

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER HASTALARINDA ENDOKRİNOLOJİK
HASTALIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahsin Çağdaş AKASLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

ARALIK 2021

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER HASTALARINDA ENDOKRİNOLOJİK
HASTALIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahsin Çağdaş AKASLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

ARALIK 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yanlarında eğitim alabildiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim, doğru ve vicdanlı hekimliği prensip edinen Prof. Dr. Nahide Onsun ve Prof. Dr. Özlem Su Küçük hocalarıma, kendilerinden çok şey öğrendiğim, bilgi aktarma işini severek yapan değerli hocalarım Doç. Dr. Fatma Pelin Özgen, Doç. Dr. Anıl Gülsel Bahalı ve Doç. Dr. Nazan Yılmaz'a, değerli ablalarım Uz. Dr. Didem Dizman ve Uz. Dr. Nazan Taşlıdere'ye, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tıp ve uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini her zaman hissettiğim aileme teşekkür ederim..

Aralık 2021

Doktor Tahsin Çağdaş Akaslan

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tahsin Çağdaş Akaslan



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
BEYAN.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ürtiker	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji	2
2.1.4. Sınıflama	3
2.1.5. Etiyoloji.....	3
2.1.6. Patogenez	5
2.1.7. Tanı.....	5
2.1.8. Ayırıcı Tanı	6
2.1.9. Hastalık Aktivitesinin ve Kontrolünün Değerlendirilmesi.....	8
2.1.10. Tedavi.....	10
2.2. Kronik Spontan Ürtiker Endokrinolojik Hastalık İlişkisi.....	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
4. BULGULAR	15
5. KAYNAKLAR	25
EKLER.....	32

KISALTMALAR

Anti-TG	: Anti tiroglobulin
Anti-TPO	: Anti tiroid peroksidaz
AÖ	: Anjioödem
AÜ	: Akut ürtiker
CAPS	: Kriopirin ilişkili periyodik sendromlar
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP	: C reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HRT	: Hormon replasman tedavisi
KSÜ	: Kronik spontan ürtiker
KUÜ	: Kronik uyarılabilir ürtiker
KÜ	: Kronik ürtiker
OİH	: Oto-inflamatuar hastalıklar
OKS	: Oral kontraseptif
SSS	: Santral sinir sistemi
sT4	: Serbest T4
UAS	: Ürtiker aktivite skoru
ÜKT	: Ürtiker kontrol testi

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Ürtiker Sınıflaması [1]	3
Tablo 2.2: Ürtikere en sık neden olan ilaçlar [3, 23].....	4
Tablo 2.3: Kronik Ürtikerde Tanısal Testler [1, 3, 30]	6
Tablo 2.4: Ürtiker ayırıcı tanısı [3]	7
Tablo 2.5: Ürtiker Aktivite Skoru (UAS)	9
Tablo 2.6: Ürtiker Kontrol Testi [3].....	9
Tablo 4.1: Hasta ve kontrol gruplarında genel özelliklerin karşılaştırılması	15
Tablo 4.2: TSH ve sT4 düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması. 16	
Tablo 4.3: Anti-TPO ve Anti-TG durumunun Hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	16
Tablo 4.4: Hasta ve kontrol gruplarının diyabet gözlenme sıklığı bakımından karşılaştırılması	17
Tablo 4.5: Kadın hastalarda menarş, mens, gebelik, OKS/HRT kullanımı ve menopozun semptom şiddeti üzerine etkisinin incelenmesi	17

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Kronik Ürtikerde Tanı Algoritması [1]	8
Şekil 2.2: KSÜ tedavi algoritması	13



KRONİK SPONTAN ÜRTİKER HASTALARINDA ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Ürtiker, kaşıntılı kabarıklıklar, anjioödem(AÖ) veya her ikisinin beraber görüldüğü yüzeysel dermiste ödem oluşumu ile karakterize vasküler bir reaksiyondur. Ürtiker 6 haftadan kısa sürerse akut ürtiker (AÜ) adını alırken 6 haftayı aşan durumlar kronik ürtiker (KÜ) grubu içinde değerlendirilir. KÜ etiyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen bazı hastalarda etiyoloji hala aydınlatılamamaktadır. Bu hastalar kronik spontan ürtiker (KSÜ) olarak değerlendirilmektedir.

Endokrinolojik hastalıklar hormonların ve/veya hormonların etkilediği organların neden olduğu bir dizi hastalıklardır. Literatürde otoimmün tiroit hastalıkları ile KSÜ ilişkisini gösteren çalışmalar mevcut olsa da hala bu birlikteliğin sebebi ile bir görüş birliği sağlanamamıştır. KSÜ'nün kronik inflamasyonla seyrettiğine dair kanıtlar son yıllarda artmaktadır. Kronik inflamasyonla seyreden diğer deri hastalıklarında olduğu gibi KSÜ'de de metabolik sendrom riski artışı bildirilen yayınlar mevcuttur.

Seks hormonlarının kadın hasta popülasyonunda az oranda da olsa semptom şiddetine etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. KSÜ prevelansında çocukluk döneminde cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmaması, 20-64 yaş arasında kadın cinsiyet baskınlığı, 64 yaş sonrasında ise bu farkın kaybolması bu durumun seks hormonlarının patogeneze katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir.

Biz bu çalışmada KSÜ hastalarında ve kontrol grubunda eşlik eden endokrinolojik hastalıkların insidansını, hastaların ve kontrol grubunun epidemiyolojik özelliklerini, tiroit fonksiyon testlerini, kan glukoz düzeylerini, tiroit oto antikor seviyelerini, kadın hastaların ürtiker şiddetlerinin menarş, menstruasyon dönemleri, gebelik, oral kontraseptif(OKS)/hormon replasman tedavisi(HRT) kullanımı ile değişip değişmediğini ve varsa eşlik eden diğer endokrinolojik hastalıkları değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya Ocak 2021-Haziran 2021 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvurup KSÜ tanısı alan, yaşları 18 ile 74 arasında değişen 107 hasta ile bilinen sistemik bir hastalığı olmayan yaşları 18 ile 65 arasında değişen yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleşecek şekilde seçilen 53 gönüllü birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda açlık serum glukoz, TSH, serbest T4 (sT4), anti tiroglobulin (Anti-TG) anti tiroid peroksidaz (Anti-TPO) düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca her iki grup endokrin sistemin diğer elemanlarını (paratiroid, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı, gonadlar, pankreas) ilgilendiren hastalıkların varlığı açısından detaylı olarak sorgulandı.

Hasta ve kontrol grubunda TSH ve sT4 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir. Ancak TSH düşüklüğü KSÜ grubunda oransal olarak daha yüksek olduğundan rutin takibin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anti-TG açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamışken Anti-TPO düzeyi KSÜ grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,014). Hasta grubundaki bireylerin 19'unda yüksek Anti-TPO düzeyi saptanmışken kontrol grubunda sadece 2

hastada yüksek seviyede Anti-TPO gözlemlendi. Tiroit oto antikor pozitifliği bulunan hastalarda tiroit fonksiyon testleri takibinin sık aralıklarla yapılması gerektiğini ve bu hasta grubunda KSÜ ile görülme sıklığı artmış diğer otoimmün hastalıkları da sorgulamanın yararlı olacağını düşünüyoruz.

Kronik inflamasyonla giden deri hastalıklarının metabolik sendrom açısından bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. KÜ’de sistemik inflamasyon düzeyinin arttığına dair veriler gün geçtikçe artmaktadır. Biz çalışmamızda DM oranını anlamlı olarak yüksek bulduk ($p=0,016$). Kronik ürtiker hastalarının genç yaşlarına rağmen metabolik sendrom komponentlerinden bir veya daha fazlasını taşıyabileceğini, bu durumun göz önünde bulundurularak uygun tarama testlerinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hormonal faktörlerin ürtiker şiddetini etkilediğini belirten hastalar olsa da istatistiksel olarak bir yorum yapmak mümkün değildir. Literatürde doğal hormonal faktörlerin ve OKS/HRT kullanımının KSÜ üzerine etkisini inceleyen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Spontan Ürtiker, Endokrin Sistem, Tiroit, Metabolik Sendrom, Otoimmünite

EVALUATION OF ENDOCRINOLOGICAL DISEASES IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA PATIENTS

SUMMARY

Urticaria is a vascular reaction characterized by the formation of urtica plaques, angioedema or a combination of both, and edema of the superficial dermis. If urticaria lasts less than 6 weeks, it is called acute urticaria (AU), while conditions exceeding 6 weeks are considered within the chronic urticaria (CU) group. Although many studies have been done about the etiology of CU, the etiology still cannot be clarified in some patients. These patients are considered as chronic spontaneous urticaria (CSU).

Endocrinological diseases are a series of diseases caused by hormones and/or organs affected by hormones. Although there are studies showing the relationship between autoimmune thyroid diseases and CSU in the literature, there is still no consensus due to this association. Evidence that CSU progresses with chronic inflammation has been increasing in recent years. As in other skin diseases with chronic inflammation, there are publications reporting an increased risk of metabolic syndrome in CSU.

There are studies reporting that sex hormones have a small effect on symptom severity in the female patient population. The absence of a significant gender difference in the prevalence of CSU in childhood, female predominance between the ages of 20-64, and the disappearance of this difference after the age of 64 support the hypothesis that sex hormones contribute to the pathogenesis.

In this study, we aimed to evaluate the incidence of accompanying endocrinological diseases in the CSU patient and control groups, the epidemiological characteristics of the patient and control groups, thyroid function tests, blood glucose levels, thyroid autoantibody levels and other endocrinological diseases, if any. We also evaluated effects of menarche, menstrual periods, pregnancy, oral contraceptive (OCS)/hormone replacement therapy (HRT) usage and menopause on CSU symptom severity in female patients.

In this study, 107 CSU patients have been included aged between 18 and 74 who applied to the Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Dermatology outpatient clinic between January 2021 and June 2021, and 53 volunteers aged between 18 and 65 who did not have a known systemic disease as the control group, who matched with patient group in aspect of sex and age. Fasting serum glucose, TSH, free T4 (fT4), anti-thyroglobulin (Anti-TG) and anti-thyroid peroxidase (Anti-TPO) levels were compared in the patient and control groups. In addition, both groups were questioned in detail in terms of the presence of diseases involving other elements of the endocrine system (parathyroid, hypothalamus-pituitary-adrenal axis, gonads, pancreas).

