



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**SEMPTOMATİK DERMOGRAFİZM VE KRONİK SPONTAN
ÜRTİKERLİ HASTALAR ARASINDAKİ KLİNİK VE
LABORATUVAR FARKLILIKLARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Anahita SADİDİ HERİS

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2025



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**SEMPTOMATİK DERMOGRAFİZM VE KRONİK SPONTAN
ÜRTİKERLİ HASTALAR ARASINDAKİ KLİNİK VE
LABORATUVAR FARKLILIKLARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Anahita SADİDİ HERİS

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN

ANKARA

2025

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü/fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir(1).
- Enstitü/fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir (2).
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir (3).

16/04/2025

Dr. Anahita SADİDİ HERİS

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge” Madde 6.

- (1) Madde 6.1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6.2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7.1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normalara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanım Prof. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Anahita SADİDİ HERİS

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimde büyük emeği bulunan, bilgi birikimi ve hoşgörüsüyle tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN'a;

Asistanlığım süresince eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN'a, Prof. Dr. Sibel ERSOY EVANS'a, Prof. Dr. Gonca ELÇİN'e, Doç. Dr. Dugu GÜLSEREN'e, Doç. Dr. Neslihan AKDOĞAN'a ve Doç. Dr. Başak YALICI ARMAĞAN'a;

Tezimin istatistiksel analizinde desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Erdem KARABULUT'a;

Varlıklarıyla bana kendimi değerli hissettiren, birlikte vakit geçirmekten büyük keyif aldığım ve hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen canım dostlarım Halime Nur HOLOĞLU BULUT'a, Metin ZEYREK'e, Muhammed ASLAN'a, Batuhan Kerem BALAN'a, Furkan AYDIN'a, Işıl NERGİZ TOPSAKAL'a, Furkan TÜRK'e, Beril YEL AYDINOĞLU'na ve Hüseyin Berk YALÇIN'a;

Tez hazırlama sürecimin her aşamasında motivasyonumu yüksek tutmamda büyük rol oynayan, asistanlık eğitimim boyunca en yakın destekçim olan sevgili eşim Amin GHAFFARİ'ye;

Hayatımın her döneminde olduğu gibi, asistanlık sürecimde de bana olan inançları, koşulsuz sevgileri ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim kıymetli annem Nazila MAJLESİ'ye, babam Safar SADİDİ HERİS'e, ağabeyim Ali SADİDİ HERİS'e ve kıymetli anneannem Monireh GHERTASİ'ye; sonsuz teşekkür ederim.

Anahita SADİDİ HERİS

Mart 2025

ÖZET

Sadidi Heris A., Semptomatik Dermografizm ve Kronik Spontan Ürtikerli Hastalar Arasındaki Klinik ve Laboratuvar Farklılıkların Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2025. Kronik ürtiker (KÜ), altı haftadan uzun süren, ürtiker, anjioödem (AÖ) veya her ikisinin ortaya çıkmasıyla karakterize, yaşam kalitesini bozan heterojen bir hastalıktır. KÜ, kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik indüklenabilir ürtiker (KİÜ) olarak ikiye ayrılırken, KİÜ'nün en yaygın alt tipi semptomatik dermografizm (SD) olarak tanımlanır. Bu çalışmanın amacı, SD, SD+KSÜ ve izole KSÜ hastalarının demografik özellikleri, kötüleştirici faktörleri, komorbiditeleri, klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırmaktır. Her üç grup için hazırlanan anket formları yüz yüze görüşmelerle doldurulmuştur ve klinik özellikler ve laboratuvar verileri değerlendirilmiştir. Toplam 138 hasta (SD:38, SD+KSÜ:46 ve KSÜ:54) çalışmaya dahil edildi. Tüm KÜ alt tiplerinde (%84,1) kadın cinsiyetinin baskın olduğu izlendi. SD grubu, KSÜ'ye göre daha genç yaşta (35 ± 12.50 vs 44.70 ± 12.91 , $p=0.002$) ve hastalık başlangıç yaşı daha da düşüktü (29.37 ± 13.98 vs 38.09 ± 13.93 , $p=0.009$). En sık AÖ SD+KSÜ grubunda görülürken (%78,3), SD hastalarının %18,4'ünde de AÖ mevcuttu ve bu hastaların çoğu (%60) tedavi almıyordu. En yüksek atopi oranı SD'de (%58) idi ve SD+KSÜ'de, KSÜ'ye göre daha yüksek bulundu. Alerjik rinit anlamlı olarak SD'de daha yüksek bulundu ($p=0.042$). Psikolojik stres, en sık kötüleştirici faktör olarak bildirildi ve en yüksek oran SD+KSÜ (%91,3) grubunda saptandı. İlaçların ürtikeri kötüleştirme oranı tüm gruplarda literatüre göre daha yüksek bulundu. SD+KSÜ grubunda CRP ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.037$). Sonuç olarak, SD+KSÜ grubu, KSÜ'ye kıyasla daha yüksek AÖ, atopi oranı ve hastalık aktivitesi ile farklı bir kombine endotip profili gösterdi; ancak komorbidite ve lezyon süresi açısından anlamlı fark izlenmedi. SD grubunda AÖ'nün sorgulanmasının önemi ile birlikte, alevlenmelerde ilaç öyküsünün dikkatle değerlendirilmesi gerektiği bu çalışmada vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Semptomatik dermografizm, Kronik spontan ürtiker, Komorbidite, Tetikleyici faktörler, Hastalık aktivite skoru, Tedavi yanıtı

ABSTRACT

Sadidi Heris A., Comparison of Clinical and Laboratory Differences Between Patients with Symptomatic Dermographism and Chronic Spontaneous Urticaria. Hacettepe University Faculty of Medicine, Dermatology and Venereology, Specialization Thesis. Ankara, 2025. Chronic urticaria (CU) is a heterogeneous condition lasting more than six weeks, characterized by urticaria, angioedema (AE), or both, and significantly impacting quality of life. CU includes chronic spontaneous urticaria (CSU) and chronic inducible urticaria (CIU), with symptomatic dermographism (SD) being the most common CIU subtype. This study aimed to compare the demographic, clinical, laboratory characteristics, exacerbating factors, and comorbidities of patients with SD, SD+CSU, and isolated CSU. A total of 138 patients (SD: 38, SD+CSU: 46, CSU: 54) were included in the study. Female gender was predominant in all CU subtypes (84.1%). The SD group was younger than the CSU group (35 ± 12.50 vs 44.70 ± 12.91 , $p=0.002$), and the age at disease onset was lower in SD (29.37 ± 13.98 vs 38.09 ± 13.93 , $p=0.009$). AE was most frequent in the SD+CSU group (78.3%, $p < 0.001$), while 18.4% of SD patients had AE, the majority of whom (60%) were untreated. Atopy was most common in the SD group (57.9%) and more frequent in SD+CSU than in CSU. Allergic rhinitis was significantly associated with SD (44.7%, $p = 0.042$). Psychological stress was the most common exacerbating factor, with the highest rate in the SD+CSU group (91.3%). The exacerbation rate due to medications was higher in all groups compared to existing literature. Omalizumab+AH treatment was common in the CSU group (63%), while untreated patients were more prevalent in the SD group (66%). A significant correlation between CRP and disease activity was observed in the SD+CSU group ($p=0.037$). In conclusion, the SD+CSU group showed a distinct combined endotype profile with higher rates of AE, atopy, and disease activity compared to the CSU group, though no significant differences were found in comorbidity or lesion duration. This study underscores the importance of investigating AE history in SD patients and carefully assessing medication use during urticaria flare-ups.

Keywords: Symptomatic dermographism, Chronic spontaneous urticaria, Comorbidity, Trigger factors, Disease activity score, Treatment response

İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER	xiv
RESİMLER	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kapsam	1
1.2. Amaç ve Hipotez	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ürtiker ve Anjioödem	4
2.1.1. Ürtikerin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi	5
2.1.2. Ürtikerin Klinik Bulguları ve Sınıflandırması	5
2.2. Kronik Ürtiker	8
2.2.1. Kronik Ürtiker Epidemiyolojisi	8
2.3. Kronik Spontan Ürtiker	9
2.3.1. Kronik Spontan Ürtikerin Epidemiyolojisi	9
2.3.2. Kronik Spontan Ürtikerin Etiyolojisi	10
2.3.3. Patogenez	13
2.3.3.1. Mast Hücre	13
2.3.3.2. Otoantikorlar	14

2.3.3.3. Lökositler	17
2.3.3.4. Sinirler	17
2.4. Kronik İndüklenebilir Ürtiker	17
2.4.1. Kronik İndüklenebilir Ürtikerin Epidemiyolojisi	18
2.4.2. Kronik İndüklenebilir Ürtikerin Alt Tipleri	18
2.4.2.1. Semptomatik Dermografizm	18
2.4.3. Soğuk Ürtiker	23
2.4.4. Gecikmiş Basınç Ürtikeri	24
2.4.5. Solar Ürtiker	24
2.4.6. Sıcak Ürtiker	24
2.4.7. Vibratuar Anjioödem	25
2.4.8. Kolinerjik Ürtiker	25
2.4.9. Akuajenik Ürtiker	25
2.4.10. Kontakt Ürtiker	25
2.5. Ürtikerde Histopatoloji	26
2.6. Ürtikerde Tanı, Klinik ve Laboratuvar İncelemeler	26
2.6.1. SD'de Önerilen Provokasyon ve Eşik Değer Testleri	28
2.7. Ayırıcı Tanı	30
2.8. Kronik Ürtikerde Hastalık Aktivitesi	31
2.8.1. Ürtiker Aktivite Skoru	32
2.8.2. Ürtiker Kontrol Testi	32
2.8.3. Anjioödem Aktivite Skoru	33
2.8.4. Ürtiker Hasta Günlüğü	33
2.9. Tedavi	33
2.9.1. Farmakolojik Tedavi	34
2.9.1.1. Antihistaminikler	35
2.9.1.2. Omalizumab	36
2.9.1.3. Siklosporin	37

2.9.1.4. Sistemik Kortikosteroidler	37
2.9.1.5. Diğer Tedaviler	38
2.10. Prognoz ve Takip	39
2.11. Kronik Ürtiker Komorbiditeleri	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	42
3.2. Araştırma Genel Planı	43
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi	46
4. BULGULAR	47
4.1. Demografik Özellikleri	47
4.2. Eşlik Eden Özellikler ve Komorbiditeler	49
4.3. Hastalık Özellikleri ve Klinik Bulguları	52
4.4. Tetikleyici ve Kötüleştiren Faktörler	53
4.5. Laboratuvar Bulguları	57
4.6. Hastalık Aktivitesi ve Tedavi Yaklaşımları	61
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	94
7. KAYNAKLAR	96
8. EKLER	114
EK-1: Aydınlatılmış Onam Formları	114
EK-2: Veri Toplama Formları	120
EK-3: Araştırmada Kullanılan Biyokimyasal Parametrelerin Referans Değerleri.	126
EK-4: Etik Kurul Onayı	127

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAS	: Anjioödem Aktivite Skoru
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AH	: Antihistaminikler
ANA	: Anti-Nüklear Antikoru
AÖ	: Anjioödem
AS	: Ankilozan Spondilit
BTK	: Bruton Tirozin Kinaz
BCR	: B hücre reseptörü
CBC	: Tam Kan Sayımı
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	: C-Reaktif Protein
EAACI	: Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (European Academy of Allergy & Clinical Immunology)
EADV	: Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi (European Academy of Dermatology & Venereology)
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FCAS	: Ailevi Soğuk Otoinflatuvar Sendrom
FcεRI	: Yüksek Afiniteli İmmunglobulin E Reseptörü
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
GİE	: Gastrointestinal Enfeksiyon
HPA	: Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal aksı
H. pylori	: Helicobacter Pylori
Ig	: İmmunglobulin
JDA	: Japon Dermatoloji Derneği (Japanese Dermatological Association)
KÜ	: Kronik Ürtiker
KSÜ	: Kronik Spontan Ürtiker
KİÜ	: Kronik İndüklenebilir Ürtiker
İL	: İnterlökin
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu

LT	: Lökotrien
MS	: Multipl skleroz
MRGPRX2	: MAS İlişkili G-Protein Bağlı Reseptör X2
NERDS	: Nodüller, Eozinofili, Romatizma, Dermatit, Şişme
NOMID	: Yenidoğan Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık
NSAİİ	: Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar
OSDT	: Otolog Serum Deri Testi
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PG	: Prostaglandin
RIA	: Rahim İçi Araç
SD	: Semptomatik Dermografizm
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	: Sosyal Bilimler İstatistik Programı (Statistical Package for Social Sciences)
SS	: Standart Sapma
TFS	: Total Fric Test Skoru
TG	: Tiroglobulin
Th	: Yardımcı T hücreler (T Helper Cells)
TLR	: Toll-Benzeri Reseptör (Toll-Like Receptor)
TNF-α	: Tümör Nekroze Edici Faktör- alfa
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRAPS	: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü İlişkili Periyodik Sendrom
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
ÜKT	: Ürtiker Kontrol Testi
ÜHGG	: Ürtiker Hasta Günlüğü (UPDD-Urticaria Patient Daily Diary)
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WAO	: Dünya Alerji Organizasyonu (World Allergy Organization)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Kronik spontan ürtikerin alt tipleri.	16
2.2. Ürtiker aktivite skoru 7 (UAS7).	32
4.1. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de demografik özelliklerin karşılaştırılması.	48
4.2. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de eşlik eden özellikler ve komorbidetelerin karşılaştırılması.	49
4.3. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de hastalık özellikleri ve klinik bulguların karşılaştırılması.	52
4.4. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de tetikleyici ve kötüleştirici faktörlerin karşılaştırılması.	54
4.5. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de laboratuvar bulguların karşılaştırılması.	58
4.6. SD+KSÜ ve KSÜ’de UAS7’nin karşılaştırılması	62

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Ürtikerde güncel sınıflandırma.	7
2.2. Mast hücresi ve reseptörleri	15
4.1. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de atopik hastalıkların dağılımı.	51
4.2. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de eşlik eden anjioödemini karşılaştırılması.	53
4.3. SD’de TFS’ye göre hastalık aktivitesinin incelenmesi	62
4.4. SD+KSÜ’de UAS7’ye göre CRP’nin dağılımı.	63
4.5. SD+KSÜ’de UAS7’ye göre ESR’nin incelenmesi.	63
4.6. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de mevcut tedavilerinin karşılaştırılması.	64
4.7. SD’de kullanılan tedavilerin TFS’ye göre dağılımı.	65
4.8. SD + KSÜ’de UAS7’ye göre tedavi dağılımı.	66
4.9. KSÜ’de UAS7’ye göre tedavi dağılımı.	66

RESİMLER

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Ürtiker plakları	6
Resim 2.2. SD plakları	19
Resim 2.3. FricTest®	29
Resim 2.4. FricTest® uygulama şekli	30



1. GİRİŞ

1.1. Kapsam

Ürtiker, kompleks bir patogeneze sahip, mast hücresi aracılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Çocuk ve erişkinlerde oldukça yaygın olarak gözlenir. Deride ani gelişen, eritemli ve kaşıntılı papül ve daha sıklıkla gözlenen geniş ödemli plaklar ile karakterizedir. Lezyonlar genellikle 24 saat içinde deride herhangi bir iz bırakmadan kaybolur, ancak yeni lezyonların ortaya çıkmasıyla hastalık süreci günler veya aylar boyunca sürebilir (1). Anjioödem (AÖ), dermis ve subkutan dokunun veya mukozal yüzeylerin ani gelişen, iyi sınırlı, genellikle ağrılı ve bazen kaşıntılı ödemi ile karakterize bir klinik durumdur (1, 2). Ürtikerle birlikte görülebileceği gibi, izole olarak da ortaya çıkabilmektedir.

Ürtiker, hastalık süresine göre akut veya kronik olmak üzere iki ana gruba ayrılarak ele alınmaktadır. Akut ürtiker (AÜ) hastalık süresi bakımından ürtikeryal papül ve plakların, AÖ'nün veya her iki klinik bulgunun bir arada olduğu durumlarda semptomların 6 haftadan daha kısa sürede gerilemesi ile tanımlanmış olan bir alt tiptir (1). Kronik ürtiker (KÜ) ise dermatolojik bulguların 6 haftadan uzun sürdüğü ürtiker vakalarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Akut aralıklı (epizodik) ürtiker, bulguların 6 haftadan kısa sürmesi ama tekrarlayıcı şekilde ortaya çıkması şeklinde tanımlanmıştır (4).

KÜ tanımlanabilir hastalık tetikleyicilerin varlığına ve tipine göre kronik spontan ve kronik indüklenabilir ürtiker olarak iki alt gruba ayrılır. Kronik spontan ürtikerde (KSÜ), lezyonlar genellikle belirgin bir uyarıcı olmadan ortaya çıkar (2). KSÜ'nün aksine, kronik indüklenabilir ürtiker (KİÜ) belirli tetikleyicilere (fiziksel veya fiziksel olmayan uyaranlar) maruziyet sonrası gelişir ve tetikleyici faktörlere göre alt sınıflara ayrılır. KİÜ olarak tanımlanan fiziksel ürtikerler arasında semptomatik dermografizm (SD), soğuk ürtiker, gecikmiş basınç ürtikeri, solar ürtiker, sıcak ürtiker ve vibratuar anjioödem yer alırken; diğer KİÜ tipi olan fiziksel olmayan ürtikerler arasında kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtiker bulunmaktadır (3).

Dermografizm, cilt üzerine yazı yazılabilirliğini ifade eden bir fenomendir; cilt üzerine hafif mekanik bası uygulandığında eritem ve hafif kabarıklık gelişmesiyle karakterizedir, ancak kaşıntı veya başka bir semptomun eşlik etmediği, fizyolojik bir cilt reaksiyonudur (6). SD ise en yaygın fiziksel ürtiker türü olup, cilt yüzeyine uygulanan çizme, ovalama veya baskı gibi mekanik uyarılar sonucunda lokalize eritem, ödem ve kaşıntı ile karakterize ürtiker plaklarının izlendiği semptomatik bir KİÜ tipidir. SD'yi basit dermografizmden ayıran en belirgin özellik kaşıntının eşlik etmesidir (4).

SD'nin etiyolojisinde enfeksiyonlar, ilaçlar ve stres gibi çeşitli faktörlerin rol oynayabileceği bildirilmiş olmakla birlikte, vakaların büyük bir kısmında altta yatan neden tespit edilememektedir (5). SD tanısının doğrulanmasında hasta öyküsünün alınması, KÜ ve anamneze yönelik rutin araştırmaların yapılması ve SD tanısı kesinleştirildikten sonra provokasyon testleri ile doğrulanması ve mümkünse eşik değer belirlenmesi önerilmektedir (6). SD tanısı ve eşik değer belirlenmesi için “dermografometre kalemi” veya “*FricTest®*” aleti kullanılmaktadır (7).

SD diğer KÜ tiplerine de sıklıkla eşlik edebilen bir alt tip olarak bilinmektedir. Sanchez ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre, eşzamanlı KSÜ ve SD'nin %24,8 vakada görüldüğü belirlenmiştir (8). Bazı çalışmalar, SD'nin KSÜ semptomlarını şiddetlendirdiğini ve tedaviye yanıtı zorlaştırdığını bildirmiştir (8, 9).

KÜ'nün farklı alt tiplerinin tanı ve yönetiminde yapılması önerilen tanısal, tetikleyici ve eşlik edebilecek hastalıklara yönelik klinik ve laboratuvar incelemeler, Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI), Dünya Alerji Organizasyonu (WAO), İngiliz Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (BSACI) tarafından yayınlanan uluslararası kılavuzlar ve Türkiye Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği (TURKDERM) tarafından yayımlanan uzman uzlaşi raporunda detaylı olarak ele alınmaktadır. Bu doğrultuda öneriler farklılık göstermekle birlikte, ortak laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı (CBC), periferik yayma, eozinofil ve bazofil sayısı ile yüzdesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), bazal biyokimyasal parametreler, tiroid fonksiyon testleri, anti-tiroid antikörler, total IgE, kompleman düzeyleri ve klinik şüpheye göre enfeksiyon hastalıklarına yönelik taramalar bulunmaktadır (10-12).

Literatürde SD ve tetikleyicileri, SD'ye eşlik eden hastalıklar, SD'nin diğer KÜ tiplerine eşlik etme oranları ve bu durumda gelişen hastalık seyrindeki değişikliklere dair veri kısıtlıdır (13, 14). Sadece SD'si olan hastalar (SD), eş zamanlı SD ve KSÜ'sü olan hastalar (SD + KSÜ) ve sadece KSÜ'sü olan yani SD ve diğer KIÜ'lerin eşlik etmediği hastaların (KSÜ) klinik ve laboratuvar farklılıklar açısından sistematik olarak karşılaştırıldığı çalışmalar da sınırlı sayıdadır. Özellikle SD + KSÜ hastalarında hastalık şiddeti ve komorbiditelere ilişkin veriler de yetersizdir. Bu hasta grubunun, izole SD veya KSÜ hastalarına kıyasla semptom şiddeti ve eşlik eden hastalıklar açısından nasıl bir profil sergilediği henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

1.2. Amaç ve Hipotez

Bu çalışmada, KÜ alt tipleri olan SD , SD ile KSÜ'nün birlikte görüldüğü vakalar (SD+KSÜ) ve yalnızca KSÜ tanısı alan hastaların demografik özellikleri, kötüleştirici faktörleri, komorbiditeleri, klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırmalı olarak incelenerek elde edilen bulgular doğrultusunda, SD+KSÜ hastalarının KSÜ hastalarına kıyasla daha şiddetli klinik semptomlara sahip olup olmadığı, hastalık aktivite skorlarının daha yüksek seyredip seyretmediği ve tedaviye yanıtlarının farklılık gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmanın bulgularının, KÜ alt tiplerinin daha iyi tanımlanmasına ve her iki hastalığın tanı ve tedavi süreçlerine katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Mevcut çalışmanın hipotezleri:

- En sık görülen KIÜ alt tipi olarak SD'nin diğer KÜ alt tiplerinden farklı tetikleyici risk faktörleri vardır.
- SD, SD+KSÜ ve KSÜ hastaları arasında demografik özellikler, hastalığa ait klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri açısından farklılıklar bulunmaktadır.
- SD+KSÜ hastaları, KSÜ hastalarına kıyasla daha şiddetli klinik semptomlar göstermektedir ve daha yüksek hastalık aktivite skorlarına sahiptir.
- SD+KSÜ hastaları, KSÜ hastalarına kıyasla tedavilere daha dirençlidir.
- SD, SD+KSÜ ve KSÜ hastaları daha farklı komorbiditelere sahiptir ve SD+KSÜ hastaları KSÜ hastalarına göre daha fazla komorbiditeye sahiptir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürtiker ve Anjioödem

Ürtiker, halk arasında “kurdeşen” olarak bilinen, çok çeşitli tetikleyicilere ve altta yatan farklı mekanizmalara sahip, kompleks ve heterojen bir hastalıktır. Ürtiker, küçük damarların vazodilatasyonu ve geçirgenliğinin artması sonucunda dermiste deri ve mukozalarda lokalize ödemle karakterize bir reaksiyon olarak ortaya çıkmaktadır (15). Klinik olarak, küçük papüller ve daha büyük ödemli plaklar şeklinde kendini gösterir ve genellikle şiddetli kaşıntı ve bazen ciltte yanma hissi ile birlikte görülebilir (16). Bu kabarıklıklar, sınırları belirgin, eritemli veya soluk renkli, yoğun kaşıntılı, boyut ve şekil açısından değişken olabilen lezyonlardır. Ortaları soluk veya periferleri soluk olabilir, anuler veya polisiklik izlenebilirler. Lezyonlar birkaç milimetre çapında olabileceği gibi el büyüklüğüne kadar ulaşabilir ve sayıları değişkenlik gösterebilir. Kabarıklıkların karakteristik özelliği, genellikle 24 saat içinde kendiliğinden ve herhangi bir iz bırakmadan kaybolmalarıdır. Ürtiker, süresine ve etiyolojisine göre sınıflandırılabilir; ayrıca aynı hastada iki veya daha fazla farklı ürtiker tipi bir arada görülebilir (1, 10).

AÖ, subkutan veya submukozal dokularda ani gelişen, lokalize ve kendi kendine sınırlı ödem ile karakterizedir. Genellikle vasoaktif medyatörlerin salınımıyla tetiklenen geçici bir damar geçirgenliği artışı sonucu oluşur. Klinik olarak, yüz, dudaklar, dil, larinks, genital bölge ve ekstremitelerde, gode bırakmayan asimetrik ödem ve bazen kaşıntı ile karakterizedir, ancak vücudun herhangi bir bölgesi de etkilenebilir ve genellikle 72 saatten kısa sürede kaybolur (17). AÖ, oluşumuna neden olan temel medyatörlere göre histaminerjik ve bradikinin aracılı olmak üzere iki gruba ayrılır: Histaminerjik AÖ, genellikle IgE aracılı alerjik reaksiyonlar ve ürtikerle ilişkilidir. Bradikinin aracılı AÖ ise sıklıkla herediter veya edinsel C1 estereaz inhibitör eksikliği ya da anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kullanımına bağlı bradikinin artışı ile bağlantılıdır (18). Histaminerjik AÖ’nün ürtikere eşlik etme sıklığı, farklı popülasyonlar ve çalışmalara göre değişiklik gösterir ve genellikle %12 ile %44 arasındadır (19, 20).

2.1.1. Ürtikerin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi

Ürtiker terim olarak 250 yıl kadar önce kullanılmaya başlanmıştır. Bu hastalığın en erken tanımlarından biri, 2000 yıl öncesine dayanan Çin'e aittir. Hipokrat, batma etkisi yaratan ısırgan otlarının neden olduğu kabarıklıkları "knidosis" olarak adlandırmıştır, bu tanım günümüzde ürtiker olarak bilinen reaksiyonun ilk tanımlamalarından biri olarak kabul edilmektedir. Modern "ürtiker" adı ise Latince *urtica* kelimesinden türetilmiştir ve bu kelime "ısırgan otu" anlamına gelir. Bu, ısırgan otunun benzer bir cilt reaksiyonuna neden olmasıyla bağlantılıdır (21).

Ürtiker, dermatolojide sık karşılaşılan bir hastalık olup, yaşam boyu prevalansı farklı ülkelerde yaklaşık %7,1-20 arasında değişiklik göstermektedir (22, 23). Örneğin, bu oran Kolombiya'da %7,1 iken, Çin'de %7,3, Almanya'da %8,8 ve dünya çapında yapılan bir değerlendirmede yaklaşık %20 olarak belirlenmiştir (24, 25). Ürtiker, akut ve kronik formları arasında prevalans açısından farklılık gösterir. AÜ daha yaygın olup, nüfusun yaklaşık %12-22'sini etkilerken, KÜ'nün prevalansı daha düşüktür. AÜ'nün yaşam boyu prevalansı yaklaşık %15-20 olarak tahmin edilmektedir. Bu, her beş bireyden birinin yaşamlarının bir noktasında AÜ atağı geçirebileceği anlamına gelir (26). AÜ'nün çocuklardaki prevalansı yetişkinlere kıyasla daha yüksektir ve %6,7 ile %20 arasında değişmektedir. Bu, çocukların AÜ ataklarına daha yatkın olduğunu göstermektedir (19, 27).

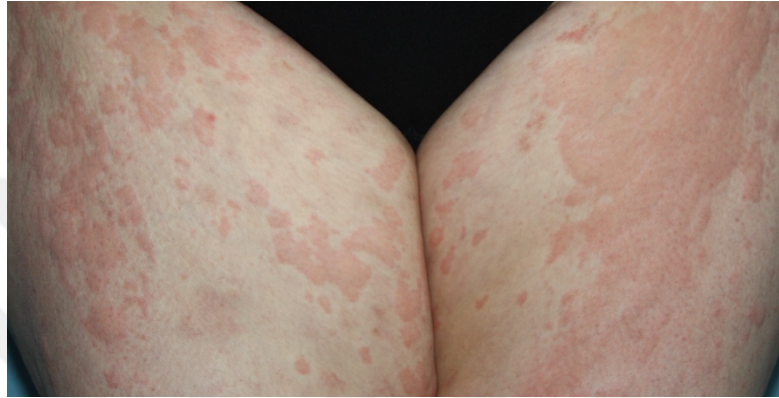
2.1.2. Ürtikerin Klinik Bulguları ve Sınıflandırması

Ürtikerin lezyonları genellikle "bugün var, yarın yok" şeklinde tanımlanır; yani çoğu zaman 24 saatten kısa süre kalırken, ayırıcı tanısında yer alan diğer ürtikeryal dermatozlarda lezyonlar günlerce veya daha uzun süre devam edebilir. Ürtiker lezyonları üç temel özelliklerle karakterizedir (Resim 2.1.):

- (I) Çeşitli boyut ve şekillerde, sınırları keskin, santral ödem ve etrafında refleks eritemle çevrili ödemli papül ve plaklar,
- (II) Kaşıntı ya da bazen yanma hissi,
- (III) 30 dakika ile 24 saat arasında kendiliğinden gerileme.

Anjioödem ise yine üç özellikle tanımlanır:

- (I) Derin dermis, subkütan dokular veya mukozalarda ani gelişen eritemli veya deri renginde derin şişlik,
- (II) Kaşıntıdan ziyade karıncalanma, yanma, baskı ve bazen ağrı hissi,
- (III) Ürtikere kıyasla daha yavaş gerileme süreci (bazen 72 saate kadar sürebilir) (2).

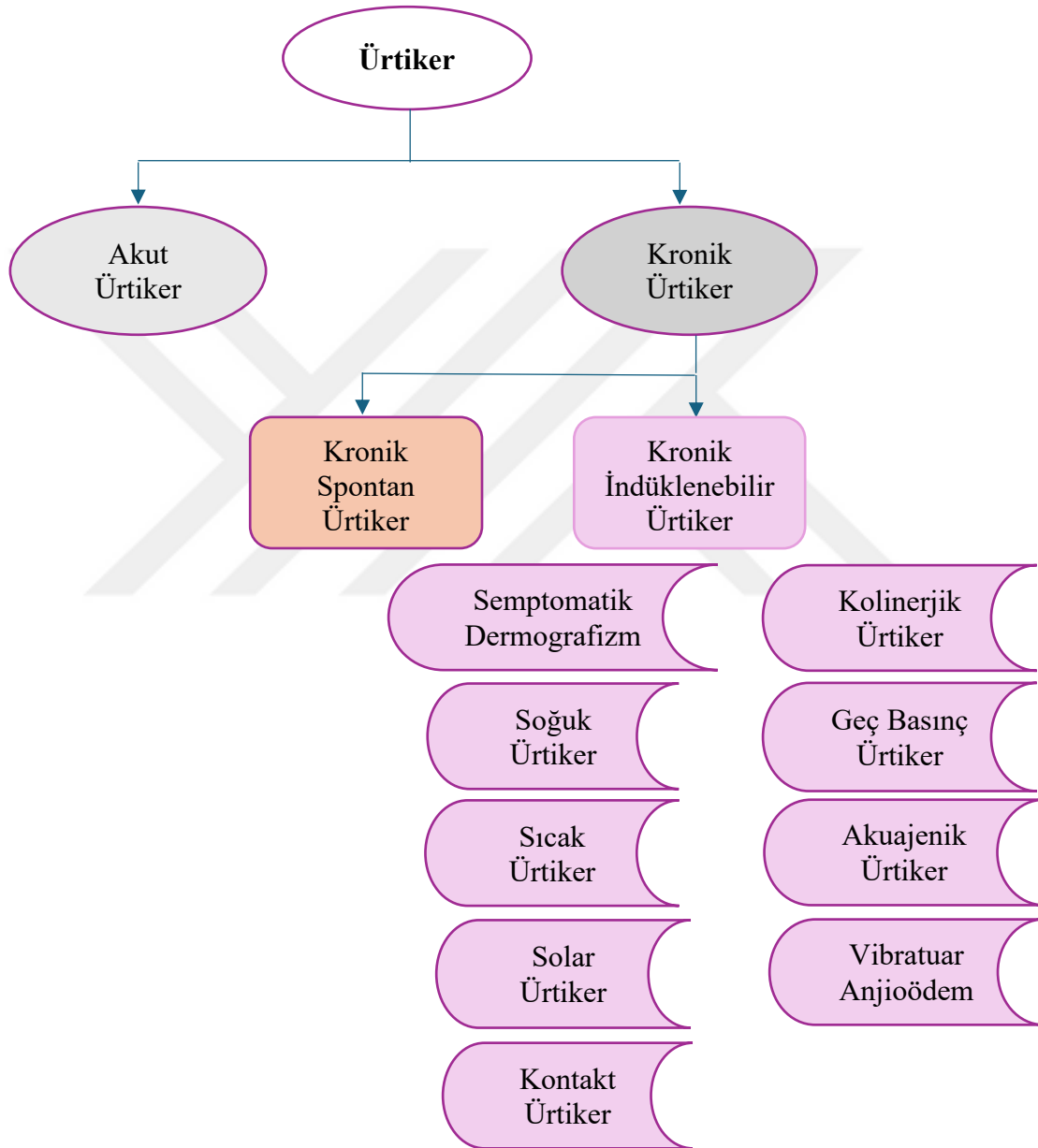


Resim 2.1. Ürtiker plakları

Literatür incelemelerine göre, ürtiker hastaların yaklaşık %50'sinde yalnızca ürtiker, %40'ında ürtiker ile birlikte AÖ, geri kalanında ise sadece AÖ görülmüştür (11). Ürtiker, süre ve tetikleyici faktörlerin varlığına göre sınıflandırılmaktadır. AÜ, altı haftadan kısa süren; KÜ ise altı haftadan uzun süre devam eden ürtiker olarak tanımlanır. "KÜ" teriminin, tedavisiz haftada en az iki kez düzenli olarak ortaya çıkan ürtiker için kullanılması önerilmektedir; uzun süre devam eden ancak haftalık lezyon çıkış sıklığı bundan daha seyrek görülen ürtiker ise genellikle "epizodik" veya "reküren" ürtiker olarak adlandırılmaktadır (1).

2022 EAACI ürtiker tanı rehberine göre Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ), KÜ'nün bir alt tipi olup, altı haftadan uzun süre boyunca herhangi bir tanımlanabilir dış tetikleyici olmaksızın kendiliğinden ortaya çıkan ürtiker, AÖ veya her ikisi ile karakterizedir (10). KİÜ, ürtiker, AÖ ya da her ikisinin oluşumuna neden olan, belirgin ve alt tipe özgü tetikleyicilerle ayırt edilir. Bu tetikleyiciler, mevcut olduklarında semptomların ortaya çıkması ve bulunmadıklarında ise semptomların görülmemesi nedeniyle "belirgin" olarak nitelendirilir. Bu tetikleyiciler spesifiktir, örneğin, soğuk ürtikerde soğuk bir tetikleyiciyken, bu tetikleyici diğer indüklenebilir ürtiker türlerinde

etkili değildir. Diğer KIÜ alt tipleri ise sıcak ürtiker, gecikmiş basınç ürtikeri, solar ürtiker, kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker, vibratuar anjioödem ve SD'dir (Şekil 2.1). SD KIÜ'nün en sık tipidir. Nadir görülen bazı KIÜ alt tiplerinde ise ürtikerin ortaya çıkması için iki veya daha fazla belirgin ve spesifik tetikleyicinin bir arada bulunması gereklidir (10).



Şekil 2.1. Ürtikerde güncel sınıflandırma.

