



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİğİ

DİRENÇLİ KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT LENFOSİT
ORANI VE BUNLARIN OMALİZUMAB TEDAVİSİ İLE
DEğİŞİMİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Şensu TUFAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2020



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

DİRENÇLİ KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT LENFOSİT
ORANI VE BUNLARIN OMALİZUMAB TEDAVİSİ İLE
DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şensu TUFAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Selda Pelin KARTAL

ANKARA 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösteren, her konuda yardımcı olan, saygıdeğer hocam, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Dermatoloji Kliniği eğitim ve idari sorumlusu Doç. Dr. Müzeyyen Gönül'e,

Tezimin her evresinde yardımı, desteği ve sonsuz sabrı ile yanımda olan ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tez danışmanım saygıdeğer hocam, Doç. Dr. Selda Pelin Kartal'a,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım, Doç. Dr. Filiz Canpolat, Doç. Dr. Hatice Ataş ve Doç. Dr. Bengü Çevirgen Cemil'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve eğitimime katkıları olan kliniğimizin değerli uzmanları, Dr. Damla Atacan, Dr. Havva Kaya Akış ve Dr. Bilgen Gençler'e,

Çok güzel anılar biriktirdiğim ve her biri ile çalışmaktan çok keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine,

Hayatım boyunca maddi-manevi her türlü desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim biricik halam Fatma Tufan'a,

Bugünlere gelmemde çok büyük emek ve destekleri, tükenmeyen sabırları, sonsuz özverileri, sevgileri ve şefkatleri için annem Şaziye Tufan'a, babam Halis Tufan'a ve biricik ablam Cansu Tufan Aydılek'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şensu Tufan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÜRTİKER.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Patogenez.....	5
2.1.6. Sınıflandırma	9
2.1.7. Histopatoloji.....	12
2.1.8. Tanı	13
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	13
2.1.10. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddeti	14
2.1.11. Tedavi	15
2.2. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT LENFOSİT ORANI....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. ETİK KURUL	22

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	41
KAYNAKLAR	42
EKLER	54
EK-1: TEZ OLGU DEĞERLENDİRME FORMU-1	54
EK-2: TEZ OLGU DEĞERLENDİRME FORMU-2	55
ÖZGEÇMİŞ	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AÜ	: Akut ürtiker
CRP	: C-reaktif protein
FcεRI	: Yüksek afiniteli IgE reseptörü
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
HS	: Hidradenitis süpürativa
IFN-γ	: İnterferon-γ
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
KSÜ	: Kronik spontan ürtiker
KUÜ	: Kronik uyarılabilir ürtiker
KÜ	: Kronik ürtiker
LT	: Lökotrien
LTRA	: Lökotrien reseptör antagonisti
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar
OSDT	: Ototog serum deri testi
PG	: Prostaglandin
SCORAD	: Scoring Atopic Dermatitis
Th	: T yardımcı hücresi
TLO	: Trombosit lenfosit oranı
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-α
ÜAS	: Ürtiker Aktivite Skoru
ÜAS7	: 7 günlük Ürtiker Aktivite Skoru
ÜAS-TÖ	: Tedavi öncesi ÜAS7 değeri
ÜAS-TS	: Tedavi sonrası 12. haftadaki ÜAS7 değeri
ÜV	: Ürtikeryal vaskülit

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması	10
Tablo 2. Ürtiker Aktivite Skoru	15
Tablo 3. Araştırmaya Katılanların Demografik Özellikleri	23
Tablo 4. Tedavi Öncesi ve Sonrası ÜAS Değerlerine Göre Hasta Sayılarının Dağılımları	23
Tablo 5. Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	24
Tablo 6. Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Değerlerinin ve ÜAS'ın Karşılaştırılması	25
Tablo 7. Hastaların Tedavi Öncesi ÜAS Değerleri ile NLO ve TLO Değerlerinin Korelasyonlarının Değerlendirilmesi	26
Tablo 8. Hastaların Tedavi Sonrası ÜAS Değerleri ile NLO ve TLO Değerlerinin Korelasyonlarının Değerlendirilmesi	27
Tablo 9. Hastalık Süreleri ile NLO ve TLO Değerlerinin Korelasyonlarının Değerlendirilmesi	29
Tablo 10. Tedavi öncesi ÜAS'ı Orta Olanların Laboratuvar Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	31
Tablo 11. Tedavi öncesi ÜAS'ı Şiddetli Olanların Laboratuvar Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	32
Tablo 12. Hastaların ÜAS Şiddetlerine Göre Laboratuvar Değerlerinin Tedavi ile Değişim Yüzdelerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 13. Hastaların Tedavi Öncesi ÜAS Şiddetine Göre Trombosit, NLO ve TLO Değerlerinin Karşılaştırılması	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tedavi öncesi ÜAS değeri ile NLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=0,099$, $p=0,323$)	26
Şekil 2. Tedavi öncesi ÜAS değeri ile TLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=0,049$, $p=0,630$)	27
Şekil 3. Tedavi öncesi NLO değeri ile TLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=0,487$, $p<0,001$)	27
Şekil 4. Tedavi sonrası ÜAS ile NLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=0,009$, $p=0,925$)	28
Şekil 5. Tedavi sonrası ÜAS ile TLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=-0,024$, $p=0,814$)	28
Şekil 6. Tedavi sonrası NLO ile TLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=0,391$, $p<0,001$)	29
Şekil 7. Hastalık süresi ile NLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=-0,117$, $p=0,244$)	30
Şekil 8. Hastalık süresi ile TLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=-0,130$, $p=0,197$)	30

Dirençli Kronik Spontan Ürtikerli Hastalarda Nötrofil Lenfosit Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı ve Bunların Omalizumab Tedavisi ile Değişiminin Değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç

Kronik spontan ürtiker (KSÜ) altı haftadan uzun süren, sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO), sistemik enflamasyonla giden pek çok hastalıkta son yıllarda çalışılan enflamatuvar belirteçlerdir. KSÜ'li hastalarda NLO ve TLO değerlerini ve bunların omalizumab tedavisi ile değişimini değerlendiren az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada KSÜ hastalarında ve kontrol grubunda NLO ve TLO değerlerine bakılarak, bu değerlerin KSÜ'deki rolü, hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkisini incelemenin yanı sıra omalizumab tedavisi ile bu değerlerdeki değişimi araştırma amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Dermatoloji ürtiker polikliniğimizde takipli tüm KSÜ hastalarının dosyaları retrospektif incelenerek, omalizumabı ilk kez kliniğimizde alan, başka enflamatuvar hastalığı olmayan 101 hasta çalışmaya dahil edildi. 28 günde bir 300 mg omalizumab alan hastaların, tedavi öncesi ve tedavinin 12.haftasında bakılan lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları, NLO, TLO değerleri ve ürtiker aktivite skorundaki (ÜAS) değişim değerlendirildi.

Dermatoloji polikliniğine başka nedenlerle başvuran ve kan tetkikleri bulunan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Geçmişte daha önce ürtiker atağı geçirmemiş, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan 94 kişi kontrol grubu olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya 101 KSÜ hastası ve 94 kontrol dahil edildi. Hasta grubu 70 kadın ve 31 erkek, kontrol grubu ise 64 kadın, 30 erkekten oluşmaktaydı. Hastaların tedavi öncesi lökosit, nötrofil, trombosit sayıları, NLO ve TLO değerleri kontrole göre

anlamli düzeyde yüksek saptandı (sirasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,035$, $p<0,001$, $p=0,019$). NLO ve TLO değerleri ile hastalık süresi ve Şiddeti arasında anlamli bir iliŐki saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi ile NLO, TLO değerlerinde, lökosit, nötrofil, trombosit sayılarında ve AS'ta istatistiksel olarak anlamli bir düşme tespit edildi ($p<0,001$).

Sonuç

KS hastalarında NLO ve TLO değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve tedavi ile bu değerlerde düşme saptandı. Bu nedenle NLO ve TLO değerlerinin KS'de enflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği dŐnlmektedir. Omalizumab anti-IgE etkisinin yanı sıra NLO ve TLO değerlerini azaltarak antiinflamatuar etki de gösterebilir.

Kısa zet

KS hastalarında NLO ve TLO değerleri ve bunların omalizumab tedavisi ile değişimi araŐtırıldı. NLO ve TLO değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve tedavi ile kliniği düzelen hastalarda bu değerlerde de düşme saptandı.

Anahtar kelimeler: kronik spontan ürtiker, lenfosit, nötrofil, omalizumab, trombosit

Evaluation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Resistant Chronic Spontaneous Urticaria Patients and Changes in These Ratios After Omalizumab Treatment

ABSTRACT

Aim

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a systemic inflammatory disease that lasts more than six weeks. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are both inflammatory indicators that have been studied in various systemic inflammatory diseases in recent years. There are few studies which evaluated NLR and PLR levels in CSU patients and changes in these levels after omalizumab treatment.

In this study, it is aimed to investigate NLR and PLR levels in patients with CSU compared with controls and the relationship between these levels and disease duration and severity as well as changes in these levels after omalizumab treatment.

Materials and Methods

All CSU patients monitored in our dermatology urticaria outpatient clinic were investigated retrospectively, 101 patients with no other inflammatory diseases who received omalizumab treatment in our clinic for the first time were included in the study. Baseline and at week 12 of the treatment, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, thrombocyte, NLR and PLR levels, and urticaria activity scores (UAS) of patients who received 300 mg omalizumab every 28 days were investigated.

All patients applied to the dermatology outpatient clinic for other reasons were investigated retrospectively. 94 patients who didn't have any urticaria attack and systemic disease and using no medication which may affect study outcome were included in the study as the control group.

Results

101 CSU patients and 94 controls were included in the study. The patient group consisted of 70 females and 31 males, and the control group consisted of 64 females and 30 males. Pre-treatment leukocyte, neutrophil, thrombocyte, NLR and

PLR levels of patients were significantly higher compared to controls ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,035$, $p < 0,001$, $p = 0,019$; respectively). No significant relationship between NLR and PLR levels and disease duration and severity were found ($p > 0,05$). A statistically significant decrease in leukocyte, neutrophil, thrombocyte, NLR and PLR levels, and UAS were found after the treatment ($p < 0,001$).

Conclusion

NLR and PLR levels were found to be higher in CSU patients compared to controls and these levels decreased after the treatment. Therefore, it might be concluded that NLR and PLR levels to be used as inflammation indicators in CSU. As NLR and PLR levels decreased after the treatment, omalizumab might also have an anti-inflammatory effect as well as anti-IgE activity.

Short Summary

NLR and PLR levels of CSU patients and changes in these levels after omalizumab treatment were investigated. NLR and PLR levels were found to be higher compared to controls and these levels decreased in patients who recovered with omalizumab treatment.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria, lymphocyte, neutrophil, omalizumab, thrombocyte

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker eritemli, ödemli, kaşıntılı değişik büyüklüklerde papül ve plaklarla seyreden, yüzeysel dermisi etkileyen bir hastalıktır (1). Lezyonlar altı haftadan kısa sürerse akut ürtiker (AÜ), altı haftadan uzun sürerse kronik ürtiker (KÜ) adını alır (2). KÜ sıklığı %2-3 civarındadır (3). KÜ etiolojisinde ilaçlar, enfeksiyonlar, gıdalar, maligniteler, stres, alerjenler, dahili ve dermatolojik hastalıkların yanı sıra soğuk, sıcak, egzersiz, basınç, güneş gibi çevresel faktörler yer alır. Bu faktörlerin yanı sıra hastaların %50'sinde sorumlu ajan bulunmamaktadır (4,5).

Ürtiker patogenezindeki temel hücre mast hücresi; temel sitokin histamindir (3). Mast hücresi aktive olup degranüle olunca çeşitli enflamatuvar kemokin ve sitokinler salgılar (6). Salınan kemokin ve sitokinler diğer enflamatuvar hücrelerin gelmesine, eritem ve ödemin gelişmesine neden olur (3,7). Patogeneizde rol oynayan diğer hücreler ise bazofiller, lenfositler, eozinofiller ve nötrofillerdir (3,8).

KÜ tedavi kılavuzlarında antihistaminikler, siklosporin ve lökotrien reseptör antagonistlerinin (LTRA) yanı sıra biyolojik ajan olarak omalizumab yerini almıştır (2). Omalizumab, immunglobulin E (Ig E)'nin Fc kısmına bağlanan IgG1 yapısında humanize monoklonal antikordur (9). Dolaşımdaki serbest IgE'ye bağlanan bu antikor, IgE'nin efektör hücreye bağlanmasını önleyerek mediyatör salınımı engeller (10). Ayrıca eozinofil apoptozunu indükleyerek ve interlökin-2 (IL-2)'yi azaltarak anti-enflamatuvar etkiler gösterir (11).

Sistemik enflamasyonda nötrofillerin, trombositlerin ve lenfositlerin rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12,13). Nötrofil lenfosit oranı (NLO), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile; trombosit lenfosit oranı (TLO), trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen, son yıllarda üzerinde çalışılan enflamatuvar belirteçlerdir (14,15). NLO düzeyi kardiyovasküler hastalıklar, malignensiler, diabetes mellitus, hipertansiyon ve otoenflamatuvar hastalıklarda yüksek bulunmuştur (16-19). Yapılan çalışmalarda TLO değeri miyokard enfarktüsü, renal hastalıklar ve malignitelerde yüksek tespit edilmiştir (20-22). Kronik spontan ürtikerlilerde (KSÜ) yapılan az sayıdaki çalışmada NLO değeri

kontrol grubuna göre bazılarında istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunurken, bazılarında ise farklı bulunmamıştır (23-25). KSÜ'li hastaların TLO değerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı az sayıdaki çalışmada istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (24,25). Omalizumab alan KSÜ hastalarında tedavi ile NLO ve TLO değişimini değerlendiren az sayıdaki çalışmalarda değişken sonuçlar mevcuttur (25-27).

Çalışmamızda KSÜ hastalarının NLO ve TLO değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırarak, bu değerlerin KSÜ'deki rolü, hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkisini incelemenin yanı sıra omalizumab tedavisi ile bu değerlerdeki değişimi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRTİKER

2.1.1 Tanım

Ürtiker eritemli, kabarık, kaşıntılı değişik büyüklüklerde papül ve plaklarla seyreden, yüzeysel dermisi etkileyen bir hastalıktır (1). Lezyonlar altı haftadan kısa sürerse AÜ, altı haftadan uzun sürerse KÜ adını alır (2). Anjiyoödem ise, kaşıntıdan ziyade ağrının ön planda olduğu; derin dermis, subkutan doku ve submukozal dokularda gelişen daha soluk renkli, yoğun ödem ile karakterizedir (3,28). Ürtiker ve anjiyoödem birlikte görülebileceği gibi ayrı ayrı da meydana gelebilir (1).