There was no statistically significant difference in TSH and fT4 levels in the patient and control groups. However, we think that routine follow-up is important since the low TSH level is proportionally higher in the CSU group.

While there was no significant difference between the groups in terms of anti-TG, anti-TPO level was found to be significantly higher in the CSU group ($p=0.014$). While high Anti-TPO levels were detected in 19 of the individuals in the patient group, high

levels of Anti-TPO were observed in only 2 patients in the control group. We think that thyroid function tests should be followed up frequently in patients with thyroid auto-antibody positivity, and it would be useful to question other autoimmune diseases with an increased incidence in CSU in this patient group.

It is known that skin diseases with chronic inflammation are a risk factor for metabolic syndrome. Data on the increase in the level of systemic inflammation in CU are increasing day by day. We found the rate of DM to be significantly higher in our study ($p=0.016$). We think that chronic urticaria patients may carry one or more of the metabolic syndrome components despite their young age, and appropriate screening tests should be performed considering this situation.

Although there were patients who stated that hormonal factors affect the severity of urticaria in our study, it is not possible to make a statistical interpretation. Randomized controlled studies examining the effects of natural hormonal factors and OCS/HRT use on CSU are needed in the literature.

Keywords: Chronic Spontaneous Urticaria, Endocrine System, Thyroid, Metabolic Syndrome, Autoimmunity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker deriden kabarık, kaşıntılı ve genelde eritemli papül ve plaklarla seyreden yüzeysel dermiste ödem oluşumuyla karakterize sık görülen bir hastalıktır. Ürtikeryal lezyonlar genelde 24 saat içinde kaybolurlar. Ürtiker 6 haftadan kısa sürerse akut ürtiker (AÜ) adını alırken 6 haftayı aşan durumlar kronik ürtiker (KÜ) grubu içinde değerlendirilir. KÜ etiyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen bazı hastalarda etiyoloji hala aydınlatılamamaktadır. Bu hastalar kronik spontan ürtiker (KSÜ) olarak değerlendirilmektedir. Fiziksel uyaranların sebep olduğu küçük bir grup KÜ hastası kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ) olarak adlandırılır.

Endokrinolojik hastalıklar hormonların ve/veya hormonların etkilediği organların neden olduğu bir dizi hastalıklardır. Literatürde otoimmün tiroit hastalıkları ile KSÜ ilişkisini gösteren çalışmalar mevcut olsa da hala bu birlikteliğin sebebi ile bir görüş birliği sağlanamamıştır. KSÜ hastalarında değişen oranlarda tiroit oto antikor pozitifliği görülebilmektedir. Bu durum otoimmün hastalıkların birlikte görülme sıklığının artmış olmasına bağlanmaktadır. Biz bu çalışmada KSÜ hastalarında ve kontrol grubunda eşlik eden endokrinolojik hastalıkların insidansını, hastaların ve kontrol grubunun epidemiyolojik özelliklerini, tiroit fonksiyon testlerini, kan glukoz düzeylerini, tiroit oto antikor seviyelerini, kadın hastaların ürtiker şiddetlerinin menarş, menstruasyon dönemleri, gebelik, oral kontraseptif(OKS)/hormon replasman tedavisi(HRT) kullanımı ile değişip değişmediğini ve varsa eşlik eden diğer endokrinolojik hastalıkları değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürtiker

2.1.1. Tanım

Ürtiker, kaşıntılı kabarıklıklar, anjioödem veya her ikisinin beraber görüldüğü yüzeysel dermiste ödem oluşumu ile karakterize vasküler bir reaksiyondur [1, 2]. Ürtikeryal plaklar genelde 24 saat içinde kaybolmakta iken anjioödem derin dermis, subkutan doku ve mukoza tutulumu yapıp 72 saate kadar sürebilmektedir [3].

2.1.2. Tarihçe

'Batı tıbbının babası', Hipokrat (MÖ 460-377), ısırgan otunun (Yunanca knido) neden olduğu eleve ve kaşıntılı lezyonları tanımlamak için 'knidoz' terimini kullanmıştır; bu durum günümüzde temas ürtikeri (kontakt ürtiker) olarak adlandırılan antiteye verilen ilk referans gibi görünmektedir. Hipokrat'ın ayrıca gastrointestinal bozuklukları ürtikerin nedenlerinden biri olarak tanımlayan ilk kişi olduğuna da inanılmaktadır. Ürtiker eski Latin tıp literatüründe 'uredo' (urere 'yanmak' anlamına gelir), eski Farsça tıp metinlerinde 'essera' ('yükseklik' anlamına gelir) olarak adlandırılmıştır. Paracelsus (1493-1541) ürtikerden Leusschieppen olarak bahsetti fakat bu isim uzun süre kullanılmadı. Günümüzde kullanılan 'ürtiker' terimi ilk olarak 18. yüzyılda William Cullen tarafından Urtica urens'ten (ısırgan otu) türetilerek kullanılmıştır [4].

2.1.3. Epidemiyoloji

Ürtiker sık görülen bir hastalıktır [5]. Ürtiker konusundaki epidemiyolojik veriler yetersiz olmakla beraber zaman zaman birbiriyle çelişen özellikler göstermektedir. Bu uyumsuzluklar genetik, coğrafi, ülkesel farklılıklar kadar; yapılan bilimsel çalışmaların özelliklerinden, niteliklerinden ve tanımlardan (idiyopatik, fiziksel, uyarılabilir ürtiker vs.) kaynaklanmaktadır [3]. İnsan nüfusunun yaklaşık %15-20'sinin hayatlarının bir döneminde AÜ atağı geçirdikleri tespit edilmiştir [6, 7]. Atakların %40-50'sine anjioödem de eşlik etmektedir [8, 9]. Kronik ürtiker prevalansının neredeyse %1 (%0,5-5) olduğu ve hastalığın 20-40 yaşlarında pik

yaptığı bildirilmektedir [10-12]. KSÜ’de kadın-erkek oranı yaklaşık 2/1’dir [10, 13, 14]. Sıklıkla genç erişkinlerde görüldüğü bilinen ve KÜ olgularının %5-25’ini oluşturan KUÜ olgularındaki epidemiyolojik veriler oldukça sınırlıdır ve uyarının tipine göre farklılıklar göstermektedir [3]. Örneğin; dermatografizm ve soğuk ürtikeri kadınlarda daha fazla görülmesine rağmen, geç basınç ürtikeri erkeklerde daha sık görülmektedir [15]. Okul öncesi çocuklarda ürtiker görülme sıklığı %6-7 iken atopik dermatit varlığında bu oran %17’e çıkmaktadır [16].

2.1.4. Sınıflama

Hastalık sınıflaması temel olarak hastalığın süresine göre yapılmaktadır. Hastalık 6 haftadan kısa sürüyorsa AÜ, 6 haftadan uzun sürüyorsa KÜ adını alır. Ürtiker vakalarının büyük çoğunluğu akut olarak başlayıp %30 oranında kronikleşebilmektedir [17]. KÜ kendi içinde tetikleyen nedenin tespit edilebilmesine göre KSÜ ve KUÜ olarak gruplara ayrılır. Bir hastada birden fazla alt grup aynı anda görülebilmektedir ve KSÜ vakalarına 1 / 4 oranında KUÜ eşlik edebilmektedir [1]. KUÜ vakalarında lezyonlar uyarana maruziyetten sonra dakikalar içinde başlayıp dakikalar-saatler içerisinde kaybolmaktadır. Ancak geç basınç ürtikerinde lezyonlar uyarı sonrası 4-8 saat içerisinde başlayıp daha uzun sürelerde kaybolabilir [18].

Tablo 2.1: Ürtiker Sınıflaması [1]

Akut ürtiker < 6 hafta	
Kronik ürtiker > 6 hafta	Kronik spontan ürtiker
	Kronik indüklenebilir ürtiker
	Semptomatik Dermatografizm
	Soğuk ürtikeri
	Geç basınç ürtikeri
	Solar ürtiker
	Sıcak ürtikeri
	Titreşim anjioödem
	Kolinerjik ürtiker
	Akuajenik ürtiker
	Temas ürtikeri

2.1.5. Etiyoloji

Ürtiker etiyolojisinde bazıları birincil sebep olup bazıları ise lezyonların oluşumunu tetikleyen veya alevlenmesine neden olan birçok etken sorumlu tutulmuştur. KSÜ’de büyük oranda etiyoloji saptanamamakta iken KUÜ’de genelde sebep bellidir [3, 7]. Gıdalar pediatrik grupta AÜ vakalarının ana etiyolojik faktörü

iken yetişkin hastalarda ilaçlar başı çekmektedir [19, 20]. Ürtiker etiyolojisinde yer alan ilaçlar Tablo 2.2’de gösterilmiştir. Hepatit C, Helicobacter Pylori, kandida ve viral solunum yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar; tiroid hastalıkları, bağ doku hastalıkları ve paraproteinemi gibi dahili hastalılar bilinen diğer tetikleyiciler arasında yer almaktadır [19, 21]. Emosyonel stresin kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) reseptörlerinde artışa sebep olarak deride mast hücre degranülasyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir [22].

Tablo 2.2: Ürtikere en sık neden olan ilaçlar [3, 23]

Anti-inflamatuarlar
Aspirin
NSAİİ
Antimikrobiyaller
Penisilinler
Sefalosporinler
Sulfonamid
Aminoglikozidler
Tetrasiklinler
ACE inhibitörleri
Enalapril, kaptopril
Radyokontrast maddeler
Narkotik analjezikler
Opiatlar, kodein, morfin
Kas gevşeticiler
Antifungaller
Flukonazol, ketokonazol
İntravenöz sıvılar ve kan ürünleri
Dekstran, sorbitol, mannitol
Tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma
Polipeptit hormonlar
İnsülin, kortikotropin, vasopressin
Anestezik ajanlar
Hipnotikler
Kontraseptifler
Monoklonal antikorlar
Vitaminler
Aşılar
Diğerleri
Kinin
Hidralazin
Pentamidin
Atropin
Polimiksin B
Amfetamin
NSAİİ: Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

2.1.6. Patogenez

Ürtiker patogenezinin merkezinde yer alan hücre grubu mast hücreleridir. İmmünolojik, non-immünolojik ve idiopatik bazı faktörler mast hücre degranülasyonuna sebep olmaktadır [24, 25]. Mast hücre degranülasyonu sonucu ortaya çıkan histamin ile birlikte serotonin, lökotrienler, prostaglandinler, proteazlar, kininler ve trombosit aktifleyici faktör gibi diğer mediyatörler vazodilatasyona , damar geçirgenliğinin artmasına İmmünolojik yolak IgE bağımlı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde (alerjik ürtiker olarak da adlandırılmaktadır) veya mast hücre yüzeylerindeki IgE reseptörlerine bağlanan otoantikorlar ile tetiklenebilir [2]. Opiatlar, radyokontrast maddeler, Substance P, kalsitonin gen ilişkili peptit gibi nöropeptitiler mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki özel reseptörlerine bağlanarak non-immünolojik yollarla ürtikeryal lezyon oluşumuna sebep olurlar. Aspirin ve NSAID'lerin araşidonik asit metabolizmasını etkileyerek lökotrien oluşumunu artırması ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine bağlı kinin yıkımının engellenmesi sonucu ürtikeryal lezyon oluşumu non-immünolojik yolun diğer örnekleridir [26, 27].

