

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI



SEMPTOMATİK DERMOGRAFİZM HASTALARININ
FRICTEST® , DERMOGRAFOMETRE KALEMİ VE
KAPALI TÜKENMEZ KALEM UCU KULLANILARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık tezi)

Tezi Hazırlayan:

Dr. Hüseyin Murat BULUT

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Esen ÖZKAYA

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI



SEMPTOMATİK DERMOGRAFİZM HASTALARININ
FRICTEST® , DERMOGRAFOMETRE KALEMİ VE
KAPALI TÜKENMEZ KALEM UCU KULLANILARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık tezi)

Tezi Hazırlayan:

Dr. Hüseyin Murat BULUT

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Esen ÖZKAYA

ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE**, **Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN**, **Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU**, **Prof. Dr. Can BAYKAL** ve **Prof. Dr. Esen ÖZKAYA**'ya bana kattıkları mesleki ve insani değerler için saygılarımı ve minnetlerimi sunarım.*

*Asistanlık dönemim boyunca ve tez yazma sürecimde, sahip olduğu bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yapıcı katkı ve eleştirileriyle bana yol gösteren; dermatoloji branşını bu denli sevmemde çok büyük katkısı olan; anlayışlı ve hoşgörülü tutumuyla her zaman desteğini hissettiğim ve kendisiyle çalışmaktan büyük mutluluk duyup her zaman kendime örnek aldığım hocam sayın **Prof. Dr. Esen ÖZKAYA**'ya sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Kendilerini hep birer abla gibi gördüğüm, çalışma şansı bulduğum için kendimi her zaman şanslı hissettiğim ve üzerimde büyük emekleri olan **Doç Dr. K. Didem YAZGANOĞLU**'na, **Uzm. Dr. Algün POLAT EKİNCİ**'ye ve **Uzm. Dr. Goncagül Babuna**'ya teşekkürlerimi sunarım.*

*Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, asistanlık dönemimin çok daha keyifli ve huzurlu geçmesini sağlayan ve her koşulda desteğini yakından hissettiğim **Dr. Süleyman İzzet Karahan**, **Dr. Özgür Demir** ve **Hm. Nurten SOLMAZ**'a teşekkürlerimi sunarım.*

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Kliniğimizde kocaman bir aile gibi olduğumuz tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve yardımcı personelimize teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin Murat Bulut

İstanbul, 2015

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
TABLOLAR.....	II
ŞEKİLLER.....	IV
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇLAR.....	83
7. KAYNAKLAR.....	85
8. EKLER.....	96
9. ÖZGEÇMİŞ.....	98

TABLÖLAR

Tablo 1: Ürtikerin etyopatogeneizde rol oynayan etkenlere göre sınıflandırılması

Tablo 2: Ürtiker ve anjioödem klinik sınıflaması

Tablo 3: Fiziksel ürtiker tipleri ve tetikleyici faktörler

Tablo 4: Ürtiker ile ilişkisiz dermografizm formları

Tablo 5: Ürtiker Aktivite Skorlaması (UAS)

Tablo 6: Grupların genel demografik özellikleri

Tablo 7: Grup 1 ve Grup 2’de görülen ek hastalıklar ve ürtiker süresiyle ilişkileri

Tablo 8: Grup 3’teki olguların poliklinik başvuru nedenleri

Tablo 9: Grup 1 ve Grup 2’deki olguların UAS değerleri

Tablo 10: Grup 1 ve Grup 2’deki anjioödem, atopi ve ek hastalık eşlik eden olguların UAS değerleri

Tablo 11: Dermografometre kalemi için 3 grubun ortalama mm yanıtları

Tablo 12: FricTest® için 3 grubun ortalama mm yanıtları

Tablo 13: Tükenmez kalem için 3 grubun ortalama mm yanıtları

Tablo 14: Dermografometre kaleminin semptomatik dermografizm (Grup 1) ve kontrol gruplarındaki (Grup 3) ölçüm değerleri

Tablo 15 : Dermografometre kalemi 0 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Tablo 16: Dermografometre kalemi 2 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Tablo 17: Dermografometre kalemi 5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Tablo 18: Dermografometre kalemi 10 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Tablo 19: FricTest® ile semptomatik dermografizm (Grup 1) ve kontrol gruplarındaki (Grup 3) ölçüm değerleri

Tablo 20: FricTest® 3.5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Tablo 21: FricTest® 4 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Tablo 22: FricTest® 4.5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Tablo 23: FricTest® 5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Tablo 24: Tükenmez kalem ile vaka ve kontrol gruplarındaki ölçüm değerleri

Tablo 25: Tükenmez kalem için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Tablo 26: Tüm test yöntemlerinin tüm skala değerleri için eğri altı alanlar

Tablo 27: Dermografometre kalemi 2 için SD (Grup 1) ve kontrol (Grup 3) gruplarındaki yanıtlar

Tablo 28: Dermografometre kalemi 2’de Grup 2 ve Grup 3 için eğri altı alanlar

Tablo 29: SD grubunda (Grup 1) ek hastalık, atopi ve anjioödem test yanıtlarına etkisi

Tablo 30: SD grubunda (Grup 1) hastalık klinik şiddetinin test yanıtlarına etkisi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Mast hücre degranülasyonuna neden olan mediatörler

Şekil 2: Akut ve kronik ürtikerde etyolojik faktörler

Şekil 3: Ürtikerli hastaya algoritmik tanısal yaklaşım

Şekil 4: Tükenmez kalem kapalı ucu ve dermatografometre kalemi ile dermatografizm tayini

Şekil 5: Dermatografizm tayininde FricTest® ve uygulama şekilleri

Şekil 6: Kronik ürtikerde önerilen basamak tedavisi

Şekil 7: Testlerin uygulanma şekli ve sırası

Şekil 8: Grupların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 9: Dermatografometre kalemi 0 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Şekil 10: Dermatografometre kalemi 0 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Şekil 11: Dermatografometre kalemi 2 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Şekil 12: Dermatografometre kalemi 2 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Şekil 13: Dermatografometre kalemi 5 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Şekil 14: Dermatografometre kalemi 5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Şekil 15: Dermatografometre kalemi 10 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Şekil 16: Dermatografometre kalemi 10 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Şekil 17: FricTest® 3.5 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Şekil 18: FricTest® 3.5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Şekil 19: FricTest® 4 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Şekil 20: FricTest[®] 4 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Şekil 21: FricTest[®] 4.5 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Şekil 22: FricTest[®] 4.5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Şekil 23: FricTest[®] 5 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Şekil 24: FricTest[®] 5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

Şekil 25: Tükenmez kalem için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Şekil 26: Tükenmez kalem için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

KISALTMALAR

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir:

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (*Angiotensin Converting Enzyme*)

ARK: Alerjik Rinokonjunktivit

FcεRI: Yüksek Afniteli Immunglobulin E reseptörü

GM-CSF: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülan Faktör

IL: İnterlökin

IgE: Immunglobulin E

IgG: Immunglobulin G

ICAM-1: Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1

LT: Lökotrien

MS: Milattan Sonra

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

PGD₂: Prostaglandin D₂

PGE₂: Prostaglandin E₂

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör

OST: Otolog serum Testi

SD: Semptomatik Dermografizm

TNF-α: Tümör nekrozis faktör- α

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

ÖZET

SEMPATOMATİK DERMOGRAFİZM HASTALARININ FRICTEST[®], DERMOGRAFOMETRE KALEMİ VE KAPALI TÜKENMEZ KALEM UCU KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Semptomatik dermatografizm (SD) hafif şiddette uygulanan kuvvet ile deride oluşan kaşıntı ve kabarıklık yanıtı olup daha şiddetli kuvvet ile ortaya çıkan ve genellikle kaşıntının eşlik etmediği kısa süreli kabarıklık ile karakterize olan basit dermatografizmden ayrı bir klinik tablodur. SD tanısı anamnez ve ucu künt bir obje ile lineer bir çizgi oluşturacak şekilde deriye hafif şiddette dik basınç uygulanması şeklindeki provokasyon testleri ile konmaktadır. Tükenmez kalemın kapalı ucu ve tahta dil basacağının künt ucu en eski ve en sık kullanılan SD test yöntemleri olarak bilinmektedir. Bununla birlikte bu yöntemlerle uygulanan basınç kuvveti ölçülebilir nitelikte olmayıp uygulayıcıdan uygulacıya değişebilmektedir. Dermatografometre kalemi ve FricTest[®] ise uygulayıcıya göre farklılık göstermediği düşünülen, uygulanan basınç kuvvetinin ölçülebildiği ve farklı basınçlarda ölçüm yapabilen yöntemlerdir. Bu çalışmada, SD’de FricTest[®] ve dermatografometre kalemiyle belirli eşik değerlerde değerlendirme yapabilmek için uygulanması gereken basınçları tespit etmek, basit dermatografizm tanısında kullanılabilecek ortalama standart bir basıncı belirlemek, bu iki yöntemi belirli eşik değerlerde uygulanması gereken basınçlar açısından ve kullanım kolaylığı açısından kıyaslamak, tükenmez kalemın kapalı ucunun SD tanısındaki geçerliliğini saptamak, SD’li hastalarda klinik şiddet ile testlerde saptanan kabarıklık yanıtı arasında ilişki olup olmadığını araştırmak, kronik spontan ürtikerli hastaların dermatografizm yanıtı oluşturma yatkınlığı açısından SD’li hastalardan farklı veya sağlıklı popülasyonla benzer olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı’nda yapıldı. Çalışma grubunu 2013-2014 yılları arasında polikliniğimize semptomatik dermatografizm hikayesi olan 100 kişi (Grup 1), kronik ürtiker yakınması ile başvurup anamnezde dermatografizm hikayesi olmayan 100 kişi (Grup 2) ve herhangi bir ürtikeryal şikayeti olmayıp polikliniğimize başka dermatolojik yakınma ile başvuran 100 kişi (Grup 3) olmak üzere toplam 300 kişilik 3 grup oluşturdu. Katılımcıların hepsinin sırt üst bölgesine dermatografometre kaleminin 0, 2, 5 ve 10 No. lu skalalarıyla, FricTest[®] 4.0’ın 3,5, 4, 4,5 ve 5 mm’lik uç kısımlarıyla ve tükenmez kalemın kapalı ucuyla olmak üzere aralarında 2 cm’lik boşluk olacak şekilde birbirlerine paralel 9 adet 6 cm’lik

lineer çizgi çizildi. 10. dakikada oluşan kabarıklık yanıtları cetvelle mm cinsinden ölçülerek amaca uygun analizlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: SD'li grubun %61'inin kadın, %39'unun erkek, kronik spontan ürtikerli grubun ise %78'inin kadın ve %22'sinin erkek olduğu görüldü. SD'li grubun ortalama hastalık süresi 35 ± 46 ay, kronik spontan ürtikerli hastaların hastalık süresi 32 ± 42 ay olarak saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. SD ve kronik spontan ürtikerli hastaların ortalama ürtiker aktivite skorları sırasıyla $4,1 \pm 1,2$ ve $3,8 \pm 1,2$ olup aralarında şiddet açısından anlamlı fark saptanmadı. SD ve kronik spontan ürtikere en sık eşlik eden sistemik hastalığın sırasıyla %10 ve %6'lık oranlarla hipotiroidi olduğu gözlemlendi. Test yöntemleriyle elde edilen verilere bakıldığında, $cut-off \geq 1$ mm için değerlendirme yapıldığında, duyarlılığı %99 ve özgüllüğü %98 bulunan dermografometre kaleminin 2 No. lu skalasının (40 g/mm^2) ve duyarlılığı %98 ve özgüllüğü %99 bulunan FricTest®'in 4 mm'lik uç kısmının (45 g/mm^2) ROC eğrisinde en geniş eğri altı alanı (sırasıyla 0,985 ve 0,985) sağladığı saptandı. Tükenmez kalem kapalı ucunun ortalama 50 g/mm^2 basınç uyguladığı ve $cut-off \geq 2$ mm için değerlendirme yapıldığında %93 duyarlılık ve %96 özgüllük ile ROC eğrisinde en geniş eğri altı alanı (0,945) sağladığı görüldü. Dermografometre 2 No. lu skalasında SD'li grubun ortalama mm yanıtının $3,3 \pm 1,7$ mm, kronik spontan ürtiker grubunun $0,2 \pm 0,4$ mm ve sağlıklı grubun $0,0 \pm 0,2$ mm olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızdaki bulgular ışığında SD ve kronik spontan ürtikerin kadınlarda daha sık görüldüğü, hastalık süreleri, yaş ortalamaları ve hastalık şiddetleri açısından benzer özellikte hastalıklar olduğu dikkati çekti. SD tanısında en geçerli test sonucu için dermografometre kaleminin 2 No. lu skalasının veya FricTest® 4 mm'lik uç kısmının baz alınarak $cut-off \geq 1$ mm için değerlendirme yapılmasının uygun olacağı düşünüldü. Bu iki test aletinin yokluğunda provokasyon testi için kullanabileceğimiz tükenmez kalem kapalı ucunun ortalama 50 g/mm^2 basınç uyguladığı ve bu yöntem kullanılacaksa $cut-off \geq 2$ mm için değerlendirme yapılması ile daha geçerli sonuçlara ulaşılabileceği görüldü. Test yönteminden bağımsız olarak, basit dermografizm tanısı için uygulanması gereken eşik basıncın literatürle benzer şekilde ortalama 60 g/mm^2 olduğu tespit edildi. İzole kronik spontan ürtikerli hastaların dermografizm yanıtı oluşturma açısından sağlıklı popülasyonla benzerlik gösterdiği saptanmış olup bu hastalardaki dermografizm yanıtlarının basit dermografizm olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

EVALUATION OF PATIENTS WITH SYMPTOMATIC DERMOGRAPHISM BY USING FRICTEST[®], DERMOGRAPHOMETER AND CLOSED BALLPOINT PEN

Objective: Symptomatic dermographism (SD) is the response of whealing and itching of skin following a mild pressure. It is different from simple dermographism which is characterized by transient whealing without itching after intense pressure was applied to the skin. SD is diagnosed by history of the patient and provocation tests that are performed by applying mild pressure to the skin by using a smooth blunt object in order to generate a vertical line. A closed ballpoint pen and smooth surface of habeslank are known as the oldest and commonly used methods for diagnosing SD. However, all applied pressures, which are used in these methods, cannot be measured and can vary depending on the user. Dermographometer pen and FricTest[®] are the new test methods that do not show difference among the performers; by which the applied pressure can be measured and different pressures can be applied. This study aims to determine the mean standard pressure to diagnose SD and the pressures we need to evaluate at certain threshold values with dermographometer pen and FricTest[®]; compare these two methods in term of pressures that should be applied in particular threshold values and user-friendliness; define the validity of closed ballpoint cover in the diagnosis of SD, detect the association between clinical severity and whealing responses and determine whether patients with chronic spontaneous urticaria are different from SD patients or healthy population or not.

Materials and Methods: This study has been performed in the Department of Dermatology and Venereology, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University. The study group consisted of 300 patients who are classified into 3 groups: patients with history of SD (n=100) (Group 1), patients with chronic spontaneous urticaria without a history of SD (n=100) (Group 2), and patients with a dermatological complaint other than urticaria (n=100) (Group 3) seen between 2013-2014. A total of nine vertical lines of 6 cm length, 2 cm apart from each other, were drawn to upper back of all participants by using the dermographometer pen scales of 0, 2, 5 and 10; the FricTest[®] tips of 3.5, 4, 4.5 and 5 mm length, and closed ballpoint pen. The wheal responses at ten minutes were measured by using a ruler and compared by using suitable statistical methods.

Results: Patients in Group 1 consisted of 61% females and 39% males. In Group 2; 78% were female and 22% were male. The mean time of disease was 35 ± 46 months in Group 1 and 32 ± 42 months in Group 2; and there was no statistically significant difference among them. The mean urticaria activity scores were $4,1 \pm 1,2$ in Group 1 and $3,8 \pm 1,2$ in Group 2; and there was no statistically significant difference of severity among the two groups. The most common systemic co-morbidity was hypothyroidism in both groups with a frequency of 10% (Group 1) and 6% (Group 2), respectively. When we evaluated the data for cut-off value ≥ 1 mm, the widest area under curve in ROC graph was 0,985 for the number 2 scale of the dermatographometer pen (40 g/mm^2) with 99% sensitivity and 98% specificity, and 0,985 for the 4 mm tip of FricTest[®] (45 g/mm^2) with 98% sensitivity and 99% specificity. The widest area under curve in ROC graph was 0,945 for the closed ballpoint pen (for cut-off ≥ 2 mm and 50 g/mm^2) with 93% sensitivity and 96% specificity. For number 2 scale of the dermatographometer pen, the mean response was $3,3 \pm 1,7$ mm in Group 1; $0,2 \pm 0,4$ mm in Group 2 and $0,0 \pm 0,2$ mm in Group 3.

Conclusion: As a result of this study, females were more commonly affected by SD and chronic spontaneous urticaria than males, whereas these two types of dermatological disorders had similar durations, similar disease severity, and were seen in similar age groups. For the diagnosis of SD, scale setting 2 of dermatographometer pen and FricTest[®] 4 mm tip appeared as the most reliable method for cut-off ≥ 1 mm. In the absence of these two methods, testing with the closed ballpoint pen using a pressure of 50 g/mm^2 for cut-off ≥ 2 mm seemed to be a suitable alternative method. The threshold pressure for evoking simple dermographism was measured as 60 g/mm^2 as it is implied in the literature. Results of the patients with isolated chronic spontaneous urticaria were similar to the results of the healthy population in terms of dermographism response, so we decided to evaluate these responses as simple dermographism.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fiziksel ürtikerlerin en sık görülen formu olan semptomatik dermatografizm (SD) diğer adıyla “urticaria factitia” veya “dermatografik ürtiker”, derinin hafif şiddette ovulması veya çizilmesi ile oluşan gerilme şeklindeki kuvvetin deride dakikalarda içinde lineer kaşıntılı, kabarık plaklar oluşturması olarak bilinir (1). SD’de ürtikeryal plak, hafif şiddetteki uyarı sonrası 5 dakikadan daha kısa sürede hatta saniyeler içinde başlayıp yarım saatten daha uzun sürmektedir. Deri çok düşük basınç kuvvetine dahi duyarlı olduğundan hastalar genel olarak ürtikeryal plak öncesi bir kaşıntı hissettiklerini ifade ederler ve bunu çizme veya ovma ile ilişkilendirmezler (2). Genellikle anjioödemle eşlik etmediği kabul edilir ama yapılan bir çalışmada SD’li olgulara anjioödemle de eşlik edebileceği bildirilmiştir (1).

Genel olarak fiziksel ürtikerlerin kesin tanısı optimize edilmiş provokasyon testleri ile konulmaktadır. SD’de tanı için anamnezle birlikte çeşitli tanısal testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Dermatografizm çok eski yıllardan beri tükenmez kalemin kapalı ucu, tahta dil basacağının künt ucu ve başparmak tırnağı ile deri üzerine dik bir şekilde, lineer bir çizgi oluşturacak şekilde gerilme kuvveti uygulayarak test edilmektedir (3, 4). Bazı yayınlarda başparmak tırnağıyla, kapalı kalem ucu veya ucu künt bir cisimle deriye hissedilebilir ölçüde rahatsızlık oluşturacak şekilde çizgi çizmenin kabaca 49 g/mm²’lik basınca karşılık geldiği belirtilmiştir (4). Ancak, hasta derisine bu yöntemlerle uygulanan basıncın değeri hem net olarak bilinmemekte hem de aynı kişi tarafından bile her defasında farklı basınç uygulanabilmektedir. Yani bu test yöntemleriyle tanı, şiddet tayini ve tedavi takibinde kullanılan eşik değerlerin oluşması için gereken standart basınçların tespiti mümkün değildir. Bu nedenle uygulanan basıncın belli olduğu, farklı provokasyon eşik değerleri için farklı basınçlarda ölçüm yapabilecek, kişiler arasında aynı yöntemle uygulanan basınç farklılıklarını ortadan kaldıracak ve hastalık şiddetini ortaya koyabilecek yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu bağlamda “*Dermagraphic Tester*” ve “*FricTest*®” adı verilen ve eşik değer tespitine olanak sağlayan dermatografizm ölçüm aletleri üretilmiştir. SD oluşumu için farklı eşik değerlerde uygulanması gereken basınçların tespitini sağlayan bir test yöntemi, hastalık tanısı dışında basit dermatografizm hastalarının SD hastalarından ayırt edilmesine, hastalık şiddet tayinine ve tedavi esnasında tekrarlanan ölçümlerle tedavi yanıtının objektif şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır (5). Literatürde bu iki test yönteminin karşılaştırıldığı 30 olguluk 1 adet çalışma bulunurken (6), bu iki test yönteminin tükenmez

kalemin kapalı ucu veya dil basacağı gibi ülkemizde ve dünyada en sık kullanılan geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Basit dermatografizm ise orta veya şiddetli gerilme kuvvetinin deride oluşturduğu ve SD'ye göre daha geç başlayıp daha kısa süren, kaşıntının genelde eşlik etmediği kabarıklıklar olup derinin fizyolojik yanıtı olarak kabul edilmektedir (6). Basit dermatografizm sağlıklı kişilerde veya kronik ürtiker olgularında görülebilmektedir. SD hastalığıyla sıklıkla karışabilmektedir. Test için gereğinden fazla gerilme kuvveti uygulamak basit dermatografizm hastalarını SD olarak değerlendirmeye neden olabilir. Bu durumu engellemek için basit dermatografizm tanısı için de eşik bir basınç değeri belirlenmeli ve bu değer tüm SD hastalarının pozitif yanıt oluşturduğu basınç değerinden daha yüksek olmalıdır.

SD'de hastalık şiddeti hastadan hastaya, hatta aynı hasta için bile zamana ve vücut bölgesine göre değişebilmektedir. Kronik spontan ürtikerde hastalık aktivitesini saptamak için kullanılan ürtiker aktivite skoru (UAS) SD'li hastalarda da hastalık şiddet tayini için kullanılabilmektedir (7). Ancak, literatürde hastalık klinik şiddeti ve tanısal test yöntemleriyle tespit edilen mm cinsinden kabarıklık yanıtı arasında anlamlı ilişki olup olmadığını araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, SD hastalarının genel demografik özelliklerini ortaya koymak, kronik spontan ürtiker ve kontrol grubuyla kıyaslayarak objektif ölçüm yapabilen FricTest® ve dermatografometre kalemyle SD'de farklı eşik değerlerde değerlendirme yapabilmek için uygulanması gereken basınçları tespit etmek, basit dermatografizm tanısında kullanılabilecek ortalama standart basıncı belirlemek, bu iki yöntemi farklı eşik değerler için uygulanması gereken basınçlar açısından ve kullanım kolaylığı açısından kıyaslamak, objektif ölçüm yapamayan tükenmez kalemin kapalı ucu ile uygulanan ortalama basıncı diğer iki objektif test yöntemiyle elde edilen verilerle kıyaslayıp tahmin etmek, tükenmez kalemin SD'deki duyarlılık ve özgüllüğünü tespit ederek bu açıdan objektif yöntemlerden farklı olup olmadığını ortaya koymak ve rutinde kullanımıyla ilgili varsa eksik yönlerini tespit etmek, SD'li hastalarda klinik şiddet ile testlerde saptanan kabarıklık yanıtı arasında ilişki olup olmadığını araştırmak, kronik spontan ürtikerli hastaların dermatografizm yanıtı oluşturma yatkınlığı açısından SD'li hastalardan farklı veya sağlıklı popülasyonla benzer olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEMPTOMATİK DERMOGRAFİZM

2.1.1. TANIM

Kelime olarak tam karşılığı “deriye yazı yazma” olan dermografizm, fiziksel ürtikerlerin en sık görülen formudur (8). Dermografizm, basit ve semptomatik dermografizm olmak üzere 2 grupta incelenmektedir. Semptomatik dermografizm (SD), diğer adıyla “urticaria factitia” veya “dermografik ürtiker”, derinin hafif şiddette ovulması veya çizilmesi ile oluşan gerilme şeklindeki kuvvetin deride dakikalar içinde lineer kaşıntılı, kabarık plaklar oluşturması olarak bilinir (1). Basit dermografizm ise orta veya şiddetli gerilme kuvvetinin deride oluşturduğu ve SD’ye göre daha geç başlayıp daha kısa süren, kaşıntının genelde eşlik etmediği kabarıklıklar olup derinin fizyolojik yanıtı olarak kabul edilmektedir (6).

Fiziksel ürtiker, kronik ürtikerin alt gruplarından biri olup dermografizm dışında soğuk, sıcak, basınç, vibrasyon, su teması, kolinerjik uyarı gibi diğer fiziksel uyaranlarla da ortaya çıkabilir (9).

Ürtiker, Latince ısırgan otu (*Urtica dioica*) kelimesinden köken almış olup, kaşıntılı, deriden kabarık ödemli plak veya papüllerle karakterizedir. Altı haftadan kısa sürerse akut, uzun sürerse kronik ürtiker olarak adlandırılır. 6 haftadan uzun süren ancak atak sıklığı haftada 2’den daha az olan formuna ise kronik epizodik (intermitan, rekürren) ürtiker denilmektedir. Lezyonlar derin dermis veya mukozalarda meydana gelirse anjioödem olarak isimlendirilir. Ürtiker plakları genel olarak 24 saat içinde kaybolmaktayken, anjioödem lezyonlarının gerilemesi 48-72 saati bulabilmektedir (2).

2.1.2. TARİHÇE

Ürtiker ve anjioödem tarihi çok eskiye dayanan hastalıklar olup, tarih boyunca çok farklı isimlendirmeler ile anılmış, hastalık kökenini ve patogenezi açıklamak için çok farklı hipotezler ortaya atılmıştır (10). “Knidosis”, “uredo”, “Nesselsucht” ve “Nesselfieber”, “urticatio” ve “randados” tarih boyunca ürtikere verilen farklı isimlendirmeler arasında

sayılabilir (10). M.S. 400'lü yıllarda Hipokrat, ısırgan otu teması sonrası gelişen kabarık ve kaşıntılı lezyonu tariflemek için "knidosis" ismini kullanmıştır (10). Ürtiker ismi ise ilk defa William Cullen tarafından 18.yüzyılda kullanılmıştır (11).

SD literatürde ilk defa 1767'de Heberden tarafından tanımlanmıştır (12). 1859'da Gull bu hastalığı günümüzde de kullanılan ismi olan "urticaria factitia" şeklinde adlandırmıştır (13). Ortaçağ yıllarında SD hastaları şeytani yönleri olduğu düşünülerek yakılmışlardır (14).

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker dermatolojinin en sık görülen hastalıkları arasında yer almaktadır. Yaşam boyu ürtiker görülme oranı %1-30 arasında değişmektedir (2). Bu oran yaş, cinsiyet, meslek, coğrafik bölge, mevsimsel dönem ve örneklem metoduna göre değişkenlik gösterebilmektedir (2, 15). Kronik ürtikerin yaşam boyu prevalansı ise %1-4 arasında olup kadınlarda 1,5 kez daha sık görülmektedir (16).

Fiziksel ürtikerlerin toplumdaki prevalansı ise %0,5 civarında olup genel olarak kronik ürtikerlerin %15-25'ini oluşturmaktadırlar (5). Bu oran erişkinlerde görülen kronik ürtiker için %20-30 arasında değişirken (8), kronik ürtikerli çocuk olguların %6,2-25,5'ine tekabül etmektedir (17). Fiziksel ürtikerler genelde kadınlarda erkeklere göre daha sık görülürken, bazı alt tiplerinde bu durum tersine dönebilmektedir. Örneğin, SD ve soğuk ürtikeri kadınlarda, gecikmiş basınç ürtikeri erkeklerde daha sık görülmektedir (2). Fiziksel ürtikerler içinde en sık görülen tip SD olup diğer alt tiplerin oranı net olarak bilinmemektedir. Slipa-archa ve ark. fiziksel ürtikerlerin özellikleri ile ilgili Tayland'ta yaptıkları bir çalışmada fiziksel ürtikerlerin %40,7'sinin SD, %20'sinin soğuk ürtikeri, %11'inin gecikmiş basınç ürtikeri, %10,5'inin adrenerjik ürtiker, %6'sının kolinerjik ürtiker, %4,7'inin solar ürtiker ve %1'inin akuajenik ürtiker olduğunu bildirmişlerdir (9).

Toplumdaki dermografizm prevalansı tahmini olarak %2-5 arasındadır (8). Bu grubun çoğunluğunu basit dermografizm olguları oluşturmakta olup SD prevalansı ile ilgili net bilgiler yoktur (8). İspanya'da 238 sağlıklı çocukta dermografizm prevalansını araştıran bir çalışmada, çocukların %24'ünde dermografizm saptanmış olup bunların %41'inin SD ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (18). Bu sonuç dermografizm sıklığının, semptomatik dermografizm oranının yaş ve topluma göre de farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. SD en sık 2. ve 3. dekadlar arasında görülmektedir (15).

2.1.4. PATOGENEZ

Ürtiker plağı, vazodilatasyon ve damar duvarının geçirgenliğinin artması ile plazma ve çeşitli mediatörlerin dermise difüzyonu sonucu oluşan lokalize ödemin klinik yansımasıdır. Bu olaylar histaminin deri altına enjeksiyonu sonucu oluşan ve Lewis'in üçlü yanıtı olarak adlandırılan fenomenin benzeridir. Ürtiker lezyonlarının büyük bölümünde asıl patogenetik yol, mast hücrelerinin immünolojik veya non-immünolojik uyarılması olsa da mast hücrelerinden bağımsız olarak ürtikere neden olan ayrı yolaklar da tanımlanmıştır (2,16). Ürtiker, etyopatogeneizde rol oynayan etkenlere göre Tablo 1'deki gibi sınıflandırılmaktadır (2).

Tablo 1. Ürtikerin etyopatogeneizde rol oynayan etkenlere göre sınıflandırılması (2)

İDİOPATİK
İMMÜNOLOJİK
*İgE bağımlı mekanizma ile (alerjik) *İmmünkompleks oluşumuna sekonder olarak (vaskülitik) *Kinin veya kompleman bağımlı (C1 esteraz inhibitörü hastalığı) *Otoimmün (İgE veya FcεRI'ye karşı otoantikörler)
İMMÜNOLOJİK OLMAYAN
*Direkt mast hücre uyarısıyla (opiat, kürar ve diğerleri) *Vazoaktif uyarı sonucu oluşma (ısırgan otu gibi) *Aspirin, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, diyet psödoalerjenleri ile *Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine bağlı

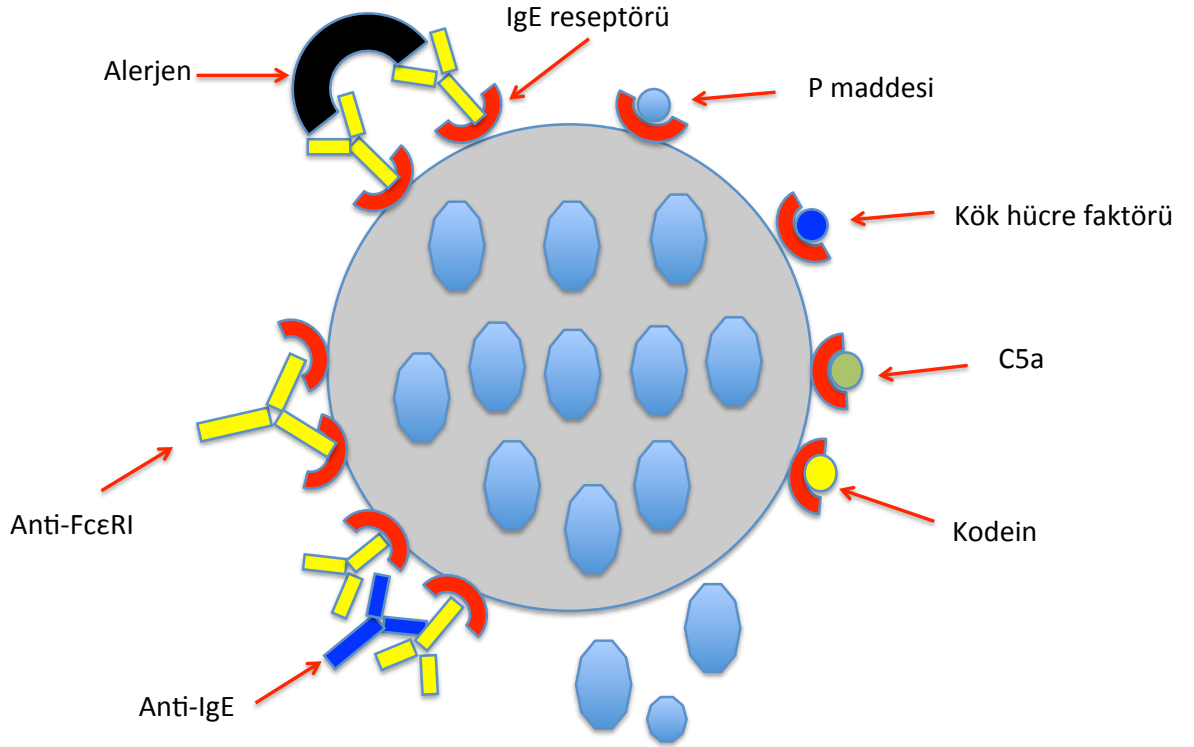
2.1.4.1. Patogeneizde yer alan hücre, mediatörler ve görevleri

a. Mast hücreleri

Ürtikerin majör efektör hücresi olarak kabul edilmektedir. Vücutta bir çok yerde dağılmış halde bulunup fenotiplerinin ve uyarının özelliklerine göre farklı yanıt gösterebilmektedirler. Derideki ürtiker lezyonlarına çoğunlukla anafilaksin eşlik etmemesi mast hücre yanıtı yoğunluğunun uyarının özelliklerine göre değiştiği teorisini desteklemektedir. Mast hücrelerinin alerjik reaksiyonlar dışında, yara iyileşmesinde, nöroendokrin sistemde ve nörofibrom patogeneizinde anjiogeneze katkısı olduğu bildirilmiştir (2).