2.1.2 Tarihçe

Hastalığa, ısırğan otu temasından sonra oluşan lezyonlara benzediği için Latince ısırğan otu anlamına gelen *Urtica Dioica* ismi verilmiştir. John Peter Frank ürtiker terimini ilk kez 1771 yılında kullanarak hastalığa bugünkü adını vermiştir (29).

2.1.3. Epidemiyoloji

Ürtiker ırk ve coğrafya ayırt etmeden her toplumda ve her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Sıklığı alt tiplerine göre değişebilmekle birlikte yaşam boyu ürtiker prevalansı %8-22 iken; KÜ sıklığı ise %2 ile 3 civarındadır (3). KÜ en sık 4.dekatta ve kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla görülmektedir (2,3). Olguların %29–65’inde sadece ürtiker, %1–13’ünde sadece anjiyoödem, %33–67’sinde ürtiker ile anjiyoödem bir arada görülmektedir (30). Yapılan bir çalışmada KÜ olan hastaların %80’inin bir yıl sonra remisyona girdiği, %11’inin ise beş yıl sonra hastalığının halen devam ettiği bildirilmiştir (31).

2.1.4. Etiyoloji

Etiyolojide birçok faktör sorumlu tutulmaktadır ve bunlardan bazıları hastalığın ortaya çıkmasına, bazıları da alevlenmesine neden olmaktadır (2). KSÜ de saptanabilen faktörler arasında ilaçlar, gıda ve katkı maddeleri, bakteriyel/viral/fungal/parazitik enfeksiyonlar, maligniteler, stres, alerjenler, dahili ve dermatolojik hastalıklar yer almasına rağmen hastaların %50'sinde sorumlu faktör bulunamamaktadır. Kronik uyarılabilir ürtiker etyolojisinde soğuk, sıcak, vibrasyon, egzersiz, basınç, güneş, su, sürtünme gibi çevresel faktörler yer alır (4,5).

2.1.4.1. İlaçlar

Aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, radyokontrast maddeler, opioidler, penisilin, sefalosporin, sülfonamidler, barbitüratlar suçlanan ilaçlardır (5). Akut ürtikerde ilaçlar ya immünolojik (IgE aracılı) ya da non-immünolojik (IgE aracılı olmayan) mekanizma ile hastalığın ortaya çıkmasına neden olurken, KÜ'de ise non-immünolojik mekanizma ile hastalığın alevlenmesinde rol oynamaktadır (2). İlaçların KÜ etiyolojisindeki rolü %4,5-9 arasında değişmektedir (32,33). Aspirin ve NSAİ ilaçlar araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenazı inhibe ederek lökotrien artışı ve mast hücre degranülasyonu yolu ile ürtikere neden olur (34). ACE inhibitörleri ürtikerden bağımsız olarak artmış bradikininle anjiyödeme neden olabilir (2). Bu nedenle ACE inhibitörleri ile oluşan ürtikere anjiyödem eşlik edebilir (2,35).

2.1.4.2. Gıdalar

En sık suçlananlar; süt, soya, fıstık, fındık yumurta, balık, kabuklu deniz ürünleri, mantar ve şaraptır (2,5). Çocuklarda ve erişkinlerde gıda ile ilişkili KSÜ olgularının non-immünolojik mekanizma ile oluştuğu kabul edilmektedir. Bu durumda ürtiker oluşması için sorumlu gıdayla önceden duyarlanma şart değildir (2,36,37). Bazı besinler sadece temasla da ürtiker geliştirebilir; bu durumda ürtiker olması için o gıda ile önceden duyarlanma şartı vardır (5).

2.1.4.3. Enfeksiyonlar

AÜ ile başvuran pediatrik vakaların yarısından enfeksiyonlar sorumludur. İlk sırayı viral enfeksiyonlar alırken, A grubu beta hemolitik streptokoklar ve mikoplazma suçlanan bakteriyel ajanlardır (38). KÜ vakalarında enfeksiyonlar (ürogenital, dental enfeksiyonlar, onikomikoz, tinea pedis, parazitik enfestasyonlar ve mukokutanöz kandidiyazis) genelde hastalığı alevlendirici olarak rol oynamaktadır (39). Yapılan araştırmalarda Helikobakter pilorinin KÜ gelişiminde risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (40-42).

2.1.4.4. Sistemik hastalıklar

Otoimmün tiroidit, reflü özefajit, gastrit, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi hastalıklar ürtiker nedeni olarak saptanabilen non-enfeksiyöz enflamatuvar hastalıklardır (43,44).

2.1.4.5. Maligniteler

Kolon, akciğer, tiroid, prostat, over, meme ve hematolojik malignitelerle birlikteliği bildirilmiş çok sayıda ürtiker vakası bulunmaktadır (45).

2.1.4.6. Diğerleri

Çimen, polen, ev tozu akarı, sigara, hayvan tüyü, dental-ortopedik implant, amalgam diş dolgusu, lateks ve stres ürtikeri tetikleyebilen diğer faktörlerdir (5,46,47).

2.1.5. Patogenez

Ürtiker patogenezindeki temel hücre mast hücresi; temel sitokin histamindir (3). Mast hücresinin degranülasyonu sonucu salınan mediatörlerle Lewis'in klasik üçlü yanıtı oluşur; vazodilatasyona sekonder gelişen eritem, akson refleksi sonucu eritemin genişlemesi ve kapiller geçirgenlik artışı sonucu ödemdir (3,7). Patogenezde rol oynayan diğer hücreler; bazofiller, lenfositler, eozinofiller ve nötrofillerdir (3,8).

2.1.5.1. Patogenezde Görevli Hücreler

Mast hücreleri

Hücre yüzeyinde yüksek afiniteli immünglobulin E (IgE) reseptörü (Fc-epsilon-R1=FcεRI) bulunur. FcεRI, bir α, bir β ve iki γ zincirinden oluşur. IgE'nin Fc bölgesi FcεRI'nin α zincirine bağlanırken, Fab bölgesine antijen bağlanır. Mast hücreleri ayrıca kök hücre faktör reseptörü, kompleman reseptörleri (C3a ve C5a) ve nöropeptit reseptörlerini (substans P) eksprese ederler. Bu reseptörlerin uyarımı ile mast hücreleri degranüle olur (3,48). İçerisinden primer (hazır mediyatör) ve sekonder (uyarılnca üretilen mediyatör) olarak ayrılan mediyatörler salınır. Primer mediyatörler; histamin, nötral proteazlar (triptaz, kimaz, karboksipeptidaz A), heparin, asit hidrolazlar, oksidatif enzimler, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktörlerdir. Sekonder olanlar ise prostaglandin (PG) D2, lökotrien (LT) C4, LTD4, LTE4, LTB4, platelet aktive edici faktör, tromboksan A2, bradikinin ve adenoindir (6). Bunların yanı sıra çeşitli sitokinleri ((TNF-α (tümör nekrozis faktör- α), IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13)) ve GM-CSF (Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör) gibi faktörleri salarak enflamasyona neden olur (3).

Bazofiller

Bazofiller yüzeyinde FcεRI, sitoplazmasında sekretuar granüller içerir. Aktive olduklarında histamin başta olmak üzere çeşitli enflamatuvar mediyatör, sitokin ve kemokin salgırlar (2,3,7). Antijenik uyarı geldiğinde salınan histamin ilk 1 saatte mast hücresi kaynaklı iken, yaklaşık 12 saat sonra bazofil kaynaklı olur ve bu durum ürtiker lezyonlarının devamlılığına neden olur (3,7).

Nötrofil, Eozinofil, Lenfosit

Nötrofiller lezyondan alınan biyopsilerde görülürken kandaki seviyeleri normaldir (3). Kaplan ve ark.'nın (49) yaptığı bir çalışmada erken evre ürtikeryal lezyonlarda nötrofillerin hakim hücre olduğu tespit edilirken; yapılan başka çalışmalarda omalizumab tedavisi ile serumdaki nötrofil miktarının normal değerler içerisinde kalacak biçimde azaldığı tespit edilmiştir (25,26,50). Nötrofillerin patogenezdaki rolü tam aydınlatılamamakla birlikte mast hücre degranülasyonu ile

salınan mediyatörlerin etkisi ile olay yerine gelip enflamasyona katkı yaptığı düşünülmektedir (8).

Eozinofiller de deri biyopsilerinde görülür ve kandaki seviyesi normaldir. LTC₄, LTD₄, LTE₄ ve major bazik protein üretirler (3). Major bazik protein ile bazofil ve mast hücrelerini uyararak ürtiker lezyonlarının devamlılığına katkıda bulunurlar (8).

Lenfositler (CD4+ T lenfositler) biyopside görülen bir diğer hücredir (3,8). KSÜ' lü hastalarda non-spesifik uyarılara karşı aşırı sitokin üreten CD4(+) lenfositler tespit edilmiştir (8). KSÜ de baskın olan T yardımcı hücre (Th) alt tipini ortaya koymak için serumda interferon- γ (IFN- γ) (Th1 belirteci olarak) ve IL-4, IL-5 (Th2 belirteci olarak) sitokinleri incelenmiş ve KSÜ hastalarda IL-4 yüksek saptanırken, IL-5 ve IFN- γ normal saptanmıştır (8). Başka bir çalışmada biyopsilerde IL-4, IL-5 ve IFN- γ 'ya bakılmış ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş fakat baskın olan T hücre alt tipi tespit edilememiştir (51). Yapılan bir çalışmada (52) serum IL-17, IL-31 ve IL-33 düzeyleri KSÜ'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanırken; başka bir çalışmada ise IL-17A seviyeleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (53). Başka bir çalışmada ise KSÜ'lilerde hem Th1 sitokinlerini hem de Th2 sitokinlerini düşük saptayıp etyopatogenezde sitokin dengesizliğine neden olan bir bozukluğun rol oynayabileceği vurgulanmıştır (54). Tüm bu çalışmalardaki sitokin ve/veya kemokinlerin çelişkili sonuçları etyopatogenezde lenfositlerin rol oynadığını fakat Th1, Th2, Th17 den herhangi birinin baskın olmadığını düşündürmektedir.

Trombositler sadece hemostazda görevli olmayıp; çok sayıda sitokin, kemokin ve büyüme faktörü salınımına neden olarak enflamatuvar hücrelerin lezyon alanına gelmesini sağlarlar. Ayrıca trombositler histamin salarlar, yüzeylelerinde değişken seviyelerde hem yüksek afiniteli hem de düşük afiniteli IgE reseptörü bulundurlar (55). KÜ de trombositlerin rolünün araştırıldığı bir çalışmada 45 KÜ hasta 45 sağlıklı kişiyle karşılaştırılmış, trombosit sayısı KÜ'li grupta daha düşük saptanmıştır. Yine aynı çalışmada trombosit aktivasyon göstergesi olarak trombosit agregasyonu ve solubl P-selektin düzeylerine bakılmış, her iki belirteç de hasta

grubunda daha yüksek saptanmış ve KÜ patogeneğinde trombositlerin rolünün olabileceği belirtilmiştir (56).

2.1.5.2. Ürtiker Oluşum Mekanizmaları

Ürtiker oluşumunda immünolojik, non-immünolojik ve idiyopatik olmak üzere çeşitli mekanizmalar vardır (3).

A. İmmünolojik Mekanizmalar

-Otoimmün: FcεRI, α alt birimine karşı IgG molekülleri (anti-FcεRI) ve IgE'nin Fc bölgesine (anti-IgE) karşı IgG molekülleri bazofil ve mast hücrelerinin degranülasyona sebep olarak ürtiker gelişimine neden olan iki otoantikordur. KSÜ hastalarının %35-40'ında anti-FcεRI; %5-10'unda ise anti-IgE antikorları tespit edilmiştir (49,57,58). Anti-FcεRI antikorları mast hücrelerini hem direkt uyarır hem de kompleman aktivasyonuna yol açarak dolaylı yoldan uyarır (49,59). Mast hücrelerinin bu şekilde sürekli uyarımı tedavilere daha dirençli ve kronikleşme ihtimalinin daha yüksek olduğu hastalığa neden olabileceği düşünülmektedir (60). Otolog serum deri testi (OSDT), FcεRI alfa ve IgE' ye karşı otoantikorların varlığını saptamada kullanılan bir testtir. Aktif hastalık döneminde hastadan alınan 0,05 ml serum ile %0.09 serum fizyolojik ön kol volar yüze intradermal olarak ayrı ayrı enjekte edilir. 30 dakika sonra değerlendirilir ve serum ile oluşan plak çapı, serum fizyolojik ile oluşandan 1,5 mm büyük ise test pozitif kabul edilir (61). Sensitivitesi yaklaşık %70, spesifitesi ise %80'lindedir (61,62). Yapılan bir çalışmada KÜ hastalarının yanısıra non-alerjik astım/rinitlilerde ve sağlıklı bireylerde pozitif bulunması nedeniyle birçok faktörden etkilenen bir test olduğu belirtilmiştir (63).

-IgE bağımlı: Alerjenlerin mast hücresi ve bazofildeki spesifik IgE'nin Fab kısmına bağlanması ile bu hücreler degranüle olur ve klasik ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşur (3).

-İmmünkompleks: Antijen ve antikor birleşmesi ile oluşan immünkompleksler komplemanı klasik yoldan aktive eder ve C5a oluşur (64,65). Oluşan C5a, bazofil ve mast hücrelerinden mediyatör salınımına neden olur ve ayrıca eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücreler için kemotaktiktir (65,66).

-Kompleman ve kinin bağımlı: C1 esteraz inhibitör eksikliği genellikle herediter (otozomal dominant) nadiren edinseldir. Bu proteinin eksikliği, plazmin ve trombin vasıtasıyla komplemanın C1 komponentinin aktivasyonuna ve tüketime bağlı C4 seviyesinde düşmeye neden olur. Ayrıca kininojen üzerinden bradikinin üretimini arttırarak anjiyoödem oluşumunu tetikler (3).

B. Non-immünolojik Mekanizmalar

-Direkt mast hücre degranülasyonuna neden olan ajanlar: Opiyat, dekstran, polimiksin, radyokontrast maddeler ve çilek, ıstakoz gibi bazı besinler doğrudan mast hücrelerini aktive edebilirler (48).

-Vazoaktif uyaranlar: Isırgan otu teması sonucu ortaya çıkan ürtiker bu mekanizmaya örnek gösterilebilir (3).