Uyaran sonrası kandaki histamin düzeylerinde iki kademeli bir artış meydana gelmektedir. İlk 1 saat içinde görülen pikten mast hücreleri sorumlu iken 12. Saatte görülen pikten bazofiller sorumlu tutulmaktadır[28].

2.1.7. Tanı

Ürtiker tanısı klinik olarak konmakla birlikte tanı sonrası yapılması gereken ilk şey ayrıntılı bir anamnez almaktır. Ürtikerin tipini ve alt tipini belirlemek, KUÜ eşlik edip etmediğini sorgulamak ve potansiyel tetikleyicileri ortaya çıkarmak iyi bir anamnezle mümkündür [3]. AÜ'de herhangi bir tanısal teste ihtiyaç yoktur. KÜ'de ise öncelikle ürtiker alt tipi belirlenmelidir. KSÜ'de istenmesi gereken rutin tanısal tetkikler konusunda görüş birliği yoktur, sınırlı sayıda tetkik istenmesi ve hasta öyküsüne göre bu tetkiklerin genişletilmesi genel görüştür[1, 29]. Ürtiker tanısında istenmesi önerilen testler Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Kronik Ürtikerde Tanısal Testler [1, 3, 30]

	Rutin Tanısal Tetkik	Öyküye Dayalı İleri Tanısal Tetkikler
Kronik Ürtiker	● Tam kan, ESH, CRP ● Şüpheli ilaçların kesilmesi ● Total IgE, Anti-TPO (uzman gözetimi altında olan hastalara)	● Enfeksiyon hastalıkları (<i>H. pilori</i> vs.) ● Tiroid hormon ve otoantikorları ● Uyarılabilir ürtikerler için deri testleri ● Üç hafta süre ile psödoallerjensiz Diyet ● Otolog serum deri testi ● Lezyonel deri biyopsisi
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, H. pilori: Helikobakter pilori IgE: Immunglobulin E, Anti-TPO: Anti tiroit peroksidaz		

2.1.8. Ayırıcı Tanı

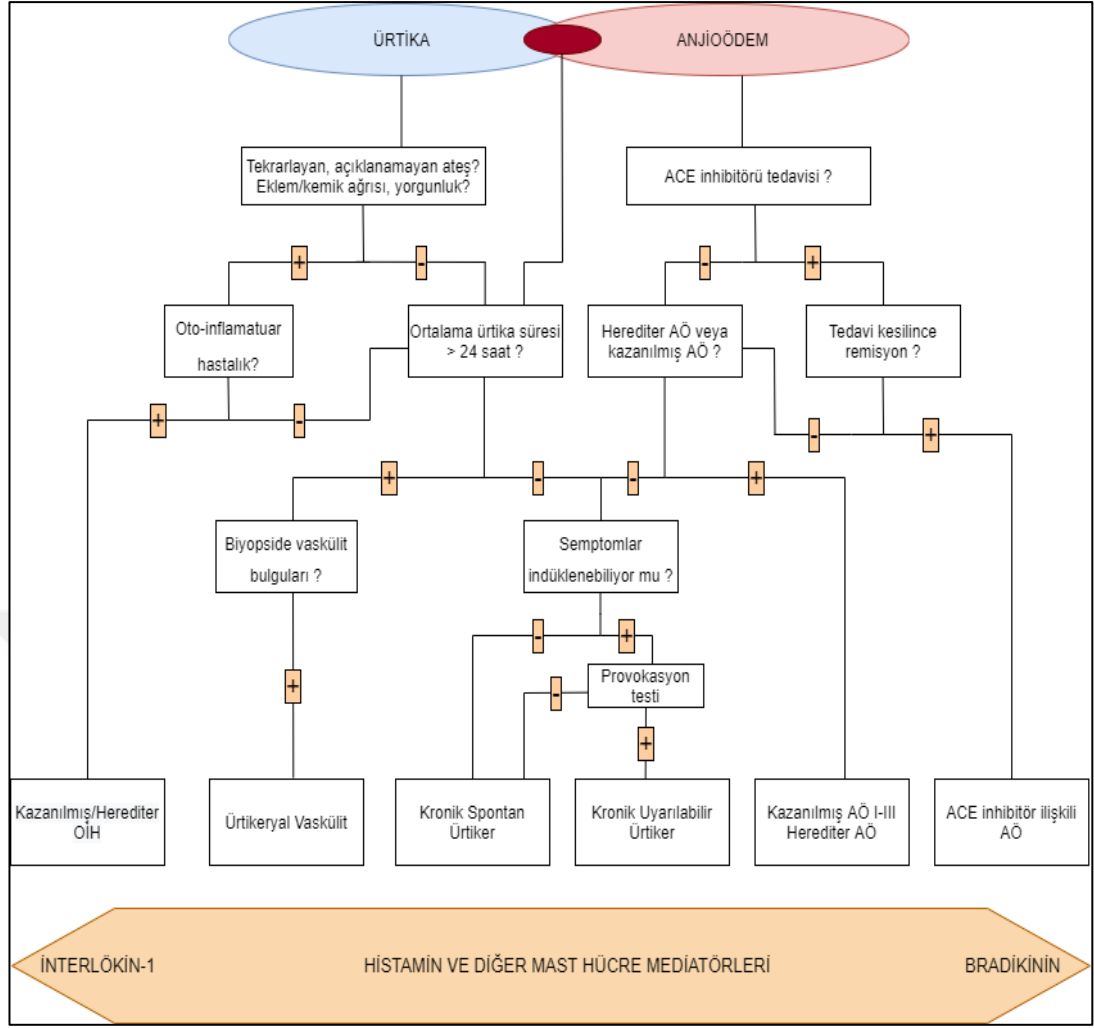
Ürtikerin ayırıcı tanısında ürtika ve/veya anjioödem görülen diğer hastalıklar akla gelmelidir. Sadece kaşıntılı kabarıklar var ama anjioödem yoksa ürtikeryal vaskülit, Schnitzler sendromu veya kriopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) gibi oto-inflamatuar hastalıklar (OIH) ayırıcı tanıya girer [1, 3, 30]. Lezyonların 24 saatten uzun sürede kaybolması, gerilerken purpura ve/veya pigmentasyon bırakması ve lezyonların kaşıntıdan çok ağrı batma hissi uyandırması ürtikeryal vaskülit destekleyen bulgulardır [31]. Ürtikeryal vaskülitte sistemik tutulum görülebilir, vaskülit şüphesinde istenen tüm tetkikler istenmelidir. OIH'den şüphelenildiğinde iyi bir anamnez almak yapılacak ilk iştir. Hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü, semptomlara ateş, artrit-artralji ve yorgunluk eşlik edip etmediği sorgulanmalıdır. Yükselmiş C reaktif protein(CRP) düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) artışı, yetişkinlerde paraproteinemi inflamasyonu destekleyen bulgulardır. Herediter periodik ateş sendromlarından şüphelenildiğinde gen analizi yapmak tanıyı kolaylaştırır.

Hastalarda ürtika görülmeyip sadece anjioödem görülüyorsa bradikinin aracılı AÖ (ACE inhibitörü ilişkili) veya mast hücre dışı AÖ (herediter AÖ I-III) düşünülmelidir. AÖ düşünüldüğünde C4, C1q ve C1 inhibitör düzeyleri istenmelidir. Renin-anjiotensin-aldosteron yolağında etkili olan ACE inhibitörü dışındaki diğer ilaçlar (anjiotensin reseptör blokörleri ve renin inhibitörleri) da nadir de olsa AÖ'e

neden olabilirler [1]. Ürtiker ayırıcı tanısına giren hastalıklar Tablo 2.4'te, ayırıcı tanıları da içeren tanısal algoritma Şekil 2.1 de gösterilmiştir.

Tablo 2.4: Ürtiker ayırıcı tanısı [3]

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



Şekil 2.1: Kronik Ürtikerde Tanı Algoritması[1]

2.1.9. Hastalık Aktivitesinin ve Kontrolünün Değerlendirilmesi

Ürtiker hastalarının her vizitte hastalık aktivitesi, hastalığın hasta yaşamına etkisi ve hastalığın ne kadar kontrol altında olduğu açısından değerlendirilmesi önerilmektedir [1]. Hastalık aktivitesini değerlendirmede ürtiker aktivite skoru (UAS) altın standart kabul edilmektedir [32]. UAS'ın temel aldığı kriterler kaşıntı şiddeti ve ürtika sayısıdır. Kaşıntı şiddeti ve ürtika sayısının her biri için hastadan 0 ile 3 puan aralığında puanlar vermesi istenip bu puanlar toplanır. Elde edilen puan günlük UAS skorudur. 7 ardışık güne ait UAS skorları toplanır ve UAS7 skoru elde edilmiş olur. Ürtiker şiddeti günler arasında farklılık gösterebileceğinden 7 ardışık günün skorlarının toplanması hastalığın şiddeti ile alakalı genel bir bilgiye sahip olunmasını sağlar. UAS7 skorunun nasıl hesaplanacağı Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

Tablo 2.5: Ürtiker Aktivite Skoru (UAS)

Skor	Ürtika sayısı	Kaşıntı şiddeti
0 Yok	Yok	Yok
1 Hafif	24 saatte 20'den az sayıda	Mevcut fakat sorun oluşturmayan
2 Orta	24 saatte 20 ile 50 arası	Kaşıntı bir sorun fakat uykuyu veya günlük aktiviteyi etkilemiyor
3 Şiddetli	24 saatte 50'den çok sayıda	Kaşıntı şiddetli, uykuyu veya günlük aktiviteyi etkiliyor
UAS = Ürtika Skoru+Kaşıntı Skoru UAS7 = 7 Ardışık Gün UAS Skorları Toplamı. Skor Min=0, Max=42 Olabilir. UAS7 ≤ 6 İyi Kontrol, 7-15 Hafif, 16-27 Orta, 28-42 Şiddetli Ürtikeri Gösterir		

Hastalığın hasta yaşamına olan etkisi kronik ürtiker yaşam kalite indeksi (CU-Q2oL) ile, hastalığın son 1 ayda ne kadar kontrol altında olduğu ürtiker kontrol testi (ÜKT) ile ölçülebilmektedir [33]. ÜKT’de hastaya 4 soru sorulur ve her bir soruyu 0 ile 4 arasında puanlaması istenir. En düşük skor 0, en yüksek skor 16’dır. Skorun ≥ 12 olması iyi kontrol sağlandığını, ≤ 11 olması ise yetersiz kontrolü göstermektedir [3]. ÜKT soruları ve seçenekleri Tablo 2.6’da gösterilmektedir. Zuberbier T. ve ark, 2021 Uluslararası EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI rehberinde ÜKT puanına göre tedavi modifikasyon kararı verilmesini önermişlerdir [30]. ÜKT puanı 12’den küçükse tedavide basamak yükseltme, ÜKT puanı 12’den 15 e kadar ise tedavi devamı ve optimizasyonu, ÜKT puanı 16 ise kişisel faktörler de hesaba katılarak basamak düşürmeyi tavsiye etmişlerdir.

