



T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ BEYOĞLU KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

İdari ve Eğitim Sorumlusu:

Doç. Dr. İlknur KIVANÇ ALTUNAY

**KRONİK ÜRTİKERDE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI, C-
REAKTİF PROTEİN, ÜRİK ASİT DÜZEYLERİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ezgi Aktaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2015

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime sağladığı katkılardan dolayı eğitim sorumlumuz Doç. Dr. İlknur Kıvanç Altunay'a;

Her konuda tecrübelerini paylaşarak yanımda olan ve tezin yazılmasında büyük katkılarda bulunan tez danışmanım Uzm. Dr. Aslı Aksu Çerman'a;

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerinden faydalandığım uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine;

Sevgi ve desteklerini hayatım boyunca her an hissettiren, sabır, anlayış ve hoşgörüyü hiçbir zaman esirgemeyen sevgili anneannem Hamise Köroğlu, dedem Halil Köroğlu, annem Mihriban Aktaş, babam Salih Aktaş, kardeşlerim Özge Çağla Aktaş, Bilge Merve Aktaş'a;

Destegini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili yol arkadaşım Emre Karabay'a

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ezgi Aktaş

SİMGELER VE KISALTMALAR

IL: İnterlökin

CRP: C- reaktif protein

EAACI/GA2LEN/EDF: EuropeanAcademy of Allergy and Clinical Immunology / Global Allergy and Asthma European Network / European Dermatology Forum

ÜAS: Ürtiker aktivite skoru

NLO: Nötrofil lenfosit oranı

Ig E: Immunglobulin E

H1, H2, H3: Histamin 1, 2, 3

PG I2, D2: Prostaglandin I 2, D2

c GMP: Siklik guanin mono fosfat

c AMP: Siklik adenin mono fosfat

LT C4, D4, E4: Lökotrien C4, D4, E4

PAF: Platelet (trombosit) aktive edici faktör

TNF: Tümör nekroze edici faktör

RANTES: Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted

C 3,4,5: Kompleman 3,4,5

FcεRI: Yüksek afiniteli Ig E reseptörü

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

NSAİİ: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

SLE: Sistemik lupus eritematozus

KÜ: Kronik ürtiker

RA: Romatoid artrit

DM: Diabetes mellitus

MI: Miyokard infarktüsü

OSDT: Otolog serum deri testi

OPDT: Otolog plazma deri testi

Th lenfositler: Yardımcı T lenfositler

NALP 3: Pürin domain içeren protein 3

RAST: Radyoalergosorbent test

DPU:Delayed pressure urticaria (Gecikmiş basınç ürtikeri)

G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

SSPS: Statsistical Package for the Social Sciences

BH: Behçet hastalığı

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. KÜ ve kontrol gruplarında NLO değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Şekil 2. KÜ ve kontrol gruplarında CRP değerlerinin karşılaştırılması	41
Şekil 3. KÜ hastalarında ÜAS –hastalık süresi ilişkisi	45



TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Mast hücre mediyatörleri	5-6
Tablo 2. Ürtiker sınıflaması.....	8
Tablo 3. Ürtiker aktivite skoru.....	25
Tablo 4. Kronik ürtikerde gerekli tanısal testler.....	27
Tablo 5. Kronik ürtikerde tedavi yaklaşımı.....	34
Tablo 6. Kronik ürtiker ve kontrol gruplarının demografik bulguları.....	38
Tablo 7. Kronik ürtiker grubunda hastalık süresi ve ürtiker aktivite skoruna göre hastaların dağılımı	39
Tablo 8. Kronik ürtiker ve kontrol gruplarında NLO, CRP ve ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 9. Hafif, orta ve şiddetli kronik ürtiker gruplarının NLO, CRP ve ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 10. Hafif – orta ve şiddetli kronik ürtiker gruplarının nötrofil lenfosit oranı, c-reaktif protein ve ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 11. Hafif – orta ve şiddetli kronik ürtiker gruplarının ürtiker aktivite skoru ve hastalık süreleri.....	44

ÖZET

Ürtiker deride papül ve plaklarla karakterize inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın altı haftadan uzun sürmesi durumunda kronik ürtiker olarak adlandırılır. Kronik ürtiker, mast hücre degranülasyonu ve Th1 ve Th2 hücrelerin, monositlerin, nötrofillerin, eozinofil ve bazofillerin oluşturduğu perivasküler, nekrotizan olmayan infiltrat ile karakterize tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık aktivitesini ölçmek için kullanılan ürtiker aktivite skoru (ÜAS), yorumu kişisel farklılıklar gösteren bir araçtır. Kronik ürtiker hastalarında hastalık aktivitesini ölçmek için kullanılan objektif ve güvenilir bir parametre bulunmamaktadır. Son yıllarda pek çok farklı biyokimyasal parametre çeşitli hastalıklarda sistemik inflamatuvar durumu göstermek için araştırılmaktadır. CRP, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve serum ürik asit düzeyi farklı çalışmalarda inflamatuvar belirteçler olarak kanıtlanmışlardır. Çalışmamızın amacı kronik ürtikerde CRP, NLO ve ürik asit düzeylerini araştırmak, hastalık şiddetiyle aralarında bir ilişki olup olmadığını incelemektir.

Aralık 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında çalışmaya, herhangi bir otoimmün, inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olmayan, ilaç, sigara kullanım öyküsü olmayan, vücut kitle indeksi normal sınırlarda olan 50 kronik ürtiker hastası ve 50 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ve NLO, CRP ve ürik asit düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Kronik ürtiker grubunda NLO ve serum CRP değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Ürtikerli hastalar ve kontrol grubu arasında ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p = 0.359$). NLO ve serum CRP düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon izlendi ($p = 0.001$, $r = 0.442$). Kronik ürtiker grubunu ÜAS değerine göre hafif - orta ve şiddetli olarak 2 gruba ayırdığımızda serum CRP değerleri şiddetli grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek seyretmekteydi ($p = 0.038$).

Sonuç olarak CRP ve NLO hastalığa ait inflamasyonu belirlemede ve tedavinin takibinde kullanılacak laboratuvar parametreler olarak değerlendirilebilir. NLO ve CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için önemli birer tanısal ve prognostik faktörler olduğu bilinmektedir. NLO ve CRP yüksekliği, KÜ hastalarında gelişebilecek kardiyovasküler komorbiditeler açısından uyarıcı ve yol gösterici olabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: kronik ürtiker, nötrofil lenfosit oranı, C-reaktif protein, ürik asit, ürtiker aktivite skoru

ABSTRACT

Urticaria is an inflammatory skin disease characterized with papules and plaques. The term of chronic urticaria is used when the disease takes more than six weeks. Chronic urticaria is a relapsing inflammatory disease of the skin with mast cell degranulation and non-necrotizing perivascular infiltration of Th1 and Th2 cells, monocytes, neutrophils, eosinophils and basophils. Urticaria activity score (UAS) is used to assess the disease activity. This scoring system may show personal variations. There is no objective and reliable parameters to assess the disease activity of patients with chronic urticaria. In recent years many biochemical parameters are being studied to evaluate systemic inflammatory status in different diseases. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), serum CRP and uric acid levels have been proved as systemic inflammatory markers in different studies. Our purpose is to analyse the levels of NLR, serum CRP and uric acid in chronic urticaria patients and to investigate the relation between these inflammatory parameters and the disease activity.

A total of 100 people consisting of 50 chronic urticaria patients and 50 controls who have no autoimmune, inflammatory or infectious diseases, have no smoking habit, are not on any medicine and have the body mass index within the normal limits, were included in the study. Sociodemographic features, NLR, CRP and uric acid levels of the chronic urticaria and control group were compared.

Mean NLR and serum CRP levels in chronic urticaria patients were significantly higher than controls (respectively, $p < 0.001$, $p < 0.001$). The levels of uric acid did not show statistically significant difference between chronic urticaria patients and controls ($p = 0.359$). NLR and serum CRP values showed a positive correlation ($p = 0.001$, $r = 0.442$). When chronic urticaria patients were evaluated according to disease severity, serum CRP levels were significantly higher in patients with severe chronic urticaria than patients with mild- moderate chronic urticaria ($p = 0.038$).

In conclusion, we assume that CRP and NLR can be used to assess the inflammatory status in chronic urticaria and may be useful parameters during the follow up of the patients. It is known that NLR and CRP are diagnostic and prognostic markers of cardiovascular diseases. The elevated values of NLR and CRP may be alerting for cardiovascular comorbidities that can accompany to chronic urticaria.

KEYWORDS: chronic urticaria, neutrophil lymphocyte ratio, C-reactive protein, uric acid, urticaria activity score.

İÇİNDEKİLER :

Sayfa

TEŞEKKÜRLER	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	ii
ŞEKİLLER	iv
TABLO DİZİNİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET)	.vii
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Ürtikerin Sınıflaması ve Patogenezi	3
2.4.1. Ürtiker patogenezinde rol alan hücreler ve mediyatörleri	4
2.4.2. İmmünolojik Ürtiker	9
2.4.2.1. IgE'ye bağlı ürtiker	9
2.4.2.2. Spesifik antijen duyarlılığı	9
2.4.2.3. Fizik ürtikerler	11
2.4.2.4. Kontakt ürtiker	13
2.4.3. Komplemanla İlişkili Ürtiker	14
2.4.3.1. Herediter anjiyoödem	14
2.4.3.2. Akkiz anjiyoödem	15
2.4.3.3. Ürtikeryal vaskülit	15
2.4.4. İmmünolojik Olmayan Ürtiker	16
2.4.4.1. Direkt mast hücre uyaranları	16
2.4.4.2. Araşidonik asit metabolizmasına bağlı değişiklikler	16

2.4.5. Kronik İdiyopatik Ürtiker	16
2.4.5.1. Kronik ürtiker patogenezi teorileri	17
2.5. Kronik Ürtiker ve İnflamasyon	22
2.6. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	24
2.7. Tanı	25
2.8. Tedavi	27
2.8.1. Etkenin saptanması	28
2.8.2. Farmakolojik tedavi	28
2.8.3. İlaçsız tedaviler	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Hasta Seçimi	35
3.2. Çalışma Protokolü	36
3.2.1. Ürtiker aktivite skoru hesaplanması	36
3.2.2. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü	37
3.3. İstatistiksel Yöntemler	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Hastaların Özellikleri	38
4.2. NLO, serum CRP ve ürik asit düzeyleri açısından Grupların karşılaştırılması	40
4.3. Hafif, orta ve şiddetli kronik ürtiker gruplarının NLO, CRP ve ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması	42
4.4. Hafif – orta ve şiddetli kronik ürtiker gruplarının değerlendirilmesi	43
4.5. Hastalık süresi ile ürtiker aktivite skoru arasındaki ilişki	44
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	53
Ek-1 (ARAŞTIRMA ETİK KURULU ONAYI)	64
Ek -2 (BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU)	65
Ek-3 (OLGU RAPOR FORMU)	66

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker deride papül ve plaklarla karakterize inflamatuvar bir hastalıktır (1). Hastalığın altı haftadan uzun sürmesi durumunda kullanılan kronik ürtiker tanımı (2) akut faz yanıtının eşlik ettiği, mast hücre ve bazofil bağımlı inflamatuvar deri hastalığını anlatır (3). Kronik ürtikerdeki inflamatuvar süreç kanda IL-6 ve CRP düzeylerinin yükselmesi ve koagülasyon/fibrinoliz kaskadının aktivasyonu ile kendini gösterir (4-6).

EAACI/GA2LEN/EDF ürtiker kılavuzu kronik ürtikerin takip ve tedavisi için hastalık aktivitesinin ölçülmesini önermektedir (7). Kronik ürtikerde hastalık aktivitesinin ölçülmesi için kabarıklıklar ve kaşıntı gibi ürtikeryal semptomları temel alan ürtiker aktivite skoru (ÜAS) kullanılmaktadır (7). Hastaların öznel tanımlamalarına bağlı olan bu skora kesin ve kantitatif değerler içermez. Bu nedenle de bu hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde güvenilir, objektif belirteçlere ihtiyaç vardır.

CRP, IL-6, prokalsitonin ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerin düzeyleri kronik ürtikerde inflamasyon belirteci olarak araştırılmıştır (4). Fakat bu parametrelerin bazıları günlük pratikte ulaşılması güç, pahalı tetkiklerdir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO), hemogram testindeki nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen oldukça basit ve ucuz bir testtir. Son dönemde NLO pek çok inflamatuvar hastalıkta, malignitede çalışılmış ve anlamlı sonuçlar bulunmuştur. NLO miyokard infarktüsü, diyabetes mellitus, hipertansiyon, ülseratif kolit ve psoriasis gibi hastalıklarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (8,9). Ürik asit ise standart bir biyokimya testi olarak kolaylıkla çalışılmakta ve son dönemde yapılan çalışmalarda serum ürik asit düzeylerinin vücuttaki inflamatuvar durum ile ilişkili olduğundan bahsedilmektedir. Serum ürik asit düzeyleri ile metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif yönde ilişki gösterilmektedir (10). Kasperska-Zajac ve ark. (4) kronik ürtiker hastalarında serum CRP düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada ürtiker şiddetiyle de serum CRP düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon izlediklerini belirtmişlerdir.

Literatürde bu 3 inflamatuvar belirtecin incelendiği ve birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı kronik ürtikerde CRP, NLO ve ürik asit düzeylerini araştırmak, hastalık şiddetiyle aralarında bir ilişki olup olmadığını incelemek ve dermatoloji pratiğinde hastalığın takibinde objektif bir parametre oluşturabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ürtiker, genellikle kırmızı halka veya alevsi bir alanla çevrili deriden kabarık görünüm ile karakterize derinin vasküler bir reaksiyonudur ve şiddetli kaşıntı, sızlama veya batma hissi ile seyreder (11). Bu kabarıklıklar lokalize ödem sonucu oluşur. Merkezi kısımda iyileşme olabilir ve birleşerek anüler veya polisiklik bir yapı oluşturabilirler (12,13). Döküntülerin özelliği; 24 saat içinde çok hızlı oluşup kaybolmalarıdır (14). Ödem; derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjiyoödem adını alır (13,15). Anjiyoödem gastrointestinal sistemi ve solunum yolunu tutabilir (12,14). Tutulum alanları kırmızı ve kaşıntılı olmak yerine daha normal renkli ve ağrılı, ürtikeryal döküntülerden daha büyük, sınırları daha az ayırt edilebilir olmaya eğilimlidir, sıklıkla 2-3 gün içerisinde gerilemektedir (14). Ürtiker hastaları döküntülerle, anjiyoödemle ya da her ikisi ile de başvurabilirler (7). Altı haftadan kısa sürerse akut ürtiker, altı haftadan daha uzun sürerse kronik ürtiker olarak adlandırılır (16).

2.2. Tarihçe

Feng Yin Zheng tarafından ürtikerin ilk kez yazılı olarak anlatıldığı '*The Yellow Emperor's Inner Class*' M.Ö. 1000 yıllarında yazılmıştır. Pek çok hastalık gibi ürtiker de Ying ve Yang arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmıştır (17). Hipokrat süt gibi bazı gıdaların, böcek ısırıklarının '*knido*' adı verilen kaşıntılı bir deri döküntüsüne yol açtığını bildirmiştir (18). Ürtiker terimi ilk kez 18. yy'da '*Nosologiae Methodica*' adlı kitapta tanımlanmıştır. Ürtiker ismi, derideki kızarıklık ve kabarıklığın ısırgan otu (*urtica dioica*) ile temas sonrasında oluşan lezyonlara benzetilmesi ile kullanılmıştır (14,19). Sonraki yıllarda farklı ürtiker tipleri tanımlanmıştır. 1877'de mastositlerin tanımlanması ve pek çok araştırmacının histamin üzerine çalışması hastalığın modern tanımına önemli katkı sunmuştur. IgE'nin rolünün anlaşılması ve hastalığın, tip I reaksiyon olarak tanımlanması ise ürtiker çalışmasındaki en önemli dönüm noktalarıdır (20). 20. yy'ın ortalarından itibaren ise ürtikerin sistemik bir hastalık olduğu pek çok araştırmacı tarafından ifade edilmeye başlanmıştır (21).

2.3. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda yaşam boyunca ürtiker görülme oranı yaş aralığı ve örnekleme yöntemine bağlı olarak en az %1'den en fazla %30'a kadar farklılık göstermektedir. Gerçek oranın %1-5 aralığında olması muhtemeldir (22). Ürtiker herhangi bir yaşta görülebilmesine rağmen genç erişkinlerde daha sıktır (12,23). Hastaların %40'ında tek başına ürtiker, %11'inde tek başına anjiyoödem, % 49'unda ise ürtiker ve anjiyoödem bir arada görülür. Genel olarak ürtiker kadınlarda daha sıktır. Kronik ürtikerde kadın:erkek oranı yaklaşık olarak 2:1'dir. Fakat bu oran farklı fiziksel ürtiker tipleri için değişmektedir (14). Örneğin; dermatografizm ve soğuk ürtikeri kadınlarda sayıca daha fazla görülmesine rağmen, geç basınç ürtikeri daha çok erkeklerde görülür (24). Akut ürtiker çocuk ve genç erişkinlerde sık görülmesine karşın, kronik ürtiker orta yaşlı kadınlarda daha sıktır (14,25).

2.4. Ürtikerin sınıflaması ve patogenezi

Ürtiker ve/veya anjiyoödem patofizyolojik mekanizmalara göre 3 sınıfa ayrılır: 1. IgE-bağımlı veya kompleman aracılı immunolojik mekanizmalarla ortaya çıkan ürtiker 2. Direkt mast hücre degranülasyonu veya arazidonik asit metabolizmasını etkileyen immünolojik olmayan mekanizmalarla oluşan ürtiker 3. İdiopatik ürtiker (26). Ürtiker lezyonları, vazodilatasyon ve kan damarlarının geçirgenliğinin artması sonucu plazma içeriğinin çevre dokuya geçmesi ve dermiste ödem oluşmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (27). Çok sayıda mediyatör damar geçirgenliğini artırarak ürtiker papülünün oluşmasına neden olabilmektedir. Tablo 1'de mast hücre mediyatörleri gösterilmektedir. Farklı klinik görünümdeki ürtikerler olasılıkla bu değişik mediyatörlere, ya da mediyatör kombinasyonlarına bağlı olarak gelişmektedir. Tablo 2'de ürtiker sınıflaması gösterilmektedir. Tutulan başlıca hücre mast hücresi, salınan başlıca mediyatör histamindir (12,13,16,28). Bazofiller de histamin içermesine rağmen histaminin en önemli kaynağı derideki mast hücreleridir (29).