Yüzeyinde bulunan immunglobulin E reseptörlerine (FcεRI)'ne 2 adet alerjen spesifik immunglobulin E (IgE) ters şekilde bağlı olarak bulunmaktadır (Şekil 1). Alerjen reseptöre bağlı IgE'lere bağlandığında, mast hücre membranında kalsiyum ve enerji bağımlı olaylar sonucu hücre içi granüller hücre membranı ile birleşmekte ve degranülasyon olayı gerçekleşmektedir. Bu olay Tip 1 immünolojik reaksiyonun ve bu immünolojik reaksiyonun tanısal testi olan delme testinin fizyopatolojik karşılığıdır (2).

Şekil 1. Mast hücre degranülasyonuna neden olan mediatörler (2)



Mast hücreleri immünolojik olmayan yollarla da uyarılabilmektedir (Şekil 1). Opiat, C5a gibi anafilatoksinler, kök hücre faktörleri ve P maddesi gibi nöropeptidler mast hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak degranülasyona neden olabilmektedirler (2, 19). Ancak genel olarak bu endojen moleküller, immun sistemin aktive olup mast hücresinin uyarılma eşiği düştüğü dönemlerde etkilerini gösterebilmektedirler (19). Bu uyarı doza bağımlı olmakla birlikte genel olarak mast hücrelerindeki mediatörlerin sadece bir kısmı

salınmaktadır. Örneğin, yapılan çalışmalarda P maddesinin mast hücrelerini en az 10^{-6} M konsantrasyonda uyardığı ve uyarı sonucunda histamin salınımının olmasına karşın Prostaglandin (PG) D_2 salınımının olmadığı gösterilmiştir (15).

Histamin mast hücrelerinden salınan proinflatuar mediatörlerden biri olup ürtiker patogeneğinde rol oynayan en önemli moleküldür. Bunun dışında mast hücrelerinden tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), platelet aktive edici faktör (PAF), C5a, interlökin (IL)-3, -4, -5, -8 ve -13, ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktörü (GM-CSF) gibi birçok mediatör salınır. Prostaglandin ve lökotrienler ise granüllerde depolanmayıp mast hücreleri uyarıldığında membran fosfolipidlerinden sentezlenmektedir. Bunlar arasında anafilaksinin yavaş salınan maddeleri olarak adlandırılan lökotrien (LT) -C₄, -D₄, -E₄ ve prostaglandinlerden PGD₂ yer almaktadır (2). Lökotrien molekülleri kan damarlarını direkt uyararak ürtiker oluşumuna neden olabilirken, PGD₂ ve PGE₂ mast hücre degranülasyonunu inhibe ederek ürtiker oluşumunu engelleyebilen moleküllerdir. Lökotrien moleküllerinin artıp, PGD₂ ve PGE₂ moleküllerinin azalması özellikle aspirin başta olmak üzere nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ve psödoalerjen denilen ilaç ve gıdalardaki koruyucu ve katkı maddeleriyle ürtiker gelişimindeki en önemli mekanizmayı oluşturmaktadırlar (2).

b. Kan damarları

Histamin ve diğer proinflatuar moleküller derideki postkapiller venüllerdeki reseptörlerine bağlanarak kan damarlarında vazodilatasyona ve damar duvarı geçirgenliğinde artışa yol açarak plazma ve içeriğinin damar dışına çıkışını kolaylaştırır. Ayrıca histamin, TNF- α ve IL-8 endotel üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak inflammatuar hücrelerin göçünü de kolaylaştırır (2).

c. Otoantikorlar

Mast hücre yüzeyindeki reseptöre sadece alerjenin bağlandığı düşünülürken, Gruber ve ark. 1988'de kronik ürtikerli hastaların %5-10'ununda anti-IgE antikorlarının varlığını göstererek IgE aracılı mast hücre yolağının alerjen dışındaki bir faktörle de uyarılabildiğini bildirmişlerdir (20). Sonraki yıllarda bu antikorların immunglobulin G (IgG) yapısında olduğu ve hem IgE hem de Fc ϵ RI'ye karşı oluşabileceği bildirilmiştir (21, 22). Yapılan çalışmalarda

kronik spontan ürtikerli hastaların %30-50'sinin serumlarında fonksiyonel IgG tipi antikorların olduğu bildirilmiştir (23). Bu bulgular ürtiker patogenezinde otoimmünitenin rolüyle ilgili tartışmaları arttırmıştır.

d. Lökositler

Kan lökositlerinin patogenezdaki önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Kronik ürtikerde aktif dönemde bazofillerin in vitro şartlarda yapılan bazofil-histamin salınım testine cevabı azalmış olup hastalık remisyon dönemlerinde ise bu teste cevabın artmış olduğu gösterilmiştir (2). Bu durum hastalık aktif döneminde “SH2 domeyni içeren 5' inozitol fosfataz (SHIP)” adı verilen ve histamin salınımı için kritik bir basamak olan fosforilasyonu engelleyen molekülün artmış ekspresyonuna bağlanmıştır (24). İnflamasyon alanına göç eden bazofiller, CD4(+) T lenfositler, eozinofiller ve nötrofiller özellikle geç basınç ürtikerinde olduğu gibi ürtikerin geç faz reaksiyonuna katılırlar (25).

e. Sinirler

Mast hücreleri ve periferik sinir sistemi yakın ilişki içindedir. P maddesi gibi nörotransmitterlerin histamin salınımına neden olduğu, histaminin de duysal sinir liflerini uyarak kaşıntıya neden olduğu bilinmektedir. Bu durum psikojenik faktörlerin ürtiker ile olan ilişkisini daha kolay anlamamızı sağlamaktadır (16).

f. Ekstresek koagülasyon sistemi

Yapılan bazı çalışmalarda bazı kronik ürtikerli hastaların serumlarında protrombin aktivasyonunu gösteren D-dimer ve protrombin-1 ve -2 moleküllerinin artmış olduğu gösterilmiştir (26). Bazı histolojik çalışmalar ekstresek koagülasyon sistemini aktive eden doku faktörünün endotel hücreleri dışında eozinofillerden de salgılandığını ortaya koymuştur (27). Ancak bu bulguların mast hücrelerinden veya bazofillerden histamin salınımıyla ilişkisi henüz net olarak gösterilememiştir (15).

g. Bradikinin

Kininler düşük molekül ağırlıklı peptidler olup endotel hücrelerini aktive ederek vazodilatasyona ve kapiller geçirgenlik artışına yol açarak ödeme neden olmaktadır. Aynı zamanda duyuşal sinir uçlarını uyararak yanma hissi oluştururlar (15). Bradikinin bu grubun en önemli molekölü olup vücutta 2 farklı yoldan elde edilebilir. Bunlardan birincisi, doku kallikreinin plazma düşük moleköl ağırlıklı kininojeni parçalamasıyla ortaya çıkmaktadır (28). Diğer yoldan ise intrinsek koagölasyon sisteminin aktivasyonu sonucu faktör XII'nin prekallikreini kallikreine dönüştürmesi ve kallikreinin yüksek moleköl ağırlıklı kininojeni parçalayarak bradikinin oluşturmasıdır (29). Bradikinin hereditör veya akiz C1 esteraz inhibitör (C1-INH) bozukluğu (30) ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerine bağlı gelişen anjiödemde majör sorumlu mediatördür (31).

2.1.4.2. Semptomatik dermografizm patogenezi

Ürtiker fizyopatolojisi ürtiker alt tipine göre bazı değişiklikler gösterebilmektedir. Örneğin, soğuk ürtikerinin IgE bağımlı bir mekanizma ile oluştuğu, kolinerjik ürtikerin ise ter bezlerinin sempatik inervasyonu ile uyarılması sonucunda ortaya çıktığı düşünölmektedir (2).

Dermografizmin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Kabarıklık oluştuğu dönemde serum histamin düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir (32). P maddesi gibi nöropeptidlerin de SD patogenezinde yer aldığı düşünölmektedir (33). Zuberbier ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, P-selektin düzeyinin, dermografik ürtikerli hastalarda daha belirgin olmak üzere, ürtikerli hastaların hem lezyonlu hem de lezyonsuz derilerinde sağlıklı bireylere oranla anlamlı ölçüde artmış olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada dermografizm dahil olmak üzere ürtiker hastalarında sağlıklı bireylere göre hücreler arası adezyon molekölü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekölü-1 (VCAM-1) ve E-selektin düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur. Bu sonuçlar ışığında P-selektinin özellikle dermografik ürtiker patogenezinde önemli rol oynadığı düşünölmüştür (34).

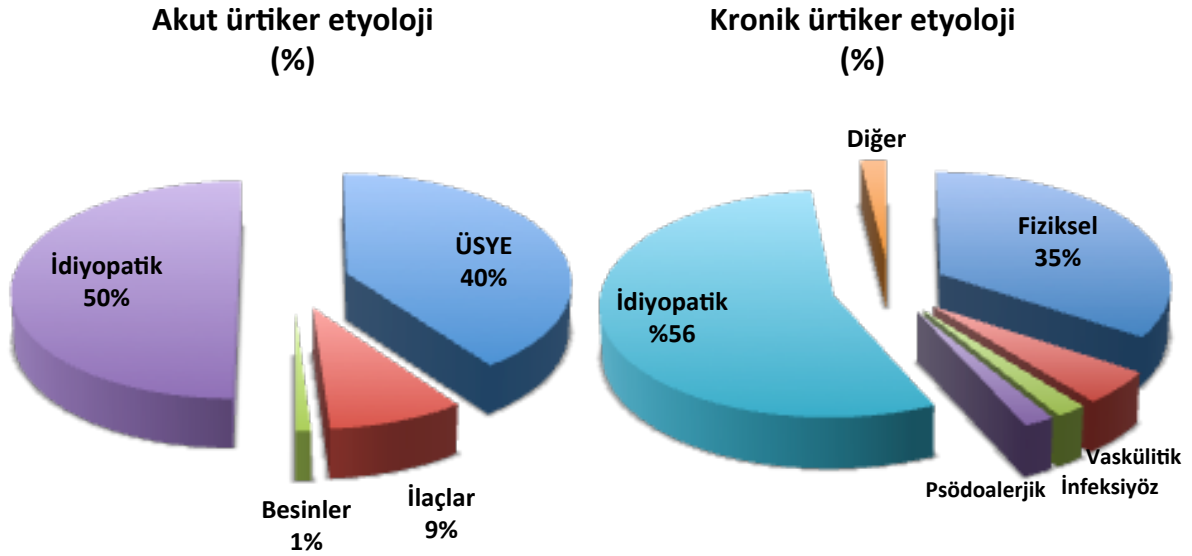
Bazı yayınlarda, SD'li hastaların serumlarının sağlıklı kişilere enjeksiyonu sonrası derinin çizilmesi ile kabarıklık oluştuğu ve bundan IgE aracılı bir mekanizmanın sorumlu olduğu bildirilmiştir (35). Bu bulgular ışığında SD oluşumunun IgE aracılı olduğu, fiziksel uyarının bir neoantijen oluşumunu tetiklediği ve bu antijenin mast hücre yüzeyinde bulunan

kendisine spesifik IgE'ye bağlanarak mast hücre degranülasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (36). Yine Horiko ve ark. pasif transfer edilmiş ürtiker vakalarında IgM'nin rol oynayabileceğini göstermişler ve bu durumu derinin fiziksel uyarıyla uyarılmasıyla IgM'nin mast hücrelerini antijen gibi algılayıp parçalayabileceği veya derinin uyarılmasıyla mast hücre yüzeyinde IgM için spesifik bir reseptörün ortaya çıkabileceği hipotezleriyle açıklamaya çalışmışlardır (37). Murphy ve ark. şiddetli semptomatik dermografizmi olan hastaların serumlarını maymunlara enjekte edip 24 saat sonra maymunlarda dermografizm yanıtı elde etmişler ve dermografizmin insandan maymuna pasif transferini göstermişlerdir (38). Ancak henüz SD'ye yol açan spesifik bir antijen saptanamamıştır (8). Yine dermografizmi olan ve olmayan kişilerin oluşturduğu 74 kişilik grupta yapılan bir çalışmada, semptomatik dermografizm olanlarda daha belirgin olmak üzere dermografizimli grupta diğer gruba oranla bronşların asetilkoline olan duyarlılığında artış olduğu gösterilmiş ve bu bulgular ışığında deri ve bronş hiperreaktivitesi arasında alerjik reaksiyonlar açısından bağlantı olabileceği sonucuna varılmıştır (39).

2.1.5. ETYOLOJİ

Ürtikerli hastalarda etyolojik faktörler hastalığın akut veya kronik olmasına göre farklılık göstermektedir (Şekil 2). Akut ürtikerli hastaların yaklaşık %50'sinde bir neden bulunamazken, yaklaşık %40'ında özellikle viral etkenlere bağlı üst solunum yolu enfeksiyonları saptanmaktadır. Geriye kalan %10 olguda ise başta penisilin ve NSAİİ grubu olmak üzere çeşitli ilaçlar ve besinler neden olarak gösterilmektedir (40). Kronik ürtiker hastalarının büyük çoğunluğunu ise idiyopatik ve fiziksel ürtiker grupları oluşturmakta olup bu gruplarda genellikle bir etyolojik faktör bulunamamaktadır. İlaçlar, psödoalerjenler ve enfeksiyonlar akut ürtikerin aksine kronik ürtikerde nadiren etyolojik ajan olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

Şekil 2. Akut ve kronik ürtikerde etyolojik faktörler (2)



Tip I immünolojik reaksiyonlar kronik ürtiker etyolojisinde çok geri planda olsa da kronik tekrarlayan ürtikerde besin, ilaç veya böceklerle (arı zehiri vb.) bağlı Tip I immünolojik reaksiyonlar görülebilmektedir (16). Atopik kişilerde kronik ürtiker ve anjioödem sıklığı normal popülasyona göre artmamıştır (15). Kulthanan ve ark.'nın kronik idiyopatik ürtiker prevalansı ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, hastaların %24,4'ünde atopi hikayesi saptanmış olup bu oran normal popülasyondaki orandan farklı bulunmamıştır (41).

Kronik ürtikerin otoimmün tiroid hastalığı (42), vitiligo, insülin bağımlı diabetes mellitus, romatoid artrit ve pernisiyöz anemi ile ilişkili olabileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur (43). Otoimmün patogenezi destekler nitelikte, kronik idiyopatik ürtikerli hastaların 3'te birinde IgE veya anti-FcεRI'ye karşı fonksiyonel otoantikor saptanmaktadır (16). *Helicobacter pylori* ve kronik ürtiker arasındaki ilişkiyi konu alan bir derlemede, bu bakterinin eradike edildiği olgularda ürtiker remisyon oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (44). Parazitik enfeksiyonlarla ürtiker arasında net bir ilişki ortaya konulmamış, ancak endemik bölgelerde dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (7). Diş enfeksiyonları ve gastrointestinal kandidiazis ile kronik ürtiker arasında ilişki olabileceği düşünülse de, bu durum geniş epidemiyolojik çalışmalar ile kanıtlanamamıştır (2). Enfeksiyonlarla kronik ürtiker arasındaki ilişki hasta grupları arasında farklılık gösterebilmektedir (7). Kronik ürtiker ile malinite arasında ilişki olabileceği belirtilmiş olsa da, İsveç'te yapılan geniş bir çalışmada

bu ikisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya konmuştur (45). Henüz net veriler olmasa da kolesistit, safra kanalı inflamasyonları, gastrit ve reflü özofajit gibi hastalıkların, eşlik eden infeksiyöz ajanlar dışında kendilerinin oluşturduğu inflamasyonun da kronik ürtikeri tetikleyebileceği düşünülmektedir (46). Kronik ürtikerli hastalarda etyolojik faktörlerden biri de psödoalerjik reaksiyonlar olup, Zuberbier ve ark.'nın kronik spontan ürtikerli hastalara 3 hafta psödoalerjenden fakir diyet verdikleri bir çalışmada hastaların %14'ünde tam, %14'ünde kısmi yanıt gözlenmiştir (47).

Fiziksel ürtikerlerde genellikle etyolojik bir neden bulunamamaktadır. Sekonder soğuk ürtikeri kriyoglobülinemi ve kriyofibrinojenemi ile ilişkili olabilir ve bu hastalarda hepatit B, hepatit C, lenfoproliferatif hastalıklar ve infeksiyöz mononükleoz gibi tetikleyici faktörler bulunabilir (2). Özkaya ve ark. akuajenik ürtiker nedeniyle tetkik edilip papiller tiroid karsinomu saptanan bir olguda tiroidektomi sonrasında ürtiker yakınması tamamen gerileyen bir olgu bildirmişlerdir (48). 2009 yılında kliniğimizde yapılan kronik ürtiker ve *Helicobacter pylori* ilişkisini araştıran bir çalışmada, dermatografizm de dahil olmak üzere kronik ürtiker alt tiplerinde *Helicobacter pylori* sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, ancak bu bakterinin eradike edildiği hastalarda iyileşme oranının eradike edilmediği hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (49). Aynı çalışmada izole SD'li 2 hastada bu bakterinin eradikasyonu ile hastalığın tamamen iyileştiği tespit edilmiştir (49).

SD'de altta yatan neden genel olarak bilinmemektedir. Çeşitli raporlarda, progesteron, atorvastatin gibi çeşitli ilaçlar, hepatit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve diş enfeksiyonları gibi infeksiyöz durumlar ve diabetes mellitus gibi hastalıklar ile ilgili olabileceği belirtilmiş ancak bu ilişki kontrollü çalışmalar ile ispatlanmamıştır (5, 50, 51). Smith JA ve ark. famotidin kullanımı ile gelişen SD olgusu bildirmişlerdir (52). Skabiyes ve penisilin alerjisi sonrası gelişen olgular bildirilmiş olup genel olarak sistemik hastalık, anjioödem, atopi, besin alerjisi ve otoimmünite ile ilişkisi olmadığı düşünülmektedir (2). Ailesel özellik gösterdiğini bildiren yayınlar olsa da, bu durum henüz ispatlanmamıştır (1). Salazar Villa ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, tüm fertlerinde SD şikayetleri olan 25 kişilik bir aile genetik açıdan incelenmiş, spesifik bir gen bulunmasa da, bu hastalarda özellikle HLA A2 (%78,95) ve HLA B16 (%68,4) haplotipleri ile anlamlı ilişki olabileceği vurgulanmıştır (53). Schoepke ve ark.'nın, 2014'te yayınladıkları bir çalışmada, 150 SD hastası incelenmiş olup bu hastaların %14'ünde aile hikayesi saptanmış, ancak bu durum SD'nin ailesel olabileceğinden çok toplumda sık görülen bir hastalık olmasına bağlanmıştır (1). Psikososyal stresin SD'yi

tetikleyebileceği veya atak sıklığını artırabileceği çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (33). Stresin mast hücre salınımı arttırıp kabarıklık yanıtını çoğaltarak bu tabloyu oluşturduğu düşünülmektedir (33). Schoepke ve ark., 2014'te SD'li hastaları inceledikleri çalışmada, hastaların %44'ünde stresin hastalık ataklarını tetikleyen faktörlerden biri olduğunu belirtmişlerdir (1). Czubalski ve ark.'nın fiziksel ürtikerli hastalarda nöropsikiyatrik faktörleri araştırdıkları bir çalışmada, dermografizmlili hastaların çoğunda hastalık başlangıcının maruz kalınan yoğun psikolojik veya fiziksel stres ile aynı döneme denk geldiği, dermografizmlili hastaların %81,8'inde anormal elektroensefalogram bulguları olduğu, ancak soğuk ve kolinerjik ürtikerde böyle bir bulgunun görülmediği bildirilmiştir (54). *Kanani ve ark.* SD semptomları ile başvuran bir olguda dematomyozit tespit etmişler ve dematomyozit tedavisiyle SD bulgularının tamamen gerilediğini bildirmişlerdir (55).

2.1.6. SINIFLAMA VE KLİNİK

Ürtiker alt tipleri, daha iyi akılda kalması açısından klinik özelliklerine göre sınıflandırılabilir (Tablo 2). Bir hastada iki veya daha fazla ürtiker alt tipinin beraber bulunabileceği unutulmamalıdır (40). Ürtiker plağının karakteristik 3 klinik özelliği olup bunlar; (I) ani ortaya çıkan çeşitli büyüklükte ve şekilde ödem, (II) kaşıntı (bazen yanmanın eşlik ettiği), (III) 1-24 saat içinde kendiliğinden gerileme şeklinde sayılabilir (40). Anjioödem ise karakteristik 2 klinik özelliği olup bunlar; (I) ani, eritemli veya deri renginde, ağrının daha ön planda olduğu derin şişlik ve (II) lezyonların 72 saat kadar devam edebilmesi olarak sayılabilir (7). Kronik idiopatik ürtiker ve kronik otoimmün ürtiker bazı sınıflamalarda 2 farklı grup olarak gösterilse de 2013 yılında gözden geçirilen son “European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network/European Dermatology Forum/World Allergy Organization (*EAACI/GA²LEN/EDF/WAO*)” ürtiker rehberinde olduğu gibi, otoimmüniteye delil olarak gösterilen otolog serum testi pozitifliğinin fonksiyonel olmayan antikorları göstermemesi (2), testin antikor yanıtı dışında serumda histamin salınımına neden olabilecek başka moleküller varlığında da pozitif olabilmesi ve sağlık kişilerde de bu testin belli oranda pozitif olabilmesi nedeniyle genel olarak bu iki grup kronik spontan ürtiker başlığı altında sınıflanmıştır (2, 7).

Tablo 2. Ürtiker ve anjioödem klinik sınıflaması (2)

ÜRTİKER VE ANJİOÖDEMİN KLİNİK SINIFLAMASI
*Spontan ürtiker *Fiziksel ürtiker *Ürtikeryal vaskülit *Kontakt ürtiker *İzole anjioödem *Karakteristik ürtikeryal sendromlar (Schnitzler sendromu, Muckle-Wells gibi)

Fiziksel ürtiker ise kendi içinde fiziksel uyarının tipine göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır (Tablo 3). Egzersiz, vücut sıcaklığındaki değişiklikler, soğuk, sıcak, basınç, güneş ışığı, vibrasyon ve su bu fiziksel uyarılar arasında sayılabilir. Gallo ve ark. sadece kılların kopartılması ile ortaya çıkan, ancak deriye basınç uygulandığında ürtiker yanıtının olmamasıyla dermografizmden ayrılan bir olguda genel olarak deri traksiyonu sonucu oluştuğunu düşündükleri ve “*traksiyon ürtikeri*” ismiyle adlandırdıkları yeni bir fiziksel ürtiker alt tipi tanımlamışlardır (56). Özkaya ve ark. ise bu tablonun genel olarak derinin değil, kılların traksiyonu sonucu oluşması ve folikül ağzlarına uyan bölgelerde minik ürtikeryal lezyonlar şeklinde başlaması nedeniyle “*foliküler traksiyon ürtikeri*” olarak adlandırılmasını önermişlerdir (57). Genel olarak tüm fiziksel ürtiker tiplerinde ürtikeryal reaksiyon indükleyici uyarana maruz kalınan yerle sınırlı olmaktadır (5). Bazen reaksiyon generalize olma eğilimi gösterebilir. Grip benzeri bulgular, artralji, karın ağrısı ve baş ağrısı gibi sistemik bulgular eşlik edebilmektedir (2). Başta kolinerjik ürtiker ve gecikmiş basınç ürtikeri olmak üzere fiziksel ürtikerler tüm ürtiker tipleri içinde yaşam kalitesini en fazla bozan gruptur (58). Fiziksel ürtikerler gecikmiş basınç ürtikeri ve geç dermografizm dışında genel olarak fiziksel uyarıyı takiben dakikalar içinde oluşup 2 saat içinde kaybolmaktadır. Bazen birden fazla fiziksel ürtiker tipi birarada görülebilir. SD ve kolinerjik ürtiker, soğuk ürtikeri ile kolinerjik ürtiker en sık görülen kombinasyonlardır (2).

Tablo 3. Fiziksel ürtiker tipleri ve tetikleyici faktörler (2)

FİZİKSEL ÜRTİKER SINIFLAMASI	
Mekanik stimülasyonla oluşanlar	Tetikleyiciler
Dermografizm • Erken ✓ Basit ✓ Semptomatik • Geç Gecikmiş basınç ürtikeri Vibratuar anjioödem • Kalıtsal • Kazanılmış	-Sürtünme, çizme, ovma -Dik uygulanan basınç -Titreşim kuvvetleri
Sıcaklık değişiklikleri ile oluşanlar	
Sıcak • Sıcak kontakt ürtikeri Soğuk • Soğuk kontakt ürtikeri ✓ Primer ✓ Sekonder	-Lokale sıcak (sıcak hava, su vb.) -Soğuk hava/su/rüzgar/besin/cisim
Terleme veya stres ile oluşanlar	
Kolinerjik ürtiker Adrenerjik ürtiker Egzersiz indükleyen ürtiker • Egzersizle indüklenmiş anafilaksi • Besin ve egzersizle indüklenmiş anafilaksi	-Vücut sıcaklığında artma ile terleme (egzersiz, sıcak duş) -Egzersiz
Solar ürtiker	
Aquajenik ürtiker	

Dermografizm fiziksel ürtikerlerin en sık görülen tipidir. Kaşıma, ovalama, çizme, solid bir objeye yaslanma, sıkı elbise (özellikle yaka ve bilek kısımları) ve çarşafların yaptığı baskı reaksiyonu başlatan faktörler arasında sayılabilmektedir (8). Bunun dışında dermografizmli hastalarda yapılan bir çalışmada sıcak su, stres, egzersiz ve soğuk maruziyetinin bazı hastalarda atakları tetiklediği bildirilmiştir. Erken ve geç olmak üzere iki tipi mevcuttur. Erken tip dermografizm ise basit ve semptomatik olmak üzere iki grupta incelenmektedir (2).

Basit dermografizm tipik olarak orta veya şiddetli uyarıyı takiben 6-7 dakika içinde başlayıp 15-30 dakika içinde sonlanmaktadır (59). Genel olarak kaşıntı ön planda değildir (6). Sağlıklı kişilerin %5'inde, deriye uygulanan orta şiddetli bir kuvvete karşı abartılı fizyolojik

yanıt olarak ortaya çıkabilmektedir (2). Genel olarak idiopatik ve tedavi gerektirmemektedir.

SD'de ürtikeryal plak, hafif şiddetteki uyarı sonrası 5 dakikadan daha kısa sürede hatta saniyeler içinde başlayıp yarım saatten daha uzun sürmektedir. Deri çok düşük basınç kuvvetine dahi duyarlı olduğundan hastalar genel olarak ürtikeryal plak öncesi bir kaşıntı hissettiklerini ifade ederler ve bunu çizme veya ovma ile ilişkilendirmezler. Genellikle geceleri daha şiddetli olup nöbetler halinde ortaya çıkmaktadır (2). Genel olarak anjioödem olmadığı kabul edilir ama yapılan bir çalışmada SD'li olgulara anjioödem eşlik edebileceği bildirilmiştir (1). Lambhis ve ark. cinsel ilişki sırasında vulvar ödem ve disparoni ile kendini gösteren semptomatik dermografizmli bir olgu bildirmişlerdir (60). Semptomlar çoğunlukla devamlı, yani her gün olmakla birlikte Schoepke ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, SD hastalarının %25'inde semptomsuz dönemler de olabildiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada SD hastalarının %81'inde semptomların geceleri arttığı, reaksiyonu en sık ortaya çıkaran uyarının derinin çizilmesi, tarama ve fırçalama olduğu gösterilmiş ve en sık reaksiyon yerinin kollar olduğu belirtilmiştir (1). SD'nin bir varyantı olan foliküler dermografizm ise derinin çizildiği bölgede foliküler dağılım gösteren eritemli papüller oluşması ile karakterizedir (61).

Geç dermografizm ise dermografizmin uyarıdan en erken 30 dakika sonra başlayan formudur (62). Erken tip reaksiyona da eşlik edebilmekle birlikte lezyonlar 24 saat kadar sürebilmektedir. Lineer infiltrate plaklar ile karakterizedir. Gecikmiş basınç ürtikerinin bir varyantı olabileceği düşünülmektedir (15).

Bunun dışında, aşağıda anlatıldığı gibi kolinerjik dermografizm, lokalize dermografizm, kırmızı dermografizm ve mastositozla ilişkili dermografizm gibi klinik varyantlar da mevcuttur.

a. Kolinerjik dermografizm

Şiddetli kolinerjik ürtikeri olan hastalarda friksiyon uygulanan alanda eritemli zeminde lineer dağılım gösteren milimetrik papüller ile karakterizedir (63).

b. Lokalize dermografizm

Dövme ve böcek ısırığı lokalizasyonunda görülen dermografik yanıttır (64).

c. Kırmızı dermografizm

Deriye kuvvet uygulamaksızın sadece ovalama ile duyuşsal sinirlerin uyarılması sonucu oluşun aksonal refleksin klinik karşılığıdır ve refleks eritem olarak da tanımlanabilir (15).

d. Soğukla ilişkili dermografizm

Soğuga maruz kalan deride görülen dermografik yanıtıdır (65).

Bunlarla birlikte beyaz, sarı ve siyah dermografizm olarak isimlendirilen, ancak ürtiker ile ilişkisi olmayan başka dermografizm formları da mevcuttur (Tablo 4).

Tablo 4. Ürtiker ile ilişkisiz dermografizm formları (66)

<i>Sarı dermografizm</i>	Deride safra pigmenti depolanması sonucu bası yerlerinde sarı renkte iz oluşması
<i>Siyah dermografizm</i>	Metal takı temas yerlerinde metal aşınmasına bağılı oluşun siyah/yeşil renk değışikliği
<i>Beyaz dermografizm</i>	Derideki dermal damarlarda vazokonstriksiyona bağılı, bası uygulanan hat boyunca solukluk oluşması

2.1.7. HASTALIK AKTİVİTESİ

Kronik ürtikerde hastalık aktivite tayini hem tedavi seğıiminde hem de tedavi yanıtı takibinde önemlidir. Hastalık aktivitesiyle birlikte hastalığın yaşam kalitesine olan etkisi de göz ardı edilmemelidir.

Kronik spontan ürtikerde hastalık aktivitesi ile ilgili çeşitli skorumla yöntemleri olup ürtiker aktivite skoru (UAS) dünya genelinde en sık kullanılan yöntemdir (Tablo 5). UAS hesaplanırken kaşıntı şiddeti ve kabarıklık sayısı baz alınmaktadır. Günlük maksimum 6 puan üzerinden yapılan bu skorumlada hastalık aktivitesi günlük olarak değışkenlik gösterebileceğı için değıerlendirme en az ardışık 4 gün veya, en çok önerilen şekliyle, 7 gün boyunca yapılmalıdır. Bu yöntem, SD gibi uyarıya sık maruz kalınan bazı fiziksel ürtikerlerde de kullanılabilmektedir (7). UAS'nin rutin kullanımıyla, ürtiker ile ilgili olarak farklı bölgelerde

yapılan çalışmaların da birbiriyle daha kolay kıyaslanabileceği düşünülmektedir. Mlynek ve ark. kronik ürtikerli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, UAS ile yaşam kalite bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koyup UAS'nin klinik kullanımdaki etkinliğini kanıtlamışlardır (67).

Tablo 5. Ürtiker Aktivite Skorlaması (UAS) (7)

SKOR	KABARIKLIK	KAŞINTI
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20/24 saat)	Hafif (var ancak rahatsızlık yok)
2	Orta (20-50/24 saat)	Orta (rahatsızlık var ama aktiviteyi bozmuyor)
3	Şiddetli (>50/24 saat)	Şiddetli (günlük aktivite veya uyku etkilenmekte)

SKORLAMA: Günlük maksimum 6 puan, haftalık toplam maksimum 42 puan.

O'Donnell ve ark. kronik ürtikerin hastaların yaşam kalitesini koroner arter hastalığıyla kıyaslanabilecek ölçüde etkilediğini göstermişlerdir (68) Genel olarak değerlendirme için ürtikere spesifik olmayan ve bu hastalığın biyolojik, sosyal ve emosyonel etkilerini belirlemede yetersiz kalan dermatoloji yaşam kalite indeksi kullanılırken, *Bairdani ve ark.* “*kronik ürtiker yaşam kalite indeksi*” adını verdikleri yeni bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir (69). Bu yeni indeks, ürtiker rehberlerinde ürtikerin yaşam kalitesine olan etkisinin değerlendirilmesinde ilk sırayı almıştır (7).

2.1.8. HİSTOPATOLOJİ

Klasik ürtiker lezyonlarının histopatolojisinde üst dermiste ödem ve lenfosit ve eozinofillerin ön planda olduğu hafif perivasküler hücre infiltrasyonu görülür (2). Endotel hücrelerinde şişme, damar duvarında fibrinoid nekroz, perivasküler nötrofilik infiltrasyon ve lökositoklaziye bağlı çekirdek kırıntıları varlığında ise ürtikeryal vaskülit düşünülmelidir (2). Ürtiker plağının olduğu deride mast hücre sayısının arttığını gösteren yayınlar olduğu gibi (70, 71), mast hücre sayısının değişmediğini gösteren yayınlar da mevcuttur (72).