Tablo 2.6: Ürtiker Kontrol Testi [3]

1. Son 4 haftada ürtikere dayalı fiziksel belirtileri (kaşıntı, kabarıklık ve/veya şişlik) hangi şiddette yaşadınız? Çok fazla ☐ Fazla ☐ Orta ☐ Az ☐ Hiç ☐
2. Son 4 haftada yaşam kaliteniz ürtikerden dolayı ne kadar etkilendi? Çok fazla ☐ Fazla ☐ Orta ☐ Az ☐ Hiç ☐
3. Son 4 haftada ürtikerden kaynaklanan rahatsızlıkları baskılamada ürtiker tedavisi ne kadar başarılı olmuştur? Hiç ☐ Az ☐ Biraz ☐ İyi ☐ Çok iyi ☐
4. Son 4 haftada ürtikeriniz genel olarak ne kadar iyi baskılandı? Hiç ☐ Az ☐ Biraz ☐ İyi ☐ Tamamen ☐

2.1.10. Tedavi

Ürtiker tedavisinde ilk basamak tespit edilebilen ve olası tetikleyicilerden kaçınmaktır. AÜ'de ürtikeri tetikleyen etken iyi bir anamnezle tespit edilebilse de KSÜ'de bu genelde mümkün olmamaktadır [34]. Aşırı sıcak ve aşırı soğuk ortamlardan kaçınma, alkol tüketiminin kısıtlanması, ACE inhibitörleri ve NSAID gibi ilaçların zorunlu olmadıkça alınmaması, fiziksel ve emosyonel streslerden uzak durma ve uykusuz kalınmaması tüm KSÜ hastalarının uyması gereken genel önlemlerdir [35].

Ürtikerin medikal tedavisinde rehberleri basamak tedavisi yaklaşımını izlemektedirler. Tedavinin ilk basamağında ikinci kuşak H1 antagonistleri ile başlanır [1, 3]. Standart doz tedavi yetmeyen hastalarda doz güvenli bir şekilde 4 katına kadar arttırılabilmektedir[36-38]. Antihistaminiklerin semptom olmasa dahi her gün düzenli alınmaları gerekmektedir [39]. Yüksek doz antihistaminiğe cevap alınamazsa başka bir antihistaminiğe geçilmesi önerilmektedir. İki farklı yüksek doz antihistaminiğe cevap alınamaması durumunda tedaviye omalizumab eklenmesi önerilir [40]. Sistemik kortikosteroidler ataklar sırasında geçici bir süre için verilebilir [1, 3]. Standart doz omalizumab tedavisine yanıt vermeyen vakalarda omalizumab dozu arttırılabilir, siklosporin eklenebilir veya siklosporine geçiş yapılabilir [3]. Zuberbier T. ve ark tarafından hazırlanan Uluslararası EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Kılavuzundan uyarlanan tedavi şeması genel hatları ile Şekil 2.2'de gösterilmiştir[30].

a. Antihistaminikler

Ürtiker patofizyolojisinde merkezde yer alan mediatör histamindir. Histamin H1 ve H4 reseptörleri kaşıntıdan sorumlu iken H2 reseptörleri eritem ve vazodilatasyondan sorumludur[41]. Ürtiker tedavisinde kullanılan antihistaminikler birinci kuşak ve ikinci kuşak H1 antagonisti ajanlardır. Bu ayrım kimyasal değil fonksiyonel bir ayrımdır. Kan-beyin bariyerini geçip H1 reseptörlerine nonspesifik bağlanan lipofilik ajanlar birinci kuşağı, kan-beyin bariyerini geçemeyip H1 reseptörlerini spesifik olarak inhibe eden ajanlar ikinci kuşağı oluşturur [41]. Birinci kuşak ilaçlar santral sinir sistemi (SSS) yan etkilerinden dolayı genelde tercih edilmeseler de uyku problemi olan hastalarda ikinci kuşak ile kombinasyonları anlamlı olabilmektedir [42]. Difenhidramin, hidroksizin ve feniramin bu özelliklerinde dolayı tedavide kullanılabilen birinci kuşak H1 antagonistlerine örnektir. Birinci kuşak ilaçların etkileri 4-6 saat sürmekte iken ikinci kuşak H1 antagonistlerinde bu süre 24

saate kadar uzamaktadır [3]. İkinci kuşak H1 antagonistler histamin inhibisyonu yanı sıra anti-inflamatuar etkileri ile ürtikerde sorumlu olan diğer mediatörleri de baskılayabilmektedir[43]. Setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin, ebastin, bilastin, akrivastin, terfenadin, feksofenadin ikinci kuşak H1 antagonistlerine örneklerdir. KSÜ tedavisinde kullanılan antihistaminiklerden şu an için en etkili ajan olarak öne çıkan bulunmamaktadır. Tedavi yanıtı ve yan etki profilinde kişisel farklılıklar bulunabilmektedir [10]. İkinci kuşak H1 antagonistleri kan-beyin bariyerini minimal oranda da olsa geçebildiğinden birinci kuşakta görülen antikolinerjik yan etkiler ve sedasyon nadiren bu grupta da görülebilir. Feksofenadinde bu risk en az olmakla beraber setirizin ve levosetirizinde en yüksektir [39].

Gebelik ve emzirme durumlarında setirizin, levosetirizin ve loratadin tercih edilmektedir. Pediatrik kullanımda güvenlik profilleri nedeni ile 2. Kuşak H1 antagonistleri tercih edilmektedir. [3, 10].

b. Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA)

LTRA'ların ürtiker patofizyolojisinde yer alan lökotrienleri baskılayarak ürtikeri kontrol almaya yardımcı oldukları düşünülmektedir [44]. Tek başına kullanılmaları önerilmeyen LTRA ilaçların antihistaminik ilaçlar ile kombinasyonlarının tek başına antihistaminik tedavisinden başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur[45]. Solunum yollarında tip 1 alerjinin neden olduğu alerjik rinit ve astımın tedavisinde kullanılan bu ilaçların ürtiker tedavisinde etkili olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur [46]. Son yayınlanan rehberlerde rutin tedavi şemalarında yer almayıp diğer ilaçlar başlığı altında incelenmeye başlanmıştır [30].

c. Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidlerin ürtiker tedavisinde yeri yoktur. Kılavuzlar sistemik kortikosteroidlerin ataklar esnasında 10 günü geçmeyecek şekilde hastalık kontrolünü sağlayabilen en düşük dozdan verilmesini önermektedir [3, 47].

d. Omalizumab

Omalizumab IgG yapısında, anti IgE humanize monoklonal antikordur. Etkisini kanda ve üçüncü boşluktaki serbest IgE'yi bağlayarak gösterir. Bazofil ve mast hücre degranülasyonunu azaltıp eozinofil apoptozisini de tetiklediği gösterilmiştir [48]. Aylık 300 mg kullanımı KSÜ tedavisinde etkili bulunmuştur [49]. Omalizumabın binin üzerinde hasta ile yapılan randomize çift kör çalışmalar ile etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca güvenlik profilinin plasebodan farklı olmadığı bulunmuştur [49-52]. Kontrol altında giden ürtikerde altıncı ayda tedaviye ara verilip

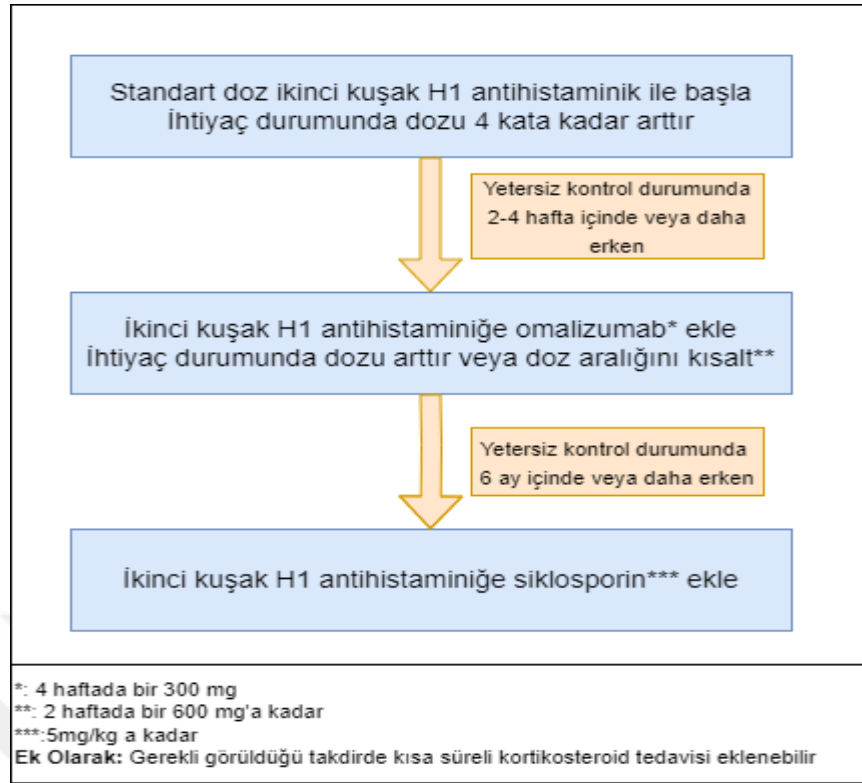
değerlendirme yapılabilir. Omalizumabın tedavi edici özelliği yoktur, ilaç bırakılınca genelde onuncu haftada nöksler görülebilir. İlaça tekrar başlandığında dördüncü haftada hastaların %90'ında tekrar remisyon sağlanmaktadır [53]. Altı ay süre ile standart doza (300 mg/ay) cevap alınamazsa doz 450 mg veya 600 mg'a yükseltilebilir. Üç ay boyunca 600 mg/ay kullanıma cevap vermeyen hastalar omalizumaba dirençli kabul edilir [54]. FDA tarafından gebelik kategorisi B olarak belirlenmiştir [3]. KSÜ'lü gebe hastalarda kullanımına dair yeterli veri bulunmamakla beraber astım hastalarında tedavi altındayken gebelik bildirilen 169 hastada majör anomalilerde artış görülmemiştir [55].