-ACE inhibitörleri: Artmış bradikininle anjiyoödem neden olabilir (2). Bu nedenle ACE inhibitörleri ile oluşan ürtikere anjiyoödem eşlik edebilir (2,35).

-Aspirin, diğer NSAİ ilaçlar ve diyetteki psödoalerjenler (azo boyaları, gıda koruyucuları): Araşidonik asit metabolizmasında lökotrien sentezini arttırarak ürtikere neden olabilirler (3).

C. İdiyopatik

Ürtikerli hastaların bir kısmında oluşum mekanizmaları öngörülebilirken, çoğunda bu mekanizmalar anlaşılammaktadır (48).

2.1.6. Sınıflandırma

Etyoloji, patogeneze göre değişik sınıflamaları yapılan ürtikelerde en sık kullanılan ve en pratik olan sınıflama kliniğe ve süreye dayanmaktadır (67).

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması

Akut Ürtiker	Kronik Ürtiker	
<6 hafta	> 6 hafta	
	Kronik spontan ürtiker	Kronik uyarılabilir ürtiker
		Semptomatik dermografizm
		Soğuk ürtikeri
		Geç basınç ürtikeri
		Solar ürtiker
		Sıcak ürtikeri
		Titreşim anjiyoödem
		Kolinerjik ürtiker
		Akuajenik ürtiker
		Temas ürtikeri

2.1.6.1. Akut Ürtiker: Altı haftadan kısa süren ürtikere akut ürtiker denir. Eritemli, ödemli, kaşıntılı değişik boyutlarda plaklar iz bırakmadan genellikle 1-24 saat içinde spontan geriler. Hayat boyu AÜ prevalansı %15-20 civarındadır (2).

2.1.6.2. Kronik Ürtiker: Altı hafta veya daha uzun süren klinik tabloya kronik ürtiker denir ve sıklığı %2-3 civarındadır (2,3). Altı haftadan uzun süren, ancak haftada ikiden daha az atak gelişen durumlara epizodik KÜ adı verilir (68). KÜ, 'kronik spontan ürtiker' ve 'kronik uyarılabilir ürtiker' olarak ikiye ayrılır. Kronik uyarılabilir ürtikerin alt grupları tablo-1 de gösterilmiştir (2).

A. Kronik Spontan Ürtiker: Altı hafta veya daha uzun süren, etiolojide herhangi bir uyarıcı olmayan ürtiker grubudur (30). KÜ'li hastaların %70-90'ını oluşturur. Kadınlarda 2 kat daha sık görülür (69). Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada hayat boyu görülme sıklığı %1,8 olarak belirtilmiştir (64). Hastalık erişkinlerde ortalama 1-5 yıl sürer. Hastaların %50'sinde ilk bir yılda gerileme görülürken, %20'sinde beş yıldan daha uzun sürdüğü görülmektedir (70).

B. Kronik Uyarılabilir Ürtiker (KUÜ): Spesifik bir tetikleyici ile oluşan ve en sık genç erişkinlerde görülen kronik ürtikerdir (71,72). Fiziksel (semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, geç basınç ürtikeri, solar ürtiker, titreşim anjiyoödem) ve fiziksel olmayanlar (kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker, temas ürtikeri) olarak ikiye ayrılır (71,73). Provokasyon testleri tanıda yardımcıdır (2). KÜ'li hastaların %35'inde; toplumun %2-5'inde görülmektedir (74).

Fiziksel Ürtiker

-Semptomatik dermografizm: En sık görülen fiziksel ürtiker tipidir (75). Üst sırt veya ön kol volar yüzü künt ve düzgün bir cisimle çizilir. 10 dakika sonra ürtika ve kaşıntı gelişimi pozitif kabul edilir (2). İnsanların yaklaşık %5'inde abartılı fizyolojik yanıt olarak ortaya çıkabilir. Mukozalarda görülmez (3).

-Soğuk ürtikeri: Soğuğa maruz kaldıktan sonra yeniden ısınmanın ilk dakikalarında ürtikeryal lezyonlar oluşur. Genelde yağmurlu ve rüzgarlı havalarda soğuk bir objeye temas veya soğuk bir içecekten sonra lezyonlar gelişebilir (3). Viral enfeksiyonlar, kriyoglobülinemi ve kriyofibrinojenemiye sekonder olarak da ortaya çıkabilir (3,6). Ön kol volar yüzüne bir torba içinde buz kalıbı 5 dakika uygulanır ve 10 dakika sonra ürtikeryal lezyonların görülmesi pozitif kabul edilir (2).

-Sıcak ürtikeri: Sıcakla temastan sonra dakikalar içinde oluşan fiziksel ürtiker formlarının en nadirlerinden biridir. Bulantı, baş ağrısı gibi sistemik semptom eşlik edebilir (3). Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle 44 °C sıcaklığında termofor uygulanır ve 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif kabul edilir (2).

-Geç basınç ürtikeri: Derinin basınca maruz kaldığı yerlerde (kemer ve çorapların lastik yerleri, malzeme taşımakla avuç içleri), basınçtan 30 dakika-12 saatlik gecikmeden sonra derin eritematöz şişlikler oluşmakta ve 24 saatten uzun süre devam etmektedir (76). Yaşam kalitesini en fazla bozan ürtiker tipidir (3). Omuz, uyluk veya ön kol volar yüzüne 7 kg ağırlık, 3 cm genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika asılır ve 6 saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif kabul edilir (2).

-Solar ürtiker: Güneş veya yapay ışığa maruz kaldıktan dakikalar sonra ürtikeryal lezyonlar gelişir (77). Kalçaya 6 J/cm² ultraviyole A, 60 mJ/cm²

ultraviyole B ve görünür ışık uygulanır. 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir (2).

-Titreşim anjiyoödem: Vibratuvar uyarı (koşu, motosiklet, çim biçme makinası) sonucu dakikalar içinde gelişen, yarım saate gerileyen, şişme ve eritem şeklinde olan, çok nadir görülen bir formdur (3). Genellikle ürtiker eşlik etmez (75). Ön kol volar yüzüne titreşim aleti (1000 rpm) 10 dakika süreyle uygulanır. 10 dakika sonra anjiyoödem gelişimi pozitif kabul edilir (2).

Fiziksel Olmayan Ürtiker

-Kolinerjik ürtiker: Vücut ısısında aktif (egzersiz nedeniyle) veya pasif (sıcak banyo) artış ile tetiklenen daha çok genç erişkinlerde görülen ürtikeri ifade eder. Emosyonel stres, alkol, acı ve baharatlı gıdalar da tabloyu tetikleyebilir. 2-3 mm çapında, etrafında eritem alanı bulunan monomorfik papüller şeklinde genellikle vücudun üst yarımında görülür. Nadiren anjiyoödem ve/veya anafilaksiye ilerleyebilir (3). 30 dakika eforlu egzersiz veya 42 °C sıcak banyo provokasyonu yapılır. Testten 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif kabul edilir (2).

-Akuajenik ürtiker: Herhangi bir ısıdaki su temasından dakikalar içinde kaşıntılı 1-3 mm papüller oluşur ve 1 saatten daha kısa sürede kaybolurlar (3). Vücut ısısında ıslak giysi giydirilip 20 dakika beklenir. 30 dakika içinde ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir (2).

-Temas ürtikeri: Deri veya mukozaya temas eden maddelere bağlı olarak gelişen immünolojik veya non-immünolojik olabilen ürtikerdir. Latekse, gıdalara, hayvanlara temas immünolojik mekanizma ile ürtiker geliştirirken; ilaç, kozmetik ürünleri non-immünolojik mekanizma ile ürtiker meydana getirebilir (3,78).

2.1.7. Histopatoloji

Tipik ürtiker plağının histopatolojisinde genel olarak yüzeysel dermiste ödem, postkapiller venüllerde ve lenfatiklerde dilatasyon varken; anjiyoödemde ise bu değişiklikler alt dermis ve subkutan dokudadır. Ürtikeryal lezyonlarda yüzeysel dermiste eozinofil ve/veya nötrofil, makrofaj ve T lenfositlerden oluşan hafif perivasküler miks hücre infiltrasyonu görülür. Geç basınç ürtikerinde infiltrasyon

istisnai olarak orta ve alt dermistedir. Damar duvarında fibrinoid nekroz ve lökositoklazi varlığında ürtikeryal vaskülit düşünülmelidir (1).

2.1.8. Tanı

Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ürtiker ve anjiyoödem tanısında en önemli basamağı oluşturmaktadır. Anamnezde hastalığın başlangıcı, lezyonların kalış süresi, atak sıklığı, lezyonlara ateş, eklem ağrısı veya diğer sistemik bulguların eşlik edip etmediği, ek hastalıklar, ilaç kullanım hikayesi, lezyonların sıcak, soğuk, deriye lokalize basınç, friksiyon ve güneş ışığı gibi başlatıcı veya arttırıcı fiziksel uyaranlar ile oluşup oluşmadığı, anjiyoödem eşlik edip etmediği, gıda alımı ile zamanlaması, hobileri, seyahat öyküsü, mesleği, gece-gündüz, hafta sonu, menstrüel siklus ile atakların ilişkisi, enfeksiyon öyküsü, stresle tetiklenme, aile ve atopi öyküsü, daha önceki tedaviler, tedavilere alınan yanıtlar ve görülen yan etkiler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (3,67).

European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), the Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO) 2018 rehberinde akut ürtikerli hastalarda rutin laboratuvar tetkikleri önerilmezken; KSÜ'lü hastalarda ilk basamakta hemogram, biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı ve/veya C-reaktif protein (CRP) tetkiklerinin yapılması önerilmektedir. Uzun süreli ve dirençli KÜ'lilerde ayrıntılı anamnez ve fizik muayene bulgularına göre uygun hastada ileri tetkik yapılması önerilmektedir. Bu ileri tetkikler Helikobakter pilori benzeri kronik enfeksiyon odaklarının araştırılması, fonksiyonel otoantikolar açısından OSDT, uyarılabilir ürtiker formları için provokasyon testlerinin yapılması, tiroid hormonları ve otoantikolarlarının değerlendirilmesi, üç haftalık psödoallerjenden fakir diyet uygulanması, triptaz değeri ve lezyonel deri biyopsisidir. KUÜ hastalarında provokasyon eşik değeri ölçümü de önerilmektedir (67).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ürtikeryal vaskülit (ÜV) ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalıktır. Ürtikeryal lezyonlar 24 saatten daha uzun sürüyorsa, semptom olarak kaşıntının

yanında yanma ve batma oluyorsa, basmakla lezyon solmuyorsa, iyileşen yerlerde hiperpigmentasyon bırakıyorsa ÜV düşünülmelidir. ÜV'de; ateş, artrit, artralji, sedimentasyon hızında artış, hipokomplementemi eşlik edebilir ve biyopsi lökositoklastik vaskülit ile uyumludur (79,80).

Ayrııcı tanıda düşünülmesi gereken diğer dermatolojik hastalıklar; mastositoz, prebüllöz evre büllöz pemfigoid, böcek ısırığı, Wells sendromu, hipereozinofilik sendrom, herediter/kazanılmış anjiyoödem, figüre eritemler, lupus eritematozus, polimorf ışık erüpsiyonu, eritema multiforme ve otoimmün progesteron dermatitidir (2).

Şikayetler 20 yaşından önce başlamışsa, ürtikeryal lezyonlar 24 saate kadar uzuyorsa, ateş, eklem ağrısı, halsizlik gibi sistemik semptomlar eşlik ediyorsa, histopatolojide nötrofil hakimiyeti varsa ve sistemik amiloidoza ait bulgular mevcutsa mutlaka otoenflamatuvar sendromlar araştırılmalıdır. Bu sendromlar kalıtsal (Ailevi Akdeniz Ateşi, hiper IgD sendromu, kriyopirinopatiler, Muckle-Wells sendromu, TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom, neonatal başlangıçlı multisistem enflamatuvar hastalık) veya edinsel (Schnitzler sendromu) olabilir (2).

2.1.10. Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddeti

Kronik ürtiker şiddetinin belirlenmesinde en çok önerilen ve kullanılan Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) sistemidir. Kabarıklık sayısı ile kaşıntı şiddetini içerir ve hasta tarafından her gün doldurulur. ÜAS7 ise son 7 günü içerek şekilde tasarlanmıştır. Toplam olarak 0-42 arasında bir skor elde edilir (Tablo-2) (67). Hastalar ÜAS7'e göre skorun ≤ 6 olması iyi kontrollü, 7-15 arası olması hafif ürtiker, 16-27 arası olması orta ve 28-42 arası olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilebilir (81).

Tablo 2. Ürtiker Aktivite Skoru

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20/24 saat)	Hafif (var ama rahatsız etmiyor)
2	Orta (20-50/ 24 saatte)	Orta (rahatsızlık veriyor ancak günlük aktiviteleri veya uykuyu etkilemiyor)
3	Şiddetli (>50/ 24 saatte veya geniş birleşmiş plaklar)	Şiddetli (günlük aktivite veya uykuyu bozacak kadar şiddetli kaşıntı)

2.1.11. Tedavi

Ürtiker tedavisinin temel iki basamağı nedenin tespit edilip ortadan kaldırılması ve semptomların giderilmesidir (2). Hastayı dikkat etmesi gerekenler ve önlemler konusunda bilgilendirmek tedavide çok önemli bir basamaktır. Dikkat edilmesi gereken durumlar stresten, sıcak ortamlardan, aşırı egzersizden ve yorgunluktan kaçınma, sıkı ve dar giysilerden uzak durma, alkol, ACE inhibitörleri, aspirin, diğer NSAİ ilaçlardan kaçınma ve uykunun yeterli alınmasıdır (82).

EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 rehberine göre KÜ tedavisinde ilk basamakta ikinci kuşak H1 antihistaminikler yer alır (67). Ürtikerdeki ödem endotel hücrelerindeki H1 reseptörleri ile olurken; kızarıklık ve kaşıntı duysal sinirlerdeki H1 reseptörleri ile gerçekleşir. Bu nedenle H1 reseptör blokerleri ilk sıradadır (83). H1 reseptör blokerleri birinci ve ikinci kuşak antihistaminikler olarak ikiye ayrılır (3).

Birinci kuşak antihistaminikler (hidroksizin, difenhidramin, klorfeniramin, feniramin maleat, doksepin); sedatif ve antikolinergik yan etkileri, uyku ve öğrenme performansına olumsuz etkileri nedeniyle son kılavuzlarda KÜ'nün rutin tedavisinde önerilmemektedir (67).

İkinci kuşak antihistaminikler (setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, akrivastin, rupatadin, ebastin, bilastin, feksofenadin); düşük lipofilik özellikleri nedeniyle sedatif yan etkileri daha az görülür. H1 reseptörlerine yüksek oranda özgüllük gösterdikleri için antikolinergik yan etkileri daha az olur (84,85).