Fiziksel ürtikerler, genellikle tetikleyiciye birkaç dakika içinde yanıt verir ve genellikle 2 saat içinde geriler. Ancak bazı fiziksel ürtikerler (örneğin gecikmiş basınç

ürtikerleri, gecikmiş dermografizm) birkaç saat sonra gelişir ve 24 saat veya daha uzun süre devam edebilir. Kabarıklıklar genellikle uyarılan deri alanıyla sınırlıdır; ancak bazen fiziksel uyarılar, sistemik bir etki yaratabilmektedir (1, 2). Örneğin, egzersizle tetiklenen anafilaksi ve besine bağlı egzersizle tetiklenen anafilaksi, nadir görülen ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Fiziksel aktivite veya belirli bir besinin tüketilmesini takiben yapılan egzersiz, şiddetli sistemik belirtilere, hipotansiyona ve hatta ölüme yol açabilir (28).

2.2. Kronik Ürtiker

KÜ, tekrarlayan ataklar ve aylardan yıllara uzanan hastalık seyriyle ağır bir hastalık yüküne neden olmaktadır. Tahminlere göre, vakaların yarısından fazlası bir yıldan uzun sürerken, %11'i 5 yıldan uzun süre devam eder. KÜ, hastaların hem fiziksel hem de zihinsel sağlığını olumsuz etkileyerek, iskemik kalp hastalığından daha fazla oranda yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (29). KÜ, spontan (kendiliğinden gelişen) ve indüklenebilir (uyarılabilir) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Kronik spontan ürtiker (KSÜ), KÜ'nün bir alt tipi olarak tanımlanır. KSÜ, bilinen spesifik bir tetikleyici olmaksızın ortaya çıkan kronik ürtiker formudur. Hastalar, ürtiker plakları ve/veya AÖ atakları yaşar, ancak bu lezyonlar fiziksel uyarılar veya spesifik dış faktörlerle ilişkili değildir. KSÜ'nün patogeneğinde otoimmün mekanizmalar ve inflamatuvar süreçler ile tetiklenen mast hücre aktivasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir (10, 12).

2.2.1. Kronik Ürtiker Epidemiyolojisi

Genel popülasyonda KÜ prevalansı % 0,5-1 arasında değişmektedir (30). İspanya'da, geniş çaplı bir popülasyon üzerinde yapılan çalışmada KÜ prevalansı %0,6 olarak belirlenmiştir (31). Tayvan'da prevalans %0,69 ile %0,79 arasında değişirken, İsveç'te çalışma döneminde saptanan prevalans %0,53 olarak saptanmıştır. KÜ prevalansı, diğer yaş gruplarına kıyasla 40-49 yaş ve 50-59 yaş arasındaki hastalarda en yüksektir (32, 33). Yapılan bir sistematik derlemede, KÜ'nün dünya genelindeki yaşam boyu prevalansının %1,4, nokta prevalansının ise %0,7 olduğunu göstermiştir. Ayrıca, KÜ'nün Asya'da, Avrupa ve Kuzey Amerika'ya

kıyasla daha sık görüldüğü belirlenmiştir (34). KÜ'nün zaman içindeki prevalans değişimini inceleyen farklı çalışmalar veya analizler, hastalığın son yıllarda artış eğiliminde olduğunu göstermiştir (34).

2.3. Kronik Spontan Ürtiker

KSÜ tanısı, tipik KÜ belirtilerinin varlığı ve belirgin bir tetikleyicinin olmaması ile konulur. KSÜ, KÜ hastalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturduğu düşünülmektedir. KSÜ'nün etyolojisi ve patogenezi büyük ölçüde aydınlatılamamış olsada, derideki mast hücrelerinin bu hastalığın patofizyolojisinde temel rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda otoimmünite, enfeksiyonlar, koagülasyon kaskadı, D vitamini eksikliği ve genetik faktörler gibi çeşitli mekanizmaların KSÜ'nün ortaya çıkmasında etkili olabileceği öne sürülmüştür (29). KSÜ vakaların yarısında sadece ürtikeryal papül ve plaklar ile ve %40'ında ise eşlik eden AÖ ile kendini gösterir. Daha az oranda tek başına AÖ şeklinde de prezente olabilir. İzole AÖ varlığında ayırıcı tanıda histaminerjik olmayan diğer AÖ tipleri, hereditör anjioödem ve ilaca sekonder AÖ gibi diğer hastalıklar dikkate alınmalı ve ayırıcı tanı yapılmalıdır. KSÜ'nün büyük çoğunlukla 1-5 yıl içinde gerilediği tahmin edilmektedir. Çalışmalarda tanı anındaki hastalık şiddeti ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Nadir durumlarda 50 yıla kadar süren vakalar da rapor edilmiştir. Daha uzun hastalık süresiyle ilişkilendirilen şiddet belirteçleri arasında, ürtikerle birlikte veya izole AÖ, eşlik eden KIÜ varlığı ve pozitif otolog serum deri testi (OSDT) yer almaktadır (35).

2.3.1. Kronik Spontan Ürtikerin Epidemiyolojisi

KÜ'nün yıllık prevalansı, KSÜ'yü de kapsayacak şekilde, küresel olarak %0,5-2.3 arasında değişmektedir. Spesifik olarak, KSÜ'nün genel popülasyondaki nokta prevalansı %0,5-1 arasındadır (36, 37). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) KSÜ prevalansı %0,23-0,78 arasında tahmin edilmektedir.(38) Beş Avrupa ülkesindeki pediatrik hastalarda KSÜ'nün bir yıllık tanı almış prevalansı yaklaşık %0,75'tir (39). Stockholm'de, KÜ'nün çalışma dönemi prevalansı %0.53 olarak saptanmış olup, bu vakaların %89'u KSÜ'dür (33). KSÜ genellikle kadınlarda daha yaygın olup,

bildirilen kadın-erkek oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir (40, 41). Çoğu çalışmada, KSÜ hastaların en sık 20 ile 40 yaş arasında olduğu gözlemlenmiştir (42).

2.3.2. Kronik Spontan Ürtikerin Etiyolojisi

KÜ, etiyolojisinde otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaçlar ve maligniteler gibi çeşitli faktörler suçlanmakla birlikte, vakaların büyük bir kısmında altta yatan neden belirlenememektedir (29, 43).

2011 Japon Dermatoloji Derneği (JDA) ürtiker kılavuzu, ürtiker patogenezinde rol oynayan iki ana faktör grubunu doğrudan ürtikeri tetikleyen faktörler (çoğunlukla ekzojen ve geçici) ve dolaylı olarak hastalığın gelişimine katkıda bulunan altta yatan faktörler (çoğunlukla endojen ve devamlı) olarak tanımlamaktadır: Doğrudan tetikleyiciler arasında fiziksel uyarılar ve terleme gibi ekzojen antijenler; besin antijenleri, histamin içeriği yüksek besinler, psödoalerjenler, katkı maddeleri, salisilik asit gibi besin ögeleri; antijenler, kontrast maddeler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) , koruyucular, vankomisin gibi ilaçlar ve egzersiz yer almaktadır. Dolaylı faktörler ise spesifik IgE aracılığıyla duyarlanma, enfeksiyonlar, yorgunluk, stres, antijenler dışındaki mekanizmalar besinler, ilaçlar (özellikle aspirin, NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri), IgE veya yüksek afiniteli IgE reseptörlerine karşı otoantikorlar ve altta yatan hastalıkları kapsamaktadır. Bağ dokusu hastalıkları (örneğin, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren sendromu), lenfoproliferatif hastalıklar, serum hastalığı, diğer organ fonksiyon bozuklukları ve sirkadiyen ritim değişiklikleri de dolaylı faktörler arasında değerlendirilmektedir (44).

Otoimmünite

KSÜ patogenezinde otoantikorlar, kompleman sistemi ve koagülasyon süreçleri önemli bir rol oynamaktadır. Otoimmün mekanizmaların, kronik idiyopatik ürtiker vakalarının yaklaşık %35-40'ında hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. (45) KÜ hastalarında Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit, SLE, Sjögren sendromu, çölyak hastalığı ve tip 1 diyabetse mellitus gibi otoimmün hastalıkların insidansında artış bildirilmiştir (46). Özellikle kadın KÜ hastalarında romatoid artrit, Sjögren sendromu, çölyak hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus ve SLE

insidansı yüksek bulunmuş olup, bu hastalıkların çoğunun KÜ tanısından sonraki 10 yıl içinde teşhis edildiği belirtilmiştir. Bu durum, KÜ'lü hastalarda otoimmün hastalıkların varlığı açısından bazal değerlendirme, uzun dönemli takibin önemini vurgulamaktadır (47, 48). KSÜ'nin en az iki farklı otoimmün endotipi olduğu kabul edilmekte olup, bunlar deri mast hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkilendirilen farklı otoantikor türleri ile karakterizedir. Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarında (otoalerjik KSÜ), IgE otoantikorları self antijenlere (otoalerjenlere) karşı gelişmektedir. Tip IIb aşırı duyarlılık reaksiyonları ise, otoantijenlere bağlanan spesifik IgG izotipindeki otoantikorlarının patojenik durumlar oluşturmasıyla karakterizedir (49).

Enfeksiyonlar:

Enfeksiyonlar, AÜ'de, özellikle çocuklarda, çoğunlukla temel neden olarak belirlenir (26). Buna karşın, KÜ etiolojisinde enfeksiyonların rolü hala tartışmalıdır ve KÜ üzerindeki doğrudan etkisi net olarak kanıtlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda, enfeksiyonların KÜ vakalarının yaklaşık %18'inde potansiyel bir neden olarak yer aldığı belirtilmiştir (50).

Bazı çalışmalar, enfeksiyonların KÜ gelişiminde birincil etken olmaktan ziyade hastalığın alevlenmesine katkıda bulunabileceğini bildirmektedir. Özellikle eşzamanlı enfeksiyonların, KÜ semptomlarının şiddetini artırdığı gözlemlenmiştir. KÜ ile ilişkili olduğu düşünülen enfeksiyonlar arasında *Helicobacter* (*H. pylori*), viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar yer almaktadır. *H. pylori* enfeksiyonunun KÜ ile bağlantısını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur ve bu hastalarda eradikasyon tedavisinin semptomlarda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (51, 52). Viral enfeksiyonlar arasında, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonuna (ÜSYE) neden olan etkenlerin KÜ'nün tetikleyicisi olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca *Streptococcus* gibi bakteriyel enfeksiyonlar ve *Anisakis simplex* gibi paraziter enfeksiyonların da KÜ ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (53, 54). Her ne kadar KÜ'lü hastalarda enfeksiyonların genel prevalansı artmış olmasa da, klinik ve subklinik enfeksiyonların, özellikle enfeksiyona yatkın bireylerde, hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bu durumun, enfeksiyonlara karşı gelişen immün yanıt ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (55).

İlaçlar:

İlaçlara bağlı KÜ nispeten nadir görülmekle birlikte, immünolojik ve non-immünolojik mekanizmalar yoluyla gelişebilmektedir. Kesin prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli ilaçların KÜ gelişiminde katkıda bulunabileceği kabul edilmektedir. KÜ ile ilişkili en sık karşılaşılan ilaçlar arasında steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antibiyotikler ve ACE inhibitörleri yer almaktadır. NSAİİ'ler, arasıdonik asit metabolizmasını değiştirerek lökotrien (LT) oluşumunu artırmak suretiyle ürtiker ve AÖ'ye yol açabilmektedir. Penisilin ve diğer bazı antibiyotikler IgE aracılı alerjik reaksiyonlarla ürtikere neden olabilirken, ACE inhibitörlerinin moleküler etki mekanizmaları nedeniyle bradikinin artışına neden olarak histaminerjik olmayan AÖ'ye sebep olabilmektedir (56, 57).

Malignite:

KÜ zaman zaman malignite ile ilişkili olarak bildirilse de, bu ilişki net olarak tanımlanamamıştır ve halen tartışmalıdır. Bir retrospektif kohort çalışması, KÜ hastalarında kanser riskinin arttığını, özellikle hematolojik malignitelerin daha sık görüldüğünü bildirmiştir (58, 59). Ayrıca, bir vaka raporunda, KÜ ile etmoid sinüs adenokarsinomu arasındaki ilişki vurgulanmış ve tedavi sonucunda ürtikerin tamamen gerilediği ve nüks etmediği belirtilmiştir (60). Başka bir vaka serisinde ise, tiroid papiller karsinomu tanısı konmuş 4 kadın hastada KÜ gelişmiş ve tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının ardından ürtiker lezyonlarının hızla gerilediği bildirilmiştir. Bu bulgular, KÜ'nün bazı malignitelerle ilişkili olabileceğini ve bu durumun patogenetik bir ilişkiye işaret edebileceğini göstermektedir (59). Ancak, geniş kohort çalışmalarında bu ilişki doğrulanmadığından, bu hastalarda rutin malignite taramaları önerilmemektedir.

Besinler

Yapılan çalışmalarda, besine bağlı AÜ ile ilişkili besinler arasında özellikle çocuklarda inek sütü, tavuk yumurtası ve bazı kuruyemişler yer almaktadır (61). Buğday, yetişkinlerde nadir görülse de, özellikle buğdaya bağlı egzersizle tetiklenen anafilaksi ve ayrıca ürtiker görülebilmektedir (62). Kabuklu deniz ürünleri,

özellikle karides ve yengeç, besine bağlı ürtikerin yaygın tetikleyicileri arasındadır (63).

IgE aracılı gıda alerjileri, KÜ'nün etiolojisinde genellikle önemli bir rol oynamazken, gıda katkı maddelerine bağlı psödoalerjik reaksiyonlar ve biyojenik aminlerin tetiklediği reaksiyonlar etkili olabilmektedir (64). Bir sistematik inceleme, besin alerjisinin nadiren KÜ'nün nedeni olduğunu ancak besin alerjisi olan hastaların yaklaşık %25'inin KSÜ geliştirdiğini belirtmiştir (65). KÜ hastalarında psödoalerjiden fakir bir diyetin semptomlarda iyileşme sağladığı bildirilmiş olsa da gereksiz gıda eliminasyonları, beslenme yetersizliklerine ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabilir (66, 67). Bu nedenle, diyet değişiklikleri ayrıntılı hasta öyküsü ve tanısal testlere dayandırılmalıdır.

2.3.3. Patogenez

Son 30 yılda yapılan çalışmalar, KÜ gelişiminde otoimmünite, otoalerji, inflamasyon ve koagülasyon gibi biyolojik sistemlerin birlikte rol oynayabileceğini göstermektedir (68).

Ürtikerin patogenezi, bir dizi biyolojik mekanizma ve çevresel faktörün etkileşimi sonucu oluşan kompleks bir süreçtir. Mast hücrelerinin degranülasyonu ve histamin salınımı, hastalığın temel patofizyolojik mekanizmalarını oluşturur. Bunun dışında, immün sistemin rolü, otoimmün reaksiyonlar ve genetik yatkınlık da patogeneizde önemli yer alır. Çevresel faktörler, stres, sıcaklık değişimleri ve enfeksiyonlar gibi tetikleyiciler, ürtikerin ortaya çıkmasında ve seyrinde etkili olabilir. Bu çok faktörlü etkileşim, ürtikerin farklı bireylerde farklı klinik tablolarla seyredebileceğini gösterir (69).

2.3.3.1. Mast Hücresi

Mast hücreleri, ürtiker patogenezinde ana rol oynayan temel hücrelerdir ve vücutta yaygın olarak bulunurlar. Ancak, fenotipleri ve uyarılara verdikleri yanıtlar farklılık gösterebilir. Bu farklılık, ürtikerde deri mast hücrelerinin aktivasyonu sırasında anafaksi gibi sistemik özelliklerin görülmemesini açıklayabilir. Mast

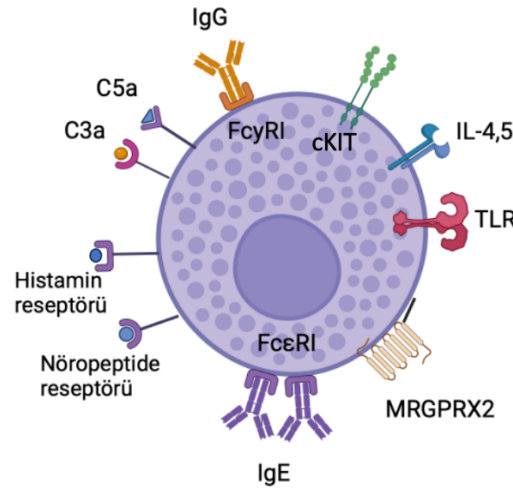
hücreleri, deri lezyonlarında genellikle süperfisyel dermisde yoğunlaşmış olup, derin dermiste daha az bulunur. KÜ'lü hastalarda mast hücrelerinin sayısının arttığına dair bazı çalışmalar bulunsa da, bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur. Bazı çalışmalar, mast hücrelerinin sayısının artmadığını ve bu artışın yalnızca hastalığın ileri evrelerinde görüldüğünü öne sürmektedir (1, 69). Deri ve bağırsak submukozasında bulunan mast hücrelerinin çoğu, nötral proteazlar olan triptaz ve kimaz içerirken, bağırsak mukozasında, alveoler duvarda ve burun mukozasında bulunan mast hücreleri yalnızca triptaz içerir. Her iki tür mast hücresi de yüksek afiniteli IgE reseptörünü (FcεRI) ifade eder ve bu nedenle IgE-bağımlı alerjik reaksiyonların gelişimine neden olabilirler. KÜ'nün patogeneğinde yer alan mast hücreleri, belirli uyaranlara karşı daha kolay degranülasyon gösterme eğilimindedir (71).

Mast hücre aktivasyonu, immünolojik (otoimmün, alerjik, vaskülitik) ve immünolojik olmayan (ilaçlar, vazoaktif stimülanlar, psödoalerjen) mekanizmalarla gerçekleşebilir. İmmünolojik aktivasyon yolu, adaptif bağışıklık sisteminin efektörleri olan antikorlar veya T lenfositlerinin aktivasyonu ile ortaya çıkar ve bu bağlamda tip I (IgE aracılı) ve tip II (IgG aracılı) aşırı duyarlılık reaksiyonları yer alır. Buna karşılık, immünolojik olmayan aktivasyon yolları, adaptif bağışıklık sisteminin efektörlerini içermeyip, bunun yerine doğal bağışıklık reseptörlerinin uyarılması sonucu gelişir (70, 71).

Ürtikerde mast hücrelerinden salınan primer medyatör olan histamin, vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite ve kaşıntıya neden olur (71, 72). Bunun yanı sıra, prostaglandinler, lökotrienler, sitokinler ve kemokinler gibi diğer medyatörlerin salınımı, ürtikerin klinik belirtilerinin oluşumuna katkı sağlar (70). (Şekil 2.2.)

2.3.3.2. Otoantikorlar

Literatürde KSÜ hastalarının en az %30'unda otoimmün bir etiyolojiye sahip olduğuna dair geniş bir klinik ve laboratuvar kanıt bulunmaktadır (73). 1999 yılında bir KSÜ hastasında tiroid peroksidaza (TPO) karşı IgE otoantikorlarının tespit edilmesi, otoalerjinin KSÜ'de rol oynayabileceğini düşündürmüştür (74).



Şekil 2.2. Mast hücresi ve reseptörleri

Altrichter ve ark. KSÜ hastalarının %54-61'inde IgE-anti-TPO seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmiştir (75). Son yıllarda da KSÜ'nün bir kısmının otoimmün bir hastalık olduğu Tip I otoimmün KSÜ (otoalerjik KSÜ) ve Tip IIb otoimmün KSÜ olmak üzere iki farklı otoimmün endotipe sahip olabileceği düşünülmektedir. Otoalerjik Tip I KSÜ'de, klasik tip I hipersensitivite reaksiyonuna benzer şekilde, ancak dış alerjenlere karşı değil, vücudun kendi proteinlerine yönelik IgE otoantikorlarının anormal üretimi söz konusudur; bu durum, mast hücrelerin aktivasyonuna yol açarak KSÜ'nün tipik semptomlarını ortaya çıkarır. Tip IIb otoimmün endotip, Tip I'dan farklı olarak, IgE yerine IgG otoantikorlarının hastanın self antijenlerine karşı gelişerek mast hücrelerini uyarması yolu ile patojenik durumların oluştuğu süreçle karakterizedir. Bu iki endotip klinik olarak benzer bulgularla prezente olsa da, laboratuvar bulguları ve tedavi yanıtları açısından önemli farklılıklar göstermektedir. Tip I otoalerjik KSÜ genellikle omalizumab tedavisine iyi yanıt veririrken, Tip IIb KSÜ olamlizumab tedavi yanıtları daha düşüktür ve farklı tedavi yaklaşımları gerektirebilmektedir (78). (Tablo 2.1.)

Son çalışmalar, IgE-anti-TPO pozitif KSÜ hastalarında total IgE seviyelerinin belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ve eşlik eden alerjik hastalık oranlarının arttığını göstermiştir. Ayrıca, bir çalışmada KSÜ hastaları ile sağlıklı bireyler arasında total IgE seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken, KSÜ hastalarındaki otoreaktif IgE oranının sağlıklı bireylere kıyasla 1000 kat daha yüksek olduğu ve ayrıca lipofilik yapıda olduğu bildirilmiştir. Ürtiker alt tiplerinin belirlenmesi amacı

ile planlanmış olan güncel bir çalışma sonucunda, KSÜ hastalarının %10'undan daha azında Tip Iİb KSÜ bulunduğu ortaya çıkmıştır. IgE-anti-TPO düzeyi yüksek olan KSÜ hastalarının omalizumaba hızlı ve iyi yanıt vermesi beklenmektedir. Hashimoto tiroiditi, tip Iİb otoimmün KSÜ ile sıklıkla ilişkilendirilse de, tiroid otoimmünitesi diğer KSÜ alt tiplerinde de oldukça yaygındır. Bu nedenle, yalnızca IgG-anti-TPO antikorlarının varlığı, tip Iİb KSÜ hastalarının tanısı için yeterince spesifik değildir; bunun yerine, yüksek IgG-anti-TPO ve düşük total IgE seviyelerinin kombinasyonu, klinik pratikte tip Iİb KSÜ için yardımcı bir belirteç olarak önerilmektedir (76, 77).

Tablo 2.1. Kronik spontan ürtikerin alt tipleri.

Özellikler	Tip I otoalerjik KSÜ	Tip Iİb otoimmün KSÜ
Patogenez	IgE yapısında otoantikorlar (TPO, TG, TF, IL-24, dsDNA'ya karşı)	IgG yapısında otoantikorlar (FcεRI veya FcεRI'ye bağlı IgE'ye karşı)
Komorbiditeler	Alerjik hastalıklar	Otoimmün hatalıklar
Total IgE düzeyi	Normal veya yüksek	Düşük (<40 UI/mL)
Eozinopeni	Nadiren	Daha sık
Bazopeni	Nadiren	Daha sık
CRP düzeyi	Normal	Yüksek
ANA pozitifliği	Nadiren	Daha sık
Tanısal belirteçler	Normal veya yüksek total IgE değerleri	Pozitif OSDT/ BHST, IgG-anti-FcεRI antikorlar
Tedavi yanıt hızı	Hızlı	Yavaş
Omalizumab yanıtı	Yüksek	Düşük

TPO; tiroid peroksidaz, TG; tiroglobulin, TF; doku faktörü, dsDNA; çift zincirli DNA, Ig; immünglobulin, FcεRI; yüksek afiniteli IgE reseptör düzeyi, OSDT; otolog serum deri testi, BSHT; bazofil histamin salınım testi.

Son çalışmalara göre, tip Iİb KSÜ'nün ek belirteçleri arasında anjioödem, gece semptomları ve haftada 5 günden fazla semptom görülmesi de yer almaktadır. Bu hastalar, daha şiddetli bir hastalık seyrine sahip olup, düşük total IgE seviyeleri, artmış FcεRI ekspresyonu, bazopeni ve eozinopeni gibi hematolojik bulgular ve yüksek tiroid peroksidaz otoantikor düzeyleri göstermektedir. Ayrıca, son çalışmalar Tip Iİb KSÜ patogenezinde IgM ve/veya IgA otoantikorlarının da rol oynayabileceğini öne sürmektedir (78, 79). Bunun yanı sıra, bu hasta grubunda, antinükleer antikorların (ANA) pozitifliğinin daha yüksek oranlarda saptandığı da bildirilmiştir (80).

2.3.3.3. Lökositler

Ürtikerin patogeneğinde çeşitli bağışıklık hücrelerinin, özellikle T hücreleri, eozinofiller, bazofiller ve nötrofillerin rol oynadığı bilinmektedir. Eozinofiller, lökotrienler ve toksik granül proteinleri, özellikle majör bazik protein (MBP) gibi maddeleri serbest bırakarak bazofillerden histamin salınımını indükleyebilir ve mast hücrelerini aktive edebilirler. Bu etkileşimler, KSÜ'nün patogeneğinde inflamasyon ve semptomların devamına yol açar (81, 82). Bazofiller, KSÜ'nün patogeneğinde önemli bir rol oynar çünkü histaminin ana kaynağıdır ve IgE'ye yüksek afiniteli reseptörler eksprese eder. KSÜ hastalarında, bazofil sayısı genellikle azalır ve bu durum hastalığın şiddetiyle ilişkilidir (1, 83). Chen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KÜ hastalarında, CD8⁺ ve Th2 lenfosit alt gruplarının oranında bir artış gözlemlenmiş ve T lenfositlerinin hastalığın patogeneğine dahil olduğu ileri sürülmüştür (84).

2.3.3.4. Sinirler

P maddesi ve diğer nöropeptitler, mast hücrelerinden histamin salınımını tetikleyerek KÜ'nün patogeneğine katkıda bulunur. Bu hastalarda beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), β -endorfin ve P maddesi seviyeleri artarken, vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP)'in daha güçlü bir ürtiker reaksiyonu oluşturduğu gözlemlenmiştir, ancak ürtiker patogeneğinde nöropeptitlerin rolü henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (1).

2.4. Kronik İndüklenebilir Ürtiker

KİÜ, belirli ve spesifik bir tetikleyiciye yanıt olarak kaşıntılı kabarıklıkların ve/veya anjiödem oluşmasıyla tanımlanır. KİÜ'ler, tüm KÜ vakalarının %20-30'unu oluşturur. Çoğu KİÜ tipinde kabarıklıklar ve AÖ, tetikleyiciyle temastan sonraki 10 dakika içinde ortaya çıkar ve gecikmiş basınç ürtikeri hariç olmak üzere temas kesildikten sonra 1-3 saat içinde kaybolur. KİÜ alt tipleri, spesifik tetikleyici uyaranlarına göre karakterize edilir ve sınıflandırılır; bu uyaranlar fiziksel ve fiziksel olmayan tetikleyiciler olarak ayrılır; Fiziksel uyaranlar arasında mekanik baskı-sürtünme (SD), soğuğa maruz kalma (soğuk ürtiker), ısıya maruz kalma (sıcak ürtiker), güneş radyasyonu (solar ürtiker), basınç (gecikmiş basınç ürtikeri) veya

titreşim (vibratuar anjioödem) yer alır. Fiziksel olmayan uyaranlar ise fiziksel aktivite ile artan vücut ısı ve terleme (kolinerjik ürtiker), su teması (akuajenik ürtiker) veya spesifik ajanlarla temas (kontakt ürtiker) içerir. Hastalar, birden fazla fiziksel ürtikerle prezente olabilir. KİÜ değerlendirme detaylı bir hasta öyküsü, KÜ’de gerekli olan bazı laboratuvar tetkikler ve KİÜ tipine özel tanısal ve eşik değerlerin belirleneceği provokasyon testlerini içermelidir (35, 85).

2.4.1. Kronik İndüklenebilir Ürtikerin Epidemiyolojisi

Mevcut literatüre göre, KİÜ’nün insidansı oldukça yüksektir ve genel nüfusun yaklaşık %0.5’ini etkileyerek KÜ vakalarının yaklaşık %20-30’unu oluşturur (68). Moskova’da KİÜ’nün epidemiyolojisi üzerine yapılan bir çalışmada, en yaygın KİÜ formunun SD (%11) olduğu, bunu kontakt ürtiker (%5.5), kolinerjik ürtiker (%2,5) ve soğuk ürtikerin (%2) takip ettiği belirlenmiştir (86). KİÜ vakalarının %74,2’sinin kadın olduğu saptanmıştır. KSÜ hastalarını içeren bir çalışmada, hastaların %36,3’ünde indüklenebilir ürtiker tespit edilmiştir ve en yaygın türler SD (%24,8) ile soğuk ürtiker (%13,4) olmuştur (8). Napolitano ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, 65 yaş ve üzeri bireylerde KİÜ’nün daha seyrek görüldüğü, ancak SD’nin en yaygın alt tip olarak saptandığı belirtilmiştir (86).

2.4.2. Kronik İndüklenebilir Ürtikerin Alt Tipleri

2022 EAACI ürtiker tanı rehberine göre, KİÜ; SD (eski adıyla dermografik ürtiker), soğuk ürtikeri (soğuk kontak ürtikeri), gecikmiş basınç ürtikeri, solar ürtiker, sıcak ürtikeri (sıcak kontak ürtikeri), vibratuar anjioödem (vibratuar anjioödem/ürtiker), kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtiker alt tiplerini içerir (10).

2.4.2.1. Semptomatik Dermografizm

Dermografizm terimi, Yunanca kökenli "derma" (cilt) ve "graphein" (yazmak) kelimelerinden türetilmiş olup, "cilt üzerine yazı yazma" anlamına gelmektedir. Genellikle diğer deri hastalıklarının değerlendirilmesi sırasında tesadüfen fark edilir (87). Erken dermografizm basit ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılır. Basit

dermografizm cilde orta derecede sürtünme uygulandığında ortaya çıkar ve genellikle aşırı bir fizyolojik yanıt olarak kabul edilir. Bu duruma kaşıntı genellikle eşlik etmez. Semptomatik dermografizm veya ürtikaria faktisya ise en yaygın fiziksel ürtiker tipidir; cilt yüzeyine çizme, ovalama veya baskı gibi uygulanan mekanik uyarıların sonucunda, giysi yakaları ve manşetleri gibi bölgelerde kaşıntılı, çizgisel kabarıklıkların yani ürtikeryal plakların oluşumu ile karakterizedir (Resim 2.2). Semptomlar genellikle akşam saatlerinde daha belirgin hale gelir veya ataklar halinde ortaya çıkabilir (1, 13). Lezyonlar genellikle bir saat içinde kaybolur.(1, 88) Oral mukozada genellikle etkilenmez, ancak Lambhis ve ark. bir vakada cinsel ilişki sırasında vulvodini ve dispoaroni ile kendini gösteren SD vakasından bahsetmişlerdir.(89)



Resim 2.2. SD plakları

Geç dermografizm, uyarandan en az 30 dakika sonra ortaya çıkan ve 24-48 saat sürebilen bir reaksiyondur. Genellikle yanma ve hassasiyetle birlikte görülür. Derin ve geniş plaklar veya papüler kabarıklıklar ile karakterizedir, ancak eritemli zemin görülmez (90).

Dermografizmin nadir varyantları arasında, deri ovalaması ile oluşan refleks eritem (kırmızı dermografizm), kolinerjik ürtikere benzer olarak eritemli zeminde 1-2 mm boyutunda papüller oluşturan kolinerjik dermografizm ve soğuk dermografizm de yer alır (91).

Atopik ve diğer dermatit formlarındaki hastalarda görülen beyaz dermografizm, bası uygulanan bölgede vazokonstriksiyona bağlı solukluk oluşmasıyla tanımlanırken, siyah dermografizm ise deri üzerinde metalik partiküllerin birikmesiyle meydana gelen koyu renklenmedir ve her iki fenomen de ürtikerle ilgili değildir (1).

2.4.2.1.1. Semptomatik Dermografizmin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi

Dermografizm, ilk olarak William Heberden (1710-1801) tarafından ciltte sürtünme veya kaşıma ile tetiklenen bir ürtiker türü olarak tanımlanmıştır. 1859 yılında William Gull (1816-1890), dermografizmi spontan lezyonlarla seyreden KÜ'den ayırarak "faktisiyel ürtiker" terimini kullanmıştır. 1870'lerde ise Paris'teki Salpêtrière Hastanesinde çalışan Fransız hekimler, histeri ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan ve aynı zamanda dermografizm gösteren hastaların ciltlerine yazı yazabilme yeteneklerinden etkilenmiş ve bu vakayı başlangıçta "autographisme" olarak adlandırmışlardır. 1890 yılına gelindiğinde bu terim "dermographisme" olarak değişmiş ve günümüzde kullanılan "dermatografizm" teriminin temelini oluşturmuştur (92).

SD, genel popülasyonda yaklaşık %2-5 oranında görülen en yaygın KIÜ türüdür. Çoğu hastada tablo devamlı seyretmekle birlikte, yaklaşık %25'inde uzun süreli semptomsuz dönemler gözlenebilmektedir (13, 93). SD'de kadınlarda görülme sıklığı erkeklere kıyasla biraz daha yüksektir ve kadın:erkek oranı 1,27:1 olarak belirtilmiştir (94). SD hastalarının ortalama yaşı, incelenen popülasyona bağlı olarak geniş bir aralıkta değişiklik gösterebilmektedir. Çocuklarda ortalama yaş yaklaşık 12,5 yıl iken, daha geniş bir yaş aralığına sahip bir çalışmada ortalama yaş yaklaşık 30,3 yıl olarak belirlenmiştir (93, 95). Başka bir çalışmada ise SD hastalarında ortalama yaş 43,8 yıl olarak tespit edilmiş olup, erkeklerde ortalama yaş 37 yıl, kadınlarda ise 46,4 yıl olarak bulunmuştur (96). Başka bir retrospektif çalışmada, 361 SD hastasında ortalama yaş 34 yıl olarak bildirilmiş ve SD'nin nispeten daha genç bir popülasyonu etkilediği gösterilmiştir (97). Ayrıca, SD vakalarının bireysel olarak farklı yaşlarda ortaya çıkabileceği ve hastalığın yaş dağılımında çeşitlilik olduğu da ortaya konulmuştur.

SD süresi, hastalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalara göre, hastalığın ortalama süresi yaklaşık 6,5 yıl olarak bilinmektedir (13). Başka bir

çalışmada ise SD süresinin 10 gün ile 10 yıl arasında değiştiği, ortalama sürenin ise 20.8 ay olduğu bildirilmiştir (95). Altmış iki SD hastasını içeren bir çalışmada, hastaların %36'sının 5 yıl, %51'inin ise 10 yıl sonunda tamamen iyileştiği gözlemlenmiştir (98). Bal ve ark.'nın yetmiş altı çocuk üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, hastaların %40'ının 5 yıl içinde kendiliğinden iyileştiği ve SD'nin başlangıç yaşının hastalığın süresiyle ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (99).

2.4.2.1.2. Semptomatik Dermografizmin Etiyopatogenezi ve Kliniği

SD'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, fiziksel faktörlerin yanı sıra stres, enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi birçok tetikleyici faktörle ilişkisi saptanmıştır. Yücel ve ark.'ları tarafından 2021 yılında daha önce bilinmeyen gıda ile tetiklenen SD ve gıda bağımlı SD olarak adlandırdıkları iki yeni SD alt tipini tanımlamıştır: Gıda ile tetiklenen SD, belirli gıdaların yenmesinin ardından dermografizmin daha hızlı başlaması veya bir kabarıklığı tetiklemek için gereken uyarılma eşiğinin düşmesiyle tanımlanır (100). Gıda bağımlı SD ise yalnızca belirli gıdaların yenmesinin ardından pozitif bir test sonucu görülmesini ifade eder. Bu iki yeni alt tipin önerilmesi, gıdaların belirli SD türlerinin gelişimini ve şiddetini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Başka bir çalışmada, 64 SD hastasının %66'sında gıdalarla ilişkili alevlenme tespit edilmiştir (101).

Kaur ve Nikson tarafından COVID-19 pandemisi sırasında Avustralya'da yapılan bir çalışmada, 98 sağlık çalışanının 18'inde maske ile ilişkili semptomlar gözlemlenmiş ve bunlardan 5'inde (%28) belirgin dermografizm tespit edilmiştir (102).