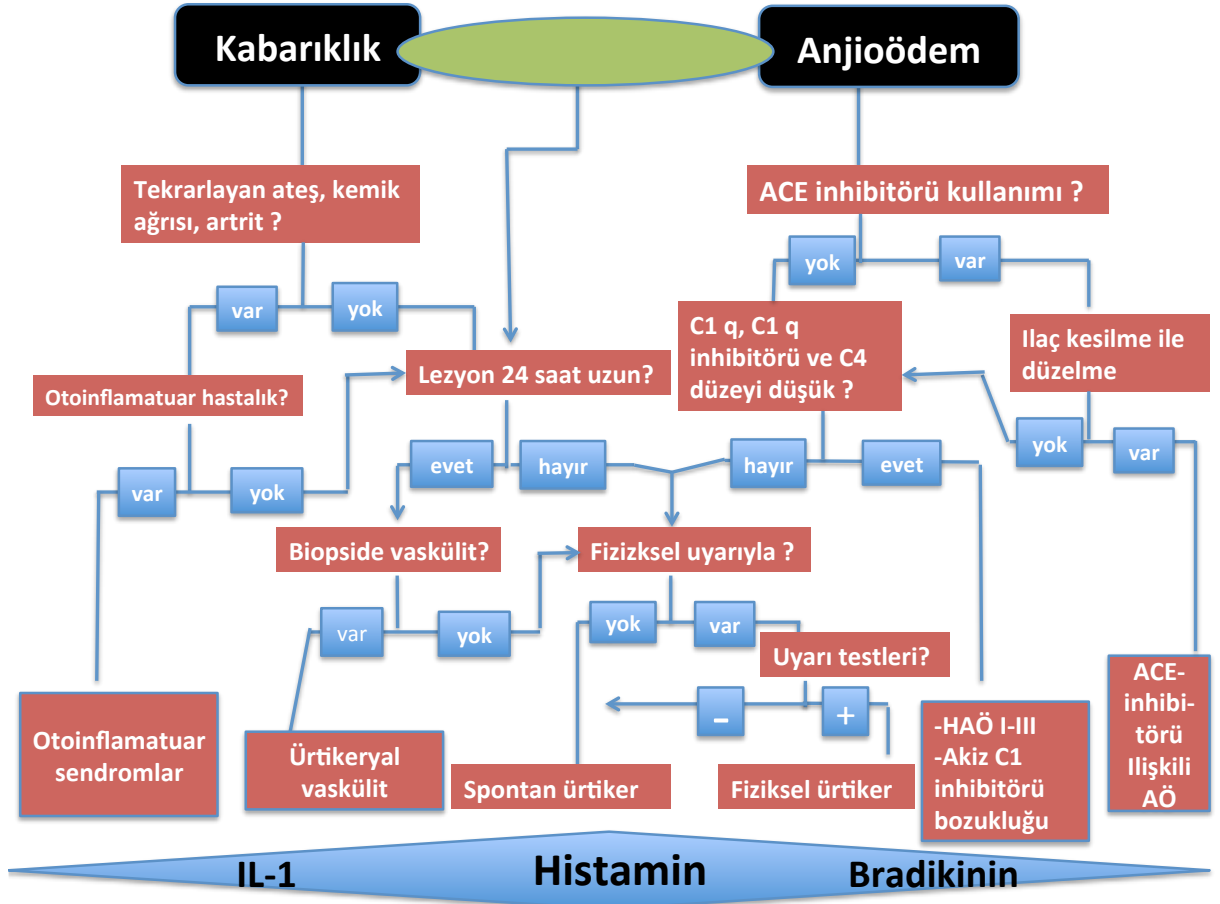
Dermografizm histopatolojisi ile ilgili yapılan bir çalışmada dermografizm hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz derisinden 5. ve 15. dakikalarda, 2. ve 24. saatlerde alınan biyopsiler sağlıklı kişilerin derisinden alınan biyopsiler ile karşılaştırılmıştır. Ürtiker plağından alınan biyopsilerde 5. dakikada endotel hücrelerinde şişlik saptanmış olup bunun 24 saat boyunca devam ettiği, nötrofil infiltrasyonunun 2. saatte pik yapmış olduğu; hastaların sağlam derisinden alınan biyopsilerde sağlıklı kişilere göre anlamlı oranda artmış mononükleer hücre infiltrasyonunun olduğu; mast hücre sayısının lezyonlu deri veya sağlıklı kişiler arasında anlamlı farklılık göstermediği; direkt immunfloresan incelemelerde de bir özellik olmadığı bildirilmiştir (73). Başka bir çalışmada dermografizimli hastaların lezyonlarından alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde 15. dakikada nötrofilik, 1. saatte ise lenfositik infiltrasyonun hakim olduğu saptanmıştır (74).

2.1.9. TANI

Ürtiker tanısında ayrıntılı anamnez tanı için en önemli basamaktır. Hastalık süresi, lezyonların kalış süresi, atak sıklığı, lezyonlara ateş veya diğer sistemik bulguların eşlik etmesi, ek hastalık varlığı, ilaç kullanım hikayesi, lezyon oluşumunun fiziksel uyaranlar gibi çevresel etkenlerden etkilenip etkilenmediği ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (Şekil 3). Anamnezdeki özelliklere göre ileri incelemenin gerekli olup olmadığına karar verilir. Hemogram, biyokimyasal parametreler, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), *Helicobacter pylori* veya diğer enfeksiyon etkenlerinin araştırılması, dışkıda direkt bakı ile veya selofan bant yöntemi ile parazit araştırılması, tiroid hastalıkları açısından tiroid fonksiyon testleri, otoantikör belirteçleri ve tiroid ultrasonu tetkiklerinin yapılması, eşlik edebilecek üst solunum yolu enfeksiyonu açısından diş ve kulak-burun-boğaz muayenesi, malinite araştırılması, histopatolojik inceleme için *punch* biyopsi, anti-nükleer antikor düzeyi, psödoalerjiden fakir diyet, gerekli durumlarda delme testi, kanda alerjen spesifik IgE düzeyleri, otolog serum testi ve fiziksel ürtiker düşünülen olgularda provokasyon testleri ürtiker tanısında başvurulabilecek tetkiklerdir (2, 7). Bu testlerin hastanın anamnezi göz önüne alınarak gerekli görüldüğü takdirde yapılması, rutin bir inceleme yöntemi olarak görülmemesi gerektiği öne sürülmektedir (7, 75). Anamnezde ve fizik muayenede spesifik etyolojiyi düşündürebilecek bulgu saptanmayan kronik ürtiker hastalarında hemogram, C-reaktif protein (CRP), ESH, karaciğer enzimleri gibi rutin biyokimyasal tetkikler, tiroid stimulan hormon (TSH) tetkikleri

ile yetinilmesi, ileri biyokimyasal tetkiklerin ve Tip I alerjiye yönelik tetkiklerin yapılmaması önerilmektedir (75).

Şekil 3. Ürtikerli hastaya algoritmik tanısal yaklaşım (7)



AÖ: Anjioödem, HAÖ:Hereditær anjioödem, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

Antihistaminiklere yanıt veren hafif-orta şiddetli kronik ürtiker olgularında genel olarak ileri incelemeye gerek duyulmamaktadır. Ancak daha şiddetli olgularda enfeksiyon varlığını gösterebilecek lökositoz ve intestinal parazitozun indirekt bulgusu olabilecek eozinofili açısından hemogram ve ürtikeryal sendromlar açısından ESH bakılması önerilmektedir. Kronik ürtikerli hastalarda tiroid otoantikörlerinin prevalansı sağlıklı kişilere oranla daha yüksek bulunduğundan, otoimmün ürtiker düşünülen veya tiroid hastalığı semptomları olanlarda tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör düzeyleri bakılmalıdır. İntestinal parazit araştırması rutin olmayıp klinik hikayesi olanlarda ve endemik bölgelerde yaşayanlarda önerilmektedir. Ancak literatürde asemptomatik olgularda dahi ürtikere yol açabildiği

kanıtlanmış olan *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, parazitoz ve papiller tiroid karsinomu gibi durumların bildirilmiş olması bu öneriyi tartışmaya açık hale getirmektedir (48, 76).

Otoimmün ürtiker terminolojisi sık olarak kullanılsa da tanısı için standart, güvenilir ve onaylayıcı testler yoktur. Hasta serumunun deriye enjekte edilmesi ile ürtikeryal reaksiyon oluşmasına dayanan otolog serum testi bir çok uzman tarafından otoimmün ürtiker tanısı için önemli bir tanı aracı kabul edilmektedir. Ancak otolog serum testi ile sadece fonksiyonel otoantikorların gösterilmesi, hasta serumunda otoantikor dışında mast hücrelerini uyarabilecek başka moleküllerin de olabilmesi ve sağlıklı kişilerde de bu testin pozitif olabileceğinin gösterilmiş olması nedeniyle bu terminolojinin ve bu testin rutinde kullanılması genellikle önerilmemektedir (2).

Fiziksel ürtikerlerde uygun yöntemlerle alt tipin belirlenmesi, hastalık şiddet tayini ve takibi için eşik değerlerinin tespit edilmesi önemlidir (7). Tanısal provokasyon testleri için uluslararası standardize edilmiş yöntemler belirlenmiştir (3). Hastanın antihistaminik veya sistemik kortikosteroid tedavisi alıyor olması testi baskılayacağından hastanın test yapılırken yakın dönemde tedavi almamış olması gerekmektedir. Ayrıca test bölgesi olarak son dönemde etkilenmemiş bir alanın seçilmesi önerilmektedir (3). Standart uygulama alanlarında test negatif bulunursa, hastanın sık etkilendiği bölgeye aynı testler uygulanabilir. Tüm fiziksel ürtiker tiplerinde fiziksel uyarana yanıt alınan eşik değerin hastadan hastaya değişiklik gösterebileceği unutulmamalıdır (3). Bazı fiziksel ürtikerli hastalarda standart test yöntemleriyle test anında reaksiyon oluşmayabilir. Bu nedenle kuvvetli klinik şüphe varlığında testler tekrarlanmalıdır (3). Fiziksel ürtikerler için ileri laboratuvar incelemeleri genel olarak önerilmemektedir (7).

2.1.10. DERMOGRAFİZM TANISAL ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Dermografizmde uygulanan travmanın basıncı ve traksiyon kuvveti yanıtı oluşturan asıl faktörlerdir. Ancak, uygulanan basınç, yanıtı oluşturan majör faktördür. Dermografizm yanıtında uygulanan kuvvetin şiddeti dışında kuvvetin uygulandığı alanın özellikleri de önemli rol oynar. Derinin kalınlığı, nem oranı, kıl varlığı ve derinin altında kemik olması gibi faktörler yanıtı etkileyebilmektedir. SD hastalarının farklı anatomik bölgelerdeki yanıtını araştıran bir çalışmada, uyluk, karın, ön kol ve karın bölgesine, aynı yöntemle, çalışmada eşik değer kabul edilen 49 g/mm² basınç uygulanmış ve ortalama kabarıklık değerleri arasında

istatistiksel anlamda farklılık olmadığı, oluşan yanıtın ortalama başlangıç süresi açısından bakıldığında ise, uyluk bölgesinin diğer anatomik bölgelere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha geç yanıt verdiği gösterilmiştir (4).

Dermografizm çok eski yıllardan beri kapalı kalem ucu (Şekil 4a), tahta dil basacağının künt ucu ve başparmak tırnağı ile deri üzerine dik bir şekilde yerleştirip lineer bir çizgi oluşturacak şekilde basınç uygulayarak test edilmektedir (3, 4). Bazı yayınlarda başparmak tırnağıyla, tükenmez kalemin kapalı ucu veya ucu künt bir cisimle deriye hissedilebilir ölçüde rahatsızlık oluşturacak şekilde çizgi çizmenin 49 g/mm²'lik basınca karşılık geldiği belirtilmiştir (4). Ancak, hasta derisine bu yöntemlerle uygulanan basıncın değeri hem net olarak bilinmemekte hem de aynı kişi tarafından bile olsa her defasında farklı basınç uygulanabilmektedir. Yani bu test yöntemleriyle tanı, şiddet tayini ve tedavi takibinde kullanılan eşik değerlerin sağlanması için gereken ortalama standart basınçların tespiti mümkün değildir. Bu nedenle uygulanan basıncın belli olduğu, farklı provokasyon eşik değerleri için farklı basınçlarda ölçüm yapabilecek, kişiler arasında aynı yöntemle uygulanan basınç farklılıklarını ortadan kaldıracak ve hastalık şiddetini ortaya koyabilecek yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla “dermografometre kalemi” ve “*FricTest*[®]” adı verilen objektif dermografizm ölçüm aletleri icat edilmiştir.

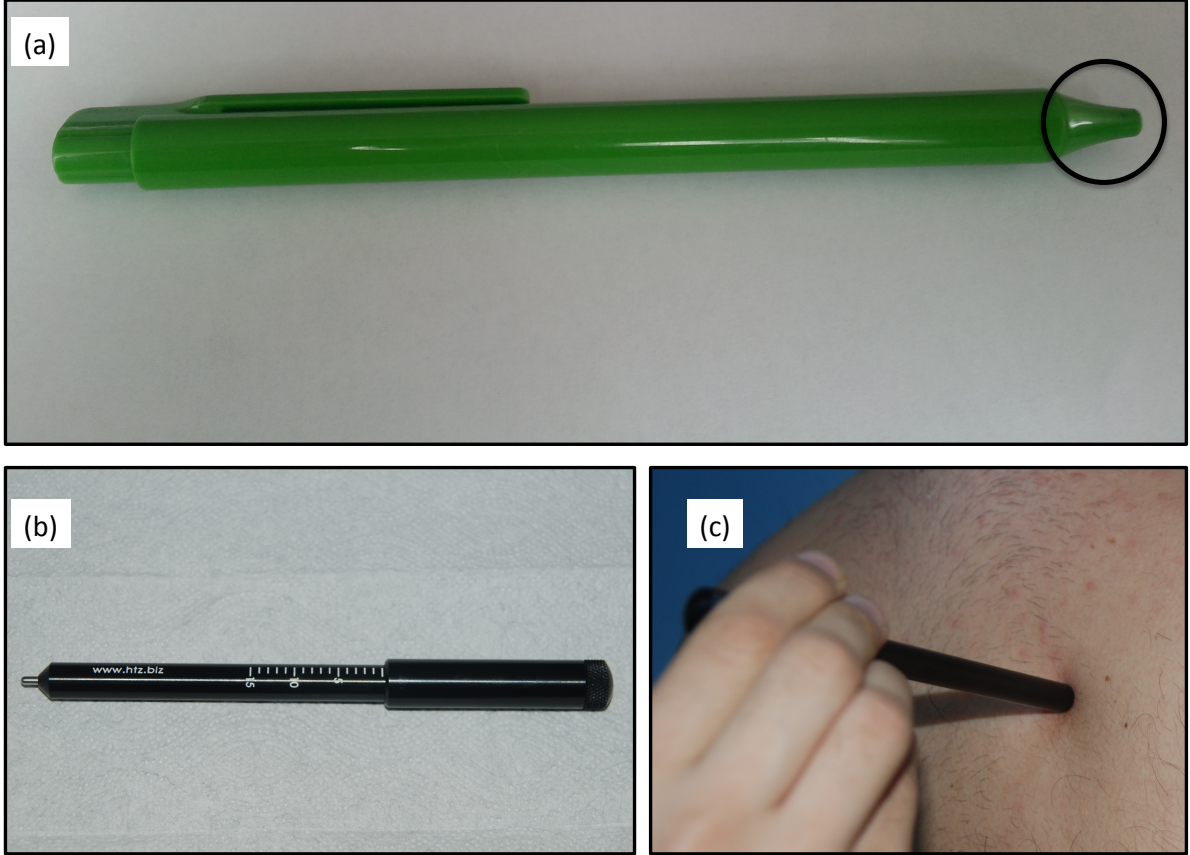
a.Dermografometre kalemi

Yaylı bir sisteme bağlı yuvarlak uçlu bir kalem olan bu alet ilk defa 1962 yılında Bettley tarafından tasarlanmıştır (77). 1966 yılında Bart ve Ackerman benzer mekanizmayla çalışan kalemlerini tanıtip 32 g/mm² ve altındaki basınçlarda reaksiyon gösteren dermografizmli olguları semptomatik kabul etmişlerdir (78). İyi belirlenmiş ve tekrar edilebilir basınç oluşturan bu kalem günümüzde “Dermagraphic Tester[®]” adıyla HTZ (İngiltere) şirketinin laboratuvar otomasyon uzmanları tarafından üretilip SD ve gecikmiş basınç ürtikerinin tanısı için kullanılmaktadır. Yaylı bir sisteme bağlı olan yuvarlak, çelikten olan uç kısmı 4,5 mm uzunluğunda ve 2,3 mm çapındadır. Kalemin üzerindeki vida kısmı çevrilerek farklı basınç değerleri uygulanabilmektedir. Kalemin dış yüzeyinde yer alan 0'dan 15'e kadar olan numaraların temsil ettiği skalaların her biri, birbirinden farklı, temsil edildikleri numaralarla doğru orantılı olarak artan basınçlara karşılık gelmektedir (Şekil 4b). Tanı amaçlı uygulama öncesinde, hastaların en az 3 gündür sistemik antihistaminik almıyor olmaları gerekir (79).

Borzova ve ark. tarafından kalemin sırt bölgesine dik bir şekilde konup, her birinin karşılık geldiği basınçlar sırasıyla yaklaşık 20, 36, 60 ve 99 g/mm² olan, 0, 2, 5 ve 10 No. lu skalalarıyla ayrı ayrı 10 cm'lik çizgiler oluşturacak şekilde, yerleştirildiği noktadan aşağıya doğru lineer şekilde hareket ettirilmesi önerilmiştir (80)(Şekil 4c). Bununla birlikte bu skalalarla uygulanan basınçlar kişiler arasında bir miktar farklılık gösterebildiğinden bu alet kullanan kişi için kalibre edilmelidir. Testin 10. dakikada değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Literatürde genel olarak 36 g/mm² veya altındaki basınçta 1 mm veya daha geniş kabarıklık olması SD olarak kabul edilirken, bu basınçta kabarıklık yokken, 5 No. lu skalaya denk gelen 60 g/mm² veya üzerindeki basınçlarda 1 mm veya daha geniş kabarıklık oluşması ise basit dermografizm olarak değerlendirilmektedir (81).

Şekil 4. Tükenmez kalem kapalı ucu ve dermografometre kalemi ile dermografizm tayini

(a) Tükenmez kalem kapalı ucu; **(b)** Dermografometre kalemi; **(c)** Dermografometre kaleminin uygulaması

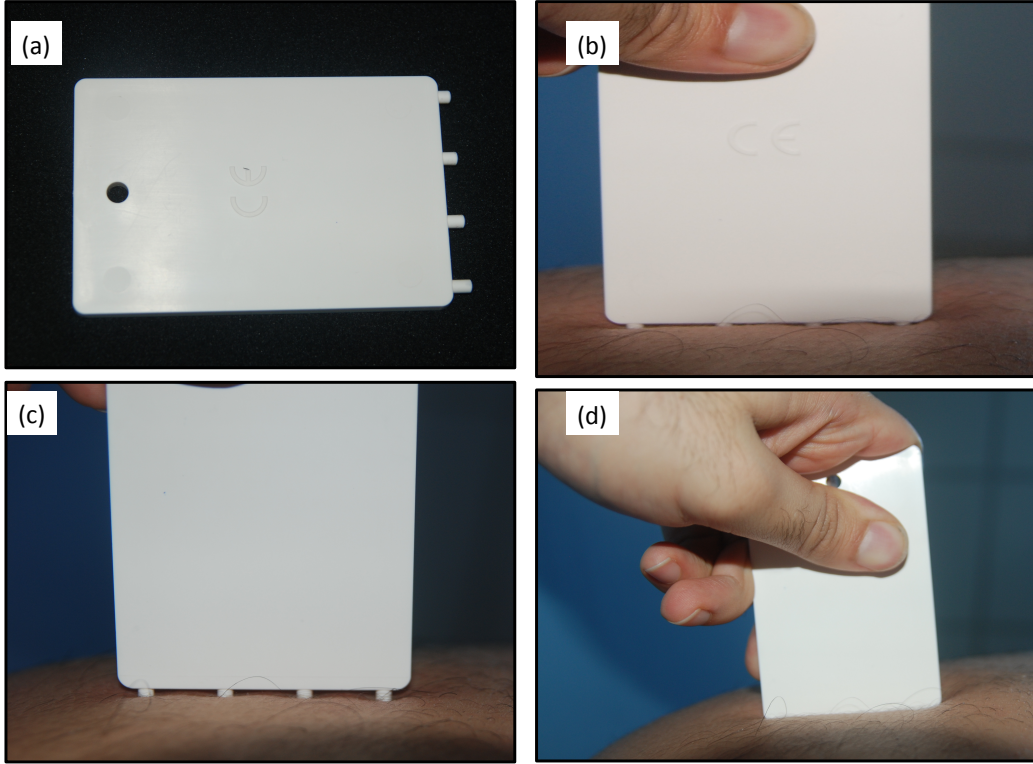


b.FricTest®

FricTest® 2012 yılında, Berlin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (Charité) Dermatoloji bölümünde ürtiker ve alerji alanında çalışan tıbbi uzmanlar tarafından üretilmiştir. Bu aletin dizaynı klinik gözlemsel çalışmalara dayanarak yapılmıştır. Bu alet ilk olarak 2 mm'lik plastik bir kalıbın ucuna 2 cm'lik eşit aralıklarla yerleştirilmiş 6 adet uzunlukları sırasıyla 5, 4,5, 4, 3,5, 3 ve 2,5 mm olan uçlardan oluşacak şekilde dizayn edilmiştir. “FricTest® 3.0” ismiyle üretilen bu 6 uçlu formun ihmal edilebilir basınç uygulayan 3 ve 2,5 cm uzunluğundaki uçlarına, “FricTest® 4.0” ismiyle modifiye edilen son versiyonunda yer verilmemiştir. FricTest® 3.0 ve FricTest® 4.0'ün 3,5, 4, 4,5 ve 5 mm uzunluğundaki uçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada SD tanısında FricTest® 4.0'ün FricTest® 3.0 ile tamamen aynı duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu tespit edilmiştir (82). FricTest® 4.0 uzunlukları 5, 4,5, 4 ve 3,5 mm, tekabül ettikleri basınçlar ise sırasıyla 93, 66, 45 ve 28 g/mm² olan 3 mm çaplı yuvarlak uçlardan oluşacak şekilde dizayn edilmiştir (Şekil 5a). Bu uçlardan her biri, test doğru uygulandığında uzunluklukları ile doğru orantılı olarak belirli basınçları temsil etmektedir. Tanı amaçlı uygulama öncesi hastaların en az 3 gündür sistemik antihistaminik almıyor olmalarına dikkat edilmelidir (6). Plastik kalıbın uçları sırtta veya ön kola dik olacak şekilde yerleştirildikten sonra tüm uçlar deri seviyesinde neredeyse görülmeyecek şekilde basınç uygulanması gerekmektedir (Şekil 5b). Uçlardan birinin diğerlerine göre daha görünür olması (Şekil 5c) veya uçlar dışında plastik kalıbın da deriye temas etmesine yol açacak kadar basınç uygulanması (Şekil 5d) yanlış sonuçlara neden olacaktır. Testin 10. dakikada değerlendirilmesi önerilmektedir. 4 mm'lik uca karşılık gelen 45 g/mm² ve altındaki basınçlarda 1 mm veya daha geniş kabarıklık yanıtı olması SD olarak kabul edilmektedir (6).

Şekil 5. Dermografizm tayininde FricTest® ve uygulama şekilleri

(a) FricTest® 4.0 (b) Doğru uygulama şekli (c) Olması gerekenden az basınç uygulama (d) Olması gerekenden fazla basınç uygulama



SD hastalarında belli bir eşik değer için uygulanması gereken basıncın tespiti hastalık tanısı dışında basit dermografizm hastalarının SD hastalarından ayırt edilmesine de olanak sağlamaktadır. Bununla beraber SD’de birden fazla eşik değer için değerlendirme yapmakla hastalık şiddetinin tayini, tedavinin bireyselleştirilmesi ve tedavi yanıtının objektif şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayacak bireysel eşik değerin tespiti mümkün olacaktır (5).

2.1.11. TEDAVİ VE İZLEM

Ürtiker tedavisinin ana prensipleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (7) :

- (I) Varsa tetikleyici faktörlerin eliminasyonu
- (II) Toleransı indükleme

- (III) Mast hücre salınımını veya mast hücre mediatörlerinin hedef organdaki etkilerini önleme

2.1.11.1. Tetikleyici faktörlerin eliminasyonu

Ürtikeri ortaya çıkaran uyarıların tespiti genel olarak mümkün olmamaktadır. Eşlik eden bazı infeksiyonlar veya hastalıklar saptansa da genel olarak ürtiker ile arasında doğrudan bir ilişki kurulamamaktadır. Tetikleyici veya uyarıcı olduğu düşünülen faktörün elimine edilmesi ile hastalığın düzelmesi yeterli olmayıp kesin bir bağlantı kurulabilmesi için provokasyon testi ile hastalığın yeniden oluşturulması esas olarak görülmektedir. SD’de kseroz kaşıntı isteğini arttıracığından bu hastalarda deri kuruluğu varlığında deri nemlendirilmelidir (8).

a. İlaçlar: İlaça bağlı olduğu düşünülen durumlarda ilacın kesilmesi veya değiştirilmesi uygun bir yaklaşım olup NSAİİ ilaçlarda olduğu gibi ilaçlar sadece hastalığın nedeni olmayıp var olan hastalığın semptomlarını alevlendirici bir etki de gösterebilmektedirler (7).

b. Fiziksel uyarılar: Fiziksel ürtikerlerde fiziksel uyarı önleme, tedavi için en iyi yol olmakla birlikte günlük hayatta bu tamamen mümkün olmamaktadır. Fiziksel uyarının kaynağı için hasta ayrıntılı sorgulanmalı ve bilgilendirilmelidir (7). Örneğin, SD’de sıkı olmayan hafif kıyafetler seçilmeli ve duş sonrası havluyla ovalanarak değil, hafifçe kurulanmalıdır (64).

c. İnfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar: Fiziksel ürtikerler ile ilişkisi nadir olsa da, kronik idiopatik ürtikerle ilişkisi sık gündeme gelen *Helicobacter pylori*, barsak parazitozları ve diğer infeksiyöz hastalıklar ile reflü-özofajit, kolesistit ve kolanjit gibi inflamatuvar hastalıkların bu yönde yeterince kontrollü çalışmalar olmasa da genel olarak tedavi edilmesi önerilmektedir (7).

d. Otoantikorlar: 2014’te yayınlanan bir derlemede otolog serum testi pozitif olan hastaların tedaviye yanıtlarının negatif olanlardan farklılık göstermediği belirtilmiştir (75). Ancak diğer tedavilere dirençli hastalarda plazmaferez uygulanması ile geçici iyileşme sağlanan olgular bildirilmiştir (83). Bununla birlikte, kronik ürtikerde kandaki otoantikorları uzaklaştırmak gibi rutin bir tedavi prensibi yoktur (40).

e. Diyet: Kronik ürtikerli hastalarda IgE aracılı besin alerjisinin hastalığın altta yatan nedenlerinden biri olması beklenen bir durum değildir. Ancak besin içerik ve katkı

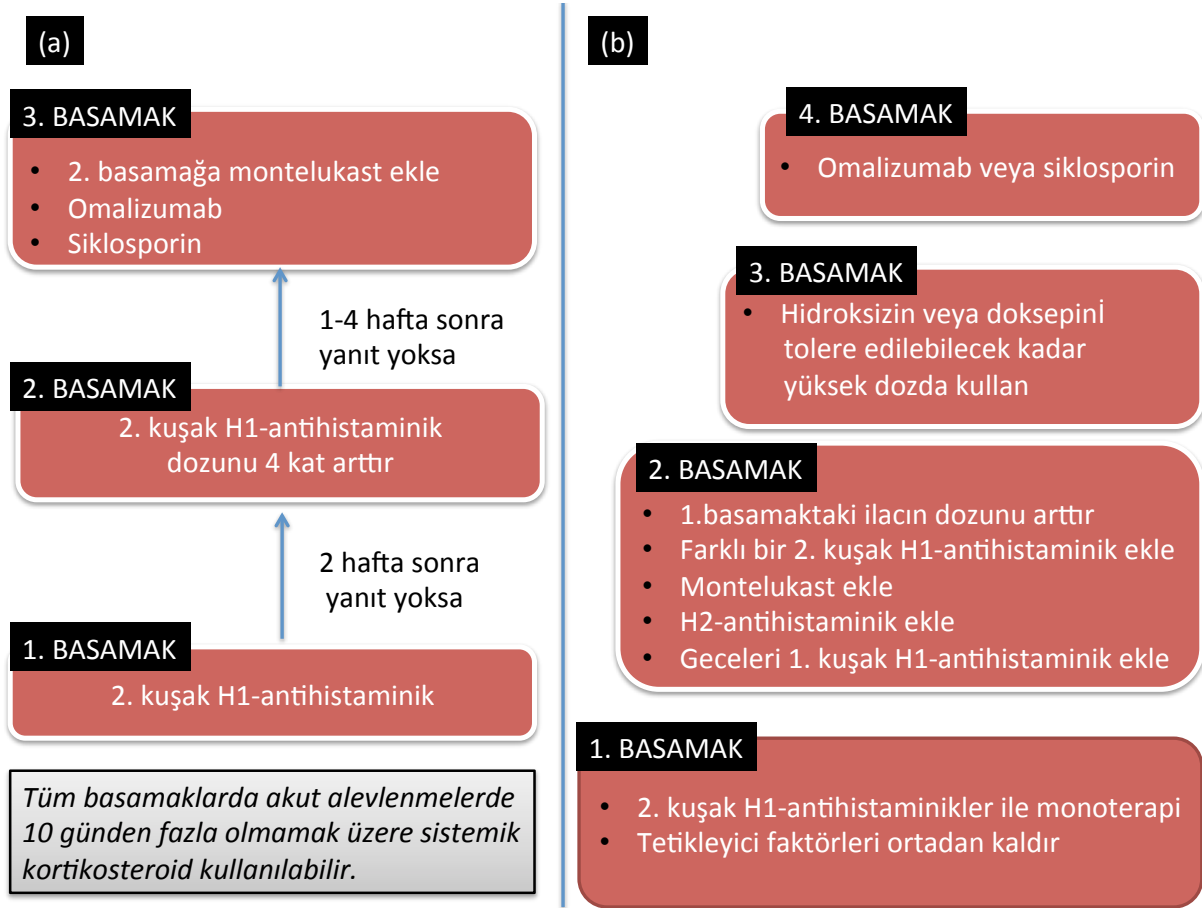
maddelerinin IgE aracılı olmayan mekanizmayla kronik ürtikere neden olabileceği veya var olan hastalığı alevlendirebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (47, 84). Psödoalerjiden fakir diyet en az 3-6 ay süreyle uygulandığında başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Ancak tedavi etkinliğinin en erken 3. haftadan sonra başlayacağı unutulmamalıdır (7). Bu tedaviden fayda gören hastalarda diyet bırakılsa dahi lezyonlar tekrarlamayabilmektedir (47).

2.1.11.2. Tolerans indüksiyonu

Uyarana karşı desensitizasyon özellikle solar ürtiker, soğuk ürtikeri ve kolinerjik ürtiker gibi fiziksel ürtikerler için alternatif tedavi yöntemleri arasında sayılabilmektedir (7). Özellikle solar ürtikerde başarılı tedavi sonuçları bildirilmiştir (85). Hastalar gün boyu uyarana sürekli maruz kaldığından bazı hastalar özellikle soğuk ürtikerinde olduğu gibi bu tedavi yöntemini tolere edemeyebilirler (7).

2.1.11.3. Semptomatik farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedavide temel hedef mast hücrelerinden mediatör salınımını veya mast hücre mediatörlerinin hedef organdaki etkilerini önlemektir. Esas mediatör histamin olmakla birlikte bazı olgularda lökotrienler, sitokinler, PAF ve hücrel infiltrasyon (özellikle bazofiller ve eozinofiller) patogenezen asıl sorumlu faktörler olabilmektedir (7). Genel olarak kullanılan ilaçlar ve etkinlikleri açısından kronik spontan ürtiker ve SD de dahil olmak üzere fiziksel ürtikerler arasında farklılık görülmemektedir. Kronik ürtikerde farmakolojik tedavide çeşitli rehberler mevcut olup, Şekil 6'da *EAACI/GA²LEN/EDF/WAO* ve “Academy of Allergy Asthma&Immunology/American College of Allergy, Asthma&Immunology/Joint Council of Allergy, Asthma&Immunology (AAAAI/ACAAI/JCAAI)” ürtiker tedavi rehberlerinin önerdiği basamak tedavisi görülmektedir.



Şekil 6. Kronik ürtikerde önerilen basamak tedavisi

(a) EAACI/GA²LEN/EDF/WAO tarafından önerilen (7).

(b) AAAAI/ACAAI/JCAAI tarafından önerilen (75).

a. Antihistaminikler

Sistemik antihistaminikler 1950’li yıllardan beri kullanılmaktadır. Ürtikerden sorumlu olan histaminin H1 reseptörleri olup endotel hücre yüzeyinde ve duyuşal sinirlerde bulunmaktadır (7). Bu ilaçlar H1 reseptörlerine bağlanarak onları inaktif durumda tutmaya çalışırlar. Derideki histamin reseptörlerinin %85’ini H1, %15’ini ise H2 reseptör grupları oluşturmaktadır (31). 2000’li yıllarda bulunan H4 histamin reseptörlerinin ise primer olarak immün sistem hücrelerinden salınıp inflamatuvar olaylarda rol oynadığı düşünülmektedir. H4 reseptör antagonistleri ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma olup Kollmeier ve ark.’nın histamin ile kaşıntı ve kabarıklık yanıtı oluşturdıkları sağlıklı kişilerde yaptıkları çift-kör

randomize bir çalışmada, hastaların kaşıntısını azaltmada plaseboda daha etkili olduğunu ancak kabarıklık yanıtı açısından plaseboda farklı olmadığını bildirmişlerdir (86).