e. Siklosporin

Siklosporin bir kalsinörin inhibitörüdür ve T lenfosit aktivitesini baskılayarak immunsupresif özellik gösterir. Ayrıca mast hücre ve bazofil degranülasyonunu da inhibe etmektedir [56]. Siklosporin 20 yılı aşkın süredir antihistaminiklere dirençli KSÜ'de antihistaminiklerle kombine olarak kullanılmaktadır. Tedavi yanıtı %65-85 aralığındadır [57]. Yetişkinlerde doz 3-3,5 mg/kg/gün olarak hesaplanır, ortalama 200 mg/gün verilir. Tedavi başlangıcında ve her ay karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, tam idrar tetkiki ve kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Yan etki riski kullanım süresiyle doğru orantılıdır. Karaciğer ve böbrek hasarı, hipertansiyon, diş eti hiperplazisi ve hirsutismusa yol açabilir [3]. Pediatrik yaş grubunda kullanımına dair bildiriler mevcut olsa da kullanımı deneyimli merkezlerde dirençli olgulara saklanmalıdır [58].

f. Diğer tedaviler

Antihistaminik dirençli ürtiker vakalarında çeşitli kombinasyon tedavileri denenmiştir. H2 antagonistlerin H1 ile kombinasyonu konusunda kanıtlar yeterli değildir ve KÜ'de H2 antagonist kullanımı tavsiye edilmemektedir [59]. Dapson, sülfasalazin, hidroksiklorokin ve kolşisin anti-inflamatuar özelliklerinden yararlanılmak istenerek denenmiş diğer ajanlardır fakat rutin kullanımları ile ilgili kanıt düzeyleri düşüktür [60-63]. Antihistaminik dirençli olgularda D-Dimer düzeyleri yüksekse antikoagülan tedavinin yararlı olabileceğini bildiren vaka serileri mevcuttur [64]. İntravenöz immunoglobulinin geç basıç ürtikerinde faydalı olabileceği bildirilmiştir. TNF-alfa inhibitörlerinin KSÜ'de etkililikleri ile ilgili kanıt düzeyi düşüktür[65].



Şekil 2.2: KSÜ tedavi algoritması

2.2. Kronik Spontan Ürtiker Endokrinolojik Hastalık İlişkisi

KSÜ olgularının yaklaşık %60'ında histamin salgılatıcı antikor veya antikor dışı faktörlerin varlığı gösterilmiştir [66, 67]. Güncel literatürde KSÜ ile ilişkisi en fazla araştırılan endokrinolojik hastalık grubu tiroid hastalıklarıdır. Lanigan ve ark yaptığı bir çalışmada KSÜ sıklığının tiroit antikorları pozitif olan tiroit hastalarında antikorları negatif olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [68]. Tiroksin tedavisinin KSÜ semptomlarına iyi geldiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur[69, 70]. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının ürtikeri de içeren bir dizi deri hastalıkları üzerinde etkileri olduğu, keratinositlerin ve fibroblastların bu aksta yer alan nöroendokrin elemanlara özgü reseptörler taşıdığı bilinmektedir [22, 71]. KSÜ'deki belirgin kadın dominansı seks hormonlarının ürtiker üzerinde etkileri olabileceğini düşündürse de konu ile alakalı kapsamlı sistemik çalışmalar eksiktir[72]. Mast hücrelerinde estradiol ve progesteron reseptörleri olduğu ve reseptör aktivasyonu ile histamin salınımının arttığı gösterilmiştir[73, 74].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2021-Haziran 2021 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvurup KSÜ tanısı alan, yaşları 18 ile 74 arasında değişen 107 hasta ile akne vulgaris, tinea pedis veya tinea unguium tanıları alan, diğer açılardan sağlıklı, yaşları 18 ile 65 arasında değişen 53 gönüllü birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta grubu tekrarlayan ateş, yorgunluk veya eklem ağrıları gibi otoimmün sendrom düşündürecek bulguları olmayan, ürtiker lezyonları 24 saat içinde kaybolan ve kaybolurken iz bırakmayan ve ürtikere sebep olabilecek ilaç kullanımı olmayan hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleştirilecek şekilde, bilinen bir endokrinolojik hastalığı olmayan bireylerden oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubunda açlık serum glukoz, TSH, serbest T4 (sT4), anti tiroglobulin (Anti-TG) anti tiroid peroksidaz (Anti-TPO) düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca her iki grup endokrin sistemin diğer elemanlarını (paratiroid, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı, gonadlar, pankreas) ilgilendiren hastalıkların varlığı açısından detaylı olarak sorgulandı. Kadın hastalarda menarş, mens, gebelik, OKS/HRT kullanımı ve menopozun semptom şiddeti üzerine etkisi sorgulandı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan özelliklerin hasta ve kontrol grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin ilişkileri Pearson ve Exact Ki kare testi ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortanca min-maks kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri sunuldu. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza KSÜ tanısı almış 107 hasta ile kontrol grubu olarak diğer açılardan sağlıklı 53 birey olmak üzere toplam 160 hasta dahil edildi.

Hastaların yaşları 18-74 arasında değişmekte iken ortalaması 36,72 olup kontrol grubunun yaş aralığı 18-64, ortalaması 36,70 idi. İki grubun yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,821$) (Tablo 7).

KSÜ grubundaki 107 hastanın 67'si (%62,6) kadın 40'ı (%37,4) erkekti. Kontrol grubundaki 53 bireyin 33'ü (%62,3) kadın 20'si (%37,7) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,965$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol gruplarında genel özelliklerin karşılaştırılması

		Hasta (107)		Kontrol (53)		Test	P
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	40	37,4	20	37,7	Ki kare=0,01	0,965
	Kadın	67	62,6	33	62,3		
Yaş ortanca (min-maks)		36,72 (18-74)		36,70 (18-64)		Z= -0,23	0,821

Ki kare hesap değeri Pearson ve Kesin Ki kare testlerinden elde edildi. Z değeri Man Whitney U testinden elde edildi.

Hasta ve kontrol grubunda TSH ve sT4 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p=0,088$) (Tablo 8). KSÜ grubunda TSH yüksekliği 12 hastada görülürken bu hastalardan birinde sT4 düşüklüğü tespit edildi. 11 hasta subklinik hipotiroidi, 1 hasta aşikar hipotiroidi olarak değerlendirildi. TSH düşüklüğü görülen tüm hastalarda sT4 yüksekliği mevcuttu. Etiyoloji olarak 2 hasta hashitoksikoz olarak değerlendirilmiş, 2 hastada multinodüler guatr saptanmıştı.

Tablo 4.2: TSH ve sT4 düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

		Hasta (107)		Kontrol (53)		Test	P
		n	%	n	%		
TSH durumu	Düşük	4		0		Ki kare=4,86	0,088
	Normal	91		52			
	Yüksek	12		1			
sT4 durumu	Düşük	1		0	0,0	Ki kare=2,52	0,274
	Normal	102		53	100,0		
	Yüksek	4		0	0,0		

Ki kare hesap değeri Pearson ve Kesin Ki kare testlerinden elde edildi. Z değeri Man Whitney U testinden elde edildi.

Hasta ve kontrol grubunda Anti-TPO seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu görüldü ($p=0,014$). Hasta grubundaki bireylerin 19'unda yüksek Anti-TPO düzeyi saptanmışken kontrol grubunda sadece 2 hastada yüksek seviyede Anti-TPO gözlemlendi. Aynı zamanda kontrol grubunun neredeyse tamamında (%96,2) Anti-TPO seviyesinin normal olduğu görüldü (Tablo 4.3). Anti-TG gözlenme sıklıkları bakımından hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,331$).

Tablo 4.3: Anti-TPO ve Anti-TG durumunun Hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

		Hasta (107)		Kontrol (53)		Test	P
		n	%	n	%		
Anti-TPO düzeyi	Normal	88	82,4	51	96,2	Ki kare=6,08	0,014
	Yüksek	19	17,6	2	3,8		
Anti-TG düzeyi	Normal	91	85,0	48	90,6	Ki kare=0,94	0,331
	Yüksek	16	15,0	5	9,4		

Ki kare hesap değeri Pearson ve Kesin Ki kare testlerinden elde edildi.

Hasta ve kontrol grubunda diyabet gözlenme sıklıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılara rastlandı ($p=0,016$). Hasta bireylerde gözlenen diyabet (tip II) %14 kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,016$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol gruplarının diyabet gözlenme sıklığı bakımından karşılaştırılması

		Hasta (107)		Kontrol (53)		Test	P
		n	%	n	%		
DM	Var	15	14,0	1	1,9	Ki kare=5,79	0,016
	Yok	92	86,0	52	98,1		

Ki kare hesap değeri Pearson kare testlerinden elde edildi.