Schoepke ve ark.'nın, 2014'te yayınladıkları bir çalışmada kaşıma, tarama ve fırçalama, semptomların tetikleyicileri olarak %88 hastada en yaygın olarak bildirilmiştir. Ayrıca, duş sonrası havluyla kurulanma (%52) ve dar giysiler (%41) de tetikleyici olarak belirtilmiştir. Kabarıklıkların en sık görüldüğü vücut bölgeleri ise sırasıyla kollar (%65), sırt (%49) ve bacaklar (%41) olmuştur (13).

SD'nin kesin etiyolojisi belirsiz olsa da, bazı ilaçlar potansiyel tetikleyici faktörler olarak tanımlanmıştır. 1994 yılında Warney ve ark.'ları tarafından yapılan bir

çalışmada, famotidin ile tedavi sırasında SD geliştiği bildirilmiştir (103). Daha önce, Margolis tarafından yapılan bir çalışmada, 79 ürtiker hastası incelenmiş ve 3 hastada NSAİİ türü olan zomepirak ile SD arasında bir ilişki gözlemlenmiştir. Çin'den yayınlanan 4 vaka içeren bir çalışmada, akne veya rozasea tedavisi için minosiklin kullanmaya başladıktan 2-3 hafta sonra 4 genç kadında SD geliştiği bildirilmiştir. Semptomlar, ilacın kesilmesinin ardından bir ay içinde gerilediği bildirilmiştir (104). Adock tarafından, atorvastatin ile ilişkili SD vakası bildirilmiştir (105). Başka bir vakada Multipl skleroz (MS) tanılı 31 yaşında bir hastada, ocrelizumab tedavisinin başlanmasından 2 hafta sonra SD tespit edilmiştir (106).

COVID-19 rapel aşılardan sonra, özellikle Moderna aşısı ile ilişkili olarak, gecikmiş ürtiker ve SD vakaları bildirilmiştir. Bir vaka serisinde, 16 hastada aşılama sonrası 1 gün-3 hafta içinde semptomlar gelişmiştir (107).

SD patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, mast hücrelerinden histamin gibi medyatörlerin salınımının hastalıkta önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (88). Burada temel mekanizma, diğer fiziksel ürtiker alt tiplerine benzer, mast hücrelerinin degranülasyonu ile histamin salınımıdır. Mekanik uyarılarla tetiklenen bu histamin salınımı, kaşıntı ve ciltte kabarık, kızarıklık plakların oluşumuna yol açmaktadır. Bu süreç, deriye uygulanan fiziksel basınçla başlayan mekanoimmünolojik bir yanıt olarak değerlendirilmektedir (108, 109). Aoyama ve ark. 1973 yılında pasif IgE transferinin dermografizme yol açabileceğini ve IgE'nin dermografizmin patogenezinde rol oynayabileceğinden bahis etmişlerdir (110). 1987 yılında Murphy ve ark. şiddetli SD, hastalarından alınan serumların maymunlara pasif transfer deneylerinde, 24 saat sonra dermografizm yanıtı gözlenmiş ve bu, dermografizmin pasif olarak transfer edilebileceğini göstermiştir (111).

Günümüzde pek çok hastalığın patogenezinde bağırsak mikrobiyotasının rolü önemslenmekte olup, SD de bu durumdan hariç tutulmamaktadır. Bir çalışmada SD hastalarında faydalı bazı bakterilerin (ör. *Verrucomicrobia*, *Ruminococcaceae*) azaldığı, potansiyel olarak zararlı bakterilerin (ör. *Enterobacteriales*) ise arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, *Subdoligranulum* ve *Ruminococcus bromii* seviyelerinin belirgin şekilde azalması, bu bakterilerin SD için umut vadeden tanısal biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişiklikler,

bağışıklık yanıtlarını etkileyerek SD'nin patogeneze katkıda bulunabilmektedir (112, 113).

SD'de merkezi sinir sisteminin rolüyle ilgili kanıtlar mevcuttur; Magnetoensefalografi (MEG) çalışmaları, SD hastalarının histamin ve dermografik provokasyona anormal beyin aktivitesiyle yanıt verdiklerini ve bunun beyindeki kaşıntı algısındaki değişiklikleri işaret ettiğini göstermektedir. Bu durum, merkezi sinir sisteminin SD'deki artan duyarlılık ve kaşıntıya katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (114).

Li ve ark. (115) tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada KÜ hastalarının plazmalarında belirli lipid seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Plazma lipid profilleri, KSÜ, SD ve SD + KSÜ hastalar arasında farklılık göstermektedir. SD hastalarında özellikle fosfatidilkolin ve kolesterol esterlerinin zenginleştiği saptanmıştır (115).

SD'nin etiyolojisi geniş bir yelpazeye sahiptir ve genetik yatkınlık, ilaç reaksiyonları, enfeksiyonlar, atopi, menopoza ve sistemik hastalıklar gibi faktörleri içerebilir (95). Ayrıca, stres ve beslenme gibi faktörler bazı hastalarda semptomları şiddetlendirebilir (13, 100).

Türkiye'de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, atopik hastalıkların SD için potansiyel bir risk faktörü olup olmadığı incelenmiş ve astım, alerjik rinit ve tiroit hastalıkları gibi atopik durumların SD hastalarında, KSÜ hastalarına göre daha yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Bu komorbiditeler, SD hastalarında daha geniş bir bağışıklık düzensizliğine işaret etmektedir (116).

2.4.3. Soğuk Ürtiker

Soğuk ürtikeri, diğer adıyla soğuk temas ürtikeri, soğukla temas sonrası ortaya çıkan ürtiker plakları ile karakterizedir. Fiziksel ürtiker alt tipleri arasında en sık görülen ikinci alt tiptir. Yıllık insidansı %0.05 olup, genç erişkinlerde daha sık görülmekte ve kadınlarda biraz daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Klinik belirtiler, soğuk hava, soğuk sıvılar, soğuk katı cisimler veya buharlaşmaya bağlı soğutma sonrası dakikalar içinde gelişir ve yaklaşık 1 saat boyunca devam eder. Şiddetli vakalarda anafilaksi gibi sistemik bulgular gelişebilir. Soğuk ürtikeri akkiz ve ailesel

(familyal) formlar olmak üzere iki gruba ayrılır: Soğuk ürtikerinin primer formu, idiopatik olup nedeni bilinmemektedir, sekonder formu ise kriyoglobulinemi, enfeksiyonlar, lökositoklastik vaskülit ve bazı ilaçlar gibi altta yatan hastalıklarla ilişkilidir (6).

2.4.4. Gecikmiş Basınç Ürtikeri

Gecikmiş basınç ürtikeri hastalarında, basınç uyarısından sonra deride gecikmiş kızarıklık ve ödem oluşur; bu duruma genellikle belirgin bir subkutan ödem eşlik eder. Eller veya ayaklar etkilendiğinde, bu şişlik AÖ'den ayırt edilemeyebilir. Lezyonlar tipik olarak 4-6 saat sonra ortaya çıkar ve 48 saate kadar devam edebilir. Geç basınç ürtikerli birçok hastada aynı zamanda KSÜ ve AÖ de görüldüğünden, semptomların ayrımı zorlaşabilir (6).

2.4.5. Solar Ürtiker

Solar ürtiker, güneş maruziyetinden saniyeler ile dakikalar içinde başlayan kaşıntı, kızarıklık ve kabarıklıklarla kendini gösterir; semptomlar genellikle birkaç saat içinde kendiliğinden kaybolur. Yüz, boyun ve kollar sıklıkla etkilenen alanlardır. Her yaşta ortaya çıkabilen solar ürtiker, kadınlarda hafif bir baskınlık gösterir ve çocuklarda daha nadir görülür. Lezyonlar çoğunlukla UVA (320–400 nm) ve görünür ışık (400–700 nm) tarafından tetiklenir; UVB (290–320 nm) daha az sıklıkta, infrared radyasyon ise nadiren etkilidir (117, 118).

2.4.6. Sıcak Ürtiker

Sıcak ürtiker, nadir görülen bir fiziksel indüklenabilir ürtiker olup, ısıya maruz kalındıktan sonra kaşıntılı eritem ve belirgin ürtiker plaklarının oluşmasıyla karakterizedir. Vakaların çoğu 20-45 yaş arasındaki kadınlarda görülmektedir. Semptomlara, yorgunluk, hırıltı, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, taşikardi, dispne veya senkop gibi sistemik belirtiler de eşlik edebilir ve bu durum vakaların yaklaşık yarısında görülür (119).

2.4.7. Vibratuar Anjiyoödem

Vibratuar anjiyoödem, titreşimle tetiklenen akut mukozal ve/veya kutanöz ödem ile karakterize nadir bir fiziksel ürtiker formudur. Herediter ve akkiz formları bulunmakla birlikte, akkiz VA (%66,3) herediter formdan (%33,7) daha sık görülmektedir. Klinik olarak eritemli ürtiker plakları, AÖ, kaşıntı, yanma, ağrı veya titreşime maruz kalan bölgede karıncalanma hissi ile kendini gösterir. Tanı, hasta öyküsüne ve titreşim uyaranlarına özgü provokasyon testlerine dayanır (120, 121).

2.4.8. Kolinerjik Ürtiker

Kolinerjik ürtiker, egzersiz ve pasif ısınma (örneğin sıcak banyo) ile tetiklenen kaşıntı, kızarıklık ve papüler lezyonlar ile karakterizedir. Lezyonlar, klasik ürtiker plaklarından farklı olarak, belirgin eritemle çevrili noktasal kabarıklıklar (≤ 3 mm çapında) şeklindedir ve genellikle yanma hissi ile eşlik eder. Duygusal stres ve baharatlı, sıcak besinler de bu semptomları tetikleyebilir. Tanı için provokasyon testleri yapılmalı ve egzersiz kaynaklı anaflaksi dışlanmalıdır (6).

2.4.9. Akuajenik Ürtiker

Akuajenik ürtiker, suya maruz kalındıktan 20-30 dakika sonra ortaya çıkan, 1-3 mm çapında, kaşıntılı ürtiker plakları ve eritemli papüller ile karakterizedir. Bu lezyonlar genellikle su temasının kesilmesinden 30-60 dakika sonra geriler. Plaklar en sık gövde ve üst ekstremitelerde görülür. Genç kadınlarda daha sık rastlanan ve tuzlu su ile tetiklenen tuza bağımlı alt tipi ise özellikle alt yüz konturları ve boyunda lokalize olabilir. Tanıda altın standart, su provokasyon testidir. Literatürde 100'den az akuajenik ürtiker vakası bildirilmiştir (122, 123).

2.4.10. Kontakt Ürtiker

Kontakt ürtiker, eksojen bir ajanla temas ettikten sonra genellikle 30 dakika içinde ortaya çıkan ürtiker lezyonları ile karakterizedir ve kontakt ürtiker sendromunun bir parçası olup kontakt ürtiker plakları, sistemik tutulum ve hatta anafilaksiye yol açabilir. Kontakt ürtiker, mekanizmasına göre immünolojik olmayan,

immünolojik ve mekanizması belirsiz olmak üzere üç gruba ayrılır. İmmünolojik olmayan kontakt ürtiker, bitkiler (ısırgan otu gibi), hayvanlar (denizanası gibi) veya kimyasallar (örneğin sinnamaldehit) gibi tetikleyici ajanlarla ilk temasta gelişebilir ve lezyonlar sadece temas bölgesiyle sınırlıdır. İmmünolojik kontakt ürtiker ise proteinlere veya hapten yapıdaki moleküllere karşı gelişen IgE aracılı bir reaksiyondur ve temas bölgesini aşarak yaygın ürtikere veya sistemik semptomlara ve anafilaksiye yol açabilir (4).

2.5. Ürtikerde Histopatoloji

Ürtikerin temel histopatolojik özellikleri, dermal ödem, perivasküler ve interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile epidermiste minimal değişikliklerden oluşmaktadır. Hücresel infiltratlar genellikle lenfositler, nötrofiller ve eozinofillerden oluşmaktadır (124). Histolojik açıdan iki ana hücre baskınlığı paterni gözlemlenmektedir: Nötrofil veya eozinofil baskınlığı yaklaşık %42.4 oranında görülürken, daha yaygın olan lenfosit baskınlığı %57.6 oranında saptanmıştır (125). Mast hücreleri lezyonlarda nispeten nadirdir ancak triptaz gibi özel boyamalarla daha iyi görüntülenebilir. Vakaların yaklaşık %50'sinde ekstrasvaze eritrositler gözlenmekte olup, bu bulgu vasküler tutulumu düşündürse de genellikle vaskülit izlenmez (126).

Winkelmann tarafından yayınlanan bir çalışmada, 12 SD hastasının histolojik inceleme raporunda; spontan lezyonlarda perivasküler lenfositoz, indüklenmiş lezyonlarda ise erken dönemde nötrofiller, daha sonra lenfositler gözlenmiştir. İmmüno Floresan analizler 5 hastada anlamlı sonuç vermezken, 30 dakikada indüklenmiş bir lezyonda orta düzeyde yardımcı T hücre (Th) varlığı tespit edilmiş; mast hücreleri ve eozinofillerde ise önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgular, dermografizmde zamanla değişen perivasküler hücresel patolojinin varlığını ve immünolojik mekanizmaların rolünü düşündürmektedir (127).

2.6. Ürtikerde Tanı, Klinik ve Laboratuvar İncelemeler

Ürtiker tanısında her hastadan ayrıntılı bir anamnez alınması esastır ve tüm hastalar için diagnostik sürecin ilk aşamasını oluşturur. Anamnez, hastalığın süresi, atak sıklığı, lezyonların süresi, kullanılan ilaçlar, bilinen alerjiler, özgeçmiş ve

komorbiditeler dahil olmak üzere aile öyküsü, önceki tedaviler ve bunlara yanıtları, meslek ve boş zaman aktiviteleri gibi bilgileri kapsamalıdır. Bu aşamada hastanın doldurduğu anketler de destekleyici olabilir. İkinci adım, fizik muayenedir; ürtikeryal lezyonların morfolojisi, lezyonların işaretlenip takip edilerek belirlenen süresi, lezyonlar geriledikten sonra peteşi, ekimoz, hiperpigmentasyon gibi deri bulgularının varlığı, livedo retikularis ve diğer sistemik hastalıklara ait dermatolojik bulguların varlığı araştırılmalıdır. Lezyonların geçici doğası nedeniyle muayene sırasında sıklıkla bulunmayabileceği göz önüne alınarak, hastaların semptom ve bulgularını belgeleyen fotoğraf veya kayıtlarının incelenmesi de önemlidir (1, 2).

AÜ'nün tanı ve tedavi sürecinde, anamnezde belirgin bir altta yatan hastalık veya tetikleyici etken tespit edilmediği, epizodik olarak tekrarlama öyküsü bulunmadığı ve eşlik eden başka bir indüklenabilir ürtikerin mevcut olmadığı durumlarda, kılavuzlar, kendi kendine sınırlanan bir seyir izlediğinden, genellikle detaylı ek tetkiklerin gerekmediğini vurgulamaktadır. Ancak tip I besin alerjisi veya NSAİİ bağlı aşırı duyarlılık şüphesinde, ayrıntılı anamnez ile alerji testleri ve hasta eğitimi gerekli olabilir. Akut ürtiker ile Tip I alerjik reaksiyonlar (örneğin, besin alerjisi) arasındaki temel fark zamanlamadır; alerjik reaksiyonlar genellikle besin alımından sonraki 30 dakika içinde ortaya çıkar ve birkaç saat içinde kendiliğinden kaybolur. Ancak, besin alımı olmaksızın ertesi sabah ürtikerin tekrarlama, IgE aracılı bir alerji için tipik değildir (2).

EAACI/GA²LEN/EDF/WAO kılavuzları, KÜ'yü diğer ürtiker veya anjiödemle birlikte kendini gösterebilen hastalıklardan ayırmak ve ürtiker alt tiplerini belirlemek için bir tanı algoritmasının kullanılmasını önermektedir. Tanı sürecinde, ürtikeryal vaskülit ve otoinflamatuvar bozukluklara yol açabilen önemli etkenlerin dışlanması gerekmektedir. Bu tür durumlar, genellikle klinik bulgular, sistemik tutulum varlığı veya kan tetkikleri ayırt edilebilir. Bu nedenle, KÜ tanısında ilk adım, temel dermatolojik lezyonunu doğru bir şekilde tanımlamaktır (128). KÜ'nün farklı alt tiplerinin tanı ve yönetiminde laboratuvar incelemeleri, altta yatan nedenleri ve eşlik eden sistemik durumları değerlendirmek açısından önemlidir. Alerji ve İmmünoloji Ortak Konseyi Uygulama Parametreleri Görev Gücü (JCAI Task Force) tarafından geliştirilen konsensusa göre, atipik öyküsü veya fizik muayene bulgusu

olmayan KÜ hastalarında tam kan sayımı (CBC) ve diferansiyel (diff), sedimentasyon hızı (ESR), karaciğer enzimleri ve tiroid stimulan hormonu (TSH) testlerinin istenmesi konusunda fikir birliğine varılmıştır (129). EAACI, Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi (EADV), WAO ve BSACI tarafından yayınlanan uluslararası kılavuzlar ve TURKDERM tarafından yayımlanan uzman uzlaşısı raporunun önerilerine göre, KÜ hastalarında CBC, periferik yayma, eozinofil ve bazofil sayısı, ESR ve CRP gibi hematolojik testler; karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, total protein ve albümin gibi biyokimyasal testler; tiroid fonksiyon testleri, otoantikor testleri (anti-TPO, anti-TG, anti-nükleer antikor (ANA), RF) gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili testler; total ve spesifik IgE, kompleman düzeyleri (C3, C4) ve fonksiyonel otoantikor testleri gibi immünolojik testler ile *H. pylori*, *Epstein-Barr virüsü* (EBV) ve viral hepatit serolojisi gibi enfeksiyon taramaları önerilmektedir (130, 131).

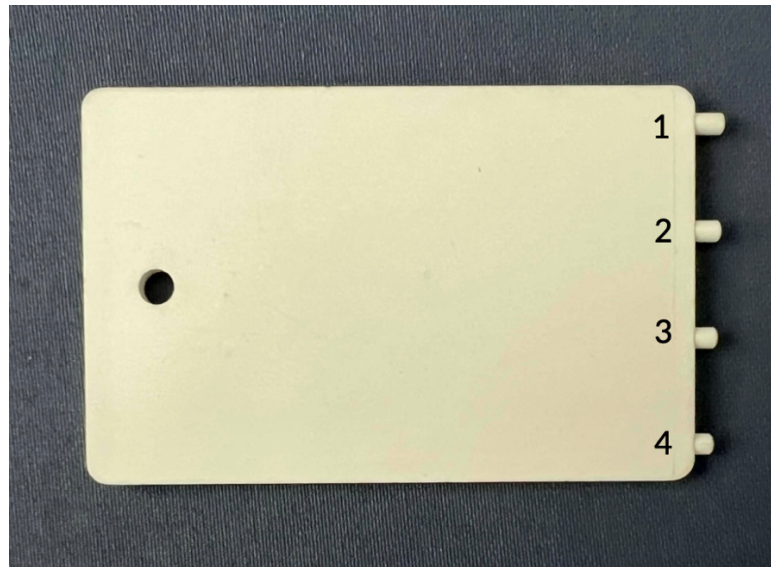
KÜ tanısı, ayrıntılı hasta öyküsü ve provokasyon testleriyle konulur. Hastalara, deri lezyonlarının tetiklenip tetiklenemediği ve nasıl tetiklendiği sorulmalıdır. Tüm KÜ hastalarına, “Kabarcıklarınızı kendiniz çıkarabilir misiniz?” ve eğer cevap evetse, “Nasıl?” soruları sorulmalıdır. Şüphelenilen tetikleyiciye göre standardize protokollerle provokasyon testi yapılmalı, AH’ler 3 gün, glukokortikosteroidler 7 gün önce kesilmelidir. Test, son 24 saatte ürtikerden etkilenmiş deri bölgelerinde yapılmamalıdır (85). Fiziksel ürtikerlerin tanısında uluslararası standartlar ve provokasyon testleri geliştirilmiştir. Örneğin, soğuk ve sıcak ürtiker için “TempTest®”, dermatografizm için dermatografometreler (*Dermographic Tester®*, *FricTest®* ®), kolinerjik ürtiker için pulse kontrollü ergometri, solar ürtiker için UVA ve UVB ışınlaması, gecikmiş basınç ürtikerinde ise Dermatografik Tester kullanılmaktadır (6). Provokasyon testi, tetikleyicileri doğrulamak, eşik değeri belirlemek ve tedavi yanıtını izlemek için önemlidir.

2.6.1. SD’de Önerilen Provokasyon ve Eşik Değer Testleri

SD, cilde sürtme veya ovalama gibi mekanik uyarılara karşı birkaç dakika içinde kabarıklık ve kızarıklık gelişmesiyle karakterize bir durumdur. SD tanısı, cilde uygulanan mekanik uyarıya verilen yanıtın değerlendirilmesiyle konulur. EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV kılavuzuna göre tanı amacıyla, volar ön kol veya üst

sırt bölgesine, kapalı bir tükenmez kalem ucu ya da tahta spatula gibi künt bir cisim dik tutularak hafif bir basınçla (genellikle $<36 \text{ g/mm}^2$ düzeyinde orta şiddette bir basınç) uygulanır. Test öncesinde, cilt bütünlüğünün bozulmamış olması ve enfeksiyon ya da inflamasyon bulgularının bulunmaması önemlidir. Provokasyonun ardından 10 dakika içinde kaşıntılı ve palpabl bir kabarıklık oluşması pozitif bir yanıt olarak kabul edilirken, kaşıntı olmaksızın ortaya çıkan kabarıklık ise basit dermografizm olarak tanımlanır. Hastalığın aktivitesini değerlendirmek ve tedavi yanıtını izlemek için eşik testi de gereklidir. Bu test, FricTest® veya bir dermografometre kullanılarak uygulanabilir (7, 132).

Dermografometre, kalem şeklinde tasarlanmış bir alet olup 2,3 mm çapında, yaylı ve pürüzsüz bir çelik uca sahiptir. Bu ucun uyguladığı basınç, özellikle 36 g/mm^2 'den düşük olduğu halde, ciltte kaşıntı ve ürtikeryal papül oluşumuna neden olması SD tanısı için pozitif bir yanıt olarak kabul edilmektedir (4). FricTest® SD tanısında altın standart, cilde mekanik basınç uygulayarak yanıt oluşturmayı amaçlayan provokasyon testidir. Bir plastik şablondan oluşan ve her biri yaklaşık 3 mm çapında yuvarlak uçlu, farklı uzunluklara (2.5, 3.0, 3.5 ve 4.0 mm) sahip dört künt plastik iğne içeren bu cihaz, cilde dik tutularak hafif basınçla yaklaşık 10 cm boyunca uygulanmaktadır (Resim 2.3.) (133).



Resim 2.3. FricTest®

Test, en büyük iğneyle yapılan uyarı bölgesinde ürtiker plağı oluşması halinde pozitif olarak değerlendirilmektedir (133). Cihaz, cilde belirli bir açı ve basınçla uygulanarak ciltte oluşan kabarıklıkların genişliği ölçülür. Kabarıklığın ≥ 3 mm olması pozitif bir yanıt olarak kabul edilir. Dermografizm testinde en hassas bölgeler volar ön kol, sırt ve karın iken, en az hassas bölge tibia (baldırın ön yüzü) olarak bildirilmiştir (134). FricTest® uygulamasında, en kısa iğne (2.5 mm) dahil olmak üzere dört iğnenin tamamıyla pozitif yanıt alınması, şiddetli dermografizmi düşündürür (Resim 2.4.). Sadece en uzun iğne (4.0 mm) ile kabarıklık oluşması ise daha hafif derecede bir yanıt olarak değerlendirilir. Bu değerlendirme, SD'nin şiddetinin derecelendirilmesine ve hastalık aktivitesinin belirlenmesine imkân sağlar. Ayrıca, total Fric test skoru (TFS) ile hastalık aktivitesi kantitatif olarak değerlendirilebilir. Hesaplanan toplam Fric skoruna göre hastalık aktivitesi, hafif (TFS=1), orta (TFS=2), orta-şiddetli (TFS=3) ve şiddetli (TFS=4) olmak üzere 4 grupta değerlendirilmiştir (133, 135).



Resim 2.4. FricTest® uygulama şekli

2.7. Ayırıcı Tanı

Klinik lezyonları ürtikeryal plaklar ile prezente olan, çoğunlukla otoinflamatuar veya otoimmün hastalıklar, ilaç reaksiyonları ve hiperproliferatif bozukluklar gibi çok çeşitli durumlar ürtikerin ayırıcı tanısında yer alır. Bu hastalıklar, genellikle 24 saatten uzun süren, peteşi-purpura-ekimoz gibi damar hasarı olan bulgular ile ya da pigment lezyonlarla gelişen atipik kabarıklıklar ile karakterizedir.

Bu lezyonlar simetrik dağılabilir ve papüller, veziküller, büller veya diğer deri lezyonları ile birlikte olabilir (136). Ürtikeryal vaskülit ayırt edilmesi gereken hastalıklardan biridir. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar 24 saatten daha uzun sürer ve iyileşirken yerlerinde purpura veya pigmentasyon bırakırlar. Hastalarda ateş, artralji, artrit, ESR artışı, hipokomplementemi, dolaşan immün kompleksler bulunabilir. Histopatolojide lökositoklastik vaskülit bulguları görülür. Genellikle AÖ bulunmaz, ancak sistemik semptomlar, ateş, eklem ağrıları ve halsizlik gibi bulgular eşlik edebilir (12). Otoinflamatuar hastalıklar grubunda yer alan ürtikeryal sendromlar kalıtsal ve edinsel olarak sınıflandırılmaktadır. Kalıtsal formlar arasında Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), Hiper IgD sendromu, Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ve kriyopirinopatiler yer alırken, kriyopirinopatiler ise Ailevi soğuk otoinflamatuar sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendromu ve Yenidoğan başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMID) alt tiplerine ayrılmaktadır. Edinsel ürtikeryal sendromlar arasında ise Schnitzler sendromu bulunmaktadır (1). Ürtikerin ayırıcı tanısı, böcek ısırığına bağlı reaksiyonlar (papüler ürtiker), ürtikeryal ilaç erüpsiyonu, ürtikeryal pemfigoid, otoinflamatuar sendromlar, eozinofilik selülit (Wells sendromu), gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, akut göz kapağı kontakt dermatiti ve ürtiker pigmentoza yer alır. Bu durumlar, gerçek ürtikerden farklı olarak daha uzun süreli inflamasyon veya mast hücresi proliferasyonu ile karakterizedir (1) AÖ'nün ayırıcı tanısında sitokinlerle ilişkili AÖ sendromları yer alır; bunlar arasında eozinofilili epizodik anjioödem (Gleich sendromu), eozinofilili epizodik olmayan anjioödem, Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme (NERDS) ve idiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu) bulunmaktadır (1).

2.8. Kronik Ürtikerde Hastalık Aktivitesi

KSÜ hastalarında hastalık aktivitesi, etkisi ve kontrolü, ilk değerlendirmede ve her takipte değerlendirilmelidir. Bu amaçla, onaylanmış hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri (patient reported outcome-PROM) kullanılmalıdır. Bunlar arasında ürtiker aktivite skoru (ÜAS) ve ondan türetilen haftalık ürtiker aktivite skoru (ÜAS7), ürtiker kontrol testi (ÜKT) ürtiker hasta günlüğü (UPDD), anjioödem aktivite skoru (AAS), kronik ürtiker yaşam kalitesi anketi (CU-Q2oL), anjioödem yaşam kalitesi anketi (AE-QoL), ve anjioödem kontrol testi (AECT) yer almaktadır (10).

2.8.1. Ürtiker Aktivite Skoru

UAS7 KÜ'nün hastalık aktivitesini değerlendirmek ve tedavi yanıtını izlemek amacıyla klinik uygulamalarda ve bilimsel araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bir skorlama sistemidir. Bu sistem, kaşıntı şiddeti ve ürtikeryal kabarıklıkların sayısı olmak üzere iki temel bileşenden oluşur ve hastanın 7 gün boyunca kaşıntı şiddeti ile kabarıklık sayısını kaydetmesine dayanarak hastalık aktivitesini objektif bir şekilde ölçer. (Tablo 2.2) Her bileşen, günlük olarak 0 ile 3 arasında puanlanır; böylece günlük maksimum puan 6, haftalık toplam puan ise 0 ile 42 arasında değişir. 0 puan, ürtikersiz, 1-6 puan, hastalığın kontrol altında olduğunu; 7-15 puan, hafif aktiviteyi; 16-27 puan, orta derecede aktiviteyi; 28-42 puan ise şiddetli aktiviteyi gösterir. Bu standartlaştırılmış yaklaşım, kronik ürtikerin seyrini ve tedavi etkinliğini değerlendirmede güvenilir bir araçtır (137).

Tablo 2.2. Ürtiker aktivite skoru 7 (UAS7).

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	20'den az (24 saat)	Hafif (var ama rahatsız edici değil)
2	20-50 arası	Orta (rahatsız edici ama aktiviteyi bozmuyor)
3	>50 (24 saat)	Şiddetli (günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)

2.8.2. Ürtiker Kontrol Testi

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde temel olarak UAS7 kullanılmaktadır. Ancak, hasta uyumunu artırmak ve pratiklik sağlamak amacıyla, alternatif bir yöntem olarak dört basit sorudan oluşan “ÜKT” geliştirilmiştir. ÜKT, tüm KÜ formlarında hastalık kontrol seviyesini belirlemek için geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Geriye dönük değerlendirme süresi 4 haftadır. Dört maddeden oluşan bu test, “iyi kontrollü” ve “kötü kontrollü” hastaları ayırt etmeye yarayan net bir kesim noktasına sahiptir ve bu nedenle rutin klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. İyi kontrol edilen hastalık için ÜKT kesim noktası, 16 puan üzerinden 12'dir (10).

2.8.3. Anjioödem Aktivite Skoru

Anjioödem Aktivite Skoru (AAS), tekrarlayan AÖ hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan, kanıtlanmış ve güvenilir bir yöntemdir. Bu skorlama, AÖ semptomlarının şiddetini ve sıklığını değerlendiren beş maddeden oluşur. Bu maddeler, atakların sıklığını, şiddetini, günlük yaşam üzerindeki etkisini ve hastanın duygusal ve psikolojik etkilerini değerlendirmeyi içerir (138, 139).

2.8.4. Ürtiker Hasta Günlüğü

Ürtiker Hasta Günlüğü (urticaria patient daily diary- UPDD) kronik idiyopatik ürtiker veya KSÜ gibi durumlarda hastalık aktivitesinin temel ölçümelerini kaydetmek için tasarlanmış olup hem hastalar hem de klinisyenler için semptomların şiddetini, sıklığını ve tedavilerin etkinliğini takip etmekte önemli rol oynar. UPDD, semptom takibi (kaşıntı şiddeti, ürtiker sayısı ve en büyük ürtikerin boyutu), hastalık aktivite skorları (günlük UAS ve haftalık UAS7) ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini (günlük aktiviteler, uyku ve genel yaşam kalitesine dair etkileri değerlendiren sorularla) kapsar (140, 141).

2.9. Tedavi

KÜ tedavisinde amaç, hastalığı tamamen iyileştirmek, UAS7 = 0 ile tam kontrol sağlamak ve yaşam kalitesini sağlamaktır. Tedavi; altta yatan nedenlerin ortadan kaldırılması, tetikleyicilerden kaçınma, tolerans indüksiyonu ve mast hücre medyatörlerini baskılayan farmakolojik yaklaşımları içerir (10). KÜ için tedavi yaklaşımı; altta yatan nedenlerin araştırılıp mümkünse ortadan kaldırılarak hastalığın iyileştirilmesi, tetikleyici faktörlerin eliminasyonu ile hastalık aktivitesinin azaltılması, tolerans geliştirilerek hastalık aktivitesinin düşürülmesi ve mast hücrelerinden medyatör salınımını önlemek ya da medyatörlerin etkilerini azaltmak için farmakolojik tedaviler ile hastalığın kontrol altına alınması gibi adımları içermelidir (1, 10).

Ürtiker hastalarında altta yatan nedenleri ortadan kaldırmak genellikle mümkün olmasa da KİÜ’de soğuk gibi belirli tetikleyicilerden, KSÜ’de ise stres ya da

NSAİİ gibi faktörlerden uzak durmak hastalığın aktivitesini azaltabili. Tanı sürecinde ilaçlardan şüphelenildiğinde, şüpheli ilaçlar tamamen kesilmeli veya çapraz reaksiyona neden olmayacak mümkünse başka gruptan bir ajan ile değiştirilmelidir. Alerjik olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan ilaçlar (örneğin NSAİİ'ler gibi prototipler), yalnızca ürtikeri tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda KSÜ'yü de şiddetlendirebilir; bu nedenle, bu durumda eliminasyon yalnızca bazı hastalarda semptomları iyileştirebilir (4).

Bazı çalışmalar, *H. pylori* eradikasyonunun KÜ semptomlarını iyileştirebileceğini öne sürse de, genel kanıtlar zayıf ve tutarsızdır. Bu nedenle, KÜ için rutin *H. pylori* eradikasyonu önerilmemekte olup, tedavi vaka bazında değerlendirilerek, semptomatik hastalar veya peptik ülser hastalığı gibi standart endikasyonlara göre yapılmalıdır (142, 143).

Bazı çalışmalar da psödoalerjen içermeyen diyetin KSÜ hastalarında semptom şiddetini azaltabileceğini, yaşam kalitesini artırabileceğini ve antihistaminik ihtiyacını azaltabileceğini gösterse de eliminasyon diyetleri kısıtlı sürelerde ve belirgin fayda görüleceği düşünülen durumlarda uygulanıp denenmelidir(144, 145).

KİÜ yönetilmesi ve tedavisi genellikle zor bir durumdur. Geçmişte, temel yaklaşımlardan biri tetikleyicilerden kaçınmayı önermekti. Ancak, tetikleyicilerden kaçınma hastalar için çoğu zaman gerçekleştirilmesi zor bir yöntemdir. Güncel tedavi yaklaşımları, hastalığın kendiliğinden remisyona girdiği ana kadar, tetikleyicilerin neden olduğu döküntülerden tam koruma sağlamayı amaçlamaktadır. Bu yaklaşım için önerilen birinci basamak tedavi, farmakolojik tedavidir (85).

2.9.1. Farmakolojik Tedavi

Ürtiker tedavisinde mevcut seçenekler mast hücre medyatörlerini veya otoantikorları hedefler, yeni tedaviler ise mast hücrelerini baskılamayı veya azaltmayı amaçlar; hedef, spontan remisyona kadar hastaları semptomsuz tutmaktır.

2.9.1.1. Antihistaminikler

H1 antihistaminikler (AH1), ürtiker tedavisinde temel bir rol oynar ve yaygın olarak kullanılır; ancak her hasta bu tedaviden fayda görmemektedir (1). 1950'lerden beri ürtiker tedavisinde kullanılan birinci nesil AH1 belirgin antikolinerjik ve sedatif etkilere sahiptir; alkol, analjezikler, hipnotikler ve duygu durum düzenleyicilerle etkileşim gösterebilir. REM uykusunu bozabilir, öğrenme ve performansı olumsuz etkileyebilir; özellikle çoklu görev yapanlarda belirgin bir işlevsel bozukluğa yol açabilir. GA²LEN ve WHO-ARIA kılavuzları, yetişkinlerde ve özellikle çocuklarda güçlü şekilde birinci nesil AH1 kullanımından kaçınılmasını önermektedir. Ciddi yan etkileri ve ölümcül doz aşımı riskleri nedeniyle KÜ'nün rutin tedavisinde birinci basamak ajan olarak kullanılmaları önerilmemektedir (10).