Antipruritik etkileri birinci kuşağa göre daha uzundur (2). Ayrıca histamini bloke etmelerinin yanında anti-enflamatuvar etkileri ile ürtiker patogenezindeki diğer sitokinleri baskılar (86). Antihistaminikler ihtiyaç olduğunda değil düzenli olarak her gün alınmalıdır (84). Loratadin, setirizin ve levosetirizin gebe ve emzirenlerde tercih edilebilecek antihistaminiklerdir (2).

EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 rehberinde ikinci kuşak H1 antihistaminiklerin rutin dozda alınması ile 2-4 hafta sonra semptomlar gerilemezse veya daha kısa sürede semptomlar dayanılmaz boyutta ise ikinci basamak olarak dozun dört katına kadar yükseltilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu yüksek dozda kullanım etkinliği ve güvenliği tespit edilmiş olanlar setirizin, levosetirizin, bilastin, desloratadin, rupatadin ve feksofenadindir (86). Bu yüksek dozda H1 antihistaminiklere rağmen şikayetler 2-4 hafta içinde hala gerilemediyse üçüncü basamakta omalizumabın eklenmesi önerilmektedir (67).

Omalizumab, IgE'nin Fc kısmına selektif olarak bağlanan IgG1 yapısında humanize monoklonal antikordur (9). Omalizumab serbest IgE'yi azaltır. Eş zamanlı olarak bazofil ve mast hücresi üzerindeki FcεRI'ı downregüle eder. Böylece mast hücrelerinden mediyatör salınımı azalır (10). Eozinofil apoptozunu indükleyen omalizumab ayrıca FcεRI ve IgE'ye karşı IgG otoantikör aktivitesini azaltır, intrinsek anormal IgE aktivitesini azaltır ve B lenfositlerdeki FcεRII yi azaltarak IgE salan plazma hücresini azaltır (87-89). Yapılan bir çalışmada KSÜ hastalarında omalizumabın serum IL-4, IL-5 ve INF-γ seviyelerini azaltarak enflamasyonu baskıladığı vurgulanmıştır (90). Başka bir çalışmada omalizumab ile tedavi edilen KSÜ'li hastalarda, kronik deri enflamasyonunu başlatan sitokinlerden biri olan IL-31 seviyesine tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında bakılmış ve anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Omalizumabın anti-IgE etkisinin yanında enflamasyonu da inhibe ettiği vurgulanmıştır (91).

Omalizumab hastanın kilosu ve total serum IgE seviyelerinden bağımsız olarak KÜ'de 300mg/28 gün subkutan olarak uygulanır. Hastaların ilk 3 uygulamada 2 saat, sonrakilerde ise 30 dakika izlemi önerilmektedir. Hastaların %80'inden fazlasında etkilidir (2). Yan etki olarak karın ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, enjeksiyon yerinde ödem, eritem, ağrı, geçici saç dökülmesi, ürtiker semptomlarında artış,

öksürük, anafilaksi meydana gelebilir (2,92,93). Omalizumabın ayrıca semptomatik dermografizm, soğuk ve sıcak ürtikeri, solar ürtiker, basınç ürtikeri ve kolinerjik ürtiker olmak üzere KUÜ'de de etkili olduğu gösterilmiştir (94). Omalizumab 300 mg 6 ay süreyle verildikten sonra yanıt yoksa doz 450 mg ya da 600 mg'ye çıkarılır. Üç ay süreyle 600 mg verilmesine rağmen yanıt alınamayan olgular omalizumaba dirençli kabul edilir (95). 7 yaş ve üzeri çocuklarda kullanımıyla ilgili yayınlar bulunmakla birlikte bugün için bilgiler kısıtlıdır (96). Ürtikerli gebelerde ilgili çalışma bulunmamakla birlikte, gebelik kategorisi B'dir (92).

EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 rehberinde antihistaminik ve omalizumab kombinasyon tedavisi ile 6 ayda yeterli yanıt alınmadıysa veya 6 aydan daha kısa sürede semptomlar dayanılmaz boyutta ise omalizumab tedavisinin siklosporin tedavisi ile değiştirilmesi önerilmektedir (67). Siklosporin bazofillerden ve mast hücrelerinden histamin, lökotrien ve prostaglandin salınımını azaltır (97). Kalsinörin inhibisyonu ile IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TNF- α ve IFN- γ sitokinlerinin yapımını baskılar. Ayrıca Fc ϵ RI ve IgE'ye karşı IgG otoantikörleri azaltır (11). 3-3,5 mg/kg/gün doz aralığında önerilir (2). KSÜ de siklosporinin etkinliğinin araştırıldığı birkaç plasebo kontrollü randomize çalışmada bu oran yaklaşık %60 olarak belirtilmiştir (11). Renal ve hepatik toksisite, hipertansiyon, hirsutizm, gingival hiperplazi, bulantı, parestezi gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle tedavi öncesi ve her 4-6 haftada bir üre, kreatinin, tam idrar tetkiki ve kan basıncı kontrolü önerilir (2). Kesildiğinde oluşabilecek rebound etkisi ve ilacın yan etkileri siklosporinin dezavantajlarıdır (98).

EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 rehberinde semptomlar siklosporin ile de kontrol altına alınamıyorsa alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilebileceği belirtilmiştir. Bunlar metotreksat, sulfasalazin, interferon, fototerapi, intravenöz immunglobulin, plazmaferez ve diğer kanıt düzeyi düşük tedavi seçenekleridir. Bunların kanıt düzeyi düşüktür fakat uygun klinik durumlarda ve uygun hastalarda kıymetli olabilir. İkinci kuşak H1 antihistaminige dirençli olan vakalarda yanına montelukast eklenmesi konusunda öneride bulunulmamış ancak bu iki ilacın düşük kanıt düzeyine rağmen omalizumab ve siklosporinin yüksek maliyeti nedeniyle alternatif tedavi metodu olabileceği belirtilmiştir. Önceki kılavuzda H2 antihistaminikler ve dapson önerilirken kanıt düzeyinin az olması nedeniyle güncel

kılavuzdan çıkarılmıştır. Fakat rölatif düşük maliyetinden dolayı daha kısıtlı bazı sağlık sistemlerinde hasta bazında kullanılabileceği belirtilmiştir. H2 antagonistlerinin içinde ranitidin diğerlerine göre ön planda tutulurken; H2 antagonistlerinin H1 antagonistleriyle kombine kullanımı hakkında olumlu veya olumsuz öneride bulunulmamıştır. (67).

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre KÜ tedavisine ikinci kuşak H1 antihistaminik rutin dozu ile başlanması, 1-2 hafta sonra semptomlar kontrol edilemezse dozun 4 katına kadar artırılması önerilmektedir. 1-2 hafta sonra semptomlar yine kontrol edilemiyorsa seçili vakalarda LTRA eklenebilir. Yeniden kontrol edilemezse son kullanılan dozda başka bir ikinci kuşak H1 antihistaminik geçilmesi önerilmektedir. 1-2 hafta sonra yüksek doz H1 antihistaminik rağmen semptomlar devam ederse tedaviye omalizumab eklenmesi önerilir. Omalizumab eklendikten 24 hafta sonra semptomlar kontrol edilemiyorsa omalizumab dozu artırılabilir, siklosporin tedavisine geçiş yapılabilir veya siklosporin omalizumab tedavisine eklenebilir. Omalizumab ve/veya siklosporin tedavileri ile 12 hafta sonra semptomlar kontrol altına alınamıyorsa diğer tedavi ajanlarına (dapson, sulfasalazin, hidroksiklorokin, kolşisin, metotreksat, azatiopurin, siklofosamid, mikofenolat mofetil, intravenöz immunglobulin, varfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fototerapi, anti-TNF- α) geçilebilir (2).

Amerika 2014 ürtiker rehberine göre KÜ tedavisinde birinci basamakta Avrupa rehberindeki gibi ikinci kuşak H1 antihistaminik ile başlanması önerilmektedir. Tedaviye cevap yoksa ikinci basamak olarak, ikinci kuşak H1 antihistaminik doz artışı, farklı bir ikinci kuşak H1 antihistaminik eklenmesi, LTRA eklenmesi, H2 reseptör antagonisti eklenmesi, gece birinci kuşak H1 antihistaminik eklenmesi seçeneklerinden biri veya birkaçı önerilmektedir. Üçüncü basamakta doksepin veya hidrosizin gibi potent antihistaminik dozunun artırılması önerilir. Dördüncü basamakta ise omalizumab veya siklosporinden birinin ya da diğer antienflamatuvar ajanların, immünsüpresanların veya biyolojiklerin (anti-TNF- α) tedaviye eklenmesi önerilmektedir (99).

2.2. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT LENFOSİT

ORANI

Sistemik enflamasyonda nötrofillerin, trombositlerin ve lenfositlerin rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12,13). Nötrofiller çeşitli sitokinler üreterek hem trombositleri hem de kendilerini aktive ederek enflamasyonda görev alırlar (12,100,101). Trombositler sadece hemostazda görevli olmayıp; çok sayıda sitokin salınımına katkıda bulunarak enflamatuvar hücrelerin lezyon alanına göçmesini sağlarlar (102). Nötrofili ve lenfositopeni doğal immün sistemin sistemik enflamasyona fizyolojik bir yanıtıdır. Sistemik enflamasyonda granülosit koloni stimüle edici faktör uyarısı ile nötrofili gerçekleşmektedir. Lenfositopeni, lenfositlerin retiküloendotelial sistem, karaciğer ve dalakta marjinasyonu ile meydana gelmektedir (103,104). Ayrıca stres durumunda artmış endojen kortizol düzeyi ile nötrofil sayısında artış ve göreceli lenfopeni olmaktadır (105-107). Tüm bu durumlar klinikte NLO ve TLO oranlarının kullanılmasına yol açmıştır.

NLO; toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen son yıllarda üzerinde çalışılan basit, klinik pratikte kullanım kolaylığı olan enflamatuvar bir belirteçtir (14,15). Nötrofiller doğal immün sistemi, lenfositler adaptif immün sistemi temsil ederken; böylelikle NLO immün sistemin iki bölümünü de yansıtmaktadır (108). Yapılan çalışmalarda NLO'nun sistemik enflamasyonda görevli IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi proenflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (14,109,110). IL-6, kemik iliğinde nötrofil üretimini artırırken; IL-8 nötrofil kemotaksisi ve degranülasyonunu sağlayarak NLO düzeyinde artışa neden olduğu vurgulanmıştır (110). Yüksek NLO düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar, malignensiler, diabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, renal hastalıklar ve serebrovasküler olaylardaki enflamasyon ile korelasyon gösterdiğine dair yayınlar mevcuttur (16-19,111-114). NLO yüksekliğinin bazı kronik hastalıklarda mortalite artışına ve kötü prognoza neden olabileceği de bildirilmiştir (115). Psoriasis vulgaris, Behçet hastalığı, hidradenitis süpürativa, vitiligo, kutanöz vaskülit, rozasea, atopik dermatit ve liken planus gibi sistemik enflamatuvar durumun olduğu dermatolojik hastalıklarda da NLO düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (116-123). KSÜ'lilerde yapılan az sayıdaki çalışmada NLO değeri kontrol grubuna göre

bazılarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, bazılarında ise farklı bulunmamıştır (23-25).

TLO; trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen NLO gibi kronik enflamasyonu gösteren etkili ve pratik enflamatuvar bir belirteçtir. TLO değeri miyokard enfarktüsü, son dönem böbrek yetmezliği gibi hastalıkların yanı sıra epitelyal over karsinomu, kolorektal karsinom gibi malignitelerde yüksek tespit edilmiş ve yüksek TLO'nun mortalite artışına neden olabileceği belirtilmiştir (20-22,124). Psoriasis vulgaris ve atopik dermatitte de TLO değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken; Behçet hastalarında TLO değerlerinin hastalıkla ilişkisinin derlendiğini bir meta-analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (116,122,125). KSÜ'lü hastaların TLO değerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı literatürde sadece iki çalışma mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (24,25). Omalizumab alan KSÜ'li hastalarda tedavi ile NLO ve TLO değişimini değerlendiren az sayıdaki çalışmalarda değişken sonuçlar mevcuttur (25-27).

Çalışmamızda KSÜ hastalarının NLO ve TLO değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırarak, bu değerlerin KSÜ'deki rolü, hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkisini incelemeyi ve ayrıca omalizumab tedavisi ile bu değerlerdeki değişimi değerlendirmeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara ili Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıklar ürtiker polikliniğinde Ocak 2015 –Ekim 2019 tarihleri arasında takip edilmiş olan tüm KSÜ hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza omalizumabı ilk kez kliniğimizde almış olan, 18 yaş ve üzeri, çalışma kriterlerine uyan 101 hasta dahil edildi. Bu hastaların omalizumab öncesi ve tedavinin 12.haftasında bakılan kan parametreleri değerlendirmeye alındı (25-27). Omalizumab dozunu 28 günde bir 300 mg dışında alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Aşağıda belirtilen özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı;

-18 yaş altı

-Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemisi veya kardiyovasküler rahatsızlığı olanlar

-Hematolojik, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı olanlar

-İnflamatuvar, otoimmün veya enfeksiyöz hastalığı olanlar

-Malignitesi olanlar

-Gebeler

-Akut ürtikeri olanlar

-Kronik uyarılabilir ürtikeri olanlar

-Hipertiroidi veya hipoparatiroid olanlar

-Son 1 ay içinde sistemik steroid kullanan hastalar

Kontrol grubu için, benign melanositik lezyon, lipom ve kist eksizyonu amaçlı tarafımızca preoperatif değerlendirilip kan tetkikleri bulunan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Geçmişte daha önce ürtiker atağı geçirmemiş, herhangi sistemik bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla uyumlu 94 kişi alındı.