2.4.1. Ürtiker Patogenezinde Rol Alan Hücreler ve Mediyatörleri:

Mast Hücreleri: Mast hücreleri, çeşitli dokularda dağılmış olmalarına rağmen özellikle deri, akciğer ve sindirim sisteminde daha yoğun olarak bulunurlar (30). İki farklı mast hücre tipi vardır; kimaz-triptaz içeren ve sadece triptaz içeren. İlk tip deri ve barsak mukozasında, ikinci tip akciğer ve sindirim sistemi mukozasında belirgindir. Derideki mast hücreleri kan damarları ve deri eklerinin etrafında bulunurlar (29,30). Mast hücreleri aktive olduklarında çok sayıda mediyatör içeren sekretuar granüller salgılamaktadırlar (29,31). (Tablo 1’de Mast hücre mediyatörleri gösterilmektedir.)

Histamin: Mast hücre ve bazofillerden salınan ve ürtiker patogenezinde temel rolü oynayan mediyatördür. Etkilerini H1, H2 ve H3 adı verilen hücre spesifik reseptörler üzerinden gerçekleştirmektedir. Histamin, H1 reseptörü aracılığı ile eozinofil ve nötrofil kemotaksisini, PGI2 salınımını, damar geçirgenliğini ve hücre içi cGMP düzeyini artırır (30). H2 reseptör aracılığı ile eozinofil ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder, supresör T-lenfositlerini uyarır, IgE aracılı mast hücre salınımını azaltır, hücre içi cAMP artışına neden olur (29).

Histaminin intradermal enjeksiyonu eritemli, ödemli ve kaşıntılı bir papül oluşturmaktadır. Bu da ürtikeryal deri lezyonlarının karakteristik bir özelliğidir. Histamin, H1 ve H2 reseptörlerine bağlanıp Lewis’in üçlü cevabı olarak bilinen bir dizi reaksiyona yol açar. Önce vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışına bağlı olarak eritem ve ödem gelişir. Daha sonra nöropeptit salınımı sonucu harekete geçen akson refleksi ile oluşan eritem genişler. Histamine bağlı oluşan kaşıntılı eritemin yalnızca H1 reseptörleri ile oluştuğu düşünülmektedir. H3 reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde yer alırlar. Histamin sentezi üzerine negatif-feed back etki oluştururlar (29). H1 antihistaminiklere olan klinik cevap ve histaminin gerek deri, gerekse doku sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda saptanıyor olması, histaminin ürtiker oluşumunda rol oynayan en önemli mediyatör olduğunu gösterir (32). Histamin en önemli preforme (önceden hazırlanmış) mediyatördür. Yeni sentez edilen lökotrienler (LTC4, D4, E4), PAF (trombosit aktifleyici faktör), prostoglandin D2 (PGD2) devam eden inflamatuvar olaylara yardım etmektedirler (29). Dermal mast hücreleri, IL-4, IL-8 ve TNF-alfa gibi çok farklı sitokinler üretebilmektedir. Ayrıca IL-3, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör gibi sitokinler, RANTES ve makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa gibi kemokinler yeni tarif edilen maddelerdir (31). Kronik ürtikerdeki mast hücre sayıları ile ilgili olarak fikirbirliği yoktur. Mast

hücrelerinin sıradan boyalarla boyandığında arttığı görülmekte ancak triptazla bu artış gözlenmemektedir (33).

Tablo 1. Mast Hücre Mediyatörleri (24)

Önceden Üretilmiş (Primer) Mast Hücre Mediyatörleri

Histamin	Kaşıntı, vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, muköz sekresyon, lökosit toplanması, PG yapımı, gastrik asit salınımı, immün regülasyon.
Nötral proteazlar	C3 parçalanması, fibrinoliz, yüksek molekül ağırlıklı kininojen aktivasyonu Tip 4 kollajenin oluşumu, Anjiotensin I inhibisyonu Enzimsel dönüşüm
Triptaz	
Kimaz	
Karboksipeptidaz A	
Heparin	Antikoagülasyon, kompleman aktivasyonu
Eozinofil kemotaktik faktör	Eozinofil kemotaksisi
Nötrofil kemotaktik faktör	Nötrofil kemotaksisi
Asit hidrolazlar	Enzimsel dönüşüm
Oksidatif enzimler	Hücrel toksisite, LTC ₄ inaktivasyonu

Tablo 1. Mast Hücre Mediyatörleri (24) - devamı

Yeniden Üretilen (Sekonder) Mast Hücre Mediyatörleri

PGD2	Vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, trombosit agregasyon inhibisyonu
Lökotrienler LTC4, D4, E4 LTB4	Damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, muköz sekresyon Nötrofil kemotaksisi, yapışması, aktivasyon ve degranülasyonu
PAF (Platelet Aktive Edici faktör)	Damar geçirgenliği, trombosit agregasyonu, muköz sekresyon, düz kas kasılması, eozinofil ve nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu
Trombaksan A2	Düz kas kasılması, trombosit agregasyonu
Adenozin	Düz kas kasılması
Oksijen metabolitleri	Hücrel sitotoksikite
Bradikinin	Bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon

Bazofiller: Bazofillerin bazı özellikleri mast hücrelerine benzer. Yüksek afiniteli IgE reseptörleri (FcεRI) ve sekretuar granüller içerir ve uyarılınca histamin ve LTC4 salgırlar. PGD2 ve proteazlar bu hücrelerden salgılanmazlar. Mast hücrelerinde sadece IL4 reseptörü bulunur buna karşın birçok sitokin salgırlar, ancak bazofiller çok sayıda sitokin reseptörü

taşımalarına rağmen sadece IL-4 salgırlarlar. Antijen uyarısından sonra kanda histamin salınımında iki aşamalı artış olmaktadır. Birinci artış ilk bir saat içerisinde ve mast hücre degranülasyonuna bağlı olduğu düşünölmektedir. İkinci artış 11-12 saat sonra gerçekleşmektedir (29). Bazofillerinin ürtiker oluşumunun erken fazında rolü olmadığı düşünölmektedir. Ama geç faz reaksiyonlarında göröldüğü gibi, bazofiller dolaşımdan ürtiker lezyonlarına migrasyon yaparak bu lezyonları artırmakta ve devamına neden olmaktadır (33).

Mast Hücreleri ve Bazofillerin Aktivasyonu: Mast hücreleri ve bazofiller yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI) içerirler. Bu reseptörler 1α, 1β, 2γ zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit zinciridirler. IgE'nin Fc bölgesi, α zincirine bağlanır. Antijene spesifik IgE ile FcεRI'nin çapraz bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır (29). Fiziksel ve indüklenabilir ürtiker modelleri ile yapılan çalışmalarda spesifik antijen enjeksiyonu ile bifazik yanıt oluştuğu gösterilmiştir. Bunu klinikte önce yüzeysel eritem ardından ise derin ve gergin büll oluşumu ile gözlemliyoruz (34). Diğer yandan C5a, bazofil ile kimaz ve triptaz içeren mast hücrelerinden histamin salınımına; f-MPL (formyl-Met-Leu-Phe) bazofillerden histamin salınımına; morfin, kodein, VIP, somatostatin ve substant P ise kimaz ve triptaz içeren mast hücrelerinden histamin salınımına neden olmaktadır (29).

Tablo 2. Ürtiker Sınıflaması

<u>I-İmmünolojik ürtiker/anjiyoödem</u> <u>A- IgE'ye bağımlı ürtiker/anjiyoödem</u> 1- Atopik eğilim 2- Spesifik antijen duyarlılığı (besin, ilaç-terapötik ajan, aeroalerjen, hymenoptera (arı) zehiri, helmintler) 3- Bazı fiziksel ürtiker tipleri (dermografizm, basınç, soğuk, ışık, kolinerjik gibi) 4- Kontakt ürtikerlerin bir kısmı <u>B- Kompleman ilişkili</u> 1- Herediter anjiyoödem 2- Malignite veya otoantikör varlığında oluşan akkiz anjiyoödem 3- Nekrozitan vaskülit 4- Serum hastalığı 5- Kan ürünlerine karşı reaksiyon
<u>II- İmmünolojik olmayan ürtiker/anjiyoödem</u> <u>A- Direkt mast hücre salınımına bağlı</u> 1- Opiatlar 2- Antibiyotikler 3- Kürar, alfa-tubakürarin 4- Radyokontrast madde 5- Polimiksin-B <u>B- Araşidonik asit metabolizması değişimine bağlı</u> 1- Aspirin ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar 2- Azo boyaları ve benzoat
<u>III- İdiyopatik ürtiker/anjiyoödem</u>

2.4.2. İmmünolojik Ürtiker

2.4.2.1. IgE'ye bağlı ürtiker :

Alerji durumundaki mast hücre aktivasyonu, birbirine komşu, iki yüksek afiniteli IgE (FcεRI)'nin α-subünitelerine bağlanmaları ile olur. Bu bağlanma sonucu preforme histamin, proteaz ve yeni üretilen hücre mediyatörleri PGD₂, LTC₄, sitokinler (IL-4, IL-8), TNFα salınır. Bazofiller de FcεRIα eksprese ederler ve histamin ile aktif LTC₄ salgırlar (4). Tip I reaksiyon gelişimi üç basamakta olur (35):

- i. Membran aktivasyonu (antijen ve IgE etkileşimi): Antijen iki komşu IgE molekülüne bağlanmalı ve bu iki molekül arasında köprü kurmalıdır.
- ii. Postreseptör intersellüler olaylar (membran aktivasyonu ile sitoplazmik granüllerin atılması arasındaki biyokimyasal olaylar): Antijenin mast hücreleri veya bazofillere bağlanması sonucu, bir esterase aktivasyonu oluşur. Bu da glikoliz ve hücre içi kalsiyum akışına neden olur.
- iii. Mediyatör salınımı

2.4.2.2. Spesifik antijen duyarlılığı:

Gıdalar: Gıdalara bağlı ürtiker çocuklarda daha sıktır (16,28). Akut ürtikerin gıda ile ilişkili olduğunu gösteren vakaların çoğunda semptomlar gıda alımından birkaç saat sonra ortaya çıkar (15). En sık suçlanan gıda maddeleri; kuruyemişler, balık, deniz kabukluları, yumurta, inek sütü, çikolata, domates, çilek, kola, tahıl, süt ve süt ürünleri, meyve suları, çay ve baharatlardır (15,16,23). Ancak doğrudan doğruya besin maddelerine değil, içerdikleri koruyucu maddeler ve renklendirici boyalarında ürtikere neden olabileceği unutulmamalıdır (35,36). Katkı maddeleri ise doğal ve sentetik olarak iki gruptur. Doğal katkı maddelerinden en çok kullanılanlar mayalar, salisilatlar, sitrik asit, yumurta ve balık albüminidir. Sentetik katkı maddeleri başlıca tatrazin, diğer azo boyaları, benzoat, hidroksi-benzoat ve sülfidlerdir (35,36).

İlaçlar: İlaça bağlı ürtiker immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalarla oluşabilir. İmmünolojik ürtikeryal ilaç reaksiyonları IgE ya da antijen-antikor kompleksine bağlı

mekanizmalarla, immünolojik olmayan ürtiker ise direkt histamin liberat r  olarak rol oynayan ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir (16). Herhangi bir ilaç ürtiker ve/veya anjiyoödeme yol a abilmekle birlikte, anafilaktik ölümlerin çoğu antibiyotik anafilaksisi nedeniyledir. Ürtiker, herhangi bir ilaç enjeksiyonundan sonra dakikalar içinde veya ilaç oral yolla alınmışsa saatler içinde ortaya çıkabilir. İlaç alımından sonra herhangi bir zamanda reaksiyon başlayabilirse de, sorumlu ajanın son iki hafta içinde kullanılmaya başlanmış olma ihtimali daha yüksektir. Penisilin reaksiyonları ilaç alımından iki hafta sonra oluşabildiği gibi ilaç kesildikten sonrada ortaya çıkabilir (37). Aspirin ve diğer NSAİ ilaçların ürtikere neden olan mekanizmaları çok net değildir. Fakat araşidonik asit metabolizmasının prostaglandinlerden l kotrienlere doğru sapması ile damarlara direkt etki ve geçikmiş mast hücre degranülasyonu ile histamin salınımına neden olduğu d ş n lmektedir. Aspirinle  apraz reaksiyon veren tüm NSAİ ilaçlar, kronik ürtikeri alevlendirebilmektedir (38). ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibisyonu yapan ilaçlarla tedavi gören hastaların %0.1-0.5'inde anjiyoödem görülebilmektedir. Patogenez kesin olarak bilinmemekle birlikte son araştırmalar, anjiyo demin, bradikinin birikimi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. ACE inhibitörlerinin kullanılmadığı durumlarda Anjiotensin II inhibitörleri alternatif olabilirler ancak dikkatli kullanılmaları önerilmektedir (39). Morfin, kodein gibi opiatlar, tiopental, D-tubakürarin ve süksinilkolin gibi bazı anestezi  maddeler, radyokontrast maddeler direkt mast hücrelerinden histamin salınımı ile ürtikere neden olmaktadır. Daha az sıklıkla basitrasin ve polimiksinde immünolojik olmayan mekanizma ile ürtikere neden olabilir (13,16).

Böcek sokmaları: Doğrudan farmakolojik etki ile ya da alerjik mekanizmaya bağlı olarak ürtiker ve diğer deri lezyonlarını oluşturabilirler. Lokal reaksiyonların yanı sıra bazı olgularda yaygın ürtiker, anafilaksi veya serum hastalığı gelişebilmektedir (16).

Sistemik hastalıklar: Bu hastalıkları etken olmaktan çok, eşlik eden hastalıklar olarak değerlendirmek daha doğru olur. Bunlar arasında kollajenozlar, romatizmal hastalıklar, hipertiroidi ve hipoparatiroidi yer almaktadır. Lösemi, lenfoma gibi hematolojik maligniteler başta olmak üzere nadiren iç organ malinigniteleri ile de birlikte olabilir (12). Gebelikte ve progesteron hormonlarına karşı gerçek otoimmunitede de ürtiker gelişebilir (16).

Solunumsal alerjenler: Polenler, küf sporları, tüylü hayvanların kepekleri ve diğer hava yoluyla gelen maddelere karşı olan alerji, rinit ve astıma yol açarlar. Bu alerjenler nadir olarak da akut ve kronik ürtiker oluşturabilirler (13,16). Bu tip ürtikerlerde rinit belirtileri yoktur veya çok azdır (16).

Enfeksiyonlar: Enfeksiyon ajanının yapısındaki proteinin antijen olarak hareketi sonucunda Tip I ve Tip III yanıtlarının ortaya çıktığı sanılmaktadır. Ürtiker nedeni olarak sık sık belirtilmelerine rağmen fokal enfeksiyonlar, ürtikere sanıldığı kadar çok neden olmazlar (16). Son çalışmalarda *Helikobakter pilori*'nin rol oynayabileceği gösterilmiştir. *Kandida* enfeksiyonu çok nadiren de olsa ürtiker nedeni olarak tanımlanmıştır. İntestinal parazitler nadiren ürtikere neden olurlar ve eozinofili ile birlikte dirler (15). Hepatitler, enfeksiyöz mononükleoz, koksakienfeksiyonları gibi bazı sistemik viral enfeksiyonlar da ürtiker nedeni olabilmektedir (16). Çocuklarda akut ürtiker özellikle streptokokların yaptığı üst solunum yolları enfeksiyonları ile ilişkili olabilmektedir (12).

Psikolojik Faktörler: Tek başına ürtiker nedeni olabildikleri gibi diğer nedenlere bağlı ürtikerleri de şiddetlendirebilirler (16).

2.4.2.3. Fizik ürtikerler:

Spesifik fiziksel uyarılara karşı yanıt olarak ürtiker papülünün ortaya çıkması şeklinde tanımlanan bir ürtiker tipidir (15). Geç basınç ürtikeri dışında gelişen diğer fiziksel ürtiker tiplerinde, stimulustan hemen sonra kaşıntı ve ürtiker papüllerinin gelişimi ve uyarıcı stimulusun uzaklaşmasından birkaç dakika sonra veya en çok iki saat içinde kaybolması karakteristiktir. Fiziksel ürtiker tanısının provakatif testlerle doğrulanması önemlidir (40). En sık tetikleyici faktörler olarak; egzersiz, ısı değişimleri, soğuk, sıcak, basınç, güneş ışığı, vibrasyon ve su sayılabilir. Tüm kronik ürtiker hastalarının %20-30'undan fiziksel ürtikerler sorumlu olabilmektedir (41).

Dermografizm: Sert bir obje ile çizilen deride lineer ürtiker papüllerinin gelişmesi şeklinde görülür. Bu ürtiker papülleri hızlıca oluşup sıklıkla 30 dakikada kaybolurlar. Kaşıntı ile birlikte olduğunda semptomatik dermografizm denir. En sık görülen fiziksel ürtiker tipi olup, genel popülasyonda görülme sıklığı %1.5-4.2 oranındadır. Kronik ürtikerde %22 oranında gözlenebilmektedir (13).

Geç Basınç Ürtikeri: Karakteristik olarak geç basınç ürtikeri papülleri, basınçtan 2-6 saat sonra oluşmakta ve 24 saatten uzun süre devam etmektedir (40). Dermografizimli ve kronik ürtikerli hastaların %37'sinde olduğu görülmüştür. Ateş, titreme, artralji ve lökositozla birlikte olabilir. Spontan ataklar daha çok omuzda, ayak tabanlarında ve avuç içlerinde oluşmaktadır (13).

Vibratuar Anjiyoödem: Akkiz ve herediter formu olan vibratuar anjiyoödem oldukça nadir bir hastalıktır (27). Koşma, masaj, motosiklete binme, çekiç kullanma gibi vibratuar bir uyarıyı takiben saniyeler içinde hastada kaşıntı ve şişlik oluşmaktadır (28,40).

Soğuk Ürtikeri: Herediter ve akkiz formları mevcuttur. Akkiz tipi daha sık görülür. Baş ağrısı, nefes darlığı, hipotansiyon ve senkop ile birlikte olabilir. Ataklar soğuk yiyecek ya da sıvıları aldıktan sonra, buz ile temastan sonra ya da ısı değişikliklerinden sonra dakikalar içerisinde oluşur. Nadiren bazı akkiz soğuk ürtikerli olgular; kriyoglobülinler, kriyofibrinojenler, soğuk hemolizinler veya soğuk aglütininleri ve viral hastalıklarla özellikle enfeksiyöz mononükleozla birlikte olabilmektedirler (40).

Lokelize Sıcak Ürtikeri: En nadir görülen fizik ürtiker formlarından biridir. Sıcak temasından 5 dakika sonra başlayıp, 1 saate kadar sürebilir. Hastalığın gelişiminde kompleman sisteminin rolü olabileceği düşünülmesine rağmen patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (15).