İkinci nesil AH1'lerin, tüm ürtiker tipleri için standart dozda (günde bir tablet) ilk basamak tedavi olarak kullanılmasını önerilmektedir. Bu ilaçlar sedasyon yapmaması ve antikolinerjik etkilere sahip olmaması ile birinci nesil AH'lerden ayırt edilir. İkinci nesil AH1'lerin çoğu, ürtiker için spesifik klinik araştırmalarla değerlendirilmiş olup bilastin, setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin ve rupatadinin etkinliği literatürde kanıtlanmıştır. Ancak, hangi ajanın ilk basamakta tercih edileceği konusunda kesin bir öneri sunulması mümkün değildir. Toplamda 9 çalışmada, farklı ikinci nesil AH'lerin etkinlik ve güvenilirlik açısından istatistiksel olarak benzer olduğunu gösterilmiştir (146).

EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI kılavuzu standart dozda ikinci nesil AH1'lere yanıt vermeyen KÜ hastalarında, diğer tedavi seçeneklerine geçilmeden önce bu ilaçların dozunun 4 katına kadar artırılmasını önermektedir (10). Ayrıca, KSÜ ve KİÜ'nün birlikte görülmesi, AH direnciyle ilişkilendirilmiş olup bu durum, daha yüksek dozlarda ikinci nesil AH1 gerekliliğini vurgulamaktadır.(146) Başka bir çalışmada Amin ve ark. fiziksel ürtikerlerin varlığı, dermatografizm ve deri biyopsisinde nötrofil açısından zengin infiltrasyonun, hastalığın daha dirençli seyretmesiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (147). Kozel ve Sabroe ise basınç, soğuk, güneş ve akuajenik ürtiker dışındaki fiziksel ürtikerlerin AH1'lere daha iyi yanıt verebileceğini öne sürmüştür. Her iki çalışma da dermatografizm olan hastaların birinci veya ikinci nesil AH1'lere daha iyi yanıt verebileceği konusunda benzer sonuçlara

ulaşmıştır (148). Başka çalışmalarda, setirizin, akrivastin, ebastin ve desloratadin'in SD üzerinde fayda sağladığı gösterilmiştir. Setirizin (günde 10 mg), 2 randomize kontrollü çalışmada, akrivastin (günde 3 kez 8 mg) ve ebastin (tek doz 20 mg), her biri bir randomize kontrollü çalışmada plaseboya kıyasla daha etkili bulunmuştur (149).

2.9.1.2. Omalizumab

Geniş kapsamlı faz III çalışmalarında humanize anti-IgE monoklonal antikor olan omalizumab, KSÜ tedavisinde yüksek etkinlik ve güvenilirlik gösteren onaylı bir tedavi seçeneğidir (150, 151). Ayrıca, EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI KÜ rehberi önerisine göre yüksek doz ikinci nesil AH1 tedaviden yeterli fayda görmeyen ürtiker hastaları için omalizumab, ikinci basamak tedavi seçeneği olarak AH1 tedavisine eklenmesi önerilmektedir. KSÜ'de önerilen başlangıç dozu, her 4 haftada bir 300 mg'dır, önerilen tedavi dozu total serum IgE seviyesinden bağımsızdır (10).

Omalizumabın ruhsatlı dozu olan 300 mg/4 hafta tedavisiyle yeterli yanıt alınamayan ürtiker hastalarında, daha yüksek dozlarda, daha kısa aralıklarla veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde tedavi uygulanabilir. Çalışmalar, standart dozda omalizumaba yetersiz yanıt veren hastalarda 2 haftalık aralıklarla 600 mg'a kadar doz artışının etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, hastalar omalizumab doz artırımını uygulamasının endikasyon dışı kullanım olduğu konusunda bilgilendirilmelidir (10).

Omalizumabın KIÜ tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, kolinerjik ürtiker, soğuk ürtiker, solar ürtiker, sıcak ürtiker, SD ve gecikmiş basınç ürtikeri tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır (152, 153). Çakmak ve ark. tarafından gerçekleştirilen tek merkezli retrospektif bir çalışmada, omalizumab tedavisinin 24 SD hastasında hastalık kontrolünü ve Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI) skorlarında iyileşme sağladığı bildirilmiştir (154). Maurer ve ark. tarafından gerçekleştirilen randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, SD tanılı ve AH tedavisine dirençli 55 hasta, 10 haftalık bir tedavi sürecinde omalizumabın 150 mg ve 300 mg dozlarıyla değerlendirilmiştir; bu dozların, plaseboya kıyasla semptomlarda anlamlı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (155). Başka bir çalışmada, şiddetli soğuk ürtiker ve yaygın SD tanılı 2 hastanın omalizumab

tedavisine farklı yanıtlar vermesi değerlendirilmiştir. Soğuk ürtikerli hasta, omalizumab tedavisinden belirgin fayda görmüşken, SD tanılı hasta, 5 aylık omalizumab tedavisinden fayda görmemiş, ancak oral kortikosteroidlerden kısmen fayda sağlamıştır (156).

2.9.1.3. Siklosporin

Siklosporin, EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI KÜ tedavi rehberinde üçüncü basamak tedavisi olarak yer almaktadır (10). Omalizumab tedavisinden yeterli fayda görmeyen ürtiker hastaları, günde 3.5-5 mg/kg dozunda siklosporin ile tedavi edilmelidir. Siklosporin, T hücrelerini aktive eden kalsinörin adlı fosfatazı, siklofilin ile birleşerek inhibe eder. Bu etki, özellikle IL-2 ve diğer sitokinlerin üretimini inhibe ederek T lenfositlerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu baskılar. Siklosporin ayrıca kemokinlerin T hücreleri üzerindeki etkisini bozarak T hücrelerinin migrasyonunu engeller (157). Siklosporin, ürtiker için endikasyon dışı bir tedavi olarak kullanılmaktadır ve yalnızca omalizumab ile AH kombinasyon tedavisine dirençli şiddetli hastalar için önerilmektedir. Ayrıca, siklosporin, uzun süreli steroid kullanımına kıyasla çok daha iyi bir risk/yarar oranına sahiptir. İkinci nesil AH1'lerle birlikte siklosporinin etkinliği, plasebo kontrollü ve açık kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. (158) Literatürde yapılan bir çalışmada, AH1'lere dirençli SD tanılı 6 hastanın siklosporin ile tedavisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, 1 hastada (%16.7) remisyon, 3 hastada (%50) klinik iyileşme, 2 hastada (%33.3) ise tedaviye yanıt alınamadığı bildirilmiştir (159).

2.9.1.4. Sistemik Kortikosteroidler

Prednizon veya prednizolon KÜ'nün tüm tiplerinin kontrolünde etkili olup şiddetli durumlarda başlangıçta 30–50 mg/gün gibi yüksek dozlarda kullanılabilir (160, 161). Bu tedavi, özellikle alevlenmeler ve ciddi AÖ gibi acil durumlarda kısa süreli önerilir. Ancak, uzun süreli kullanımı ciddi sistemik yan etkilere yol açabileceğinden önerilmemektedir (1). Bir çalışmada, SD hastalarında setirizin (10 mg/gün) + oral betametazon (2 mg/gün) veya siklofosfamid (50 mg/gün)

kombinasyonlarının etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada, her iki kombinasyonun tüm SD hastalarında etkili olduğu bildirilmiştir (7/7 ve 9/9 hasta) (162).

2.9.1.5. Diğer Tedaviler

Günümüzde KS hastaları için çok sayıda yeni biyolojik ajan ve ilaç geliştirilmekte olup, özellikle tedaviye dirençli vakalarda bu yeni yaklaşımlar umut verici sonuçlar sunmaktadır. Araştırılmakta olan yeni terapötikler arasında tirozin kinaz reseptör kit inhibitörleri (Barzolvolimab), bruton tirozin kinaz inhibitörleri (Fenebrutinib ve Remibrutinib) ve İnterlökin yolak inhibitörleri (Dupilumab) yer almaktadır (163, 164).

Dupilumab, IL-4 ve IL-13 reseptörlerinin alfa alt birimlerini bloke eden bir monoklonal antikordur. Dupilumab, B hücrelerini hedef alarak ve IgE seviyelerini düşürerek IgE reseptör ekspresyonunu etkiler ve KS'nn seyrini değiştirme potansiyeli gösterir. Atopik dermatit, astım ve kronik rinosinüzit gibi tip 2 inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılır. Dupilumab'ın KS tedavisindeki etkinliği, placebo kontrollü bir faz 3 klinik çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, antihistaminiklere dirençli 138 biyolojik tedavi almamış KS hastasında 24. haftada UAS7, kaşıntı ve ürtikerde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Benzer bulgular, dupilumab tedavisi alan 33 KS hastasında yapılan bir gerçek yaşam çalışmasıyla da desteklenmiştir. Bu bulgular, dupilumab'ın KS tedavisinde hastalık seyrini değiştiren bir tedavi olarak potansiyelini ortaya koymaktadır (164).

Bruton tirozin kinaz (BTK), FcRI ve B hücre reseptör (BCR) sinyalizasyon yolaklarını bloke ederek KS'y tetikleyen iki temel mekanizmayı hedef alır. Bu bulgu, BTK inhibitörlerini, antihistaminlere dirençli KS hastaları için umut verici bir tedavi seçeneği haline getirmektedir; bu bağlamda Fenebrutinib ve Remibrutinib ne çıkmaktadır. Fenebrutinib, güçlü ve geri dönüşümlü bir BTK inhibitörü olup, in vitro ortamda IgE aracılı histamin salınımını mast hücrelerinden bloke ettiği gösterilmiştir. Yakın zamanda gerçekleştirilen çift kör, plasebo kontrollü bir faz II alışmada, Fenebrutinib, ikinci nesil AH'lere dirençli KS hastalarında hastalık aktivitesini azaltmada etkili bulunmuştur. Remibrutinib ise yeni, geri dönüşümsüz ve kovalent bir BTK inhibitörü olarak, faz II alışmalarında AH'lara dirençli KS hastalarında iyi

klirik etkinlik ve olumlu bir güvenlik profili sergilemiştir. Faz III denemeleri de bu bulguları doğrulamış ve Remibrutinib'in etkinliğini desteklemiştir (160).

Barzolvolimab, kök hücre faktörünün (SCF) KİT reseptörünü aktive etmesini inhibe eden humanize bir immünoglobulin G1 kappa (IgG1κ) antikordur. 2022 yılında gerçekleştirilen tek merkezli, açık etiketli bir faz 1b çalışması, barzolvolimabın Kİ tedavisindeki tolere edilebilirliği ve etkinliğine dair anlamlı n sonuçlar sunmuş olup, bu deneme halen devam etmektedir. řu anda, KS tanılı yetişkin katılımcılarda barzolvolimabın etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirliğini araştıran iki küresel faz 3 çalışma (randomize, çift kör, plasebo kontrollü) devam etmektedir (164, 165).

SD'de PUVA tedavisinin kullanımına yönelik kanıtlar sınırlıdır. 4 hafta süren psöralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi alan 14 şiddetli SD tanılı hastada, dermografometre ile oluşturulan kabarıklik ölçüsünde azalma saptanmamışken, kaşıntıda 5 hastada belirgin bir azalma gözlenmiştir (166). Başka bir çalışmada, dermografometre ile 3 farklı basınçta oluşturulan kabarıklik genişliği ölçülmüş ve SD'li 8 hastada dar bant UVB tedavisi ile feksofenadin (180 mg/gün, lzm halinde) kombinasyonunun, kabarıklik genişliği ve kaşıntıda anlamlı azalma sağladığı raporlanmıştır (167).

Yakın zamanda, benralizumab adlı humanize monoklonal anti-interlökin-5 reseptör antikoru, şiddetli SD ve eş zamanlı ciddi alerjik eozinofilik astımı olan 1 hastada etkili bulunmuştur (168). SD için geliştirilmesi gereken diğer umut verici tedavi seçenekleri arasında, inhibitör mast hücre reseptörlerini hedefleyen antikorlar, interlökin 33, interlökin 25, timik stromal lenfopoietin, dupilumab ve H4 reseptör antagonistleri bulunmaktadır (169).

2.10. Prognoz ve Takip

Genel olarak A'nn prognozu iyidir; çoğu vaka kendiliğinden iyileşir ve tekrarlamaz. Çocuklarda A'nn yaklaşık %50'si, yaşamları boyunca yalnızca tek bir atak olarak görülür (19). KS'nn prognozu, hastalar arasında farklılık gösterebilir ve bu durum yaş, hastalığın süresi, eşlik eden hastalıklar, temel hastalık aktivitesi ile laboratuvar belirteçleri gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. alışmalara göre, KS,

özellikle çocuklarda ve genç yaşta başladığında yetişkinlere kıyasla daha yüksek remisyon oranları sergilerken, tanı sırasında semptomların bir yıldan kısa süredir var olması iyileşme olasılığını yükseltir; ancak ileri yaşta başlangıç, uzun hastalık süresi ve yüksek UAS7 gibi faktörler prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (170, 171). Bunun yanı sıra, eşzamanlı KİÜ ve otoimmün hastalıkların bulunması daha yoğun tedavi ihtiyacını beraberinde getirirken, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), CRP, ESR ve D-dimer gibi yükselmiş inflamatuvar belirteçler de prognozun kötüleştiğine işaret etmektedir (40, 172).

Hastalar, tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve gerektiğinde doz ayarlamaları yapmak amacıyla düzenli olarak takip edilmelidir. Bu amaçla DLQI, ürtikerin hastaların yaşamları üzerindeki etkisini ölçmek ve tedavi planlarını yönlendirmek için kullanılmaktadır. KÜ'yü etkin bir şekilde yönetebilmek ve hastanın yanıtına bağlı olarak tedavi planlarında gerekli değişiklikleri gerçekleştirmek için uzun vadeli takip gerekmektedir (173).

2.11. Kronik Ürtiker Komorbiditeleri

KSÜ, altı haftadan uzun süren, kendiliğinden ortaya çıkan ürtiker plakları, AÖ veya her ikisiyle karakterize, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Çeşitli komorbiditelerle sıkça ilişkilidir ve bu durum, hastalığın yönetimi ile hasta yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. KSÜ ile ilişkili komorbiditeler arasında KİÜ'ler, anksiyete ve depresyon, cinsel fonksiyon bozukluğu ve uyku bozuklukları gibi psikiyatrik durumlar, otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar, obezite, diyabet, kronik enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar ve alerjiler yer almaktadır (174-176). KSÜ hastalarında anti-TPO ve anti-TG gibi tiroid otoantikörlerinin prevalansı yüksektir. Özellikle hipotiroidi olmak üzere tiroid disfonksiyonu, KSÜ hastalarında daha sık görülmektedir (177). Tiroid otoantikörleri pozitif olan KSÜ hastalarında ise hastalık süresi daha uzun ve semptomlar daha şiddetlidir (178). KSÜ hastalarının neredeyse yarısında (%48,9) atopi eşlik ederken, bu oran yaşlı hastalarda %11,5'e düşmektedir (179, 180). Ayrıca, KSÜ, atopik dermatit, astım ve alerjik rinit gibi diğer atopik hastalıklarla birlikte görülebilmektedir (181). KSÜ hastalarında, genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda görülen hipertansiyon yaygın bir

komorbidite olup, her iki durumun da dikkatli izlenmesi ve yönetilmesi gerekmektedir (182). Çalışmalar, KSÜ hastalarında metabolik sendrom prevalansının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda vücut kütle indeksinin (VKİ) daha yüksek olmasının yanı sıra obezite, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi durumların görülme olasılığının arttığını göstermektedir (183, 184).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma 01.10.2023 - 31.03.2025 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma öncesi yapılan güç analizi ve çalışmanın amaçları dahilinde Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne 1 Ekim 2023 - 28 Şubat 2025 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzerindeki SD, SD+KSÜ ve sadece KSÜ'lü hasta gruplarından oluşan 3 grup dahil edilmesi ve örneklem büyüklüğünün her grupta 50 hasta olmak üzere toplam 150 hasta şeklinde oluşturulması planlandı. SD tanısı, FricTest® ile son 3 gün içinde antihistaminik ve son 7 gün içinde sistemik steroid tedavisi almamış olan hastalara provokasyon testi uygulanarak konuldu. SD+KSÜ grubunda FricTest® ile dermografizmi olmayan ve tedavi altında olan hastalarda ise SD semptomları hasta öyküsüne dayanarak sorgulandı. Bu değerlendirmede, mekanik uyarıya bağlı olarak ciltte kaşıntı ve çizik sonrası on dakika içinde ortaya çıkan kızarıklık, palpasyonla tespit edilen kabarıklık ve eşlik eden kaşıntı semptomlarının varlığı temel alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Birinci grup (SD) için

- 1- 18 yaş ve üzeri olmak;
- 2- Anamnezinde en az 1 senedir SD öyküsü bulunmak veya çalışmaya dahil edildiği sıradaki muayenesinde FricTest® ile SD tanısı almış olmak.

İkinci grup (SD+KSÜ) için

- 1- 18 yaş ve üzeri olmak;
- 2- KSÜ tanısı olmak ve aynı zamanda anamnezde SD öyküsü bulunan ya da FricTest® ile SD tanısı konulan.

Üçüncü grup (KSÜ) için

- 1- 18 yaş ve üzeri olmak;
- 2- KSÜ tanısı olmak.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

Birinci grup (SD) için

- 1- Diğer KIÜ tiplerinin veya KSÜ'nün eş zamanlı varlığı;
- 2- Kutanöz veya sistemik mastositoz ya da gıda alerjisi tanısının bulunması.

İkinci grup (SD+KSÜ) için

- 1- Diğer KIÜ tiplerinin eş zamanlı varlığı;
- 2- Kutanöz veya sistemik mastositoz ya da gıda alerjisi tanısının bulunması.

Üçüncü grup (KSÜ) için

- 1- Öyküsünde SD veya diğer KIÜ tiplerinin bulunması.
- 2- Kutanöz veya sistemik mastositoz ya da gıda alerjisi tanısının bulunması.

Bu çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan 22 Ekim 2024 tarihinde 2024/18-42 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Araştırma Genel Planı

Araştırma kapsamında, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran her 3 gruptaki hastalarının çalışma öncesinde bilgilendirme yapılmış ve "Aydınlatılmış Onam Formu"nu (Ek-1) anlayıp imzalamaları istenmiştir. Daha sonra, her grup için hazırlanan anket formları (Ek-2) yüz yüze görüşmelerle doldurulmuştur.

Demografik Bilgiler:

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kilo sorgulandı ve VKİ hesaplandı. Kadınlarda menopoz durumu, en az bir yıldır adet görülmemesi şeklinde tanımlanan postmenopozal dönem esas alınarak sorgulanıp kaydedildi. RİA kullanan hastalarda, kullanılan RİA'nın bakır ya da hormonal türde olup olmadığı sorgulanarak, hastalığın başlangıç dönemi ve hastalık süresince alevlenme ile ilişkili olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca kadın hastalarda oral kontraseptif kullanımı ve hormon replasman tedavisi dışlandı.

Komorbidite ile İlgili Bilgiler:

Anjioödem varlığı; kaşıntı, yanma veya batma hissi eşliğinde dudaklar, göz kapakları, eller ya da vücutta belirgin şişliklerin gelişmesi şeklinde sorgulandı. Atopi, hastada atopik dermatit, alerjik rinit, alerjik konjunktivit veya alerjik astımdan en az birinin tanısının bulunması ile değerlendirildi. Atopik dermatit, genellikle çocukluk döneminde başlayan egzama, ciltte kuruluk ve kaşıntı öyküsü ile birlikte, dermatolog tarafından konulmuş tanı esas alınarak sorgulandı. Alerjik rinit öyküsü, alerjen temasını takiben burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırık gibi semptomların mevsimsel ya da yıl boyu devam etmesi şeklinde değerlendirildi. Alerjik astım ise, alerjen inhalasyonu sonrasında gelişen nefes darlığı, göğüs sıkışması, hırıltılı solunum ve öksürük gibi semptomlarla birlikte, uzman doktor tanısı esas alınarak sorgulandı. Ailede atopi öyküsü, birinci derece akrabalarda atopik durumlardan en az birinin bulunması şeklinde sorgulandı. Eşlik eden komorbiditeler arasında hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve tiroid hastalıkları sorgulandı. Tiroid hastalıkları ise özellikle otoimmün tiroid hastalığı öyküsü olarak değerlendirildi. Eşlik eden diğer komorbiditeler de kaydedildi.

Tetikleyici ve Kötüleştirci Faktörler:

Fiziksel tetikleyicilerin varlığı ve alt tipleri; kaşıma, ovalama, çizme, sıkı/dar giysiler, saç taraması, epilasyon/tıraş, banyo(keseleme)/kurulanma ve maske teması olarak SD ve SD+KSÜ grubunda sorgulandı. Sıcaklık değişikliği, sıcak havada (yaz aylarında), soğuk havada (kış aylarında) veya her iki mevsimde ürtiker lezyonlarında kötüleşme şeklinde sorgulanma yapıldı.

Literatürde ürtiker ve SD'yi kötüleştirdiği bildirilen ilaçlar (başta antibiyotikler ve NSAİİ olmak üzere; difensipron, atorvastatin, simetidin), aşılarda (COVID-19, pnömokok, grip) ve enfeksiyonlar (ÜSYE, İYE, dental enfeksiyonlar, skabiyez, H. pylori) hastaların özgeçmişine dayanarak sorgulandı. Skabiyez enfeksiyonu sonrasında ürtiker veya SD gelişiminin olup olmadığı değerlendirildi. H. pylori tanısı, doktor onayı ve dışkıda antijen testinin pozitifliği ile değerlendirildi. Hastanın ifadesine dayalı olarak, ürtikeri kötüleştirdiği düşünülen diğer ilaç ve enfeksiyonlar da ayrıca kaydedildi.

Gıdaya bağlı ürtiker kötüleşmesi, hastalarda postprandiyal dönemde (ortalama 6 saatlik açlık süresinin ardından) yemek yedikten sonra (örneğin kahvaltı sonrası) ürtiker lezyonlarının şiddetlenmesi şeklinde sorgulandı ve hastaların ifadelerine dayalı olarak kaydedildi. Menstrüasyon dönemi ve paketli gıda, ürtikerin kötüleşmesine yol açan faktörler olarak sorgulandı. Psikolojik stres, ‘Ailevi, iş yaşamı, sosyal çevre veya sağlıkla ilgili yaşadığımız stresli bir durumun ürtikerinizin şiddetlenmesiyle ilişkili olduğunu düşünüyor musunuz?’ şeklindeki bir soruyla sorgulandı.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular kapsamında; hastalığın başlangıç yaşı, SD+KSÜ grubunda ise SD ve KSÜ’nün ayrı ayrı başlangıç yaşları sorgulandı. Lezyon süresi, hastaların bildirimlerine dayanarak değerlendirildi; SD+KSÜ grubunda ise KSÜ lezyon süresi esas alınarak sorgulandı. Dermografizm ve ürtiker lezyonlarının ortalama süresi, dakika olarak kaydedildi. Lezyonların vücut üzerindeki dağılım bölgeleri; yüz, skalp, kollar, bacaklar ve gövde şeklinde sorgulanarak kaydedildi. Ayrıca, ailede benzer hastalık öyküsünün bulunup bulunmadığı değerlendirildi. Grup 1 (SD) hastalarında klinik muayene sırasında, SD tanısı için rutin olarak kullanılan FricTest® ile provokasyon testi uygulandı ve SD tanısı doğrulandıktan sonra toplam Fric skoru hesaplandı. Hesaplanan toplam Fric skoruna göre hastalık aktivitesi, 1: Hafif (yalnızca pin 1 ile yanıt), 2: Orta (pin 1 ve 2 ile yanıt), 3: Orta-şiddetli (pin 1, 2 ve 3 ile yanıt), 4: Şiddetli (tüm pinlerle yanıt) olarak dört grupta değerlendirildi. Ancak, grup 2 (SD+KSÜ) hastaların çoğu tedavi altında olduğundan, FricTest ile dermografizm aktivitesi değerlendirilemedi. KSÜ tanısı olan hastalarda (Grup 2 ve 3), UAS7 ile bir haftalık ürtiker aktivitesi hesaplandı. UAS7’ye göre hastalık aktivitesi 0 (ürtikersiz), 1-6 (iyi kontrollü), 7-15 (hafif), 16-27 (orta) ve 28-42 (şiddetli) olmak üzere beş grupta değerlendirildi. Hastaların çalışmaya dahil edildikleri dönemde almakta oldukları tedaviler tedavisiz, AH, omalizumab, omalizumab+AH kombinasyonu ve AH+steroid kombinasyonu olacak şekilde beş grupta sınıflandırılarak kaydedildi.

Laboratuvar Bulgular

SD, KSÜ ve SD+KSÜ tanısı almış hastaların son 6 ay içerisinde ve aktif klinik semptomları mevcut iken yapılmış olan rutin laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak

incelendi ve kaydedilerek karşılaştırıldı. EAACI, EADV, WAO ve BSACI tarafından yayınlanan kılavuzlar doğrultusunda KÜ hastalarında yapılması önerilen laboratuvar değerlendirmelerde yer alan (CBC, ESR, CRP, TSH, Anti TPO, total IgE, ANA, C3, C4) geriye dönük olarak incelendi. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri tarafından kullanılan referans değerler (EK-3) esas alındı.

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 23.0 (IBM, Armonk, NY) programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik verilerin gruplar arasındaki dağılım farklarını değerlendirmek amacıyla Pearson Ki-Kare testi, beklenen frekansların düşük olduğu durumlarda Fisher Exact testi ve sıralı değişkenler için Linear-by-Linear Association testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin ortalamalarını karşılaştırmak için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve anlamlı farkların kaynağını belirlemek için Tukey HSD post hoc testi gerçekleştirilmiş; normal dağılım varsayımı sağlanmadığında ise Kruskal-Wallis testi tercih edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler (ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) ile verilerin özeti sunulmuş, laboratuvar bulguları ve ürtiker şiddeti (UAS7) arasındaki ilişkiler çapraz tablolama ile incelenmiştir. Çoklu karşılaştırmalar için gerekli düzeltmeler göz önünde bulundurularak anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikleri

Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne 1 Ekim 2023 - 28 Şubat 2025 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzerindeki toplam 138 hasta çalışmaya dahil edildi. Birinci grupta SD tanısı alan 38 hasta, ikinci grup SD ile birlikte KSÜ tanısı olan 46 hasta ve üçüncü grup ise yalnızca KSÜ tanısı alan 54 hasta bulundu. SD+KSÜ grubunda yer alan 46 hastanın 20'sine (%43) FricTest® ile tanı konulurken, 26 hastada (%57) semptomlara yönelik anamnez ile SD tanısı doğrulandı.

Gruplara ait cinsiyet, yaş, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi ve VKİ gibi demografik veriler Tablo 4.1.'de verildi. Çalışmamızda toplam 138 hasta değerlendirilmiş olup, bu hastaların 118'i (%84,1) kadın, 22'si ise (%15,9) erkeklerden oluştu. Kadın hastaların oranı, tüm gruplarda yüksek bulundu. SD grubunda 32 (%84,2) kadın ve 6 (%15,8) erkek, SD+KSÜ grubunda 38 (%82,6) kadın ve 8 (%17,4) erkek, KSÜ grubunda ise 46 (%85,2) kadın ve 8 (%14,8) erkek hasta bulundu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.94$),

SD grubunun yaş ortalaması $35 \pm 12,50$ yıl, yaş aralığı 18 ile 65 arasında bulundu; SD+KSÜ grubunun yaş ortalaması $42 \pm 12,5$ yıl olarak hesaplandı, yaş aralığı 18 ile 69 arasında dağılım gösterdi. KSÜ grubunun yaş ortalaması ise $44,70 \pm 12,91$ yıl olarak saptadı, yaş aralığı 18 ile 68 arasında değişti. SD grubu diğer iki gruba kıyasla daha genç bir yaş profiline sahipti. Yaş ortalamaları açısından yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p=0.002$).

Hastaların hastalık başlangıç yaşı ortalaması $34,96 \pm 13,80$ yıl olarak saptandı. Ürtiker başlangıç yaşı ortalaması SD grubunda $29,37 \pm 13,98$ yıl ile diğer gruplara göre daha genç yaşta bulundu. SD+KSÜ grubunda hastalık başlangıç yaşı ortalaması $35,91 \pm 12,26$ yıl olarak saptanmış olup, bu değer KSÜ grubundaki ortalama başlangıç yaşı olan $38,09 \pm 13,93$ yıldan daha düşük bulundu. SD+KSÜ grubundaki hastalar, SD ve KSÜ semptomlarının eşzamanlı olarak başladığını belirtti. Gruplar

arasında ürtiker başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p < 0.05$).

Hastalık süresi KSÜ grubunda diğer iki gruba göre daha uzun olup $73,30 \pm 63,35$ ay olarak belirlendi. Bu süre SD grubunda $60,76 \pm 51,75$ ay, SD+KSÜ grubunda ise $61,31 \pm 61,11$ ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.374$).

Tablo 4.1. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de demografik özelliklerin karşılaştırılması.

Değişkenler	Toplam (n=138)	SD (n=38)	SD+KSÜ (n=46)	KSÜ (n=54)	P değeri
Cinsiyet, n (%) Kadın Erkek	116 (84.1) 22 (15.9)	32 (84.2) 6 (15.8)	38 (82.6) 8 (17.4)	46 (85.2) 8 (14.8)	0,940
Yaş (yıl) (ortalama $\pm$ SS) Ortanca (min-maks)	41.1 $\pm$ 13.1 43 (18-69)	35 $\pm$ 12.50 32 (18-65)	42 $\pm$ 12.50 42 (18-69)	44.70 $\pm$ 12.91 44 (18-68)	0.002
Hastalığın başlangıç yaşı (ortalama $\pm$ SS)	34.96 $\pm$ 13.80	29.37 $\pm$ 13.98	35.91 $\pm$ 12.26	38.09 $\pm$ 13.93	0.009
Hastalık süresi (ay) (ortalama $\pm$ SS) Ortanca (min -maks)	65.85 $\pm$ 59.50 48 (2-300)	60.76 $\pm$ 51.75 48 (2-192)	61.31 $\pm$ 61.11 36 (2-240)	73.30 $\pm$ 63.35 60 (3-300)	0.374
VKİ (kg/m²) Ortanca (min-maks) Zayıf Normal kilolu Pre - obezite Obezite sınıf I Obezite sınıf II Obezite sınıf III	26.1 (17.5-45) 3 (2.2) 54 (39.1) 51 (37) 22 (15.9) 5 (3.6) 3 (2.2)	25.7 (20-45) 0 (0.0) 16 (42.1) 16 (42.1) 3 (7.9) 2 (5.3) 1 (2.6)	25.4 (17.5-42.5) 2 (4.3) 19 (41.3) 16 (34.8) 6 (13) 1 (2.2) 2 (4.3)	26.3 (17.5-40) 1 (1.9) 19 (35.2) 19 (35.3) 13 (24.1) 2 (3.7) 0 (0.0)	0.618 0.497

SD, semptomatik dermatografizm; KSÜ, kronik spontan ürtiker; SS, standard sapma; min, minimum; maks, maksimum; VKİ, vücut kütle indeksi. $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı.

Çalışmamızda gruplar arasındaki vücut kütle indeksi (VKİ) değerleri incelendiğinde, SD grubunda ortalanca VKİ 25,7, SD+KSÜ grubunda 25,4 ve KSÜ grubunda 26,3 olarak bulunmuş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.618$). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) referans değerlerine göre VKİ değerleri gruplar arasında incelendiğinde SD grubunda zayıf ($< 18,5$ kg/m²) kategorisinde hiç hasta bulunmadı. 16’sı (%42,1) normal kilolu ($18,5-24,9$ kg/m²), 16’sı (%42,1) pre-obeziye ($25,0-29,9$ kg/m²), 3’ü (%7,9) obeziye sınıf I ($30,0-34,9$ kg/m²), 2’si (%5,3) obeziye sınıf II ($35,0-39,9$ kg/m²) ve 1’i (%2,6) obeziye sınıf III (> 40 kg/m²) kategorisinde yer aldı. SD+KSÜ grubunda ise 2’si (%4,3) zayıf, 19’u (%41,3) normal kilolu, 16’sı (%34,8) pre-obeziye, 6’sı (%13) obeziye sınıf I, 1’i (%2,2)

obezite sınıf II ve 2'si (%4,3) obezite sınıf III kategorisinde yer almaktaydı. KSÜ grubunda ise 1'i (%1,9) zayıf, 19'u (%35,2) normal kilolu, 19'u (%35,3) pre-obezite, 13'ü (%24,1) obezite sınıf I (30.0-34,9 kg/m²) ve 2'si (%3,7) obezite sınıf II iken, hiçbir hasta bezite sınıf III kategorisine dahil değildi. VKİ kategorilerine göre yapılan analizde, gruplar arasındaki dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,497). Obezite (VKİ $\geq$ 30) dağılımı incelendiğinde, SD grubunda 6 hasta (%15,8), SD+KSÜ grubunda 9 hasta (%19,6) ve KSÜ grubunda 15 hasta (%27,8) tespit edildi.

4.2. Eşlik Eden Özellikler ve Komorbiditeler

Gruplara ait menopoz durumu, RİA kullanımı, eşlik eden atopi, ailede atopi öyküsü ve komorbiditeler Tablo 4.2.'de verildi. Çalışmamıza katılan kadın hastaların %31'inin postmenopozal dönemde olduğu tespit edildi. SD+KSÜ grubunda 15 hasta (%39,5), KSÜ grubunda 15 hasta (%32,6) ve SD grubunda 6 hasta (%18,8) postmenopozal olarak bulundu. Menopoz durumuna göre yapılan analizde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.167).

Tablo 4.2. SD, SD+KSÜ ve KSÜ'de eşlik eden özellikler ve komorbiditelerin karşılaştırılması.

Değişkenler	Toplam (n=138)	SD (n=38)	SD+KSÜ (n=46)	KSÜ (n=54)	P değeri
Menopoz durumu, n (%)					0.167
Postmenopozal	36 (31)	6 (18.8)	15 (39.5)	15 (32.6)	
Menopoz olmayan	80 (69)	26 (81.3)	23 (60.5)	31 (67.4)	
RİA Kullanan, n (%)	8 (6.9)	2 (6.3)	2 (5.2)	4 (8.7)	0.899
Atopi, n (%)	62 (44.9)	22 (57.9)	19 (41.3)	21 (38.9)	0.163
Atopik dermatit	5 (3.6)	2 (5.3)	2 (4.3)	1 (1.9)	0.624
Allerjik rinit	40 (29)	17 (44.7)	11 (23.9)	12 (22.2)	0.042
Allerjik konjunktivit	19 (13.8)	6 (15.8)	6 (13.0)	7 (13.0)	0.914
Allerjik astım	23 (16.7)	5 (13.2)	7 (15.2)	11 (20.4)	0.625
Ailede atopi öyküsü, n (%)	52 (37.7)	18 (47.4)	15 (32.6)	19 (35.2)	0.339
Komorbiditeler, n (%)					
Hipertansiyon	23 (16.7)	4 (10.5)	7 (15.2)	12 (22.2)	0.316
Diyabet melitus	9 (6.5)	0 (0.0)	3 (6.5)	6 (11.1)	0.087
Tiroid hastalığı	26 (18.8)	7 (18.4)	9 (19.6)	10 (18.5)	0.988
KV. Hastalık	4 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.2)	3 (5.6)	0.457
Malignite	9 (6.5)	2 (5.3)	5 (10.9)	2 (3.7)	0.381

SD, semptomatik dermatografizm; KSÜ, kronik spontan ürtiker; SS, standard sapma; min, minimum; maks, maksim; VKİ, vücut kütle indeksi; RİA, rahim içi araç; KV, kardiovasküler. p<0,05 düzeyinde anlamlı.