Çalışmaya alınan her iki grubun cinsiyet ve laboratuvar (lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları) sonuç bilgilerine hastane otomasyon sisteminden; hasta

grubun hastalık süresi bilgisine, ÜAS7'nin tedavi öncesi (ÜAS-TÖ: tedavi öncesi) ve tedavinin 12. haftasındaki değerlerine (ÜAS-TS: tedavi sonrası) ürtiker polikliniğindeki hasta dosyalarından ulaşıldı. NLO değeri nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile, TLO değeri trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi ve bu veriler tez olgu değerlendirme formuna kaydedildi (Bkz. EK 1, 2). Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.1. ETİK KURUL

Çalışmamız SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.01.2019 tarihli 58/05 karar nolu onayı ile gerçekleştirildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Araştırma verisi SPSS 15,0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama (\pm) standart sapma, ortanca (\pm) standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. ÜAS skorları literatüre göre 0-6 puan "İyi Kontrollü", 7-15 puan "Hafif", 16-27 puan "Orta" ve 28-42 puan "Şiddetli" şeklinde sınıflandırılmıştır (81). Nötrofillerin lenfositlere oranı hesaplanarak "NLO" değişkeni ve trombositlerin lenfositlere oranı hesaplanarak "TLO" değişkeni hesaplanmıştır. Analize almadan önce tedavi öncesi ve sonrası lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, NLO, TLO, ÜAS değerleri ve hastalık süresi değişkenlerinin hem görsel hem istatistiksel yöntem ile normal dağılıma uyup uymadığı değerlendirilmiş ve değişkenlerin normal dağılmadığı görülmüştür.

İstatistiksel yöntem olarak Pearson Ki-kare testi, Mann Whitney U testi, Wilcoxon sıralı işaretler testi ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Spearman korelasyon testinde korelasyon katsayılarını sınıflandırmak için literatürden faydalanılmıştır (126). Tüm testler için istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 101 KSÜ hastası ve 94 kontrol olmak üzere toplam 195 katılımcı dahil edildi. Hasta grubu 31 (%30,7) erkek ve 70 (%69,3) kadın, kontrol grubu ise 30 (%31,9) erkek, 64 (%68,1) kadından oluşmaktaydı. Tablo 3'te grupların demografik özellikleri görülmektedir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,8$). Katılımcıların yaş ortalaması ve ortancası sırası ile hastalarda 38,35 ($\pm 10,4$) ve 37($\pm 10,4$) kontrollerde ise 37,64 ($\pm 10,3$) ve 35 ($\pm 10,3$)'tir. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,5$).

Tablo 3. Araştırmaya Katılanların Demografik Özellikleri

		Hasta (n=101)	Kontrol (n=94)	p	U***
Cinsiyet	Erkek (n, %)	31 (%30,7)	30 (%31,9)	0,8**	-
	Kadın (n, %)	70 (%69,3)	64 (%68,1)		
Yaş, ortanca (SD*)		37 (10,4)	35 (10,3)	0,5	4516,0

* SD= Standart Sapma **Pearson Ki Kare Testi uygulanmıştır. ***Mann Whitney U Testi Uygulanmıştır.

Tablo 4. Tedavi Öncesi ve Sonrası ÜAS Değerlerine Göre Hasta Sayılarının Dağılımları

		ÜAS Tedavi Sonrası		
		İyi Kontrollü (ÜAS: 0-6)	Hafif (ÜAS: 7-15)	Orta (ÜAS: 16-27)
ÜAS Tedavi Öncesi (n=101)				
	Orta (ÜAS: 16-27)	26 (%76,5)	8 (%23,5)	0 (%0,0)
	Şiddetli (ÜAS: 28-42)	38 (%56,7)	28 (%41,8)	1 (%1,5)

Tablo 4'te tedavi öncesi ve sonrası ÜAS değerlerine göre hasta sayılarının dağılımları sunulmuştur. Tedavi öncesi ÜAS değeri "orta" düzeyde olan 34 hastanın tedavi sonrası 26'sının (%76,5) "iyi kontrollü" düzeyde ve 8'inin (%23,5) "hafif" düzeyde olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi ÜAS değeri "şiddetli" düzeyde olan 67 hastanın tedavi sonrası 38'inin (%56,7) "iyi kontrollü" düzeyde, 28'inin (%41,8) "hafif" düzeyde ve 1'inin (%1,5) "orta" düzeyde olduğu görülmüştür.

Tablo 5. Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	Hasta-TÖ (n=101)	Kontrol (n=94)	P	U***
Lökosit sayısı, ortanca (SD*) (/µL)	8900 (1622,5)	7000 (1437,1)	<0,001	2023,5
Nötrofil sayısı, ortanca (SD*) (/µL)	5600 (1509,8)	3900 (1014,3)	<0,001	1629,0
Lenfosit sayısı, ortanca (SD*) (/µL)	2300 (647,6)	2300 (454,8)	0,561	4518,5
Trombosit sayısı, ortanca (SD*) (/µL)	278000 (69380,6)	254500 (52704,6)	0,035	3919,0
NLO, ortanca (SD*)	2,51 (1,5)	1,73 (0,397)	<0,001	1916,5
TLO, ortanca (SD*)	121,66 (44,7)	112,38 (39,0)	0,019	3825,5

* SD= Standart Sapma ***Mann Whitney U Testi Uygulanmıştır. TÖ: Tedavi Öncesi

Tablo 5'te hastaların tedavi öncesi laboratuvar değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması sunulmuştur. Katılımcıların tedavi öncesi lökosit sayısı hastalarda $8900 \pm 1622,5/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $7000 \pm 1437,1/\mu\text{L}$ 'dir (Referans aralığı: 3570-11000/ μL). Katılımcıların tedavi öncesi nötrofil sayısı hastalarda $5600 \pm 1509,8/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $3900 \pm 1014,3/\mu\text{L}$ 'dir (Referans aralığı: 1690-7500/ μL). Katılımcıların tedavi öncesi lenfosit sayısı hastalarda $2300 \pm 647,6/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $2300 \pm 454,8/\mu\text{L}$ 'dir (Referans aralığı: 880-2900/ μL). Katılımcıların tedavi öncesi trombosit sayısı hastalarda $278000 \pm 69380,6/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $254500 \pm 52704,6/\mu\text{L}$ 'dir (Referans aralığı: 150000-400000/ μL). Katılımcıların tedavi öncesi NLO'ları hastalarda $2,51 \pm 1,5$, kontrollerde ise $1,73 \pm 0,397$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi TLO'ları hastalarda $121,66 \pm 44,7$, kontrollerde ise $112,38 \pm 39,0$ 'dir. Lökosit ($p < 0,001$), nötrofil ($p < 0,001$), trombosit ($p = 0,035$), NLO ($p < 0,001$) ve TLO ($p = 0,019$) değerlerinde tedavi öncesi hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Lenfosit değerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 6. Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Değerlerinin ve ÜAS'ın Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi, ortalanca (SD*)	Tedavi Sonrası, ortalanca (SD*)	P	Z**
Lökosit sayısı (/µL) (n=101)	8900,0 (1622,5)	7600,0 (1582,6)	<0,001	-6,1
Nötrofil sayısı (/µL) (n=101)	5600,0 (1509,8)	4200,0 (1203,6)	<0,001	-6,5
Lenfosit sayısı (/µL) (n=101)	2300,0 (647,6)	2300,0 (571,6)	0,7	-0,4
Trombosit sayısı(/µL) (n=101)	278000,0 (69380,6)	263000,0 (62992,1)	<0,001	-4,7
NLO (n=101)	2,51 (1,5)	1,93 (0,6)	<0,001	-5,9
TLO (n=101)	121,66 (44,7)	106,66 (37,5)	0,001	-3,2
ÜAS (n=101)	30,0 (6,9)	5,0 (4,2)	<0,001	-8,7

*SD=Standart Sapma **Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmıştır.

Tablo 6'da hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin ve ÜAS'ın karşılaştırılması sunulmuştur. Hastaların tedavi öncesi lökosit değeri $8900 \pm 1622,5/\mu\text{L}$, tedavi öncesi nötrofil değeri $5600,0 \pm 1509,8/\mu\text{L}$, tedavi öncesi lenfosit değeri $2300,0 \pm 647,6/\mu\text{L}$, tedavi öncesi trombosit değeri $278000,0 \pm 69380,6/\mu\text{L}$, tedavi öncesi NLO değeri $2,51 \pm 1,5$, tedavi öncesi TLO değeri $121,66 \pm 44,7$ ve tedavi öncesi ÜAS değeri $30,0 \pm 6,9$ 'dur. Hastaların tedavi sonrası lökosit değeri $7600,0 \pm 1582,6/\mu\text{L}$, tedavi sonrası nötrofil değeri $4200,0 \pm 1203,6/\mu\text{L}$, tedavi sonrası lenfosit değeri $2300,0 \pm 571,6/\mu\text{L}$, tedavi sonrası trombosit değeri $263000,0 \pm 62992,1/\mu\text{L}$, tedavi sonrası NLO değeri $1,93 \pm 0,6$, tedavi sonrası TLO değeri $106,66 \pm 37,5$ ve tedavi sonrası ÜAS değeri $5,0 \pm 4,2$ 'dir. Lökosit ($p < 0,001$), nötrofil ($p < 0,001$), trombosit ($p < 0,001$), NLO ($p < 0,001$), TLO ($p = 0,001$) ve ÜAS ($p < 0,001$) değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortancaları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır. Lenfosit değerinin tedavi öncesi ve sonrası ortancası arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

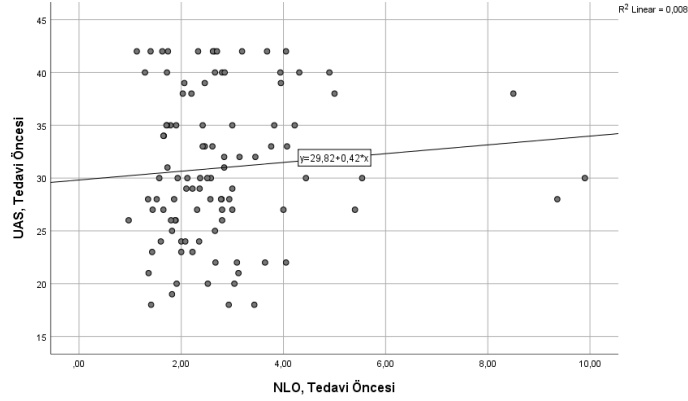
Tablo 7. Hastaların Tedavi Öncesi ÜAS Değerleri ile NLO ve TLO Değerlerinin Korelasyonlarının Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER (n=101)**	1.ÜAS Tedavi Öncesi	2. NLO	3. TLO
1. ÜAS Tedavi Öncesi	-		
2. NLO	0,099	-	
3. TLO	0,049	0,487*	-

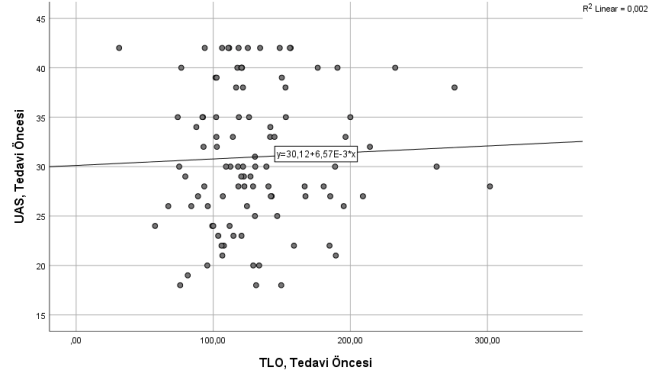
*p<0,001

**Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

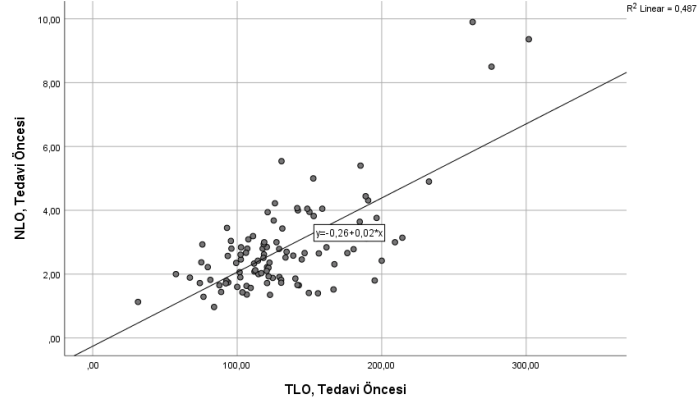
Tablo 7’de hastaların tedavi öncesi ÜAS değerleri ile NLO ve TLO değerlerinin korelasyonlarının değerlendirilmesi sunulmuştur. ÜAS tedavi öncesi değeri ile NLO, TLO değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon bulunmamaktadır (Şekil 1, 2). NLO ve TLO değerleri arasında ise “orta” derecede istatistiki olarak anlamlı ($r= 0,487$, $p<0,001$) korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 1. Tedavi öncesi ÜAS değeri ile NLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=0,099$, $p=0,323$)



Şekil 2. Tedavi öncesi ÜAS değeri ile TLO değerinin Spearman korelasyonu (r=0,049, p=0,630)



Şekil 3. Tedavi öncesi NLO değeri ile TLO değerinin Spearman korelasyonu (r=0,487, p<0,001)

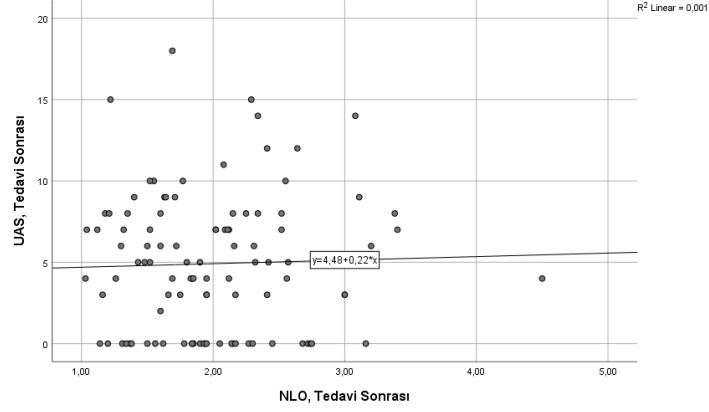
Tablo 8. Hastaların Tedavi Sonrası ÜAS Değerleri ile NLO ve TLO Değerlerinin Korelasyonlarının Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER (n=101)**	1.ÜAS Tedavi Sonrası	2.NLO	3.TLO
1.ÜAS Tedavi Sonrası	-		
2.NLO	0,009	-	
3.TLO	-0,024	0,391*	-

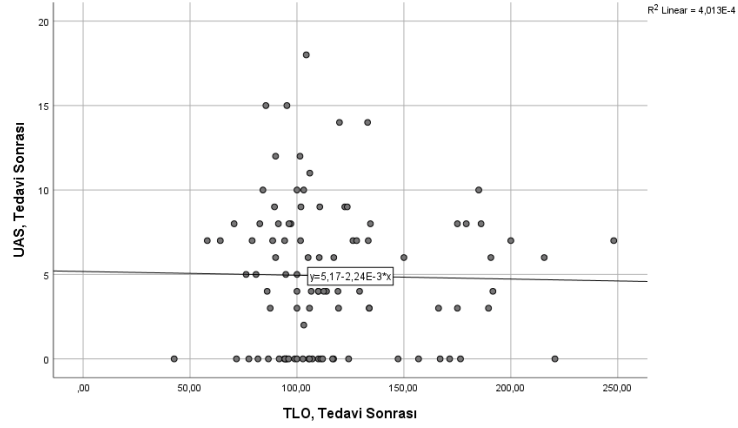
*p<0,001

**Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

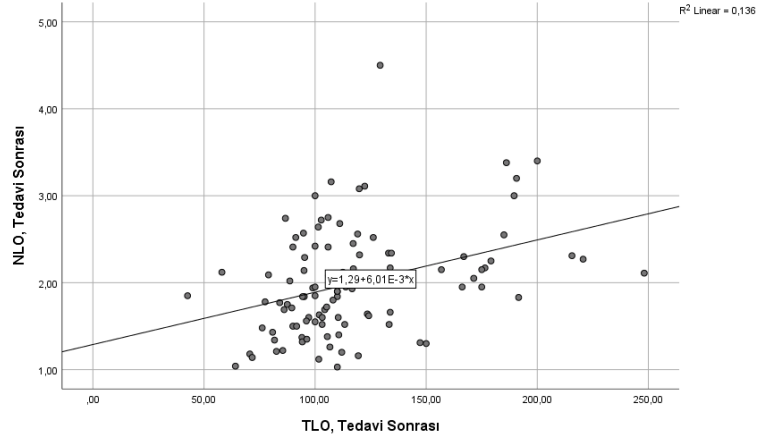
Tablo 8’de hastaların tedavi sonrası ÜAS değerleri ile NLO ve TLO değerlerinin korelasyonlarının değerlendirilmesi sunulmuştur. ÜAS tedavi sonrası değeri ile NLO, TLO değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon bulunmamaktadır (Şekil 4, 5). NLO ve TLO değerleri arasında ise “düşük orta” derecede istatistiki olarak anlamlı ($r=0,391$, $p<0,001$) korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 6).