Kadın hastalarda menarş, mens, gebelik, OKS/HRT kullanımı ve menopozun semptom şiddeti üzerine etkisine ilişkin veriler Tablo 4.5’de sunulmuştur. 67 kadın hastamızın hiçbirisi semptom şiddetini menarş ile ilişkilendirmedi. Hastaların 60’ı (%89,6) mensin semptom şiddetini etkilemediğini söylerken 6’sı (%9) arttırdığını, biri azalttığını (%1) belirtti. KSÜ süresince gebelik yaşayan hasta sayısı 5(%7,5) idi. 64 hasta (%95,5) hastalıkları süresince gebelik yaşamadığını veya gebeliğin semptom şiddetini etkilemediğini söylerken 2 hasta (%3) arttırdığını, 1 hasta (%1,5) azalttığını belirtti. Hastalarımızın hiçbirisi hastalıkları süresince OKS/HRT tedavisi almamıştı. 67 kadın hastamızın 61’i (%91) henüz menopoza girmediklerini veya menopozun semptom şiddetini etkilemediğini söylerken 6 hasta (%9) menopozun semptom şiddetini arttırdığını ifade etti.

Tablo 4.5: Kadın hastalarda menarş, mens, gebelik, OKS/HRT kullanımı ve menopozun semptom şiddeti üzerine etkisinin incelenmesi

	Etkilemedi		Arttırdı		Azalttı	
	n	%	n	%	n	%
Menarş	67	100,0	.	.	.	.
Mens	60	89,6	6	9,0	1	1,5
Gebelik	64	95,5	2	3,0	1	1,5
OKS/HRT	67	100,0	.	.	.	.
Menapoz	61	91,0	6	9	.	.

Hastalık süresi 4 ay ile 113 ay arasında değişmekte iken ortalama 28,3 ay olup sunulan verilerin hiçbirisi ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

5. TARTIŞMA

Ürtiker, kaşıntılı kabarıklıklar, anjioödem veya her ikisinin beraber görüldüğü yüzeysel dermiste ödem oluşumu ile karakterize vasküler bir reaksiyondur [1, 2]. Hastalık sınıflaması temel olarak hastalığın süresine göre yapılmaktadır. Hastalık 6 haftadan kısa sürüyorsa AÜ, 6 haftadan uzun sürüyorsa KÜ adını alır. Ürtiker vakalarının büyük çoğunluğu akut olarak başlayıp %30 oranında kronikleşebilmektedir [17].

Kronik ürtiker prevalansının neredeyse %1 (%0,5-5) olduğu ve hastalığın 20-40 yaşlarında pik yaptığı bildirilmektedir [10-12]. KSÜ’de kadın-erkek oranı yaklaşık 2/1’dir [10, 13, 14]. Bizim hastalarımızda ortalama yaş 32,3 olup literatür ile uyumludur. Çalışmamızda hastalarımızın 67’si (%62,6) kadın, 40’ı (%37,4) erkek olup kadın erkek oranı 1,67 olup literatür verileri ile benzer bulunmuştur.

Güncel literatürde KSÜ ile ilişkisi en fazla araştırılan endokrinolojik hastalık grubu tiroit hastalıklarıdır. Leznoff ve arkadaşlarından bu yana literatürde tiroit otoimmünitesi KSÜ ilişkisini inceleyen yayınlar mevcuttur [75]. Lanigan ve ark yaptığı bir çalışmada KSÜ sıklığının tiroit antikorları pozitif olan tiroit hastalarında antikorları negatif olan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [68]. Tiroksin tedavisinin KSÜ semptomlarına iyi geldiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur [69, 70]. Bazı yazarlar anti-tiroit antikor yüksekliğinin KSÜ de daha fazla görülmesini genel otoimmünite durumunun artışına bağlı bir epifenomen olarak yorumlamaktadır [76]. Ancak tiroit disfonksiyonu olan KSÜ hastalarında tiroide yönelik tedavi ile KSÜ semptomlarında gerileme görülmesini tiroidin bu ilişkide merkezde yer aldığının kanıtı olarak yorumlayan yazarlar da mevcuttur [77]. Rumblyrt ve ark tiroit bezindeki oto-antikorlar veya viral sebepli inflamasyonun tiroit bezinde sekestre olan antijenlerin salınımına neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Tiroit oto-antikor seviyeleri hastalık şiddeti ile körele olmasa da bu oto-antikorların varlığı bir grup hastada tiroid bezi kaynaklı bazı faktörlerin patogeneizde önemli rol oynayabileceğini düşündürmüştür [77]. Gaig ve ark [78] 170 KSÜ hastası ile yaptıkları bir çalışmada 25 hastada anti-tiroit antikor yüksekliği saptamışlar, hipotiroidi veya ötiroidi olan gruba(n=18)

levotiroksin tedavisi, hipertiroidi olan gruba(n=2) metimazol tedavisi başlamışlardır. Metimazol alan 2 Graves hastasında semptomlar hızla gerilemişken levotiroksin alan grupta hastaların 15'i tedaviye iyi yanıt vermiş, 2'si kısmi yanıt vermiş, 1 hasta ise hiç yanıt vermemiştir. Çalışma süresince klinik yanıt rağmen anti-tiroit antikor düzeylerinde değişiklik saptanmamış olması anti-tiroit antikor yüksekliğinin epifenomen olarak yükselmesini desteklemektedir.

Vernuil ve ark 45 KSÜ hastası ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu içeren çalışmalarında iki grup arasında tiroit fonksiyon testlerinde (TSH, sT4) anlamlı bir fark gözlemlenmemişler, anti-tiroit antikorların KSÜ grubunda anlamlı olarak yüksek olduğunu gözlemlenmişlerdir [70]. Literatürdeki çalışmaların bir kısmında KSÜ ve kontrol grupları arasında TFT açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte 12778 KSÜ hastasının toplam 17 sene süresince izlendiği ve 10714 bireyden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada KSÜ varlığının hipotiroidi, hipertiroidi ve tiroit oto-antikorları varlığı için yüksek odds oranı ile ilişkilendirilmiştir [79]. Çalışmada 1257 hastada(%9,8) hipotiroidi gözlenmiş, bu sayı kontrol grubunda hipotiroidi görülen 67 birey (0.6%) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < .0005$). Hipotiroidi görülen hastaların %80,9'u hipotiroidi tanısını KSÜ tanısı konduktan ilk 10 yıl içerisinde almakta iken ilk 6 ay içerisinde tanı alanlarda bu oran %3,6'dü. Yazarlar uzun dönem TFT takibinin önemli olduğunu ve hastalık süresince belirli aralıklarla devam ettirilmesini önermişlerdir. Yine aynı çalışmada hipertiroidi görülme sıklığı hasta ve kontrol grubunda hipotiroidiye göre daha düşüken KSÜ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla 2.6% ve 0.09%; $P < .0005$). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda TSH ve sT4 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p=0,088$). Ancak TSH düşüklüğü KSÜ grubunda oransal olarak daha yüksek olup rutin takibin önemli olduğunu düşündürmektedir.

Tiroit oto antikoları KSÜ ilişkisini inceleyen çalışmalarda Anti-TPO veya Anti-TG'nin birinin veya her ikisinin KSÜ'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Czarnecka ve ark yaptığı 148 hasta 35 bireylik kontrol grubundan oluşan çalışmada Anti-TPO ve Anti-TG'nin her ikisi de KSÜ grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p= 0.0045$, $p=0,013$) [80]. Saravanan ve ark Anti-TPO pozitifliğinin hipotiroidi riskini arttırdığını ve yıllık takibin yararlı olabileceğini önermişlerdir [81]. Tiroit oto antikoları önceki yıllarda yayınlanan

rehberlerde, klinik olarak KSÜ tanısı konan hastalarda yapılması gereken bazal testler arasında yer almayıp özellikli hastalarda araştırılması önerilen testler arasında yer almaktayken 2021 yılında yayınlanan Uluslararası EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI rehberinde Anti-TPO incelemesi hasta takibinin uzmanlarca yapılması durumunda bazal testlerden biri olarak değerlendirilmiştir [30]. Bizim çalışmamızda Anti-TG açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamışken Anti-TPO düzeyi KSÜ grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,014).

Shalom ve ark KÜ metabolik sendrom ilişkisini inceleyen 11 261 KÜ hastası ve 67 216 kişilik kontrol grubu içeren çok merkezli kesitsel bir çalışmada KÜ grubunda obezite, vücut kitle indeksi, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon insidansının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar kronik ürtiker hastalarının genç yaşlarına rağmen metabolik sendrom komponentlerinden bir veya daha fazlasını taşıyabileceğini, bu durumun göz önünde bulundurularak uygun tarama programlarının gerekli olduğunu vurgulamışlardır [82]. Kronik inflamasyonla giden deri hastalıklarının metabolik sendrom açısından bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kronik inflamasyonla seyreden bir deri hastalıkları olan psoriasis ve hidradenitis suppurativada metabolik sendrom ve kardiyovasküler olay riski artmıştır [83, 84]. KÜ’de sistemik inflamasyon düzeyinin arttığına dair veriler gün geçtikçe artmaktadır. KSÜ’de IL-6 seviyesi sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur [85]. Bir diğer inflamasyon belirteci olan Pentraxin-3 seviyesi de KSÜ’de sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur [86]. 131 hasta ve eşleştirilmiş kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada KSÜ’de metabolik sendrom prevalansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [84]. Biz de çalışmamızda DM oranını anlamlı olarak yüksek bulduk (p=0,016) fakat kontrol grubunun rastgele oluşturulmayıp sağlıklı bireylerden oluşması da bu duruma sebep olabileceğinden bizim çalışmamızdan bir çıkarım yapmanın sağlıklı olmayabileceğini belirtmek isteriz.