Kolinerjik Ürtiker: Tüm ürtikerlilerin %5'ini oluşturur ve daha çok adolesanlarda görülür. Ataklar sıcak, emosyonel stres ya da egzersizden sonra başlar. Karakteristik olarak 1-3 mm çapında etrafında geniş eritem alanı bulunan kaşıntılı küçük papüllerle karakterizedir.

Kolinerjik  rtikerli bazı hastalarda flushing, halsizlik veya astım gibi sistemik semptomlar görülebilmektedir (15). Hastalığın patogenezi hala açık değildir. Hastalığın ter bezlerini innerve eden kolinerjik postgangliyonik sempatik sinirlerin uyarılması ile ilişkili olduğu d ş n lmektedir. Kolinerjik  rtikerli hastaların kanında histamin seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Asetilkolinin direkt yoldan mı yoksa indirekt olarak mı histamin salınımına neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (40).

Solar  rtiker: Güneş ya da yapay ışığa maruz kaldıktan dakikalar sonra kaşıntı, eritem, ödem, bronkospazm ve senkop ile anjiyoödem oluşumu gözlenebilmektedir. SLE (sistemik lupus eritematozus) ve eritropoetik porfiria ile ilişkili olarak görülebilirse de sıklıkla idiyopatikdir (13). Solar  rtikere neden olan dalga boyları 250-700 nm gibi geniş bir spektrum içindedir (16). UVA, UVB ve görünen ışığa maruz kalınmasından sonra kanda histamin, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktör artışı tanımlanmıştır (40).

Egzersize Bağlı Anafilaksi: Egzersiz sonrası gelişen, kolinerjik ürtiker bulgularına ek olarak anjiyoödem ve senkopun g r ld ğu bir tablodur (13).

Adrenerjik  rtiker: Emosyonel stres sırasında oluşan beyaz bir halka ile çevrili şişliklerle karakterizedir. Noradrenalinin intrakutan z injeksiyonu ile ürtiker lezyonları oluşabilmektedir (13).

Akuajenik  rtiker: Derinin herhangi bir ısıdaki su ile teması sonucu kaşıntı oluşabilir veya daha nadiren ürtiker gelişebilir. Lezyonlar kolinerjik ürtikeri anımsatır tarzda küçük papüller şeklinindedir. Su ile temastan sonra dakikalar içinde başlayıp, 2 saatten daha kısa sürede kaybolurlar (13,28).

2.4.2.4. Kontakt  rtiker:

Çeşitli maddelerin direkt deriye teması ile ürtiker oluşabilir. IgE bağımlı immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizma ile oluşabilmektedir. IgE bağımlı olduğunda geçici döküntü dakikalar içinde görülebilir ve sistemik belirtilerle birlikte olabilir. Lateks proteinleri IgE aracılı kontakt ürtiker nedeni olarak dikkat çekmektedir. Bu hastalarda muz, avakado, kivi gibi meyvelerle çapraz reaksiyon görülebilir. Isırđan otu, artropot kılları ve bazı kimyasallar mast hücrelerinden direkt histamin salınımına neden olabilirler (13).

2.4.3. Komplemanla İlişkili  rtiker

Kompleman aktivasyonu sonucu C3a, C4a ve C5a gibi anafilatoksinler ortaya çıkar. Bu anafilatoksinler doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olabilmektedirler. İlerinde en potenti C5a'dır. Ayrıca C5a, nötrofiller, eozinofiller ve mononükleer hücreler için de kemotaktiktir (28). Kompleman aktivasyonu hem Tip II hem de Tip III reaksiyonla oluşabilir. Tip II reaksiyona bağlı ürtiker çok sık değildir. Transfüzyon reaksiyonlarında görülen bazı ürtiker olguları buna örnek olabilir. Tip III reaksiyona bağlı ürtiker olguları ise çok daha sıktır. Tip III, imm nkomplekslerle oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Organizma yabancı bir proteine maruz kaldıktan 7-10 gün sonra, bu antijenik maddeye karşı antikorlar oluşmaktadır. Sentezlenen bu antikorlar ile antijenin reaksiyona girmesi, immün komplekslerin (Ag-Ab) oluşmasına yol açmaktadır. Bu komplekslerin komplemanı aktive etmeleri; anafilatoksin (C3a, C5a) etkisi ile mast hücresi ve bazofillerden mediyatör salınımına neden olmaktadır (33). Serum hastalığı, kollajenozlar, viral hastalıklar ve nekrozitan vaskülit Tip III reaksiyona örnektir. C1 esteraz inhibitör eksikliğine bağlı gelişen hereditör anjiyoödemde de kompleman sistemi aracılık eder (42).

2.4.3.1. Hereditör Anjiyoödem:

Deri, mukoz membran, respiratuar ve gastrointestinal traktusta anjiyoödem ataklarıyla karakterize otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir tablodur. Tüm anjiyoödem olgularının %1'ini oluşturur. Beraberinde  rtiker görülmez. Lezyonlar genellikle ağrılı olup, kaşıntı ve

eritem nadir olarak gözlenmektedir (25). Saatler içinde gelişen lezyonlar 2-5 gün sürebilmektedir (12). Herediter anjiyoödem otozomal dominant olarak geçiş gösterir. 50.000-100.000’inde 1 kişide görülür. Bu hastalığın 2 fenotipik formu vardır; Tip I’de C1 esteraz inhibitör proteini normal ancak plazma seviyeleri düşüktür, Tip II’de C1 esteraz seviyeleri normal veya artmış ancak disfonksiyoneldir (13).

2.4.3.2. Akkiz Anjiyoödem:

Akkiz anjiyoödemli hastalar klinik semptomları ile herediter anjiyoödemden ayırt edilemezler. Fakat dördüncü dekaddan sonra başlaması ve aile hikayesinin olmaması akkiz anjiyoödemini düşündürür. B hücreli lenfoma, kronik lenfositik lösemi, myeloma, myelofibrozis, monoklonal gammopatilerle ve SLE ile birlikte olabilmektedir. Bunun dışında C1 esteraz inhibitörlerine karşı bazı olgularda otoantikörler saptanmıştır (12).

2.4.3.3. Ürtikeryal Vaskülit:

Kutanöz lezyonlar ürtikere benzer olmasına rağmen histopatolojik olarak vaskülit özelliklerini gösterir. Karakteristik histopatolojik değişiklikler; endotelial şişme, eritrosit ekstrasvazasyonu, lökosit ve nötrofillerden zengin perivasküler hücreli infiltrasyon ve kan damarları çevresinde fibrinoid depozitleri içerir. Daha az sıklıkla lenfositik infiltrasyon görülebilir. Ürtikeryal vaskülit, dolaşan immünokompleksler, immünglobulin ve komplemanın damar duvarında depolanması ve kompleman seviyesinin belirgin düştüğü Tip III hipersensitivite reaksiyonu olarak kendini göstermektedir. Hipokomplementemi her zaman gözlenmez eğer olursa özellikle C1q düzeylerinde düşüklük gösterir. Klinik olarak genellikle 24 saatten uzun süren, kaşıntıdan çok yanma hissinin olduğu, ağrılı ürtikeryal papül ve plaklarla karakterizedir. İyileşirken lezyonların yerlerinde rezidüel pigmentasyon gözlenmektedir. Nadiren büller oluşabilmektedir. Anjiyoödem %40’tan fazla hastada gözlenebilmektedir. Buna rağmen sıklıkla ürtikeryal vaskülitin klasik ürtikerden ayrımı sadece lezyonların klinik görünümü ile mümkün değildir. Sistemik tutulum sık olarak gözlenmektedir. En sık görülen semptom artraljidir. Bunun dışında sıklık sırasına göre; ağrı, bulantı, kusma ile kendini gösteren gastrointestinal tutulum, pulmoner obstruktif hastalık, mikroskopik proteinüri ve hematüri gözlenebilmektedir. Tanı; histopatolojik bulgularla konur. Hastaların laboratuvar tetkiklerinde anormallikler gözlenebilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızında artış sık olarak görülür.

Hipokomplementemi %50 hastadan daha azında gözlenmektedir. Ancak bu bulgu ciddi sistemik tutulumla koreledir. Daha az sıklıkla dolaşan immünkompleksler, antinükleer antikor ve romatoid faktör pozitifliği (genellikle düşük titrede), kriyoglobulin ve C1q çöktelleri saptanabilmektedir. Araştırmalar sistemik tutulum ve ek gelişen hastalıkları da içermelidir. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar analizi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum kompleman ve immünglobulinleri, akciğer grafisi yapılmalıdır (15).

2.4.4. İmmünolojik Olmayan Ürtiker

2.4.4.1. Direkt Mast Hücre Uyarıcıları: Direkt mast hücre salınımı yapan ajanlar; radyokontrast maddeler, morfin, kodein ve meperidin gibi opiatlar, polimiksin B, vankomisin gibi antibiyotikler ve kürar, tubakürarin, çilek, yumurta akı, peynir gibi bazı gıdalardır (13,15,26,33). Bunlar histamin salınımına neden olurlar fakat PGD₂, LTC₄ ve LTD₄ salınımı olmaz (15).

2.4.4.2. Araşidonik Asit Metabolizmasına Bağlı Değişiklikler: Ürtiker, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon aspirin ve NSAİ ajanların alımından sonra ortaya çıkabilir. Bu reaksiyon ayaktan tedavi gören hasta popülasyonunun %1'inde ortaya çıkmaktadır ve bu kişilerde ailesel bir yatkınlık gözlenmektedir. Kronik ürtikerli hastalarda aspirin intoleransı %20-50 arasında bildirilmiştir (26,43). Aspirine intoleransı olan hastalarda indometazine ve diğer NSAİİ'lere ve aynı zamanda; azo boyalarına, özellikle tatrazine ve gıda koruyucu olarak kullanılan benzoatlara karşı da reaksiyon görülebilir. Klinik bulgular, bu ajanların alımından 15 dakika ile 20 saat sonrasında ortaya çıkabilmektedir (26). Araşidonik asit kaskatındaki bozukluk ile prostoglandin sentezinin inhibisyonu ve lökotrienlerin artışının ürtiker oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmüştür (43).

2.4.5. Kronik İdiyopatik (Spontan) Ürtiker

Kronik idiyopatik (spontan) ürtiker (KÜ); fiziksel ve diğer neden olabilecek faktörler hariç tutulduğunda yaygın, 24 saatten kısa süren ürtiker papüllerinin, 6 hafta boyunca haftada en az üç gün görülmesi ile seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (32,44). İntermittent ürtiker ise günlük, haftalık veya aylık intervallerle, haftalar veya günler boyunca süren ürtiker

nöbetleriyle karakterizedir (40). Patogenezinde mast hücresi ve bazofil degranülasyonu başlıca rol oynamaktadır. Ancak bunu tetikleyen faktörler henüz tam olarak anlaşılamamıştır (13). KÜ hastalarının yaklaşık %40'ı anjiyoödemle birlikte olabilir (44). KÜ'in toplumun %0.1'ini etkilediği ve hastaların %20'sinde 10 yıl sonrasına kadar devam edebildiği bildirilmiştir (45). Atopik kişilerde KÜ riski artmamıştır. KÜ ve anjiyoödem çocukluk çağında nadir görülür. Yetişkinlerde hastalığın ortalama devam süresi 3-5 yıl kadardır (40). KÜ hastaların yaşam kalitesini ciddi olarak etkiler ve çalışma hayatında, sosyal ilişkilerinde, cinsel yaşamında, hobilerinde, tatillerinde ciddi zorluklar yaratabilir, uyku kalitesini ve okul başarısını düşürebilir (46).

2.4.5.1. Kronik Ürtiker Patogenez Teorileri

A. Otoimmün Teori :

KÜ'li hastalarda diğer otoimmün hastalıkların da eşlik edebildiği gösterilmiştir (21). 2012 senesinde Contino Cohen ve ark. (47) 12778 KÜ'li hasta ve 10714 kontrol hastasını karşılaştırdıklarında KÜ'li hastalarda SLE, sjögren hastalığı, çölyak hastalığı, romatoid artrit (RA) ve tip 1 diyabetes mellitusun (DM) daha sık birliktelik gösterdiğini saptamışlar. Antitiroid mikrozomal ve antitiroglobulin otoantikorlarının da KÜ'li hastalarda %12 ile 29 arasında pozitiflik gösterdiği de bilinmektedir (48). Bu gözlemler ışığında ilk defa Rorsman (49) 1960'lı yıllarda KÜ'in otoantikor ile otoantijen reaksiyonları neticesinde bazofillerin degranüle oldukları hipotezini ortaya atmıştır. 1986 yılında Grattan (50) serumdaki otoreaktifliği göstermek amacı ile otolog serum deri testini (OSDT) tanımlamıştır. Bu tetkikte hastanın kendi serumu ön kola enjekte edilir. Kontrol olarak ön kola SF enjeksiyonu yapılır ve eritem, ödem yanıtının sadece OSDT alanında gözlemlenmesi durumunda, hastada otoimmünite varlığından şüphelenilir. OSDT in vivo mast hücre aktivasyon testi olarak da adlandırılır. Mast hücrelerin izolasyonu ve kültürünün oldukça zor olması nedeni ile in vitro mast hücre çalışması yapılamamaktadır. Bu hastalarda otoimmünitenin serumdaki otoantikordardan mı yoksa serum faktörlerinden mi kaynaklandığı ise araştırılmaktadır. OSDT kabul görmüş ve uzun seneler KÜ'de otoimmünite varlığının gösterilmesi amacı ile klinikte başvuru olan bir test olmuştur. Ancak farklı araştırmacılar OSDT'nin güvenilirliğinden şüphe duymuş ve çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Taşkapan ve ark. (51) çalışmalarında KÜ'lü hastalarda OSDT pozitifliğini %53 oranında bulmuşken alerjik rinit/astımı olanlarda %20 pozitiflik ve sağlıklı kontrollerde %56 oranında pozitiflik göstermişlerdir. Fagiolo ve ark. (52) ile Fusari ve ark. (53) ise yaptıkları

Çalışmalarda otolog serum testinin remisyonda da pozitifliğinin devam ettiğini bulmuşlardır. Diğer çalışmalarda tedaviye yanıt ve hastalık seyri ile ilişkisi bulunamamış olması da OSDT'nin güvenilirliğini şüpheyeye düşüren kanıtlar arasında yer almaktadır (54).

Otoreaktivite; Otoantikorlardan mı Kaynaklanıyor Yoksa Otoantikor Dışı Serum veya Plazma Faktörlerinden mi?

1. Otoantikorlar: K hastalarının serumları, normal bazofillerden histamin salınımını sağlar. İlk immnabsorbsiyon çalışmalarında immünglobulin M yapısında bir otoantikor varlığı gösterilmiştir. İçerisinde antikor bulunmayan serumun ise bazofillerden histamin salınımına yol amadığı gösterilmiştir (13). Bu bulgular, serumdaki otoreaktif bileşenin otoantikor olduğunu düşündürür niteliktedir. 1988 yılında Gruber (55) K'li hastaların %5 ile 10'unda otoantikor varlığını ve bu otoantikorların işlevselliğini göstermişlerdir. Hide (56) bu otoantikorların IgE reseptörünün alfa alt birimine karşı olduğunu dşnmşken, sonraki araştırmacılar Fc alt birimine karşı da olabileceğine ilişkin kanıtlar sunmuştur. Sonraki çalışmalarda ocuk ve erişkin K hastalarının %30 ile 50'sinde otoantikor varlığı bulunmuştur. Bu alışmalar neticesinde 'K index' adında bir ticari kit üretilmiştir. Bu kit ile anti IgE, anti FcεRI ve anti FcεRII alışılmaktadır. Otoantikorların işlevselliği konusunda farklı araştırmacılar çelişkili sonuçlar bulmuştur. 2009 senesinde bahsedilen bu ticari kit ile yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylerde de pozitiflik varlığı bulunmuştur (57). Fiebiger ve ark. (58) 1998 senesinde sağlıklı bireylerde de otoantikor varlığını göstermişlerdir. 2012 senesinde Cho ve ark. (59) ise SLE, RA, Hashimoto hastalarında da aynı otoantikorların bulunduğunu göstermişlerdir. Vasagar ve ark. (60) K, alerjik ve nonalerjik bireylerde otoantikor titreleri arasında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Bu alışma sonuçları otoantikorların işlevsiz olduğu yönünde kanıtlar sunmaktadır. Eckam'ın grubu (61) antikor titresi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmadığını göstermesi, Lapolla'nın (54) grubunun ise tedavi yanıtı ile otoantikorların ilişkisiz olduğunu göstermesi, otoantikorların işlevsel olmadığı görüşünü desteklemiştir. Otoantikorların hastalık patogenezinde önemli rol oynadığını savunan araştırmacılar ise yukarıda bahsedilen araştırmaları eleştirmişlerdir. Patojen otoantikorların Ig G'nin G1 ve G3 alt tipinde olduğunu savunmaktadırlar. Yukarıdaki çalışmalarda bahsedilen otoantikorların IgG2 alt tipinde olduğuna dikkat çeken araştırmacılar hipotezlerini desteklemek için ek çalışmalar yapmışlar. Kaplan ve ark. (13) 9 K hastasından IgG2 alt tipinde anti FcεRI izole

etmiş. Ancak bu otoantikorlardan hiçbirisi bazofillerden histamin salınımına yol açmamıştır. Dolayısıyla IgG2 alt tipinin işlevsiz olduğunu ispat etmişlerdir. Ayrıca otoantikorlar ile yapılan çoğu çalışmada antikor varlığı gösterilmesinde kullanılan IgE reseptör alfa alt birimi böcekten elde edilmektedir. Bu böcek faktörüne karşı insanların zaten önceden duyarlanmış olabileceği düşünülür. İnsan ve böcek faktörleri arasında glikozilasyon farklılığı bulunduğu da bilinmektedir. Tüm bu nedenler, çalışmalardaki tutarsızlığı açıklayabilir (13).

2. Serum Faktörü: Anti IgE, IgE reseptörüne bağlanır ve aynen IgE gibi mast hücre degranülasyonuna yol açar. KÜ hastalarının bazofilleri anti IgE'ye maruz bırakıldığında normal insanların ve atopik bireylerin bazofillerine kıyasla daha az degranüle olurlar (62). Bu gözlem, KÜ hastalarının bazofillerinin dolaşımında, anti IgE ile desensitize oldukları yönünde açıklanmıştır (63). KÜ hastalarının bazofilleri, otoantikor barındırmayan KÜ'li hastanın serumu ile karşılaştıklarında ise normal insanların bazofillerine kıyasla çok daha belirgin histamin salıvermişler (64). Bu gözlemler, serumda otoreaktif bir maddenin varlığını destekler niteliktedir. Bossi ve ark. (65) KÜ'li hastaların serumlarının, IgE ve IgG bağımsız yollar ile mast hücre degranülasyonu sağlayabildiğini göstermişlerdir.