Şekil 4. Tedavi sonrası ÜAS ile NLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=0,009$, $p=0,925$)



Şekil 5. Tedavi sonrası ÜAS ile TLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=-0,024$, $p=0,814$)



Şekil 6. Tedavi sonrası NLO ile TLO değerinin Spearman korelasyonu ($r=0,391$, $p<0,001$)

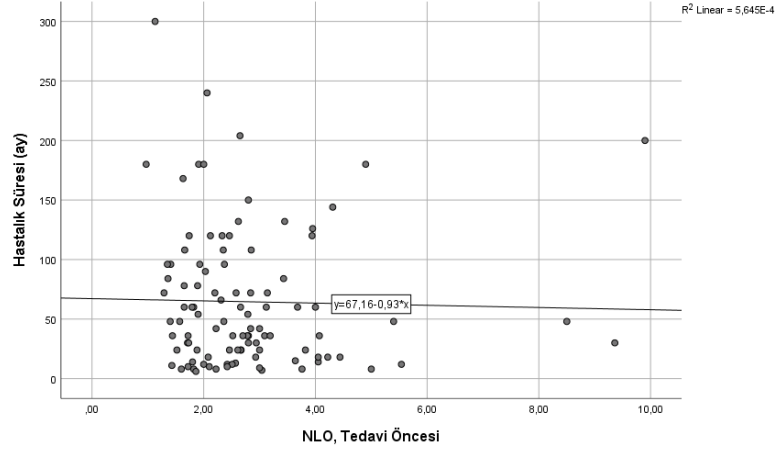
Tablo 9. Hastalık Süreleri ile NLO ve TLO Değerlerinin Korelasyonlarının Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER (n=101)***	1.Hastalık Süresi	2.NLO	3.TLO
1.Hastalık Süresi	-		
2.NLO	-0,117	-	
3.TLO	-0,130	0,487*	-

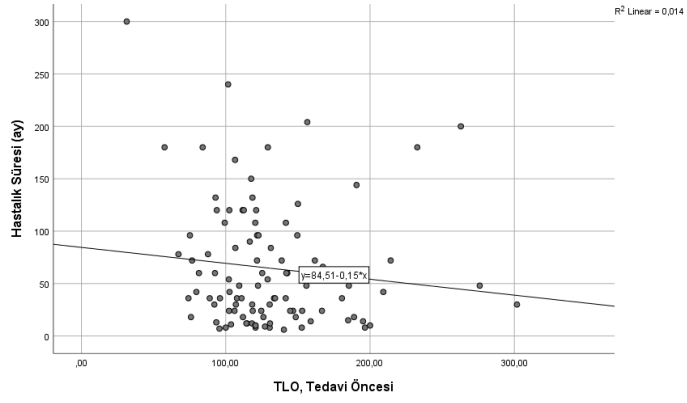
* $P<0,001$

*** Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

Tablo 9’da hastalık süreleri ile NLO ve TLO değerlerinin korelasyonlarının değerlendirilmesi sunulmuştur. NLO ve TLO değerleri arasında ise “orta” derecede istatistiki olarak anlamlı ($r= 0,487$, $p<0,001$) korelasyon tespit edilmiştir. Hastalık süresi ile NLO ve TLO değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon bulunmamaktadır (Şekil 7, 8).



Şekil 7. Hastalık süresi ile NLO değerinin Spearman korelasyonu ($r = -0,117$, $p = 0,244$)



Şekil 8. Hastalık süresi ile TLO değerinin Spearman korelasyonu ($r = -0,130$, $p = 0,197$)

Tablo 10. Tedavi öncesi ÜAS'ı Orta Olanların Laboratuvar Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	ÜAS'ı orta olan Hasta-TÖ (n=34)	Kontrol (n=94)	P	U***
Lökosit sayısı, ortanca (SD*) (μL)	8550 (1606,7)	7000 (1437,1)	<0,001	766,0
Nötrofil sayısı, ortanca (SD*) (μL)	5500 (1354,7)	3900 (1014,3)	<0,001	662,0
Lenfosit sayısı, ortanca (SD*) (μL)	2350 (664,7)	2300 (454,8)	0,725	1533,0
Trombosit sayısı, ortanca (SD*) (μL)	285500 (72912,3)	254500 (52704,6)	0,148	1330,0
NLO, ortanca (SD*)	2,26 (0,933)	1,73 (0,397)	<0,001	786,5
TLO, ortanca (SD*)	117,67 (38,2)	112,38 (39,0)	0,308	1409,0

*SD= standart sapma ***Mann Whitney U testi uygulanmıştır TÖ: Tedavi Öncesi

Tablo 10'da ÜAS'ı orta olanların tedavi öncesi laboratuvar değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması sunulmuştur. Katılımcıların tedavi öncesi lökosit sayısı ÜAS'ı orta olanlarda $8550 \pm 1606,7/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $7000 \pm 1437,1/\mu\text{L}$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi nötrofil sayısı ÜAS'ı orta olanlarda $5500 \pm 1354,7/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $3900 \pm 1014,3/\mu\text{L}$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi lenfosit sayısı ÜAS'ı orta olanlarda $2350 \pm 664,7/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $2300 \pm 454,8/\mu\text{L}$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi trombosit sayısı ÜAS'ı orta olanlarda $285500 \pm 72912,3/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $254500 \pm 52704,6/\mu\text{L}$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi NLO değeri ÜAS'ı orta olanlarda $2,26 \pm 0,933$, kontrollerde ise $1,73 \pm 0,397$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi TLO değeri ÜAS'ı orta olanlarda $117,67 \pm 38,2$, kontrollerde ise $112,38 \pm 39,0$ 'dir. Lökosit ($p < 0,001$), nötrofil ($p < 0,001$) ve NLO ($p < 0,001$) değerlerinde tedavi öncesi ÜAS'ı orta olanlar ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Lenfosit, trombosit ve TLO değerlerinde bu iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 11. Tedavi öncesi ÜAS'ı Şiddetli Olanların Laboratuvar Değerlerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	ÜAS'ı Şiddetli olan Hasta-TÖ (n=67)	Kontrol (n=94)	P	U***
Lökosit sayısı, ortanca (SD*) (/µL)	9000 (1629,9)	7000 (1437,1)	<0,001	1257,5
Nötrofil sayısı, ortanca (SD*) (/µL)	5900 (1562,2)	3900 (1014,3)	<0,001	967,0
Lenfosit sayısı, ortanca (SD*) (/µL)	2200 (639,3)	2300 (454,8)	0,313	2855,5
Trombosit sayısı, ortanca (SD*) (/µL)	273000 (68612,6)	254500 (52704,6)	0,055	2589,0
NLO, ortanca (SD*)	2,58 (1,682)	1,73 (0,397)	<0,001	1130,0
TLO, ortanca (SD*)	121,72 (47,6)	112,38 (39,0)	0,012	2416,5

*SD= standart sapma ***Mann Whitney U testi uygulanmıştır TÖ: Tedavi Öncesi

Tablo 11'de ÜAS'ı şiddetli olanların tedavi öncesi laboratuvar değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması sunulmuştur. Katılımcıların tedavi öncesi lökosit sayısı ÜAS'ı şiddetli olanlarda $9000 \pm 1629,9/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $7000 \pm 1437,1/\mu\text{L}$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi nötrofil sayısı ÜAS'ı şiddetli olanlarda $5900 \pm 1562,2/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $3900 \pm 1014,3/\mu\text{L}$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi lenfosit sayısı ÜAS'ı şiddetli olanlarda $2200 \pm 639,3/\mu\text{L}$ kontrollerde ise $2300 \pm 454,8/\mu\text{L}$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi trombosit sayısı ÜAS'ı şiddetli olanlarda $273000 \pm 68612,6/\mu\text{L}$, kontrollerde ise $254500 \pm 52704,6/\mu\text{L}$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi NLO değeri ÜAS'ı şiddetli olanlarda $2,58 \pm 1,682$, kontrollerde ise $1,73 \pm 0,397$ 'dir. Katılımcıların tedavi öncesi TLO değeri ÜAS'ı şiddetli olanlarda $121,72 \pm 47,6$, kontrollerde ise $112,38 \pm 39,0$ 'dir. Lökosit ($p < 0,001$), nötrofil ($p < 0,001$), NLO ($p < 0,001$) ve TLO ($p = 0,012$) değerlerinde tedavi öncesi ÜAS'ı şiddetli olanlar ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Lenfosit ve trombosit değerlerinde bu iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 12. Hastaların ÜAS Şiddetlerine Göre Laboratuvar Değerlerinin Tedavi ile Değişim Yüzdelerinin Karşılaştırılması

	Orta (n=34)	Şiddetli (n=67)	p	U***
Lökosit Değişim Yüzdesi, ortanca (SD*)	-13,95 (17,76)	-8,92 (18,82)	0,653	1076,5
Nötrofil Değişim Yüzdesi, ortanca (SD*)	-19,80 (27,28)	-18,86 (24,83)	0,883	1118,5
Lenfosit Değişim Yüzdesi, ortanca (SD*)	-3,53 (25,81)	4,16 (44,60)	0,053	869,5
Trombosit Değişim Yüzdesi, ortanca (SD*)	-6,23 (16,59)	-6,10 (15,00)	0,719	1089,0
NLO Değişim Yüzdesi, ortanca (SD*)	-9,66 (39,74)	-15,92 (30,80)	0,157	942,0
TLO Değişim Yüzdesi, ortanca (SD*)	-1,67 (22,41)	-10,39 (24,57)	0,018	811,0

*SD= standart sapma ***Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 12’de ÜAS’ı şiddetli ve orta olanların laboratuvar değerlerinin tedavi ile değişim yüzdelerinin karşılaştırılması sunulmuştur. Hastaların ÜAS’ı orta olanların lökosit sayılarının değişim yüzdesi -13,95 (\pm 17,76), şiddetli grubun ise -8,92 (\pm 18,82)’dir. Hastaların ÜAS’ı orta olanların nötrofil sayılarının değişim yüzdesi -19,80 (\pm 27,28), şiddetli grubun ise -18,86 (\pm 24,83)’dir. Hastaların ÜAS’ı orta olanların lenfosit sayılarının değişim yüzdesi -3,53 (\pm 25,81), şiddetli grubun ise 4,16 (\pm 44,60)’dir. Hastaların ÜAS’ı orta olanların trombosit sayılarının değişim yüzdesi -6,23 (\pm 16,59), şiddetli grubun ise -6,10 (\pm 15,00)’dir. Hastaların ÜAS’ı orta olanların NLO değerinin değişim yüzdesi -9,66 (\pm 39,74), şiddetli grubun ise -15,92 (\pm 30,80)’dir. Hastaların ÜAS’ı orta olanların TLO değerinin değişim yüzdesi -1,67 (\pm 22,41), şiddetli grubun ise -10,39 (\pm 24,57)’dir. TLO değerinin (p=0,018) tedavi ile değişim yüzdesinde ÜAS’ı orta olanlar ile şiddetli olanlar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve NLO değerlerinin tedavi ile değişim yüzdelerinde ÜAS’ı orta olanlar ile şiddetli olanlar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 13. Hastaların Tedavi Öncesi ÜAS Şiddetine Göre Trombosit, NLO ve TLO Değerlerinin Karşılaştırılması

	ÜAS'ı Orta Olanlar, ortalanca (SD*), n=34	ÜAS'ı Şiddetli Olanlar, ortalanca (SD*), n=67	p	U**
Trombosit sayısı (/µL) (n=101)	285500,0	273000,0	0,960	1132,0
NLO (n=101)	2,265	2,580	0,184	954,0
TLO (n=101)	117,67	121,72	0,387	1018,5

*SD=Standart Sapma **Mann Whitney U Testi Uygulanmıştır.

Tablo 13'te hastaların tedavi öncesi ÜAS şiddetine göre trombosit, NLO ve TLO değerlerinin karşılaştırılması sunulmuştur. Hastaların tedavi öncesi ÜAS'ı orta olanların trombosit sayısı $285500,0 \pm 71912,3/\mu\text{L}$, NLO değeri $2,265 \pm 0,9$, TLO değeri $117,67 \pm 38,2$ 'dir. Hastaların tedavi öncesi ÜAS'ı şiddetli olanların trombosit sayısı $273000,0 \pm 68612,6/\mu\text{L}$, NLO değeri $2,580 \pm 1,7$, TLO değeri $121,72 \pm 47,6$ 'dır. Trombosit, NLO ve TLO değerleri açısından tedavi öncesi ÜAS'ı orta olanlar ile tedavi öncesi ÜAS'ı şiddetli olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

5. TARTIŞMA

Ürtikerin fizyopatolojisi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte günümüzde otoenflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmekte ve birçok hücre grubunun görevli olduğu düşünölmektedir (8).