Amsler E. ve ark seks hormonlarının KSÜ üzerine etkilerini inceledikleri 200 kadın hasta ile yaptıkları çok merkezli bir çalışmada sadece küçük bir grup hastada KSÜ semptom şiddetinin seks hormonları ile alakalı faktörlerden etkilendiğini, yine de tedavi dirençli hastalarda hormonal faktörlerin sorgulanmasının yararlı olabileceğini belirtmişlerdir [72]. 200 hastanın çoğu puberte öncesi KSÜ semptomlarını deneyimlemediklerini belirtmişler, puberte öncesi semptomları olan

hastalar ise puberte başlangıcının semptom şiddetine etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. OKS kullanan küçük bir grup hasta semptomlarının şiddetlendiğini ifade etmiştir (%10). KSÜ süresince gebelik yaşayan hasta sayısı 16 olup bunların 4'ü semptomlarının şiddetlendiğini ifade etmiştir. Bizim çalışmamızda tüm kadın hastalarımız semptomlarının puberteden sonra başladıklarını belirtmişlerdir. Ayrıca ürtikerleri süresince OKS/HRT kullanan hastamız yoktu. Ürtikerleri süresince gebelik yaşayan hasta sayımız 5 olup 2 hasta ürtiker semptomlarının şiddetlendiğini, 1 hasta azaldığını, 2 hasta gebeliğin semptom şiddetini etkilemediğini belirtmiştir. 6 hasta mens dönemlerinde atak sıklığının arttığını ifade etmiş, fakat bu dönemde mens ağrısı için NSAID alımı sorgulandığında bazen alıp bazen almadıklarını belirtmişlerdir. Literatürde doğal hormonal faktörlerin ve OKS/HRT kullanımının KSÜ üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda yayım mevcut olup daha geniş hasta grupları ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bernstein ve ark, seks hormonlarının anjioödem ve KSÜ üzerine etkilerini inceledikleri bir derlemede seks hormonlarının KSÜ patogeneze etkilerinin net olmadığını belirtmişlerdir. Ancak KSÜ'deki artmış otoimmün hastalık prevalansı ve hem KSÜ'nün hem otoimmün hastalıkların kadınlarda daha sık görülmesi göz önüne alındığında seks hormonlarının otoimmün yolların aktivasyonunda bir adjuvan olarak rol alabileceğini ifade etmişlerdir [87]. Literatürdeki çalışmalar KSÜ prevalansında çocukluk döneminde cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadığını, 20-64 yaş arasında kadın cinsiyetin baskın olduğunu, 64 yaş sonrasında ise bu farkın kaybolduğunu belirtmekte olup bu durum hormonların patogeneze katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir [87-89].

Vurgun ve ark 50 KSÜ hastası, 30 sağlıklı kontrol grubu olarak yaptıkları çalışmada DHEA-S ve 25(OH)D düzeylerinin hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğunu, kortizol/DHEA-S oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır [90]. Kortizol/DHEA-S oranının hastalarda anlamlı yüksek çıkmasını steroid üretiminin metabolizmanın strese verdiği cevap olarak DHEA-S yönünden kortizol yönüne kayması şeklinde yorumlanabileceğini ifade edip daha geniş hasta sayısı içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir. Kasperska-Zajac ve ark da KSÜ hastalarında DHEA-S düzeyini düşük olarak saptamışlardır. [91]

25(OH)D'nin son yıllarda immunité ve inflamasyon üzerinde önemli düzenleyici fonksiyonları olduğu anlaşılmıştır. KSÜ ile 25(OH)D düzeyi ilişkisini inceleyen bazı çalışmalarda KSÜ hastalarında 25(OH)D düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur [92-94]. Fakat sistemik inflamasyona cevap olarak 25(OH)D düzeyinin azaldığı mı yoksa düşük 25(OH)D seviyesinin KSÜ için bir risk faktörü mü olduğu konusundaki tartışmalar hala devam etmektedir [92].

Kulaga ve ark levosetirizine dirençli bir KSÜ hastasında yüksek serum kalsiyum seviyesi tespit etmelerine üzerine hiperkalsemi etiyolojisini araştırmışlar, parathormon (PTH) düzeyini yüksek 25(OH)D düzeyi ve renal fonksiyonları normal olarak tespit etmişlerdir [95]. Hastada paratiroid adenomu saptanıp paratiroidektomi ameliyatı yapıldıktan saatler sonra hastanın ürtiker semptomları sonlanmıştı. PTH ve serum kalsiyum seviyesi 2 ay içinde normal düzeylerine inmişken KSÜ'deki bu ani düzelme ürtikerin PTH veya kalsiyum kaynaklı değil paratiroid bezi kaynaklı olduğunu düşündürmüştür. Dagher ve ark [96] ve Harvey ve ark [97] KSÜ tanısı ile takip edilen dirençli olgularda hiperparatiroidizm kökenli hiperkalsemi saptamışlar, paratiroidektomi sonrası hastaların semptomlarında iyileşme olduğunu bildirip, KSÜ tanısı alan hastalara yapılacak rutin laboratuvar tetkikleri arasına kalsiyumun da dahil edilmesini önermişlerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KSÜ'nün hormonal faktörlerle olan ilişkisi üzerinde literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. KSÜ patogenezinin katkısı olan hormon ilişkili faktörlerin bu katkıyı hangi yollar üzerinden yaptığı net olarak aydınlatılamamış olsa da KSÜ'de tiroit oto antikorları düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunması otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hastalığın kadın cinsiyet baskınlığı da seks hormonlarının katkısına işaret olarak yorumlanmaktadır. Biz bu çalışmada KSÜ ve endokrinolojik hastalıklar ilişkisini geniş bir pencereden ele almayı amaçlamış bulunmaktayız.

KSÜ ile ilişkisi en fazla araştırılan endokrinolojik hastalık grubu tiroid hastalıklarıdır. Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda TSH ve sT4 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit etmedik. Ancak TSH düşüklüğü KSÜ grubunda oransal olarak daha yüksek olduğundan rutin takibin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda Anti-TG açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamışken Anti-TPO düzeyi KSÜ grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tiroit oto antikor pozitifliği bulunan hastalarda tiroit fonksiyon testleri takibinin sık aralıklarla yapılması gerektiğini ve hastaların mümkünse endokrinoloji görüşü alınarak takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu hasta grubunda KSÜ ile görülme sıklığı artmış diğer otoimmün hastalıkları da sorgulamanın yararlı olacağı kanaatindeyiz.

KSÜ'nün kronik inflamasyonla seyrettiğine dair kanıtlar son yıllarda artmaktadır. Kronik inflamasyonla seyreden diğer deri hastalıklarında olduğu gibi KSÜ'de de metabolik sendrom riski artışını bildiren yayınlar mevcuttur. Biz de çalışmamızda DM oranını anlamlı olarak yüksek bulmakla beraber kontrol grubunun rastgele oluşturulmayıp sağlıklı bireylerden oluşması da bu duruma sebep olabileceğinden bizim çalışmamızdan bir çıkarım yapmanın sağlıklı olmayabileceğini belirtmek isteriz.

Seks hormonlarının kadın hasta popülasyonunda az oranda da olsa semptom şiddetine etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda hormonal faktörlerin ürtiker şiddetini etkilediğini belirten hastalar olsa da istatistiksel olarak bir yorum yapmak mümkün değildir. Literatürde doğal hormonal faktörlerin ve OKS/HRT kullanımının KSÜ üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda yayın mevcut olup daha geniş hasta grupları ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hipotalamus hipofiz adrenal aksında yer alan nöroendokrin elemanların KSÜ ile ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Bazı yayınlarda DHEA-S düzeyinin azaldığına dair bulgular mevcuttur fakat bu durumun hastalık aktivite ve tedavi etkinliği konusunda kullanımı konusunda geniş hasta grupları ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kalsiyum metabolizması ile alakalı hormonların KSÜ ile ilişkisini gösteren yayınlar mevcut olsa da bu konuda henüz görüş birliği bulunmamaktadır. 25(OH)D düzeyinin KSÜ’de düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Fakat bazı hastalarda görülen bu düşüklüğün sistemik inflamasyona cevap olarak 25(OH)D düzeyinin azaldığı mı yoksa düşük 25(OH)D seviyesinin KSÜ için bir risk faktörü mü olduğu konusundaki tartışmalar hala devam etmektedir. Ayrıca düşük 25(OH)D düzeyi görülen hastalarda 25(OH)D takviyesinin KSÜ seyrine etkisi ile alakalı da yeterli veri henüz mevcut değildir. Kalsiyum düzeyi incelemesi basit ve maliyet etkin bir inceleme olup rehberlerde rutin tarama testleri arasında yer almasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

- [1] Zuberbier, T., et al., *The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria*. Allergy, 2018. **73**(7): p. 1393-1414.
- [2] AN, S. and K. AP., *Urticaria and anjioedema*, in *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, F. IM, et al., Editors. 2003, McGraw-Hill: New York. p. 1129-43.
- [3] Kocatürk, E., et al., *Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016*. Turkderm, 2016. **2016**: p. 82-98.
- [4] Maurer, M., *Urticaria and Angioedema*.
- [5] Greaves, M.W., *Chronic urticaria*. N Engl J Med, 1995. **332**(26): p. 1767-72.
- [6] Maurer, M., et al., *Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report*. Allergy, 2011. **66**(3): p. 317-30.
- [7] Zuberbier, T. and M. Maurer, *Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy*. Acta Derm Venereol, 2007. **87**(3): p. 196-205.
- [8] Kaplan, A.P., *Chronic urticaria: pathogenesis and treatment*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(3): p. 465-74; quiz 475.
- [9] Sabroe, R.A., et al., *Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(3): p. 443-50.
- [10] Bernstein, J.A., et al., *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(5): p. 1270-7.
- [11] Sánchez-Borges, M., et al., *Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective*. World Allergy Organ J, 2012. **5**(11): p. 125-47.
- [12] Gaig, P., et al., *Epidemiology of urticaria in Spain*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2004. **14**(3): p. 214-20.
- [13] Buss, Y.A., U.C. Garrelfs, and M. Sticherling, *Chronic urticaria--which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients*. J Dtsch Dermatol Ges, 2007. **5**(1): p. 22-9.
- [14] Cooper, K.D., *Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation*. J Am Acad Dermatol, 1991. **25**(1 Pt 2): p. 166-74; discussion 174-6.
- [15] Henz BM, Z.T., Grabbe J, Monroe E, *Urticaria Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects*. 1998, Berlin: Springer. 55-89.