3. Plazma Faktörü: OSDT'ye ek olarak son senelerde otolog plazma deri testi (OPDT) de kullanılmaktadır. Bu testte sitratlı antikoagüle plazma intradermal olarak enjekte edilir. OPDT ile yapılan çalışmalarda trombin oluşumu esnasında üretilen polipeptid fragmanı 1 ve 2'nin KÜ'li hastalarda yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca bu polipeptid fragmanı seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmıştır (66). OPDT'nin kontrol grubu olarak sodyum sitrat kullanılarak uygulanması arasında farkın olmadığını kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır. Yine de çok sayıda çalışmada, KÜ hastalarında ekstrinsik koagülasyon yolak aktivasyonu gösterilmiştir. Bu şekilde hem trombin oluşumu artmakta hem de C5a direk uyarımı olmaktadır. Pucetti ve ark.'nın (67) yaptıkları çalışmada KÜ hastalarında ekstrinsik koagülasyon ürünleri D-dimer, protrombin 1 ve 2'nin arttığını, fibrinojenin ise azalmış olduğunu göstermişlerdir. Yine Pucetti ve ark. (67) bu aktivasyondan eozinofilleri sorumlu tutmuş bunu da FcεRII reseptörü ile eozinofilik katyonik protein salınımı yoluyla olduğu iddia edilmiştir. Ekstrinsik koagülasyon yolağı aktivasyonu beraberinde hiperkoagulopatiji getirir. Takeda ve ark.'nın (68) 36 KÜ ve 15 sağlıklı kontrolde yaptıkları çalışmada da hasta popülasyonunda fibrinojen, D-dimer, fibrin, fibrin yıkım ürünleri ve çözünebilir fibrin monomer kompleksinin yüksek

olduğunu saptamışlar. Bu bulgular hiperkoagülapatiyi desteklemektedir. Takeda'nın çalışmasında (68), diğer çalışmaların aksine protrombin 1 ve 2 düzeyleri arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Ekstrinsik koagülasyon patogeneizde rol alıyorsa, bu yolağı hedefleyen tedavilerin faydalı olması teorik olarak beklenir. Parslew ve ark. (69) antihistaminik dirençli 8 olguda varfarin kullanmışlar ve 6 hastada klinik yanıt elde etmişlerdir. Küçük bir hasta grubunda traneksamik asit ve heparin ile de başarılı sonuçlar bildirilmektedir (62).

4. Kompleman Rolü: Kaplan ve ark. (13) komplemanın patogeneizdeki rolünü çözümleyebilmek için bir dizi deney yapmışlardır. İlk deneyde, KÜ hastalarının saf immünglobulinler (otoantikorları) ile sağlıklı bireyden alınan serumun her ikisini birlikte bazofillere verdiklerinde, histamin salınımını gözlemlemişler. İkinci deneyde, KÜ hastalarının saf immünglobulinleri ile C2-C5 eksik serumu bazofillere verdiklerinde histamin yanıtı elde edememişler. Hemen ardından bu örneğe C5 eklediklerinde histamin salınımı gözlenmiş. Üçüncü deneyde ise KÜ hastalarının saf immünglobulinleri, sağlıklı bireyden alınan serum ve anti C5 antikor eklendiğinde histamin salınımının olmadığını gözlemişler. Bu ardışık deneyler kompleman aktivasyonunun bazofil degranülasyonunda önemli olduğunu destekler niteliktedir (13). Kompleman aktivasyonu için, iki IgG'nin fiziksel olarak yakın konumlanmış iki FcERI reseptörüne bağlanması gereklidir. Sonrasında C1 aktivasyonu ile klasik kompleman yolağı aktive olur ve aktive C5 oluşur. Aslında C5'in patogeneizdeki rolü, KÜ'in neden sadece deride semptom verdiğini anlayabilmemize yardımcı olur. Bilindiği gibi mast hücreleri ve bazofiller, vücudun pek çok bölgesinde yerleşir ve önemli işlevleri bulunmaktadır. KÜ'li hastalarda, bronşiyal hiperaktivite saptanmıştır (70,71). Buna karşılık akciğer bulgularının izlenmeyişi, akciğer yerleşimli mast hücrelerinin C5a reseptöründen yoksun olmaları ile açıklanabilir. İntestinal sistem yerleşimli mast hücrelerinde de C5a reseptörleri bulunmaz (72,73).

5. Hücresel İnfiltrat: KÜ'in dermatopatolojisinde perivasküler CD4+ lenfosit infiltrasyonu ve monosit ağırlıklı infiltrat izlenir. İnfiltratta eosinofil, nötrofil ve bazofiller bulunur. B hücreler infiltratta yer almaz. Aslında bu bulgular, alerjik geç faz reaksiyonuna benzerdir. Oysa farklı olarak nötrofil ve monositler alerjik geç faz reaksiyonundan daha baskındır (74). Ayrıca KÜ biyopsi örneğinde intraselüler adezyon molekülü ve E-selektin miktarlarında artış mevcuttur (75). Bazı yazarlar, alerjik geç faz reaksiyonundan ayırmanın C5a boyaları ile yapılabileceğinden bahseder. KÜ'de hem Th1 ürünleri hem de Th2 ürünleri saptanabilir (76). Bu nedenle KÜ'deki

T hücreler için bazı yazarlar Th0 terimini kullanırlar, bununla farklılaşmamış bir Th hücre grubu varlığı yönünde bir hipotez kurarlar (13). Ayrıca, otoimmüniteye dair kanıtların saptandığı KÜ hastalarının biyopsi örneklerinde granüositler ve sitokin seviyeleri daha çok saptanmışken, idiyopatik olanlarda ise triptaz pozitifliği daha yüksek ve mast hücreleri daha az degranüle olarak izlenmiştir (77).

B. Hücresel Defekt Teorisi:

KÜ'li hastalardan elde edilen bazofillerin normal bireylere kıyasla çeşitli testlerde farklı yanıtlar sergilemesi, patogeneizde bazofillerdeki hücresel bir defektin rol oynayabileceği düşüncesini akla getirmiştir. KÜ hastalarından elde edilen bazofillerde temel olarak iki farklılık saptanmış. Bir grup bazofilde histamin salınımı kolaylaşmış (saliverici) diğer bir grupta ise histamin salınımı azalmış/zorlaşmıştır (salivericiliği azalmış). Aslında normal bireylerde de saliverici bazofil ile salivericiliği azalmış bazofiller saptanır ve bunların birbirine oranı %10-15 civarındadır. KÜ hastalarında ise bu oran saliverici bazofiller lehine %50 oranında olacak şekilde kaymıştır. Bu bulgunun KÜ remisyonu ile normal oranlara gerilediğinin gözlemlenmiştir. Bazofil çalışmalarında hücre izolasyonu, serum, sitokinekleme vb. işlemlerde standardizasyon olmaması ve KÜ hasta popülasyonundan elde edilen farklı bazofillerin farklı yanıtlar vermesi, bu konuya ilişkin çalışmalarda da tutarsız sonuçlar olmasına yol açmaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda kullanılan bazofiller periferaldir. Periferel bazofillerin, deriye göç eden bazofiller ile aynı patolojiyi taşıyıp taşımadıkları ise bilinmemektedir (78).

C. Diğer Teoriler

KÜ'in, H. pilori, hepatitler ile tetiklenebileceği ve enfeksiyöz ajanın tedavisi ile ortadan kalkabileceğine ilişkin bazı bilgiler bulunmaktadır (78). Ayrıca, gıda ve gıda koruyucular ile ilişkilendirilen olgu serileri de bulunmaktadır. Ancak bu konudaki kanıtlar henüz yeterli oranda değildir.

2.5. Kronik Ürtiker ve İnflamasyon

KÜ, mast hücre degranülasyonu ve CD4(+) T lenfositlerin, Th1 ve Th2 hücrelerin, monositlerin, nötrofillerin, eozinofil ve bazofillerin oluşturduğu perivasküler, nekrotizan olmayan infiltrat ile karakterize tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (44,79). Bununla birlikte derinin bu hücrelerle infiltrasyonu ve KÜ'deki sistemik inflamasyon ile çok az bilgi mevcuttur (3).

Tek başına olmasa da mast hücreleri KÜ patogeneğinde anahtar bir rol oynar. Bu hücrelerin degranülasyonu ile başta histamin olmak üzere, inflamatuvar değişiklikler, duysal sinir aktivasyonu ve kapillerler ve venüllerde lokal permeabilite artışı yapan pek çok mediyatör salınır. Bu mediyatörler arasında histamin dışında lökotrienler, serin proteazlar, heparin, triptaz ve proinflamatuvar sitokinler bulunmaktadır (80). Yapılan çalışmalarda C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi inflamasyonun biyolojik belirteçlerinin KÜ'li hastaların serumlarında yükselmiş olduğu görülmüştür (4).

Kasperska-Zajac ve ark.nın (11) yaptığı bir çalışmada KÜ'de özellikle şiddetli olgularda dolaşımdaki CRP düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve bu artışın IL-6 düzeyi ile korele olduğu gösterilmiştir. Daschner ve ark. (81) IL-6 düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin bir pozitif ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna ek olarak laboratuvar olarak normal referans aralığındaki CRP değeri olan KÜ hastalarında bile hastalığın remisyona girmesi ile CRP değerlerinin gerilediği gösterilmiştir (11). Normal referans aralığındaki serum CRP düzeylerinde bile hafif yükselmelerin bile artmış kardiyovasküler riskle ilişkisi olabileceği bilinmektedir(82). Kasperska-Zajac (3) KÜ hastalarının serumunda artmış olan CRP ve IL-6 düzeylerinin herhangi bir otoimmün/otoreaktif fenomenden bağımsız olduğunu bu sürecin KÜ hastalarındaki mast hücre aktivasyonunun derecesine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Sistemik inflamasyonu değerlendirmek için pek çok biyokimyasal belirteç kullanılmıştır. CRP, inflamasyon ve doku hasarının sensitif bir belirteçidir, esas olarak karaciğerde üretilir, IL-6'ya yanıt verir. IL-6'nın immünolojik ve inflamatuvar süreçlerin merkezi düzenleyicisi olduğu düşünülür ve bu sitokin insanlarda pek çok inflamatuvar hastalıkta yükselir (11).

KÜ'li hastalarda sağlıklı kontrollere ve rinitli kontrol grubuna göre çözünebilir P-selektin düzeylerinin yüksek bulunması hastalıkta lezyonsuz alanlarda da devam eden sistemik vasküler inflamasyon varlığı hipotezini destekler (83). Aktive endotelial hücrelerin yüzeyinde bulunan hücre adezyon molekülü olan P-selektin'in immünohistolojik olarak non-lezyonel

deride de gösterilmesi klinik olarak sağlıklı alanlarda da devam eden subklinik inflamasyonu gösterir (68).

Koagülasyon faktörleri vasküler permeabilityi arttırabilir veya mast hücre degranülasyonunu indükleyebilir. Koagülasyon sisteminin ekstrinsik yolağın başlatıcısı olan doku faktörü sistemik inflamasyon ile ilişkilidir. Bu faktörün aktivasyonu koagülasyon mediyatörlerinin sinyalizasyonu ile beraber sitokinler, adezyon molekülleri ve büyüme faktörleri gibi proinflamatuvar mediyatörlerin üretimi ile de sonuçlanır. Bu koagülasyon bağımlı veya non-koagülasyon aracılı olaylar koagülasyon-inflamasyon-tromboz siklusunu oluşturur. KÜ hastalık şiddeti ile korele olacak şekilde kanda yükselmiş koagülasyon parametreleri ile karakterizedir (68). Hastalığın gerilemesiyle fibrin yıkım ürünleri, D-dimer ve CRP değerleri gerilerken, KÜ ataklarında yükselir (6).

Son zamanlarda nötrofil lenfosit oranı (NLO), ateroskleroz, miyokard infarktüsü (MI), diyabetes mellitus, obezite, hipertansiyon, psoriasis vulgaris, maligniteler gibi pek çok hastalıkta sistemik inflamatuvar durumun bir belirteci olarak çalışılmaktadır (8). Hatta NLO, çeşitli tümörler, MI ve koroner arter hastalıklarında kötü prognoz göstergesi olarak önerilmekte (8,9,84-86), kardiyovasküler hastalıklarda ise bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (87). Hemogram testindeki toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen NLO ucuz ve kolay ulaşılabilen bir belirteçtir.

Ürik asit insan ve ileri primatlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür. Monosodyum urat (MSU) kristalleri, lökinden zengin tekrar ve pürin domain-içeren protein 3 (NALP3) makrofajlarda inflamazom formasyonuna neden olur. İnflamazom oluştuktan sonra kaspaz-1 aktive olur, pro-IL -1 beta ve pro-IL-18'i aktive IL-1 beta ve aktive IL-18 haline getirir ve bu proinflamatuvar sitokinler salınır (88). Panoulas ve ark.nın (89) yaptığı bir çalışmada RA'li hastalardayükselmiş serum ürik asit düzeyi, inflamasyon ve kardiyovasküler risk arasında anlamlı pozitif ilişki gösterilmiştir. Hiperüriseminin HT, vasküler hastalıklar, renal hastalıklar ve kardiyovasküler olaylarla pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

KÜ'deki akut faz yanıtın mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Derinin inflamatuvar yanıtı en olası açıklama olarak düşünülmektedir. Özellikle ürtikeryal inflamasyon alanında salınan IL-6 başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin kan dolaşıma geçerek karaciğerde CRP sentezini uyardığı düşünülmektedir. Fakat hastalıkta deride başlayan inflamasyonun yayılması hipotezi henüz kanıtlanamamıştır (3).

Daha küçük bir olasılıkla Helikobakter pilori, klamidya pnömoniye, herpes simpleks virüs, sitomegalovirus gibi organizmaların neden olduğu kronik bakteriyel veya viral enfeksiyonların daha güçlü inflamatuvar yanıt yaratabileceği yönündedir. Fakat bu konuda çok çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bakterinin eradikasyonu sonrası tekrarlayan KÜ ataklarında CRP düzeylerinde tekrar artış görülmesi de bu hipotezden uzaklaşmamıza neden olmaktadır (3).

Dolaşımda yükselmiş CRP ve IL-6 düzeylerinin KÜ patogeneziyle mi ilişkili olduğu yoksa hastalığa sekonder bir bulgu mu olduğu hala anlaşılamamıştır. CRP ve IL-6'nın hem ürtikeryal süreci etkilediği hem de altta yatan inflamasyon için duyarlı bir belirteç olduğu yönünde bir teori mevcuttur. Kompleman bağımlı mekanizma ile artan CRP düzeyi inflamasyonu artırır ve doku hasarını yaygınlaştırır (3). Bilindiği gibi KÜ'de IgG otoantikorları ile klasik kompleman kaskadı aktive olur (90). Buna bağlı olarak CRP yanıtı sadece inflamasyon ve doku hasarını göstermekle kalmayıp ürtikeryal inflamasyon şiddetini de yansıtır olabilir (90). CRP miyokardiyal infarktlarda da artan bir belirteç olarak KÜ'de görünenden daha ciddi bir hastalığın habercisi olabilir (3).

2.6. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Akut ve kronik ürtikerde hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla günümüzde ürtiker aktivite skorum (ÜAS) sisteminin kullanılması önerilmektedir. ÜAS temel olarak ürtikerin temel semptomları olan şişlik ve pruritusu esas alarak hesaplanır. Hastadan birbirini takip eden son 7 gün içindeki ürtikeryal lezyonları ve kaşıntı şikayetini 0 ile 3 arasında skoruması istenir. Sadece son 24 saat için skorum yapılmasının özellikle noktural semptomlar için yetersiz kalacağı düşünülmektedir. Bu skorum sistemine göre; skor 0: hiç lezyon olmasını, skor 1: hafif yaygınlıkta lezyon olmasını (< 20 ürtikeryal lezyon gelişimi/gün), skor 2: orta yaygınlıkta lezyon olmasını (20-50 ürtikeryal lezyon gelişimi/gün), skor 3: şiddetli yaygınlıkta ürtikeryal lezyon gelişimini (> 50 ürtikeryal lezyon gelişimi/gün veya yaygın birleşen ürtikeryal plaklar) ifade etmektedir. Pruritus için ise skor 0: hiç kaşıntı olmadığını, skor 1: hafif kaşıntıyı (kaşıntının olduğunu fakat hasta için sıkıntılı olmadığını), skor 2: orta şiddette kaşıntıyı (kaşıntının hasta için sıkıntılı olduğunu ama günlük aktiviteyi, uykuyu etkilemediğini), skor 3 ise şiddetli kaşıntıyı (hastanın günlük aktivitelerini ve uyku düzenini etkileyecek şiddette kaşıntıyı) ifade etmektedir. Kabarıklıklar için verilen puan ile

kaşıntı şiddeti için verilen puan toplanarak ÜAS en düşük 0 en yüksek 6 olmak üzere her hastada hesaplanır (7). Tablo 3'te ÜAS gösterilmektedir.

Tablo 3. Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS)

Skor	Kabarıklık (wheal)	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (< 20 lezyon/24 sa)	Hafif (var ama sıkıntılı değil)
2	Orta (20-50 lezyon/24 sa)	Orta (Sıkıntılı ama günlük aktiviteyi uykuyu etkilemiyor.)
3	Şiddetli (> 50 lezyon/24 sa veya yaygınbirleşen plaklar)	Şiddetli (günlük aktiviteyi, uykuyu etkiliyor)

2.7. Tanı

Ürtiker tanısı koymak için genellikle iyi bir anamnez ve fizik muayene yeterli olur (13, 16). Ayrıntılı anamnez, tanı ve neden olan faktörlerin açıklanmasında önemlidir. Anamnez, hastalık süresi, atak sıklığı, bireysel lezyonların süresi, eşlik eden hastalık, daha önceki tedaviler, bilinen yan etkiler, geçmiş ve aile öyküsü, hobiler ve boş zaman aktiviteleri ve hastalığın hastanın hayat kalitesine etkileri gibi değerlendirmeleri kapsamalıdır (14).

Hastanın öyküsü alındıktan sonra tanı koymak için ikinci adım hastanın fizik muayenesidir (7). Döküntülerin morfolojisini ve süresini (bireysel lezyonlar daire içine alınarak) belirlemek önemlidir. Çoğu zaman patoloji saptanmasa da tam bir fizik muayene,

morarma, livedo retikularis ve sistemik hastalık belirtilerini araştırmak için her zaman yapılmalıdır. Hastanın kendi çektiği fotoğrafları çoğu zaman faydalı olabilir, çünkü doktora başvurulduğunda ürtiker genellikle kaybolmuş olur.