Enflamasyonda NLO ve TLO artışı; artmış endojen kortizol düzeyinin etkisi ile nötrofil sayısında artma ve lenfosit sayısında göreceli düşme ile açıklanır (105-107). Bu durumdan yola çıkarak NLO ve TLO düzeyleri, enflamasyonla giden hem dahili hem de dermatolojik birçok hastalıkta araştırılmıştır. Dahili hastalıklardan diabetes mellitus, kardiyovasköler hastalıklar, hipertansiyon, metabolik sendrom, renal hastalıklar, otoenflamatuvar hastalıklar ve serebrovasköler olaylardaki enflamasyon ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (16-22,111-114,124). Malignitelerle yapılan bir çalışmada NLO'nun her bir karsinomda farklı cut-off değeri tespit edilmiş ve bu değerlerin mortalitede belirleyici bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Enflamasyonu göstermenin yanı sıra mortaliteyi belirleyebilen bir faktör olabileceği belirtilmiştir (127). Dermatolojik hastalıklardan psoriasis vulgaris, hidradenitis süpürativa, Behçet hastalığı, atopik dermatit, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, rozasea ve liken planusta bu konu araştırılmıştır. Ürtikerde bu konuda çok az araştırma vardır. Enflamatuvar hastalıklardan örneğin psoriasis vulgariste yapılan birçok çalışmada NLO düzeyi anlamlı yüksek bulunmuş ve hatta psoriasis alan şiddet indeksi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (116,128). Psoriasis tedavisi ile NLO düzeyinin gerilediğini gösteren 2017'de yayınlanan bir çalışma da vardır (128). Psoriasis vulgariste TLO düzeyi çalışmalarda değişkenlik göstermiştir. Bazı çalışmalarda anlamlı iken, bazılarında anlamsız çıkmıştır (116,129,130). Bir başka enflamatuvar hastalık olan hidradenitis süpürativada (HS) bakılan NLO değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken; NLO'nun hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (131). HS'li hastalarda 2017 yılında yapılan bir başka çalışmada NLO ile subklinik ateroskleroz arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş ve NLO'nun HS komorbiditelerini göstermede bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (132). Behçet hastalarında 2018 yılında yapılan bir meta-analizde NLO değeri kontrol grubuna

göre yüksek bulunurken, hastalık aktivitesi ile de pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiş fakat TLO anlamlı bulunmamıştır (125). Bundan farklı olarak başka bir çalışmada Behçet hastalarında TLO değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, hastalık aktivitesi ile de pozitif korelasyon gösterdiği (133); bir diğerinde ise TLO değerinin eklem ve gastrointestinal sistem tutulumu ile korelasyon gösterirken, oküler tutulum ile korelasyon göstermediği tespit edilmiştir (134). Büllöz hastalıklardan pemfigus vulgariste bakılan NLO değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, TLO değerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (135). Büllöz pemfigoidli hastalarda da aynı şekilde kontrol grubuna göre NLO anlamlı bulunurken, TLO değerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (136). Enflamasyonla giden başka bir hastalık olan atopik dermatitte 2017’de yapılan bir çalışmada NLO ve TLO değerleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş ve Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) skoru ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (122). Bundan farklı olarak başka bir çalışmada NLO değeri atopik dermatitlilerle kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış fakat NLO’nun hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (137). Bir başka dermatolojik hastalık olan liken planuslu hastalarda yapılan çalışmanın birinde NLO değeri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve tutulan vücut yüzey alanı ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (123). Bir başka çalışmada ise bundan farklı olarak hem NLO hem TLO değeri liken planuslu hastalarda anlamlı bulunmamıştır (138).

Literatürde KÜ’de NLO, TLO değerlerinin araştırıldığı birkaç çalışma vardır. Bunlardan biri Karabay ve ark.’nın 2016 yılının sonunda yayınlanan çalışmasında 50 KSÜ’lü hastayı 50 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırmışlardır. NLO değerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuş ve CRP ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada yüksek NLO’nun kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olmasından yola çıkarak, yüksek NLO’lu KSÜ’li hastaların ileride kardiyak problemlere yatkın olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Fakat daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada hastalar ÜAS değerlerine göre hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılmış. Hafif ve orta şiddetteki hastaların NLO değeri, şiddetli grubun NLO değeri ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NLO’nun hastalık şiddeti ile korelasyon

göstermediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızın aksine bu çalışmada TLO düzeyi değerlendirilmemiş ve ayrıca omalizumab tedavisi ile NLO ve TLO değerlerinin değişimine bakılmamıştır (23). Bizim çalışmamızda da NLO değeri kontrol grubuna göre yüksek bulundu, hastalık şiddeti ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Saraç ve ark.'nın 2018 yılının sonunda yayınlanan retrospektif çalışmasında 188 KÜ'lü hastayı 90 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada nötrofil sayısı ve NLO düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunurken; trombosit, lenfosit ve TLO değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Aynı zamanda bu çalışmada kan parametrelerinin hastalık süreleri ile ilişkisi incelenmiştir. KÜ'in 3 ayda spontan gerileyebileceğinden yola çıkarak hastalar, hastalık süresi 90 gün ve daha az olanlar ile 90 günden uzun süreler olarak ayrılmış ve karşılaştırılmıştır. Lenfosit, nötrofil, trombosit, NLO ve TLO değerleri bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada NLO ve TLO'nun hastalık şiddeti ile ilişkisine ve omalizumab tedavisi ile değişimine ise bakılmamıştır (24). Çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak trombosit ve TLO değerleri kontrol grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ertaş ve ark.'nın 2018 yılının sonunda yayınlanan retrospektif çalışmasında 143 KSÜ'lü hastayı 132 sağlıklı kontrolle karşılaştırmışlardır. NLO ve TLO düzeylerini bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır. Yine aynı çalışmada omalizumab tedavisi ile NLO, TLO, nötrofil, lenfosit, trombosit değerlerindeki değişim araştırılmıştır. Omalizumab öncesi ve tedavinin 4. ve 12. haftalarında bakılan NLO değerlerinde zamanla anlamlı düşme tespit edilirken; TLO değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişme tespit edilmemiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olan NLO'nun, omalizumab tedavisi ile azalması kardiyak açıdan iyi prognostik bir faktör olabileceği vurgulanmıştır. Yine bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası nötrofil sayısında normal sınırlar içerisinde kalacak şekilde anlamlı bir düşme bulunurken, lenfosit sayısında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Trombosit sayısında minimal bir azalma tespit edilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı gelmemiştir. Omalizumabın kandaki hücrelere etkilerinin farklı olabileceği ve bunun

aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (25). Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak NLO ve TLO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ve tedavinin 12. haftasında bakılan NLO'nun yanı sıra TLO'da da istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit edildi.

KÜ'de trombositlerin rolünün incelendiği bir derlemede çalışmalar arasında tutarsızlıkların olduğu, aydınlatılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (55). Trombositlerin ürtikerdeki rolünün araştırıldığı bir çalışmada 66 KSÜ'li hasta ile 36 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmış ve trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada hastalar ÜAS derecesine göre hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılmıştır. Orta ve şiddetli olanlar birleştirilip hem hafif grupla hem de kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Birleştirilen grubun trombosit sayısı ve CRP değeri hem hafif gruba hem de kontrol grubuna göre normal sınırlar içerisinde olacak şekilde daha yüksek tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Trombositlerin patogenezdaki rolünün tam anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (139). Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak trombosit sayısı kontrol grubuna göre yüksekti. Hastalık şiddetine göre trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Acer ve ark.'nın 2019 Mart ayında yayınlanan çalışmasında 106 KSÜ'lü hastanın omalizumab öncesi ve tedavinin 12. haftasında bakılan kan parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu tedavi ile NLO, TLO ve CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit edilmiştir (26). Yine bu çalışmada omalizumab öncesi ve tedavinin 12. haftasında bakılan lökosit, nötrofil ve trombosit sayısında normal sınırlar içerisinde kalacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit edilirken, lenfosit sayısında anlamlı bir düşme bulunmamıştır. Omalizumabın sadece anti IgE etkisinin olmadığı nötrofil, trombosit gibi hücreleri azaltarak enflamasyon üzerine inhibitör etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (26). Bu çalışma ile sonuçlarımız benzer bulunmuş olup CRP'deki değişim çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Hastaların tedavi ile klinik yanıtı yani ÜAS değişimi ve hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması bu çalışma ile farklılıklarımızdır. Tedavinin 12. haftasında bakılan NLO ve TLO'da azalma tespit edilmesi, ileride omalizumabın KSÜ'deki etkinliğini göstermede kullanılacak objektif bir tetkik olarak kullanılmasının önünü açabilir.

Çildağ ve ark.'nın 41 KSÜ'li hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada omalizumab öncesi ve tedavinin 12.haftasında bakılan nötrofil sayısında normal sınırlar içerisinde kalacak şekilde anlamlı bir düşme bulunurken, lenfosit ve trombosit sayılarında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Tedavi ile nötrofil sayısında azalma tespit edilmesi üzerine bu ilacı kullanan hastalarda kan parametreleri açısından yakın takip gerektiği dile getirilmiştir (50). NLO ve TLO düzeylerinin (50) tedavi ile değişiminin değerlendirilmediği bu çalışmada kontrol grubunun olmaması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Akdoğan ve ark.'nın 2019 Temmuz ayında yayınlanan retrospektif çalışmasında 74 KSÜ'li hastanın omalizumab tedavisi öncesi ve tedavinin üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarında bakılan kan parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada nötrofil düzeyinde 3.ayda normal sınırlar içerisinde kalacak şekilde azalma tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu durumun 12.ayda da devam ettiği belirtilmiştir. Lökosit ve lenfosit seviyesinde ise istatistiksel anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bu çalışmada omalizumabın nötrofil aktivasyonunu azaltarak ve yardımcı T lenfositlerin tip 2 immün yanıtını inhibe ederek ürtiker aktivitesini azaltabileceği öne sürülmüş ve doku örnekleri ile kan sonuçları arasında kıyaslama yapılamamış olmasının çalışmanın kısıtlılıklarından biri olduğu belirtilmiştir (140).

Önder ve ark.'nın 2019 Kasım ayında yayınlanan çalışmasında 74 KSÜ'li hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Omalizumab öncesi ve tedavinin 12.haftasında bakılan parametrelerde nötrofil sayısında normal sınırlar içerisinde kalacak şekilde azalma ve NLO değerinde düşme istatistiksel olarak anlamlı tespit edilirken; lökosit, lenfosit, trombosit sayısında ve TLO değerinde istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yine aynı çalışmada hastalar IgE değerine göre normal ve yüksek olanlar şeklinde ayrılıp lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, NLO ve TLO değerlerinin tedavi ile değişimine bakılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (27). KSÜ'de IgE den bağımsız olarak omalizumab verildiği için hasta dosyalarımızda IgE bilgisi bulunmamaktadır. O nedenle IgE ile ilgili bir değerlendirme çalışmamızda yapılmamıştır.

Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda KSÜ’de TLO değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edildi. Literatürde TLO’nun hastalık şiddeti ile ilişkisinin incelendiği bir çalışma bulunamamış olup bizim çalışmamızda bu iki değerin korelasyon göstermediği tespit edildi. TLO KSÜ’de enflamasyon belirteci olarak kullanılabilir. Fakat bunun daha kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda ÜAS’a göre şiddetli ve orta grubun tedavi ile hücrelerdeki ve NLO, TLO değerlerindeki azalmalar karşılaştırıldığında sadece TLO değerinde şiddetli grupta daha fazla azalma tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu iki grubun TLO dışındaki kan parametrelerindeki tedavi ile değişim benzerdi. Omalizumabın hastalık şiddetinden bağımsız olarak hastalara etki ettiğinin bir göstergesi olarak yorumlandı.

Çalışmamızın retrospektif olması kısıtlı yönünü oluşturmaktadır. Çalışmamız tek merkezde yapıldığı için, sonuçların tüm popülasyonu yansıtabilmesi zordur.

Sonuç olarak enflamasyon göstergesi olarak kullanılan NLO ve TLO değerleri KSÜ’lilerde kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu iki değer hastalık süresi ve şiddeti ile korelasyon göstermedi. Tedavi ile NLO ve TLO değerlerinde düşme saptandığından dolayı omalizumabın antienflamatuvar etkisinin olabileceği düşünüldü. Lökosit, nötrofil ve trombosit sayılarında normal değerler içerisinde kalacak şekilde azalma tespit edildi. Lenfosit sayısında tedavi ile değişiklik saptanmadı. Omalizumabın nötrofil sayısını normalize etmesi ve lenfositte değişiklik yapmaması immunsupresif bir yönünün olmadığı bir göstergesidir. ÜAS’a göre şiddetli ile orta grupta tedavi ile benzer sonuçlar elde edildiğinden omalizumabın hastalık şiddetinden bağımsız olarak hastalara etki ettiği düşünülmektedir. Omalizumabın enflamasyonu azaltırken kullandığı yolakları ve kan hücrelerine etkisini anlayabilmek için daha geniş hasta serileri ile yapılan kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Sistemik enflamasyonun rol oynadığı düşünölmekle beraber KSÜ patogenezi hala tam aydınlatılamamıştır. Bu nedenle çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada ise KSÜ hastalarında enflamatuvar belirteçlerinden biri olan NLO ve TLO değerlerine bakılmıştır ve omalizumab tedavisi ile değişimi araştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre KSÜ hastalarında NLO ve TLO değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunduğundan ve tedavi ile kliniği düzelen hastalarda bu değerlerde de düşme saptandığından dolayı KSÜ’de enflamasyon belirteci olarak kullanılabilceğı ve omalizumabın antienflamatuvar etkisinin olabileceğı düşünölmektedir. Ayrıca bu çalışmada omalizumab tedavisi ile lökosit, nötrofil ve trombosit sayılarının normal sınırlarda kalacak şekilde azaldığı, lenfosit sayısında değişiklik olmadığı tespit edildiğinden dolayı bu ilacın immunosupresif bir etkisinin olmadığı düşünölmektedir. Buna ek olarak ÜAS’a göre şiddetli ile orta grupta tedavi ile benzer sonuçlar elde edildiğinden omalizumabın hastalık şiddetinden bağımsız olarak hastalara etki ettiğı tespit edilmiş olup bu ilacın etki mekanizmasının ve kan hücrelerine etkisinin anlaşılabilmesi için daha geniş hasta serileri ile çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI / GA 2 LEN / EDF / WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):868-87.
2. Göncü E. K, Aktan Ş, Atakan N, et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016 The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria- 2016;50:82–98.
3. Grattan CEH, Saini SS. Urticaria and Angioedema. In:Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). *Dermatology*. Fourth edition. Elsevier Limited 2018:304-19.
4. Lang DM: Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/ angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2014 Jan-Feb;35(1):10-6.
5. Önder M. Ürtiker. içinde: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). *Dermatoloji 3*. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2008:255-62.
6. Kaplan AP. Chapter 38. Urticaria and Angioedema. In: Fitzpatrick' s *Dermatology in General Medicine*, 8th. ed. Edited by Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. New York, NY: The McGraw Hill Companies; 201.
7. Grattan CH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2002 May; 46(1):645-57.
8. Ferrer M. Immunological events in chronic spontaneous urticaria. *Clinical and Translational Allergy*. 2015 Aug 25;5:30.
9. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):924-35.
10. Akyol A, Öktem A, Akay BN, Kundakçı N, Boyvat A. Omalizumab ve Tedaviye dirençli kronik spontan ürtiker tedavisindeki yeri. *Türkderm*. 2015; 49:180-3.
11. de Montjoye L, Herman A, Nicolas JF, Baeck M. Treatment of chronic spontaneous urticaria: Immunomodulatory approaches. *Clin Immunol*. 2018 May;190: 53-63.
12. Feng JF, Huang Y, Chen QX. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World journal of surgical oncology*. 2014 Mar 19;12:58.

13. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, Demirag G, Yilmaz B, Teker F, et al. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(6):2651-4.
14. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2013 Jul;17(3):391-6.
15. Balta S, Demirkol S, Celik T, Kucuk U, Unlu M, Arslan Z, et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio. *Angiology*. 2013 Nov;64(8):627–32.
16. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation*. 2013 Dec;36(6):1357–62.
17. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):218–30.
18. Öztürk ZA, Kuyumcu ME, Yesil Y, Savas E, Yıldız H, Kepekçi Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? *J Endocrinol Invest*. 2013 Sep;36(8):593–9.
19. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Jan;11(1):55–9.
20. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2013 Oct;17(4):670.
21. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Oct;34(3):326-34.
22. Raungkaewmanee 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 Oct;23(4):265-73.
23. Karabay EA, Çerman AA, Altunay İK. Serum C-Reactive Protein, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Uric Acid Levels in Chronic Spontaneous Urticaria. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology* 2016; 26(3): 125-31.
24. Sarac G, Mantar İ, Sener S, Cenk H, Kapicioglu Y. Assessment of change in neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyteratio in patients with acute and chronic urticaria. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2018;25(4): 719-22.

25. Ertaş R, Özyurt K, Karakükçü Ç, Akkuş MR, Özlü E, Avcı A, et al. Evaluation of platelet parameters and neutrophil/lymphocyte ratio during omalizumab treatment in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Turk J Med Sci*. 2018 Dec 12;48(6): 1255-62.
26. 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 Mar;38(1):5-8.
27. 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.
28. Zuberbier T, Maurer M: Urticaria Current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007; 87(3): 196-205.
29. Champion R.H: Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* 1988 Oct; 119(4): 427-36.
30. 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 Mar;66(3):317-30.
31. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20.
32. Cherrez Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata V, Cherrez S, Simancas-Racines D, et al. Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience. *World Allergy Organ J*. 2018 Jan 3;11(1):1.
33. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):387–91.
34. Grattan CEH. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Mar;28(2): 123-7.
35. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema—a dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol* 2014 May;94(3): 260-4.
36. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;109(2):343-8.
37. 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.
38. Huang SW. Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatol*. 2009 Jun;50(3): 85-7.
39. Wedi B, Raap U, Kapp A: Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 Oct;4(5): 387-96.

40. Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine-resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Jan;38(1): 7-12.
41. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002 Sep-Oct;30(5): 255-8.
42. Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol*. 2009 May;48(5):464–69.
43. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin Therapy Lett*. 2013 Nov-Dec;18(7):5-9.
44. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014 May-Jun;32(3): 420-3.
45. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1562-66.
46. Stöckli SS, Bircher AJ. Generalized pruritus in a patient sensitized to tobacco and cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007 Apr;5(4): 303-4.
47. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am*. 2001 Mar;83(3):428-36.
48. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002 Oct;23(2):147–69.
49. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009 Jun;39(6):777–87.
50. 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 Oct;35(5):516-9.
51. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Apr;109(4):694-700.
52. Lin W, Zhou Q, Liu C, Ying M, Xu S. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. *Scientific Reports*. 2017 Dec; 7;17797.
53. Degirmenci PB, Kırmaz C, Vatansever S, Onur E, Nal E, et al. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor- β 1, interferon- γ ,

- interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017 Feb; 34(1):70-76.
54. Chen WC, Chiang BL, Liu HE, Leu SJ, Lee YL. Defective functions of circulating CD4+CD25+ and CD4+CD25- T cells in patients with chronic ordinary urticaria. *Journal of Dermatological Science.* 2008 Aug; 51(2), 121–30.
 55. Vena GA, Cassano N, Marzano AV, Asero R. The Role of Platelets in Chronic Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(2):71-9.
 56. 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(3):162-5.
 57. Hide M, Francis DM, Grattan C, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the High-Affinity IgE Receptor as a Cause of Histamine Release in Chronic Urticaria. *N Engl J Med.* 1993 Jun 3;328(22):1599– 604.
 58. Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep;106(3):567–72.
 59. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2008 Sep-Oct;29(5):433–8.
 60. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005 Oct;5(5):408–12.
 61. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999 Mar;140(3):446-52.
 62. Kumar YH, Bhaskar S, Shankar K. Comparative Study of positive versus negative autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria and its treatment outcome. *N Am J Med Sci.* 2016 Jan; 8(1): 25-30.
 63. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol.* 2008 Nov;33(6):754–8.
 64. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Dec;35(8):869-73.
 65. Giang J, Seelen MAJ, van Doorn MBA, Rissmann R, Prens EP, Damman J. Complement Activation in Inflammatory Skin Diseases. *Front Immunol.* 2018 Apr 16;9:639.

66. 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 Feb;54(1):88-101.
67. Zuberbier Thorsten, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414.
68. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:306-17.
69. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria and its management. *Dermatologic Therapy*. 2000;13(4):384-91.
70. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):33-52.
71. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1119-30.
72. Dice JP. Physical Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 May;24(2):225-46.
73. Ruxrungtham K. Chronic Inducible Urticaria (CIndU) versus Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): Can new names and new updated information improve our care for patients with urticaria? *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016 Jun;34(2): 95-7.
74. Dibbern DA Jr, Dreskin SC. Urticaria and angioedema: an Overview. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2004 May;24(2):141-62.
75. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):73-88.
76. Kobza-Black A. Delayed pressure urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001 Nov;6(2):148-9.
77. Komarow HD, Eisch AR, Young M, Nelson C, Metcalfe DD. Solar Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Sep-Oct;3(5):789-90.
78. Kim E, Maibach H. Changing paradigms in dermatology: Science and art of diagnostic patch and contact urticaria testing. *Clin Dermatol*. 2003 Sep-Oct;21(5):346-52.
79. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015 Feb;150(1):41-50.
80. Zuberbier T, Maurer M. Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):141-7.

81. Stull D, McBride D, Georgiou P, Zuberbier T, Grattan C, Balp M-M. Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative? *Allergy*. 2014;69(suppl 99):317.
82. Utaş S. Kronik İdiyopatik Ürtikerde Tedavi Prensipleri. *Türkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics*. 2012;5(2): 11-5.
83. Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Oct;73(4):710-716.e4.
84. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*. 2009 Apr;64(4):605-12.
85. Erkılınç AC. Ürtiker ve Antihistaminler. *Türkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics*. 2015;8(1):67-75.
86. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Dec;14(18):2511-9.
87. Church MK, Church DS. Pharmacology of Antihistamines. *Indian J Dermatol*. 2013 May;58(3):219–24.
88. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Canvin 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 Aug;71(8):1135-44.
89. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):337-42.
90. Sellitto A, De Fanis U, Balestrieri A, Savoia A, Astarita C, Romano C. Effects of omalizumab treatment on serum cytokine concentrations of atopic patients with chronic spontaneous urticaria: a preliminary report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;49(4):171-75.
91. Altrichter S, Hawro T, Hänel K, Czaja K, Lüscher B, Maurer M, et al. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar;30(3):454-5.
92. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):407-12.

93. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1138-1139.e7.
94. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):638-649.
95. Gimenez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jul;30 Suppl 5:25-32.
96. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzù G, Comisi F, Vita D, Barberio G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Aug;16(5):428-32.
97. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol*. 2007 Feb;150(4):509– 18.
98. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. 2000 Aug;143(2):365-72.
99. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1270-7.
100. Wang J, Arase H. Regulation of immune responses by neutrophils. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Jun; 1319:66-81.
101. Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Semin Immunopathol*. 2013 Jul;35(4):377-94.
102. Jenne CN, Kubes P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets*. 2015;26(4): 286-92.
103. Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, Ayala CA, Chaudry IH. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. *Blood*. 1996 May 15;87(10):4261-75.
104. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999 Jul;27(7):1230-51.

105. O'mahony JB, Palder SB, Wood JJ, McIrvine A, Rodrick ML, Demling RH, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma*. 1984 Oct; 24(10):869-75.
106. 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 Jul 2;8(7): e67688.
107. Yildiz A, Yuksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyuz A, Acet H, et al. The Utility of the Platelet-Lymphocyte Ratio for Predicting No Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Apr;21(3): 223-8.
108. Chandrashekara S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama KR, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017 Oct;20(10):1457-1467.
109. Kim YW, Kim SK, Kim CS, Kim IY, Cho MY, Kim NK. Association of serum and intratumoral cytokine profiles with tumor stage and neutrophil lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2014 Jul;34(7):3481-7.
110. 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.
111. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Kucuk H, Gursoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013 Jan;27(1):72-6.
112. Balta S, Cakar M, Demirkol S, Arslan Z, Akhan M. Higher neutrophil to lymphocyte ratio in patients with metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013 Sep; 19(5): 579.
113. 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 Oct; 22(7): 1169-74.
114. 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): 155-9.
115. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012 Jan 26;5(1): 2.

116. 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 Mar;43(3):305-10.
117. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015 Dec; 31(12): 626-31.
118. 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): 511-9.
119. Solak B, Dikicier BS, Cosansu NC, Erdem T. Neutrophil to lymphocyte ratio in patients with vitiligo. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Oct;34(5): 468-470.
120. Emiroglu N, Cengiz FP, Bahalı AG, Ozkaya DB, Su O, Onsun N. Red Blood Cell Distribution Width and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Cutaneous Vasculitis. *Ann Clin Lab Sci*. 2017 Mar;47(2): 162-165.
121. Akin Belli A, Kara A, Ozbas Gok S. Can Hematologic Parameters be an Indicator of Metabolic Disorders Accompanying Rosacea? *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017 Jul;25(2):145-150.
122. Jiang Y, Ma W. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Atopic Dermatitis Patients. *Med Sci Monit*. 2017 Mar 17;23: 1340-1346.
123. Ataş H, Cemil BÇ, Kurmuş GI, Gönül M. Assessment of systemic inflammation with neutrophil-lymphocyte ratio in lichen planus. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Jun;33(3): 188-92.
124. Huang XZ, Chen WJ, Zhang X, Wu CC, Zhang CY, Sun SS, et al. An Elevated Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2017;2017:1053125.
125. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018 Dec;21(12): 2180-2187.
126. Hayran M. Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. 1st ed. Ankara: Omega yayınları; 2011.
127. Baert T, Van Camp J, Vanbrabant L, Busschaert P, Laenen A, Han S, et al. Influence of CA125, platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio on the immune system of ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2018 Jul;150(1):31-37.

128. 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 Oct;44(10):1112-1121.
129. Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, Balevi Ş, Tol H, Aykol C, et al. Psoriasisde ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/ lenfosit oranı. *Türkderm.* 2015; 49: 112-116.
130. Paliogiannis P, Satta R, Deligia G, Farina G, Bassu S, Mangoni AA, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2019 Feb;19(1):37-45.
131. Riis PT, Søbey K, Saunte DM, Jemec GB. Patients with hidradenitis suppurativa carry a higher systemic inflammatory load than other dermatological patients. *Arch Dermatol Res.* 2015 Dec;307(10):885-9.
132. Pascual JC, González I, Corona D, Hispán P, Ramos JM, Sánchez-Paya J, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Jul;31(7):1229-1238.
133. Jiang Y, Zang M, Li S. Serum PLR and LMR in Behçet's disease: Can they Show the disease activity? *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(21): e6981.
134. Hammad M, Shehata OZ, Abdel-Latif SM, El-Din AMM. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in Behçet's disease: which and when to use? *Clin Rheumatol.* 2018 Oct;37(10):2811-2817.
135. Hayta SB, Güner R, Akyol M. Blood mean platelet volume may be predictive for disease course in the cases with pemphigus vulgaris. *Biomed Res.* 2017;28(9): 4223-4227.
136. Şereflican B, Parlak AH. Clinical, Demographical Features, Accompanying Diseases and Neutrophil to Lymphocyte Ratio-Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Bullous Pemphigoid in Bolu. *Cumhuriyet Medical Journal.* 2019;41(1): 88-93.
137. Dogru M, Citli R. The neutrophil-lymphocyte ratio in children with atopic dermatitis: a case-control study. *Clin Ter.* 2017 Jul-Aug;168(4):e262-e265.
138. An I, Ucmak D, Ozturk M. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with lichen planus. *Ann Med Res.* 2018; 6:7.
139. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Jarzab J, Misiolek M, Wszyńska-Chłap M, Kasperski J, et al. The association between platelet count and acute phase response in chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int.* 2014;2014: 650913.

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



EKLER

EK-1: TEZ OLGU DEĞERLENDİRME FORMU-1

HASTA GRUBU:

Yaş:

Cinsiyet:

Hastalık Süresi:

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Lökosit Sayısı		
Nötrofil Sayısı		
Lenfosit Sayısı		
Trombosit Sayısı		
NLO		
TLO		
ÜAS		

EK-2: TEZ OLGU DEĞERLENDİRME FORMU-2

KONTROL GRUBU:

Yaş:

Cinsiyet:

Lökosit Sayısı	
Nötrofil Sayısı	
Lenfosit Sayısı	
Trombosit Sayısı	
NLO	
TLO	

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Şensu Tufan

Doğum Tarihi ve Yeri: 1991, Anamur

Medeni durumu: Bekar

Adres: SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi/ Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Altındağ/ Ankara

Telefon: 0312 596 20 00

E-posta: sensutufan@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015

Yabancı Diller: İngilizce