- [16] Diepgen, T.L., *Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2002. **13**(4): p. 278-86.
- [17] Weldon, D.R., *Quality of life in patients with urticaria*. *Allergy Asthma Proc*, 2006. **27**(2): p. 96-9.
- [18] Abajian, M., et al., *Physical urticarias and cholinergic urticaria*. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014. **34**(1): p. 73-88.
- [19] Sicherer, S.H. and D.Y. Leung, *Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010*. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. **127**(2): p. 326-35.
- [20] Kowalski, M.L., K. Woessner, and M. Sanak, *Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema*. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. **136**(2): p. 245-51.
- [21] Başkan, E.B., et al., *Lack of correlation between Helicobacter pylori infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria*. *Int J Dermatol*, 2005. **44**(12): p. 993-5.
- [22] Papadopoulou, N., et al., *Corticotropin-Releasing Hormone Receptor-1 and Histidine Decarboxylase Expression in Chronic Urticaria*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2005. **125**(5): p. 952-955.
- [23] Mathelier-Fusade, P., *Drug-induced urticarias*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2006. **30**(1): p. 19-23.
- [24] Sabroe, R.A. and M.W. Greaves, *The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria*. *Arch Dermatol*, 1997. **133**(8): p. 1003-8.
- [25] Schwartz, L.B., *Mast cells and their role in urticaria*. *J Am Acad Dermatol*, 1991. **25**(1 Pt 2): p. 190-203; discussion 203-4.
- [26] Grattan, C.E., *Autoimmune urticaria*. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2004. **24**(2): p. 163-81, v.
- [27] Ferrer, M., K. Nakazawa, and A.P. Kaplan, *Complement dependence of histamine release in chronic urticaria*. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. **104**(1): p. 169-72.
- [28] Grattan, C.E., R.A. Sabroe, and M.W. Greaves, *Chronic urticaria*. *J Am Acad Dermatol*, 2002. **46**(5): p. 645-57; quiz 657-60.
- [29] Lang, D.M., *Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema*. *Allergy Asthma Proc*, 2014. **35**(1): p. 10-6.
- [30] Zuberbier, T., et al., *The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria*. *Allergy*, 2021.
- [31] Black, A.K., *Urticarial vasculitis*. *Clin Dermatol*, 1999. **17**(5): p. 565-9.
- [32] Hawro, T., et al., *Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores*. *Allergy*, 2018. **73**(1): p. 251-255.

- [33] Weller, K., et al., *Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(5): p. 1365-72, 1372.e1-6.
- [34] Ortonne, J.P., *Chronic urticaria: a comparison of management guidelines*. Expert Opin Pharmacother, 2011. **12**(17): p. 2683-93.
- [35] Utaş, S., *Kronik İdiyopatik Ürtikerde Tedavi Prensipleri*. Türkiye Klinikleri J Dermatology- Special Topics 2012. **5**(2): p. 11-15.
- [36] Kameyoshi, Y., et al., *Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients*. Br J Dermatol, 2007. **157**(4): p. 803-4.
- [37] Staevska, M., et al., *The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(3): p. 676-82.
- [38] Zuberbier, T., et al., *Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria*. Dermatology, 1996. **193**(4): p. 324-7.
- [39] Grob, J.J., et al., *How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life*. Allergy, 2009. **64**(4): p. 605-12.
- [40] Saini, S., et al., *A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(3): p. 567-73.e1.
- [41] Erkilinç, A.C., *Urticaria and antihistamines*. Türkiye Klinikleri J Dermatology Special Topics, 2015. **8**(1): p. 67-75.
- [42] Asero, R., A. Tedeschi, and M. Cugno, *Treatment of chronic urticaria*. Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 105-16.
- [43] Makris, M., M. Maurer, and T. Zuberbier, *Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria*. Expert Opin Pharmacother, 2013. **14**(18): p. 2511-9.
- [44] Riccioni, G., et al., *Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety*. Curr Med Chem, 2007. **14**(18): p. 1966-77.
- [45] de Silva, N.L., et al., *Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2014. **10**(1): p. 24.
- [46] Reimers, A., et al., *Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria*. Clin Exp Allergy, 2002. **32**(12): p. 1763-8.
- [47] Maurer, M., et al., *Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria*. J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11**(10): p. 971-7; quiz 978.
- [48] Chang, T.W., et al., *The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(2): p. 337-42.

- [49] Saini, S.S., et al., *Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study*. J Invest Dermatol, 2015. **135**(1): p. 67-75.
- [50] Maurer, M., et al., *Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria*. N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 924-35.
- [51] Kaplan, A., et al., *Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(1): p. 101-9.
- [52] Maurer, M., et al., *Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(1): p. 202-209.e5.
- [53] Metz, M., et al., *Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria*. JAMA Dermatol, 2014. **150**(3): p. 288-90.
- [54] Giménez-Arnau, A.M., et al., *Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30 Suppl 5**: p. 25-32.
- [55] Namazy, J., et al., *The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(2): p. 407-12.
- [56] Stellato, C., et al., *Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells*. J Invest Dermatol, 1992. **98**(5): p. 800-4.
- [57] Baskan, E.B., et al., *Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria*. J Dermatolog Treat, 2004. **15**(3): p. 164-8.
- [58] Doshi, D.R. and M.M. Weinberger, *Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria*. Pediatr Dermatol, 2009. **26**(4): p. 409-13.
- [59] Fedorowicz, Z., E.J. van Zuuren, and N. Hu, *Histamine H2-receptor antagonists for urticaria*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **2012**(3): p. Cd008596.
- [60] Engin, B. and M. Ozdemir, *Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. **22**(4): p. 481-6.
- [61] McGirt, L.Y., et al., *Successful Treatment of Recalcitrant Chronic Idiopathic Urticaria With Sulfasalazine*. Archives of Dermatology, 2006. **142**(10): p. 1337-1342.
- [62] Reeves, G.E., et al., *Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation*. Intern Med J, 2004. **34**(4): p. 182-6.

- [63] Lawlor, F., et al., *Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine*. Br J Dermatol, 1989. **120**(3): p. 403-8.
- [64] Asero, R., A. Tedeschi, and M. Cugno, *Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study*. Int Arch Allergy Immunol, 2010. **152**(4): p. 384-9.
- [65] Cooke, A., A. Bulkhi, and T.B. Casale, *Role of biologics in intractable urticaria*. Biologics, 2015. **9**: p. 25-33.
- [66] Cebeci, F., et al., *Autoimmune thyroiditis with chronic idiopathic urticaria*. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol, 2004. **38**(4): p. 264-267.
- [67] Heymann, W.R., *Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(2 Pt 1): p. 229-32.
- [68] Lanigan, S.W., P. Short, and P. Moul, *The association of chronic urticaria and thyroid autoimmunity*. Clin Exp Dermatol, 1987. **12**(5): p. 335-8.
- [69] Rumbyrt, J.S., J.L. Katz, and A.L. Schocket, *Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity*. J Allergy Clin Immunol, 1995. **96**(6 Pt 1): p. 901-5.
- [70] Verneuil, L., et al., *Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients*. Dermatology, 2004. **208**(2): p. 98-103.
- [71] Kim, J.E., et al., *Expression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in common skin diseases: evidence of its association with stress-related disease activity*. Acta dermato-venereologica, 2013. **93** 4: p. 387-93.
- [72] Amsler, E., et al., *Chronic urticaria and hormones: Is there a link?* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(9): p. 1527-30.
- [73] Zierau, O., A. Zenclussen, and F. Jensen, *Role of female sex hormones, estradiol and progesterone, in mast cell behavior*. Frontiers in Immunology, 2012. **3**(169).
- [74] Cocchiara, R., et al., *Modulation of Rat Peritoneal Mast Cell and Human Basophil Histamine Release by Estrogens*. International Archives of Allergy and Immunology, 1990. **93**(2-3): p. 192-197.
- [75] Leznoff, A., et al., *Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity*. Arch Dermatol, 1983. **119**(8): p. 636-40.
- [76] Kikuchi, Y., T. Fann, and A.P. Kaplan, *Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(1): p. 218.
- [77] Rumbyrt, J.S. and A.L. Schocket, *Chronic urticaria and thyroid disease*. Immunol Allergy Clin North Am, 2004. **24**(2): p. 215-23, vi.
- [78] Gaig, P., et al., *Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2000. **10**(6): p. 342-5.

- [79] Confino-Cohen, R., et al., *Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **129**(5): p. 1307-13.
- [80] Czarnecka-Operacz, M., et al., *Thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria*. Postepy Dermatol Alergol, 2017. **34**(6): p. 566-572.
- [81] Saravanan, P. and C.M. Dayan, *Thyroid autoantibodies*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(2): p. 315-37, viii.
- [82] Shalom, G., et al., *Chronic urticaria and the metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study of 11 261 patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(2): p. 276-281.
- [83] Armstrong, E.J., C.T. Harskamp, and A.W. Armstrong, *Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. Journal of the American Heart Association, 2013. **2**(2): p. e000062.
- [84] Shalom, G., et al., *Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients*. Br J Dermatol, 2015. **173**(2): p. 464-70.
- [85] Grzanka, A., et al., *Systemic inflammatory response and calcification markers in patients with long lasting moderate-severe chronic spontaneous urticaria*. Eur J Dermatol, 2015. **25**(1): p. 26-8.
- [86] Kasperska-Zajac, A., et al., *Pentraxin-3 as a local inflammatory marker in chronic spontaneous urticaria*. Cytokine, 2015. **76**(2): p. 566-568.
- [87] Bernstein, J.A., et al., *Hormonal Effects on Urticaria and Angioedema Conditions*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. **9**(6): p. 2209-2219.
- [88] Cassano, N., et al., *Gender-related differences in chronic urticaria*. G Ital Dermatol Venereol, 2016. **151**(5): p. 544-52.
- [89] Eun, S.J., et al., *Natural course of new-onset urticaria: Results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study*. Allergol Int, 2019. **68**(1): p. 52-58.
- [90] Vurgun, E., et al., *Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in chronic spontaneous urticaria*. Turkish Journal of Biochemistry, 2021. **46**(2): p. 191-196.
- [91] Kasperska-Zajac, A., Z. Brzoza, and B. Rogala, *Lower serum concentration of dehydroepiandrosterone sulphate in patients suffering from chronic idiopathic urticaria*. Allergy, 2006. **61**(12): p. 1489-90.
- [92] Chandrashekar, L., et al., *25-Hydroxy vitamin D levels in chronic urticaria and its correlation with disease severity from a tertiary care centre in South India*. Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(6): p. e115-8.
- [93] Woo, Y.R., et al., *Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis*. Ann Dermatol, 2015. **27**(4): p. 423-430.

- [94] Hamza, A., et al., *Low levels of serum Vitamin D3 in chronic spontaneous urticaria patients: Relation with clinical characteristics*. Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society, 2016. **13**: p. 92-98.
- [95] Kulaga, C.J. and M. Beajow, *Chronic urticaria as a manifestation of hyperparathyroidism: A case study*. Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports, 2018. **8**: p. 5-6.
- [96] Dagher, H.N., Z.C. Aboujaoude, and S.A. Jabbour, *Chronic urticaria: an unusual initial manifestation of primary hyperparathyroidism*. Endocr Pract, 2002. **8**(1): p. 47-9.
- [97] Harvey, A., K. Kaufman, and J. Daily, *Chronic autoimmune urticaria as the presenting manifestation of primary hyperparathyroidism*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2016. **117**(6): p. 724-725.