Tam kan sayımı ve ESR ile birlikte ayrıntılı sorgulama neredeyse tam bir tanısal değerlendirme için yeterli olarak bulunmuştur (91). Fiziksel ürtikerler için sıcak, soğuk, deriye lokalize basınç, friksiyon ve güneş ışığı gibi başlatıcı veya presipite edici faktörler sorgulanmalıdır. Seçilmiş hastalarda, anamneze uygun olarak gıda katkı maddelerine, ilaçlara karşı alerji testleri yapılabilir. Tablo 4'te KÜ hastalarında önerilen tanısal testler özetlenmiştir. Son zamanlarda geçirilmiş akut enfeksiyon, ilaç alımı ve yiyecekler akut ürtiker nedeni veya KÜ'de alevlenme sebebi olarak sorgulanmalıdır (14,15).

Deri biyopsisi ürtiker tanısı için mutlak gerekli bir test değildir. 24 saatten fazla süren lezyonu olan tüm hastalarda ürtikeryal vaskülit olasılığını dışlamak için biyopsi yapılmalıdır. Ürtiker histopatolojisi bir dermal hipersensitivite reaksiyonunu andırır. Lenfositler, eozinofiller ve bazı nötrofillerin perivasküler infiltrasyonu ve kolajen demetleri arasında dizilmiş, dermis içine uzanan eozinofiller ile karakterizedir. İnflamatuar hücre yoğunluğu genellikle yetersizdir. Dermal ödem tanımlaması son derece subjektiftir. Ağırlıklı nötrofil paterni hastaların küçük bir kısmında tarif edilmiştir, ama bu hiçbir tanısal önem taşımamaktadır (92). Diğer özellikler arasında endotel hücresinde şişme, nötrofilden zengin perivenüler hücresel infiltrat, eritrositlerin damar dışına çıkışı, lökositoklazi, kan damarları içinde ve çevresinde fibrinoid depozitler yer alır. Son iki kriter damar hasarını göstermeleri açısından en önemlileridir. Ağırlıklı lenfohistiositik infiltrat nadirdir. Döküntünün doğrudan immünfloresanı sıklıkla immünglobulin birikimini ve non-spesifik bir bulgu olan kan damarları içindeki C3 komplemanını gösterir (14).

Tablo 4. Kronik ürtikerde gerekli tanısal testler

<u>Tüm hastalarda:</u>
Anamnez ve fizik muayene
Fiziksel ürtiker için provokasyon testleri
<u>Seçilmiş hastalarda:</u>
Tam kan sayımı
Eritrosit sedimentasyon hızı
İdrar tahlili
Biyokimyasal testler
Dışkıda parazit ve parazit yumurtası aranması
Antinükleer antikor
Hepatit B ve C virus yüzey antijenleri ve antikorları
Tiroid mikrozomal ve peroksidaz antikorları
Prick test
Spesifik IgE için radioallergosorbent test (RAST)
CH50 Krioproteinler
Plazma ve eritrosit protoporfirinler
Serum C1 esteraz inhibitör (C1-INH) düzeyi
Otolog serum deri testi

2.8. Tedavi :

Hastalara tetikleyici faktörler, tedavi ve prognoz hakkında genel öneri ve bilgi verilmelidir (3). En iyi tedavi, nedenin saptanarak ortadan kaldırılmasıdır. Ancak bu her zaman mümkün olmadığından ilaç tedavisi gerekebilir (35). Ürtiker ve anjiyoödem tedavisi; başlatıcı nedene, efektör hücreye, onun mediyatörlerine ve hedef dokudaki reseptörlere yöneliktir (44). Tedavi yaklaşımı ile ilgili özet bilgi Tablo 5’te verilmiştir.

2.8.1. Etkenin saptanması: Ürtiker tedavisinde ideal olan etkenin saptanıp, ortadan kaldırılmasıdır. Eğer bunun olanağı yoksa çeşitli tetikleyici faktörlerin azaltılmasına gayret edilmelidir (13,16). Özellikle fizik ürtikerli hastalarda, tetikleyici faktörler anamnezden bulunabilir (33). NSAİ ilaçların ve aspirinin yasaklanması önemlidir (13). Çünkü hastaların %30'unda bu ilaçlar ürtikeri şiddetlendirir. Analjezik olarak asetaminofen önerilebilir. NSAİ ilaçlarla oluşan psödoalerjik reaksiyon akut ürtikerin bir nedenidir ve bu anjiyoödem ve anafilaktoid reaksiyon olarak karşımıza gelebilir. KÜ'de, kodeine karşı deri test reaksiyonu pozitif olan hastalarda kodein ve diğer opiyatların yasaklanması önemli bir yaklaşımdır. Minör viral enfeksiyonlar sırasında KÜ alevlenmesi yaygın olarak görülür. Ancak bunun hastalığın yeni bir atağı mı yoksa hastalık için kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğunun ayrımını yapmak güçtür. ACE inhibitörü kullanımına bağlı olarak tedavininbaşlangıcından aylar sonra bile anjiyoödem nadiren de ürtiker gelişebilir. Böyle bir durum gelişmesi sorumlu ajanın kesilmesini gerektirir (33).

2.8.2. Farmakolojik tedavi: Mast hücrelerine yönelik tedavi hücrelerin mediyatör yapımının inhibisyonu ya da mediyatör salınımının blokajını içerir. Kalsiyum ve siklik nükleotid seviyelerinin modülasyonu veya membran stabilizasyonu ile salınım bloke edilebilir. Tedavi lenfosit gibi diğer efektör hücrelere yönelik olabilir (12).

Ürtiker tedavisinde kullanılan ajanlar:

Antihistaminikler: Antihistaminikler, tüm hastalarda yanıt alınamamasına rağmen ürtiker tedavisinin temelini oluşturur (33,93). Antihistaminikler ürtikeri tamamen geçirmese de, kabarıklıkları düzleştirir, kaşıntıyı azaltır, süresini kısaltır ve ürtikeryal lezyonların sayılarını azaltırlar. Antihistaminikler, sıklığı kendi yarı ömürlerine bağlı olarak, günlük alınmalıdır (14). Buna rağmen hastalar kısa dönem antihistaminik almayı tercih etmektedirler (13,33). Bu nedenle, antihistaminik tedaviye yanıt alınmaması yani atakların devam etmesi halinde öncelikle tedavinin önerildiği biçimde kullanılıp kullanılmadığı araştırılmalıdır. Tedaviye yanıtsızlık söz konusu ise doz yeniden ayarlanarak arttırılmalı veya kullanılan antihistaminiklerde grup değişikliğine gidilmelidir (33,35). Genel bir kural olarak, antihistaminikler güvenlidirler ve az sayıda önemli yan etkileri vardır. KÜ için sedatif antihistaminiklerin monoterapi olarak kullanılması çok tercih edilmez. Araba kullanma veya konsantrasyon gibi kognitif fonksiyonları azaltmaktadırlar (13,15,33). Antihistaminiklerin hiçbirinin teratojenik olmamasına rağmen özellikle gebeliğin ilk üç ayında bütün

antihistaminiklerin mümkünse yasaklanması en iyisidir (33). Gebelik sırasında antihistaminik reçete edilecekse klorfeniraminin en güvenli olduğuna dair fikir birliği mevcuttur. Klorfeniramin nonmutajeniktir (32,33).

Birinci kuşak antihistaminikler (klasik) ve ikinci sınıf antihistaminikler (minimalsedatif) ve türevleri, H2 antagonistler olarak gruplanabilirler. Farklı gruplardan kombine edilen ilaçların ürtikerde daha iyi kontrol sağladığı söylenebilir (14).

Birinci Kuşak (Klasik) H1 Antihistaminikler: H1 antihistaminikler hedef dokulardaki histamin reseptörlerini yarışmalı olarak bloke ederler (94). Klasik antihistaminikler sedasyon ve antikolinergik yan etkilerinin doz sınırlayıcı olması nedeniyle günümüzde genellikle monoterapi olarak kullanılmazlar. Geceleri uykuyu bozan ürtikerde kullanımları faydalı olabilir. Kısa etkili klasik antihistaminikler, gebelik sırasında ve 1-6 yaş arası çocuklarda ürtiker tedavisinde hala ilk sıradadırlar (14).

Alkilamin(propilamin), Bromfeniramin maleat, Korfeniramin maleat, Deksklorofeniramin maleat, Deksbromfeniramin maleat, Triprolidine hidroklorid, Etanolamin(aminoalkil eter), Klemastin fumarat, Difenhidramin hidroklorid, Doksilamin süksinat, Etilendiamin, Tripelenamine sitrat, Tripelenamin hidroklorid, Fenotiyazin, Metdilazin, Metdilazin hidroklorid, Prometazin hidroklorid, Trimeprazin tartrat, Piperidin, Azatadin maleat, Siproheptadin hidroklorid, Piperazin, Hidroksizin hidroklorid, Hidroksizin pamoate (16,94)

İkinci Kuşak H1 Antihistaminikler: İkinci kuşak antihistaminikler genellikle daha iyi tolere edilir ve alımı kolaydır, hastaların büyük çoğunluğunda günlük sadece tek bir oral doz yeterli olur (14). İkinci kuşak antihistaminikler, daha az lipofilik olduğundan kan beyin bariyerinden minimal geçer ve öncelikli olarak periferik H1 reseptörlerine bağlanır (94).

Piperidin, Terfenadin, Astemizol, Loratadin, Feksofenadin, Desloratadin, Mizolastin, Ebastin, Oksatomid, Piperazin, Setrizin, Alkilamin, Akrivastin, Levosetrisin, Ebastin, Rupatadin (94)

H2 Antihistaminikler: H2 antihistaminikler lipofobik olduklarından merkezi sinir sistemini baskılayıcı etkileri yoktur (94). Geleneksel H1 antihistaminiklere H2 antagonistlerin eklenmesi KÜ'li bazı hastalarda faydalı olabilir. H2 antihistaminiklerin histamine bağlı kaşıntıya etkisi yoktur ve tek başına kullanılmamalıdır (14).

Simetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin

Antihistaminik etkili diğer ilaçlar:

Trisiklik antidepresanlar H1 ve H2 reseptörler yoluyla etki ederler. Amitriptilin grubu ilaçlardan doksepin, histaminin oluşturduğu ödemli papülleri klorfeniramine göre daha kolay baskılar. Benzosikloheptadin derivativesi ketotifen, H1 antihistaminik etki ve kalsiyum kanal blokajı ile mast hücrelerinden histamin salınımını engeller (94).

Kortikosteroidler: KÜ'in neredeyse tüm formları için etkilidir ancak genellikle ciddi hastalıklarda iyi bir başlangıç kontrolü sağlamak için yüksek dozda (30-40 mg günlük) kullanılmaları gerekmektedir (14). Özellikle mukozal ödemin söz konusu olduğu hastalarda kısa süreli tedavi için düşünülmelidir. Akut ürtiker olgularında 1-4 günlük sistemik kullanım oldukça sık önerilirken, KÜ'lilerde uzun vadeli kullanım tedaviye bağlı yan etkiler (hipertansiyon, kilo artışı, glukoz intoleransı, osteoporoz) nedeniyle tercih edilmez (23,28).

β Adrenerjik Ajanlar: İntrasellüler cAMP düzeylerini artırarak mast hücrelerinden histamin salınımını azaltmaktadır. Epinefrin alerji, psödoalerji veya fiziksel ürtikere bağlı olan anafilaksi için tercih edilen ajandır (16). Mukozal anjiyoödemde aerosol inhaler olarak epinefrin verilmesi faydalı olabilir, gerekirse kas içi veya subkutan tedavi genellikle daha iyidir. Epinefrinin yan etkileri arasında taşikardi, anksiyete, baş ağrısı sayılabilir (14). Antihistaminiklerle birlikte verilmesi önerilmektedir (32). Trisiklik antidepresanlar ve beta blokerlerle eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır (14).

Lökotrien reseptör antagonisti: *Montelukast* patogenezinde lökotrienlerin rol aldığı aspirin duyarlı KÜ için faydalı olabilir (95). *Zafirlukast* da kullanılmıştır. Yan etkileri nadirdir, ancak başka endikasyonlar için verildiğinde, ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi bildirilmiştir (14).

Siklosporin (3-5 mg/kg/gün) antihistaminiklere dirençli kronik otoimmün ürtikerli hastaların yaklaşık üçte ikisinde hastalığın gerilemesi için büyük ölçüde faydalı görünmektedir (96). Tedavi protokollerinde son basamakta yer alan bir ajandır. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada; 120 KÜ'li hastaya 3 mg/kg dozunda siklosporin başlanmış. Hastaların %17'si yan etkilere bağlı ilk 2 hafta içinde tedaviyi bırakmışlar. 3 ay boyunca tedaviyi tolere eden hastaların %65'inde büyük oranda, %20 hastada da anlamlı derecede iyileşme elde edilmiş. Yirmi hastada düşük doz (1-2 mg/kg) siklosporin önemli bir yan etki oluşmaksızın uzun yıllar boyunca (5-10 yıl) kullanılmış (24). Bir başka çalışmada 100 KÜ'li hastaya 25 ay siklosporin verilmiş. Hastalara 1 mg/kg siklosporin başlanmış ve dozu her 2-4 haftada bir 25-50 mg artırmışlar. Remisyon ortalama 20,5 haftada başlamış. Cevap alınan hastalarda, doz takip eden 6 ay içinde azaltılmış, 1-2 ay tedaviye cevap vermeyen hastalarda ise tedavi sonlandırılmış. Hastaların %78'inde ortalama 1,63 mg/kg dozla anlamlı derecede remisyon elde edilmiş. % 35 oranında yan etki görülürken hastaların %6'sındayan etkilere bağlı olarak tedavi sonlandırılmış. Siklosporinle tedavi edilen hastalarada tansiyon ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir (25).

Omalizumab: Omalizumab Ig E'nin Fc kısmını yüksek oranda bloke eden bir rekombinant insan monoklonal antikorudur. Tedaviye dirençli KÜ tedavi basamaklarının son aşamasındaki en etkili ilaçlardan birisidir. Yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda hastaların %70'inde semptomları ortadan kaldırmaktadır. Etkisi 1-2 hafta içinde başlamakta ve hastaların %50'sinden fazlasında yaşam kalite indeksi düzelmektedir. Aylık dozlar halinde uygulanması önemli bir avantajdır. Yan etki profili plasebodan farklı bulunmamıştır. En sık gözlenen yan etkiler ishal, nazofaranjit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve baş ağrısıdır. Omalizumab yeni kullanıma girmiş olduğundan etkinlik ve yan etki profilini tam olarak anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (97,98).

Klasik tedaviler başarısız olduğunda ürtikerin spesifik subgrupları için yeni tedavi yaklaşımları uygulanmalarına dair bildirimler de mevcuttur (33) :

Tiroksin takviyesiyle antitiroid antikorlu biyokimyasal olarak ötiroid hastalarda kronik olağan ürtikerin baskılandığı bildirilmiştir. Bu yaklaşımla ilgili bazı başarılı olgular bildirilse de sonuçlar çelişkilidir (14).

Sulfasalazin, gecikmiş basınç ürtikeri (DPU) için yararlı olabilir, tolere edilmesi sağlanır. Bu hastaların çoğunda sistemik kortikosteroidler de gereklidir. Aspirin duyarlılığı ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda bu ilaçtan kaçınılmalıdır. **Dapson** NSAİİ duyarlı DPU hastalarında düşünülebilir (14).

Kolşisin, histolojik olarak ağırlıklı nötrofil infiltrasyonu görülen KÜ için faydalı olabilir ve aynı zamanda ürtikeryal vaskülit için de kullanılabilir. Yan etkileri arasında bulantı, kusma, karın ağrısı nadir olarak periferik nörit, miyopati, alopesi vardır (14).

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, DPU tedavisinde kullanılmış, çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır, KÜ'yi alevlendirebilir (14).

Danazol ve Stanazolol anabolik steroidlerdir (13,16). Proteaz inhibitör seviyesini artırarak etki ettikleri düşünülmektedir. Steroidlerle sinerjistik etkileri vardır. Stanazolol soğuk ürtikeri, danazol kolinerjik ürtikerde iyi etkilidir. Her iki ilaç da herediter anjiyoödem ve progesterona bağlı ürtiker tedavisinde etkilidirler (35). Karaciğer toksisitesi ve virilizan yan etkileri dezavantajlarıdır (14).

Mast Hücre Degranülasyonunu Önleyen İlaçlar: Disodyum kromoglikat ve kromalin sodyum mast hücre membranını stabilize ederek ve intrasellüler cAMP düzeylerinin stimülasyonu yolu ile histamin salınımını azaltmaktadırlar. Ketotifen ve oksatomidin, kromaline benzer etkilerinin yanı sıra H1 antihistaminik etkileri de bulunur (16). Bir kalsiyum

kanal blokeri olan nifedipin de kronik idiyopatik ürtikerde kullanılmış ve oldukça iyi sonuçlar alınmıştır (1). Antihistaminiklerle birlikte kullanımı önerilmektedir (32).

Otoimmün temeli kanıtlanan KÜ'li bazı hastalarda, immünsupresif tedavi protokolleri denenmektedir. Fakat bu ajanların yararları oldukça sınırlıdır, tedavi kılavuzlarında yer bulamamışlardır. Ancak bu tedavi şekli hastalık diğer tedavilere dirençli olarak devam ettiğinde tercih edilmelidir.

Plazmaferez, küçük bir açık çalışmada kronik otoimmün ürtikerli bazı hastalarda başarılı olmuş ama pahalı olması, potansiyel morbiditesi ve ürtikerin erken nüksü nedeniyle monoterapi olarak tavsiye edilmemiştir (99).

İntravenöz immunglobulin infüzyonu, diğer bir küçük açık çalışmada,(5 gün boyunca toplam 2 g/kg) kronik otoimmün ürtiker hastalarının büyük çoğunluğunda, bazılarında en az 3 yıl süren kalıcı remisyonlarla faydalı bulunmuştur (100). Kontrollü çalışmaların eksikliği bu konuda soru işaretlerinin devamlılığına neden olmaktadır (14).