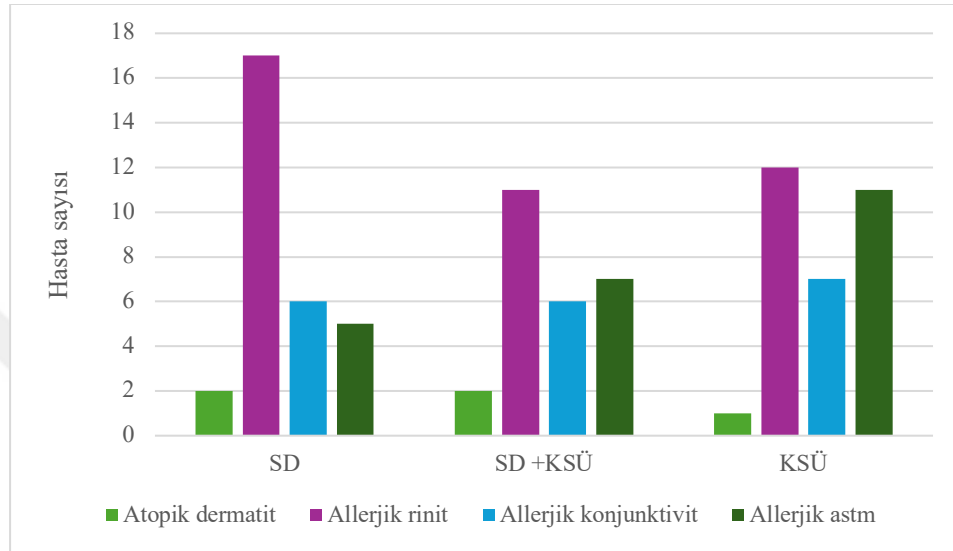
Çalışmamızda toplam 8 kadın hasta (%6,9) RİA kullanıyordu. Bu hastaların tamamı bakır RİA kullanmakta olup, hormonal RİA kullanan herhangi bir hasta tespit edilmedi. KSÜ grubunda 4 kadın hasta (%8,7), SD grubunda 2 kadın hasta (%6,3) ve SD+KSÜ grubunda 2 kadın hastada (%5,2) RİA kullanımı izlendi. RİA kullanımına göre, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.899$).

Çalışmada toplam 62 hastada (%44,9) eşlik eden atopik hastalık olduğu tespit edildi. En yüksek atopi oranı, SD grubunda 22 hastada (%57,9) izlendi. Ardından, SD+KSÜ grubunda 19 hastada (%41,3) atopi bulundu. KSÜ grubunda ise, 21 hastada (%38,9) atopi öyküsü tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde, gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0.163$). Atopinin alt tiplerinin dağılımı incelendiğinde, alerjik rinit açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlendi ve tüm gruplarda en sık görülen atopik hastalık olarak belirlendi (Şekil 4.1.).

Toplamda 40 hastada (%29) alerjik rinit mevcuttu. Hastaların anamnezinde alerjik rinit varlığı semptom sorgulaması ile değerlendirildi; ancak hastaların %40'ında tanı alerji uzmanı tarafından konuldu. SD grubunda 17 hasta (%44,7), SD+KSÜ grubunda 11 hasta (%23,9) ve KSÜ grubunda 12 hasta (%22,2) alerjik rinit hikayesi bulunmaktaydı. Yapılan istatistiksel analizde, SD grubunda alerjik rinit sıklığının diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu saptandı ve bu fark anlamlı bulundu ($p=0.042$). Toplam 5 hastada (%36) atopik dermatit izlendi. SD grubunda 2 hastada (%5,3), SD+KSÜ grubunda 2 hastada (%4,3) ve KSÜ grubunda 1 hastada (%1,9) atopik dermatitin eşlik ettiği saptandı. Atopik dermatit varlığına göre yapılan analizde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.624$).

SD grubunda 38 hastadan 6'sı (%15,8) alerjik konjunktivit ve 5'i (%13,2) alerjik astım, SD+KSÜ grubunda 46 hastadan 6'sı (%13,0) alerjik konjunktivit ve 7'si (%15,2) alerjik astım, KSÜ grubunda ise 54 hastadan 7'si (%13,0) alerjik konjunktivit ve 11'i (%20,4) alerjik astım olduğu görüldü; toplamda 19 hastada (%13,8) alerjik konjunktivit ve 23 hastada (%16,7) alerjik astım izlendi. Alerjik konjunktivit ve alerjik astım varlığına göre yapılan analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırayla $p=0.914$ ve 0.625).

Ailede atopi öyküsü, hastaların 52'sinde (%37,7) tespit edildi. Gruplar arasında incelendiğinde, SD grubunda 18 hastada (%47,4), SD+KSÜ grubunda 15 hastada (%32,6) ve KSÜ grubunda 19 hastada (%35,2) ailede atopi öyküsü olduğu belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.339$).



Şekil 4.1. SD, SD+KSÜ ve KSÜ'de atopik hastalıkların dağılımı.

Komorbiditeler açısından yapılan değerlendirmede, hastaların %71'inde ($n=98$) eşlik eden sistemik bir hastalık saptandı. Daha sık gözlenen komorbiditeler incelendiğinde, hastaların 26'sında (%18,8) tiroid hastalığı, 23'ünde (%16,7) hipertansiyon, 9'unda (%6,5) diyabetes mellitus, 9'unda (%6,5) malignite ve 4'ünde (%2,9) kardiyovasküler hastalık olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel analizlerde, gruplar arasında eşlik eden komorbiditeler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.988, 0.316, 0.087, 0.381, 0.457$). Eşlik eden tiroid hastalıkları arasında Hashimoto tiroidit 15 hastada (%57,7), nodüler guatr 9 hastada (%34,7) ve tiroid kanseri öyküsü 2 hastada (%7,6) saptandı. Malignite hikayesi olanlar arasında toplam 3 hastada (%2,1) papiller tiroid kanseri, 2 hastada (%1,4) renal hücreli kanser, 1 hastada (%0,7) meme kanseri, 1 hastada (%0,7) endometrium ve serviks kanseri, 1 hastada (%0,7) ise küçük hücreli akciğer kanseri öyküsü bulundu.

Diğer komorbiditeler arasında panik atak 2 hastada (%1,4), FMF 2 hastada (%1,4), SLE 2 hastada (%1,4), polikistik over sendromu (PCOS) 3 hastada (%2,2),

romatoid artrit (RA) 3 hastada (%2,2), ankilozan spondilit (AS) 2 hastada (%1,4) ve insülin direnci ise yalnızca 2 hastada (%1,4) tespit edildi. Daha nadir görülen komorbiditeler arasında sarkoidoz, Cushing sendromu ve avasküler nekroz, Sjögren sendromu, psoriasis vulgaris ve liken planus, her biri birer hasta olmak üzere çalışmamızda tespit edildi.

4.3. Hastalık Özellikleri ve Klinik Bulguları

SD grubunda lezyon süresi ortalama $29,08 \pm 25,17$ dakika ile diğer gruplara kıyasla daha düşük bulundu. Ortalama KSÜ lezyon süresi, SD+KSÜ grubunda $567,95 \pm 544,57$ dakika (yaklaşık 9,5 saat), KSÜ grubunda ise $644,62 \pm 516,38$ dakika (yaklaşık 10,7 saat) saptandı (Tablo 4.3). Lezyon süresi açısından, SD grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 4.3. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de hastalık özellikleri ve klinik bulguların karşılaştırılması.

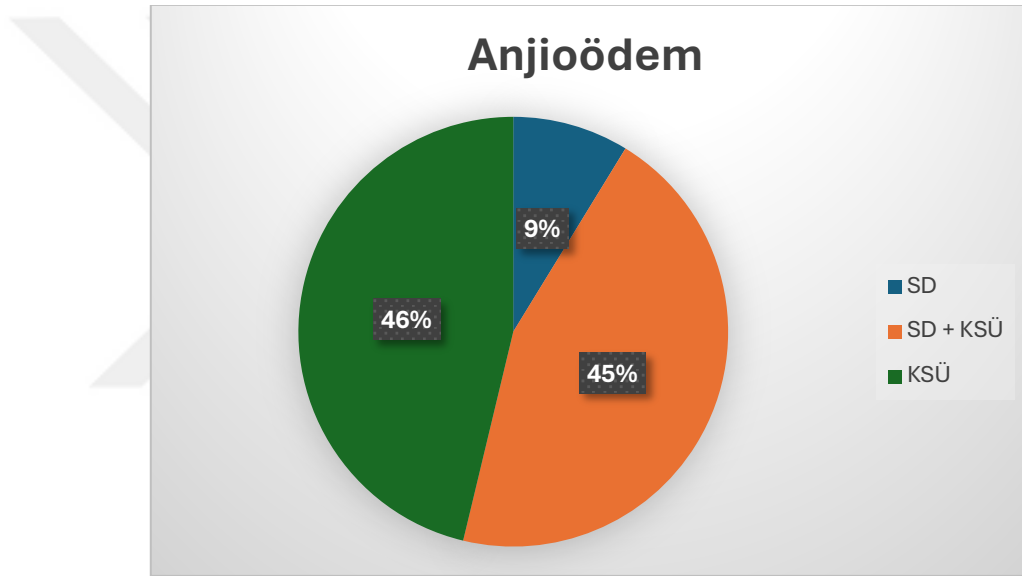
Değişkenler	Toplam (n=138)	SD (n=38)	SD+KSÜ (n=46)	KSÜ (n=54)	P değeri
Lezyon süresi(dakika) (ortalama $\pm$ SS)	433.8 ± 515.8	29.08 ± 25.17	567.95 ± 544.57	644.62 ± 516.38	< 0.001
Ortanca (min -maks)	120 (5-1440)	30 (5-120)	360 (330-1440)	360 (20-1440)	
Lezyon dağılımı, n (%)					
Yüz	48 (34.8)	12 (31.6)	19 (41.3)	17 (31.5)	0.524
Skalp	15 (10.9)	3 (7.9)	4 (8.7)	8 (14.8)	0.487
Üst ekstremit	116 (84.1)	34 (89.5)	40 (87)	42 (77.8)	0.258
Alt ekstremit	110 (79.7)	25 (65.8)	40 (87)	45 (83.3)	0.039
Gövde	105 (76.1)	28 (73.7)	40 (87)	37 (68.5)	0.090
AÖ varlığı, n (%)	80 (58)	7 (18.4)	36 (78.3)	37 (68.5)	< 0.001
Ailede ürtiker öyküsü, n (%)	21 (15.2)	7 (18.4)	7 (15.2)	7 (13.0)	0.773

SD, semptomatik dermografizm; KSÜ, kronik spontan ürtiker; SS, standard sapma; min, minimum; maks, maksimum; AÖ, anjioödem. $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı.

Lezyon dağılımı incelendiğinde, en yüksek sıklıkla 116 hastada (%84,1) üst ekstremit, 110 hastada (%79,7) alt ekstremit, 105 hastada (%76,1) gövde, 48 hastada (%34,8) yüz ve 15 hastada (%10,9) skalp tutulumu saptandı. Alt ekstremit tutulumu

açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0.039$). Bu tutulum, SD+KSÜ grubunda 40 hastada (%87,0) ve KSÜ grubunda 45 hastada (%83,3) daha yüksek oranda izlenip, SD grubunda 25 hastada (%65,8) görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastalar AÖ varlığı açısından değerlendirildiğinde, toplam 80 hastada (%58) AÖ hikayesi tespit edildi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.001$). AÖ oranı en yüksek olarak SD'nin KSÜ'ye eşlik ettiği grupta 36 hastada (%78,3) bulundu. Ardından KSÜ grubunda 37 hastada (%68,5) AÖ saptandı. AÖ'nün ayrıca SD'li hastalara da eşlik ettiği ve bu oranın 7 hastada (%18,4) olduğu bulundu (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. SD, SD+KSÜ ve KSÜ'de eşlik eden anjioödem karşılaştırılması.

Ailede ürtiker öyküsü toplam 21 hastada (%15,2) saptandı. Gruplara göre değerlendirildiğinde, SD grubunda 7 hastada (%18,4), SD + KSÜ grubunda 7 hastada (%15,2) ve KSÜ grubunda 7 hastada (%13,0) ailede ürtiker öyküsü mevcut olup, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

4.4. Tetikleyici ve Kötüleştiren Faktörler

Olguların tanımladığı ürtikeri kötüleştiren faktörler incelendiğinde, en yüksek sıklıkla 114 hastada (%82,6) psikolojik stres, 64 hastada (%46,4) ilaç veya aşı, 38 hastada (%27,5) enfeksiyonlar, 26 hastada (%23,4) menstruasyon, 15 hastada (%10,9)

gıda sonrası ve 5 hastada (%3,6) paketli gıda ile hastalık aktivitesinde kötüleşme tespit edildi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de tetikleyici ve kötüleştirici faktörlerin karşılaştırılması.

Değişkenler	Toplam (n=138)	SD (n=38)	SD+KSÜ (n=46)	KSÜ (n=54)	P değeri
Fiziksel tetikleyici: n (%)	84 (100.0)	38 (100.0)	46 (100.0)		
Kaşıma, ovalama, çizme	84 (100.0)	38 (100.0)	46 (100.0)		1.00
Sıkı/dar giysiler	58 (69.0)	22 (57.9)	36 (78.3)		0.044
Saç taraması	16 (19.0)	9 (23.7)	7 (15.2)		0.326
Epilasyon, tıraş	26 (30.9)	12 (31.6)	14 (30.4)		1.00
Banyo, yıkanma, kurulanma	25 (29.7)	11 (28.9)	14 (30.4)		1.00
Maske teması	15 (17.8)	6 (15.8)	9 (19.6)		0.651
Sıcaklık değişikliği: n (%)					0.525
Soğuk hava	17 (12.3)	5 (13.2)	7 (15.2)	5 (9.3)	
Sıcak hava	39 (28.3)	8 (21.1)	16 (34.8)	15 (27.8)	
Heriki hava durumunda	82 (59.4)	25 (65.8)	23 (50)	34 (63)	
İlaç: n (%)	64 (46.4)	13 (34.2)	21 (45.7)	30 (55.6)	0.129
Amoksisilin	16 (11.6)	5 (13.2)	3 (6.5)	8 (14.8)	0.408
Sefalosporin	2 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	0.737
Makrolid	3 (2.2)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.9)	0.626
Kinolon	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	0.737
Demir içeren preparat	3 (2.2)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.9)	0.626
NSAİİ	30 (21.7)	2 (5.3)	10 (21.7)	18 (33.3)	0.006
Parasetamol	6 (4.3)	1 (2.6)	2 (4.3)	3 (5.6)	0.879
Metronidazol	3 (2.2)	1 (2.6)	2 (4.3)	0 (0.0)	0.626
Aşı:					
COVID-19 aşısı	16 (11.6)	4 (10.5)	4 (8.7)	8 (14.8)	0.617
Enfeksiyon: n (%)	38 (27.5)	11 (28.9)	13 (28.2)	14 (26.0)	0.614
ÜSYE	32 (23.2)	8 (21.1)	11 (23.9)	13 (24.1)	0.935
İYE	3 (2.2)	1 (2.6)	2 (4.3)	0 (0.0)	0.369
GİE	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	2 (3.7)	0.469
Dental enfeksiyonu	3 (2.2)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (3.7)	0.496
Gıda alımı ile kötüleşen, n (%)	15 (10.9)	6 (15.8)	4 (8.7)	5 (9.3)	0.517
Menstrüasyon, n (%)	26 (23.4)	10 (37.0)	7 (18.4)	9 (19.6)	0.157
Psikolojik stres, n (%)	114 (82.6)	27 (71.1)	42 (91.3)	45 (83.3)	0.005
Paketli gıda tüketimi, n (%)	5 (3.6)	1 (2.6)	2 (4.3)	2 (3.7)	0.915

SD, semptomatik dermatografizm; KSÜ, kronik spontan ürtiker; SS, standard sapma; min, minimum; maks, maksimum; ÜSYE; üst solunum yolu enfeksiyonu, İYE; İdrar yolu enfeksiyonu, GİE; gastrointestinal enfeksiyon, NSAİİ; Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar. $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Fiziksel tetikleyiciler, SD ve SD+KSÜ gruplarındaki tüm hastalarda saptandı. Fiziksel tetikleyicilerin alt tipleri incelendiğinde, kaşıma, ovalama ve çizme en sık tetikleyici faktör olup, tüm SD ve SD+KSÜ hastalarda ürtikerin tetiklenmesine ve lezyon çıkışına sebep oldu. Sıkı/dar giysiler ise %69 oranında ikinci sırada yer aldı. Diğer faktörler arasında epilasyon/tıraş %30,9, banyo/yıkanma/kurulanma %29,7 ve

saç taraması ise %19 oranında izlendi. En düşük oranda maske teması, toplam 15 hastada (%17,8) ürtiker tetikleyicisi olarak saptandı.

Çalışmamızda sıcaklık değişikliği, ürtikeri kötüleştiren bir faktör olarak incelendi ve herhangi bir hastada sıcak veya soğuk ürtiker saptanmadı. Ancak, sadece sıcak ve soğuk mevsimlerin mevcut ürtiker üzerine kötüleştirici etkisi esas alınarak sorgulama yapıldı.

Sıcaklık değişikliği, ürtikeri kötüleştiren bir faktör olarak incelendiğinde, 17 hastada (%12,3) soğuk mevsim (kış aylarında), 39 hastada (%28,3) sıcak mevsim (yaz aylarında) ve 82 hastada (%59,4) ise hem soğuk hem de sıcak mevsim (yaz aylarında) ve 82 hastada (%59,4) ise hem soğuk hem de sıcak mevsimde ürtiker şiddetinde artış gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analizde, bu parametreye göre gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadığı belirlendi ($p=0.525$).

NSAİİ'lere bağlı ürtikerin kötüleşmesi gruplar arasında anlamlı bir fark gösterdi; bu oran, en sık KSÜ grubunda 18 hastada (%33,3), ardından SD+KSÜ grubunda 10 hastada (%21,7) ve en düşük oranda SD grubunda 2 hastada (%5,3) saptanmış olup, p-değeri 0.006 olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızdaki tüm NSAİİ'ler selektif olmayan COX inhibitörleri olup, KSÜ grubunda 13 hastada ibuprofen türevleri, 3 hastada diklofenak ve 2 hastada aspirin, SD+KSÜ grubunda 7 hastada ibuprofen türevleri, 2 hastada diklofenak ve 1 hastada aspirin ve SD grubunda ise 2 hastada ibuprofen sonrası ürtikerin kötüleşmesi gözlemlendi.

Diğer ilaçlar arasında, 16 hastada (%11,6) amoksisilin, 6 hastada (%4,3) parasetamol, 3 hastada (%2,2) makrolidler, 3 hastada (%2,2) metronidazol, 3 hastada (%2,2) demir içeren preparatlar, 2 hastada (%1,4) kinolonlar ve 2 hastada (%1,4) sefalosporinler ile ürtikerde kötüleşme izlendi.

Daha nadir kullanılan ilaçlar arasında sadece SD grubundan 1 hastada (%2,6) atorvastatine bağlı ürtikerin başladığı raporlandı. Ayrıca SD grubunda 1 hastada (%2,6) sülfametoksazol-trimetoprim, 1 hastada (%2,6) asetazolamid ve 1 hastada (%2,6) pnömokok aşısı sonrası ürtikerde alevlenme raporlandı. KSÜ grubunda ise 54 hastadan 1'inde (%1,9) hiyosin + parasetamol, 1'inde (%1,9) tiyokolşikosid, 1'inde

(%1,9) modafinil ve 1'inde (%1,9) metamizol ile ürtikerde kötüleşme izlendi. SD+KSÜ grubunda 1'inde (%2,2) Granülosit Koloni Stimüle edici Faktör (GCSF), 1'inde (%2,2) siklofosamid, 1'inde (%2,2) amitriptilin ve 1'inde (%2,2) nitrofurantoin ile ürtikerde kötüleşme olduğu öğrenildi. Ayrıca sadece bir vakada akciğer kanseri nedeniyle pembrolizumab + vibostolimab kemoterapisi sonrası SD+KSÜ başlangıcı bulundu.

Çalışmamızda, 16 hastada COVID-19 aşısı sonrası ürtiker semptomlarında kötüleşme saptanmış olup, bunların 10'unda BioNTech, 2'sinde Sinovac aşısı raporlandı. 4 hastada ise aşı tipi tespit edilemedi. COVID-19 aşısı sonrası ürtikerde kötüleşme, KSÜ grubunda 8 hastada (%14,8), SD grubunda 4 hastada (%10,5) ve SD+KSÜ grubunda 4 hastada (%8,7) izlendi.

Ürtiker semptomlarını kötüleştiren enfeksiyonlar arasında en sık ÜSYE 32 hastada (%23,2) olmak üzere, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) 3 hastada (%2,2), dental enfeksiyon 3 hastada (%2,2) ve gastrointestinal enfeksiyonları (GİE) 3 hastada (%2,2) bulundu. Ürtikeri kötüleştiren enfeksiyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.614$). Ayrıca SD grubunda 1 hastada (%2,6) yumuşak doku enfeksiyonu ve 2 hastada (%5,3) konjunktivit, SD+KSÜ grubunda ise 1 hastada (%2,2) otit ardından ürtikerde alevlenme hikayesi bulundu. Herhangi bir hastada aktif skabiyez bulgusu veya skabiyez sonrası dermatografizm başlangıcı tespit edilmedi.

H. pylori enfeksiyon hikayesi, toplam 6 hastada (%4,3) bulundu. Bu hastaların dışkı antijen testi ile tanı aldıkları öğrenildi, ancak bu hastalarda eradikasyon tedavisi sonrası ürtikerde iyileşme olmadığı öğrenildi.

Gıda alımı sonrası ürtiker semptomlarında kötüleşme, toplam 15 hastada (%10,9) mevcuttu. SD grubunda 6 hastada (%15,8), SD+KSÜ grubunda 4 hastada (%8,7), KSÜ grubunda ise 5 hastada (%9,3) bulundu ve gruplar arasında istatistik açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.517$). Bu faktör, özellikle 6 saatlik açlığı takiben alınan kahvaltı veya öğle yemeği sonrasında ürtiker semptomlarında kötüleşme şeklinde, hastaların ifadelerine dayalı olarak raporlandı. Ayrıca pozitif

bulgusu olan hastalarda semptomların spesifik bir besin ya da gıdaya bağlı olmadığı izlendi.

Kadın hastalarda menstrüasyon döneminde ürtikerin kötüleşmesi toplam 26 hastada (%23,4) izlendi; bu durum SD grubunda 10'unda (%37,0), SD+KSÜ grubunda 7'sinde (%18,4), KSÜ grubunda ise 9'unda (%19,6) saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.157$).

Psikolojik stresin ürtikeri kötüleştirici bir faktör olarak varlığı toplam 114 hastada (%82,6) izlendi; bu durum SD grubunda 27'sinde (%71,1) iken, SD+KSÜ grubunda 42'sinde (%91,3) ve KSÜ grubunda 45'inde (%83,3) daha yüksek olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.005$).

Paketli gıdalar ile ürtiker alevlenmesi toplam 5 hastada (%3,6) raporlandı; bu durum SD grubunda 1'inde (%2,6), SD + KSÜ grubunda 2'sinde (%4,3), KSÜ grubunda ise 2'sinde (%3,7) saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olarak değerlendirilmedi ($p = 0.915$).

Daha seyrek görülen kötüleştirici faktörler arasında KSÜ grubunda 1 hastada (%1,9) gebelik, SD+KSÜ grubunda 1 hastada (%2,2) kontrast madde, 1 hastada (%2,2) saç boyası ve SD grubunda 1 hastada (%2,6) enerji içeceği tüketimine bağlı ürtiker alevlenmesi izlendi. 1 SD tanılı hastada (%2,6), kapsaisin başta olmak üzere tavuk marinasyonunda kullanılan baharatlar ve katkı maddelerine bağlı olarak dermografizm bulgularında şiddetli alevlenme izlendi.

4.5. Laboratuvar Bulguları

SD, SD+KSÜ ve KSÜ olarak tanımlanan gruplar arasında lenfosit düzeyi dışında laboratuvar bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.5.). Gruplar arasında IgE düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.809$). Total IgE düzeyi düşük (<40 UI/mL) olan hastalar SD grubunda 8'inde (%21,1), SD+KSÜ grubunda 9'unda (%20,0) ve KSÜ grubunda 12'sinde (%22,2) izlendi.

Tablo 4.5. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de laboratuvar bulguların karşılaştırılması.

Değişkenler	Toplam (n=138)	SD (n=38)	SD+KSÜ (n=46)	KSÜ (n=54)	P değeri
Total IgE (UI/mL), ortanca (min-maks)	133 (1-3000)	122.5 (5-1780)	151 (1-3000)	161.5 (3-1123)	0.282
Düşük IgE (< 40), n (%)	29 (21.2)	8 (21.1)	9 (20.0)	12 (22.2)	0.809
NL IgE (40-165), n (%)	46 (33.6)	15 (39.5)	16 (35.6)	15 (27.8)	
Yüksek IgE(>165),n (%)	62 (45.3)	15 (39.5)	20 (44.4)	27 (50.0)	
Eozinofil (× 10³/mL), ortanca (min-maks)	0.12 (0-1.68)	0.14 (0-0.41)	0.12 (0-0.68)	0.11 (0-1.68)	0.986
Eozinopeni(<0.05), n(%)	8 (5.8)	2 (5.3)	2 (4.3)	4 (7.4)	
Eozinofili (>0.5), n (%)	5 (3.6)	1 (2.6)	2 (4.3)	2 (7.3)	
Bazofil (× 10³/mL), ortanca (min-maks)	0.04 (0-0.12)	0.04 (0-0.10)	0.03 (0-0.09)	0.04 (0-0.12)	0.825
Bazopeni (< 0.01), n (%)	8 (5.8)	2 (5.3)	3 (6.5)	3 (5.6)	
Bazofili (> 0.07), n (%)	7 (5.1)	3 (7.9)	1 (2.2)	3 (5.6)	
Lenfosit (× 10³/mL), ortanca (min-maks)	2.2 (0.05-6.3)	2.2 (1.4-6.3)	2.32 (0.4-5.2)	2.1 (0.05-4.5)	0.029
Lenfopeni (< 1.2), n (%)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (6.5)	0 (0.0)	
Lenfositoz (> 3.3), n (%)	6 (4.3)	0 (0.0)	4 (8.7)	2 (3.2)	
TSH (mIU/L), ortanca (min-maks)	1.7 (0.03-75)	1.8 (1.2-75)	1.7 (0.03-23.6)	1.4 (0.28-5.2)	0.105
Yüksek (> 5.33), n (%)	6 (4.3)	3 (7.9)	3 (6.5)	0 (0.0)	
NL (0.38 – 5.33), n (%)	131 (94.9)	35 (92.1)	43 (93.5)	53 (98.1)	
Düşük (< 0.38), n (%)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	
Anti TPO IgG (IU/ml) ortanca (min-maks)	0.7 (0.04-2679)	0.9 (0.2-898)	0.8 (0.2-2679)	0.6 (0.04-1514)	0.988
Yüksek (>9), n (%)	25 (18.1)	7 (18.4)	8 (17.4)	10 (18.5)	
NL (0-9), n (%)	113 (81.9)	31 (81.6)	38 (82.6)	44 (81.5)	
ANA, n (%)					0.441
Negatif	84 (61.3)	23 (60.5)	32 (71.1)	29 (53.7)	
1/100	29 (21.2)	10 (26.3)	6 (13.3)	13 (24.1)	
1/100- 1/320	19 (13.9)	5 (13.2)	4 (8.9)	10 (18.5)	
≥ 1/320	5 (3.7)	0 (0.0)	3 (6.6)	2 (3.8)	
CRP (mg/L) ortanca (min-maks)	2.8 (0.2-31.7)	1.6 (0.3-20)	2.9 (0.2-31.7)	3.0 (0.4-14.7)	0.562
Yüksek (≥5), n (%)	34 (24.6)	7 (18.4)	13 (28.3)	14 (25.9)	
NL (0-5), n (%)	104 (75.4)	31 (81.6)	33 (71.7)	40 (74.1)	
ESR (mm/saat), ortanca (min-maks)	10 (1-42)	7.5 (1-32)	10 (2-32)	11.5 (2-42)	0.403
Yüksek (≥25), n (%)	13 (9.4)	5 (13.2)	5 (10.9)	3 (5.6)	
NL (0-25), n (%)	125 (90.6)	33 (86.8)	41 (89.1)	51(94.4)	
C3 (g/L), ortanca (min- maks)	1.1 (0.7-1.9)	1.1 (0.7-1.9)	1.2 (0.7-1.8)	1.2 (0.8-1.7)	0.216
Yüksek (> 1.8), n (%)	2 (1.5)	1 (2.6)	1 (2.2)	0 (0.0)	
NL (0.9 – 1.8), n (%)	125 (91.9)	32 (84.2)	42 (93.3)	51(96.2)	
Düşük (< 0.9), n (%)	9 (6.6)	5 (13.2)	2 (4.4)	2 (3.8)	

Tablo 4.5. (devamı)

Değişkenler	Toplam (n=138)	SD (n=38)	SD+KSÜ (n=46)	KSÜ (n=54)	P değeri
C4 (g/L), ortalca (min- maks)	0.26(0.08-4.2)	0.25(0.09-0.5)	0.25(0.08-0.4)	0.28 (0.1-4.2)	
Yüksek (> 0.4) n (%)	9 (6.6)	4 (10.5)	1 (2.2)	4 (7.5)	0.915
NL (0.4-0.1), n (%)	125 (91.9)	33 (86.8)	43 (95.6)	49 (92.5)	
Düşük (< 0.1), n (%)	2 (1.5)	1 (2.6)	1 (2.2)	0 (0.0)	

SD, semptomatik dermatografizm; KSÜ, kronik spontan ürtiker; SS, standard sapma; min, minimum; maks, maksimum; NL, normal; IgE, İmmünglobulin E; CRP, C-Reaktif Protein; ESR, Eritrosit Sedimentasyon Hızı; TPO, Tiroid Peroksidaz; TSH, Tiroid Stimüle Edici Hormon; ANA, Anti-Nükleer Antikoru.

p<0,05 düzeyinde anlamlı

IgE düzeyleri (UI/mL), SD grubunda ortalca 122.5 (min: 5.2, maks: 1780), SD+KSÜ grubunda 151 UI/mL (min: 1, maks: 3000) ve KSÜ grubunda 161.5 UI/mL (min: 3, maks: 1123) olarak saptandı. KSÜ ve SD+KSÜ gruplarında IgE düzeylerinin SD grubuna kıyasla yüksek olduğu izlendi.

Toplam 125 hastada (%90,6) eozinofil düzeyi normal sınırlarda saptandı. Eozinopeni SD grubunda 2 hastada (%5,3), SD+KSÜ grubunda 2 hastada (%4,3) ve KSÜ grubunda 4 hastada (%7,4) izlenmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0.986). Eozinofil düzeyleri ($10^3/\text{mL}$), SD grubunda ortalca 0.14 ($10^3/\text{mL}$) (min: 0, maks: 0.41), SD+KSÜ grubunda 0.12 ($10^3/\text{mL}$) (min: 0, maks: 0.68) ve KSÜ grubunda 0.11 ($10^3/\text{mL}$) (min: 0, maks: 1.68) olarak saptandı. Bazofil düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p = 0.825). Toplam 123 hastada (%89,1) bazofil düzeyleri normal sınırlarda izlendi.

Bazopeni, SD grubunda 2 hastada (%5,3), SD+KSÜ grubunda 3 hastada (%6,5) ve KSÜ grubunda 3 hastada (%5,6) izlendi. Bazofil düzeyleri ($10^3/\text{mL}$), SD ve KSÜ gruplarında ortalca 0.04 ($10^3/\text{mL}$) (min: 0, maks: 0.1-0.12) iken, SD+KSÜ grubunda 0.03 ($10^3/\text{mL}$) (min: 0, maks: 0.09) olarak saptandı.

Lenfosit düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p = 0.029). Özellikle SD+KSÜ grubunda lenfositoz (%8,7) ve lenfopeni (%6,5) oranlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. SD grubunda lenfosit düzeyi tüm hastalarda (%100) normal olup, KSÜ grubunda ise lenfopeni saptanmadı. Lenfosit değerlerinde ($10^3/\text{mL}$), SD grubunda ortalca 2.24

($10^3/\text{mL}$) (min: 1.48, maks: 6.31), SD+KSÜ grubunda 2.32 ($10^3/\text{mL}$) (min: 0.48, maks: 5.2) ve KSÜ grubunda 2.12 ($10^3/\text{mL}$) (min: 0.05, maks: 4.5) olarak belirlendi.

Toplam 104 hastada (%75,4) CRP düzeyi normal bulundu. CRP düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.562$). SD grubunda 7 hastada (%18,4), SD+KSÜ grubunda 13 hastada (%28,3) ve KSÜ grubunda 14 hastada (%25,9) artmış CRP düzeyleri izlendi. Ortanca CRP değerleri (mg/L) SD grubunda 1.65 (mg/L) (min: 0.3, maks: 20) iken, SD+KSÜ grubunda 2.95 (mg/L) (min: 0.2, maks: 31.7) ve KSÜ grubunda 3 (mg/L) (min: 0.4, maks: 14.7) ile daha yüksek seviyelerde saptandı.

ESR düzeyi toplam 125 hastada (%90,6) normal bulundu. ESR düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.403$). SD grubunda 5 hastada (%13,2), SD+KSÜ grubunda 5 hastada (%10,9) ve KSÜ grubunda 3 hastada (%5,6) artmış ESR düzeyleri izlendi. ESR değerlerinde KSÜ grubu, ortanca değeri 11.5 (mm/saat), (min: 2, maks: 42) ile en yüksek ortancaya sahip olup, SD grubunda 7.5 (mm/saat), (min: 1, maks: 32) ve SD+KSÜ grubunda ise 10 (mm/saat), (min: 2, maks: 32) olarak saptandı.

TSH değeri toplam 131 hastada (%94,9) normal bulundu. TSH düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.105$). TSH değerlerinde SD grubu ortanca değer 1.82 (min: 1.2, maks: 75), SD+KSÜ grubunda 1.74 (min: 0.033, maks: 23.61) ve KSÜ grubunda 1.47 (min: 0.28, maks: 5.27) olarak bulundu. SD grubunda 3 hastada (%7,9), SD+KSÜ grubunda 3 hastada (%6,5) yüksek TSH düzeyleri izlendi. Sadece 1 KSÜ hastasında (%1,9) düşük TSH düzeyi saptandı.

Anti-TPO IgG düzeyi toplam 113 hastada (%81,9) normal bulundu. Anti-TPO düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ($p = 0.988$), SD grubunda 7 hastada (%18,4), SD+KSÜ grubunda 8 hastada (%17,4) ve KSÜ grubunda 10 hastada (%18,5) artmış Anti-TPO düzeyleri izlendi.

ANA antikor pozitifliği, 1/100 ve üzerindeki titre düzeyine göre belirlendi ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.441$). Toplam 54 hastada (%38,7) ANA antikoru pozitif olarak bulundu. KSÜ grubunda (%46), SD grubunda (%39) ve

SD+KSÜ grubunda (%28,9) oranda ANA antikoru pozitif saptandı. Pozitiflik oranları en çok 1/100 titresinde izlendi (SD: %26,3, SD+KSÜ: %13,3, KSÜ: %24,1). Yüksek titreler ($\geq 1/320$) herhangi bir SD hastasında izlenmezken, SD+KSÜ grubunda 3 hastada (%6,6) ve KSÜ grubunda 2 hastada (%3,8) saptandı.