Birinci kuşak (klasik) H1-antihistaminikler tedavide başarılı olmakla birlikte kan-beyin bariyerini geçebildiklerinden belirgin antikolinerjik ve sedatif yan etkileri bulunmaktadır. Bu etkileri 12 saat kadar sürmekteyken antipruritik etkileri 4-6 saat kadar sürmektedir. Alkol veya diğer santral sinir sistemini etkileyen ilaçlarla kullanıldıklarında sedatif etkilerinin arttığı bilinmektedir (7). Prometazin, klorfeniramin, difenhidramin ve ketotifen bu yan etkileri en belirgin olan moleküllerdir. Özellikle yaşlı hastalarda dikkati ve zihinsel performansı azalttığı ve konuşma bozukluğu yapabildiği bilinmektedir. Bu nedenlerle son yıllarda ürtikerle ilgili rehberlerde kronik ürtiker tedavisinde rutin kullanılmaları önerilmemektedir (7, 87). Bununla birlikte AAAAI/ACAAI/JCAAI kronik ürtiker tedavi rehberinde birinci basamaktaki ilaçlara eklenme şartıyla 2. basamak tedaviler arasında yer almaktadır (Şekil 6). Hidroksizin ve hem H1 hem de H2 reseptörlerini bloke eden bir trisiklik antidepresan olan doksepin bu grubun potent ilaçları olup AAAAI/ACAAI/JCAAI kronik ürtiker tedavi rehberinde, dozlarını hastanın tolere edebileceği kadar yükseltmek kaydıyla 3. basamak tedaviyi oluşturmaktadırlar (Şekil 6). SD'de özellikle hidroksizin ile başarılı tedavi edilen olgular bildirilmiştir (33).

İkinci kuşak H1-antihistaminiklerin klasik antihistaminiklere göre etkileri daha güçlü ve uzun, bununla birlikte antikolinerjik ve sedatif yan etkileri yok denecek kadar azdır. Birinci kuşak H1-antihistaminiklerden farklı olarak mast hücresi ve bazofillerden sitokin salınımını inhibe etme gibi antiinflamatuvar etkileri de mevcuttur (88). Bu grubun ilk moleküllerinden olan astemizol ve terfenadinin kardiyotoksik yan etkileri nedeniyle birçok ülkede kullanımı yasaklanmıştır. Sonrasında bu gruba yan etki profili düşük olan bir çok molekül eklenmiştir. Ancak bu kuşaktaki moleküllerden birçoğunun etkinlik ve güvenilirliği kontrollü çalışmalar ile ortaya konmamıştır. Setirizin, desloratadin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, rupatadin ve bilastinin ürtikerde kullanımı ile ilgili ayrıntılı klinik çalışmalar yapılmıştır (7). Bu moleküllerden bilastin, setirizin, desloratadin, levosetirizin, feksofenadin ve rupatadinin günlük standart dozlarının 4 katına kadar çıkıldığında etkinliklerinin belirgin derecede arttığı ancak yan etki profilinin anlamlı ölçüde değişmediğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (62, 89-92). Ürtiker tedavi rehberlerinde ikinci kuşak H1-antihistaminikler kronik idiyopatik ürtiker ve SD de dahil olmak üzere fiziksel ürtikerlerde tedavinin ilk basamağını oluşturmakta olup, tedavinin 2. basamağında standart dozun üzerindeki dozlarda yer almaktadırlar. H1-antihistaminiklerin aralıklı kullanımları uygun görülmeyp mümkün olan en düşük dozda her

gün kullanılmaları önerilmektedir (7, 75). H1-antihistaminiklere yanıtız olgulara tedaviye farklı bir H1-antihistaminik eklemek yerine öncelikle var olan H1-antihistaminigin dozunun arttırılması uygun görölmektedir. Bu gruptaki ilaçlarla hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar kontrol altına alınabilmektedir (7). SD hastalarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada hastaların %97'sinin H1-antihistaminik ilaç kullanmakta olduğu ve bunların %72'sinin bu ilaçlardan belirgin fayda gördüğü bildirilmiştir (1).

H2 reseptör blokerleri ürtiker tedavisinde tek başlarına etkili olmayıp tedaviye dirençli durumlarda mevcut tedaviye eklenebilecek ajanlardır. Bir çalışmada H2-antihistaminiklerin SD'de tek başlarına etkili olmadıkları ancak H1-antihistaminiklerle kombine edildiklerinde tedavi etkinliğini arttırdıkları bildirilmiştir (93). H2-antihistaminikler *AAAAI/ACAAI/JCAAI* kronik ürtiker tedavi rehberinde 2. basamakta yer almaktayken (75), *EAACI/GA²LEN/EDF/WAO* kronik ürtiker tedavi rehberinde yer almamaktadır (7). Matthews ve ark. 10 kişilik SD grubunda yaptıkları bir çalışmada klorfeniramin ve simetidin kombine kullanımının tek başına klorfeniramin kullanımına oranla anlamlı olarak daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (94). Bununla birlikte androjen reseptörlerine bağlanması ve hepatik metabolizmayı inhibe etmesi nedeniyle simetidin tercih edilmemelidir (2).

b. Lökotrien reseptör antagonistleri

Ürtiker patogeneğinde rol oynayan lökotrienler hedef dokudaki reseptörleri üzerinden etki göstermektedirler. Bu ilaçların kronik ürtikerde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle vaka grubu olarak sadece aspirine veya ps  doalerjenlere bağı ürtiker düşünülen olguların seçilmesi ve OST pozitifliğ  olan kronik ürtiker hastalarının çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle kronik ürtikerdeki genel etkinlikleri net olarak ortaya konulamamıştır (7). Bu grup ilaçlar kronik ürtiker tedavi rehberlerinin 2. basamağ ında yer almakta olup otoriteler tarafından düşük kanıt düzeyiyle tavsiye edilmektedir ve kullanılacaksa da yalnızca montelukastın seçilmesi önerilmektedir (7,75). Bu ilaçlarla ikinci kuş  k H1-antihistaminiklerin kombine kullanımının etkinliğ i de düşük kanıt düzeyindedir (7). Bu gruptaki ilaçların SD ve diğ er fiziksel ürtiker gruplarında etkinliğ ini gösteren çalışmalar yoktur.

c. Omalizumab

Anti-IgE monoklonal antikorudur olup tedaviye dirençli kronik ürtiker olgularında kullanımıyla remisyon bildirilen olgu serileri ve randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur (95, 96). *EAACI/GA²LEN/EDF/WAO* kronik ürtiker tedavi rehberinin 3. basamağında (7), *AAAAI/ACAAI/JCAAI* rehberinin ise 4. basamağında yer almaktadır (75). Tedaviye dirençli fiziksel ürtiker hastalarında alternatif tedaviler arasındadır. Metz ve ark. diğer tedavilere dirençli SD hastalarında omalizumab ile remisyon sağlanan olgular bildirmiştir (97).

d. Siklosporin

İmmün sistemi baskılayan bir ajan olup uzun süre kullanımda mast hücreleri üzerinde inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir (98). Bazofilik histamin salınımını engelleyen tek ajandır. Kronik ürtikerde tedaviye dirençli olgularda alternatif yöntemlerden biri olup plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (7). *EAACI/GA²LEN/EDF/WAO* kronik ürtiker tedavi rehberinin 3. basamağında (7), *AAAAI/ACAAI/JCAAI* rehberinde ise 4. basamakta yer almaktadır (75). SD'de alternatif tedavi yöntemlerinden olup Tosa ve ark. klasik tedavilere dirençli 6 SD hastasına oral siklosporin verdikleri bir çalışmada hastaların 4'ünün sikloporine yanıt verdiğini göstermişlerdir (99). Yan etki profilinin yüksek olması nedeniyle rutin olarak veya uzun süre kullanılamamaktadır. Bununla birlikte sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında güvenlik/etkinlik oranları daha iyidir (7).

e. Sistemik kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler kronik ürtiker veya fiziksel ürtikerin şiddetli atak dönemlerinde 10 günü geçmeyecek şekilde kullanılabilir. Daha uzun süre veya rutin kullanımı yan etki profili nedeniyle kesinlikle önerilmemektedir (7).

f. Diğer tedaviler

Tümör nekrozis faktör- α inhibitörleri, intravenöz immünglobulin, sulfasalazin, metotreksat, plazmaferez ve interferon kullanımı olgu bazında bildirilmiş yayınlardan oluşmakta olup kanıt düzeyleri çok düşük olduğundan bu ilaçlar ürtiker rehberlerinde genel olarak yer almamaktadırlar (7, 75). Otoimmün tiroid hastalarında tiroid hormon düzeyinden bağımsız olarak tiroid hormon replasmanı yapılmasıyla remisyon bildirilen olgular olsa da bu

tedavi rutinde önerilmemektedir (2). NSAİİ'lerin gecikmiş basınç ürtikerinde kullanılabileceği belirtilse de bu ilaçların mevcut tabloyu alevlendirebileceği unutulmamalıdır (2). Kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin in vitro ortamda mast hücrelerini inhibe ettiği düşünülse de SD'li hastalarda yapılan bir çalışmada anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (100).

Dirençli kronik spontan ürtiker ve SD olgularında derideki mast hücre sayısını azaltan ultraviyole A (UVA), psoralen ve UVA (PUVA), dar bant ultraviyole B (dUVB) gibi fototerapi yöntemleri 1-3 ay boyunca klasik antihistaminik tedavilerine eklendiğinde başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (79, 101, 102).

Tedavinin izlemi için tedavi öncesi kronik spontan ürtikerde ÜAS tayini, fiziksel ürtikerlerde ise hastanın fiziksel uyarana olan eşik değerinin tespit edilerek tedavi yanıtında bu objektif parametrelerin kullanımı önerilmektedir. Hastalık şiddeti zamanla değişebileceğinden veya hastalık spontan olarak da iyileşebileceğinden 3-6 ayda bir, tedavinin devamı veya dozun ayarlanması için değerlendirme yapılmalıdır. Tedaviyi değiştirmek veya bir üst basamağa geçmek için kullanılmakta olan ilacın en az 1-4 hafta etkinlik takibi yapılmalıdır (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tek merkezli prospektif gözlemsel çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma grubunu 2013-2014 yılları arasında polikliniğimize, semptomatik dermatografizm hikayesi ile başvuran 100 kişi (Grup 1), kronik ürtiker yakınması ile başvurup dermatografizm hikayesi olmayan 100 kişi (Grup 2) ve herhangi bir ürtikeryal şikayeti olmayıp polikliniğimize başka dermatolojik yakınma ile başvuran 100 kişi (Grup 3) olmak üzere toplam 300 kişilik 3 grup oluşturdu.

İlk grup semptomatik dermatografizm grubu olup, kronik ürtiker yakınması ile polikliniğimize başvurup anamnezde kaşıntı, çizme veya ovalama ile kaşıntı ve kabarıklık tarifleyen ardışık 100 hastadan oluşuyordu. İkinci grup kronik spontan ürtiker grubu olup kronik ürtiker yakınması ile polikliniğe başvurup anamnezde dermatografizm bulguları tarif etmeyen 100 hastadan oluşuyordu. Anamnezde dermatografizm olup olmadığına kaşıma, sıkı kıyafet giyme, ovalama, bir yere yaslanma veya epilasyon işlemi yaptırma sonrasında kaşıntının eşlik ettiği kabarıklıklar olup olmamasına göre karar verildi. Sağlam grup olarak adlandırılan grup ise, anamnezde dermatografizm veya ürtiker ile ilgili herhangi bir bulgu tanımlamayıp polikliniğimize başka dermatolojik yakınmalar ile başvuran 100 kişiden oluşturuldu. Bu gruba alınan hastaların aktif inflamatuvar hastalığının olmamasına dikkat edildi.

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 05/07/2013 tarihinde onay alınarak ve *Helsinki Bildirgesi*'ne uygun planlanarak yürütüldü. Çalışmaya katılan 3 gruptaki tüm hastalardan çalışma öncesi yazılı onam alındı.

Test öncesi tüm katılımcıların isim, yaş, varsa eşlik eden hastalıkları, atopi ve anjioödem hikayeleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. SD ve kronik spontan ürtiker grubu için ayrıca hastalık süreleri not edilip UAS'leri belirlendi (Ek 1). Katılımcıların test öncesi en az 2 haftadır sistemik steroid, mast hücre stabilizatörü, en az 72 saattir sistemik antihistaminik almıyor olmalarına, sırt bölgesine topikal steroid uygulanmamış olmasına dikkat edildi. Bu şartları karşılamayan katılımcılar ya çalışma dışı bırakıldı ya da bu ilaçlar kesildikten uygun süre sonra çalışmaya dahil edildi. Yine katılımcıların son 4 saattir fiziksel egzersiz yapmamış

ve terlememiş olmasına özen gösterildi. Katılımcılara tüm testler oda sıcaklığında olan bir ortamda uygulandı. Hamile ve emzirenler de çalışma dışı bırakıldı.

3 gruptan toplam 300 katılımcının hepsine dermografometre kalemı (*Dermagraphic tester*[®]), FricTest[®] ve tükenmez kalemın kapalı ucu ile çizme testi uygulandı. Test bölgesi olarak sırtın üst kısmı seçildi. Sırt bölgesine tüm çizme testleri yan yana olacak şekilde aynı anda uygulandı. Test alanının hemen altında kemik olması uygulanan basıncı değiştirebileceğinden omurilik hattından 1-2 cm uzak kalınmasına özen gösterildi. Katılımcılar seçilirken sırt bölgesinin test alanı olarak belirlenen yerinde enfeksiyon bulgusu olanlar, belirgin kıl, sikatris, aktif deri lezyonu olanlar, test bölgesi 3 testin yanyana yapılmasına olanak sağlayacak şekilde geniş olmayanlar ve sırt bölgesi simetrik olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Katılımcıların sırt sol üst bölgesine FricTest[®] yönteminin sırasıyla 28, 45, 66 ve 93 g/mm² basınca karşılık gelen 3,5, 4, 4,5 ve 5 mm'lik uzunluğundaki uçlarıyla, FricTest[®] uygulanan alanın 2 cm sağ tarafına kapalı tükenmez kalem ucuyla ve sırt sağ üst bölgesine ise 2 cm'lik aralıklarla dermografometre kaleminin 0, 2, 5 ve 10 No. lu skalalarıyla sırtın aşağısına doğru dik bir şekilde 6 cm'lik birbirine paralel, toplamda 9 adet çizgi çizilmesi şeklinde testler uygulandı (Şekil 7). Dermografometre kalemı kullanım öncesi uygulayıcıya göre kalibre edildi ve 0, 2, 5 ve 10 No. lu skalalara karşılık gelen basınçlar sırasıyla 29, 40, 60 ve 96 g/mm² olarak saptandı. Katılımcılara tüm bu testler aynı anda uygulandı ve 10. dakikada değerlendirmeler yapıldı. Tüm katılımcılara tüm testler aynı gözlemci tarafından uygulanıp, yine aynı gözlemci tarafından değerlendirildi. Değerlendirmeler yapılırken ince plastikten şeffaf bir cetvel kullanıldı. Tüm bu çizgiler için oluşan kabarıklık yanıtı mm cinsinden ölçülerek kaydedildi. 1 mm'nin altındaki kabarıklıklar ölçülemediğinden ihmal edildi. Değerlendirme sırasında çizilen 9 tane çizgiden herhangi birinin silüetinin görülmemesi halinde test geçersiz kabul edildi ve uygun zamanda tekrarlandı.

İlk olarak gruplar demografik özellikleri açısından değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, hastalık süreleri, atopi, anjioödem ve ek hastalık eşlik etmesi açısından değerlendirmeler yapıldı. SD ile kronik spontan ürtiker grupları arasında UAS baz alınarak hesaplanan klinik şiddet skoru açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı. Her iki hastalık grubu için atopi, sistemik hastalık ve anjioödem eşlik etmesinin hastalığın klinik şiddeti ile olan ilişkisi araştırıldı.

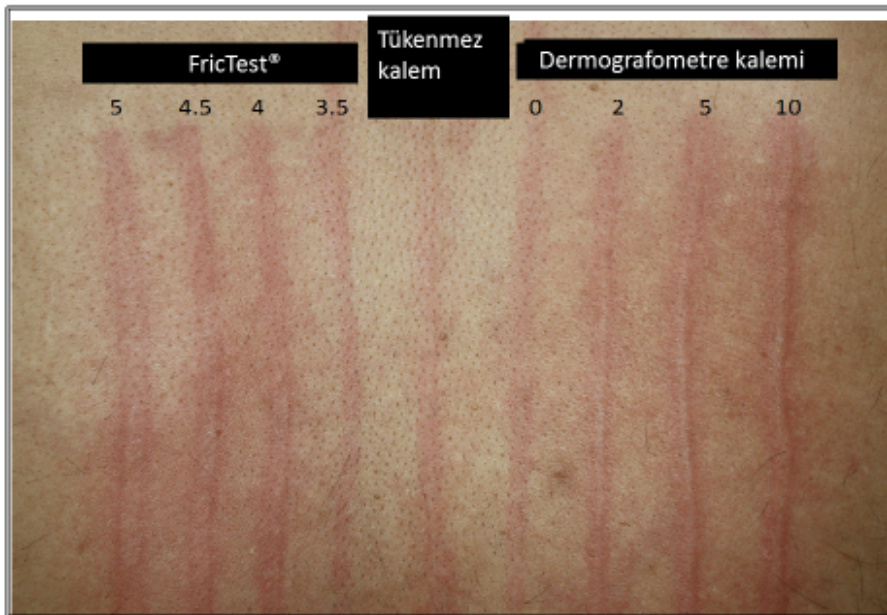
Tüm test yöntemleri ile elde edilen mm cinsinden kabarıklık yanıtları açısından 3 grup arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Tüm test yöntemleri ile elde edilen kabarıklık yanıtları *cut-off* $\geq 1, 2$ ve 3 mm eşik değerleri için ayrı ayrı değerlendirilerek her yöntemin SD hastalarını tespit etme ve kontrol grubunu dışlamadaki duyarlılığı, özgüllüğü ve testin geçerliliği ayrı ayrı hesaplandı. Bu sonuçlarla her bir eşik değer için en geçerli test skalası belirlendi. Bu skala değerlerinin karşılık geldiği basınçlar baz alınarak basit dermatografizm tespiti için eşik basınç değeri belirlendi.

Dermografometre kalemi ve FricTest®'in her biri için en düşük basınçla en geçerli tespiti yapan test skalaları belirlendikten sonra tükenmez kalem ile elde edilen veriler bu iki skala verileri ile kıyaslanarak tükenmez kalemin uyguladığı ortalama basınç tahmin edilmeye çalışıldı.

FricTest® ve dermatografometre kalemi skalaları arasından en düşük basınçla en yüksek test geçerliliğine sahip olan skala baz alınarak bu basınç değerinde spontan ürtiker grubunun test verileri, SD ve sağlıklı popülasyonla kıyaslanarak aralarında dermatografizm yanıtı açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Yine aynı skala baz alınarak hem SD için hem de kronik spontan ürtiker grubu için atopi, sistemik hastalık, anjiyoödem eşlik etmesinin ve klinik şiddetin test ile elde edilen ortalama mm yanıtı ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

Şekil 7. Testlerin uygulanma şekli ve sırası



Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, median, en düşük-en yüksek değer, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney u testi kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Testlerin SD hastalarını yakalayıp sağlıklı kişileri dışlamadaki uyumunu analiz etmek için kappa uyum testi kullanıldı. Etki düzeyi için kullanılan ve 0 ile 1 arasında değişen eğri altı alan değerleriyle test yöntemlerinin etkinliğini ölçen ROC analiziyle test yöntemlerinin hastaları saptama ve sağlıklıları ayırmadaki etkinlikleri araştırıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edildi. Elde edilen bulgular literatür verileri ışığında tartışıldı.

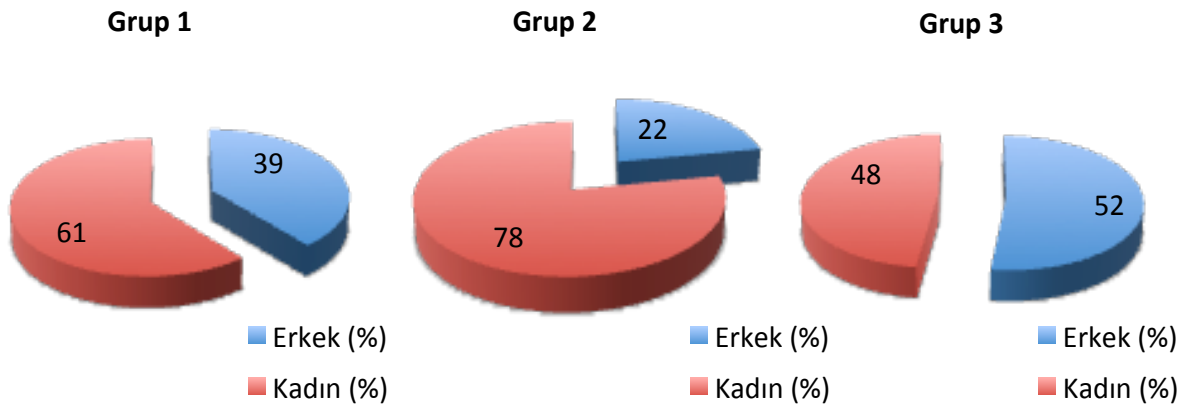
4. BULGULAR

Bu çalışma 2013-2014 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Poliklinikleri'ne anamnezde semptomatik dermatografizm yakınması ile başvuran ardışık 100 kişi (Grup 1), kronik ürtiker yakınması ile başvurup anamnezde dermatografizm hikayesi olmayan ardışık 100 kişi (Grup 2) ve herhangi bir ürtikeryal şikayeti olmayıp başka dermatolojik yakınma ile başvuran ardışık 100 kişi (Grup 3) olmak üzere toplamda 300 kişinin oluşturduğu bir örnekleme gerçekleştirildi.

4.1. GENEL DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışma gruplarındaki cinsiyet dağılımına bakıldığında Grup 1'deki olguların 61'i (%61) kadın, 39'u (%39) erkek, Grup 2'deki olguların 78'i (%78) kadın, 22'si (%22) erkek ve Grup 3'deki olguların ise 48'i (%48) kadın, 52'si (%52) erkeklerden oluşuyordu (Şekil 8). Kadın:erkek oranı Grup 1'de 1,6:1, Grup 2'de 3,5:1 ve Grup 3'de 0,92:1 idi. Grup 2'de kadın hasta oranı Grup 1 ve Grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Grup 1 ve grup 3 arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Şekil 8. Grupların cinsiyete göre dağılımı



Grup 1'deki hastaların yaşları 8 ile 62 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 33 ± 12.3 (median: 31) olarak saptandı. Grup 2'deki hastaların yaşları 15 ile 84 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 34.4 ± 12.8 (median: 32) olarak saptandı. Grup 3'deki olguların ise yaşları 10 ile 68 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 35 ± 14.9 (median: 33) olarak saptandı. Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların genel demografik özellikleri

			Grup 1		Grup 2		Grup 3		p
Cinsiyet	Kadın	n-%	61	61,0%	78	78% [#]	48	48% [#]	<0,001 ^{**}
	Erkek	n-%	39	39,0%	22	22,0%	52	52,0%	
Yaş	Ortalama±standart sapma		33,0 ± 12,3		34,4 ± 12,8		35,0 ± 14,9		0,745 [*]
	Median (Minimum-Maksimum)		31 (8,0 - 62,0)		32 (15,0 - 84,0)		33 (10,0 - 68,0)		
Yaş	< 18		11	11,0%	3	3,0%	15	15,0%	
	18-64		89	89,0%	95	95,0%	83	83,0%	
	≥ 65		0	0,0%	2	2,0%	2	2,0%	
Hastalık Süresi(ay)	Ortalama±standart sapma		35 ± 46		32 ± 42				0,454 ^{***}
	Median (Minimum-Maksimum)		15 (2 - 240)		12 (2 - 240)				
Anjioödem	Var	n-%	14	14,0%	27	27,0%			0,023 ^{**}
	Yok	n-%	86	86,0%	73	73,0%			
Atopi	Var	n-%	9	9,0%	7	7,0%	5	5,0%	0,541 ^{**}
	Yok	n-%	91	91,0%	93	93,0%	95	94,1%	
Ek Hastalık	Var	n-%	16	16,0%	15	15,0%			0,05 ^{**}
	Yok	n-%	84	84,0%	85	85,0%			

*Kruskal-Wallis / **Ki-kare test/ ***Mann-Whitney u test

*Grup 1 ile arasında anlamlı fark var

Grup 1'deki hastaların dermografizm süreleri 2 ile 240 ay arasında değişmekte olup ortalama süre 35 ± 46 ay, Grup 2'deki olguların hastalık süreleri 2 ile 240 ay arasında olup ortalama süre 32 ± 42 ay olarak hesaplandı. Bu iki grup arasında hastalık süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Grup 1'deki hastaların 14'ünde (%14) anjioödem eşlik ederken, Grup 2'deki hastaların 27'sinde (%27) anjioödem eşlik etmekteydi. Grup 2'de anjioödem eşlik etme oranı Grup 1'e göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.023$) (Tablo 6).

Grup 1'deki hastaların 9'unda (%9), Grup 2'deki hastaların 7'sinde (%7) ve Grup 3'teki olguların 5'inde (%5) atopi hikayesi olup atopi eşlik etmesi açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Grup 1'deki olguların 16'sında (%16), Grup 2'deki olguların 15'inde (%15) ek hastalık hikayesi olup bu açıdan Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6). Grup 1'de en sık eşlik eden hastalık 10 olguyla (%10) hipotiroidi olup ek hastalık ve ürtiker başlama zamanları arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Grup 2'de ise en sık eşlik eden hastalık 6 olguyla (%6) hipotiroidi olup ek hastalık ve ürtiker başlama zamanları arasında yakın ilişki olmadığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Grup 1 ve Grup 2'de görülen ek hastalıklar ve ürtiker süresiyle ilişkileri

Grup 1 (olgu no)	Ürtiker süresi (ay)	Ek hastalık	Ek hastalık süresi (ay)	Grup 2 (olgu no)	Ürtiker süresi (ay)	Ek hastalık	Ek hastalık süresi (ay)
1	6	Hipotiroidi	180	1	120	Hipotiroidi	36
3	6	Hipotiroidi	48	3	36	Hipertansiyon	36
5	24	Migren	300	10	6	Hipotiroidi	300
14	24	Hipotiroidi	24	30	3	Meme karsinomu	72
16	60	Hipotiroidi	36	41	120	Gastrit	72
21	48	Diabetes mellitus	120	42	96	Hipotiroidi	3
22	4	Hipotiroidi	120	45	60	Hipotiroidi	120
30	12	Hipotiroidi	120	48	60	Hipotiroidi	60
48	120	Hipertansiyon	36	50	3	Psoriasis	60
52	2	Hipotiroidi	120	53	48	Gastrit	120
53	6	Hipertansiyon	24	63	5	Diabetes mellitus	240
61	6	Hipotiroidi	1	79	240	Hipertansiyon	240
72	240	Sjögren	36	81	12	Hipotiroidi	144
73	24	Reflü özofajit	120	83	3	Diabetes mellitus	120
76	9	Hipotiroidi	150	98	2	Hipertiroidi	120
88	48	Hipotiroidi	120				

Ürtiker yakınması olmayan Grup 3'teki olguların polikliniğimize en sık başvuru nedeni 20 olguyla akne vulgaris olup diğer başvuru nedenleri Tablo 8'de özetlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Grup 3'teki olguların poliklinik başvuru nedenleri

<i>Başvuru nedeni</i>	<i>Olgu sayısı</i>
Akne vulgaris	20
Telogen effluvium	15
Dermatofitoz	11
Kontakt dermatit	11
Seboreik dermatit	6
Kronik pruritus	6
Liken planus	5
Nörodermit	5
Psoriazis	4
Pitriazis versikolor	3
Keratoderma	2
Kallus	2
Alopesi areata	2
Hipertrikoz	2
Nevus	1
Kseroderma	1
Stria	1
Vitiligo	1
Oral aft	1
Livedoid vaskülit	1
Toplam	100

UAS ile ölçülen ürtiker klinik şiddet oranlarına bakıldığında Grup 1'de kaşıntı şiddeti 3 (şiddetli) olan hasta sayısı 35 (%35) olup, Grup 2'de ise kaşıntı şiddeti 3 olan 24 (%24) kişi vardı. Kaşıntının Grup 1'deki olgularda Grup 2'dekilere oranla anlamlı olarak daha şiddetli olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9). Kabarıklık şiddeti açısından bakıldığında Grup 1'deki hastaların 22'sinde (%22) ve Grup 2'deki hastaların 15'inde (%15) şiddetli (3 puan) kabarıklık yanıtı olduğu belirlenmiş olup kabarıklık yanıtı açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Grup 1 ve Grup 2'deki toplam UAS'lere bakıldığında, Grup 1'deki toplam UAS'nin 4.1 ± 1.2 olduğu, Grup 2'deki toplam skorun ise 3.8 ± 1.2 olduğu görüldü. Genel UAS açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2'deki olguların UAS değerleri

			Grup 1		Grup 2		p
<i>Şiddet</i>							
Kaşıntı	1	n-%	9	9,0%	22	22,0%	0,027*
	2	n-%	57	57,0%	54	54,0%	
	3	n-%	34	34,0%	24	24,0%	
Kabarıklık	1	n-%	28	28,0%	35	35,0%	0,35*
	2	n-%	50	50,0%	50	50,0%	
	3	n-%	22	22,0%	15	15,0%	
Toplam	Ortalama±standart sapma		4,1 ± 1,2		3,8 ± 1,2		0,104**
	Median (Minimum-Maksimum)		4 (1 - 6)		4 (2 - 6)		
Toplam	1	n-%	1	1,0%	0	0,0%	
	2	n-%	6	6,0%	19	19,0%	
	3	n-%	24	24,0%	17	17,0%	
	4	n-%	35	35,0%	36	36,0%	
	5	n-%	15	15,0%	19	19,0%	
	6	n-%	19	19,0%	9	9,0%	

* Ki-kare test/ ** Mann-Whitney U test ile

Grup 1'de anjioödem eşlik eden 14 hastanın ortalama UAS'si $4,5 \pm 1,28$ olup bu hastaların 7'sini (%50) şiddetli olguların (UAS'si 5 veya 6 puan olanlar) oluşturduğu saptandı. Grup 1 için anjioödem eşlik edenlerde şiddetli olgu yüzdesi ve ortalama UAS'si Grup 1 genel ortalamasına göre oransal olarak daha yüksekti (Tablo 10). Benzer şekilde Grup 2'de anjioödem eşlik eden 27 hastanın ortalama UAS'si $4,33 \pm 1,1$, şiddetli olgu yüzdesi ise %44,4 (12 olgu) olup bu oranlar Grup 2 genel ortalama UAS ve şiddetli olgu yüzdesiyle kıyaslandığında oransal olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.

Atopi eşlik eden Grup 1 hastalarında ortalama UAS $4,6 \pm 1,32$ ve şiddetli olgu yüzdesi %44,4 (4 olgu) olup bu iki parametre açısından Grup 1 genel ortalamasına göre oransal olarak daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 10). Atopi eşlik eden Grup 2 hastalarında ise ortalama UAS $3,85 \pm 1,57$ olup Grup 2 genel ortalamasına göre oransal olarak belirgin farklılık gözlenmedi. Atopi eşlik eden Grup 2 hastalarında şiddetli olgu yüzdesi %42,8 (3 olgu) olup Grup 2 genel ortalamasına göre oransal olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 10).

Ek hastalık eşlik eden Grup 1 hastalarında ise ortalama UAS $3,93 \pm 1,06$, şiddetli olgu yüzdesi %31,25 (5 olgu) olup bu iki parametre açısından Grup 1 genel ortalamasına göre oransal olarak belirgin farklılık gözlenmedi (Tablo 10). Grup 2'de ek hastalık eşlik eden

olguların ortalama UAS'si $3,4 \pm 1,18$ ve şiddetli olgu yüzdesi %6,6 (1 olgu) olup Grup 2 genel ortalama UAS ve şiddetli olgu yüzdesine kıyasla oransal olarak daha düşük saptandı.

Tablo 10. Grup 1 ve Grup 2'deki anjioödem, atopi ve ek hastalık eşlik eden olguların UAS değerleri

		Anjioödem	Atopi	Ek hastalık	Tüm grup
Grup 1	n-%	14 - %14	9 - %9	16 - %16	100
	Ortalama±standart sapma	$4,5 \pm 1,28$	$4,6 \pm 1,32$	$3,93 \pm 1,06$	$4,1 \pm 1,2$
	Median(Minimum-Maksimum)	4,5 (3-6)	4 (3-6)	4 (2-6)	4 (1-6)
	Şiddetli olgu sayısı-%	7 - %50	4 - %44,4	5 - %31,25	34-%34
Grup 2	n-%	27 - %27	7 - %7	15 - %15	100
	Ortalama±standart sapma	$4,33 \pm 1,1$	$3,85 \pm 1,57$	$3,4 \pm 1,18$	$3,8 \pm 1,2$
	Median(Minimum-Maksimum)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)
	Şiddetli olgu sayısı-%	12 - %44,4	3 - %42,8	1 - %6,6	28- %28

4.2. DERMOGRAFİZM TEST SONUÇLARI

I. Farklı test yöntemleriyle 3 farklı grup için elde edilen ortalama mm yanıtları

a. Dermografometre kalemi ile

Grup 1'de *dermografometre kalemi 0* için ortalama mm yanıtı Grup 2 ve Grup 3'den anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Grup 2 ve Grup 3'de *dermografometre kalemi 0* için ortalama mm yanıtları farklılık göstermemiştir (Tablo 11).