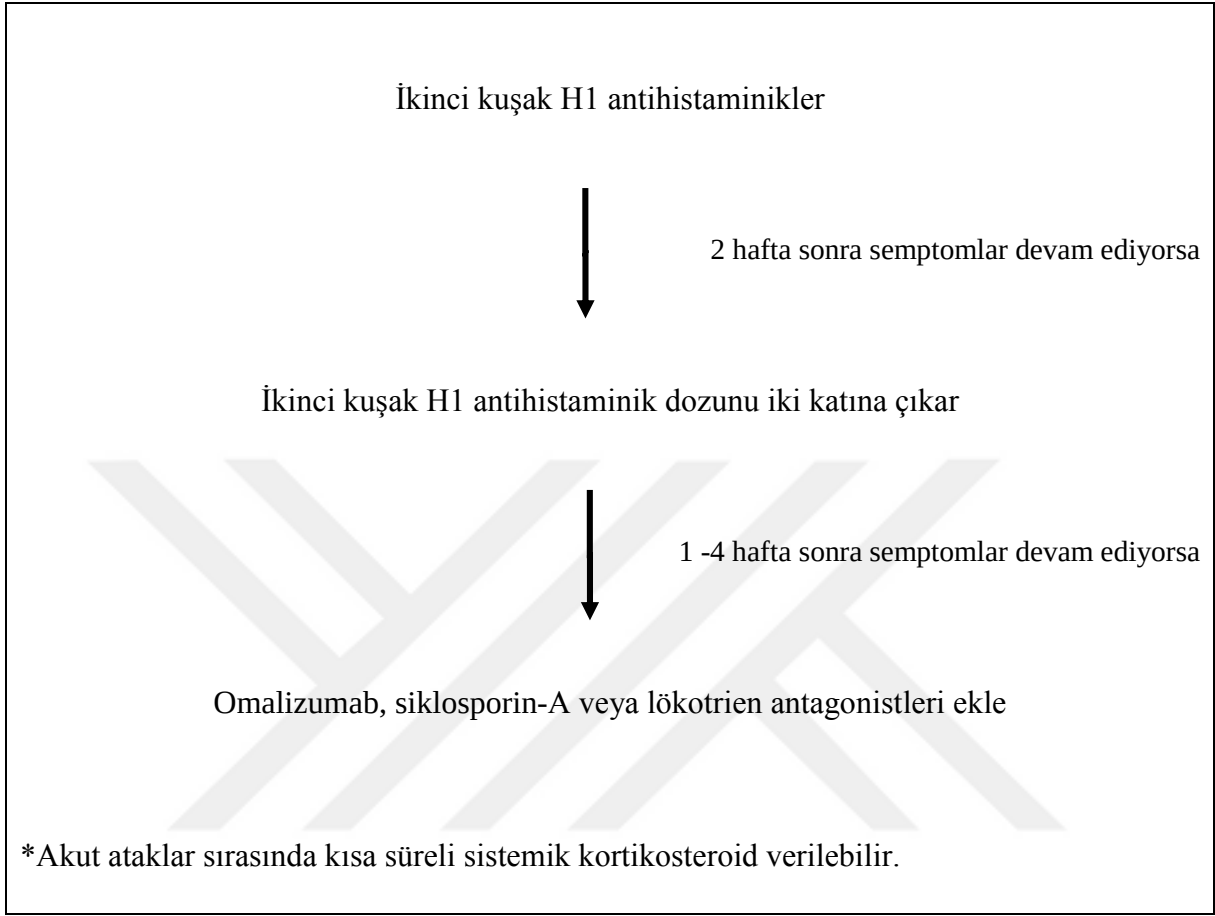
2.8.3. İlaçsız tedaviler :

Gıda katkı maddelerini ve doğal salisilatları diyetten dışlama, bir dizi yayında savunulmaktadır. Plasebo kontrollü, çift kör çalışmalarda, bireysel katkılarla %20'den daha az hasta düşük psödoalerjen diyetle yanıt vermektedir (101).

Presipitan fiziksel faktörlere sık tekrarlanan maruziyet nedeniyle oluşan tolerans indüksiyonu soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve lokalize ısı kontakt ürtiker için yararlı olabilir. Tüm hastaların tolere edemediği bu yöntem zaman alıcıdır ve tekrarlanan günlük maruziyetler toleransın korunması için gereklidir (14).

UV ışığı ile fototerapi veya fotokemoterapi (PUVA), KÜ'de kullanılmıştır ancak bildirilen sonuçlar yetersizdir (13,14)

Tablo 5.Kronik ürtikerde tedavi yaklaşımı



Ürtiker hastanın yaşam kalitesini etkileyen önemli bir hastalıktır. KÜ’li hastalar iyi bir hasta-doktor iletişimi ile takip edilmelidirler. Ürtiker tedavisinde ümit verici yeni ilaçlar olsa da şu andaki tedavi seçenekleri daha çok semptomatik etkilidir. Tedavi planlanırken tek bir protokole bağlı kalmayıp, hasta merkezli tedavi yaklaşımları en akılcı yaklaşım olarak gözükmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

KÜ'li hastaların nötrofil/lenfosit oranı, serum CRP ve ürik asit düzeyleri inflamatuvar belirteçler olarak incelemek ve hastalık aktivitesiyle ilişkisini araştırmak amacıyla kesitsel bir çalışma planlandı. Çalışma, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı¹ (onay tarihi: 23.12.2014 sayı: 816). Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve onam formu² hasta ve araştırmacı tarafından imzalandı. Çalışmada değerlendirilen tüm tetkikler 'Kronik ürtiker tanı ve tedavi kılavuzları' önerileri doğrultusunda tüm hastalarda rutin olarak istenen tetkiklerdir, sağlık güvencesi veren sosyal güvenlik kuruluşlarına ek bir gider oluşturulmamıştır.

3.1.Hasta Seçimi:

Çalışmamıza Aralık 2014 - Nisan 2015 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arasında, vücut kitle indeksleri normal olan, KÜ ile başvuran 18-65 yaş arası 50 hasta ile 50 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Kronik ürtikerli hastalar için çalışmaya alınmama kriterleri şu şekilde belirlendi :

1. Önceki dört hafta içinde sistemik tedavi kullanımı
2. ÜAS'ı belirlemek için motor veya kognitif bozukluk olması
3. Gebelik veya emzirme döneminde bulunulması
4. Başka bir inflamatuvar, otoimmün veya enfeksiyöz hastalık olması
5. Ek sistemik hastalık bulunması
6. Malignite şüphesi veya tanısı bulunması
7. Herhangi bir nedenle kan tetkiklerini etkileyecek ilaç kullanımı
8. Sigara alışkanlığı bulunması
9. Vücut kitle indeksi değerinin normalin altında veya üstünde olması

¹ Ek 1, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Etik Kurul Onayı

² Ek 2, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Yukarıdaki kriterlerden ilk ikisi dışındakiler hasta ve sağlıklı kontrol grupları için çalışmaya almama kriterleri olarak kabul edildi.

3.2. Çalışma Protokolü

Belirtilen koşulları sağlayan 50 KÜ hastası, 50 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik veriler ile dermatolojik muayene sonucundaki bulgular kaydedildi. Hastaların eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları, ürtikeryal lezyonların süresi gibi bilgileri sorgulandı. Hastaların tam deri muayeneleri yapıldı.³ KÜ'in şiddetini ölçmek için ÜAS kullanıldı. ÜAS 0-6 puan arasında değerlendirildi. KÜ hastaları ÜAS değerine göre hafif, orta ve şiddetli hastalık aktivitesi olarak gruplandırıldı. 0-2 puan arasındaki hastalık hafif, 3-4 puan arası orta ve 5-6 puan arası şiddetli olarak değerlendirildi. Hastaların hemogram, serum CRP ve ürik asit düzeyleri Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

3.2.1. ÜAS hesaplanması

ÜAS akut ve kronik ürtikerde hastalığın aktivitesinin değerlendirmek amacıyla kullanılır. Hastaların tedavisiz geçirdikleri son 7 gün içinde vücutlarında bulunan ürtikeryal lezyonların sayısı ve genişliği ÜAS'da belirtildiği gibi 0 ile 3 arasında puanlandı ve ortalama değer kaydedildi. Bu puanlamaya göre 0 hiç lezyon olmamasını, 1 hafif yaygınlıkta lezyon olmasını (< 20 ürtikeryal lezyon gelişimi/gün), 2 orta yaygınlıkta lezyon olmasını (20-50 ürtikeryal lezyon gelişimi/gün), 3 şiddetli yaygınlıkta ürtikeryal lezyon gelişimini (> 50 ürtikeryal lezyon gelişimi/gün veya yaygın birleşen ürtikeryal plaklar) ifade etmektedir. Hastaların kaşıntı şikayetinin varlığı, varsa şiddeti sorgulandı ve ÜAS'da belirtildiği şekilde 0 ile 3 arasında puanlamaları istendi. 0 hiç kaşıntı olmadığını, 1 hafif kaşıntıyı (kaşıntının olduğunu fakat hasta içinsıkıntılı olmadığını), 2 orta şiddette kaşıntıyı (kaşıntının hasta için sıkıntılı olduğunu ama günlük aktiviteyi, uykuyu etkilemediğini), 3 puan ise şiddetli kaşıntıyı (hastanın günlük aktivitelerini ve uyku düzenini etkileyecek şiddette kaşıntıyı) ifade etmektedir. Lezyon yaygınlığına verilen puan ile kaşıntı şiddeti için verilen puan toplanarak ÜAS en düşük

³ Ek 3, Araştırma Olgu Rapor Formu

0 en yüksek 6 olmak üzere her hastada hesaplandı. Günlük hesaplanan 7 güne ait değerin ortalaması alındı. Çalışmada KÜ hastaları ÜAS değerlerine göre hafif (ÜAS: 0-2), orta (ÜAS: 3-4) ve şiddetli (ÜAS: 5-6) hastalık olarak üç gruba ayrılarak ve ayrıca hafif-orta (ÜAS: 0-4) ve şiddetli (ÜAS: 5-6) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

3.2.2. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Çalışmaya dahil edilen kişilerde nötrofil lenfosit oranı, serum ürik asit ve CRP düzeyleri kaydedildi. Hastaların en az 8 saatlik açlık sonunda alınan kan örnekleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Hemogram testi Sysmex XE 2100 otoanalizörde, akım sitometri yöntemi ile, CRP Roche Cobas C501 serisinde turbidimetrik yöntem ile, ürik asit ise Roche Cobas 8000 C701 serisinde urikaz kalorimetrik yöntem ile ölçülmüştür.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Çalışma sonucunda elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi, ilgili testlerle birlikte verildi ve $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Aralık 2014 - Nisan 2015 tarihleri arasında çalışmaya, dahil edilme kriterlerine uygun 50 KÜ hastası ve herhangi bir otoimmün, inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olmayan, ilaç, sigara kullanım öyküsü olmayan, vücut kitle indeksi normal sınırlarda olan 50 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ve NLO, CRP ve ürik asit düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

50 KÜ hastasının 34'ü (%68) kadın, 16'sı (%32) erkek idi. Kontrol grubundaki 50 sağlıklı gönüllünün 27'si (%54) kadın, 23'ü (46) erkek idi. KÜ grubunun yaşları 18-65 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 35.6 ± 12.3 (ort. $\pm$ SS, yıl) idi. Kontrol grubunun yaşları 20-63 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 35 ± 10 (ort. $\pm$ SS, yıl) olarak bulundu.

KÜ ve kontrol grubunda hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ile cinsiyet dağılım yüzdeleri Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6.Kronik ürtiker ve kontrolgruplarının demografik bulguları

		Kronik Ürtiker		Kontrol		p
		Ort. $\pm$ s.s. / n - %	Med (min-mak)	Ort. $\pm$ s.s. / n - %	Med (min-mak)	
yaş (yıl)		35.6 ± 12.3	32 18 - 65	35 ± 10	32 20 - 63	0.855
cinsiyet	kadın	34 68%		27 54%		0.151
	erkek	16 32%		23 46%		

KÜ hastalarının ortalama hastalık süresi 34.7 ± 59.5 ay (ort. $\pm$ SS) olarak bulundu.

KÜ hastalarının hastalık aktivitesi ÜAS ile 0-6 puan arasında değerlendirildi. 0-2 puan arasındaki hastalık hafif, 3-4 puan arası orta ve 5-6 puan arası şiddetli olarak değerlendirildi. 50 KÜ hastasının, 4'ü (%8) hafif, 25'i (%50) orta, 21'i (%42) şiddetli hastalık aktivitesine sahipti. Tablo 7'de hasta grubunun hastalık süresi ve hastalık şiddetine göre dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 7. Kronik ürtiker grubunda hastalık süresi ve ÜAS'na göre hastaların dağılımı

	Kronik Ürtiker	
	Ort. $\pm$ s.s. / n - %	Med (min-mak)
hastalık süresi (ay)	34.7 ± 59.5	12 2 - 300
ürtiker aktivite skoru	4.2 ± 1.2	4 1 - 6
hafif	4 8%	
orta	25 50%	
şiddetli	21 42%	

4.2. NLO, Serum CRP ve Ürik Asit Düzeyleri Açısından Grupların Karşılaştırılması

KÜ hastalarının ve kontrol gruplarının NLO, serum CRP ve ürik asit düzeyleri ve ortalaması tablo 8’de görülmektedir. Her iki grubun NLO ve CRP değerlerinin dağılımı sırasıyla Şekil 1 ve 2’de gösterilmektedir.

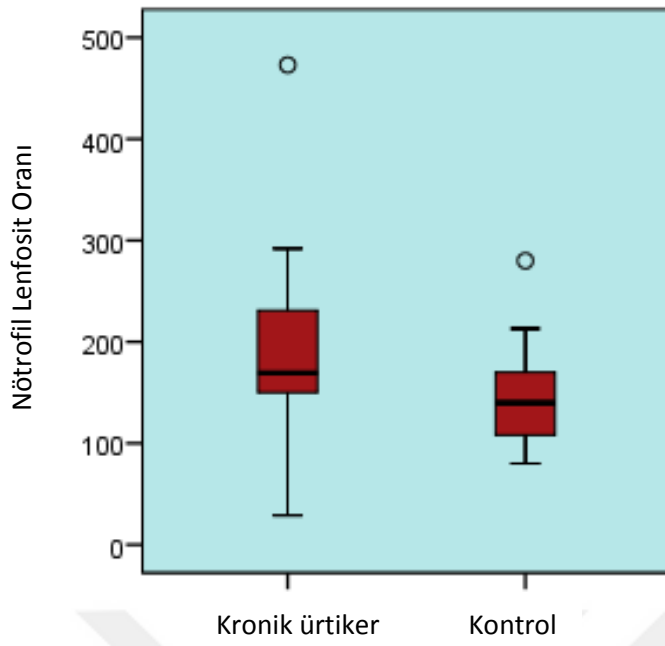
KÜ grubunda NLO ve serum CRP değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p < 0.001$). Ürtikerli hastalar ve kontrol grubu arasında ürik asit değerleri yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p = 0.359$).

Tablo 8. KÜ ve kontrol grubunda NLO, CRP ve ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması.

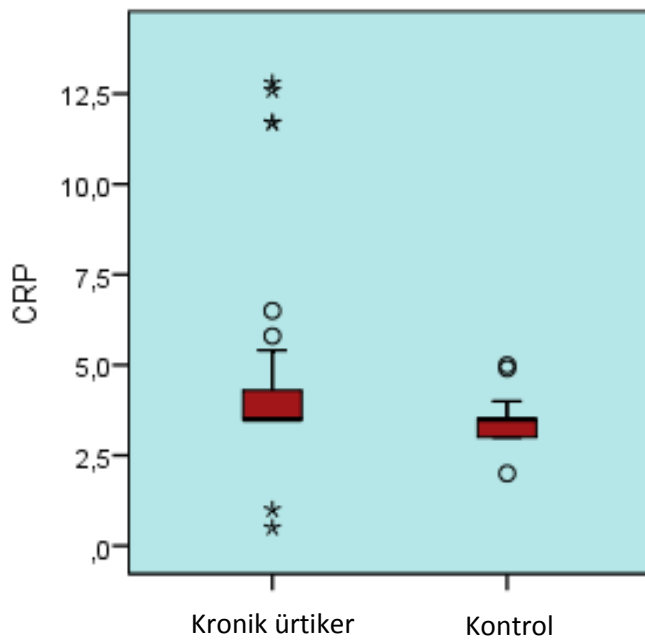
	Kronik Ürtiker		Kontrol		p
	Ort. $\pm$ s.s. / n - %	Med (min-mak)	Ort. $\pm$ s.s. / n - %	Med (min-mak)	
Nötrofil Lenfosit Oranı	1.88 $\pm$ 0.68	1.70 0.29 - 4.73	1.40 $\pm$ 0.4	1.40 0.80 - 2.80	<0.001
CRP	4.9 $\pm$ 4.2	4 1 - 28	3.4 $\pm$ 0.4	4 2 - 5	<0.001
Ürik Asit	4.2 $\pm$ 1.2	4 1 - 8	4.0 $\pm$ 1.1	4 2 - 7	0.359

CRP: C- reaktif protein

NLO ve serum CRP düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon izlenmiştir ($p = 0.001$, $r = 0.442$).



Şekil 1. Kronik ürtiker ve kontrol gruplarında NLO (nötrofil lenfosit oranı) değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 2. Kronik ürtiker ve kontrol gruplarında CRP değerlerinin karşılaştırılması.

4.3. Hafif , Orta ve Şiddetli Kronik Ürtiker Gruplarının NLO, CRP ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 9’da ürtiker aktivite skoru hafif, orta ve şiddetli ürtiker olan hastaların NLO, CRP ve ürik asit düzeyleri gösterilmektedir.

ÜAS’na göre gruplar hafif, orta ve şiddetli olarak ayrıldığında, gruplar arasında NLO, CRP ve ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla, p= 0.708, p= 0.46).

Tablo 9. Hafif, orta ve şiddetli kronik ürtiker gruplarının NLO, CRP ve ürik asit düzeyleri yönünden karşılaştırılması

	Hafif ÜA		Orta ÜA		Şiddetli ÜA		p
	Ort. ± s.s.	Med	Ort. ± s.s.	Med	Ort. ± s.s.	Med	
NLO	1.62 ± 0.12	1.58	1.91 ± 0.71	1.69	1.89 ± 0.67	1.84	0.708
CRP	4.0 ± 0.7	3.7	3.6 ± 0.8	3.5	6.2 ± 6.1	3.5	0.055
Ürik Asit	4.5 ± 1.3	4.6	4.1 ± 1.4	4.3	4.3 ± 1.0	4.1	0.460

ÜA : ürtiker aktivitesi NLO: Nötrofil lenfosit oranı CRP: C-Reaktif Protein

4.4. Hafif-Orta ve Şiddetli Kronik Ürtiker Gruplarının Değerlendirilmesi

Tablo 10’da hafif-orta ve şiddetli KÜ gruplarının NLO, CRP ve ürik asit düzeyleri verilmektedir.

KÜ grubunu hafif-orta ve şiddetli olmak üzere 2 gruba ayırarak değerlendirdiğimizde hafif-orta grubun ÜAS’u 3.31 ± 0.81 (ort. $\pm$ SS), Şiddetli grubun ÜAS’u 5.38 ± 0.50 (ort. $\pm$ SS) olarak ölçüldü. Yine her iki grup serum CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, şiddetli grupta serum CRP değerleri hafif-orta şiddetteki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p = 0.038$).