C3 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ($p = 0.216$), toplam 125 hastada (%91,9) normal düzeyde olduğu saptandı. SD grubunda 5 hastada (%13,2), SD+KSÜ grubunda 2 hastada (%4,4) ve KSÜ grubunda 2 hastada (%3,8) azalmış C3 düzeyleri izlendi. Sadece 1 SD hastada (%2,6) ve 1 SD+KSÜ hastasında (%2,2) yüksek C3 düzeyleri bulundu. C3 değerinin ortancası SD grubunda 1.19 (g/L) (min: 0.77, maks: 1.9), SD+KSÜ ve KSÜ gruplarında ise 1.2 (g/L) (sırasıyla min: 0.76-0.85, maks: 1.9-1.74) ile gruplar arasında oldukça yakın olduğu gözlemlendi.

C4 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ($p = 0.915$), toplam 125 hastada (%91,9) normal düzeyde olduğu bildirildi. Toplam 9 hastada (%6,6) yüksek C4 tespit edildi. Bunlar arasında 4 SD (%2,2) ve 4 KSÜ (%7,5) hastası bulundu. Sadece 1 SD hastasında (%2,6) ve 1 SD+KSÜ hastasında (%2,2) düşük C4 düzeyi izlendi. Son olarak, C4 değerinin ortancası SD grubunda 0.25 (g/L) (min: 0.09, maks: 0.5), SD+KSÜ grubunun 0.25 (g/L) (min: 0.08, maks: 0.41) ve KSÜ grubunda 0.28 (g/L) (min: 0.13, maks: 4.2) saptandı.

4.6. Hastalık Aktivitesi ve Tedavi Yaklaşımları

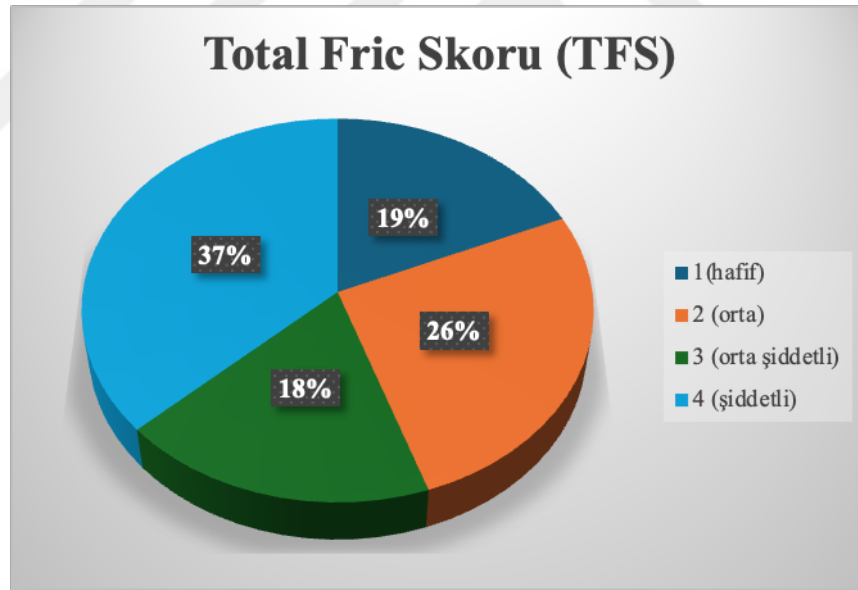
SD+KSÜ grubunda UAS7 ortalaması $12,9 \pm 12,6$, KSÜ grubunda ise $8,5 \pm 10,9$ olarak tespit edildi (Tablo 4.6.). UAS7 oranı SD+KSÜ grubunda daha yüksek olsa da, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,66$). UAS7 oranları iki grup arasında incelendiğinde, şiddetli UAS7 (28-42) oranı SD+KSÜ grubunda (%26,1), KSÜ grubuna (%13) kıyasla daha yüksek, kontrollü UAS7 (0-6) hasta oranı ise KSÜ grubunda (%55,6) SD+KSÜ grubuna (%45,7) göre daha fazla bulundu. Hafif ve orta UAS7 (7-27) kategorilerinde oranlar benzer kalmış, ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p = 0.410$).

Tablo 4.6. SD+KSÜ ve KSÜ'de UAS7'nin karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam (n=100)	SD+KSÜ (n=46)	KSÜ (n=54)	P değeri
UAS7 (ortalama $\pm$ SS)	10.5 $\pm$ 11.8	12.9 $\pm$ 12.6	8.5 $\pm$ 10.9	0.066
Kontrollü (0-6), n (%)	51 (51)	21 (45.7)	30 (55.6)	0.410
Hafif (7-15), n (%)	20 (20)	9 (19.6)	11 (20.4)	
Orta (16-27), n (%)	10 (10)	4 (8.7)	6 (11.1)	
Şiddetli (28-42), n (%)	19 (19)	12 (26.1)	7 (13)	

SD, semptomatik dermatografizm; KSÜ, kronik spontan ürtiker; SS, standard sapma; min, minimum; maks, maksimum; UAS7, ürtiker aktivite skoru. $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı.

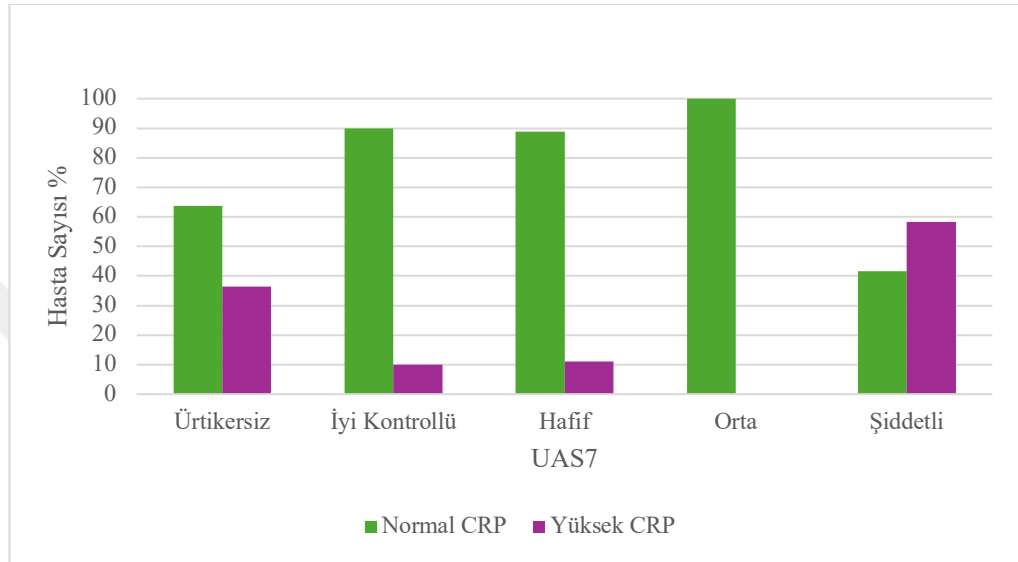
SD grubunda hastalık aktivitesi TFS ile değerlendirildiğinde, 38 hastadan 7'si (%19) hafif (TFS = 1), 10'u (%26) orta (TFS = 2), 7'si (%18) şiddetli (TFS = 3) ve 14'ü (%37) çok şiddetli (TFS = 4) kategorisinde yer aldı. Bu dağılım, SD hastaları arasında hastalık aktivitesinin oldukça heterojen olduğunu ortaya koydu. Hastaların %19'u hafif seyirli bir hastalık yaşarken, %81'i (orta, şiddetli ve çok şiddetli kategoriler toplamı) daha şiddetli aktivite düzeyleri saptandı (Şekil 4.3.).

**Şekil 4.3.** SD'de TFS'ye göre hastalık aktivitesinin incelenmesi

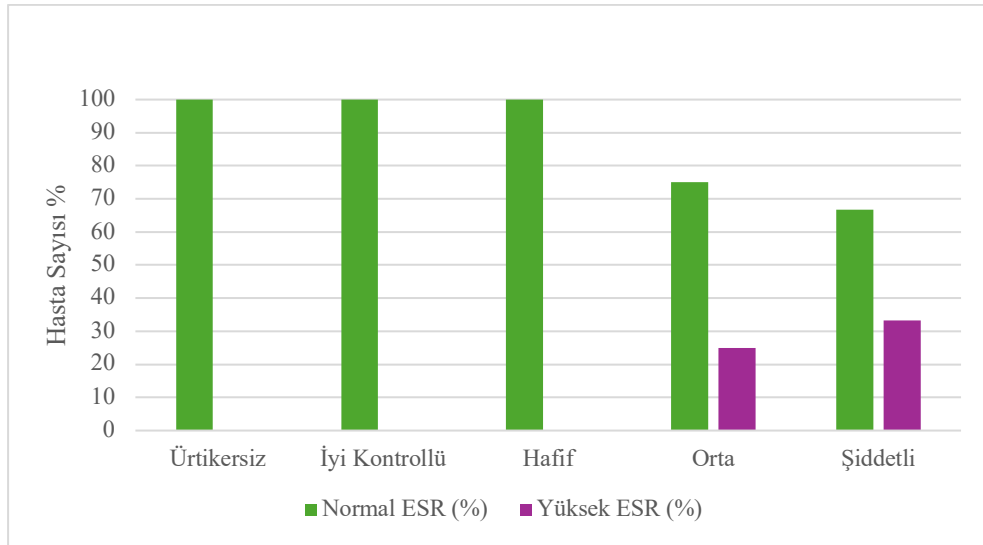
UAS7 ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki

Çalışmamızda, UAS7 skorları SD+KSÜ ve KSÜ gruplarında laboratuvar parametreleri açısından incelendi; SD+KSÜ grubunda CRP ($p = 0.037$) ve ESR ($p = 0.030$) ile UAS7 arasında anlamlı ilişki saptanmışken, IgE, eozinofil, lenfosit, bazofil,

TSH, anti-TPO, ANA, C3 ve C4 gibi diğer parametreler ile UAS7 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Normal CRP düzeyleri, genellikle iyi ve orta kontrollü UAS7 kategorilerinde baskınken, şiddetli UAS7 grubunda artmış CRP oranı %58,3 olarak saptandı (Şekil 4.4.). Benzer şekilde, orta (%25) ve şiddetli (%33,3) UAS7 kategorilerinde artmış ESR oranları izlendi (Şekil 4.5.).



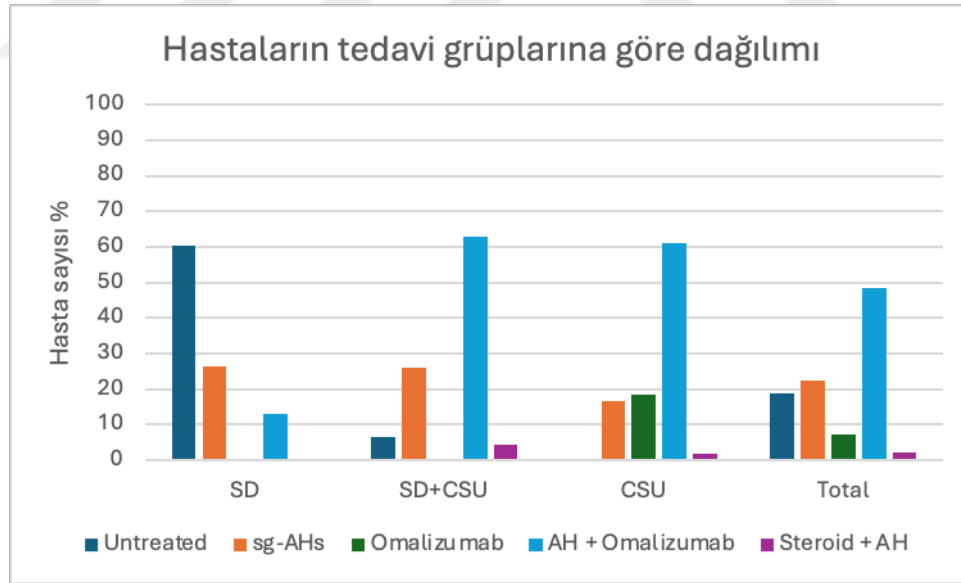
Şekil 4.4. SD+KSÜ’de UAS7’ye göre CRP’nin dağılımı.



Şekil 4.5. SD+KSÜ’de UAS7’ye göre ESR’nin incelenmesi.

Tedavi Yaklaşımları

Tedavi yaklaşımları incelendiğinde, toplam 26 hastanın (%18,8) herhangi bir tedavi almadığı görüldü. Gruplara göre bakıldığında, tedavisiz kalan hasta sayısı SD grubunda 23 (%60,5), SD+KSÜ grubunda 3 (%6,5) olup, KSÜ grubunda tedavi almayan herhangi bir hasta bulunmadı. Toplam 31 hasta AH monoterapisi alırken, bu oran SD ve SD+KSÜ gruplarında (sırasıyla %26,3, %26,1) KSÜ grubuna kıyasla (%16,7) daha yüksek bulundu. Omalizumab monoterapisi 10 hastada (%7,2) izlenmiş olup, bu hastaların tamamının KSÜ grubunda yer aldığı görüldü (%18,5). AH ile birlikte omalizumab kombinasyonu ise en sık tercih edilen tedavi olarak 67 hastada (%48,6) tespit edildi ve bu kombinasyonun KSÜ (%63,0) ve SD+KSÜ (%61,1) gruplarında daha yaygın kullanıldığı saptandı. Steroid+AH tedavisi, toplam 3 hastada (%2,2) izlenmiş olup, bu hastaların 2'si SD+KSÜ grubunda (%4,3), 1'i ise KSÜ grubunda (%1,9) yer aldı. Son olarak, omalizumab+AH+dapson kombinasyonu yalnızca 1 hastada (%0,7) raporlanmışken; bu hastanın KSÜ grubunda yer aldığı ve bu gruptaki oranın %1,9 olduğu belirlendi (Şekil 4.6.).

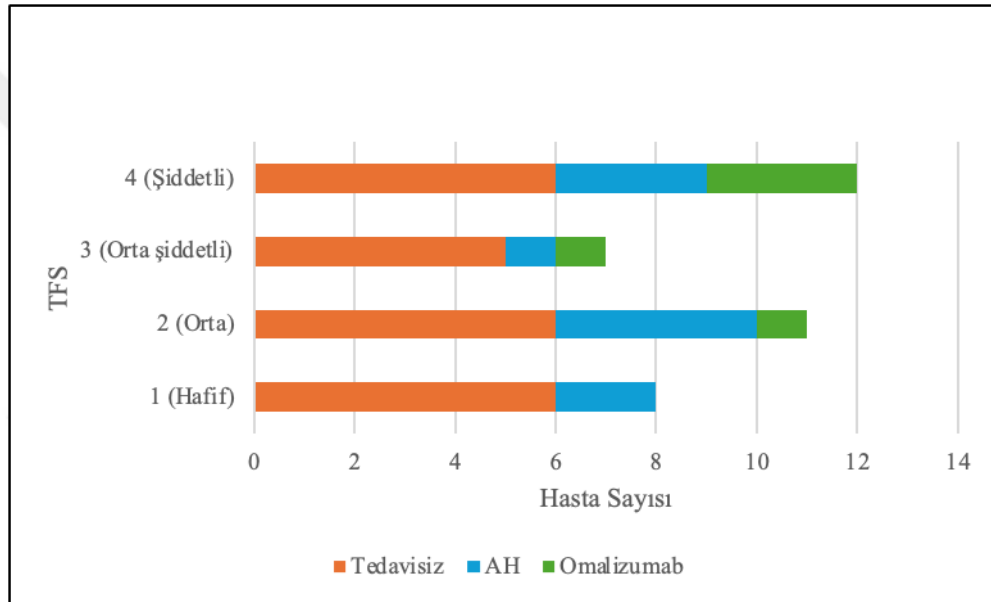


Şekil 4.6. SD, SD+KSÜ ve KSÜ’de mevcut tedavilerinin karşılaştırılması.

SD Grubunda Tedavi Türleri ile TFS Kategorilerinin İlişkisi

Çalışmamızda, SD grubunda toplam 38 hastanın tedavi durumları ve TFS kategorilerine göre dağılımları incelendi. TFS kategorileri ile tedavi türleri arasındaki

ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.677$). En sık rastlanan grup, "tedavisiz" hastalar oluşmuştur ($n=23$, %60,5); bu grupta hastalık aktivitesi "hafif" ($n=6$), "orta" ($n=6$), "orta şiddetli" ($n=5$) ve "şiddetli" ($n=6$) kategorilerinde dengeli bir dağılım gösterdi. İkinci sırada, AH monoterapisi alan 10 hasta yer almış (%26,3); bu hastalarda ise daha çok "orta" ($n=4$) ve "şiddetli" ($n=3$) hastalık aktivitesi gözlemlendi. En az sıklıkta ise "Omalizumab+AH" kombinasyonu ile tedavi edilen 5 hasta bulundu (%13,2); bu grupta 1 hasta "orta" (%9,1), 1 hasta "orta şiddetli" (%14,3) ve 3 hasta "şiddetli" (%25) kategoride yer aldı. Sonuç olarak, SD grubunda tedavi türleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki tespit edilmedi (Şekil 4.7.).

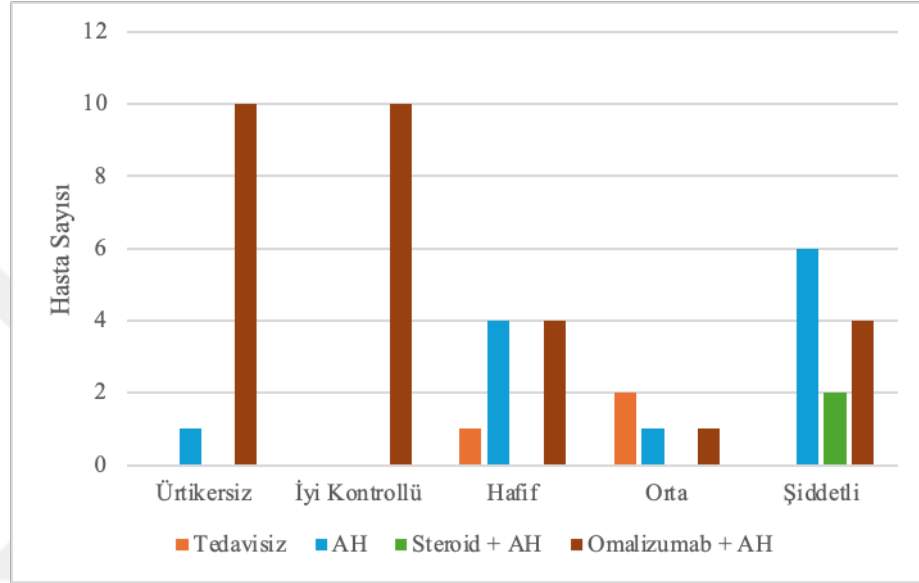


Şekil 4.7. SD’de kullanılan tedavilerin TFS’ye göre dağılımı.

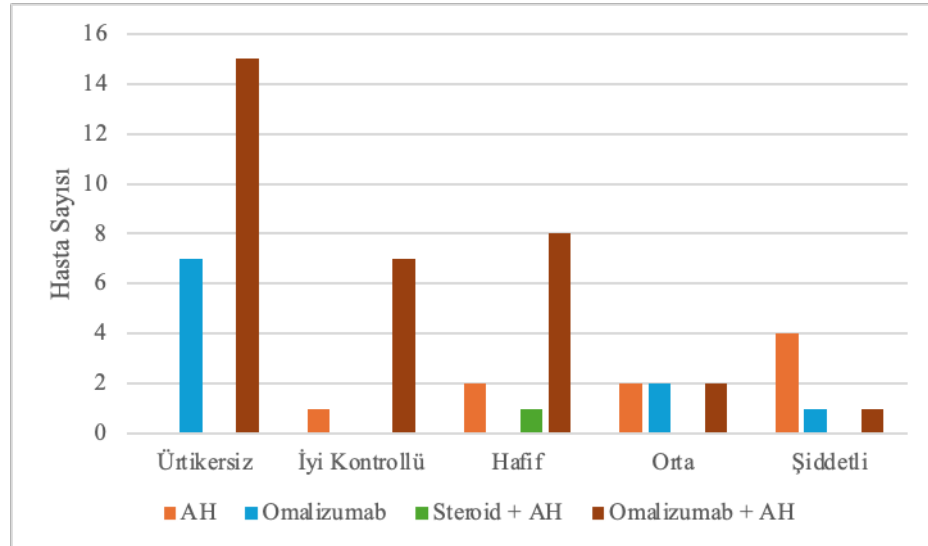
SD + KSÜ ve KSÜ Grubunda UAS7’ye Göre Tedavi Dağılımı

Çalışmamızda, KSÜ ve SD+KSÜ gruplarında kullanılan tedavi türlerinin UAS7 üzerindeki etkileri incelendi. SD+KSÜ grubunda en sık kullanılan tedavi "Omalizumab+AH" kombinasyonu olup ($n=29$, %63.0), bu tedavi "Ürtikersiz" (UAS7 = 0) ve "İyi Kontrollü" (UAS7 = 1-6) kategorilerinde sırasıyla %91 ve %100 gibi yüksek oranlarla ilişkilendirildi. Buna karşılık, "Steroid+AH" tedavisi yalnızca 2 hastada (%4,3) izlenmiş olup bu hastalar "Şiddetli" UAS7 kategorisinde (UAS7 > 27) yer aldı. KSÜ grubunda ise en sık "Omalizumab+AH" tedavisi ($n=33$, %61,1) ve bu tedavi "Ürtikersiz" ve "İyi Kontrollü" kategorilerinde sırasıyla %68,2 ve %87,5

oranlarıyla etkili bulundu. Ayrıca, "Omalizumab+AH+Dapson" kombinasyonu yalnızca 1 hastada (%1,9) raporlanmış ve bu hasta "Şiddetli" UAS7 kategorisinde izlendi. Tedavi türleri ile UAS7 skorları arasındaki ilişki, SD+KSÜ grubunda ($p<0.001$) ve KSÜ grubunda ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve bu iki grupta ürtikeri kontrol altında bulunan hastaların çoğunun ikinci basamak tedavi (omalizumab+AH kombinasyonu) altında olduğu gözlemlendi (Şekil 4.8. ve 4.9.).



Şekil 4.8. SD + KSÜ’de UAS7’ye göre tedavi dağılımı.



Şekil 4.9. KSÜ’de UAS7’ye göre tedavi dağılımı.

5. TARTIŞMA

KÜ, altı haftadan uzun süren ürtiker atakları ile karakterize, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen heterojen bir hastalıktır ve KSÜ ile KIÜ olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. SD, en sık görülen KIÜ alt tipi olup, mekanik uyaranlara yanıt olarak ciltte lokalize ürtiker oluşumu ile tanımlanır. KIÜ, bazı vakalarda KSÜ'ye eşlik edebilmektedir. Bu birlikteliğin, hastalık şiddetinin artması ve sistemik tedavi kullanımının daha sık olmasıyla ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (8, 9).

KÜ, belirgin bir kadın baskınlığı sergileyen deri hastalıkları arasında yer almaktadır. Birçok çalışma, KÜ'nün kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Örneğin, Wertenteil ve ark. (185) tarafından yapılan bir çalışmada, düzeltilmiş prevalansın kadınlarda 100.000 erişkinde 310 vaka olarak belirlendiği ve bu oranın erkeklerdekinin iki katından fazla olduğu rapor edilmiştir. Kadınlarda ürtikerin yüksek prevalansının önemli bir nedeni, patofizyolojisinde yer alan mekanizmalara dayanmaktadır. Gutierrez-Brito ve ark. (186) tarafından yapılan bir derlemede, kadınlarda mast hücrelerinin reaktivitesini artıran östrojenler gibi seks hormonlarının etkisinden bahsedilmiştir. Ayrıca, Bernstein ve ark. (187) tarafından yapılan bir derlemede, kadınlarda otoimmün hastalıkların daha yüksek prevalansının, bu popülasyonda KÜ'nün artan insidansına katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır. KÜ'de kadın:erkek oranı, farklı çalışmalarda değişkenlik göstermekle birlikte, Cassano ve ark. (41) tarafından yayınlanan bir derlemede bu oran 2-4:1 arasında bildirilmiştir. Öte yandan, Gattey ve ark.'nın (40) gerçekleştirdiği anket taramasında ise, kadın:erkek oranı KSÜ hastalarında 4:1 olarak saptanmıştır. Bu oran, Türkiye'de yapılan Özçeker ve ark.'nın (188) bir kohort çalışmasında ise KSÜ grubunda 2,3:1 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda kadın cinsiyetin tüm gruplarda baskın olduğu ve toplam vakaların %84'ünü oluşturduğu izlendi ve KSÜ grubunda kadın:erkek oranı 5,5:1 olarak saptandı. Çalışmamızda, ürtiker hastalarında cinsiyet bazında yapılan analizde, kadın grubunda gözlemlenen baskınlık, literatürdeki verilerle uyumlu olarak saptanmıştır. Ancak KSÜ grubundaki kadın:erkek oranı, literatürde bildirilen ortalama değerlerin üzerinde bulunmuştur. Literatürde, SD grubunda cinsiyet dağılımını değerlendiren çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte, mevcut veriler SD'nin kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek prevalansa sahip

olduğunu göstermiştir. Örneğin, Taşkapan ve ark. (95) tarafından SD tanılı 40 hastayla gerçekleştirilen bir çalışmada, kadın:erkek oranı 2,3:1 olarak bildirilmiştir. Liu ve ark.'nın (94) Çin'de yaptığı bir başka çalışmada ise, 615 SD hastasında bu oran 1,27:1 olarak rapor edilmiştir. Rujitharanawong ve ark. (189) tarafından Tayland'da gerçekleştirilen bir anket çalışmasında ise, 1900 SD hastasında kadın:erkek oranı 2,2:1 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise SD grubunda kadın:erkek oranı 5,3:1 olduğu izlendi. Çalışmamızda SD grubundaki kadın:erkek oranı, KSÜ grubunda olduğu gibi, literatürde bildirilen değerlerin üzerinde bulunmuştur. Çalışmamızda, tüm KÜ alt tiplerinin kadın hastalarda daha sık görüldüğü, kadınlardaki östrojen gibi seks hormonlarının mast hücrelerinin reaktivitesini artırmasına bağlı olması ile açıklanabilir. Ayrıca, KSÜ'nün otoimmün endotipi ve buna bağlı olarak kadınlardaki baskınlık arasındaki ilişki de göz önünde bulundurulmalıdır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, cinsiyete özgü hormonal düzeylerin ve otoimmün belirteçlerin değerlendirilmesi, özellikle kadın hastalarda hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı daha iyi anlamaya katkı sağlayabilir.

Literatürde, SD grubunun yaş ortalamasını inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, Liu ve ark. (24) tarafından Çin popülasyonunda yapılan 615 SD vakayı değerlendiren bir çalışmada, hastaların yaklaşık yarısının 20-40 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir. Özdemir ve ark.'nın (3) Türkiye'de KİÜ hastaları içeren bir çalışmada ise, 214 SD hastasının ortalama yaşı $34,47 \pm 12,12$ yıl olarak belirlenmiştir. Başka bir çalışmada ise, Bizcak ve ark. (14) SD grubunun ortanca yaşının 37 yıl olduğunu raporlamıştır. Taşkapan ve ark.'nın (95) Türkiye'de gerçekleştirdiği bir çalışmada, SD hastalarının ortalama başlangıç yaşı 30,3 yıl olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, SD grubunun yaş ortalaması $35 \pm 12,50$ yıl ve hastalık başlangıç yaş ortalaması $29,37 \pm 13,98$ yıl olarak bulundu. Çalışmamızdaki SD grubunun ortalama yaşı ve hastalık başlangıç yaş ortalaması, literatürdeki sunulan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. KSÜ hastalarının yaş ortalaması, farklı çalışmalar ve popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir. Maurer ve ark.'nın (42) çalışmalarına göre, KSÜ'nün en yüksek insidansı 20 ile 40 yaşları arasında gözlemlenmiştir. Sanchez ve ark.'nın (76) 423 KSÜ hastasını içeren bir çalışmasında ise hastaların yaş ortalamasının $38,4 \pm 17,8$ yıl olduğu bildirilmiştir. Kovalkova ve ark.'nın (9) çalışmasında ise KSÜ grubun yaş ortancası 48 yıl ve yaş aralığı 34 ile 61 yıl arasında

saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, KSÜ grubunun yaş ortalaması $44,70 \pm 12,91$ yıl ve hastalık başlangıç yaş ortalaması $38,09 \pm 13,93$ yıl olarak bulundu. Çalışmamızdaki KSÜ grubunun ortalama yaşı ve hastalık başlangıç yaş ortalaması, literatürdeki sunulan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Can ve ark.'nın (97) , SD ve KSÜ hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada SD hastalarının ortalama yaşlarının KSÜ hastalarına kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Bizcak ve ark. (14) da benzer şekilde SD hastalarının hastalık başlangıç yaşının KSÜ'ye göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdi. He ve ark. (190) KSÜ hastalarında, KIÜ hastalarına kıyasla, T-hücre reseptörü (TCR) çeşitliliğinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu, KSÜ'de anormal T-hücre aktivasyonuna işaret etmekte olup; bu durumun özellikle genç yaşta belirgin olmadığı, daha çok ileri yaşta ön plana çıktığı ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda, SD grubunun ortalama yaş ve hastalık başlangıç yaşı, KSÜ grubuna kıyasla daha genç ve daha düşük olduğu tespit edildi. Çalışmamızdaki SD grubunda yaş ortalamasının KSÜ grubuna göre daha düşük bulunması, mevcut literatürde sunulan verilerle tutarlıdır ve bu bulgu, alta yatan mekanizmaların rolü ile açıklanabilir. KIÜ alt tipi olan SD'nin, KSÜ'ye kıyasla daha erken yaşlarda ortaya çıkmasının, bu hastalardaki fiziksel uyarılara karşı var olan yatkınlığa bağlı olabileceği düşünülebilir. SD'de, mekanik uyarılara bağlı patomekanizmaların daha erken yaşlarda devreye girmesi, hastalığın genç yaş grubunda daha sık görülmesini açıklayabilir. Buna karşılık, KSÜ'de rol oynayan otoimmün ve T lenfosit ile ilişkili mekanizmaların süreçlerin gelişmesi ve belirgin hale gelmesi için daha uzun bir süreye, dolayısıyla yaşın ilerlemesine ihtiyaç duyulduğu düşünülebilir. SD+KSÜ grubunda yaş faktörünü inceleyen veriler ulaşılabilen kadarı ile taradığımız literatürde bulunmamakla beraber, Kovalkova ve ark. (9) KIÜ ve KSÜ birlikte olan hasta grubunda ortalama hastalık başlangıç yaşını, KSÜ grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bildirmişlerdir. Çalışmamızda, SD+KSÜ grubunun hastalık başlangıç yaşı ortalama $35,91 \pm 12,26$ yıl ile KSÜ grubuna kıyasla daha düşük bulundu. Bu bulgu, Kovalkova ve ark.'nın çalışmasındaki hastalık başlangıç yaşı ortalaması sonuç ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızın sonucunda, SD'nin KSÜ'ye göre daha genç bir popülasyonda görüldüğü ve SD'nin KSÜ'ye eşlik ettiğinde, izole KSÜ'ye göre daha erken yaşta ortaya çıktığı söylenebilir. Bu durum SD yatkınlığı veya SD'si olan kişilerde KSÜ patomekanizmalarının da daha hızlı

meydana gelmesi ile ilgili bir bulgu olabilir ve kanıtlanması için daha fazla hasta sayılı çalışmalarda da tekrarlı şekilde gösterilmesi uygundur.

KSÜ’de hastalık süresi, hastalar arasında farklılıklar gösterebilir ve bu süre, hastalığın şiddeti, başlangıç yaşı, eşlik eden komorbiditeler ve otoimmün hastalıklar gibi faktörlerden etkilenmektedir (191). Min ve Saini’nin (37) yayınladığı bir derlemede, KSÜ’nün çoğu vakada kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu, ortalama hastalık süresinin 2 ile 5 yıl arasında değiştiği; ancak semptomların, hastaların %30’unda 5 yıl sonrasına kadar devam edebildiği belirtilmiştir. Gattey ve ark.’nın (40) çalışmasında ise, KSÜ ortalama hastalık süresinin 8.8 yıl olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, KSÜ ortalama hastalık süresi, çalışmaya dahil edildikleri süre göz önünde bulundığında yaklaşık 6 yıl olarak bulunmuştur ve bu literatürde bildirilen hastalık süresiyle benzerlik göstermektedir. Schoepke ve ark.’nın (13) çalışmasında, SD’nin ortalama hastalık süresi $6,21 \pm 0,62$ yıl olarak bildirilmiştir. Özdemir ve ark.’nın (3) çalışmasında SD hastalarının ortalama hastalık süresi yaklaşık 3 yıl ($36,43 \pm 52,78$ ay) olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise SD grubunun ortalama hastalık süresi, çalışmaya dahil edildikleri dönemde, yaklaşık 5 yıl (60,76 ay) olarak saptandı. Çalışmamızdaki SD grubunun ortalama hastalık süresi Schoepke ve ark.’nın (13) çalışmasındaki elde edilen değere benzer bulunmuştur. SD+KSÜ grubunun ortalama hastalık süresini değerlendiren bir çalışmaya ulaşabildiğimiz kadarı ile taranan literatürde rastlanmamakla birlikte, iki çalışmada KIÜ+KSÜ grubunun ortalama hastalık süresine ilişkin karşılaştırmalı verilere yer verilmiştir. Kovalkova ve ark. (9) KIÜ+KSÜ grubunun ortalama hastalık süresinin, KSÜ grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Özdemir ve ark.’nın (3) çalışmasında ise KIÜ+KSÜ grubunun ortalama hastalık süresi, SD grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil edildikleri süre göz önünde bulundurulduğunda, bizim çalışmamızda SD+KSÜ grubunun ortalama hastalık süresi yaklaşık 5 yıl (61,31 ay) idi ve bu süre KSÜ grubuna kıyasla daha kısaydı. Literatürdeki mevcut veriler ışığında, SD’nin KSÜ’ye eşlik ettiği durumlarda hastalık süresinin KSÜ grubuna göre daha uzun olması beklenirken, bizim çalışmamızda böyle bir fark gözlemlenmemiştir. Bizim çalışmamız, bu iki hastalık birlikteliğinin hastalık süresini uzatmadığını ve hastalığın kronikleşmesi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmayabileceğini göstermektedir. Ancak hastalık süresi üzerinde hastalık şiddeti ve eşlik eden

komorbiditelerin de etkili olabileceği göz önünde bulundurulmalı; bu ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için, tüm bu faktörleri değerlendiren daha geniş hasta gruplarında yapılacak ayrıntılı analizlere ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Literatürde, KSÜ ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Farres ve ark.'nın (192) yaptığı çalışmada, KSÜ hastalarının serum leptin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve leptin düzeyleri ile ürtiker aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Zbiciak-Nylec ve ark.'nın (193) çalışmasında, yüksek VKİ'nin KSÜ ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu; ayrıca, daha yüksek VKİ'ye sahip hastalarda hastalık süresinin daha uzun seyrettiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada, VKİ'si yüksek olan KSÜ hastalarında santral obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik sendrom bileşenlerinin eşlik eden komorbiditeler olarak daha sık görüldüğü de belirtilmiştir. Literatürde KSÜ hastalarının ortalama VKİ değerlerini inceleyen çalışmalarda, Thomsen ve ark.'nın (194) İskandinav'da yaptığı çalışmada 26,5 kg/m², Maurer ve ark.'nın (195) Almanya'da gerçekleştirdiği çalışmada 27 kg/m² ve Savic ve ark.'nın (196) İngiltere'de yaptığı çalışmada ise 29,0 kg/m² olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, KSÜ grubunun VKİ ortanca değeri 26,3 kg/m² olarak bulundu. Çalışmamızdaki KSÜ grubunun ortanca VKİ değeri, literatürde sunulan çalışmalarla benzer şekilde pre-obezite sınıfında yer aldığı gözlemlendi. Literatürde SD grubuna ait VKİ değerine yalnızca Rujitharanawong ve ark.'nın (189) Tayland'da gerçekleştirdiği çalışmada rastlanmıştır. Bu çalışmada, SD grubunun ortalama VKİ değeri 23 kg/m² olarak bildirilmiş olup, bu değer normal kilolu sınıfında yer almaktadır. Bizim çalışmamızda ise SD grubunda VKİ ortancası 25,7 kg/m² olarak bulundu ve Rujitharanawong ve ark.'nın çalışmasında bildirilen değere kıyasla daha yüksek saptanmış olup, bu fark bölgesel beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, çevresel faktörler, genetik özellikler ve sosyoekonomik durum gibi etkenlerden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda, VKİ değeri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, tüm gruplarda VKİ ortanca değerlerinin 25'in üzerinde olması, hasta popülasyonunun pre-obezite sınırında yer aldığını göstermektedir. Ayrıca, gruplar arasında obezite (VKİ ≥ 30) dağılımı değerlendirildiğinde, en yüksek oran KSÜ grubunda saptandı. Bu bulgu, literatürde KSÜ'de obezitenin yüksek oranlarda görülmesinin, hastalığın patomekanizmasında yer alan yüksek serum leptin

düzeyleri, obeziteye bağlı kronik inflamasyon ve metabolik sendrom bileşenleri ile olan ilişkisini desteklemektedir.