Grup 1 de *dermografometre kalemi 2* için ortalama mm yanıtı Grup 2 ve Grup 3'ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Grup 2'de ise *dermografometre kalemi 2* için ortalama mm yanıtı Grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 11).

Grup 1 de *dermografometre 5* için ortalama mm yanıtı Grup 2 ve Grup 3'ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Grup 2'de ise *dermografometre kalemi 5* için ortalama mm yanıtı Grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 11).

Grup 1'de *dermografometre kalemi 10* için ortalama mm yanıtı Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Grup 2'de ise *dermografometre kalemi 10* için ortalama mm yanıtı Grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 11).

Tablo 11. Dermografometre kalemi için 3 grubun ortalama mm yanıtları

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Dermografometre					
Dermografometre 0 (mm)	Ortalama±standart sapma	2,8 ± 1,7	0,0 ± 0,1*	0,0 ± 0,2*	<0,001
	Median (Minimum-Maksimum)	3 0,0 - 10,0	0 0,0 - 1,0	0 0,0 - 1,0	
Dermografometre 2 (mm)	Ortalama±standart sapma	3,3 ± 1,7	0,2 ± 0,4*	0,0 ± 0,2*×	<0,001
	Median (Minimum-Maksimum)	3 0,0 - 10,0	0 0,0 - 1,0	0 0,0 - 2,0	
Dermografometre 5 (mm)	Ortalama±standart sapma	3,7 ± 1,5	0,8 ± 0,8*	0,3 ± 0,5*×	<0,001
	Median (Minimum-Maksimum)	4 1,0 - 10,0	1 0,0 - 3,0	0 0,0 - 2,0	
Dermografometre 10 (mm)	Ortalama±standart sapma	4,2 ± 1,4	1,7 ± 0,9*	1,0 ± 0,8*×	<0,001
	Median (Minimum-Maksimum)	4 1,0 - 10,0	2 0,0 - 4,0	1 0,0 - 3,0	

Kruskal-Wallis ile

*Grup 1 ile arasında anlamlı fark var

×Grup 2 ile arasında anlamlı fark var

b. FricTest® ile

Grup 1’de *FricTest*® 3.5 için ortalama mm yanıtı Grup 2 ve Grup 3’ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Grup 2 ve Grup 3 için *FricTest*® 3.5 ortalama mm yanıtları anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 12).

Grup 1’de *FricTest*® 4 için ortalama mm yanıtı Grup 2 ve Grup 3’ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Grup 2 ve Grup 3 için *FricTest*® 4 ortalama mm yanıtları anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 12).

Grup 1’de *FricTest*® 4.5 için ortalama mm yanıtı Grup 2 ve Grup 3’ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Grup 2’de *FricTest*® 4.5 için ortalama mm yanıtı Grup 3’e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 12).

Grup 1’de *FricTest*® 5 için ortalama mm yanıtı Grup 2 ve Grup 3’ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Grup 2’de *FricTest*® 5 için ortalama mm yanıtı Grup 3’e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12. FricTest® için 3 grubun ortalama mm yanıtları

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Fric Test					
FricTest 3.5 (mm)	Ortalama±standart sapma	2,6 ± 1,5	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,1*	<0,001
	Median (Minimum-Maksimum)	3 0,0 - 5,0	0 0,0 - 0,0	0 0,0 - 1,0	
FricTest 4 (mm)	Ortalama±standart sapma	3,4 ± 1,4	0,0 ± 0,2*	0,0 ± 0,3*	<0,001
	Median (Minimum-Maksimum)	3 0,0 - 6,0	0 0,0 - 2,0	0 0,0 - 3,0	
FricTest 4.5 (mm)	Ortalama±standart sapma	4,1 ± 1,2	0,7 ± 0,9*	0,1 ± 0,4*×	<0,001
	Median (Minimum-Maksimum)	4 1,0 - 7,0	0 0,0 - 5,0	0 0,0 - 3,0	
FricTest 5 (mm)	Ortalama±standart sapma	4,8 ± 1,2	1,7 ± 1,3*	0,6 ± 0,9*×	<0,001
	Median (Minimum-Maksimum)	5 2,0 - 8,0	2 0,0 - 5,0	0 0,0 - 4,0	

Kruskal-Wallis ile

*Grup 1 ile arasında anlamlı fark var

×Grup 2 ile arasında anlamlı fark var

c. Tükenmez kalem ile

Grup 1 için tükenmez kalem ortalama mm yanıtı Grup 2 ve Grup 3'ten anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Grup 2 ve Grup 3 için tükenmez kalem ortalama mm yanıtları arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Tükenmez kalem için 3 grubun ortalama mm yanıtları

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Tükenmez kalem (mm)	Ortalama±standart sapma	3,5 ± 1,5	0,4 ± 0,7*	0,3 ± 0,6*	<0,001
	Median (Minimum-Maksimum)	3 0,0 - 7,0	0 0,0 - 3,0	0 0,0 - 2,0	

Kruskal-Wallis ile

*Grup 1 ile arasında anlamlı fark var

II. Test yöntemlerinin provokasyon eşik değerleri (cut-off)**a. Dermografometre kalemi ile**

Dermografometre kalemi 0'ın, cut-off ≥ 1 mm olarak alındığında vaka (Grup 1) ve kontrol grubunu (Grup 3) ayırmada anamnezle çok iyi düzeyde uyumu ($\kappa = 0,900$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık % 94, pozitif kestirim değeri % 95,9, özgüllük % 96 ve negatif kestirim değeri % 94,1 olarak saptandı (Şekil 9).

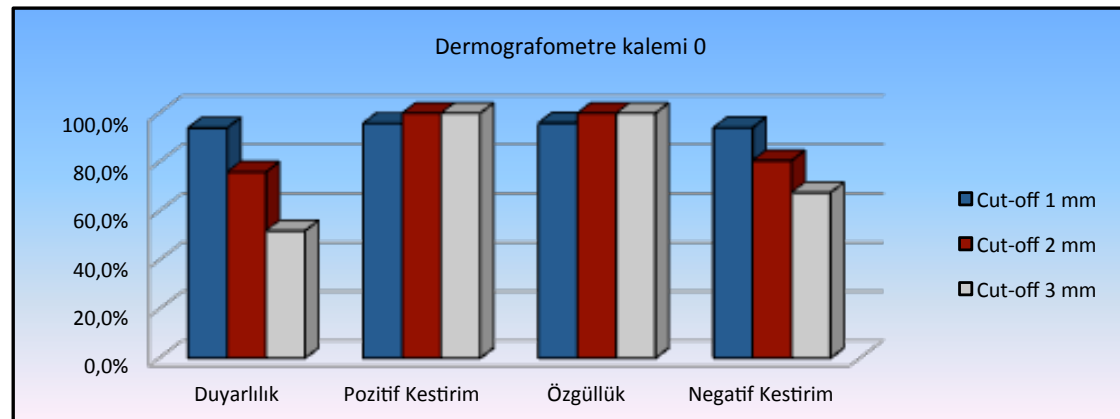
Dermografometre kalemi 0'ın, cut-off ≥ 2 mm olarak alındığında vaka (Grup 1) ve kontrol grubunu (Grup 3) ayırmada anamnezle iyi düzeyde uyumlu ($\kappa = 0,76$) olduğu görüldü (Tablo 14) ve duyarlılık % 76, pozitif kestirim değeri % 100, özgüllük % 100 ve negatif kestirim değeri % 80,6 olarak saptandı (Şekil 9).

Dermografometre kalemi 0'ın, cut-off ≥ 3 mm olarak alındığında vaka (Grup 1) ve kontrol grubunu (Grup 3) ayırmada anamnezle orta düzeyde uyumu ($\kappa = 0,52$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık % 52, pozitif kestirim değeri %100, özgüllük %100, negatif kestirim değeri ise %67,6 olarak saptandı (Şekil 9).

Tablo 14. Dermografometre kaleminin semptomatik dermatografizm (Grup 1) ve kontrol gruplarındaki (Grup 3) ölçüm değerleri

	Eşik değeri (mm)	Yanıt	Kontrol Grubu (Grup 3)	Semptomatik Dermatografizm (Grup 1)	Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	Kappa
Dermografometre 0	≥ 1	Negatif Pozitif	96 4	6 94	94,0%	95,9%	96,0%	94,1%	0,900
Dermografometre 0	≥ 2	Negatif Pozitif	100 0	24 76	76,0%	100,0%	100,0%	80,6%	0,760
Dermografometre 0	≥ 3	Negatif Pozitif	100 0	48 52	52,0%	100,0%	100,0%	67,6%	0,520
Dermografometre 2	≥ 1	Negatif Pozitif	98 2	1 99	99,0%	98,0%	98,0%	99,0%	0,970
Dermografometre 2	≥ 2	Negatif Pozitif	99 1	13 87	87,0%	98,9%	99,0%	88,4%	0,860
Dermografometre 2	≥ 3	Negatif Pozitif	100 0	41 59	59,0%	100,0%	100,0%	70,9%	0,590
Dermografometre 5	≥ 1	Negatif Pozitif	75 25	0 100	100,0%	80,0%	75,0%	100,0%	0,750
Dermografometre 5	≥ 2	Negatif Pozitif	96 4	4 96	96,0%	96,0%	96,0%	96,0%	0,920
Dermografometre 5	≥ 3	Negatif Pozitif	100 0	24 76	76,0%	100,0%	100,0%	80,6%	0,760
Dermografometre 10	≥ 1	Negatif Pozitif	33 67	0 100	100,0%	59,9%	33,0%	100,0%	0,330
Dermografometre 10	≥ 2	Negatif Pozitif	73 27	1 99	99,0%	78,6%	73,0%	98,6%	0,720
Dermografometre 10	≥ 3	Negatif Pozitif	97 3	8 92	92,0%	96,8%	97,0%	92,4%	0,890

Şekil 9. Dermografometre kalemi 0 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri



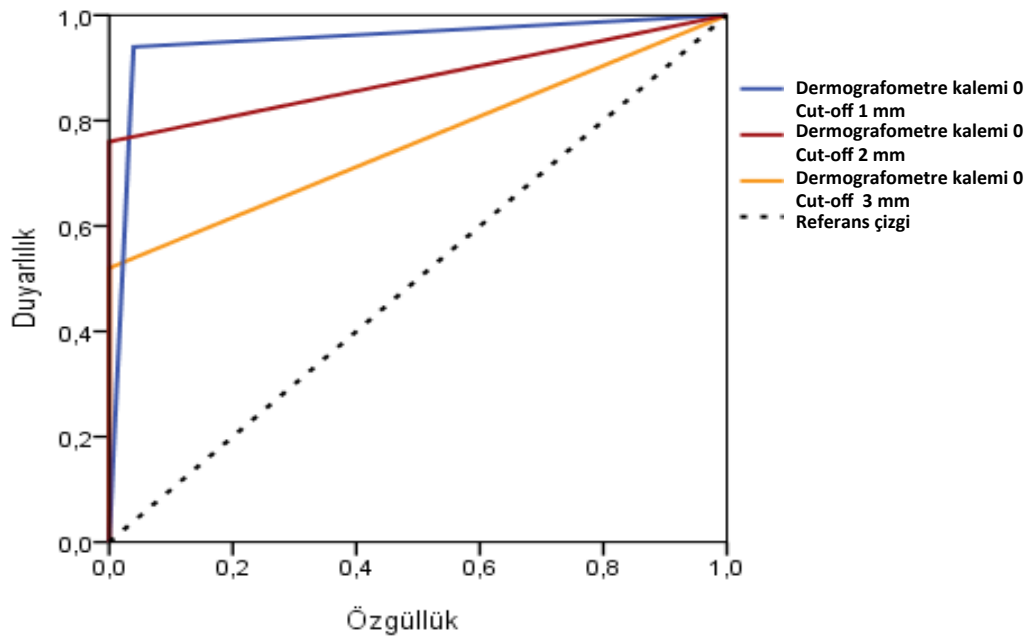
Vaka ve kontrol grubunun ayırımında *Dermografometre kalemi 0* için en geniş eğri altı alan 0,950 (0,915-0,985) ile (Tablo 15) cut-off ≥ 1 mm için saptandı (Şekil 10). Bu sonuçla *Dermografometre kalemi 0*'da en geçerli test sonucunun cut-off (eşik değeri) ≥ 1 mm olarak kabul edildiğinde saptandığı görüldü.

Tablo 15. Dermografometre kalemi 0 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanları

	Cut-off (mm)	* Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
Dermografometre kalemi 0	≥ 1	0,950	0,915	0,985
Dermografometre kalemi 0	≥ 2	0,880	0,828	0,932
Dermografometre kalemi 0	≥ 3	0,760	0,692	0,828

* ROC Eğrisi ile

Şekil 10. Dermografometre kalemi 0 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanları

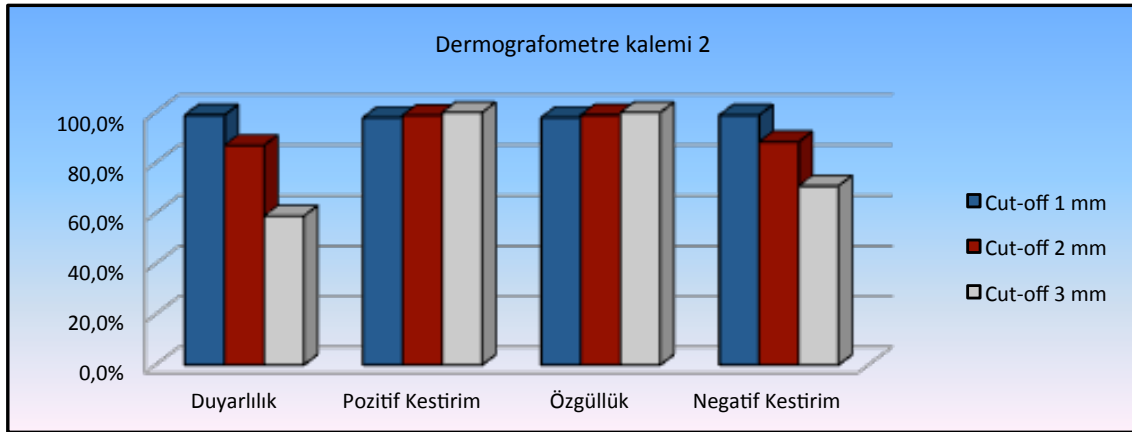


Dermografometre kalemi 2'de, cut-off ≥ 1 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle mükemmel uyumu ($\kappa = 0,97$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık % 99, pozitif kestirim değeri % 98, özgüllük % 98 ve negatif kestirim değeri % 99 olarak saptandı (Şekil 11).

Dermografometre kalemi 2’de, cut-off ≥ 2 mm olarak alındığında SD ve kontrol grubunu ayırmada çok iyi düzeyde uyumu ($\kappa = 0,86$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık %87, pozitif kestirim değeri %98,9, özgüllük %99 ve negatif kestirim değeri %88,4 bulundu (Şekil 11).

Dermografometre kalemi 2’de, eşik değeri ≥ 3 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada orta düzeyde uyumu ($\kappa = 0,59$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık % 59, pozitif kestirim değeri %100, özgüllük %100 ve negatif kestirim değeri %70,9 olarak saptandı (Şekil 11).

Şekil 11. Dermografometre kalemi 2 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri



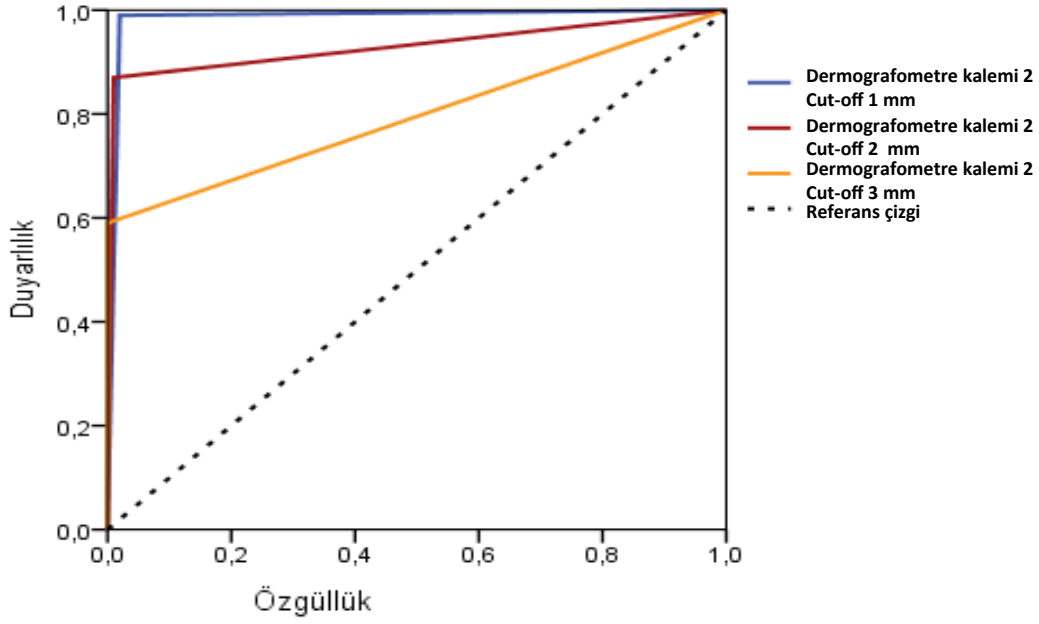
Dermografometre kalemi 2 için SD ve kontrol grubunu ayırmada en geniş eğri altı alanı 0,985 (0,966-1) (Tablo 16) ile cut-off ≥ 1 mm değeri için saptandı (Şekil 12). Bu sonuçla *Dermografometre kalemi 2’de* en geçerli test sonucunun cut-off (eşik değeri) ≥ 1 mm olarak kabul edildiğinde saptandığı görüldü.

Tablo 16. Dermografometre kalemi 2 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

	Cut-off (mm)	*Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
Dermografometre kalemi 2	≥ 1	0,985	0,966	1,000
Dermografometre kalemi 2	≥ 2	0,930	0,889	0,971
Dermografometre kalemi 2	≥ 3	0,795	0,730	0,860

*ROC Eğrisi ile

Şekil 12. Dermografometre 2 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

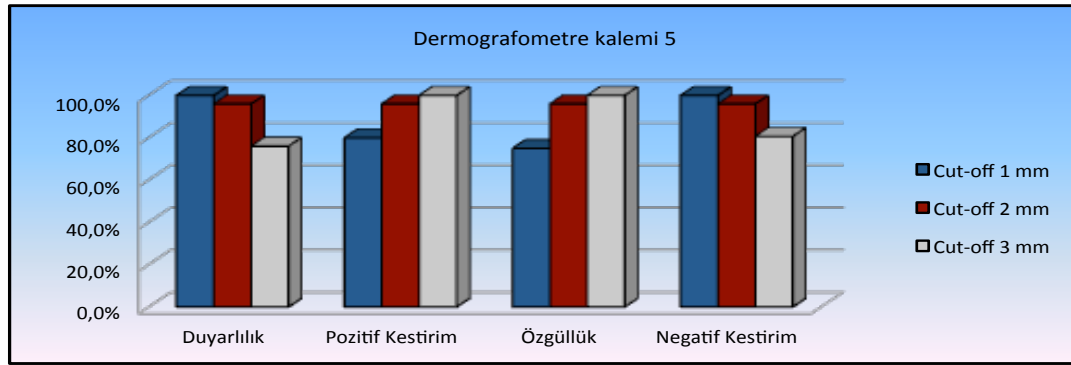


Dermografometre kalemi 5'te, cut-off ≥ 1 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle orta düzeyde uyumu ($\kappa = 0,75$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık % 100, pozitif kestirim değeri % 80, özgüllük % 75 ve negatif kestirim değeri % 100 olarak saptandı (Şekil 13).

Dermografometre kalemi 5'te, cut-off ≥ 2 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle çok iyi düzeyde uyumu ($\kappa = 0,92$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık % 96, pozitif kestirim değeri % 96, özgüllük % 96 ve negatif kestirim değeri % 96 saptandı (Şekil 13).

Dermografometre kalemi 5'te, cut-off ≥ 3 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle iyi düzeyde uyumu ($\kappa = 0,76$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık % 76, pozitif kestirim değeri % 100, özgüllük % 100 ve negatif kestirim değeri % 80,6 olarak saptandı (Şekil 13).

Şekil 13. Dermografometre kalemi 5 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri



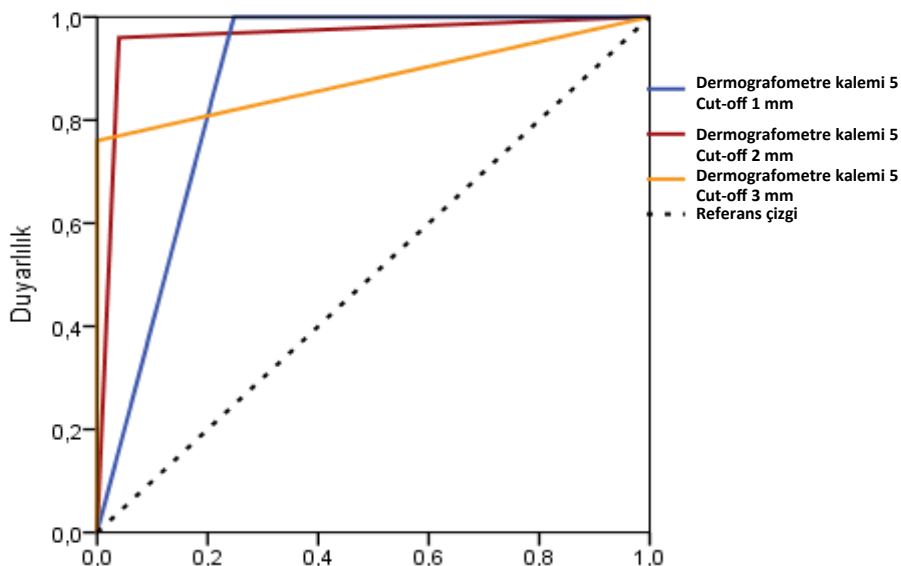
*Dermografometre kalemi 5 için SD ve kontrol grubunu ayırmada en geniş eğri altı alanı 0,960 (0,929-0,991) ile (Tablo 17) cut-off ≥ 2 mm değeri için saptandı (Şekil 14). Bu sonuçla *Dermografometre kalemi 5*'te en geçerli test sonucunun cut-off (eşik değeri) ≥ 2 mm olarak kabul edildiğinde saptandığı görüldü.*

Tablo 17. Dermografometre kalemi 5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

	Cut-off (mm)	*Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
Dermografometre kalemi 5	≥ 1	0,876	0,824	0,929
Dermografometre kalemi 5	≥ 2	0,960	0,929	0,991
Dermografometre kalemi 5	≥ 3	0,880	0,828	0,932

*ROC Eğrisi ile

Şekil 14. Dermagrophometer 5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

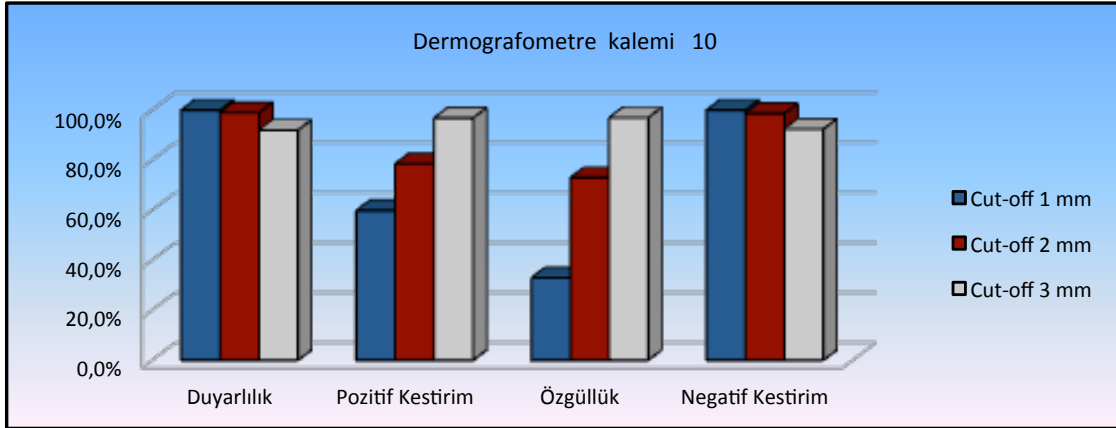


Dermografometre kalemi 10'da, eşik değer ≥ 1 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle düşük düzeyde uyumu ($\kappa = 0,330$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık % 100, pozitif kestirim değeri % 59,9, özgüllük % 33 ve negatif kestirim değeri % 100 olarak saptandı (Şekil 15).

Dermografometre kalemi 10'da, eşik değer ≥ 2 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle iyi düzeyde uyumu ($\kappa = 0,720$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık % 99, pozitif kestirim değeri % 78,6, özgüllük % 73 ve negatif kestirim değeri % 98,6 olarak saptandı (Şekil 15).

Dermografometre kalemi 10'da, eşik değer ≥ 3 mm olarak alındığında SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle çok iyi düzeyde uyumu ($\kappa = 0,890$) mevcut olup (Tablo 14), duyarlılık % 92, pozitif kestirim değeri % 96,8, özgüllük % 97 ve negatif kestirim değeri % 92,4 saptandı (Şekil 15).

Şekil 15. Dermografometre kalemi 10 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

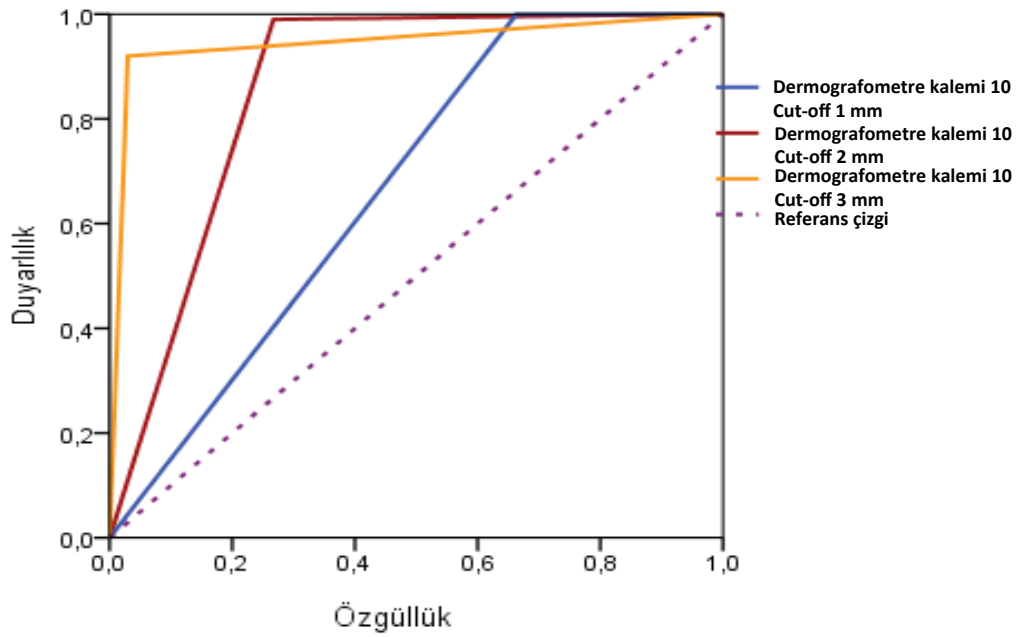


Dermografometre kalemi 10 için SD ve kontrol grubunun ayırımında en geniş eğri altı alanı 0,945 (0,909-0,982) ile (Tablo 18) cut-off ≥ 3 mm için saptandı (Şekil 16). Bu sonuçla *Dermografometre kalemi 10*'da en geçerli test sonucunun cut-off (eşik değeri) ≥ 3 mm olarak kabul edildiğinde saptandığı görüldü.

Tablo 18. Dermografometre kalemi 10 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

	Cut-off (mm)	*Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
Dermografometre kalemi 10	≥ 1	0,668	0,593	0,744
Dermografometre kalemi 10	≥ 2	0,861	0,806	0,917
Dermografometre kalemi 10	≥ 3	0,945	0,909	0,982

*ROC Eğrisi ile

Şekil 16. Dermografometre kalemi 10 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar**b. FricTest® ile**

FricTest® 3.5'ta, cut-off ≥ 1 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle çok iyi düzeyde uyum ($\kappa = 0,890$) mevcut olup (Tablo 19), duyarlılık %90, pozitif kestirim değeri %98,9, özgüllük %99 ve negatif kestirim değeri %90,8 olarak saptandı (Şekil 17).

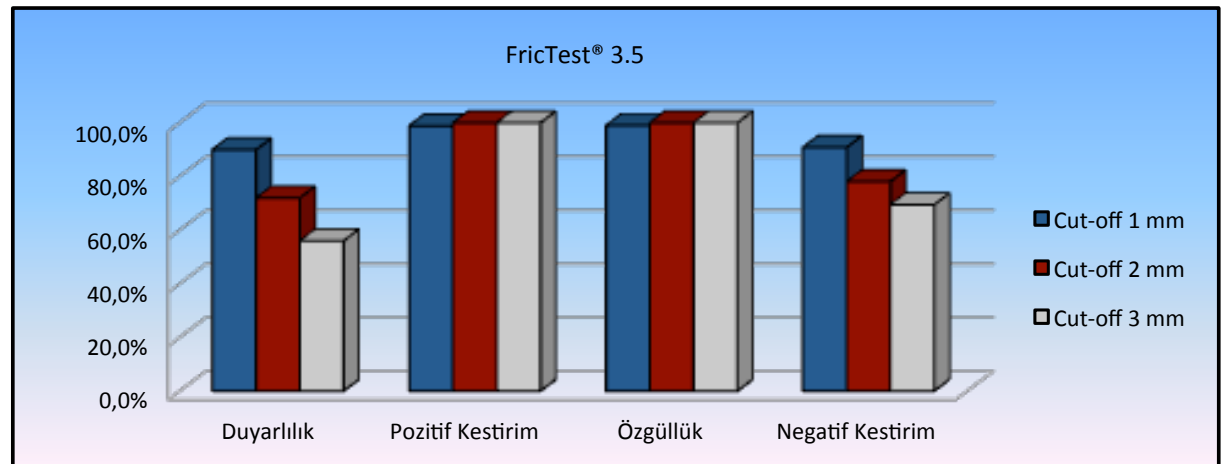
FricTest® 3.5'ta, cut-off ≥ 2 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle iyi düzeyde uyum ($\kappa = 0,720$) mevcut olup (Tablo 19), duyarlılık %72, pozitif kestirim değeri %100, özgüllük %100 ve negatif kestirim değeri %78,1 olarak saptandı (Şekil 17).

FricTest[®] 3.5'ta, cut-off ≥ 3 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle orta düzeyde uyum ($\kappa = 0,560$) mevcut olup (Tablo 19), duyarlılık % 56, pozitif kestirim değeri %100, özgüllük %100 ve negatif kestirim değeri %69,4 olarak saptandı. (Şekil 17).

Tablo 19. *FricTest*[®] ile semptomatik dermatografizm (Grup 1) ve kontrol gruplarındaki (Grup 3) ölçüm değerleri

	Eşik değeri (mm)	Yanıt	Kontrol Grubu (Grup 3)	Semptomatik Dermatografizm (Grup 1)	Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	Kappa
FricTest 3.5	≥ 1	Negatif Pozitif	99 1	10 90	90,0%	98,9%	99,0%	90,8%	0,890
FricTest 3.5	≥ 2	Negatif Pozitif	100 0	28 72	72,0%	100,0%	100,0%	78,1%	0,720
FricTest 3.5	≥ 3	Negatif Pozitif	100 0	44 56	56,0%	100,0%	100,0%	69,4%	0,560
FricTest 4	≥ 1	Negatif Pozitif	99 1	2 98	98,0%	99,0%	99,0%	98,0%	0,970
FricTest 4	≥ 2	Negatif Pozitif	99 1	8 92	92,0%	98,9%	99,0%	92,5%	0,910
FricTest 4	≥ 3	Negatif Pozitif	99 1	29 71	71,0%	98,6%	99,0%	77,3%	0,700
FricTest 4.5	≥ 1	Negatif Pozitif	94 6	0 100	100,0%	94,3%	94,0%	100,0%	0,940
FricTest 4.5	≥ 2	Negatif Pozitif	98 2	3 97	97,0%	98,0%	98,0%	97,0%	0,950
FricTest 4.5	≥ 3	Negatif Pozitif	99 1	9 91	91,0%	98,9%	99,0%	91,7%	0,900
FricTest 5	≥ 1	Negatif Pozitif	65 35	0 100	100,0%	74,1%	65,0%	100,0%	0,650
FricTest 5	≥ 2	Negatif Pozitif	83 17	0 100	100,0%	85,5%	83,0%	100,0%	0,830
FricTest 5	≥ 3	Negatif Pozitif	97 3	3 97	97,0%	97,0%	97,0%	97,0%	0,940

Şekil 17. *FricTest*[®] 3.5 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri



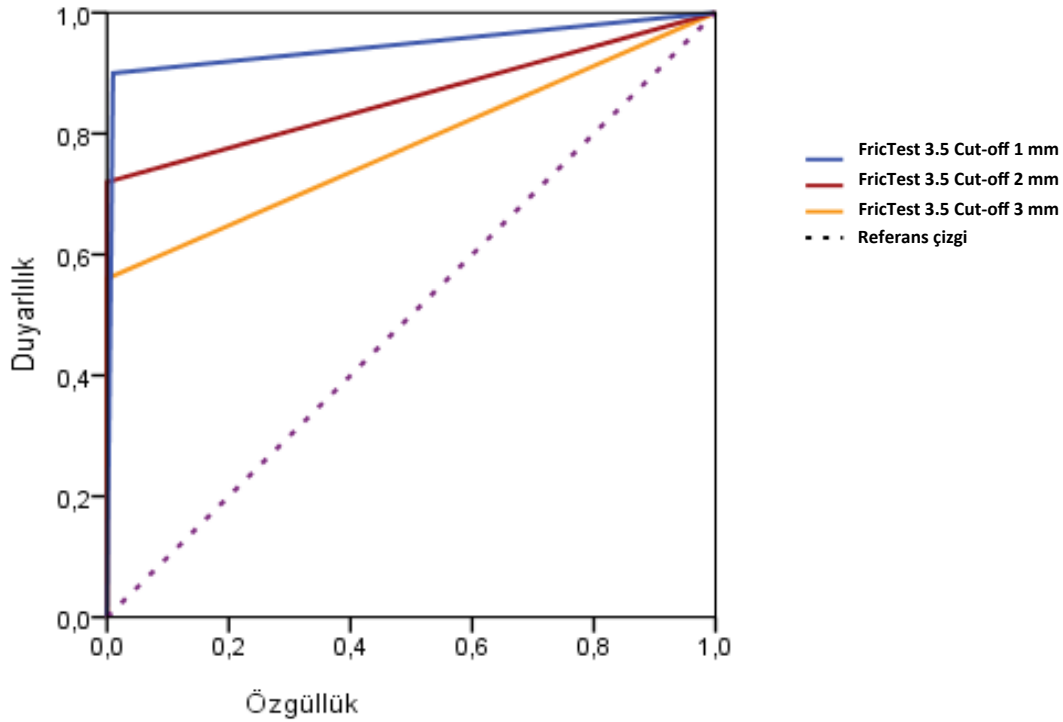
FricTest[®] 3.5 için SD ve kontrol grubunun ayırımında en geniş eğri altı alan 0,945 (0,909-0,982) ile (Tablo 20) cut-off ≥ 1 mm için saptandı (Şekil 18). Bu sonuçla *FricTest*[®] 3.5 için en geçerli test sonucu cut-off (eşik değeri) ≥ 1 mm olarak kabul edildiğinde saptandığı görüldü.

Tablo 20. *FricTest*[®] 3.5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

	Cut-off (mm)	*Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
<i>FricTest</i> [®] 3.5	≥ 1	0,945	0,909	0,982
<i>FricTest</i> [®] 3.5	≥ 2	0,860	0,804	0,916
<i>FricTest</i> [®] 3.5	≥ 3	0,780	0,714	0,846

*ROC Eğrisi ile

Şekil 18. *FricTest*[®] 3.5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar



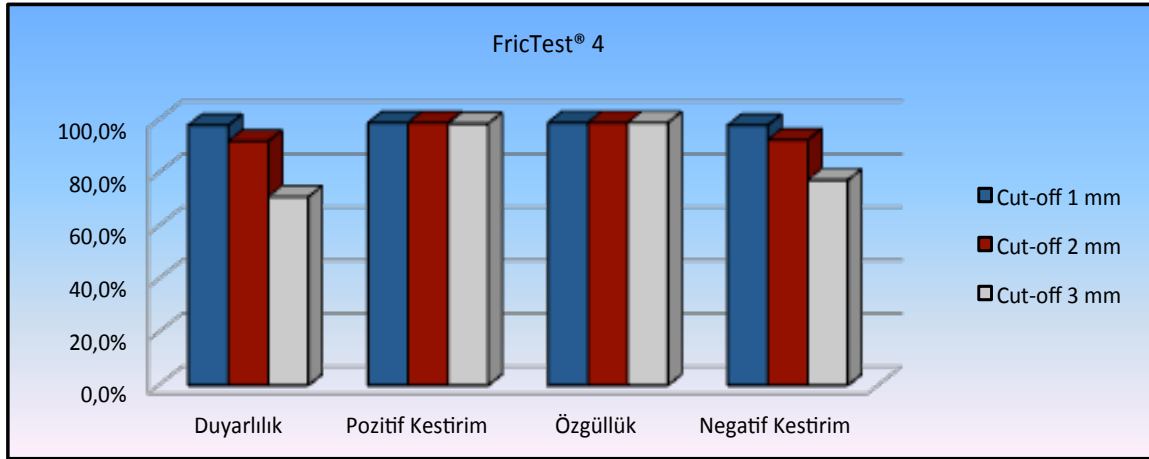
FricTest[®] 4'te, cut-off ≥ 1 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle mükemmel düzeyde uyum ($\kappa = 0,970$) mevcut olup (Tablo 19), duyarlılık %

98, pozitif kestirim değeri %99, özgüllük %99 ve negatif kestirim değeri %98 bulundu (Şekil 19).

FricTest[®] 4'te, cut-off ≥ 1 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle çok iyi düzeyde uyum ($\kappa = 0,910$) mevcut olup (Tablo 19), duyarlılık %92, pozitif kestirim değeri %98,9, özgüllük %99 ve negatif kestirim değeri %92,5 saptandı (Şekil 19).

FricTest[®] 4'te, cut-off ≥ 3 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle iyi düzeyde anlamlı uyum ($\kappa = 0,700$) mevcut olup (Tablo 19), duyarlılık % 71, pozitif kestirim değeri % 98,6, özgüllük % 99 ve negatif kestirim değeri % 77,3 bulundu (Şekil 19).

Şekil 19. *FricTest*[®] 4 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

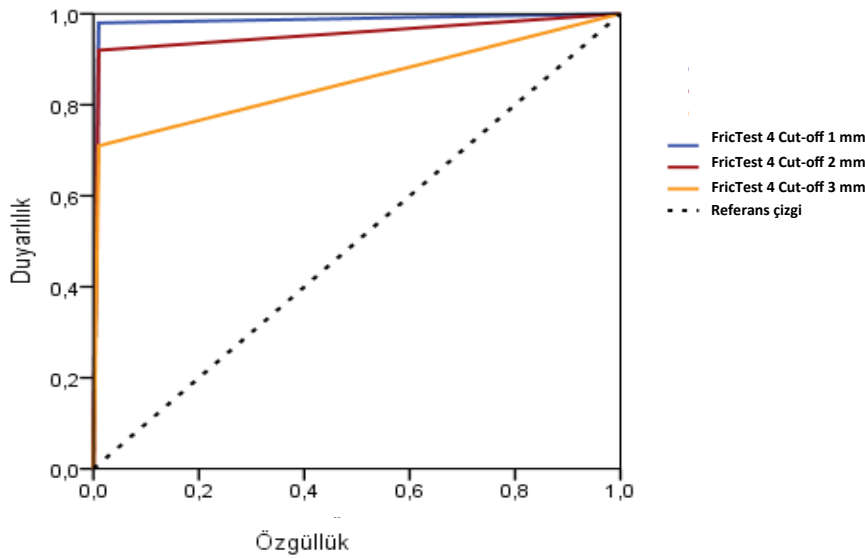


FricTest[®] 4 için SD ve kontrol grubunun ayırımında en geniş eğri altı alanı 0,998 (0,966-1) (Tablo 21) cut-off ≥ 1 mm için saptandı (Şekil 20). Bu sonuçla *FricTest*[®] 4 için en geçerli test sonucunun cut-off (eşik değeri) ≥ 1 mm olarak kabul edildiğinde saptandığı görüldü.

Tablo 21. FricTest® 4 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

	Cut-off (mm)	*Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
FricTest® 4	≥ 1	0,985	0,966	1,000
FricTest® 4	≥ 2	0,955	0,922	0,988
FricTest® 4	≥ 3	0,850	0,793	0,907

*ROC Eğrisi ile

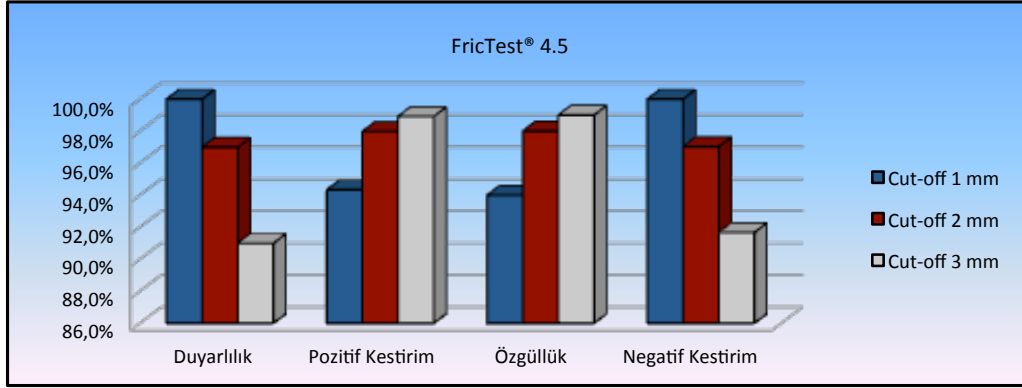
Şekil 20. FricTest® 4 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

FricTest® 4.5'ta, cut-off ≥ 1 mm olarak alındığında SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle mükemmel düzeyde uyum ($\kappa = 0,940$) mevcut olup (Tablo 19) duyarlılık % 100, pozitif kestirim değeri % 94,3 , özgüllük % 94 ve negatif kestirim değeri % 100 bulundu (Şekil 21).

FricTest® 4.5'ta, cut-off ≥ 2 mm olarak alındığında SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle mükemmel düzeyde uyum ($\kappa = 0,950$) mevcut olup (Tablo 19), duyarlılık %97, pozitif kestirim değeri %98, özgüllük %98 ve negatif kestirim değeri %97 bulundu (Şekil 21).

FricTest® 4.5'ta, cut-off ≥ 3 mm olarak alındığında SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle çok iyi düzeyde uyum ($\kappa = 0,900$) mevcut olup (Tablo 19) duyarlılık %91, pozitif kestirim değeri %98,9, özgüllük %99 ve negatif kestirim değeri %91,7 idi (Şekil 21).

Şekil 21. FricTest® 4.5 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri



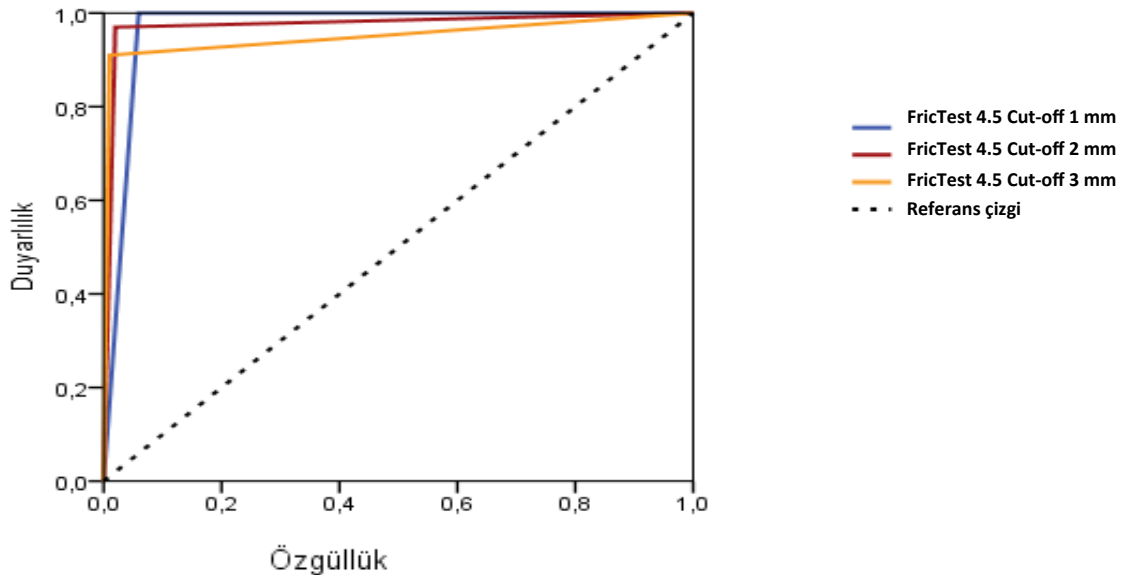
FricTest® 4.5 için SD ve kontrol grubunun ayırımında en geniş eğri altı alanı 0,975 (0,950-1) ile (Tablo 22) cut-off ≥ 2 mm için saptandı (Şekil 22). Bu sonuçla *FricTest® 4.5* için en geçerli test sonucunun cut-off (eşik değeri) ≥ 2 mm olarak kabul edildiğinde saptandığı görüldü.

Tablo 22. FricTest® 4.5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

	Cut-off (mm)	*Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
FricTest® 4.5	≥ 1	0,970	0,943	0,997
FricTest® 4.5	≥ 2	0,975	0,950	1,000
FricTest® 4.5	≥ 3	0,950	0,915	0,985

*ROC Eğrisi ile

Şekil 22. FricTest® 4.5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

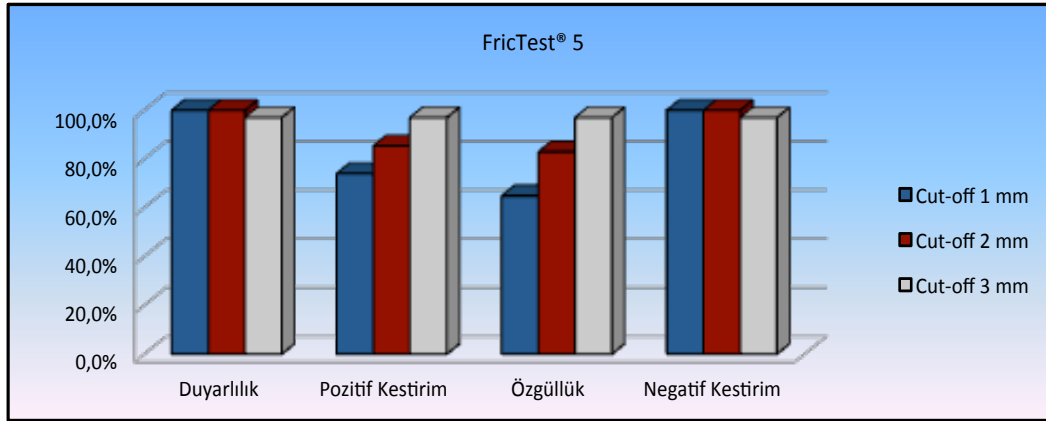


FricTest[®] 5'te, cut-off ≥ 1 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle iyi düzeyde uyum ($\kappa = 0,650$) mevcut olup (Tablo 19) duyarlılık %100, pozitif kestirim değeri %74,1, özgüllük % 65 ve negatif kestirim değeri %100 bulundu (Şekil 23).

FricTest[®] 5'te, cut-off ≥ 2 mm olarak alındığında SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle çok iyi düzeyde uyum ($\kappa = 0,830$) mevcut olup (Tablo 19), duyarlılık %100, pozitif kestirim değeri %85,5, özgüllük %83 ve negatif kestirim değeri % 100 idi (Şekil 23).

FricTest[®] 5'te, cut-off ≥ 3 mm olarak alındığında SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle mükemmel düzeyde uyum ($\kappa = 0,940$) mevcut olup (Tablo 19), duyarlılık % 97, pozitif kestirim değeri %97, özgüllük %97 ve negatif kestirim değeri %97 bulundu (Şekil 23).

Şekil 23. *FricTest*[®] 5 için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri

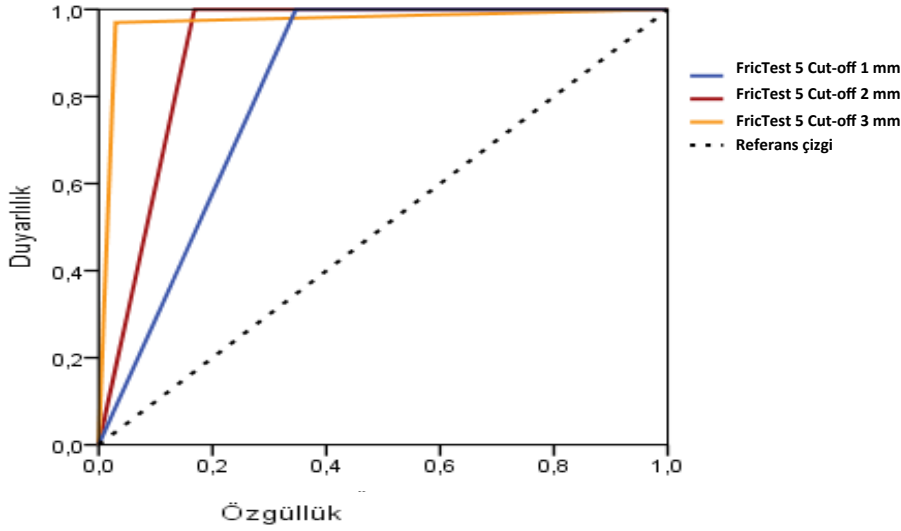


FricTest[®] 5 için SD ve kontrol grubunun ayırımında en geniş eğri altı alanı 0,970 (0,943-0,997) (Tablo 23) ile cut-off ≥ 3 mm için saptandı (Şekil 24). Bu sonuçla *FricTest*[®] 5 için en geçerli test sonucunun cut-off (eşik değeri) ≥ 3 mm olarak kabul edildiğinde belirlendiği görüldü.

Tablo 23. FricTest® 5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

	Cut-off (mm)	*Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
FricTest® 5	≥ 1	0,827	0,766	0,887
FricTest® 5	≥ 2	0,916	0,872	0,960
FricTest® 5	≥ 3	0,970	0,943	0,997

*ROC Eğrisi ile

Şekil 24. FricTest® 5 için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar**c. Tükenmez kalem ile**

Tükenmez kalem ile, cut-off ≥ 1 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle iyi düzeyde uyum ($\kappa = 0,692$) mevcut olup (Tablo 24), duyarlılık % 99, pozitif kestirim değeri %76,7, özgüllük %70 ve negatif kestirim değeri %98,6 bulundu (Şekil 25).

Tükenmez kalem ile, cut-off ≥ 2 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle çok iyi düzeyde uyum ($\kappa = 0,891$) mevcut olup (Tablo 24), duyarlılık %93, pozitif kestirim değeri %95,9, özgüllük %96 ve negatif kestirim değeri %93,2 saptandı (Şekil 25).

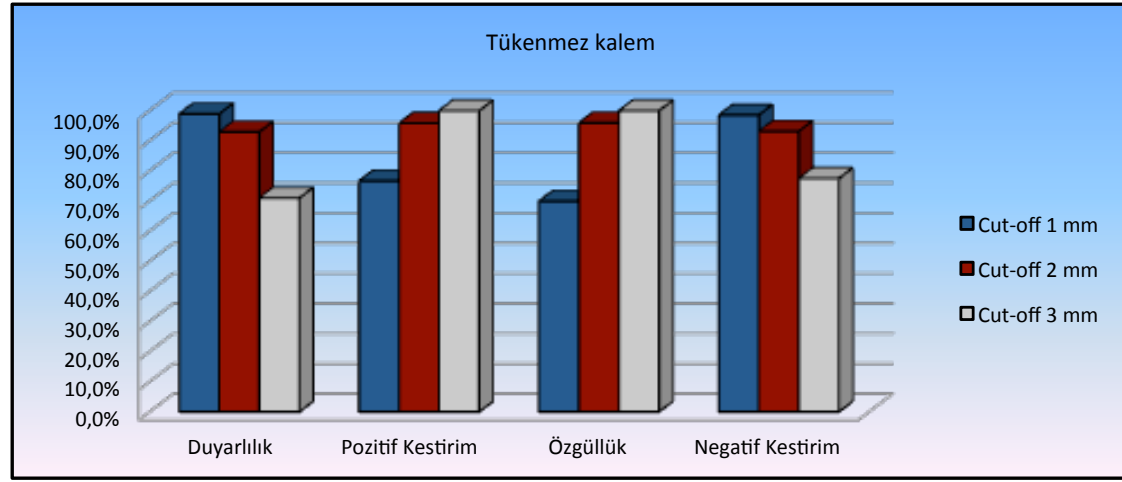
Tükenmez kalem ile cut-off ≥ 3 mm olarak alındığında, SD ve kontrol grubunu ayırmada anamnezle iyi düzeyde uyum ($\kappa = 0,711$) mevcut olup (Tablo 24), duyarlılık %

71, pozitif kestirim değeri %100, özgüllük %100 ve negatif kestirim değeri %77,5 bulundu (Şekil 25).

Tablo 24. Tükenmez kalem ile vaka ve kontrol gruplarındaki ölçüm değerleri

	Eşik değeri (mm)	Yanıt	Kontrol Grubu (Grup 3)	Semptomatik Dermografizm (Grup 1)	Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	Kappa
Tükenmez Kalem	≥1	Negatif Pozitif	70 30	1 99	99,0%	76,7%	70,0%	98,6%	0,690
Tükenmez Kalem	≥2	Negatif Pozitif	96 4	7 93	93,0%	95,9%	96,0%	93,2%	0,890
Tükenmez Kalem	≥3	Negatif Pozitif	100 0	29 71	71,0%	100,0%	100,0%	77,5%	0,710

Şekil 25. Tükenmez kalem için testin duyarlılık ve özgüllük değerleri



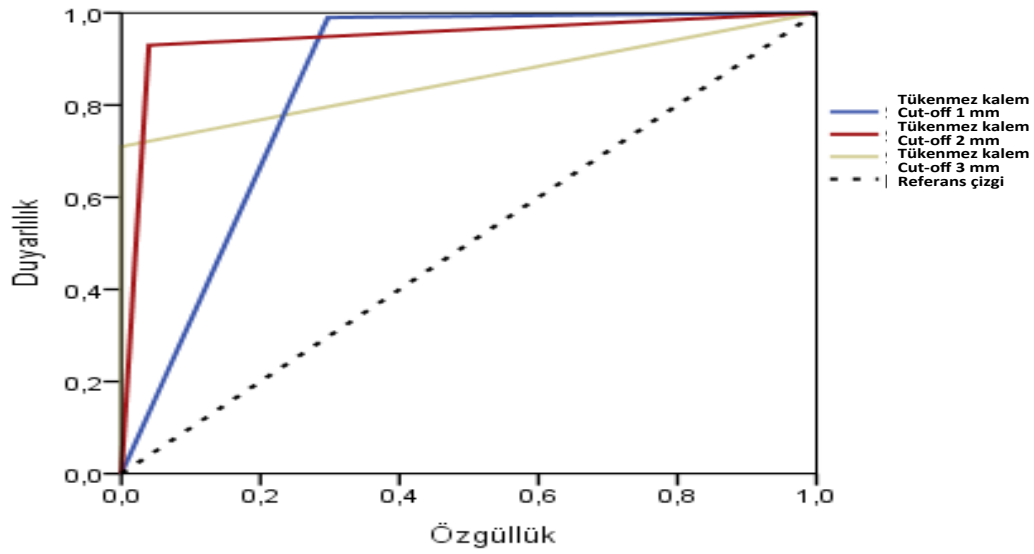
Tükenmez kalem ile SD ve kontrol grubunun ayırımında en geniş eğri altı alanı 0,945 (0,909-0,982) (Tablo 25) ile cut-off ≥ 2 mm için saptandı (Şekil 26). Bu sonuçla tükenmez kalem için en geçerli test sonucunun cut-off (eşik değeri) ≥ 2 mm olarak alındığında elde edildiği görüldü.

Tablo 25. Tükenmez kalem için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar

	Cut-off (mm)	*Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
Tükenmez Kalem	≥ 1	0,846	0,789	0,904
Tükenmez Kalem	≥ 2	0,945	0,909	0,982
Tükenmez Kalem	≥ 3	0,855	0,799	0,911

*ROC Eğrisi ile

Şekil 26. Tükenmez kalem için farklı cut-off değerlerindeki eğri altı alanlar



3

test yönteminin tüm skala değerlerinin 3 farklı cut-off değeri için ROC eğrisinde değerlendirilmesiyle elde edilen eğri altı alanlar Tablo 26'da özetlenmiştir. Buna göre ROC eğrisinde en yüksek eğri altı alanın (0,985) *Dermografometre kalemi'nin* 2. No'lu skalası ve *FricTest®*'in 4 mm'lik uç kısmı ile cut-off (eşik değeri) ≥ 1 mm olarak kabul edilerek değerlendirme yapıldığında ortaya çıktığı görüldü.

Tablo 26. Tüm test yöntemlerinin tüm skala değerleri için eğri altı alanlar

	Cut-off (mm)	*Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
Dermografometre 0	≥1	0,950	0,915	0,985
Dermografometre 2	≥1	0,985	0,966	1,000
Dermografometre 5	≥1	0,876	0,824	0,929
Dermografometre 10	≥1	0,668	0,593	0,744
Dermografometre 0	≥2	0,880	0,828	0,932
Dermografometre 2	≥2	0,930	0,889	0,971
Dermografometre 5	≥2	0,960	0,929	0,991
Dermografometre 10	≥2	0,861	0,806	0,917
Dermografometre 0	≥3	0,760	0,692	0,828
Dermografometre 2	≥3	0,795	0,730	0,860
Dermografometre 5	≥3	0,880	0,828	0,932
Dermografometre 10	≥3	0,945	0,909	0,982
FricTest® 3.5	≥1	0,945	0,909	0,982
FricTest® 4	≥1	0,985	0,966	1,000
FricTest® 4.5	≥1	0,970	0,943	0,997
FricTest® 5	≥1	0,827	0,766	0,887
FricTest® 3.5	≥2	0,860	0,804	0,916
FricTest® 4	≥2	0,955	0,922	0,988
FricTest® 4.5	≥2	0,975	0,950	1,000
FricTest® 5	≥2	0,916	0,872	0,960
FricTest® 3.5	≥3	0,780	0,714	0,846
FricTest® 4	≥3	0,850	0,793	0,907
FricTest® 4.5	≥3	0,950	0,915	0,985
FricTest® 5	≥3	0,970	0,943	0,997
Tükenmez Kalem	≥1	0,846	0,789	0,904
Tükenmez Kalem	≥2	0,945	0,909	0,982
Tükenmez Kalem	≥3	0,855	0,799	0,911

*ROC Eğrisi ile

III. Spontan ürtiker grubunda dermatografizm yanıtı

Vaka grubu semptomatik dermatografizm (Grup 1), kontrol grubu ise spontan ürtiker grubu (Grup 2) olarak kabul edildiğinde *Dermografometre kalemi 2'*de, cut-off ≥ 1 mm için, Grup 2'deki olguların 16'sında (%16) pozitif dermatografizm yanıtı saptandı. Testin duyarlılığı % 99, pozitif kestirim değeri % 86,1, özgüllüğü % 84 ve negatif kestirim değeri % 98,8 idi.

Kontrol grubu Grup 2 kabul edildiğinde *Dermografometre kalemi 2*'de cut-off ≥ 1 mm için, testin SD ve kontrol grubunu ayırmada çok iyi düzeyde uyumlu ($\kappa=0,83$) olduğu görüldü (Tablo 27). Kontrol grubu sağlıklı kişiler (Grup 3) kabul edildiğinde ise testin duyarlılığı % 99, pozitif kestirim değeri % 98, özgüllüğü % 98, negatif kestirim değeri % 99 ve κ değeri 0,97 idi (Tablo 27).

Tablo 27. Dermografometre kalemi 2 için semptomatik dermatografizm (Grup 1) ve kontrol (Grup 2 ve Grup 3) gruplarındaki yanıtlar

	Cut-off (mm)	Yanıt	Semptomatik dermatografizm (Grup 1)	Kontrol Grup	Duyarlılık	Pozitif Kestirim	Özgüllük	Negatif Kestirim	*Kappa
Kontrol grubu Grup 2	≥ 1	Negatif	1	84	99,0%	86,1%	98,0%	98,8%	0,830
Dermografometre kalemi 2		Pozitif	99	16					
Kontrol grubu Grup 3	≥ 1	Negatif	1	98	99,0%	98,0%	98,0%	99,0%	0,970
Dermografometre kalemi 2		Pozitif	99	2					

*Kappa Uyum Testi

Kontrol grubu Grup 2 kabul edildiğinde, *Dermografometre kalemi 2*'de, cut-off ≥ 1 mm için, testin SD ve kontrol grubunun ayırımında eğri altı alanı 0,915 (0,870-0,960) olarak belirlendi (Tablo 28). Kontrol grubu olarak ürtiker açısından sağlıklı kişiler (Grup 3) kabul edildiğinde ise *Dermografometre kalemi 2*'de cut-off ≥ 1 mm için testin SD ve kontrol grubunun ayırımında eğri altı alanı 0,985 (0,966-1,000) olarak saptanmış olup kontrol grubunun Grup 2 veya Grup 3 olmasının ROC analizindeki eğri altı alanı açısından çok belirgin farklılık göstermediği görüldü. Dermatografizm yanıtı açısından Grup 1 diğer iki gruptan (Grup 2 ve 3) çok belirgin farklılık göstermekteyken, bu açıdan Grup 2 ve Grup 3 arasında çok belirgin farklılık saptanmadı.

Tablo 28. Dermografometre kalemi 2'de Grup 2 ve Grup 3 için eğri altı alanlar

	Cut-off (mm)	*Eğri Altı Alan	% 95 Güven aralığı	
			Alt	Üst
Kontrol grubu Grup 2	≥ 1	0,915	0,870	0,960
Dermografometre kalemi 2				
Kontrol grubu Grup 3	≥ 1	0,985	0,966	1,000
Dermografometre kalemi 2				

*ROC Eğrisi ile

IV. Ek hastalık, atopi, anjioödem ve hastalık şiddetinin test sonuçlarına etkisi

Grup 1’de anjioödem eşlik edenlerde *Dermografometre kalemi 2* için ortalama mm yanıtı anjioödem eşlik etmeyenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Ek hastalık olan ve olmayanlarda *Dermografometre kalemi 2* için ortalama mm yanıtları anlamlı farklılık göstermedi. *Dermografometre kalemi 2* için atopi eşlik edenlerde ortalama mm yanıtı atopi eşlik etmeyenlere göre oransal olarak daha yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Semptomatik dermatografizm grubunda (Grup 1) ek hastalık, atopi ve anjioödem test sonuçlarına etkisi

	Olgu sayısı		Dermografometre 2 test yanıtı (mm)			*p
			Ortalama±standart sapma	Medyan	Minimum-Maksimum	
Ek Hastalık	16	Var	2,7 ± 1,4	2,0	1 - 6	0,121
	84	Yok	3,4 ± 1,7	3,5	0 - 10	
Atopi	9	Var	3,9 ± 1,2	4,0	2 - 6	0,17
	91	Yok	3,2 ± 1,7	3,0	0 - 10	
Anjioödem	14	Var	2,3 ± 1,4	2,0	0 - 5	0,017
	86	Yok	3,4 ± 1,6	3,0	1 - 10	

* Mann-Whitney U test ile

Grup 1’de kliniği hafif, orta ve şiddetli olan olgular arasında *Dermografometre kalemi 2* için ortalama mm yanıtı açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 30).

Tablo 30. Semptomatik dermatografizm grubunda (Grup 1) hastalık klinik şiddetinin test sonuçlarına etkisi

		Olgu sayısı	Dermografometre kalemi 2 test yanıtı (mm)			*p
			Ortalama±standart sapma	Medyan	Minimum-Maksimum	
Şiddet (UAS)	Hafif	7	4,1 ± 1,2	5,0	2 - 5	0,065
	Orta	59	3,0 ± 1,8	3,0	0 - 10	
	Şiddetli	34	3,5 ± 1,5	3,5	1 - 6	

* Kruskal-Wallis testi ile

UAS : Ürtiker aktive skoru

3 test yöntemiyle elde edilen verilere bakıldığında;

♦ Cut-off (eşik değeri) ≥ 1 mm olarak alındığında, dermatografometre kaleminde en geçerli test sonucunun, duyarlılığı %99 ve özgüllüğü %98 olan 2 No. lu skala (40 g/mm²),

FricTest® kullanıldığında ise duyarlılığı %98 ve özgüllüğü %99 olan 4 mm'lik uç (45 g/mm²) ile elde edildiği belirlendi.

- ♦ Cut-off (eşik değeri) ≥ 2 mm olarak alındığında, dermografometre kaleminde en geçerli sonucun, duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %96 olan 5 No. lu skala (60 g/mm²), FricTest® kullanıldığında ise duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %98 olan 4,5 mm'lik uç (66 g/mm²) ile elde edildiği belirlendi.

- ♦ Cut-off (eşik değeri) ≥ 3 mm olarak alındığında, dermografometre kaleminde en geçerli sonucun, duyarlılığı %92 ve özgüllüğü %97 olan 10 No. lu skala (96 g/mm²), FricTest® kullanıldığında ise duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %97 olan 5 mm'lik uç (93 g/mm²) ile elde edildiği belirlendi.

- ♦ Tükenmez kalem kapalı ucu için en geçerli değerlendirmenin %93 duyarlılık ve %96 özgüllük yanıtı ile, cut-off (eşik değeri) ≥ 2 mm olarak kabul edildiğinde saptandığı görüldü.

- ♦ SD'nin eşlik etmediği izole kronik spontan ürtikerli hastaların basit dermografizm oluşturmaya yatkınlık açısından gerek ortalama mm yanıtları gerekse de testlerin duyarlılık ve özgüllükleri göz önüne alındığında sağlıklı popülasyonla benzerlik gösterdiği saptandı.