NLO ve ürik asit düzeyleri ise bu iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (sırasıyla, $p = 0.637$, $p = 0.555$).

Tablo 10. Hafif-orta ve şiddetli KÜ gruplarının NLO, CRP ve ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması

	Hafif - Orta Ort. $\pm$ s.s.	Şiddetli Ort. $\pm$ s.s.	p
NLO	1.88 ± 0.71	1.89 ± 0.67	0.637
CRP	3.73 ± 0.48	6.67 ± 6.06	0.038
Ürik Asit	4.13 ± 1.38	4.35 ± 0.97	0.555

NLO: Nötrofil lenfosit oranı CRP: C-Reaktif Protein

4.5. Hastalık Süresi ile Ürtiker Aktivite Skoru Arasındaki İlişki

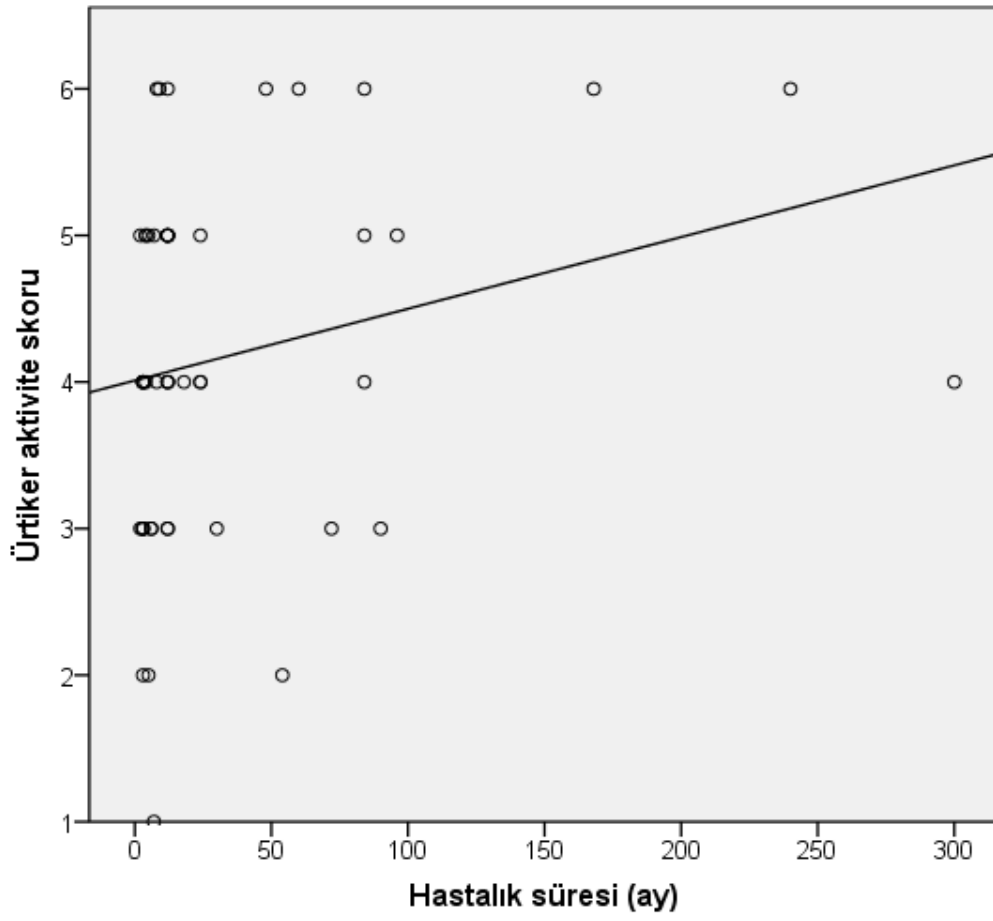
Tablo 11’de hafif-orta ve şiddetli grupların yaş dağılımı ve hastalık süreleri gösterilmektedir.Şekil 3’te ÜAS ile hastalık süresi arasındaki ilişki izlenmektedir.

Hafif-orta ve şiddetli ürtiker gruplarında hastalık süresi sırasıyla 28.21 ± 57.81 (ort. $\pm$ SS, ay), 43.57 ± 62.0 (ort. $\pm$ SS, ay) olarak bulundu. Hastalık süresi şiddetli grupta anlamlı olarak daha uzundu ($p = 0,106$).

Hastalık süresi ve ÜAS arasında pozitif yönlü bir korelasyon izlendi ($p= 0,033$, $r= 0,301$).

Tablo 11. Hafif – orta ve şiddetli kronik ürtikerguuplarının yaş dağılımı ve hastalık süreleri

	Hafif - Orta Ort. $\pm$ s.s.	Şiddetli Ort. $\pm$ s.s.	p
Hastalık süresi	28.21 ± 57.81	43.57 ± 62.0	0.106
Yaş	37.83 ± 12.99	32.52 ± 10.80	0.125



Şekil 3. Kronik ürtiker hastalarında ürtiker aktivite skoru – hastalık süresi ilişkisi

5. TARTIŞMA

Kronik spontan ürtiker mast hücre ve bazofil bağımlı akut faz yanıtın eşlik ettiği inflamatuvar deri hastalığıdır (3). Kabarıklıklar, anjiyoödem veya ikisinin birlikteliği ile seyreden KÜ’de mast hücresi temel hücre, histamin ise ana mediyatördür. Mast hücrelerin degranülasyonu ile açığa çıkan histamin inflamatuvar değişikliklere, duysal sinir aktivasyonuna ve bölgesel olarak venül ve arteriollerin permeabilitesinin artışına neden olur. Histamin dışında lökotrienler, serin proteazlar, heparin, triptaz ve proinflamatuvar sitokinler de hastalığın patogeneze katılır. Histamin sistemik inflamasyonu düzenler ve hücre aracılı immüniteyi etkiler (20,102). Subklinik inflamasyon, IL-9, IL-33, CRH ve nörotensin gibi stres molekülleri gibi adipositokinlerin salınımı ile mast hücre reaktivitesini uyarır. KÜ, mast hücre degranülasyonu, CD4(+) T lenfositler, Th1 ve Th2 hücreler, monositler, nötrofiller, eozinofiller ve bazofillerden de oluşan perivasküler, non-nekrotizan infiltrat ile karakterizedir (79). KÜ’deki sistemik inflamatuvar yanıt ve derinin bu hücrelerle infiltrasyonundan sorumlu uyaranlar hakkında çok az bilginiz bulunmaktadır (3).

Akut faz yanıtı, enfeksiyonlar, inflamatuvar süreçler, doku hasarı gibi durumlarda hemostazı sağlamak veya korumak amacıyla lokal ve sistemik olarak verilen reaksiyondur (103). Akut faz yanıtında CRP, serum amiloid A, haptoglobulin veya fibrinojen gibi dolaşımdaki pek çok proteinin konsantrasyonu değişir (104). IL-6, IL-1, TNF- alfa gibi sitokinler akut faz yanıtında temel uyaranlar olarak düşünülmektedir. IL-6, CRP de dahil olmak üzere çoğu akut faz proteinin üretimini indükler, lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtın yaygınlığını kontrol eder (104). CRP altta yatan sistemik inflamasyonun çok duyarlı bir belirteci olduğu gibi, akut faz reaksiyonunda da aktif olarak rol oynar (3). Pek çok inflamatuvar durumda CRP konsantrasyonunun IL-6 düzeyi ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farklı hastalıkların tanısında, takibinde, tedaviye yanıtı izlemede akut faz yanıtı özellikle de serum CRP düzeyi faydalı bir klinik araç olarak kullanılmaktadır (3,104). Adipositlerin önemli bir IL-6 kaynağı olduğu bilinmekte bu nedenle obezitede artmış CRP düzeylerinden bahsedilmektedir. Bu nedenle akut faz belirteçleri araştırılırken kişilerin vücut kitle indekslerine mutlaka dikkat edilmelidir (3). Biz de çalışmamıza obez hastaları almayarak CRP düzeyini etkileyebilen bu olası faktörü ekarte ettik.

CRP ve prokalsitonin gibi sistemik inflamatuvar belirteçler KÜ’li hastaların da serumunda yüksek bulunmuş, ürtikeryal inflamasyonda rol oynayabilecekleri düşünülmüştür

(4). KÜ’de artan serum CRP ve IL-6 düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildiren yayınlar mevcuttur (11,82). Kasperska – Zajac ve ark. (11) yaptıkları çalışmada KÜ hastalarında serum CRP ve IL-6 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ve ürtiker aktivite skoruna göre hastalık şiddetine göre ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada hastalığın aktif dönemindeki IL-6 düzeyi hastalığın remisyona girmesi ile gerilemiştir (11).Kasperska-Zajac (11) CRP düzeyi normal laboratuvar aralığında olan KÜ’li hastalarda bile hastalığın aktivitesinin gerilediği dönemlerde CRP düzeylerinin daha da gerilediğini görmüşler ve bu nedenle hastalık takibinde CRP düzeyinin kontrol edilmesini önermişlerdir.

KÜ’deki akut faz yanıtın mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber derinin inflamatuvar bir yanıt üretmesi en çok kabul gören açıklamadır. Başta IL-6 olmak üzere ürtikeryal inflamasyon alanında salınan sitokinlerin kan dolaşımına geçerek karaciğerde CRP sentezini uyardığı iddia edilebilir. Bununla birlikte hastalıktaki sistemik inflamatuvar yanıtın deriden kaynaklanarak yayıldığı hipotezi hala tam olarak kanıtlanmamıştır (3).

Yükselmiş serum IL-6 ve CRP düzeylerinin KÜ patogenezinde rol alıp almamaları veya bu değerlerin hastalığa sekonder değişiklikler olup olmamaları da yanıtlanamamış sorulardan biridir. CRP ve IL-6’nın doğrudan ürtikeryal süreci ekleyebileceği ve altta yatan inflamasyonun duyarlı bir belirteci olabileceği yönünde bir teori mevcuttur. Kompleman bağımlı mekanizmalarla artan CRP düzeyleri inflamasyonun artması ve doku hasarının gelişmesinde rol oynar (105). KÜ’li hastalarda IgG otoantikorları tarafından mast hücrenin degranülasyonunun klasik kompleman kaskadının aktivasyonunu gerektirdiği bilinmektedir. Bundan dolayı KÜ’de artmış CRP cevabı sadece doku hasarını ve inflamasyonu yansıtmaz, aynı zamanda kompleman bağımlı mekanizmalar yoluyla ürtikeryal inflamasyonun şiddetine katkıda bulunabilir. Kronik inflamasyon, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde anahtar faktördür. Bu konuda birçok inflamatuvar belirteç üzerinde çalışılmaktadır. Farklı popülasyonlarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilen en önemli akut faz yanıtı belirteci CRP’dir. Bazı prospektif çalışmalar yüksek CRP seviyelerinin diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (106). Miyokardiyal infarktüste doku hasarının yaygınlığı ile CRP düzeyi arasında ilişki olduğu bilinmektedir (107). Normal laboratuvar aralığında bulunan CRP düzeylerindeki hafif artışların bile kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı belirtilmiştir (82). Literatürde CRP değerleri yüksek olan KÜ hastalarında uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından riskin artıp artmadığı konusunda bir çalışma bulunmamaktadır (3). KÜ’in

sadece deriyi etkileyen bir hastalık olmasının ötesinde sistemik sonuçları olup olmadığı hala yanıtlanmamış bir sorudur.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak KÜ hastalarının serum CRP düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). KÜ'li olgular hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde şiddetli ürtikerli grupta ortalama serum CRP düzeyi hafif ve orta şiddetteki gruptan yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (6.7 ± 6.1 'e karşılık 4.0 ± 0.7 ve 3.6 ± 0.8 , $p = 0.055$). Bunun, KÜ'li hastalarda verilerin dağılımındaki varyasyonun geniş olmasından ve hafif ürtikerli olguların sayısının az oluşundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

KÜ'li hastalar ÜAS değerine göre hafif-orta ve şiddetli olmak üzere 2 gruba ayrıldığında ise şiddetli grupta serum CRP düzeyleri hafif-orta gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p = 0.038$). Bu veriler ışığında hastalık şiddeti değerlendirmede serum CRP değerlerinin objektif bir laboratuvar parametre olarak yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Daha önceki çalışmalarda serum CRP düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki gösterilmiştir (82). KÜ ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki bilinmemekle birlikte, şiddetli hastalık grubunda yüksek CRP düzeyleri bu hastalarda gelişebilecek kardiyovasküler komorbiditeler açısından uyarıcı olabilir. KÜ hastalarının CRP düzeylerine göre kardiyovasküler riskler açısından takibi veya CRP değerlerine göre başlangıç tedavi seçimi ve hasta takip planları belirlenebilir.

NLO, tam kan sayımındaki toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir, son yıllarda miyokard infarktüsü, diyabetes mellitus, hipertansiyon, ülseratif kolit, hepatik siroz, ailesel akdeniz ateşi ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda inflamasyonun şiddetini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır (8,9,84-86).

Sistemik inflamasyonda, vasküler endotelial hücrelerde nitrik oksit ve prostasiklin oluşumu azalır, bunun sonucunda vazodilatasyon oluşur ve antitrombotik aktivite azalır. Ayrıca uyarılan lökositlerin vasküler endotele yapışkanlıkları artar (108). IL-1ra, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12 ve PDGF gibi sitokinler inflamasyonda önemli roller oynarlar ve artmış NLO ile ilişkili olabilirler (109). Bu pro-inflamatuar sitokinlerin artışı nötrofil aktivasyonu ve nötrofil proteazların salınımı izler. Nötrofiller savunmanın ilk basamağını başlatarak aktif nonspesifik inflamasyonu gösterirken, lenfositler de inflamasyonun düzenleyici ve koruyucu bileşenini göstermektedir (110). NLO diğer lökosit parametrelerine (nötrofil, lenfosit, total lökosit sayısı gibi) kıyasla çeşitli fizyolojik, patolojik ve fiziksel faktörlere karşı daha iyi bir stabiliteye sahip

olduğu için daha değerlidir (111). TNF alfa ve çeşitli sitokinlerin (IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17) düzeylerinin artmasının NLO'da yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir (112). Bu inflamatuvar parametrelerin kardiyak hastalarda tekrarlayan iskemik olay gelişimine benzer şekilde kötü prognozla ilişkisi bildirilmiştir. Fakat bu belirteçlerin ölçümü pahalı ve ulaşılması güçtür (113). NLO koroner müdahalelerden ve miyokard infarktlarından sonra sağkalımı öngörmede kullanılan bir belirteçtir (114). Kaya ve ark. (115) NLO'nun şiddetli aterosklerozda bir gösterge olduğunu bildirmişler ve NLO değerinin kardiyak risk belirlemede kullanılmasını önermişlerdir.

Behçet hastalarında (BH) ve sağlıklı kontrollerde NLO oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada BH grubunda NLO düzeyi yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada karotid intima media kalınlığı da ölçülmüş ve NLO ile korele bulunmuştur. Karotid intima media kalınlığı, kronik inflamasyon bulgusu olarak yorumlanmakta ve endotelial disfonksiyon göstergesi olduğu düşünülmektedir (116). Yurtdaş ve ark. (117) yaptıkları çalışmada psoriasis hastalarında NLO'nun subklinik ateroskleroz göstergesi olduğunu göstermişlerdir.

Literatürde KÜ'de NLO düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda KÜ hastalarında NLO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). KÜ'li hastalarda NLO ve serum CRP düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon izlendi ($p = 0.001$, $r = 0.442$). Hastalık şiddetine göre bakıldığında NLO'da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p = 0.708$). Bu durum iki şekilde açıklanabilir. Birincisi gerçek farkın olmayışı, ikincisi KÜ'li hastalarda hastalık şiddetine göre gruplar arası hasta sayılarının farklı oluşu olabilir.

NLO ucuz, kolayca ulaşılabilen basit bir hemogram testi olması sebebiyle KÜ'li hastalarda inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilir (118). Yüksek kardiyovasküler risk profiline sahip olan KÜ hastalarında NLO düzeyleri önemli bir gösterge olabilir. Geleneksel kardiyovasküler risklerin belirlenmesine ek olarak NLO düzeylerinin hesaplanması inflamatuvar bir hastalık olan KÜ'de kardiyovasküler hastalıkların erken tanı ve tedavisinde yol gösterici olabilir.

Ürik asit insanlarda ve yüksek primatlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür (119). Epidemiyolojik çalışmalarda serum ürik asit düzeyi ile sistemik inflamasyonun belirteçleri arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (120).

Son yıllarda hiperürisemi ile hipertansiyon, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek yetmezliği gibi pek çok klinik bozukluk arasındaki ilişki ilgi çekmektedir (119).

Hiperürisemi, metabolik sendrom terimini oluşturan abdominal obezite, glukoz intoleransı, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik ve hemodinamik anomalilerin bir parçası olarak düşünülmektedir (121). Sadece birlikte değil tekil olarak da hipertansiyon, obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve insülin direnci ile serum ürik asid düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (1). Yapılan çalışmalarla ürik asidin sadece bir belirteç olmak dışında metabolik sendrom ve ilişkili olarak kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rolü olabileceği iddia edilmektedir (119).

Serum ürik asid düzeyi ile sistemik inflamasyonun belirteçleri arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (119). Sağlıklı kadın ve erkeklerde serum ürik asit, CRP, IL-6 ve TNF- alfa düzeyleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (122-124). Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda serum ürik asit, CRP, IL-6 ve fibrinojen düzeyleri ve inflamatuvar aktivite arasındaki pozitif bir ilişki gösterilmiştir (125). Deneysel bir çalışmada ürik asidin TNF alfa salınımını doğrudan uyarabildiği gösterilmiştir (126). Ürik asidin hem antioksidan hem de prooksidan aktivitesi mevcuttur. Prooksidan etkinliğinde ürik asit lipidleri oksitler, endotelial hücrelerdeki nitrik oksiti azaltır ve rektif oksijen moleküllerini artırır (127-129). Ürik asit endotelial hücre proliferasyonunu inhibe eder, endotelial hücrelerde CRP üretimini uyarır (130). Sonuç olarak; ürik asit, fizyolojik şartlarda antioksidan olarak davranarak ateroskleroza karşı koruma sağlarken iskemik koşullarda pro-oksidan olarak davranır ve ateroskleroz riskini artırır (131).

Biz çalışmamızda KÜ'li hastalarla kontrol grubu arasında ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık ($p= 0.359$). Ürik asid düzeyleri ile CRP veya NLO arasında ilişki yoktu ($p= 0.359$). Bunun nedeni KÜ'deki inflamatuvar süreçte ürik asid metabolizmasını tetikleyecek yolların rol almaması olabilir.