Literatürde, doğrudan menopoz ile KÜ arasındaki ilişkiyi değerlendiren kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Ancak çalışmamızda, kadın hastaların %30'unun postmenopozal olması dikkat çekici bir bulgu olarak öne çıkmaktadır. Postmenopozal dönemde östrojen ve progesteron düzeylerindeki düşüş ile birlikte ürtikerin devam etmesi, KSÜ'nün kadın baskınlığının yalnızca hormonal faktörlere bağlı olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızın sonucu, KÜ hastalığının menopoz sonrası dönemde de %30 oranında devam edebildiğini gösterdi. Ancak bu ilişkiyi ve altta yatan patomekanizmayı ortaya koyabilmek için, hormonal değişiklikler, immün sistem yanıt ve diğer çevresel faktörlerin etkileşimini daha ayrıntılı şekilde inceleyen ileri düzey çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Literatürde taradığımız kadarıyla, RİA kullanımı ile ürtiker arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda RİA kullanımı, ürtikerin ve özellikle SD grubunun muhtemel başlangıç veya kötüleştirici faktörü olup olmadığı açısından sorgulandı, ancak toplamda yalnızca 8 hastada bakır RİA kullanımı saptandı ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bizim çalışmamızda, RİA kullanımı ile daha yüksek hastalık şiddeti veya ileri tedavi ihtiyacı arasında bir ilişki saptanmıştır.

Atopi, IgE'nin aşırı üretimi ve tip 2 inflamasyon yoluyla KSÜ'nün patogeneze katkıda bulunabilmektedir. Bu durum, mast hücreleri ve bazofillerin aktive olmasına yol açarak, ürtikerin gelişiminde rol oynamaktadır. Bu nedenle, KSÜ hastalarının yönetiminde atopi sorgulanması ve tedavi yaklaşımlarında atopi ve alt tiplerinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Chen ve ark.'nın (179) KSÜ üzerinde yaptıkları kesitsel gözlemsel çalışmaya göre, atopi, KSÜ hastalarında önemli bir klinik fenomen olarak tanımlanmış ve hastaların neredeyse yarısında saptanmıştır. Zhang ve ark.'nın (181) yayınladığı bir derlemede, atopik dermatit, alerjik astım, alerjik rinit ve konjunktivit gibi atopik hastalıkların, KSÜ hastalarında genel popülasyona kıyasla daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Rosman ve ark.'nın (197) geniş bir popülasyonda yaptıkları kohort çalışmasında, KSÜ ile atopik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Can ve ark.'nın (97) SD ve KSÜ grubunu

karşılaştıran çalışmasında ise bu oran KSÜ grubu için %25 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda atopi varlığı, hastalarda atopik dermatit, alerjik rinit veya alerjik astımdan en az birinin öyküsünün bulunmasıyla değerlendirildi. Bizim çalışmamızda, atopi oranı KSÜ grubunda, literatürde sunulan çalışmalara benzer şekilde yaklaşık %39 olarak belirlendi. Özdemir ve ark.'nın (3) çalışmasında, atopinin KIÜ alt tipleri arasında en sık (%30) SD'ye eşlik ettiği bildirilse de, SD ve atopi arasındaki ilişki hala net değildir ve literatürde bu konuyu değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Rujitharanawong ve ark.'nın (189) tropikal bölgede basit dermografizm ve SD hastaları üzerinde yaptığı bir anket bazlı çalışmada, atopi oranı SD grubunda yaklaşık %64 olarak bildirilirken, Can ve ark.'nın çalışmasında %31 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise atopi oranı gruplar arasında en yüksek olarak SD grubunda yaklaşık %58 oranıyla bulundu. Çalışmamızdaki SD grubunun AÖ oranı, literatürde sunulan çalışmalarla karşılaştırıldığında, özellikle Rujitharanawong ve ark.'nın (189) bulgularına benzerlik göstermekte olup, diğer çalışmalardaki oranlara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, SD grubunda yüksek total IgE düzeyi, KSÜ grubuna kıyasla daha düşük oranda bulundu, ancak atopi oranı SD grubunda daha yüksek saptandı. Bu nedenle, çalışmamızda elde edilen bulgular, total IgE düzeyinin SD hastalarında atopi varlığını öngörmeye tek başına yeterli bir belirteç olmadığını düşündürülebilir. Ayrıca, SD'de atopik hastalıklar araştırılırken yalnızca yüksek total IgE düzeyine değil, aynı zamanda allerjen-spesifik IgE, deri prick testleri ve atopi yama testleri gibi daha ayrıntılı tanı yöntemlerinin de kullanılması gerekebilir. Kovalkova ve ark.'nın (13) çalışmasında, eşlik eden atopik hastalıkların oranı KIÜ+KSÜ hastalarında, izole KSÜ hastalarına kıyasla daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, SD+KSÜ grubunda atopi oranının KSÜ grubuna göre daha yüksek olduğu ve Kovalkova ve ark.'nın bulgularıyla uyumlu olduğu gözlemlendi. Bu bulgular ışığında, atopi oranının SD'nin KSÜ ile birlikteliğinde daha da artması, SD vakalarının takibinde atopiye yönelik detaylı sorgulamanın önemini ortaya koymaktadır.

Alerjik rinit ve ürtiker arasında anlamlı bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Xu ve ark.'nın (198) çalışmasında, alerjik rinitin görülmesinin ürtiker ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu ve alerjik riniti olan bireylerin, riniti olmayanlara kıyasla ürtiker

geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Her iki durum da IgE, mast hücreleri ve eozinofillerin yer aldığı benzer patofizyolojik mekanizmaları paylaşmaktadır. Literatürde, SD ile alerjik rinit arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren sınırlı veri bulunmaktadır. Literatürde, SD hastalarında alerjik rinit oranı yalnızca iki çalışmada ele alınmış olup, Rujitharanawong ve ark.'nın (189) anket bazlı çalışmasında %73 ve Çakmak ve ark.'nın (116) çalışmasında %47 oranında rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda, alerjik rinit oranı tüm gruplar arasında en yüksek olarak SD grubunda %44,7 olarak bulundu. Çalışmamızdaki SD grubunda alerjik rinit oranı, Çakmak ve ark.'nın (116) elde ettiği oranla benzerlik göstermektedir. SD grubunda alerjik rinit prevalansının yüksek bulunması, alerjik rinitli bireylerin artmış immün yanıtları ve ortak immünolojik yollar nedeniyle bu hastaların SD geliştirmeye daha yatkın olabileceğini düşündürülebilir. Ayrıca alerjik rinit vakalarında, burun silme ve buna bağlı friksiyonun SD'yi tetiklemede rol oynadığı ve semptomların daha belirgin hale gelmesine katkıda bulunabileceği düşünülebilir. SD+KSÜ grubunda alerjik rinit ile ilişkili literatürde bir veri bulunmamaktadır. Ancak, bizim çalışmamızda SD+KSÜ grubunda alerjik rinit oranı yaklaşık %24 olarak bulundu ve bu oran, KSÜ grubuna kıyasla daha yüksek saptandı. Sonuç olarak, SD'de alerjik rinit oranının yüksek olduğu ve KSÜ'ye eşlik ettiğinde, alerjik rinit oranının izole KSÜ'ye göre arttığı gösterildi. Ancak çalışmamızda, alerjik rinit tanısı yalnızca hastaların sorgulama ve %60 oranda anamnezine dayanarak bulundu. Alerjik rinitin alerjen duyarlılığının belirlenmesi için spesifik IgE testi, deri prick testi veya nazal provokasyon testleri gibi objektif yöntemlerle değerlendirilmesinin, bu ilişkiyi daha net ortaya koyabileceği düşünülmektedir.

Literatürde, KSÜ ile tiroid hastalıkları ile özellikle otoimmün tiroid hastalıklarıyla ilişki olduğu bilinmektedir. KSÜ hastalarında anti-tiroid antikörlerinin yüksek seviyeleri ve hipotiroidizm ile Hashimoto tiroiditi gibi durumların daha yaygın olduğu gözlemlenmektedir. Hashimoto tiroiditi, tip IIb otoimmün KSÜ ile sıklıkla ilişkilendirilse de, tiroid otoimmünitesi diğer KÜ alt tiplerinde de oldukça yaygındır. Mao ve ark.'nın (199) çalışmalarına göre, otoimmün tiroid hastalıklarının immün hücre sayıları ve fonksiyonlarını etkileyerek ürtiker gelişim riskinin artmasına neden olabileceğini öne sürmüştür. TPO, KSÜ hastalarında yaygın olarak karşılaşılan bir otoalerjen olup, Kolchir ve ark.'nın (200) 478 KSÜ tanılı hastanın değerlendirildiği

bir çalışmada, hastaların yarısından fazlasında IgE-anti-TPO antikorları tespit edilmiştir. O'Farrill-Romanillos ve ark.'nın (201) çalışmasında tiroid hastalıkları oranı KSÜ'de %39 olarak bildirilmiştir. Kovalkova ve ark.'nın (9) çalışmasında, otoimmün tiroidit oranı yaklaşık %18 olarak raporlanmıştır. Golusin ve ark.'nın çalışmasında, KSÜ hastalarının %51,2'sinde yüksek anti-TPO antikorları tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, tiroid hastalıkları oranı KSÜ grubunda %18,5 olarak belirlendi ve Hashimoto tiroidit oranı bu grupta %11 oranda saptandı. Çalışmamızdaki KSÜ hastalarının tiroid hastalıkları ve Hashimoto tiroidit oranı, sunulan literatürdeki oranlara göre daha düşük bulundu. KSÜ hastalarında tiroid hastalıklarının, özellikle de otoimmün tiroiditin eşlik etmesi, hastalığın patogenezinde anti-TPO'nun ve otoimmün mekanizmaların rolü ile ilişkilendirilebilir. Bizim çalışmamızda da eşlik eden tiroid hastalıkları arasında otoimmün tiroidit oranının yüksek bulunması bu ilişkiyi desteklemektedir. Ancak, çalışmamızda otoimmün tiroidit varlığı ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadığı için, bu faktörün tek başına hastalık şiddetini öngörmede yeterli olmadığı, diğer otoimmün parametrelerin de birlikte değerlendirilmesi gerektiği öne sürmüştür. SD grubunda, tiroid hastalık oranı literatürde farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Rujitharanawong ve ark.'nın (189) çalışmasında bu oran %2,5, Çakmak ve ark.'nın (116) çalışmasında %22 olarak belirlenmişken, her iki çalışmada da tiroid hastalıklarının alt tipi bildirilmemiştir. Ancak, Özdemir ve ark.'nın (3) çalışmasında SD grubunda otoimmün tiroid hastalıkları oranı %19 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise tiroid hastalıkları, Hashimoto, nodüler guatr ve tiroid kanseri dahil olmak üzere SD grubunda %18,4 oranında saptandı. SD grubundaki hastaların %10'unda Hashimoto tiroiditi bulundu. SD+KSÜ grubunda Hashimoto tiroiditi %10,8 oranında saptandı ve bu oran, KSÜ grubundaki oranla benzer bulundu. SD'nin KSÜ ile birlikte görüldüğünde, Hashimoto tiroiditi prevalansında anlamlı bir değişiklik izlenmediği ve tiroid otoimmünitesi üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Ancak, SD'nin tiroid ve özellikle otoimmün patomekanizmasıyla olan ilişkisinin daha geniş örneklem gruplarında, ileri çalışmalarda ele alınması gerekmektedir.

Kronik inflamasyon durumlarının, vasküler fonksiyon ve kan basıncı düzenlemesi üzerinde etkili olduğu ve bunun potansiyel olarak hipertansiyona yol

açabileceği bilinmektedir; ancak, KSÜ ve hipertansiyon arasındaki mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Çeşitli çalışmalar, KSÜ hastalarında hipertansiyon prevalansının kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle, Shalom ve ark.'nın (183) İsrail'de yaptığı çoklu değişkenli analizlerde, hipertansiyon ile KSÜ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmada ise, gruplar arasında anlamlı bir fark olmaksızın, hipertansiyon en sık KSÜ grubunda %22,2 oranında izlendi. KSÜ'de görülen kronik inflamasyon ve immün düzensizliklerin hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

KÜ, zaman zaman malignite ile ilişkili olarak bildirilse de, bu ilişki net bir şekilde tanımlanamamış olup halen tartışmalıdır. Literatürde, ürtikerin solid organ maligniteleri ve özellikle lenforetiküler sistem maligniteleriyle, daha az sıklıkla akciğer kanseriyle (özellikle akciğer adenokarsinomu ve küçük hücreli akciğer karsinomu) ilişkili olduğu vakalar bildirilmiştir (202). Ayrıca, tiroid ve meme kanseri vakalarında da bu bağlantı gözlemlenmiştir (59, 203). Mevcut kılavuzlarda, malignite hastalarında ürtiker gelişimine yönelik kesin risk faktörleri belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda, tiroid, meme ve akciğer kanseri dahil olmak üzere toplam 9 hastada (%6,5) malignite öyküsü bulundu, ancak bu birliktelik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamız, bu ilişkiyi destekleyen sınırlı veriler sunmakla birlikte, ürtikerin malignite ile bağlantısını tam olarak açıklamak için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır.

KÜ, romatoid artrit dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili bir tablo olarak bilinmektedir. Özellikle Confino-Cohen ve ark.'nın (48) yaptığı bir çalışmada, KÜ'lü kadın hastalarda romatoid artrit görülme sıklığının genel popülasyona kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise sadece iki KSÜ hastasında romatoid artrit eşlik ettiği saptandı ve her iki hastanın da kadın olduğu belirlendi. Kolchir ve ark.'nın (204) sistematik incelemesinde, SLE tanısı olan çocuklarda, KSÜ prevalansının %0-1,2 arasında ve KSÜ benzeri döküntü oranının %4,5-12 arasında olduğu bildirilmiştir. Ancak, KSÜ hastalarında SLE prevalansı hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda ise, 1 KSÜ hastası ve 1 SD+KSÜ hastasında SLE ile birliktelik izlendi. Perez Bustamante ve ark.'nın (205) bir vaka raporunda, sarkoidozun ilk belirtisi olarak

KÜ gelişimi bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, bir SD+KSÜ hastasında sarkoidoz hikayesi saptandı. Literatürde, Hills (206) tarafından bildirilen bir vakada, bronş adenokarsinomu ile Cushing sendromu, karsinoid sendrom, nöromiyopati ve ürtikerin birlikte görüldüğü rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 1 SD+KSÜ tanılı hastada Cushing sendromu ve avasküler nekroz hikayesi bulundu. Henseler ve ark.'nın (207) psoriazise eşlik eden hastalıkları değerlendirdikleri çalışmada, 27 vakada ürtiker ve psoriazis birlikteliği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, bir KSÜ hastasında eşlik eden psoriazis vulgaris saptandı. Ahmad ve ark. (208) KÜ ile atipik prezante olan bir Sjögren sendromu vakası bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 1 KSÜ hastasında eşlik eden Sjögren hastalığı bulundu. KÜ ve panik atak birlikteliği incelendiğinde, Gupta'nın (209) çalışmasında, kronik idiyopatik ürtiker öyküsü olan ve panik bozuklukla birlikte görülen iki hasta rapor edilmiştir. Başka bir vaka raporunda ise Kim ve Noh, (210) bir hastada KSÜ ve panik atak birlikteliğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 2 KSÜ hastasında panik atak ile birliktelik tespit edildi. Ulaşabildiğimiz literatür kadarıyla, KÜ ve liken planus, FMF birlikteliği vaka düzeyinde bildirilmemiştir. Ancak, bizim çalışmamızda 1 SD ve 1 SD+KSÜ hastasında FMF, 1 KSÜ hastasında ise liken planus öyküsü mevcuttu. SD+KSÜ grubunun, KSÜ'ye kıyasla daha fazla inflamatuvar komorbiditeye sahip olduğu hipotezi, çalışmamızdaki sonuçlara göre desteklenmemiştir. Ancak, çalışmamızda KSÜ grubunda daha önce tanımlanmamış olan FMF, Cushing sendromu ve avasküler nekroz gibi bazı nadir komorbiditeler, SD+KSÜ grubunda vaka düzeyinde tespit edildi. Bu nedenle komorbiditelerin detaylı olarak sorgulanarak rapor edilmesinin muhtemel ilişkilerin ortaya konması için yararlı olacağı düşünülebilir.

SD lezyonları genellikle mekanik uyarıdan ortalama 5 dakika sonra ortaya çıkar ve yaklaşık 30 dakika süreyle devam ettiği bilinmektedir. Schoepke ve ark.'nın (13) çalışmasında, SD hastalarının yaklaşık yarısında lezyon süresinin 5–30 dakika arasında olduğu belirtilmiştir. Rujitharanawong ve ark.'nın (189) çalışmasında ise, SD lezyonlarının ortalama süresi 30 dakika olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, SD grubunda ortalama lezyon süresi, 30 dakika olarak bulundu. SD lezyonlarının süresi açısından elimizdeki literatür verileri ile çalışmamızdaki sonuçlar tutarlılık göstermektedir. KSÜ'de lezyon süresi genellikle 24 saatin altındadır ve bu sürenin, KİÜ'ye kıyasla daha uzun olduğu bilinmektedir. Bizjak ve ark.'nın (14) çalışmasında,

KSÜ hastalarında lezyon süresinin 6-24 saat arasında değiştiği bildirilmiştir. Can ve ark.'nın (97) çalışmasında KSÜ hastalarında lezyon süresi SD hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KSÜ hastalarında lezyon süresi SD ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı. SD+KSÜ grubundaki lezyonların ayrı ayrı değerlendirilmesi ve objektif ölçümler yapılması ile fiziksel ve spontan ürtiker plaklarının lezyon süresi ile ayrımının yapılması iki hastalığın farklı patomekanizmalarının da daha net anlaşılabilmesi için gösterilmesi gereken önemli bir bulgu olarak önerilebilir.

KSÜ lezyonları genellikle jeneralize olup, belirli bölgelere sınırlı kalmadan vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Ancak, gövde ve ekstremiteler daha sıklıkla etkilenebilmektedir (211). Lokalizasyon açısından lezyon dağılımını KÜ alt tipleri arasında değerlendiren ve karşılaştıran çalışma literatürde bulunmamaktadır ancak Janssens ve ark. (212), mast hücre dağılımını inceledikleri çalışmada, alt ekstremitelerin distal bölgeler olmalarına rağmen, proksimal bölgelere göre daha yoğun mast hücrelerine sahip olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise alt ekstremitte tutulumu açısından, gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ve SD+KSÜ grubunda (%87), KSÜ grubuna (%83) göre daha yüksek saptandı. SD grubunda ise alt ekstremitte tutulumu %65 oranıyla dikkat çekiciydi. Çalışmamızdaki SD+KSÜ grubunda yüksek oranda alt ekstremitte tutulumu gözlemlenmesi, alt ekstremitelerde mast hücre dağılımının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, SD grubunun eşlik ettiği hastalarda, özellikle alt ekstremitte lezyonlarının alevlenmesini önlemek amacıyla, çorap ve tayt gibi sıkı dar giysilerin giyilmemesi önerilebilir. Ayrıca, alt ekstremitte lezyonları baskın olan KSÜ hastalarında, SD'nin eşlik etmesini dışlamak amacıyla, FricTest® gibi provokasyon testlerinin yapılması uygun olabilir.

KSÜ, altı haftadan uzun süre devam eden ürtiker, AÖ veya her ikisinin spontan olarak ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Saini ve Kaplan, (213) KSÜ hastalarının %40'ında AÖ'nün eşlik ettiğini belirtmişlerdir. Coronado ve ark.'nın (214) çalışmasında ise, AÖ'nün KSÜ olgularının yaklaşık %62'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum, AÖ'nün KSÜ hastalığında önemli bir komorbidite olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise AÖ oranı, KSÜ grubunda %68,5 olarak saptandı. Çalışmamızdaki KSÜ grubunda AÖ oranı, literatürden sunulan çalışmalara

göre daha yüksek bir oranda bulundu. Literatürde, SD genellikle AÖ olmaksızın gelişen ürtiker lezyonlarıyla karakterize olduğu bildirilmekle birlikte, yalnız iki çalışmada SD grubunda AÖ de rastlanmıştır. Schoepke ve ark.'nın (13) 90 SD hastasını incelediği çalışmasında AÖ oranı %21 olarak raporlanmıştır. Bizcak ve ark.'nın (14) çalışmasında ise, 103 SD hastasından 6'sında eşlik eden AÖ saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, SD hastalarının %18,4'ünde AÖ saptanması dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirildi ve bu oran, Schoepke ve ark.'nın çalışmasındaki AÖ oranı ile benzerlik gösterdi. Bu bulgu, SD'nin KÜ'nün bir alt tipi olarak yalnızca ürtiker gelişimi ile sınırlı olmadığını, bu hastalarda %18 oranında mast hücresi uyarımının AÖ gelişimine ve daha şiddetli bir tabloya yol açabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca çalışmamızda AÖ hikayesi bulunan SD hastalarının yaklaşık %60'ı tedavisiz olup, %30'u omalizumab alan hastalardan oluşmaktaydı. Bu durum SD hastalarının AÖ sorgulanmasının yetersiz olması, bu hastaların yeterli tedavi almamaları ile bağlantılı olabilir. Ayrıca, hastaların takibi sırasında kullandığımız UAS'ta AÖ skorlarının yer almaması, hastalığın yönetiminde bu tür eksikliklere yol açabilmektedir. Bu nedenle, SD yönetimi sırasında AÖ'nün de sorgulanmasının gerektiği, bu amaçla AÖ skorlarını içeren bir değerlendirme yönteminin (örneğin AAS) kullanılması ve bunun tedavi süreçlerine dahil edilmesinin daha kapsamlı bir yaklaşım sağlayacağı düşünülebilir. Ulaştığımız kadarı ile taranan literatürde SD+KSÜ grubunda AÖ oranına dair bir veri bulunmamakla birlikte, bir çalışmada KIÜ+KSÜ grubundaki AÖ oranı, izole KSÜ ile karşılaştırılmıştır. Kovalkova ve ark.'nın (9) çalışmasında, KIÜ'nün KSÜ'ye eşlik ettiği hastalarda izole KSÜ ye kıyasla, daha düşük oranda AÖ oranı bildirilmiştir. Çalışmamızda, SD+KSÜ grubunda AÖ oranı %78,3 olarak bulundu ve bu oran, izole KSÜ grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek saptandı. Ancak, SD+KSÜ grubundaki AÖ oranı, Kovalkova ve ark.'nın (9) çalışmasındaki bulgularla uyumsuzluk göstermektedir. Bunun nedeni, Kovalkova ve ark.'nın çalışmasında KSÜ'ye eşlik eden KIÜ alt tiplerinin belirlenmemiş olmasından kaynaklanabilir. Sonuç olarak, SD'nin KSÜ ile birlikte görüldüğü vakalarda AÖ oranının daha da arttığı gözlemlenmiş olup SD varlığının AÖ için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, SD+KSÜ hastalık grubunun AÖ açısından daha dikkatli değerlendirilmesi ve AÖ tetikleyicilerinin gözden geçirilmesi önerilebilir.

Fiziksel tetikleyicilerin alt tipleri değerlendirildiğinde, SD+KSÜ grubundaki hastaların FricTest® ile tanı almış olmaları nedeniyle kaşıma ve cilt çizilmesi gibi mekanik uyarılarla tetiklenme oranı yüksek bulundu. Bu grupta ayrıca sıkı/dar giysilerle temasın da yüksek oranda (%78) semptomları belirginleştirdiği gözlemlendi. Daha düşük oranlarda olmakla birlikte, epilasyon, tıraş, banyo, yıkanma, kurulanma ve saç tarama gibi günlük fiziksel aktivitelerin de dermatografizm semptomlarını tetikleyebildiği saptandı. Literatürde, maske kullanımının fiziksel bir tetikleyici olarak SD gelişimiyle doğrudan bir bağlantısına dair kesin bir kanıt bulunmamakla birlikte, Kaur ve Nikson (102) tarafından COVID-19 pandemisi sırasında Avustralya’da gerçekleştirilen bir çalışmada, 5 vakada (%28) belirgin dermatografizm maske teması sonrası bildirilmiştir. Çalışmamızda ise maske temasına bağlı ürtiker alevlenmesi, SD+KSÜ grubunda 9 hastada (%19,6) ve SD grubunda 5 hastada (%16) gözlemlendi. Bu bulgular doğrultusunda, maske teması, SD ve SD’nin eşlik ettiği KSÜ hastalarında potansiyel bir fiziksel tetikleyici olarak dikkate alınması gereken bir faktör olarak önerilebilir.

Sanchez ve ark.’nın (8) çalışmasında, ortalama sıcaklığın daha yüksek olduğu bölgede dermatografizm prevalansının soğuk iklime kıyasla daha fazla olduğu belirlenmiştir. Çalışma, soğuk havanın periferik vazokonstriksiyona neden olarak inflamatuvar medyatörlerin salınımını baskılayabileceği ve böylece SD semptomlarının ortaya çıkmasını önleyebileceği hipotezini öne sürmüştür. Rujitharanawong ve ark.’nın (189) çalışmasında, özellikle sıcak havanın her iki grupta (SD ve basit dermatografizm) dermatografizmi alevlendiren en yaygın hava durumu olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu bizim çalışmamızda, soğuk havanın bir kötüleştirici parametre olarak, SD grubu dahil olmak üzere tüm hastalarda en düşük oranda saptanmasıyla uyumludur ve literatürdeki soğuk havanın periferik vazokonstriksiyon etkisi ile SD semptomlarının baskılanmasıyla açıklanabilir. Ancak, bu coğrafi faktörlerin dermatografizm üzerindeki etkisinin kesin olmadığı ve mevcut verilerin sınırlı olduğu göz önüne alınarak, sıcaklık farklılığının ürtiker üzerindeki kötüleştirici etkisinin altında yatan mekanizmaların netleştirilmesi için daha kapsamlı, çok merkezli araştırmaların yapılması gerekmektedir.

İlaçlar, KSÜ alevlenmeleri için sık bildirilen tetikleyiciler arasında yer almakla birlikte, doğrudan ilaç kaynaklı KSÜ insidansı literatürde net olarak belirlenmemiştir. Sanchez ve ark.'nın (215) 245 KSÜ hastasını içeren çalışmasında, hastaların %37'si en az bir ilaçla ilişkili alevlenme bildirmiştir. En sık ilaçlar arasında NSAİİ ve betalaktam antibiyotikler yer almaktadır. Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde, KSÜ grubunda ilaca bağlı ürtiker kötüleşmesi %56 oranında bulundu ve bunlar arasında en sık NSAİİ ve antibiyotikler yer aldı. İlaçların SD'nin etyolojisinde de potansiyel bir rol oynadığı düşünülmektedir (5). Rujitharanawong ve ark.'nın (189) çalışmasında SD grubunda ilaca bağlı ürtiker tetiklenmesi %0,8, Taşkapın ve ark.'nın (97) çalışmasında ise %7.5 oranında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran %34,2 ile literatüre göre belirgin şekilde daha yüksek saptandı. Çalışmamızda, tüm gruplarda ilaçların tetikleyici rolünün literatüre kıyasla daha yüksek oranlarda saptanması, birden fazla faktöre bağlı olabilir. Bu farklılıkların olası nedenlerinden biri, çalışmamızın yürütüldüğü bölgede ilaçlara erişimin görece kolay olması ve reçetesiz ya da hekim önerisi olmaksızın ilaç kullanımının yaygınlığı olabilir. Özellikle NSAİİ ve antibiyotik gibi ilaçlar, bu bölgede kontrolsüz şekilde kullanıldığında ürtiker alevlenmelerinin tetiklenmesinde katkıda bulunabilir. Ayrıca, genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler gibi bireysel farklılıklar da belirli ilaçlara karşı duyarlılığın artmasına ve buna bağlı olarak daha sık tetiklenmeye neden olabilir. Bu faktörler göz önüne alındığında, ilaçların ürtikerin alevlenmesindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için genetik ve çevresel faktörlerin ilaçlara bağlı ürtiker alevlenmelerine etkisini araştıran prospektif çalışmalara yer verilmesi önerilebilir.

NSAİİ'lerin KÜ üzerindeki mekanizması, birkaç çalışmada NSAİİ'lerin COX-1 enziminin inhibisyonuna bağlı açıklanmıştır. Bu inhibisyon, normalde anti-inflamatuar özelliklere sahip olan prostaglandin E2 (PG) sentezinin azalmasına ve pro-inflamatuar medyatörler olan sisteinil lökotrienlerin üretiminin artmasına yol açar. Bu medyatör dengesindeki değişiklik, KÜ semptomlarının kötüleşmesine katkıda bulunur (216). Sanchez ve ark.'nın (215) çalışmasında, NSAİİ'ye bağlı KSÜ alevlenmesi %27 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde, NSAİİ'ye bağlı ürtiker kötüleşmesi KSÜ grubunda %33,3 olarak saptandı. Çalışmamızdaki tüm NSAİİ'ler selektif olmayan COX grubundan olup, literatürde sunulan COX1 inhibisyonuna bağlı patomekanizmayı desteklemektedir. Literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla KÜ'de

NSAİİ'ye bağı alevlenme izlenmemiştir. Ancak bizim çalışmamızda, 2 SD hastasında (%5,3) ve 10 SD+KSÜ hastasında (%21,7) NSAİİ'ye bağı ürtiker kötüleşme hikayesi bulundu. Bu bilgi ışığında, daha önce literatürde tanımlanmayan SD ve SD+KSÜ hastalarında NSAİİ'ye bağı ürtiker alevlenmesi düşük oranda olsa da göz ardı edilmemelidir. Bu hastaların yönetiminde sorgulanması gereken ilaçlardan biri olarak önem kazanmaktadır. Sonuç olarak, KÜ hastalarının takibinde NSAİİ öyküsü mutlaka sorgulanmalı, bu hastalara NSAİİ kullanımının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve potansiyel tetikleyici rolü açısından hastaların uyarılmalıdır. Ayrıca, mümkün olduğu kadarıyla COX-1 inhibitörler yerine COX-2 inhibitörler veya parasetamol gibi ilaçlar tercih edilebilir.

Literatürde, KSÜ grubunda beta-laktam antibiyotiklere bağı ürtiker alevlenmesi genellikle vaka düzeyinde bildirilmiş olmakla beraber, Sanchez ve ark.'nın (215) çalışmasında bu oranın %9,4 olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 8'i amoksisilin, 1'i sefalosporin olmak üzere toplam 9 KSÜ hastasında (%16,7) beta-laktam antibiyotiklere bağı ürtiker kötüleşmesi saptandı. Literatürde yalnızca bir vakada Cataldo ve ark.'ları (217) tarafından amoksisiline bağı dermografizm gelişimi bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda SD grubunda 5 hastada ve SD+KSÜ grubunda 3 hastada amoksisiline bağı ürtiker kötüleşmesi bulundu. Taşkapan ve ark. (95) 3 vakada penisilin ve sefalosporin sonrası SD başlangıcını raporlamıştır. Bizim çalışmamızda ise sefalosporine bağı ürtiker alevlenmesi 1 SD hastasında ve 1 KSÜ hastasında izlendi. Parasetamole bağı ürtiker nadir görülse de tanınmış bir hipersensitivite reaksiyonudur (218). Hastaların çoğunun anti-inflamatuar ilaçlara da duyarlı olduğu bildirilmiş olup, bu durum reaksiyonlarının non-alerjik mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (219). Bizim çalışmamızda parasetamol ile kötüleşen ürtiker toplam 6 hastada bildirildi. Ancak, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Demir takviyeleri, özellikle intravenöz formları, çoğu vakada ürtikere neden olabilmektedir ve bu oran literatürde değişik oranlarda bildirilmiştir. Oral demir takviyelerine bağı ürtiker ise daha nadir görülmekle birlikte literatürde vaka düzeyinde bildirilmiştir. Gümüşburun ve ark. (220) tarafından yapılan bir vaka raporunda, oral demir sülfat kullanımını takiben iki saat içinde ürtiker gelişen bir vaka

bildirilmiştir. Çalışmamızda ise toplam 3 hastada oral demir preparatlarına bağlı ürtiker alevlenmesi saptanmış olup, bu hastaların 2'si SD+KSÜ, 1'i KSÜ grubunda yer almaktaydı. Birçok çalışmada, metronidazol'e bağlı ürtiker vakaları rapor edilmiştir. Ürtiker, metronidazol'e karşı en sık bildirilen hipersensitivite reaksiyonlarından biridir ve J. Helms ve ark.'nın çalışmasında vakaların yaklaşık %47'sinde görülmüştür (221). Çalışmamızda, toplam 3 hastada, 2 SD+KSÜ ve 1 SD hastasında metronidazole bağlı ürtiker kötüleşmesi izlendi.