5. TARTIŞMA

SD deriye hafif şiddette uygulanan kuvvet ile oluşan kaşıntı ve kabarıklık yanıtı olup daha şiddetli kuvvet ile ortaya çıkan ve genellikle kaşıntının eşlik etmediği kısa süreli kabarıklık ile karakterize olan basit dermatografizmden ayrı bir klinik tablodur. SD tanısı için anamnez ve ucu künt bir obje ile deriye dik lineer bir çizgi oluşturacak şekilde hafif şiddette basınç uygulanması şeklindeki provokasyon testi kullanılmaktadır (3).

Tükenmez kalemin kapalı ucu ve tahta dil basacağıının künt ucu en eski ve en sık kullanılan SD test yöntemleri olarak bilinmektedir (8). Bununla birlikte bu yöntemlerle uygulanan basınç kuvveti ölçülebilir nitelikte olmayıp uygulayıcıdan uygulacıya değişebilmektedir. İlk defa 1962 yılında Bettley tarafından tasarlanan dermatografometre kalemi ve 2012 yılında Berlin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (Charité) Dermatoloji bölümünce tasarlanan FricTest® uygulayıcıya göre farklılık göstermediği düşünülen, uygulanan basınç kuvvetinin ölçülebildiği yöntemlerdir (6, 77). Her iki yöntemin farklı basınç uygulayabilen birden fazla kalibrasyon değerinin olması, SD hastalarında birden fazla eşik değer için değerlendirme yapılabilmesine ve bu eşik değerler için ayrı ayrı uygulanması gereken basıncın tespitine olanak sağlayıp böylelikle hastanın tanısının konulması, hastalık şiddetinin tayini, tedavi yanıtının takibi ve hastaların basit dermatografizmden ayırt edilmesine olanak sağlamaktadır (3, 6).

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Genel Polikliniğine SD yakınması ile başvuran ardışık 100 kişi (Grup 1), SD eşlik etmeyen kronik spontan ürtikerli ardışık 100 kişi (Grup 2) ve ürtiker dışı herhangi bir dermatolojik yakınma ile polikliniğimize başvuran ardışık 100 kişi (Grup 3) dermatografometre kalemi, FricTest® ve tükenmez kalem kapalı ucu kullanılarak prospektif olarak değerlendirildi.

Üç gruptaki hastalar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde SD'li grupta hastaların %61'i (%61) kadın, %39'u (%39) erkek idi. Kadın:erkek oranı 1,6:1 olarak saptandı. Schoepke ve ark.'nın SD'nin klinik özelliklerini değerlendirdikleri bir çalışmada 91 hastanın 65'i (%71) kadın, 26'sı (%29) erkek olup kadın:erkek oranı 2,5:1 olarak bulunmuştur (1). Taşkapan ve ark.'larının 40 SD hastasını değerlendirdikleri çalışmada ise olguların 28'i (%70) kadın, 12'si (%30) erkek olup kadın/erkek oranı 2,3:1 olarak saptanmıştır (103).

Çalışmamızda da SD'li grupta kadın:erkek oranı 1,6:1 olup literatüre benzer şekilde kadınlarda daha sık görülmekteydi.

Kronik spontan ürtikerin erişkin yaş grubunda ve kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (31). Çalışmamızda benzer olarak kronik spontan ürtikerli hastaların %78'i (%78) kadın, %22'si (%22) erkek olup kadın:erkek oranı 3,5:1 olarak saptandı. Kulthanan ve ark.'nın Tayland'da kronik ürtiker hastalarını değerlendirdiği bir çalışmada 337 kronik spontan ürtiker hastasının 271'i (%80) kadın, 66'sı (%20) erkek olup çalışmamıza benzer şekilde hastalığın kadınlarda 4 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır (41). Benzer şekilde Ozkan ve ark.'nın ülkemizde 84 kronik spontan ürtiker hastasında yaptıkları bir çalışmada olguların 70'i (%84) kadın, 14'ü ise (%16) erkek olarak bulunmuştur (104). Çalışmamızda kontrol grubundan (Grup 3) farklı ve literatürle benzer olarak SD ve kronik spontan ürtiker gruplarında hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiş olup kadın cinsiyet hakimiyetinin kronik spontan ürtiker grubunda SD'ye göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

SD'nin genel olarak genç erişkin yaş grubunda görüldüğü bilinmektedir (40). Çalışmamızda da benzer şekilde SD'li hasta grubunun yaşları 8 ile 62 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $33\pm12,3$ olarak saptandı. Hastaların %89'unu erişkinler, %11'ini ise 8 ile 17 yaş arasındaki çocuklardan oluşturmaktaydı. Schoepke ve ark.'nın 91 SD hastasının klinik özellikleriyle ilgili yaptıkları çalışmada hastaların yaşları 15 ile 79 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 41,6 saptanmıştı (1). Taşkapan ve ark.'nın 40 SD hastasını değerlendirdikleri çalışmada ise olguların yaş aralıkları 7 ile 65 arasında, yaş ortalaması $30,3\pm10,7$ ve hastaların %95'i erişkin yaş grubundan olup bizim çalışmamızdaki yaş dağılımı ve ortalaması ile benzerdi. Aynı çalışmadaki çocuk hasta oranının (%2,5) çalışmamızdaki çocuk hasta oranından daha düşük olduğu fark edildi (103).

Çalışmamızdaki kronik spontan ürtikerli hastaların (Grup 2) yaşları 15 ile 84 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $34,4\pm12,8$ olarak saptandı. SD ve kronik spontan ürtiker grupları yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu hastaların %95'ini erişkin yaş grubunun oluşturduğu görüldü. SD'li grupta hastaların %11'ini, spontan ürtiker grubunda ise %2'sini çocuklar oluşturmakta olup SD'li grupta çocuk hasta oranının spontan ürtiker grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Kulthanan ve ark.'nın 450 kronik ürtiker hastasında yaptıkları çalışmada 337 kronik spontan ürtiker hastasının yaş ortalaması 34, yaş aralıkları 15 ile 80 arasında olup çalışmamızdaki sonuçlar bu verilerle benzerlik

göstermekteydi (41). Ülkemizde Özkaya ve ark.'nın 800 kronik ürtiker hastasından oluşan serisinde de yaş ortalaması $38.5 \pm 13,9$ olup çalışmamızdaki sonuçlarla benzerlik göstermekteydi (49).

Çalışmamızda SD'li hastaların başvuru anındaki ortalama hastalık süreleri 2 ile 240 ay arasında değişmekte olup ortalama süre 35 ± 46 ay olarak saptandı. Schoepke ve ark.'nın 91 SD hastasının klinik özellikleriyle ilgili yaptıkları çalışmada hastalık süresi $18 \pm 3,5$ ay, Taşkapan ve ark.'nın 40 SD hastasını değerlendirdikleri çalışmada ise bu süre 20,8 ay olup çalışmamızda bu sürenin daha uzun olduğu görüldü (1, 103). Kronik spontan ürtiker grubunda ise hastalık süreleri 2 ile 240 ay arasında ve ortalama süre 32 ± 42 ay olarak saptanmış olup literatürdeki benzer çalışmalarda bu sürenin 21 ile 72 ay arasında değişebileceği bildirilmiştir (2, 49, 104, 105, 106). Kronik spontan ürtikerli hastaların %50'sinde hastalığın 1 sene içinde iyileştiği ve SD'ye göre hastalık süresinin daha kısa olduğu bilinmektedir (15). Bununla birlikte çalışmamızda SD ve kronik spontan ürtikerli hastaların hastalık ortalama süreleri arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Genel olarak SD hastalarına anjioödem eşlik etmediği bilinirken, çalışmamızda SD hastalarının 14'ünde (%14) tabloya anjioödem eşlik ettiği saptandı (2, 5). Bununla birlikte Schoepke ve ark.'larının izole SD'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada hastaların %21'ine ve Özkaya ve ark.'larının ise kronik ürtiker ile ilgili yaptıkları bir çalışmada izole SD olan olguların %7'sine anjioödem eşlik ettiği bildirilmiştir (2, 47). Bu bulgular izole dermografizm hastalarına anjioödem eşlik edebileceği düşüncesini kuvvetle desteklemektedir. Kronik spontan ürtiker grubundaki hastaların 27'sinde (%27) anjioödem eşlik ettiği saptanmış olup literatürdeki kronik ürtiker ve kronik spontan ürtikerle ilgili benzer çalışmalarda bu oranın %11,1 ile %63,1 arasında olmak üzere belirgin farklılık gösterebileceği bildirilmiştir (41, 49, 106, 107). Çalışmamızda kronik spontan ürtiker grubunda anjioödem eşlik etme oranı SD'li olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek olup ($p=0,023$), önceki çalışmalardaki sonuçlarla uyumluydu.

Deri kuruluğu dermografizm başta olmak üzere ürtiker hastalarında semptomları arttırabilmektedir (8). Gerek bu açıdan, gerekse de patogeneizde ürtikerde olduğu gibi Tip I reaksiyonların rol oynayabilmesi nedeniyle ürtikerli hastalarda atopik hastalık eşlik etme oranı her zaman araştırılan konular arasındadır. Dermografizm de dahil olmak üzere kronik ürtiker hastalarında atopik hastalıklara eğilimin artmadığı bilinmektedir (15). Bununla uyumlu olarak, çalışmamızda da SD'li hastaların 9'unda (%9), kronik spontan ürtikerli hastaların

hastaların 7'sinde (%7) ve kontrol grubundakilerin ise 5'inde (%5) atopi hikayesi mevcuttu ve bu üç grup arasında atopik hastalık açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Taşkapan ve ark.'nın ülkemizde 40 SD hastası ile ilgili yaptıkları çalışmada SD'ye atopi eşlik etme oranı %12,5 saptanmış olup bizim çalışmamızdaki oranla benzerdi (103). Bununla birlikte Schoepke ve ark.'nın 91 SD hastasında yaptıkları çalışmada hastaların %48'inde atopi hikayesi olduğu bildirilmiş olup bu oran çalışmamızdaki orandan çok daha yüksekti (1). Silpa-archa ve ark.'nın, hastaların %40'ını izole SD olgularının oluşturduğu 86 fiziksel ürtiker hastasında yaptıkları çalışmada atopik hastalık eşlik etme oranının %23,3 olduğu bildirilmiştir (9). Daha önce yapılan çalışmalarda kronik spontan ürtikerli hastalarda atopik hastalık eşlik etme oranları ise %15 ile %58,4 arasında değişmekte olup çalışmamızdaki %7'lik oran diğer çalışmalara göre düşük olarak değerlendirildi (106-109). Bununla birlikte çalışmamızda atopi eşlik etmesi kriterinin sadece önceden tanı konulmuş atopik hastalık varlığında pozitif kabul edilmesi ve böyle bir hikayesi olmayan hastalarda bu açıdan ayrıntılı inceleme yapılmamış olmasının bu farklılığa yol açmış olabileceği düşünüldü.

Genel olarak SD'nin sistemik hastalıklarla ilişkisinin olmadığı kabul edilmektedir (2). Bununla birlikte çeşitli ilaçlar, hepatit, üst solunum yolu ve diş enfeksiyonları, skabiyes, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi ve dermatomiyozit ile SD arasında ilişki olabileceğini bildiren yayınlar olmakla birlikte bu durum kontrollü çalışmalar ile ispatlanmamıştır (2, 5, 50, 51, 55). Özkaya ve ark.'nın kronik ürtiker ile ilgili yaptıkları bir çalışmada *Helicobacter pylori* pozitifliği saptanan izole SD'li hastalardan 2'sinde başarılı eradikasyon tedavisiyle hastalığın tamamen iyileştiği gösterilmiştir (49). Özkaya ve ark.'nın kronik ürtiker ile enfeksiyon ilişkisini araştırdıkları başka bir çalışmada fiziksel ürtikerli 101 hastanın %46,5'inde en az bir enfeksiyon odağı saptanmış olup bunların sadece %1'inde ürtiker ile enfeksiyon arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (110). Taşkapan ve ark.'nın 40 SD hastasında yaptıkları bir çalışmada olguların 2'sinde hipertiroidi hastalığının olduğu ve bu hastalık ile SD ortaya çıkış süresi arasında sırasıyla 30 ve 60 gün olduğu tespit edilmiş ve süre açısından hipertiroidi ve SD arasında anlamlı ilişki olabileceği düşünülmüştür (103). Bizim çalışmamızdaki SD'li olguların 16'sında (%16) eşlik eden ek hastalık mevcuttu. Bunlar arasında en sık eşlik eden hastalık 10 hastayla (%10) hipotiroidi idi. Kontrol grubundaki hastaların ise 2'sinde (%2) tiroid hastalığı mevcuttu. Ülkemizdeki tiroid hastalığı prevalansının %5 olduğu düşünüldüğünde SD'li hasta grubumuzdaki tiroid hastalık sıklığının gerek kontrol grubu gerekse ülkemizdeki tiroid hastalığı sıklığına göre daha yüksek oranda olduğu saptandı (111). Ek hastalık başlangıcı ile SD başlaması arasındaki latent süreye

bakıldığında hipotiroidi hastalarından birinde hastalık ve SD arasındaki latent sürenin 1 aydan kısa olduğu, diğer tüm hastalarda ise ek hastalık ve SD arasındaki latent sürenin 6 aydan daha uzun olduğu görüldü (Tablo 7). Bu sonuçlar hastalarımızdaki ek hastalıklar ve SD ortaya çıkışı arasında genel olarak ilişki olmadığını düşündürdü. Çalışmamızdaki sonuçla benzer şekilde, SD ile ilgili yapılan başka bir çalışmada en sık eşlik eden hastalıkların %28 ve %7'lik oranlarla sırasıyla tiroid hastalıkları ve romatizmal hastalıkların olduğu saptanmış olup, mevcut yayında bu hastalıklar ile SD ortaya çıkışı arasında zamansal uyum olup olmadığı ile ilgili bilgi mevcut değildi (1).

SD'den farklı olarak kronik spontan ürtikerin sistemik hastalıklarla yakın ilişkisi olabileceği bilinmekte olup otoimmün tiroid hastalığı, vitiligo, diabetes mellitus, romatoid artrit ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (43, 112). Çalışmamızda kronik spontan ürtikerli olguların 15'inde (%15) ek hastalık hikayesi olduğu görüldü. Ek hastalık eşlik etme açısından SD ve kronik spontan ürtiker grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. En sık eşlik eden hastalığın 7 olguyla (%7) tiroid hastalıkları olduğu, bunların 6'sında hipotiroidi, 1'inde ise hipertiroidi olduğu görüldü. Diabetes mellitus, hipertansiyon, gastrit, özofajit ve meme karsinomu eşlik eden diğer hastalıklardı. Ek hastalık başlangıcı ile ürtikerin başlaması arasındaki latent süreye bakıldığında hipotiroidi hastalarından birinde bu sürenin 1 aydan kısa olduğu, diğer tüm hastalarda ise ek hastalık ve ürtikerin başlaması arasındaki latent sürenin 6 aydan daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlarla, ek hastalıklar ile ürtiker arasında zamansal ilişki olmadığı düşünüldü (Tablo 7). Kronik spontan ürtikerle ilgili yapılan bir çalışmada hastaların %20,8'inde hipotiroidi olduğu bildirilmiş olup bu oran çalışmamızdaki orandan daha yüksekti (113). Bununla birlikte, çalışmamızda hastaların sistemik ek hastalığı olup olmadığı sadece hastanın özgeçmişine dayalı sorularla tespit edilmiş olup herhangi bir ek incelemede bulunulmadığından ileri incelemeyle bu oranın artabileceği düşünüldü. Kulthanan ve ark.'nın 450 kronik ürtiker hastasında yaptıkları çalışmada tiroid hastalık sıklığı %3,2 olarak saptanmış olup bu oran çalışmamızdaki orandan daha düşüktü (41). Literatürde kronik spontan ürtikerde tiroid hastalık sıklığının artmış olduğu, buna karşın SD'nin sistemik hastalıklarla ilişkisi olmadığı düşünülürken, çalışmamızda SD'li grupta tiroid hastalık sıklığı kronik spontan ürtiker grubuna göre bir miktar daha yüksek bulundu. Bu uyumsuzluk, literatürde SD'nin etyolojik faktörlerini ve sistemik hastalıklarla olan ilişkisini ortaya koyan kapsamlı çalışmaların eksikliğine bağlandı.

Kronik ürtikerde hastalık aktivite tayini hem tedavi seçiminde hem de tedavi yanıtı takibinde önemlidir. Geçmişteki çalışmalarda ürtikerde hastalık şiddeti tayininde, birçok hastalıkta olduğu gibi kullanılan vizüel analog skala (VAS) adı verilen 10 cm'lik şiddet skala yöntemi kullanılmaktayken, son yıllarda ürtikere spesifik olan, daha objektif ölçüm yapma olanağı sağlayan ve ürtiker aktivite skoru (UAS) adı verilen skarlama sistemi kullanılmaktadır (1, 67, 79). Bu skarlama sisteminin tedavi öncesi ve sonrası yaşam kalite indeksleriyle paralel olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (68). Literatürde SD şiddet skarlaması ile ilgili çok az çalışma olup Schoepke ve ark.'nın SD ile ilgili yaptıkları bir çalışmada hastaların kaşıntı bazlı VAS değerlerine göre klinik tablonun 89 hastanın %17'sinde hafif, %45'inde orta ve %33'ünde şiddetli seyrettiği ve ortalama VAS skorunun ise $7,06 \pm 0,24$ olduğu saptanmış olup skalanın orta-şiddetli değerleri arasında yer aldığı söylenebilir. Aynı çalışmada yaşam kalite indeksi baz alınarak yapılan değerlendirmede, VAS değerlendirmesindeki sonuçlarla uyumlu olabilecek şekilde, hastaların yarısında yaşam kalitesinin belirgin düzeyde bozulduğu bildirilmiştir (1). Çalışmamızda UAS baz alınarak yapılan değerlendirmede, klinik tablonun SD'li hastaların %7'sinde hafif, %59'unda orta ve %34'ünde şiddetli olduğu, genel ortalama UAS değerinin ise $4,1 \pm 1,2$ değeriyle orta şiddette klinik skorla uyumlu olduğu saptanmış olup sonuçlar gerek hastaların şiddete göre dağılımı gerekse de genel şiddet açısından Schoepke ve ark.'nın çalışması ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 9).

Çalışmamızda kronik spontan ürtiker grubundaki hastaların UAS değeri %19 hastada hafif, %53'ünde orta ve %28'inde şiddetli klinik tablo ile uyumluydu. Kronik spontan ürtiker genel ortalama UAS değerinin ise $3,8 \pm 1,2$ olduğu saptanmış olup orta şiddette klinik skorla uyumlu olduğu görüldü. Magen ve ark.'nın kronik spontan ürtiker hastalarında yaptıkları bir çalışmada 959 erişkin hastanın ortalama UAS değeri $3,39 \pm 1,5$ olarak saptanmış olup çalışmamızdaki sonuçlar bu çalışma verileriyle benzerlik gösteriyordu (109). Kocatürk ve ark.'nın 140 kronik spontan ürtiker hastasında yaptıkları bir çalışmada hastaların 1 haftalık toplam ortalama UAS değeri $19,3 \pm 10,5$ saptanmış olup çalışmamızla benzer şekilde orta şiddet skoruyla uyumluydu (114). Benzer şekilde Mlynec ve ark.'nın kronik ürtikerde yaşam kalite indeksleriyle ilgili yaptıkları bir çalışmada hastaların 7 günlük toplam ortalama UAS değeri $18,6 \pm 11$ saptanmış olup orta şiddette klinik skorla uyumluydu (67). Çalışmamızdaki ortalama UAS değeri oransal olarak bu iki çalışmadaki değerlerden yüksek gibi gözükse de çalışmamızda UAS ölçümünün haftalık değil de sadece hastanın başvuru anında yapılmış olması bu farklılığa yol açmış olabilir.

Başta gecikmiş basınç ürtikeri olmak üzere fiziksel ürtikerlerin kliniğinin genel olarak spontan ürtikerlere göre daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (2, 31). Çalışmamızda SD ve kronik spontan ürtiker grubunun ortalama UAS'leri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızdaki sonuçlarla paralel olarak, Poon ve ark.'nın farklı ürtiker formlarının hastalık şiddet ve yaşam kalitesine olan etkisini dermatoloji yaşam kalite indeksi baz alınarak araştırdıkları bir çalışmada, kronik spontan ürtiker ile SD hastaları arasında dermatoloji yaşam kalite indeks skorları açısından fark olmadığı bildirilmiştir (58). Bu sonuçlarla SD ve kronik spontan ürtikerin kişilerde benzer düzeyde rahatsızlık oluşturan ve benzer düzeyde yaşam kalitesini etkileyen hastalıklar olduğu sonucuna varıldı.

Literatürde kronik ürtikerde hastalık şiddetini etkileyebilecek bir çok faktör araştırılmıştır. Rabelo-Filardi ve ark.'nın kronik spontan ürtikerde hastalık şiddetini araştıran tüm çalışmaları gözden geçirdikleri sistematik bir derlemede, çalışmaların araştırılan birçok faktör arasında sadece protrombin fragman 1+2, D-dimer ve CRP plazma değeriyle hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişkisinin olduğu konusunda ortak noktada birleştiği bildirilmiştir (115). Çalışmamızda atopi, anjioödem ve ek hastalık eşlik etmesinin hastalık şiddetine olan etkisine bakıldığında, anjioödem eşlik eden SD'li ve kronik spontan ürtikerli grupta UAS değerlerine göre ortalama UAS skorunun ve şiddetli olgu yüzdesinin genel grup ortalamalarına göre oransal olarak daha yüksek olduğu saptandı. Atopi eşlik etmesi açısından bakıldığında ise SD'li grupta hem UAS hem de şiddetli olgu yüzdesi açısından, kronik spontan ürtikerli grupta ise sadece şiddetli olgu yüzdesi açısından genel grup ortalamalarına göre bu parametrelerin oransal olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 10). Poon ve ark.'nın farklı ürtiker formlarının hastalık şiddet ve yaşam kalitesine olan etkisini araştırdıkları çalışmada, izole kronik spontan ürtiker hastalığına anjioödem eşlik eden ve etmeyen hastalar arasında yaşam kalitesi açısından fark olmadığı bildirilmiştir (58). Çalışmamızdaki verilerden farklı olarak Lee ve ark.'nın kronik idiyopatik ürtikerli 62 hastada yaptıkları çalışmada atopi eşlik etmesinin, Toubi ve ark.'nın ise kronik ürtikerli 139 hastada yaptıkları çalışmada anjioödem varlığının hastalık şiddetiyle anlamlı ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (116, 117). Çalışmamızda ek hastalığı olanlarda ise hastalık şiddetiyle anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Bununla birlikte çalışmamızdaki anjioödem, ek hastalık veya atopi eşlik eden hasta yüzdesi çok düşük olduğundan istatistiksel analiz yapılamamış olup bu konuyla ilgili daha geniş çalışmaların daha net sonuçlara ulaşılmasını sağlayacağı düşünüldü.

Fiziksel ürtikerli hastalarda tanıyı kesinleştirmek için tetikleyici olabileceği düşünülen tüm etkenlerle provokasyon testi yapılması esastır. Test sonuçlarıyla belirlenen faktörlerden

olabildiğince uzak durmak tedavinin esas noktasını oluşturmaktadır. Fiziksel ürtikeri ortaya çıkaran etken kadar hastanın bu etkene olan hassasiyetini belirlemek ise hem tedavi seçiminde hem de tedavi takibinde gerek hastaya gerekse klinisyene yol gösterici olacak ve tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu açıdan SD de dahil olmak üzere tüm fiziksel ürtikerlerde etkenin hastada ürtiker yanıtı oluşturduğu eşik değerinin standart testlerle tespit edilmesi önerilmektedir (5). Günümüzde SD’de de tanısal provokasyon testleri olarak tükenmez kalemin kapalı ucu, tahta dil basacağına künt ucu, dermografometre kalemi ve *FricTest*[®] kullanılmaktadır. Bu şekilde deride lineer bir çizgi oluşturmak üzere deriye dik basınç uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden sadece son ikisinin uyguladığı basınçların sayısal olarak ölçülebildiği ve bu nedenle farklı eşik değerlerde değerlendirme yapabilmek için uygulanması gereken basınç değerlerinin tespit edilebileceği ileri sürülmektedir. Biz bu çalışmamızda SD, kronik spontan ürtiker hastalarını ve ürtiker dışı dermatolojik hastalığı olan kontrol vakalarını dermografizm yanıtı açısından tükenmez kalem kapalı ucu, dermografometre kalemi ve *FricTest*[®] yöntemlerini kullanarak değerlendirmeye ve bu yöntemlerin her biri için SD hastalarındaki en geçerli eşik değeri belirlemeye çalıştık.

SD için provokasyon testlerinin uygulandığı deri bölgesi uygulayıcılar arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu konudaki rehberler genellikle ön kol iç yüz veya sırt üst bölgesinin test alanı olarak daha uygun olduğunu belirtmektedir (3, 5). Bu konuyla ilgili yapılmış çok az çalışma olup Termklinchan ve ark.’nın dermografometre kalemi ve tükenmez kalem ucu kullanarak sırt üst kısmı, karın ve uyluk bölgelerini dermografizm yanıtı açısından kıyasladıkları bir çalışmada, sırt, ön kol ve karın bölgeleri arasında kabarıklık ve kızarıklık başlangıç zamanları ve ortalama mm yanıtları açısından istatistiksel fark olmadığı, kabarıklık yanıtının istatistiksel olmasa da oransal olarak en fazla karın bölgesinde olduğu, uyluk bölgesinin ise diğer 3 bölgeye göre kabarıklık yanıtı açısından farklılık göstermediği ancak kabarıklık yanıtının başlama süresinin diğer bölgelerle kıyasla anlamlı olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir (4). Biz de kendi çalışmamıza başlamadan önceki gözlemlerimizde karın bölgesindeki yağ oranının hastalar arasında belirgin farklılık gösterdiğini, ön kol bölgesinin tüm uçları aynı anda test edilen ve bunun için en az 6 cm’lik düz alan gereken *FricTest*[®] yöntemi için bazı kişilerde yeterince geniş olmadığını, SD’de test kabarıklık yanıtı en az 1 saat sürdüğünden ön kol gibi görünür bir alanda test yapmanın hastalarda kozmetik sorun oluşturabildiğini fark ettik ve bu açılardan sırt üst bölgesinin test alanı olarak en iyi bölge olduğuna karar verdik.

Literatürde bu üç test yönteminin SD hastalarında kullanımıyla ilgili az sayıda çalışma olduğu, bunlarda da çalışma grubunun yeterince geniş olmadığı görüldü. Bununla birlikte bu üç test yönteminin aynı anda kıyaslandığı başka bir çalışmaya rastlamadık. SD'li hastalar (Grup 1) vaka grubu, kronik spontan ürtikerli hastalar kontrol grubu (Grup 2), ürtiker açısından sağlam grup da (Grup 3) diğer kontrol grubu olarak kabul edilip bu üç test yönteminin SD hastalarını yakalama ve kontrol gruplarını dışlamadaki potansiyelleri özgüllük, duyarlılık, kappa değerleri ve ROC analizindeki eğri altı alanları ışığında karşılaştırıldı. SD tanısı için cut-off değeri ≥ 1 mm kabul edildiğinde SD'li olguların %99'unda pozitif, kontrol grubunun (Grup 3) ise %2'sinde pozitif yanıt saptayan, bu aletin tüm skalaları içinde en yüksek kappa değerini (0,970) ve ROC analizinde en geniş eğri altı alanını (0,985) sağlayan dermografometre kaleminin 2 No. lu skalası (40 g/mm^2) bu aletin geçerliliği en yüksek skalası olarak değerlendirildi (Şekil 11, Tablo 16). Cut-off değeri ≥ 1 mm için testin 40 g/mm^2 altında ve üstünde basınç uygulayan skalalarında sırasıyla testin duyarlılığının ve özgüllüğünün azalıp bunun sonucu olarak kappa değerinin ve eğri altı alanının da azalarak test yönteminin geçerliliğinin azaldığı görüldü. Bu konuyla ilgili önceki çalışmalarda ve rehberlerde SD hastalarının dermografometre kalemi ile tespitinde cut-off değeri ≥ 1 mm için eşik değer 36 g/mm^2 olarak bildirilmiş olup çalışmamızdaki bu sonuç literatürle benzerlik göstermekteydi (3, 7, 79). Literatürde test yöntemlerinin ölçüm değerleriyle ilgili ayrıntılı tek çalışma Mlynek ve ark.'nın dermografometre kalemi ile *FricTest*[®] test yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışma olup, bu çalışmada dermagrofometre kaleminin sadece 0, 5 ve 10 No. lu skalalarıyla değerlendirme yapılmış, tanı rehberlerinde dermagrofometre kalemi için önerilen 36 g/mm^2 basınca en yakın uygulama yapabilecek olan testin 2 No. lu skalası kullanılmamıştı. Bu durum Mlynek ve ark.'larının yaptıkları çalışmanın eksik yanı olarak değerlendirildi.

Cut-off (eşik değer) ≥ 1 mm kabul edildiğinde *FricTest*[®] için SD'li olguların %98'inde pozitif yanıt, kontrol grubunun (Grup 3) ise %1'inde pozitif yanıt saptayan 4 mm'lik uç kısmı (45 g/mm^2), test edilen tüm *FricTest*[®] skalaları içinde en yüksek kappa değeri (0,970) ve en geniş eğri altı alanını (0,985) göstermiş olup bu aletin en geçerli skalası olarak değerlendirildi (Şekil 19, Tablo 21). 45 g/mm^2 basıncın altındaki veya üstündeki skala değerlerinde testin duyarlılığı veya özgüllüğünde azalma olup bunun sonucunda kappa değerinin ve eğri altı alanın azaldığı görüldü. Çalışmamızla uyumlu olarak, Mlynek ve ark.'nın dermografometre kalemi ile *FricTest*[®] test yöntemlerini 30 SD hastası ve 30 kişilik sağlıklı popülasyonda karşılaştırdıkları çalışmada, cut-off değeri ≥ 1 mm için *FricTest*[®] 4 mm'lik uç kısmındaki

basınçta SD'li olguların %93'ünde pozitif yanıt saptanmış, kontrol grubunun ise hiçbirinde pozitif yanıt saptanmamış olup cut-off ≥ 1 mm'de en iyi *FricTest*[®] skalasının 4 mm'lik uç kısmının olduğu bildirilmiştir (6). Çalışmamızda cut-off değeri ≥ 1 mm için, dermografometre kalemi 2 No. lu skalasıyla *FricTest*[®] 4 mm'lik uç kısmını birbiriyle kıyasladığımızda ROC analizindeki eğri altı alanlarının aynı olduğunu (0,985) tespit edip, bu sonuçlarla daha düşük basınçla (40 g/mm²) aynı yanıt oluşturduğundan, dermografometre kalemi 2'nin *FricTest*[®] 4 mm'lik ucuna göre biraz daha avantajlı bir yöntem olduğunu düşündük.

Cut-off (eşik değer) ≥ 1 mm için tükenmez kalem ile SD'li hastaların %99'unda, kontrol grubundakilerin (Grup 3) ise %30'unda pozitiflik saptanmış olup kappa değeri 0,69 ve ROC analizindeki eğri altı alanı ise 0,846 bulundu (Tablo 25, Şekil 25). Tükenmez kalemin cut-off ≥ 1 mm için test duyarlılığı *FricTest*[®] 4 ve dermografometre kalemi 2 ile benzer iken özgüllük, eğri altı alan ve kappa değerleri daha düşük saptandı. Bu cut-off değerinde 0,846 eğri altı alanı ile göz ardı edilemeyecek kadar başarılı bir yöntem olduğu düşünülse de, tükenmez kalemin *FricTest*[®] 4 ve dermografometre 2 test yöntemleri kadar geçerli bir yöntem olmadığı sonucuna varıldı.

Cut-off (eşik değer) ≥ 2 mm olarak kabul edildiğinde ise SD'li hastaların %96'sında pozitif, kontrol grubunda (Grup 3) ise %4 pozitif yanıt gösteren dermografometre 5 (60 g/mm²), 0,92 kappa değeri ve ROC analizindeki 0,96 eğri altı alanı ile test yönteminin en geçerli skalası olarak göze çarptı (Şekil 13, Tablo 17). Çalışmamızdaki bu sonuçla benzer olarak Mlynec ve ark.'nın çalışmasında da dermografometre kalemi için eşik değer 2 mm ve üzeri olarak kabul edildiğinde en geçerli sonuçların skala 5 değeri için elde edildiği görülmekteydi (6).

Çalışmamızda *FricTest*[®] yönteminde cut-off (eşik değer) ≥ 2 mm için SD'li hastaların %97'sinde, kontrol grubunun (Grup 3) ise %2'sinde pozitiflik gösteren *FricTest*[®] 4,5 (66 g/mm²) 0,95 kappa değeri ve 0,975 eğri altı alanı ile yöntemin en geçerli skalası olarak göze çarptı (Şekil 21, Tablo 22). Mlynec ve ark.'nın dermografometre kalemi ile *FricTest*[®] test yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada, cut-off ≥ 2 mm'de *FricTest*[®] 4,5 için SD'li hastaların %95'inden fazlasında pozitiflik saptanırken kontrol grubunun ise %10'unundan daha azında pozitiflik saptanmış olup bu sonuçlar da çalışmamızdaki sonuçlar ile benzerlik gösteriyordu (6). Çalışmamızda cut-off ≥ 2 mm için dermografometre 5 ve *FricTest*[®] 4,5 skalalarında elde edilen sonuçlar birbiriyle kıyaslandığında, gerek uygulanan basınçlar gerekse eğri altı alanları birbirine çok yakın olduğundan her ikisinin de bu açıdan birbirine

göre belirgin üstünlüğünün olmadığı düşünüldü. Bu eşik değerinde tükenmez kalem sonuçlarına bakıldığında SD'li hastaların %93'ünde, kontrol grubunun ise %4'ünde pozitif yanıt saptanmış olup kappa değeri 0,89 ve eğri altı alanı ise 0,945 olarak bulundu (Tablo 25, Şekil 25). İlginç olarak bu sonuç, SD tayini için cut-off değeri 2 mm veya daha yüksek kabul edildiğinde, tükenmez kalemin dermagrofometre 5 ve FricTest 4,5 skalalarında olduğu gibi mükemmele yakın geçerlilikte olduğunu gösterdi.