Çalışmamızda hastalık süresi ve ÜAS arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptandı. Bu da daha şiddetli inflamasyonun izlendiği hastalarda sürecin daha uzun seyredebileceğini göstermektedir.

EAACI/GA2LEN/EDF ürtiker kılavuzu KÜ'in takip ve tedavisi için hastalık aktivitesinin ölçülmesini önermektedir (7). KÜ'de hastalık aktivitesinin ölçülmesi için kullanılan skorlama sistemi kabarıklıklar ve kaşıntı gibi ürtikeryal semptomları temel almaktadır (7). Hastaların öznel tanımlamalarına bağlı olan bu skorlama kesin ve kantitatif değerler içermez. Bu nedenle de bu hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde güvenilir belirteçlere ihtiyaç vardır.

İmmün aracılı inflamatuvar bir deri hastalığı olduğu bilinen KÜ’de pek çok inflamatuvar parametre düzeyi çalışılmıştır. Fakat bu belirteçler pahalı ve ulaşılması güç olmaları dolayısıyla günlük pratikte kullanmaya elverişli değildirler. Literatürde KÜ’de CRP, NLO ve ürik asid gibi üç inflamatuvar belirtecin birlikte çalışıldığı ve birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu oldukça kolay ulaşılabilen inflamatuvar belirteçlerin KÜ’deki düzeylerini inceledik. Bizim çalışmamızda NLO ve CRP, KÜ hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu ve bu iki değer birbirleriyle de pozitif yönde korele idi. Sonuçlarımıza göre CRP ve NLO hastalığa ait inflamasyonu belirlemede ve tedavinin takibinde kullanılacak laboratuvar parametreleri olarak görünmektedir. Ancak hastalık aktivitesini belirlemede CRP daha anlamlı bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. NLO ve CRP’nin hastalık aktivitesi ile ilişkisini daha doğru olarak belirleyebilmek için daha geniş hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır. Buna ek olarak hem NLO hem de CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için önemli birer tanısal ve prognostik faktörler olduğu bilinmektedir. NLO ve CRP yüksekliğinin, KÜ hastalarında gelişebilecek kardiyovasküler komorbiditeler açısından uyarıcı ve yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. NLO ve serum CRP düzeyleri kronik ürtiker hastalarında yükselmiştir.
2. Serum  rik asit düzeyi kronik ürtiker hastalarında istatistiksel olarak anlamlı artış göstermemektedir.
3. Kronik  rtiker hastalarında serum CRP düzeyi ile NLO arasında pozitif bir korelasyon vardır.
4. Kronik  rtikerli hastalarda hastalık aktivitesi ile serum CRP düzeyi pozitif ilişkilidir.
5. Kronik  rtiker hastaları inflamatuvar aktivite nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında olabilirler.
6. NLO ve serum CRP düzeyleri kronik ürtiker hastalarının tanı, takip ve tedavi seçiminde yol gösterici belirteçler olarak kullanılabilirler.

KAYNAKLAR

1. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria : etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):33-52.
2. Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:869-873.
3. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:665-72.
4. Kasperska – Zajac A, Grzanka A, Machura E. Et al. Analysis of procalcitonin and CRP concentrations in serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *Inflammation Research* 2013;62:309-312.
5. Kasperska-Zajac A, Stylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1386-1391.
6. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, Hide M. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010;65:649-56.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 69(2014):868-887.
8. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5:2.
9. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2012;48:202-208.
10. Tosu A.R, Demir S, Selçuk M, et al. Comparison of inflammatory markers in non-dipper hypertension vs. dipper hypertension and in normotensive individuals : uric acid, C-reactive protein and red blood cell distribution width readings. *Posteo Kardiolo Inter* 2014;10,2(36):98-103.
11. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:122-34.

12. Odom RB, James WD, Berger TG: Urticaria(Hives). Andrews' disease of the skin: clinical dermatology. 12'inci Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company 2014:160-171.
13. Kaplan AP. Chapter 38. Urticaria and Angioedema. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e. edn. Edited by Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012.
14. Grattan C, Black AK. Dermatology. Ed. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer JV. Urticaria and Angioedema. 3. Baskı. Elsevier Publishing. 2012:261-276.
15. Black A.K. and Champion RH: Urticaria Rook / Wilkinson / Ebling textbook of dermatology. Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breatnach SM. 6'ncı baskı.Londra, Blackwell Science Ltd 1998;2113-39.
16. Tüzün Y: Ürtiker. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir E.H.,Baransü O. 3'üncü baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 1998:280-91.
17. Veith I. The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine. Malaysia : Pelanduk publications. 1992.
18. Juhlin L. The history of urticaria and angioedema.ESHDV Special Annual Lecture : Geneva, Switzerland. 2000.
19. İşçimen A, Göksüğü N : Ürtiker ve anjiyoödem –I etyoloji ve patogenez. Dermatose 2002;1:43-51.
20. Greaves M. History of urticaria. In : Zuberbier T, Grattan CEH, Maurer M, eds Urticaria and Angioedema. Heidelberg Dordrecht London New York : Springer – Verlag; 2010. p.1-7.
21. Leznoff A, Sussman GL . Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity : a study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol. 1989;84:66-71.
22. Shafer T, Ring J. Epidemiology of urticaria. Monogr Allergy. 1993;31:49-60.
23. Habif TP: Urticaria. Clinical dermatology. Ed. Habif TP. 5'inci Baskı. Missoouri, Mosby-Year Book 2010:181-216.
24. Henz BM. Physical urticaria In : Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E (eds). Urticaria. Clinical, Diagnostic and Theurapeutic Aspects. Berlin : Springer, 1998:55-89.
25. Charlesworth EN : urticaria and angioedema : a clinical spectrum. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76:484-489.

26. Soter NA: Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;25: 146-154.
27. Mathelier-Fusade P, Vermeulon C, Leynodier F: Vibratory angioedema. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:750-752.
28. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Dermatology*. 3'üncü Baskı. Berlin, Springer 2009;431-56.
29. Sabroe RA, Greaves MW: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-1008.
30. Schwartz LB: Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:190-204.
31. Greaves MW: The immunopharmacology of skin inflammation: the future is already here! *British Journal of Dermatology* 2000;143:47-52.
32. Greaves MW : Chronic urticaria. *New England Journal of Medicine* 1995;332:1967-72.
33. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW : Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002 ;46:645-657.
34. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-34.
35. İşçimen A, Göksüğü N : Ürtiker ve anjiödem –II klinik ve tedavi. *Dermatose* 2002; 2:31-39.
36. Bressler RB, Sowell K, Huston DP : Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine . Demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:756-763.
37. Beltrani VS: Urticaria and angioedema. *Dermatologic Clinics* 1996;14:171-198.
38. Grattan CEH: Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:123-127.
39. Ducroix JP, Outurquin S, Benabes JB, Gras U, Chaby G, Strunski V, Salle U, Smail A, Lok C, Andrejak M: Angioedema and angiotensin converting enzyme inhibitors a report of 19 cases. *Rev Med Interne* 2004;25:501-506.
40. Greaves MW: Chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 105:664-672.
41. Dice JP: Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 225-246.
42. Kaya Tİ, Akyol A: Ürtiker patogenezi: kronik idiyopatik ürtiker patogenezi konusundaki gelişmeler. *T Klin Dermatoloji* 1999;9:41-50.

43. Nettis E, Pannofino A, Aprile CD, Ferrannini A, Tursi A: Clinical and laboratory investigations: Clinical and etiological aspects in urticaria and anjioedema. *British Journal of Dermatology* 2003;148:501-506.
44. Kaplan AP: Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;114:465-474.
45. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW: Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti- FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-450.
46. Zuberbier T. Pharmacological rationale for the treatment of chronic urticaria with second –generation non-sedating antihistamines at higher than Standard doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:9-18.
47. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012;129:1307-13.
48. Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2006;30:31-7.
49. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta allergologica* 1962;17:168-84.
50. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *The British journal of dermatology* 1986;114:583-90.
51. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/nonallergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clinical and experimental dermatology* 2008;33:754-8.
52. Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, et al. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000;106:567-72.
53. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60:256-8.
54. Lapolla W, Desai N, English JC 3rd. Clinical utility of testing for autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012;66:83-8.

55. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, et al. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *The Journal of investigative dermatology* 1988;90:213-7.
56. Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the highaffinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *The New England journal of medicine* 1993;328:1599-604.
57. Eckman JA, Hamilton RG, Saini SS Independent evaluation of a commercial test for “autoimmune” urticaria in normal and chronic urticaria subjects. *The Journal of investigative dermatology* 2009;129:1584-6.
58. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *The Journal of clinical investigation* 1998;101:243-51.
59. Cho CB, Stutes SA, Altrich ML, et al. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2013;110:29-33.
60. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, et al. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2006;36:770-6.
61. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, et al. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *The Journal of investigative dermatology* 2008;128:1956-63.
62. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *International archives of allergy and immunology* 2010;152:384- 9.
63. Kern F, Lichtenstein LM. Defective histamine release in chronic urticaria. *The Journal of clinical investigation* 1976;57:1369-77.
64. Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression--inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000;105:552-60.
65. Bossi F, Frossi B, Radillo O, et al. Mast cells are critically involved in serummediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy* 2011;66:1538-45.

66. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2006;117:1113-7.
67. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonR2/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2005;35:1599-607.
68. Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66:428-33.
69. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2000;30:1161-5.
70. Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2006;16:19-23.
71. Anania A, Striglia E. Bronchial reactivity in subjects with urticaria. *Panminerva medica* 1999;41:311-3.
72. Lawrence ID, Warner JA, Cohan VL, et al. Purification and characterization of human skin mast cells. Evidence for human mast cell heterogeneity. *Journal of immunology* 1987;139:3062-9.
73. Monk PN, Scola AM, Madala P, Fairlie DP. Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. *British journal of pharmacology* 2007;152:429-48.
74. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1983;71:177-83.
75. Caproni M, Giomi B, Melani L, et al. Cellular infiltrate and related cytokines, chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules in chronic autoimmune urticaria: comparison between spontaneous and autologous serum skin test induced wheal. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2006;19:507-15.
76. Ying S, Robinson DS, Meng Q, et al. C-C chemokines in allergen-induced latephase cutaneous responses in atopic subjects: association of eotaxin with early 6-hour eosinophils, and of eotaxin-2 and monocyte chemoattractant protein-4 with the later 24-hour tissue eosinophilia, and relationship to basophils and other C-C chemokines

- (monocyte chemoattractant protein-3 and RANTES). *Journal of immunology* 1999;163:3976-84.
77. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-IgE or anti-IgE autoantibodies. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999;103:484-93.
 78. Baskan EB, Turker T, Gulen M, Tunalı S. Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *International journal of dermatology* 2005;44:993-5.
 79. Kaplan A. Inflammation in chronic urticaria is not limited to the consequences of mast cell (or basophil) degranulation. *Clin Exp Allergy* 2010;40:834–835.
 80. Soga F, Katoh N, Kishimoto S. Histamine prevents apoptosis in human monocytes. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:323-330.
 81. Daschner A, Rodero M, DE Frutos C et al. Different serum cytokine levels in chronic vs. acute *Anisakis simplex* sensitization-associated urticaria. *Parasite Immunol* 2011; 33:357–362.
 82. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387–1397.
 83. Zuberbier T, Scahendorf D, Haas N, et al. Enhanced P- selectin expression in chronic and dermographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;114:86-89.
 84. Nunez j, Nunez E, Bodi V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747-752.
 85. Sen N, Afsar B, Ozcan F, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long-term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Atherosclerosis* 2013;228:203-210.
 86. Lee GK, Lee LC, Chong E, et al. The long-term predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in Type-2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *QJM* 2012;105:1075-1082.
 87. Arruda – Olson AM, Rader GS, Bell MR, et al. : Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction : A community - based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:656 – 662.

88. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237–241.
89. Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KM, Nightingale P, Kita MD, Klocke R, Elisaf MS, Kitas GD : Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* , Oxford 2007;46:1466-1470.
90. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:169–172.
91. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol*. 1998;134: 1575-80.
92. Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria : clinical features, histological changes and possible mechanisms. *Br J Dermatol*. 1998;138:248-53.
93. Greaves MW : Autoimmune urticaria, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2002;23:171-183.
94. Soter AN : Antihistamines. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6'ncı baskı. New York, Mc-Graw-Hill
95. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R, Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and / or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1607-14.
96. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomised double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. 2000;143:365-72.
97. Erdem T. Omalizumab. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014;7:102-7.
98. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;7;368:924-35.
99. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet*. 1992;339:1078-1080.
100. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 1998;138:101-6.
101. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Dermatol Venereol* 1995;75:484-7.

102. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbie T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014 May – Jun;32(3):420-3.
103. Streetz KL, Wu¨stefeld T, Klein C, Manns MP, Trautwein C. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001;47:661–673.
104. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;2:S3.
105. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34:141–212.
106. Garcia-Lorda P, Bullo M, Balanza R, Salas-Salvado J. C-reactive protein, adiposity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Int J Obes* 2006;30:468-74.
107. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999; 190:1733–1740.
108. 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;5:2.
109. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:218-30.
110. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a crosssectional study. *Vasc Endovascular Surg*. 2011;45:227–231.
111. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2007;154:995–1002.
112. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail*. 2012; 34(2):155-9.
113. Venkatraghavan L, Tan T.P, Mehta J, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor systemic inflammation - a cross sectional study in a pre-admission setting. *F1000 Research* 2015;4:123.

114. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al: Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:993-996.
115. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglues M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012;63:213-7.
116. Ozturk C, Balta S, Balta I, Demirkol S, Celik T, Turker T, Iyisoy A, Ekşioğlu m. Neutrophil lymphocyte ratio and carotid-intima media thickness in patients with Behçet disease without cardiovascular involvement. *Angiology*. 2014 Mar 25.
117. Yurtdaş M, Yaylalı YT, Kaya Y. Et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Echocardiography*. 2014 ; 1095-1104.
118. Ataseven A, Bilgin A.U, Kurtipek G.S, The importance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with psoriasis. *Mater sociomed*. 2014 Aug; 26(4): 231-233.
119. Billiet L, Doaty S, Katz J.D, Velasquez M.T. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatology* vol 2014.
120. Kramer C.K, Mühlen D, Jassal SK et al. Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose : the Rancho Bernardo Study, *Diabetes Care*, vol. 32, no.7, pp. 1272-1273, 2009.
121. Choi H.K, Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *The American Journal of Medicine*, 2007, vol 120, no.5, pp. 442-447.
122. Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F, et al. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e19901.
123. Lee YJ, Lee JH, Shin YH, Kim J-K, Lee H-R, Lee D-C. Gender difference and determinants of C-reactive protein level in Korean adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2009;47(7):863–869.
124. Bonora E, Targher G, Zenere MB, et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 1996;20(11):975–980.
125. Kirilmaz B, Asgun F, Alioglu E, et al. High inflammatory activity related to the number of metabolic syndrome components. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2010;12(2):136–144.

126. Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, Netea RT, van der Meer JWM. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood*.1997;89(2):577–582.
127. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochemical Journal*. 1999;340(1):143–152.
128. Griffith JW, Sun T, McIntosh MT, Bucala R. Pure hemozoin is inflammatory in vivo and activates the NALP3 inflammasome via release of uric acid. *The Journal of Immunology*. 2009;183(8):5208–5220.
129. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney International*. 2005;67(5):1739–1742.
130. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*.2003;41(6):1287–1293.
131. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Current Pharmaceutical Design*. 2005;11(32):4145–4151.

Ek-1:

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

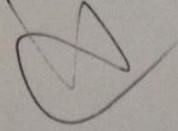
Sayı:816
Konu: Onay yazısı

Tarih: 23/12/2014

Uzm.Dr. Aslı AKSU ÇERMAN

“Kronik ürtiker hastalarında hastalık şiddeti ve inflamatuvar durum arasındaki ilişki” isimli çalışmanızın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı



Ek- 2:

	ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	Doküman Adı: KADB-F.23-R.00
		Yayın Tarihi: 18.04.2013
		Sayfa No: 65/78
		Onaylayan: Daire Başkanı

Versiyon no : 01

Tarih : 05.12.2014

Çalışmanın adı: Kronik ürtikerde nötrofil lenfosit oranı, c- reaktif protein, ürik asit düzeyleri ve hastalık aktivitesiyle ilişkisinin araştırılması

Bu çalışmada kronik ürtiker hastalarında hastalık şiddeti ile bazı kan değerleri arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Araştırmanın amacı bu değerlerle ile hastalık şiddetinin ilişkisini göstermektir. Bu çalışmanın deneysel bir bölümü yoktur, hastalık için rutin olarak yapılması gereken deri muayenesi ve tetkikler yapılacaktır. Gönüllünün rutin takipleri devam ederken çalışmaya sadece başlangıç muayene bilgileri ve kan tetkik sonuçları dahil edilecektir. Gönüllü çalışmaya kendi isteği doğrultusunda katılır ve istediği her zaman çalışmadan ayrılabilir, çalışmadan ayrılması durumunda tedavi hakkını kaybetmez. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacaktır; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacaktır. Gönüllü araştırma hakkında daha fazla bilgi almak isterse Dr. Aslı Aksu Çerman'a 0542-6196919 ve Dr. Ezgi Aktaş'a 0505-5853561 numaralı telefondan günün 24 saatinde ulaşabilir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı / soyadı / imza / tarih

Dr. Aslı Aksu Çerman /imza / tarih

Dr. Ezgi Aktaş / imza / tarih

Ek- 3:

Versiyon no : 01

05.12.2014

Kronik ürtikerde nötrofil lenfosit oranı, c- reaktif protein, ürik asit düzeyleri ve hastalık aktivitesiyle ilişkisinin araştırılması**Olgu Rapor Formu**

Tarih :

Hastanın

Adı – Soyadı :

Yaşı :

Cinsiyeti :

Telefon no :

Alışkanlıklar :

Boy :

Kilo :

Hastalık süresi :

Eşlik eden sistemik hastalık :

Kullandığı ilaçlar :

Daha önce kullandığı tedaviler :

ÜAS (ürtiker aktivite skoru) :

Lezyonlar	Kaşıntı
0 Hiç	0 Hiç
1 Hafif (<20 lezyon/24 sa)	Hafif(var ama sıkıntılı değil)
2 Orta (20-50 lezyon/24 sa)	Orta (Sıkıntılı ama günlük aktiviteyi uykuyu etkilemiyor.)
3 Şiddetli (>50 lezyon/24 sa veya yaygınbirleşen plaklar)	Şiddetli (günlük aktiviteyi, uykuyu etkiliyor)

NÖTROFİL SAYISI :

ÜRİK ASİT :

LENFOSİT SAYISI :

CRP :

NLO: