-Sectional Study of 462 Cases. *Dermatology.* 2016;232(4):511-519.
107. Jiang Y, Ma W. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Atopic Dermatitis Patients. *Med Sci Monit.* 2017;23:1340-1346.
108. Akin Belli A, Kara A, Ozbas Gok S. Can Hematologic Parameters be an Indicator of Metabolic Disorders Accompanying Rosacea? *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017;25(2):145-150.

109. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:98.
110. Ahbap E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2016;85(4):199-208.
111. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One*. 2013;8(7):e67688.
112. Koseoglu HI, Altunkas F, Kanbay A, Doruk S, Etikan I, Demir O. Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:179-185.
113. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(7):1204-1212.
114. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets*. 2016;27(7):607-612.
115. Chandrashekar L, Rajappa M, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Toi PCh. Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity. *Platelets* 2014;25:162-165.
116. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Feldman V, Kidon M, Schlesinger M, Sthoeger Z. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. *Am J Med Sci*. 2010;339(6):504-508.
117. Alem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of mean platelet volume levels with severity of chronic urticaria. *J Dermatol Dermatol Surg* 2015;19:9-14.
118. Čavčić AI, Ivković-Jureković I, Trkulja V. Higher mean platelet volume is associated with paediatric chronic spontaneous urticaria and with a more severe disease in the affected children. *Australas J Dermatol*. 2019;60(3):e263-e266.
119. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol*. 2006;59:146-149.

120. Zhou Z, Chen H, Sun M, Ju H. Mean Platelet Volume and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1985026.
121. Endler G, immelsch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C. Mean trombosit volume is an independent risk factor for myokardial infarction but not for coronary arter disease. *Br J Haematol.* 2002;117:399-404.
122. Confino -Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1307-1313.
123. Silveas MR, Coelho KI, Dalben I, Lastória JC, Abbade LP. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. *Sao Paulo Med J.* 2007;125(5):281-285.
124. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 2:21-26.
125. Akça HM, Kara KT. Correlation of urticaria activity score in chronic spontaneous urticaria with serum C-reactive protein level and neutrophil/lymphocyte ratio. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14532.
126. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A, Kıvanç Altunay İ. Serum C-Reactive Protein, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Uric Acid Levels in Chronic Spontaneous Urticaria. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.* 2016;26(3):125-131.
127. Karaman S, Turedi B. Neutrophil-lymphocyte ratio: a possible marker of remission in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergologia et Immunopathologia.* 2020;48(3):290-294.
128. Coşansu N. "Evaluation of new inflammatory parameters in patients with chronic spontaneous urticaria: A new predictor of refractoriness to antihistamine treatment". *Namık Kemal Tıp Dergisi.* 2020;8:404-411.
129. Ataseven A, Durmaz K, Temiz SA, Dursun R. Clinical and laboratory assessment for the inflammation role in chronic spontaneous urticaria: A clinical study. *Dermatol Ther.* 2020 Aug 5:e14125.

130. Yaldiz M, Asil K. Evaluation of carotid intima media thickness and hematologic inflammatory markers in patients with chronic spontaneous urticaria. *Adv Dermatol Allergol*. 2020;XXXVII (2):214-220.
131. Duman MA, Duman H, Topal IO, Selçuk Duru HN. Retrospective Evaluation of Mean Platelet Volume and the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Children with Chronic Urticaria. *J Pediatr Res* 2019;6(3):192-196.
132. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):19-36.
133. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, et al. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. *Am J Med Sci*. 2010;339:504-508.
134. Isiksacan M, Koser M, Cemsitoglu F, et al. Platelet and other hemostatic characteristics in patients with chronic urticaria. *Angiology*. 2015;66:387-391.
135. Çelik E, Dirican E. "Can We Predict the Duration of Treatment Requirement by Complete Blood Count in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Receiving Omalizumab?". *Dicle Tıp Dergisi*. 2020;47:568-577.
136. Önder S, Ozturk M. How does omalizumab affect the immunoinflammatory response in patients with chronic spontaneous urticaria? *Cutan Ocul Toxicol*. 2019 Nov 6:1-5.
137. Akdogan N, Demirel Ogut N, Dogan S, Atakan N. Long-term effects of omalizumab on peripheral blood cells and C-reactive protein levels in patients with chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12966.
138. Çildağ S, Şentürk T. The effect of omalizumab treatment on IgE and other immunoglobulin levels in patients with chronic spontaneous urticaria and its association with treatment response. *Adv Dermatol and Allergol*. 2018;35(5):516-519.
139. Tamer F. Omalizumab does not lead to a distinct alteration in hematological parameters and complete blood count-derived inflammation biomarkers except for basophil count. *Cutan Ocul Toxicol*. 2020;39(3):229-232.
140. Ertaş R, Özyurt K, Karakükçü Ç, Akkuş MR, Özlü E, Avcı A, Atasoy M. Evaluation of platelet parameters and neutrophil/lymphocyte ratio during omalizumab treatment in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Turk J Med Sci*. 2018;48(6):1255-1262.

X. EKLER

EK-1: MCBU Etik Kurul Kararı

Bu araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.07.2020 tarihli ve 85252386-050.04.04 sayılı izni ile yapılmıştır.