SD tespiti için gerekli cut-off (eşik değer) ≥ 3 mm ve üzeri olarak kabul edildiğinde ise SD'li hastaların %92'sinde pozitif, kontrol grubunda ise %3 pozitif yanıt gösteren dermagrofometre 10 (96 g/mm²), 0,89 kappa değeri ve ROC analizindeki 0,945 eğri altı alanı ile test yönteminin en geçerli skalası olarak göze çarptı (Şekil 15, Tablo 18). Çalışmamızdaki bu sonuçla benzer olarak Mlynek ve ark.'nın çalışmasında da dermagrofometre kalemi için eşik değer 3 mm ve üzeri olarak kabul edildiğinde, SD'li hastaların %96'sında pozitiflik saptayan ve kontrol grubunun tamamını dışlayan skala 10 bu testin en geçerli değeri olarak görülmektedir (6).

Çalışmamızda FricTest® yönteminde cut-off (eşik değer) ≥ 3 mm olarak kabul edildiğinde, SD'li hastaların % 97'sinde, kontrol grubunun ise %3'ünde pozitiflik gösteren FricTest® 5 (93 g/mm²) 0,94 kappa değeri ve 0,970 (0,943-0,997) eğri altı alanı ile yöntemin en geçerli skalası olarak bulundu (Şekil 23, Tablo 23). Mlynek ve ark.'nın dermagrofometre kalemi ile *FricTest*® test yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada cut-off ≥ 3 mm'de FricTest® 5 için SD'li hastaların %100'ü pozitif yanıt gösterirken kontrol grubunun ise tamamı negatif saptanmış olup bu cut-off değeri için 5 No. lu skala bu testin en hassas skalası olarak bildirilmiştir (6). Çalışmamızda cut-off ≥ 3 mm için dermagrofometre 10 (96 g/mm²) ve FricTest® 5 (93 g/mm²) skalalarında elde edilen sonuçlar birbiriyle kıyaslandığında FricTest® 5'in daha düşük basınçla daha yüksek eğri altı alanı ve kappa değerine sahip olmasından dolayı dermagrofometre 10'a göre biraz daha iyi olduğu düşünüldü. Mlynek ve ark.'larının çalışmasında da cut-off ≥ 3 mm'de en duyarlı skalalar dermagrofometre 10 ve FricTest® 5 olarak saptanmış olup test geçerliliği açısından birbirleriyle benzer oldukları bildirilmiştir (6). Cut-off ≥ 3 mm için tükenmez kalem sonuçlarına bakıldığında SD'li hastaların %71'inde pozitif, kontrol grubunun ise tamamında negatif yanıt saptanmış olup kappa değeri 0,71 ve eğri altı alan 0,846 olarak belirlendi (Tablo 25, Şekil 25). Her ne kadar tükenmez kalemin cut-off ≥ 3 mm için eğri altı alanı 0,855 gibi göz ardı edilemeyecek bir değer olsa da SD hastalarının yaklaşık %30'unu tespit edemediğinden hastalık tanısında diğer iki yönteme göre daha az başarılı olduğu düşünüldü.

SD tanısında 3 farklı cut-off değeri (eşik değeri) için üç testin tüm skala değerleri ile elde edilen veriler karşılaştırıldığında dermografometre kaleminin 2 No. lu skalasının en düşük basınçla ROC analizinde en geniş eğri altı alana sahip olduğu, özgüllük ve duyarlılık değerlerinin birbirine en yakın olan test olduğu görülmüş olup yapılan testler içinde en geçerli yöntem olduğu düşünüldü (Tablo 26). FricTest® 4 mm'lik uç kısmı ile elde edilen değerler de bu verilere çok benzerdi. Mlynek ve ark.'nın FricTest® ve dermografometre kalemini değerlendirdikleri çalışmada ise her iki testin tüm skalaları içinde en geçerli yöntemin SD'lerin tamamını tespit edip kontrol grubunun tamamını dışlayan cut-off ≥ 3 mm için FricTest®'in 5 mm'lik uç kısmı (93 g/mm^2) ile yapılan test olduğu bildirilmiştir. Bu basınç bizim çalışmamızda en geçerli yöntem olarak belirlediğimiz, cut-off 1 mm ve üzeri için, dermografometre 2 No. lu ve FricTest® 4 mm'lik skalalarının uyguladığı basınçtan oldukça yüksek olup sadece tanısal amaçla kullanıldığında hastaya gereğinden fazla basınç uygulanmış olacağını düşündürdü. Buna karşılık Mlynek ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızda geçerliliği en yüksek yöntem olarak belirlenen dermografometre kaleminin 2 No. lu skalası kullanılmamıştı.

Tükenmez kalem ve tahta dil basacağının künt ucu SD tayininde ülkemizde ve dünya genelinde en sık kullanılan yöntemlerdir. Ancak bu yöntemler ile her defasında aynı ölçüde ve tekrar edilebilir standart basınç uygulanamamaktadır. Çalışmamızda tükenmez kalem ile SD hastalarında saptanan ortalama yanıt mm değeri $3,5 \pm 1,5$ olarak bulundu. Bu ortalama, dermografometre kaleminin 2 No. lu skalası için $3,3 \pm 1,7$, 5 No. lu skalası için ise $3,7 \pm 1,5$ olarak saptanmıştı. Bu sonuçlara göre tükenmez kalemin ortalama mm yanıtı dermografometre kaleminin sırasıyla 40 ve 60 g/mm^2 basınç uygulayan 2 ve 5 No. lu skala değerlerindeki ortalama mm yanıtlarının tam arasında bir değer olduğundan tükenmez kalem ile uygulanan ortalama basıncın $40\text{-}60 \text{ g/mm}^2$ arasında bir basınç olduğunu düşündük. Benzer şekilde tükenmez kalemin ortalama mm değeri FricTest®'in sırasıyla 45 ve 66 g/mm^2 basınç uygulayan 4 ve 4,5 mm uçlarıyla elde edilen ortalama mm yanıtlarının arasında bir değer olup 4 mm'lik uç ile elde edileninkine çok daha yakın olduğu görüldü. Bu sonuçlarla tükenmez kalem ile uyguladığımız basıncın ortalama 45 ile 50 g/mm^2 arasında olduğu sonucuna vardık. Bu sonuç başparmak tırnağıyla, tükenmez kalemin kapalı ucu veya ucu künt bir cisimle deriye hissedilebilir ölçüde rahatsızlık oluşturacak şekilde çizgi çizmenin 49 g/mm^2 'lik basınca karşılık geldiğini bildiren literatür bilgisi ile uyumluydu (4).

Literatürde dermografometre kalemi ile 60 g/mm^2 veya üzerindeki basınçlarda 1 mm veya daha geniş kabarıklık oluşması basit dermografizm olarak değerlendirilmektedir (81). Bu

açından FricTest® için belirlenmiş bir eşik basınç değeri ise yoktur. Bununla birlikte, basit dermografizm tespiti için belirlenecek eşik basınç değeri SD hastalarının tamamının pozitif yanıt gösterdiği minimum basıncın hemen üzerinde bir değer olmalıdır. Bu açıdan bakıldığında cut-off ≥ 1 mm için dermagrofometre kaleminin 5. No lu skalası (60 g/mm^2) ve FricTest® 4,5 mm'lik uç kısmı (66 g/mm^2) bu koşulları sağlamakta olup bu eşik basınç değeri literatürde bildirilen değer ile benzerlik göstermekteydi.

Literatürde kronik spontan ürtikere %22 oranında SD eşlik edebileceği bildirilmiştir (118). Özkaya ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada bu oran %26 olarak tespit edilmiştir (49). İzole spontan ürtikerli hastaların dermografizm yanıtı oluşturmaya yatkınlık açısından SD'li hastalardan farklı ve sağlıklı bireylerle benzer olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte literatürde bu görüşü dermagrofometre kalemi ve FricTest® gibi standart ve ölçülebilir basınç uygulayan yöntemlerle kanıtlayan bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda SD'li hastalarda tüm test yöntemleriyle elde edilen ortalama mm yanıtları minimum $2,8 \pm 1,7$ olup, uygulanan basınca paralel olarak bu değer artmaktaydı (Tablo 11, Tablo 12). Bununla birlikte kronik spontan ürtiker ve sağlıklı grupta neredeyse tüm test yöntemleri ile elde edilen ortalama yanıt 1 mm ve altındaydı. Bu bulgular kronik spontan ürtikerli ve ürtiker açısından sağlıklı grubun dermografizm yanıtı açısından birbiriyle benzer, SD'li hastalardan ise belirgin derecede farklı olduğunu destekler nitelikteydi. Çalışmamızda cut-off 1 mm ve üzeri için en hassas ve en geçerli yöntem olarak tespit ettiğimiz dermagrofometre kalemi 2 ile, SD'li hastaların %99'unda, kontrol grubunu oluşturan spontan ürtikerli hastaların ise %16'sında test pozitif saptanmış olup testin kappa değeri 0,83 ve eğri altı alanı ise 0,915 (0,870-0,96) idi. Bu sonuçlar ürtiker açısından sağlıklı kişiler (Grup 3) kontrol grubu olarak düşünüldüğünde elde edilen duyarlılık, özgüllük ve eğri altı alan değerleriyle çok belirgin farklılık göstermemekteydi. Kronik spontan ürtiker grubunda pozitif yanıt elde edilen 16 hastanın 10'unda dermagrofometre kaleminin 10 No. lu skalasıyla da 3 mm ve üzeri yanıt saptanmış olup bu durum 10 hastanın SD eşlik etmesine rağmen, şikayetlerinin kaşıma ve ovma gibi dermografizmi tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığının farkında olmamasına bağlandı. Tüm bu bulgular da kronik spontan ürtikerin dermografizm yanıtı açısından sağlıklı grupla benzer olduğunu destekler nitelikteydi.

Literatürde SD hastalarında klinik tablonun şiddeti, anjioödem, atopi ve sistemik hastalık eşlik etmesi ile test yöntemleriyle elde edilen ortalama mm yanıt arasında ilişki olup olmadığını araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bunun için bu parametreleri, cut-off (eşik

değer) 1 mm ve üzeri için en geçerli yöntem olarak saptadığımız dermografometre kalemi 2'deki ortalama mm değerleriyle kıyasladığımızda, anjioödem eşlik edenlerde ortalama mm yanıtı eşlik etmeyenlere göre oransal ve istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 29). Atopi eşlik edenlerde ortalama mm yanıtı oransal olarak daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Ek hastalık eşlik edenlerle ise anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızdaki SD'li grupta atopi, anjioödem ve sistemik hastalığı olan olgu sayısı çok az olduğundan bu konuda daha net bir yorum yapılabilmesi için daha geniş çalışmalar yapılması gerektiği düşünüldü. UAS değerlerine göre belirlenen klinik şiddetle olan ilişkiye bakıldığında ise hafif, orta ve şiddetli klinik şiddete sahip SD'li hastalar arasında test ortalama mm yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (Tablo 30). Şiddete göre SD'li hasta dağılımlarının birbirine yakın olmaması bu değerlendirmenin eksik yönü olarak görülüp bu konuyla ilgili daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiği düşünüldü.

Test yöntemlerini kullanım kolaylığı ve pratikliğine göre kıyasladığımızda, uygulanması için 3 mm'lik alana ihtiyaç olması ve skalası ayarlandıktan sonra deri üzerine direkt konularak uygulanabilmesi dermografometre kaleminin avantajları olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte hastalık şiddet tayini ve tedavi takibi gibi birden fazla cut-off değeri için değerlendirme yapılması gereken durumlarda tek uygulamanın yetersiz oluşu ve uygulayıcıya özel kalibre edilmesinin gerekliliği bu yöntemin dezavantajları olarak sayılabilir. FricTest® yönteminde tüm uçlar aynı anda uygulanması gerektiğinden en az 6 cm'lik düz bir uygulama alanına ihtiyaç olması, doğru sonuçlar için alet deriye konulduğu anda ve aşağı doğru hareket ettirilirken tüm uçların deri üzerinde aynı seviyede görünür olacak şekilde dikkatlice tutulması gerekliliği ve bunun asimetrik alanlarda sağlanmasının güçlüğü, sadece tanısal amaçla kullanılacaksa hastaya gereksiz yere birden fazla basınç uygulanıyor olması, bu yöntemin dezavantajları olarak düşünüldü. Bununla birlikte tanının şüpheli olduğu durumlarda, şiddet tayini, tedavinin bireyselleştirilmesi ve tedavi takibinde tek uygulamada birden fazla cut-off değeri için farklı basınçlarla değerlendirme yapılabilmesi, uygulayıcıya göre kalibre edilmesinin gerekmemesi ve ucuz oluşu bu yöntemin avantajları olarak değerlendirildi. Tükenmez kalem için ise uygulama esnasındaki zorluklar ve kolaylıklar dermografometre kalemi ile çok benzerdi. Bununla birlikte tükenmez kalem seçilecekse ucu keskin olmayan, tercihen plastik bir kalem seçilmesi ve el alışkanlığı açısından her zaman aynı tükenmez kalemin kullanılması gerektiği düşünüldü.

6. SONUÇLAR

“Semptomatik dermatografizm hastalarının FricTest[®], dermatografometre kalemi ve tükenmez kalem kullanılarak değerlendirilmesi” adlı çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

1. SD ve kronik spontan ürtikerin literatür bilgisiyle uyumlu olarak kadın cinsiyette daha sık görüldüğü tespit edildi.
2. SD ve kronik spontan ürtiker hastalarında yaş ortalamaları sırasıyla $33 \pm 12,3$ ve $34,4 \pm 12,8$, hastalık süreleri ise 35 ± 46 ve 32 ± 42 ay olup bu iki hastalığın görüldükleri yaş ortalaması ve hastalık süreleri açısından benzer olması dikkati çekti.
3. Literatürde fiziksel ürtikerlerin daha şiddetli seyir gösterdiği bildirilmişken, çalışmamızda SD ve kronik spontan ürtikerin ortalama UAS değerlerinin benzer olduğu (sırasıyla $4,1 \pm 1,2$ ve $3,8 \pm 1,2$) görülmüştür.
4. SD ve kronik spontan ürtikere en sık eşlik eden sistemik hastalığın, sırasıyla %10 ve %6’lık oranlarla hipotiroidi olması, ancak aralarında zamansal bir ilişkinin olmaması dikkati çekti.
5. Çalışmamızdaki verilere göre SD tanı ve takibi için provokasyon testi yapılacağı zaman;
 - Cut-off (eşik değer) ≥ 1 mm için değerlendirme yapılmak istendiğinde dermatografometre kalemi kullanılacaksa duyarlılığı %99 ve özgüllüğü %98 olan 2 No. lu skalanın (40 g/mm^2) kullanılması, FricTest[®] kullanıldığında duyarlılığı %98 ve özgüllüğü %99 olan 4 mm’lik uç kısmının (45 g/mm^2) tercih edilmesi,
 - Cut-off (eşik değer) ≥ 2 mm için değerlendirme yapılmak istendiğinde dermatografometre kalemi kullanılacaksa duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %9 olan 5 No. lu skalanın (60 g/mm^2) kullanılması, FricTest[®] kullanıldığında duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %98 olan 4,5 mm’lik uç kısmının (66 g/mm^2) tercih edilmesi,
 - Cut-off (eşik değer) ≥ 3 mm için değerlendirme yapılmak istendiğinde dermatografometre kalemi kullanılacaksa duyarlılığı %92 ve özgüllüğü %97 olan 10 No. lu skalanın (96 g/mm^2) kullanılması, FricTest[®] kullanıldığında duyarlılığı %97 ve özgüllüğü %97 olan 5 mm’lik uç kısmının (93 g/mm^2) tercih edilmesi,

- Tanısal amaçla kullanılacaksa hastada gereksiz yere travmaya yol açmamak adına cut-off (eşik değeri) ≥ 1 mm olarak kabul ederek değerlendirme yapılması, test sonucundan emin olunamadığı durumlarda cut-off ≥ 2 veya 3 mm için değerlendirme yapılması,
- Hastalık şiddet tayini ve tedavi takibi açısından test edilecekse her üç cut-off (eşik değeri) için değerlendirme yapılması önerilebilir.

6. FricTest® ve dermografometre kaleminin yokluğunda provokasyon testi için kullanabileceğimiz tükenmez kalem kapalı ucunun ortalama 50 g/mm² basınç uyguladığı ve bu yöntem kullanılacaksa %93 duyarlılık ve %96 özgüllük gösteren cut-off ≥ 2 mm için değerlendirme yapılması ile en geçerli sonucun elde edileceği görüldü.

7. SD tanısı için bu üç test yöntemi içinde, cut-off (eşik değeri) ≥ 1 mm için dermografometre kalemi 2 No. lu skalası ve FricTest® 4 mm'lik uç kısmı ile yapılan testler en geçerli test yöntemi olarak belirlendi.

8. Basit dermografizm tanısında dermografometre kalemi 5 No. lu skalası (60 g/mm²) veya FricTest® 4,5 mm'lik uç kısmının (66 g/mm²) kullanılması ve cut-off (eşik değeri) ≥ 1 mm için değerlendirme yapılması ile en geçerli sonuçlara ulaşıldığı tespit edildi.

9. İzole kronik spontan ürtikerli hastaların gerek ortalama mm yanıtları gerekse de test duyarlılık ve özgüllükleri açısından ürtikeri olmayan kontrol grubuyla benzer olduğu tespit edilmiş olup bu hastaların dermografizm yanıtı açısından sağlıklı popülasyonla benzer, SD'den ise farklı olduğu objektif test yöntemleriyle de kanıtlanmış oldu.

10. Kullanım pratikliği açısından uygun alan bulma ve uygulama zorluğu FricTest®'in dermografometre kalemine göre dezavantajları olarak gözüktü de, aynı anda birden fazla ölçüm yaparak tedavi takibinde kullanılabilir veriler elde etmesi, uygulayıcıya göre kalibre edilmesinin gerekmemesi ve ucuz olması ise bu yöntemin avantajları olarak dikkati çekti.

7. KAYNAKLAR

1. Schoepke N, Mlynek A, Weller K, Church MK, Maurer M. Symptomatic dermographism: an inadequately described disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 29: 708-12.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*'de. 3. Baskı. Elsevier, 2012.
3. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A ve ark. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009; 64: 1715-21.
4. Termklinchan V, Kulthanan K, Bunyaratavej S. Assessment of dermographism at different anatomical regions by dermographometer. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 992-6.
5. Abajian M1, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 281-7.
6. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E ve ark. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 360-6.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R ve ark. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014 ;69: 868-87.
8. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 225-46.
9. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1194-9.
10. Maurer M. Urticaria and angioedema. *Chem Immunol Allergy* 2014; 100: 101-4.
11. Cullen W. *Synopsia Nosologiae Methodicae*. Edinburgh, Kincaid & Creech 1769.
12. Heberden W. On the nettle-rash. *Med Trans Coll Phys (London)* 1767; 185.

13. Gull W. On factitious urticaria. *Guys Hospital Reports* 1859; 5: 316.
14. Falk H. Beitrag zum Studium des Dermographismus. *Med Diss München* 1901.
15. Goldsmith LA, Katz SI, Glichrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* da. 8. Baskı. McGraw-Hill, 2012.
16. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Braun-Falco's Dermatology*'de. 3. Baskı. Springer, 2009.
17. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992; 69: 61-5.
18. Martorell A, Sanz J, Ortiz M ve ark. Prevalence of dermatographism in children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 166-9.
19. Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 90-5.
20. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 213-7.
21. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
22. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
23. Grattan CE. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 163-81.
24. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr ve ark. Basophil FcepsilonRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 441-8.

25. Zweiman B, Haralabatos IC, Pham NC, David M, von Allmen C. Sequential patterns of inflammatory events during developing and expressed skin late-phase reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 776-81.
26. Asero R, Tedeschi A, Coppola R et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 705-10.
27. Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, Venegoni L, Asero R. Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148: 170-4.
28. Margolius HS. Tissue kallikrein structure, regulation, and participation in mammalian physiology and disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998; 16: 337-49.
29. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 195-209.
30. Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009; 15: 69-78.
31. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 Suppl 1: S9.
32. Garafalo J, Kaplan A. Histamine release and therapy of severe dermatographism. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 103-5.
33. Breathnach SM, Allen R, Ward AM, Greaves MW. Symptomatic dermatographism: natural history, clinical features laboratory investigations and response to therapy. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 463-76.
34. Zuberbier T, Schadendorf D, Haas N, Hartmann K, Henz BM. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 86-9.
35. Newcomb RW, Nelson H. Dermographia mediated by immunoglobulin E. *Am J Med* 1973; 54 :174-80.

36. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Kaplan AP, editor. Allergy. 2nd edition. Philadelphia: Saunders 1997; 573-92.
37. Horiko T, Aoki T. Dermographism (mechanical urticaria) mediated by IgM. *Br J Dermatol* 1984; 111: 545-50.
38. Murphy GM, Zollman PE, Greaves MW, Winkelmann RK. Symptomatic dermographism (factitious urticaria)-passive transfer experiments from human to monkey. *Br J Dermatol* 1987; 116: 801-4.
39. Henz BM, Jeep S, Ziegert FS, Niemann J, Kunkel G. Dermal and bronchial hyperreactivity in urticarial dermographism and urticaria factitia. *Allergy* 1996; 51: 171-5.
40. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 196-205.
41. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; 34: 294-301.
42. 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.
43. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc epsilon RI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 443-50.
44. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 861-4.
45. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol* 1990; 123: 453-6.
46. Bruno G, Andreozzi P, Graf U. Exercise induced urticaria-angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. In: Vena GA, Puddu P, editors. Proceedings of the International Symposium on Urticaria. Bari: Publ Scientif 1998; 85-9.

47. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65: 78-83.
48. Ozkaya E, Elinç-Aslan MS, Yazici S. Aquagenic urticaria and syncope associated with occult papillary thyroid carcinoma and improvement after total thyroidectomy. *Arch Dermatol.* 2011; 147: 1461-2.
49. Gürbüz S. İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Alerji Polikliniği'nde 1996-2008 yılları arasında takip edilen kronik ürtikerli 800 olgunun kronik ürtiker-Helicobacter pylori infeksiyonu ilişkisi açısından değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esen Özkaya. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalı, 2009.
50. Herman-Kideckel SM, Cadesky K, Sussman D, et al. Association of dermographic urticaria with the use of progesterone in cotton- seed oil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: 439-40 .
51. Adcock BB, Hornsby LB, Jenkins K. Dermographism: an adverse effect of atorvastatin. *J Am Board Fam Pract/Am Board Fam Pract* 2001; 14: 148–51.
52. Warner DM, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Famotidine (pepcid)-induced symptomatic dermatographism. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: 677-8.
53. Salazar Villa RM, Acosta Ortíz R, Mejía Ortega J ve ark. Symptomatic dermatographism and HLA antigens. *Rev Alerg* 1992; 39: 89-95.
54. Czubalski K, Rudzki E. Neuropsychic factors in physical urticaria. *Dermatologica* 1977; 154: 1-4.
55. Rahim KF, Dawe RS. Dermatomyositis presenting with symptomatic dermatographism and raised troponin T: a case report. *J Med Case Rep* 2009 14; 3: 7319.
56. Gallo R, Fausti V, Parodi A. Traction urticaria. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 301-2.
57. Özkaya E, Yazganoğlu KD. Follicular traction urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 234-6.

58. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999; 140: 667-71.
59. Kirby JD, Matthews CN, James J, Duncan EH, Warin RP. The incidence and other aspects of factitious whealing (dermographism). *Br J Dermatol* 1971; 85: 331-5.
60. Lambiris A, Greaves MW. Dyspareunia and vulvodynia: unrecognised manifestations of symptomatic dermographism. *Lancet* 1997; 349: 28.
61. Shelley WB, Shelley ED. Follicular dermographism. *Cutis* 1983; 32: 244-5.
62. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines: an EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52: 504-13.
63. Mayou SC, Kobza Black A, Eady RA, Greaves MW. Cholinergic dermographism. *Br J Dermatol* 1986; 115: 371-7.
64. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 73-88.
65. Kaplan AP. Unusual cold-induced disorders: cold-dependent dermatographism and systemic cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 453-6.
66. Bhute D, Doshi B, Pande S, Mahajan S, Kharkar V. Dermatographism. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 177-9.
67. Mlynec A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria?. *Allergy* 2008; 63: 777-80.
68. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197-201.
69. Baiardini I, Pasquali M, Braido F et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005; 60: 1073-8.

70. Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 914-8.
71. Nettis E, Dambra P, Loria MP ve ark. Mast-cell phenotype in urticaria. *Allergy* 2001; 56 : 915.
72. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96: 360-4.
73. English JS, Murphy GM, Winkelmann RK, Bhogal B. A sequential histopathological study of dermographism. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 314-7.
74. Winkelmann RK. The histology and immunopathology of dermographism. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 486-92.
75. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA ve ark. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-7.
76. González Morales JE, Leal Villareal L, Castillo Salazar Nde J, González Martínez A, García Martínez E. Correlation between chronic idiopathic urticaria and infection due to *H. Pylori*. *Rev Alerg Mex* 2005; 52: 179-82.
77. Bettley FR. A device for the measurement of factitious urticaria. *J Invest Dermatol* 1962; 39: 1.
78. Bart RS, Ackerman AB. Urticarial dermographism. Report of occurrence in identical twins: a method for quantitating urticarial skin sensitivity. *Arch Dermatol* 1966; 94: 716-9.
79. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B photo-therapy is beneficial in antihistamine- resistant symptomatic dermographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 752–7.
80. Borzova E, Grattan E. A calibrated dermographometer for the diagnosis of symptomatic dermographism and delayed pressure urticaria. Manufacturer: HTZ Ltd Vulcan Way, New Addington, Croydon, Surrey, CR0 9UG, UK.

81. Black AK, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 424-6.
82. Schoepke N, Abajian M, Church MK, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 399-403.
83. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-80.
84. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angioedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 151: 898-902.
85. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1030-2.
86. Kollmeier A, Francke K, Chen B ve ark. The histamine H4 receptor antagonist, JNJ 39758979, is effective in reducing histamine-induced pruritus in a randomized clinical study in healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350: 181-7.
87. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA ve ark. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 8-160.
88. Lippert U, Krüger-Krasagakes S, Möller A, Kiessling U, Czarnetzki BM. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist decarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp Dermatol* 1995; 4: 272-6.
89. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD ve ark. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996; 193: 324–7.
90. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D ve ark. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult to treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 676–82.

91. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672–9.
92. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo- controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1088–91.
93. Cook J, Shuster S. The effect of H1 and H2 receptor antagonists on the dermographic response. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 260-2.
94. Matthews CN, Boss JM, Warin RP, Storari F. The effect of H1 and H2 histamine antagonists on symptomatic dermographism. *Br J Dermatol* 1979; 101: 57-61.
95. Ivyanskiy I, Sand C, Francis ST. Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012; 4: 19-26.
96. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ ve ark. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567–73.
97. Metz M, Altrichter S, Ardelean E ve ark. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 177-80.
98. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A ve ark. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 800–4.
99. Toda S, Takahagi S, Mihara S, Hide M. Six cases of antihistamine-resistant dermographic urticaria treated with oral ciclosporin. *Allergol Int* 2011; 60: 547-50.
100. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988; 177: 287-91.
101. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 449-50.

102. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 247-51.
103. Taşkapan O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 58-62.
104. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N ve ark. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 29-33.
105. Zaraa I, Sliti N, Ben Kheder Z ve ark. Chronic urticaria: a report of 233 cases. *Tunis Med* 2010; 88: 794-8.
106. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013; 68: 229-35.
107. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 869-73.
108. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 698-701.
109. Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of chronic idiopathic urticaria in the elderly. *Int J Dermatol* 2013; 52: 1387-91.
110. Kulaç M. Kronik ürtikerli hastaların infeksiyon odağı yönünden değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Danışman: Prof.Dr. Esen Özkaya. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalı, 2002.
111. Akarsu E, Alagöl F, Altun B ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2013 5. BASKI© .
112. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin Therapy Letter* 2013; 18: 5-9.

113. Calamita Z, Pelá Calamita AB. Chronic spontaneous urticaria: epidemiological characteristics focusing on the histocompatibility profile and presence of antibodies. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; 12: 8-11.
114. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. Kocatürk E, Weller K, Martus P ve ark. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 419-25.
115. Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161: 197-204.
116. Lee HC, Hong JB, Chu CY. Chronic idiopathic urticaria in Taiwan: a clinical study of demographics, aggravating factors, laboratory findings, serum autoreactivity and treatment response. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 175-82.
117. Toubi E, Kessel A, Avshovich N ve ark. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59: 869-73.
118. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 954-8.

8. EKLER

TEZ KRİTERLERİ (Ek 1)

1. Hasta no: Dosya no:
2. Adı-soyadı: Yaşı: Cinsiyeti:
3. Hastalık süresi(ürtiker):
4. Anamnezde dermatografizm:
 - Kaşınma ile kabarıklık oluşması:
 - Sıkı kıyafet giyildiğinde kabarıklık oluşması:
 - Bir yere yaslanıldığında o bölgede kabarıklık oluşması:
 - Epilasyon gibi girişimsel işlem sırasında kabarıklık oluşması:
5. Atopi hikayesi:
6. Bilinen ek hastalık varlığı ve süresi:

UYGULANACAK YÖNTEMLER

I- Tükenmez kalem kapalı ucu (10.dakika): mm

II-Dermographometer Kalemi

Skala değeri	Basınç değeri		Plak genişliği(10.dakika)
	g/mm ²	Pascal	mm
0	29	2.0x10 ⁵	
2	40	3.6x10 ⁵	
5	60	5.9x10 ⁵	
10	96	9.7x10 ⁵	

III-FRICTEST®

Skala uzunluğu	Basınç değeri		Plak genişliği(10.dakika)
	g/mm ²	Pascal	mm
3.5 mm	28	2.8x10 ⁵	
4 mm	45	4.5x10 ⁵	
4.5 mm	66	6.6x10 ⁵	
5 mm	93	9.3x10 ⁵	

9. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve soyadı: Hüseyin Murat Bulut

Doğum tarihi: 09.02.1985

Uyruğu: Türkiye

Medeni hali: Evli

Telefon (Cep): 0555 723 33 53

E-mail: drmurat54@gmail.com

TIPTA UZMANLIK ALANI

Deri ve Zührevi Hastalıklar

EĞİTİM BİLGİLERİ

2011-2015: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

2003-2009: Aydın Adnan Menderes Tıp Fakültesi

1999-2003: Adapazarı Atatürk Süper Lisesi

1996-1999: Adapazarı Atatürk Ortaokulu

YABANCI DİLLER

- **İngilizce:** İyi derece

KATILDIĞI ULUSAL KONGRELER

- 4.Ulusal Dermatolojik Cerrahi Günleri, 6-9 Aralık 2012, İstanbul.
- 8. Ege Dermatoloji günleri, 8-12 Mayıs, Çeşme.
- 21. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu, 13-17 Kasım 2013, Ankara.
- 6. İstanbul Kozmetik Dermatoloji simpozyumu, 13-17 Mayıs 2014, Bodrum.
- 4. Dünya Dermoskopi Kongresi, 16-18 Nisan 2015, Viyana.

ULUSAL KONGRELERDEKİ POSTER SUNUMLAR

- Bulut M, Yazganoglu K.D, Buyukbabani N, Ozkaya E. Subacute cutaneous lupus erythematosus-like eruption possibly induced by filgrastim, a granulocyte colony-stimulating factor. 22nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, (2-6 Ekim 2013, İstanbul), (P-109). (Poster)

KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTI, EĞİTİM VE KURSLAR

- Temel cerrahi eksizyonel teknikler kursu, 4. Ulusal Dermatolojik Cerrahi Günleri, 6-9 Aralık 2012, İstanbul.
- 1. Dermatoallerji Kursu, Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği, 3 Mayıs 2014, İstanbul.
- 2. Bezmialem Dermatoonkoloji Günleri Toplantısı, 31 Mayıs 2014, İstanbul
- 2. A'dan Z'ye Psoriasis Toplantısı, 8 Kasım 2014, İstanbul.
- 7. Dermatoloji Kış Okulu, Türk Dermatoloji Derneği, 10-14 Aralık 2014, Antalya.
- 2. Dermatoallerji Kursu, Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği, 23 Mayıs 2015, İstanbul.

KATILDIĞI BİLİMSEL ÇALIŞMALAR

- “Sistemik tedavilerin psoriasis tırnak tutulumundaki etkinliği ve güvenilirliği” (yardımcı araştırmacı: Hüseyin Murat Bulut, birinci araştırmacı: Prof. Dr. Güzin Özarmağan).
- “İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Alerji Polikliniği’nde 1966-2014 yılları arasında, topikal nitrofurazon ve merkürokrom ile duyarlanmaya bağlı alerjik kontakt dermatit tanısı konulan hastaların değerlendirilmesi" (yardımcı araştırmacı: Hüseyin Murat Bulut, birinci araştırmacı: Prof. Dr. Esen Özkaya).

ÜYE OLDUĞU MESLEKİ DERNEK VE KURULUŞLAR

- Türk Dermatoloji Derneği
- Türk Tabipler Birliği