Literatürde, COVID-19 aşılamaının ardından KÜ hastalarında ürtiker alevlenmesi bildirilmiştir. Kocatürk ve ark.'nın (222) çalışmasında, KSÜ hastalarının aşılama sonrası ürtiker tanısı olan hastalarda alevlenme oranı %9 arasında raporlanmışken, bu oran Tuchinda ve ark.'nın (223) çalışmasında %15 olarak saptanmıştır. Lee ve ark. (224) ise COVID-19 aşısının, iyi kontrol altındaki KSÜ hastalarının yaklaşık onda birinde alevlenmelere neden olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu alevlenmeler genellikle geçici olup, çoğu hafif seyretmekte ve AH'lere yanıt vermektedir. Şiddetli reaksiyon oranı ise düşüktür. Beyaz ve ark.'nın (225) bir çalışmasında, hem mRNA hem de inaktive COVID-19 aşılarının KSÜ hastalarında alevlenmelere veya relaplara yol açabileceği belirtilmiş, ancak COVID-19 aşılara bağlı alevlenmeler ve nökslerin tedavilerle kolayca kontrol altına alınabileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda, COVID-19 aşılama sonrası ürtiker alevlenmesi toplam 16 hastada izlendi. Bu hastaların 10'unda BioNTech (mRNA aşısı), 2'sinde ise Sinovac (inaktif aşı) uygulanmıştı. KSÜ hastaları için aşı sonrası alevlenme oranı %14,8 olup literatürdeki Kocatürk ve ark.'nın sonucu ile benzer şekildeydi. Literatürde, COVID-19 aşıları ve ürtikerle ilgili yapılan çalışmalar genellikle KÜ veya KSÜ üzerine yoğunlaşmış olup, KİÜ özelinde yapılan araştırmalar sınırlıdır. Ancak, COVID-19 rapel aşılardan sonra SD gelişimi 2 vakada bildirilmişken, SD tanılı herhangi bir hastada aşı sonrası ürtiker tetiklenmesi bildirilmemiştir (107, 226). Bizim çalışmamızda ise 4 SD vakasında COVID-19 aşı sonrası alevlenme saptandı. Sonuç olarak, çalışmamızda COVID-19 aşısı sonrası ürtiker alevlenmesi sadece KSÜ ile sınırlı kalmamış, aynı zamanda SD ve SD+KSÜ hastalarında da gözlemlendiği anlaşılmıştır ve bu alevlenmeler hem mRNA hem de inaktif aşılarla gelişmiştir. Ancak, bu alevlenmelerin genellikle hafif seyrettiği ve tedavi ile kontrol altına alınabildiği göz

önüne alındığında, bu hastaların aşılardan kaçınmaları için yeterli bir veri bulunmamıştır, aşılama ile birlikte uygun ürtiker tedavisine devam etmeleri önerilebilir.

Pnömonokok aşılı ile ilişkili dermografizm kötüleşmesine dair ulaşılabildiğimiz kadarı ile taranan literatürde veri bulunmamakla beraber, çalışmamızda 1 SD hastasında pnömonokok aşısı sonrası ürtikerde kötüleşme tespit edildi. Literatürde Adcock ve ark. (105) tarafından bir vakada atorvastatine bağlı dermografizm raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda benzer şekilde, 1 SD hastasında atorvastatin başlandıktan sonra dermografizm geliştiği tespit edildi. Siklofosfamid, ürtiker ve anafilaksi de dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilmektedir (227). Siklofosfamide bağlı ürtiker literatürde yeterli şekilde detaylandırılmamış olsa da, birkaç vaka bildirisi mevcuttur (228, 229). Bu doğrultuda, bizim çalışmamızda, SD+KSÜ ve SLE tanılı bir hastada, siklofosfamid infüzyonu sonrası ürtiker alevlenmesi izlendi. Trimetoprim-sülfametoksazol, nitrofurantoin, asetazolamid, GCSF ve amitriptilin ile ilişkili ürtiker alevlenmeleri literatürde vaka düzeyinde bildirilmiştir (230-234). Benzer şekilde, çalışmamızda da bu ilaçlara bağlı olarak her birinden birer vakada ürtiker alevlenmesi bulundu. Daha önce literatürde bildirilmemiş pembrolizumab+vibostolimab kombinasyonuna bağlı SD+KSÜ başlangıcı, çalışmamızda bir hastada tespit edildi. İlaçların ürtiker üzerindeki kötüleştirici etkilerinin kanıtlanabilmesi için olgu bazında özelliklerin detaylı tanımlandığı ve kullanılan ilaçlar, alım şekilleri, dozları ve ürtikerdeki kötüleşmenin objektif dokümantasyonu ile ilgili detaylı desenlerin yürütüldüğü yüksek hasta sayılı çalışmalara ve bunların meta-analizleri ile anlamlı sonuçlar elde edebileceği düşünülebilir.

Enfeksiyonların hem ürtiker başlangıcında hem de ürtiker alevlenmesinde rol oynadığı daha önce bildirilmiştir. Ürtikeri alevlendiren enfeksiyonların arasında viral, bakteriyel ve paraziter nedenler yer almaktadır. Altta yatan enfeksiyonların tespiti ve tedavi edilmesi, KSÜ tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Enfeksiyonlara bağlı ürtiker alevlenmesinin patogenezinde, deri mast hücrelerinin aktivasyonu ve pro-inflamatuar medyatörlerde artışa bağlı süreçlerin etkili olduğu düşünülmektedir (235). KSÜ hastalarında ÜSYE'nin neden olduğu alevlenmelere ilişkin spesifik veriler sınırlı olsa da, enfeksiyonların, özellikle ÜSYE'nin, ürtikeri tetikleyebileceği bilinmektedir

(236). Enfeksiyonlar, çocuklar ve ergenlerdeki ürtiker vakalarının %28'inde yaygın bir tetikleyici olarak tanımlanmıştır (237). Çalışmamızda %30 hastada çeşitli enfeksiyonlara bağlı ürtiker alevlenmesi bulundu ve tetikleyici enfeksiyonlar arasında en sık ÜSYE (%23,2)) yer aldı. Enfeksiyonlara bağlı ürtiker alevlenmesi dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuç olarak çalışmamızda, enfeksiyonların KÜ hastalarında önemli bir kötüleştirici faktör olduğunu gözlemledik. Bu nedenle, ürtiker alevlenmelerin yönetiminde enfeksiyon etkenlerinin araştırılması ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Çok sayıda çalışma, *H. pylori* enfeksiyonu ile KÜ arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Pliego Reyes ve ark.'nın (238) yaptığı bir çalışmada, KÜ'lü hastaların %52'sinde *H. pylori* enfeksiyonu saptanırken, kontrol grubunda bu oran %11,1 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Özdemir ve ark.'nın (3) çalışmasında *H. pylori* SD grubunda %53 oranında raporlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise toplam 6 hastada (%4,3) *H. pylori* öyküsü saptandı. Bunlardan 4 hasta KSÜ grubunda ve 2 hasta SD+KSÜ grubunda yer aldı. Bu hastalarda, eradikasyon tedavisi ile ürtiker semptomlarında gerileme olmadığı öğrenilmiştir. Yine de literatürde, KÜ hastalarının takibinde, özellikle alevlenme dönemlerinde *H. pylori* açısından sorgulama yapılması ve semptom varlığı durumlarda *H. pylori*'ye yönelik tetkiklerin planlanması önerilmektedir. Endikasyon dahilindeki tedavilerin hastaya önerilmesi ve sonuçların kayıt edilerek ileri dönemdeki çalışmalara katkıda bulunulmasının anlamlı olacağı düşünülmüştür.

KSÜ hastalarında bazı besinlerin hastalık aktivitesini artırabileceği bilinmektedir. Pseudoallerjenler, histamin açısından zengin yiyecekler ve acı biber gibi belirli besin bileşenleri, potansiyel tetikleyiciler olarak tanımlanmıştır (145, 239). Yücel ve ark. (100) tarafından tanımlanan gıda ile kötüleşen SD, çalışmalarında 17 SD hastanın 7'sinde (%41) gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, hastalar 6 saatlik açlık süresinin ardından karbonhidrattan zengin bir öğün tükettikten sonra FricTest® ile değerlendirildiğinde, SD semptomlarında alevlenme gözlenmiştir. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; yemek sonrası ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler, artan gastrointestinal geçirgenlik, alerjenlere duyarlılığın artması ve postprandiyal dönemdeki parasempatik aktivitenin mast hücrelerini aktive etmesi gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Ertaş ve ark. (240) başka bir çalışmada, yemek yemenin SD'yi

kötüleştirebileceği, ancak egzersizin bu durumu iyileştirebileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, gıda alımı sonrası ürtiker semptomlarında kötüleşme, SD grubunda 6 hastada (%15,8), SD+KSÜ grubunda 4 hastada (%8,7), KSÜ grubunda ise 5 hastada (%9,3) bulundu ve bu faktör, özellikle 6 saatlik açlığı takiben alınan kahvaltı veya öğle yemeği sonrasında ürtiker semptomlarında kötüleşme şeklinde, hastaların ifadelerine dayalı olarak saptandı. Ayrıca, belirli bir besin ya da besin alerjisiyle ilişkili bir durum tespit edilmedi. Çalışmamızdaki gıda ile kötüleşen SD mekanizmasının, yemek sonrası otonom sinir sistemi ve parasempatik baskın yanıtlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu bilgiler ışığında, gıda ile kötüleşen ürtiker vakalarında gıda alımından sonra semptomların kötüleştiği gözlemlendiğinde, antihistaminik tedavinin yemeklerden önce alınması önerilebilir. Ayrıca, bu grup hastalarda gıda sonrası egzersiz etkisi tek bir çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, muhtemel bir egzersiz ilişkili durumun sorgulanarak ortaya konması ve semptomların iyileşmesine katkı sağlamak amacıyla tetikleyici durumlardan uzak kalınması önerilebilir.

Örnek ve ark. (241) bir çalışmada, kadın KSÜ hastalarının %29'unun perimenstrüel dönemde semptomlarının kötüleştiği, %4.8'inin ise iyileşme bildirdiği bulunmuştur. Bu durum, menstrüasyon ilişkili hormonal değişikliklerin, hastaların önemli bir kısmında KSÜ semptomlarını kötüleştirebileceğini göstermektedir. Kasperska-Zajac ve ark.'nın (242) çalışmasında, seks hormonlarının, özellikle östrojen ve progesteronun, bağışıklık ve inflamatuvar hücre fonksiyonlarını modüle ettiği ve bu modülasyonun KSÜ gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların şiddetini etkileyebileceği bildirilmiştir. SD hastalarında menstrüasyona bağlı ürtiker kötüleşmesi, yalnızca Rujitharanawong ve ark.'nın (180) çalışmasında yaklaşık %8 oranında bildirilmiştir. Çalışmamızda, kadın hastalarda menstrüasyon döneminde ürtikerin kötüleşmesi gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemekle birlikte, SD grubunda %37, KSÜ grubunda %19,6 ve SD+KSÜ grubunda %8,7 oranında gözlemlendi. KSÜ grubundaki menstrüasyon döneminde ürtikerin kötüleşmesi, literatürde sunulan bulgular doğrultusunda, hormonların etkisi ve otoimmün yanıtlarla ilişkili mekanizmalarla açıklanabilir. SD grubunda menstrüasyon döneminde ürtiker alevlenmesini açıklayan bir mekanizma literatürde bulunmamakla beraber, menstrüasyon sürecinde artan stres düzeyi ve SD eşiğini düşürmesi gibi

mekanizmalara bağılı olabilir. Ancak, bu mekanizmaları ele alan ve daha kapsamlı gruplarda araştırma yapan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde, stresin, nöropeptitler aracılığıyla mast hücre degranülasyonunu artırarak ürtikerin patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir (192). Kortikotropin salgılayan hormonu (CRH), stres yanıtını başlatarak hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksını aktive eder ve mast hücrelerini uyararak degranülasyonlarını ve inflamatuvar medyatör salınımını tetikler. Ayrıca stres sırasında salınan P maddesi ve nörotensin gibi nöropeptitler de mast hücrelerini aktive ederek degranülasyona neden olabilir. Xiang ve ark.'nın çalışmalarında, KSÜ'de stresin sık alevlendirici bir faktör olduğu ve hastalığın seyrini kötüleştirebileceği bildirilmiştir (243). Bu nedenle kılavuzlar, ürtiker tedavisinde stres gibi tetikleyici faktörlerin eliminasyonunu önermektedir (14). Psikolojik stres, ürtikerin önemli bir tetikleyicisi olarak çalışmamızda %82,6 oranda bulundu ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0.005$). Tayland'da yapılan çalışmada, stresin SD grubunda %19 oranında tetikleyici olduğu belirtilirken, Taşkapan ve ark.'nın 2005 yılında yaptığı bir çalışmada Türkiye'de bu oran %30 olarak raporlanmıştır (95, 189). Bizim çalışmamızda ise bu oran SD grubunda %71 ile literatürdeki verilere kıyasla daha yüksek bulundu. Çalışmamızda, stresin ürtiker semptomlarını kötüleştiren bir faktör olarak bildirildiği oran en yüksek (%91,3) SD+KSÜ grubundaydı. Bu bulgu, stresin bu hasta grubunda daha şiddetli bir hastalık yükü ve güçlü bir tetikleyici olduğunu ve SD'nin KSÜ'ye eşlik etmesi durumunda psikolojik stresin ürtiker üzerindeki etkisinin arttığını göstermektedir. Bu nedenle, SD+KSÜ hastalarında stres düzeyinin objektif yöntemlerle değerlendirilmesi ve gerektiğinde uygun psikososyal destek yaklaşımlarının planlanması önem arz etmektedir. Çalışmamızda, psikolojik stresin tetikleyici ve kötüleştirici faktör olarak tüm hasta gruplarında yüksek oranda bildirilmesi; kronik hastalıkların oluşturduğu psikolojik yük, çalışmaya dahil edilen popülasyonun özellikleri, günümüzde giderek artan stres düzeyi ve stresle yönetiminde yetersizliklerle ilişkilendirilebilir. Böylece, psikolojik stres faktörünün hastalığın patogenezindeki rolü göz önüne alındığında, KÜ alt tiplerinin yönetiminde stresin daha objektif yöntemlerle değerlendirilmesi, tespit edilmesi ve mümkün olduğunca bu tetikleyicilerin eliminasyonu ile hastaların yaşam kalitesinin artırılması önerilebilir.

UAS7, KSÜ hastalarında, hastalık şiddetini değerlendirmek ve tedavi etkinliğini izlemek için kullanılan bir klinik değerlendirme aracıdır. Literatürde SD+KSÜ ve KSÜ hastalarının tedavi yanıtlarını UAS7 üzerinde karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Kovalkova ve ark.'nın (9) çalışmasında, izole KSÜ ve KIÜ+KSÜ hastalarının omalizumab tedavisine 4. haftada verdikleri yanıt değerlendirildiğinde, her iki grupta da %50 oranında yetersiz yanıt ($UAS7 > 6$) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, KSÜ ve SD+KSÜ gruplarında tedavi protokolleri ile UAS7 üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, "Omalizumab+AH" kombinasyonunu kullanan hastaların her iki grupta da benzer oranlarda (%66) kontrollü ürtiker ($UAS7 < 6$) durumuna ulaştığı gözlemlendi. Bu durum, Kovalkova ve ark. (9) tarafından bildirilen sonuçla uyum göstermemektedir. Bunun nedeni omalizumabın erken dönem etkinliğinin sınırlı olabileceğini göstermekle birlikte bizim çalışmada uygulanan ikinci basamak tedavinin daha uzun süreli ve kombine yaklaşım içermesi nedeniyle, ürtiker kontrolü açısından daha başarılı sonuçlar elde edildiğini düşündürmektedir. SD+KSÜ hastalarının, KSÜ hastalarına kıyasla tedavilere daha dirençli olduğu hipotezi, her iki grubun da, özellikle kombinasyon tedavisi ile benzer şekilde yanıt verdiği için desteklenmemiştir. Bu durum, SD'nin KSÜ'ye eşlik etmesinin tedavi yanıtını olumsuz yönde etkilemediğini ve omalizumab+AH kombinasyonunun her iki grup için de uygun bir tedavi protokolu olduğunu düşündürmektedir. Yine de SD hastalık aktivitesinin ölçülmesi ve hastalık aktivitesinin objektif monitorizasyonu için aralıklı TFS değerlendirmelerinin de yapıldığı çalışmalar ile aradaki farkın gösterilmeye çalışıldığı araştırmalar planlanabileceği düşünülebilir.

Sistemik tedavi almayan KSÜ hastalarının ortalama UAS7 skoru Zhang ve ark.'nın (244) çalışmasında $22,37 \pm 8,88$ olarak raporlanmıştır. Bu oran, sistemik tedavi ve özellikle omalizumab tedavisi ile genellikle $UAS7 \leq 6$ seviyelerine düşmektedir. Kovalkova ve ark.'nın (9) çalışmasında, KIÜ+KSÜ grubunda UAS7 ortancası, KSÜ grubunda göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ortalama UAS7 skoru KSÜ grubunda 8,5 ve SD+KSÜ grubunda 13 olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamızda KSÜ ve SD+KSÜ hastalarının büyük bir kısmında UAS7 oranlarının düşük olması ve hastalık aktivitesinin genellikle iyi kontrollü bir seyir izlemesinin, bu hastaların

çoğunun tedavi altında bulunması ve özellikle ikinci basamak tedavi olarak AH ile omalizumab kombinasyonundan alıyor olmasıyla bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Ancak çalışmamızda, SD+KSÜ grubunda UAS7 ortalamasının, KSÜ grubuna göre daha yüksek olması, SD'nin KSÜ ile birlikte görüldüğünde, hastalık şiddetinin, izole KSÜ'ye kıyasla arttığını hipotezini desteklemektedir. SD+KSÜ gruptaki yüksek hastalık aktivitesi, SD komponentinin halen aktif olması nedeni ile kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle, SD+KSÜ hastalarının takibinde hem UAS7 hem de FricTest® uygulanarak TFS ölçümünün yapılması, hastalık aktivitesinin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine ve tedavi yaklaşımının belirlenmesine olanak sağlayabilir.

Kulthanan ve ark.'nın (245) sistematik bir derlemesinde, 430 SD hastasında tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde, birinci nesil AH'ler en sık kullanılan tedavi olarak belirlenmiştir. Çakmak ve ark.'nın (116) çalışmasında SD grubunda en yüksek oranda AH tedavisi, en az oranda ise omalizumab tedavisi bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda SD grubunda en sık tedavisiz (%60) grubu ve en az sıklıkla omalizumab tedavisi izlendi. Omalizumab tedavisi, SD grubunda endikasyon dışı bir tedavi olup, çalışmamızda daha az sıklıkla kullanılması, Çakmak ve ark.'nın çalışması ile benzerlik göstermiştir. Bizim çalışmada SD grubunda tedavisiz hasta oranının yüksek olması, SD'nin hastalık seyrinin çoğunlukla hafif ve orta şiddette seyrettiğini ve lezyon süresinin daha kısa olmasına bağlı olabileceğini düşündürebilir. Ayrıca, SD hastalarında semptomların genellikle ilk basamak tedavi olan AH monoterapisi ile yeterince kontrol altına alınabileceğinin düşünülmesi, hastaların ileri tedavi seçeneklerine (omalizumab gibi) başvurmalarını gerektirmemiş olabilir. Omalizumabın, AH'le kombinasyonu, yalnızca AH monoterapisine yeterli yanıt alınamayan KSÜ hastalarında sıklıkla tercih edilen bir tedavi yaklaşımıdır. Gerçek yaşam verileri çalışmaları, omalizumab ile AH kombinasyonunun, tedavi etkinliğini artırdığını ve semptomların kontrol altına alınmasına yardımcı olduğunu göstermektedir (246). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda KSÜ hastalarında en sık tercih edilen tedavi yöntemi omalizumab+AH kombinasyonu olarak bildirildi. Çalışmamızda KSÜ ve SD+KSÜ hastalarında, SD hastalarına kıyasla daha yüksek oranda omalizumab tedavisi kullanılması, AH tedavisine yanıtızsız KSÜ hastalarının kliniğimize daha sık refere edilmesi ve bu hastaların tedavisinde omalizumabın ikinci

basamak tedavi olarak yaygın şekilde tercih edilmesi SD tanısında ise ancak endikasyon dışı ilaç temini yoluyla kullanılabilir olması ile açıklanabilir.

Total IgE, KSÜ hastalarında önemli bir biyomarker olarak kullanılmakta olup, tedavi yanıtlarını tahmin etmede ve hastalığın aktivitesini değerlendirmede kritik bir rol oynamaktadır. Total IgE düzeylerinin, KSÜ hastalarının tanısal değerlendirilmesine dahil edilmesi, tedavi stratejilerinin daha etkin bir şekilde optimize edilmesine olanak tanımaktadır (247). Jang ve ark.'nın (248) çalışmasında, KSÜ hastalarında total IgE'nin klinik önemi, KSÜ hastalarının genellikle sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek serum serbest ve toplam IgE seviyelerine sahip olduğu bulgularıyla desteklenmiştir. Kessel ve ark. (249) artmış total IgE düzeyleri ile 25 aydan uzun süren ürtiker süresi arasında anlamlı bir ilişki bulmuş ve yüksek IgE düzeylerinin hastalığın daha uzun süreli bir seyir izlediğine işaret edebileceğini belirtmişlerdir. Altrichter ve ark.'nın (250) yaptığı bir derlemede, yüksek total IgE düzeylerinin KSÜ hastalarının yaklaşık %50'sinde gözlemlendiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, SD hastalarında da yüksek total IgE seviyeleri tespit edilmiştir; ancak bu yükselmenin SD patogeneziindeki yeri ve klinik önemi, KSÜ'ye kıyasla daha az netlik taşımaktadır. KSÜ ve SD'deki IgE artışının karşılaştırılmasına yönelik veriler halen sınırlıdır. Can ve ark.'nın (97) çalışmasında, SD ve KSÜ hastalarının total IgE düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grupları arasında ortalama total IgE düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ve yüksek total IgE düzeyleri sırasıyla, KSÜ grubunda %50, SD+KSÜ grubunda %44,4 ve SD grubunda %39,5 oranında izlendi. SD hastalarının KSÜ hastalarına göre daha düşük oranda yüksek total IgE düzeylerine sahip olması, Kessel ve ark. tarafından da bildirilen hastalık süresiyle ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda da, SD hastalarının KSÜ hastalarına kıyasla daha kısa bir hastalık süresine sahip olduğu belirtildi. Ancak, SD grubunda total IgE düzeylerinin hastalık patogenezi ve şiddeti ile olan ilişkisini daha net ortaya koyabilmek için, daha geniş örneklemli ve detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Düşük total IgE düzeyleri, genellikle KSÜ'nün Tip IIb otoimmün alt tipi ile ilişkilendirilmektedir; bu alt tip, klinik olarak farklı özellikler gösteren ve tedaviye dirençli seyreden bir formdur. Yüksek hastalık aktivitesi ile karakterize edilen bu alt

tip, özellikle omalizumab gibi biyolojik tedavilere karşı zayıf yanıt vermesiyle bilinmektedir. Bizcak ve ark.'nın (14) çalışmasında, düşük total IgE seviyeleri KSÜ grubunda %40 oranında saptanmışken, SD grubunda ise %20 oranında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda düşük total IgE düzeyleri, KSÜ grubunda %22, SD grubunda %21 ve SD+KSÜ grubunda %20 oranında saptanmış olup, gruplar arasında oldukça benzer dağılım göstermiştir. Bu durum çalışmamızda, düşük IgE seviyelerinin tek başına SD, SD+KSÜ ve KSÜ ayırımında belirleyici bir kriter olmayabileceğini göstermektedir. Tip IIb KSÜ hastalarında eozinopeni, bazopeni ve düşük IgE gibi belirteçlerin saptanması beklenirken, çalışmamızda bu parametrelerin düşük sıklıkta bulunması ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın tespit edilememesi, otoimmün endotipin bu örneklemede daha düşük oranda yer aldığını düşündürmektedir.

ANA, hücre çekirdeği içeriğine karşı gelişen otoantikorlar olup, en yaygın olarak SLE, Sjögren sendromu, sistemik skleroz ve polimiyozit gibi sistemik otoimmün romatizmal hastalıklarla ilişkilidir. ANA tespiti, indirekt immüno Floresan yöntemi ile, titrasyon ve floresan paternlerinin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (251). Bununla birlikte, ANA pozitifliği sağlıklı bireylerde, romatizmal olmayan otoimmün hastalıklarda, bazı viral enfeksiyonlarda ve çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olarak da görülebilmektedir (252). KSÜ hastalarında ANA antikor pozitifliğinin hastalığın patogenezinde otoimmün bir bileşenin bulunduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, ANA, KSÜ hastalarında otoimmün eşlikçi hastalıkların taranmasında sıkça kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, KSÜ hastalarının anlamlı bir kısmında ANA pozitifliğinin görüldüğünü ortaya koymuştur (253). Ancak ANA varlığı, her zaman hastalık şiddeti veya yaşam kalitesi ile doğrudan ilişkili değildir. ANA pozitif KSÜ hastalarında Sjögren sendromu ve tiroid otoimmün hastalıkları gibi otoimmün durumların görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (254). Bu durum, Calamita ve ark.'nın (255) çalışmasında ANA ile anti-TPO antikorları gibi diğer otoimmün belirteçler arasındaki ilişkiyle desteklenmektedir. Çakmak ve ark.'nın (116) çalışmasında, ANA pozitifliği KSÜ hastalarında SD grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ANA antikor pozitifliği, titrasyon değeri $\geq 1/100$ olarak tanımlandı ve KSÜ grubunda %46, SD grubunda %39 ve SD+KSÜ grubunda %29 oranında saptandı. Çalışmamızda ANA antikor pozitifliği, KSÜ grubunda SD grubuna kıyasla daha yüksek oranlarda saptanmış olup, bu bulgu Çakmak ve ark.'nın

elde ettiği sonuç ile benzerlik göstermiştir. Ancak, alışmamızda ANA antikor pozitifliği ile anti-TPO antikor varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda yüksek ANA antikor pozitifliğinin oranı %38 olarak belirlenmiş olup, kadın hastaların bu çalışmada daha fazla yer alması, KS hastalarında otoimmün bileşenin rolü ve genetik yatkınlıklar gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak, alışmamızda eozinopeni, bazopeni, gibi diğer otoimmün belirteçlerin oranının düşük olması nedeniyle ANA pozitifliği ve bunun diğer laboratuvar parametreleri ile ilgili ilişkisi ve muhtemel etkilerin net bir şekilde ortaya konması mümkün olmamıştır. Ayrıca, ANA antikor değerlendirilmesinde sadece titrasyon değerinin değil, aynı zamanda antikor pateninin de dikkate alınması gerektiği önerilmektedir.

Birçok alışma, KS hastalarında CRP düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu rapor etmiştir. Deepadarshan ve ark.'nın (256) alışmalarında, CRP düzeyleri ile UAS7 skorları arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gözlemlenmiş olup, bu da daha yüksek CRP düzeylerinin daha şiddetli semptomlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bizjak ve ark.'nın (14) alışmasında, yüksek doz AH tedavisi ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan KS hastalarında, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınabilen KS hastalarına göre daha yüksek CRP düzeyleri saptanmıştır. Aynı çalışmada, hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan KS hastalarında eozinofil ve bazofil düzeyleri daha düşük saptanmış ve bazopeniye daha sık rastlanmıştır. Bizim alışmamızda ise UAS7 skoru ile eozinofil ve bazofil düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ancak, SD+KS hastalarında hastalık aktivitesi ile CRP düzeyi arasındaki ilişki dikkat çekiciydi. UAS7 skoruna göre kontrolsüz SD+KS hastalarında artmış CRP düzeylerine daha sık rastlanması göze çarptı. Bu durum, elde edilen literatürdeki bilgiler ile uyumlu olarak artmış CRP'nin yüksek hastalık aktivitesinin bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir. CRP dahil akut faz reaktanlarının yüksekliliği, enfeksiyöz, inflamatuvar ve malignite gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak artabilir. Ancak, alışmamızda SD+KS hastalarında, özellikle şiddetli klinik aktivite gösteren grupta CRP seviyelerinin yüksekliliği, CRP'nin KS hastalarının takibinde daha önce kılavuzların nerisi doğrultusunda önemini vurgulamaktadır. Bu bulgu, CRP'nin

hastalık aktivitesinin izlenmesinde değerli bir parametre olabileceğini ve klinik yönetimde daha etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri, literatürde daha önce detaylı olarak ele alınmamış olan SD'yi ve SD+KSÜ'yü bir kombine tip olarak tanımlamak ve bu grubu, izole KSÜ ve SD gruplarıyla karşılaştırarak tetikleyici faktörlerini ve klinik özelliklerini ortaya koyulmuş olmasıdır. Sonuç olarak, SD+KSÜ grubunda izole KSÜ'ye kıyasla daha yüksek oranda AÖ, atopi ve hastalık aktivitesi izlenmişken; eşlik eden komorbiditeler ve lezyon süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında tek merkezli olması, farklı coğrafi ve demografik özelliklere sahip hasta popülasyonlarını kapsamaması yer almaktadır. Bunun yanı sıra, hastaların büyük bir kısmının sistemik tedavi altında ve remisyon döneminde olması, hastalığın aktif bulgularının ve tetikleyicilerinin değerlendirilmesini zorlaştırmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, SD+KSÜ grubunun, KSÜ grubuna kıyasla daha yüksek anjioödem, atopi ve hastalık aktivitesi oranlarıyla kombine bir endotip profili sergilediği görüldü; ancak komorbiditeler ve tedavi yanıtları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu çalışma, SD hastalarında anjioödem öyküsünün sorgulanmasının ve ürtiker alevlenmeleri sırasında ilaç kullanımının dikkatle değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, ürtiker alevlenmeleri sırasında yüksek CRP ve ESR düzeylerine sık rastlanması, bu parametrelerin hastalık aktivitesini yansıtan yardımcı belirteçler olarak değerlendirilmesini desteklemekte olup, klinik izlemde düzeylerinin takip edilmesi önerilebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1) Çalışmamızda, tüm KÜ alt tiplerinin kadın hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Gelecekteki araştırmalar, cinsiyete özgü hormonal düzeyler ve otoimmün belirteçlerin değerlendirilmesiyle, kadın hastalardaki hastalık seyri ve tedaviye yanıtın daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.
- 2) Çalışmamızda SD'nin daha genç nüfusu etkilediği ve daha erken yaşlarda başladığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, SD'nin KSÜ ile birlikte görüldüğü vakalarda, izole KSÜ vakalarına kıyasla hastalığın daha erken yaşta başladığı saptanmıştır.
- 3) SD yönetimi sırasında AÖ varlığının da sorgulanması gerektiği; bu doğrultuda AAS gibi AÖ'ye yönelik skorlamaların takip ve tedavi sürecine entegre edilmesinin daha kapsamlı bir yaklaşım sağlayacağı düşünülmektedir.
- 4) Çalışmamızda, SD+KSÜ grubunda AÖ oranının KSÜ grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptandı. KSÜ hastalarında özellikle AÖ varlığında, SD'nin sorgulanması ve gerektiğinde FricTest® ile SD'nin ekarte edilmesi önerilebilir.
- 5) Atopik hastalıkların sıklığı SD grubunda artmıştır, SD+KSÜ'de bu sıklık daha da artmıştır. Bu durum, SD hastalarında atopi varlığının sorgulanmasının önemini vurgulamakta olup, ilerleyen çalışmalarda bu ilişkiyi açıklayan mekanizmaların daha ayrıntılı şekilde araştırılması gerekmektedir.
- 6) SD'de alerjik rinit oranının yüksek bulunmuştur, SD'nin eşlik ettiği vakalarda bu ilişki yalnızca anamnezle değil, aynı zamanda spesifik IgE testi ve deri prick testi gibi objektif testlerle de değerlendirilebilir.
- 7) Çalışmamızda, psikolojik stresin ürtiker seyrini kötüleştirici bir faktör olarak tüm hasta gruplarında yüksek oranda saptanması, popülasyon özellikleri, artan stres düzeyi ve stres yönetimindeki yetersizliklerle

ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, KÜ hastalarında stres düzeyinin objektif yöntemlerle değerlendirilmesi ve gerektiğinde uygun psikososyal destek yaklaşımlarının planlanması önem arz etmektedir.

- 8) Çalışmamızda, tüm gruplarda ilaçların ürtikeri kötüleştirici rolünün literatüre kıyasla daha yüksek oranlarda saptanması, hastaların takibinde ilaçların sorgulanmasının önemini ve hastalık kontrolünde gereksiz ilaç kullanımından kaçınılmasının vurgulamaktadır.
- 9) Çalışmamızda, SD+KSÜ grubunun hastalık aktivitesinin KSÜ'ye göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu nedenle, eşlik edebilecek SD'nin tanı ve takibinde FricTest® uygulamasının önemli bir gereç olduğu ve kullanımının önerilebileceği düşünülebilir.
- 10) Çalışmamızda tedavi protokolleri ve UAS7 üzerindeki etkileri incelendiğinde, SD'nin KSÜ'ye eşlik etmesinin tedavi yanıtını olumsuz yönde etkilemediği ve omalizumab+AH kombinasyonunun bu kombine tipte de uygun bir tedavi protokolü olduğu saptanmıştır.
- 11) Çalışmamızda, SD+KSÜ hastalarında, özellikle şiddetli klinik aktivite gösteren ve ileri basamak tedavi alan grupta daha yüksek CRP seviyelerinin saptandığı, kılavuzların önerileri doğrultusunda da belirtilen hastaların takibinde CRP'nin önemini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. Fifth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2024.
2. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C, et al. S3 Guideline Urticaria. Part 1: Classification and diagnosis of urticaria - German-language adaptation of the international S3 Guideline. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(1):81-93.
3. Ornek Ozdemir S, Kuteyla Can P, Degirmentepe EN, Cure K, Singer R, Kocaturk E. A comparative analysis of chronic inducible urticaria in 423 patients: Clinical and laboratory features and comorbid conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(3):513-20.
4. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy.* 2009;64(12):1715-21.
5. Zhang L, Peng C, Li J. Shedding light on dermatographism: a narrative review. *Int J Dermatol.* 2024;63(8):999-1006.
6. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1119-30.
7. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016;71(6):780-802.
8. Sanchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):464-70.
9. Kovalkova E, Fomina D, Borzova E, Maltseva N, Chernov A, Serdoteckova S, et al. Comorbid Inducible Urticaria Is Linked to Non-Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: CURE Insights. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(2):482-90 e1.
10. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA(2)LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-66.
11. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT, et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):547-65.
12. Kocatürk E, Aktan Ş, Atakan N, Başkan E, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm.* 2016;2016:82-98.
13. Schoepke N, Mlynek A, Weller K, Church MK, Maurer M. Symptomatic dermatographism: an inadequately described disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):708-12.

14. Bizjak M, Kosnik M. Key differences between chronic inducible and spontaneous urticaria. *Front Allergy*. 2024;5:1487831.
15. Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Urticaria: 2018 Update. *International Journal of Dermatology and Venereology*. 2020;3(1):8-13.
16. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):599-614.
17. Reshef A, Buttgereit T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(2):398-411 e1.
18. Ciaccio CE. Angioedema: an overview and update. *Missouri medicine*. 2011;108(5):354-7.
19. Pampura AN, Zakharova IN, Varlamov EE, Simakova MA. Acute urticaria: Differential diagnosis and treatment. *Meditinskiy Sovet*. 2021;2021(1):187-92.
20. Łukaszyk M, Łukaszyk E, Kozłowska D, Klimek M, Ziętkowski Z, Flisiak I, et al. Clinical characteristics and causes of angioedema prevalence among patients hospitalized in a University Clinic. *Alergia Astma Immunologia*. 2015;20(2):101-5.
21. Maurer M, Pereira MP, Kolkhir P. The Definition, Classification, and History of Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2024;44(3):407-19.
22. Fernando S. Urticaria: Prevalence, Etiologies and Treatment Options: Nova Science Publishers, Incorporated; 2014.
23. Miranda-Machado PA, Hoyos-Sánchez BDLC. Prevalence of urticaria in Cartagena, Colombia. *Revista Alergia Mexico*. 2017;64(2):163-70.
24. Li J, Mao D, Liu S, Liu P, Tian J, Xue C, et al. Epidemiology of urticaria in China: A population-based study. *Chinese Medical Journal*. 2022;135(11):1369-75.
25. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: A representative cross-sectional population survey. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2010;35(8):869-73.
26. Zuberbier T. Acute urticaria. *Urticaria and Angioedema* 2010. p. 37-43.
27. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Ilina NI, Kubanov AA, Araviyskaya ER, Astafieva NG, et al. Modern Approaches to the Management of Patients with Urticaria. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2023;20:454-77.
28. Plavec D, Vuljanko IM. Exercise-induced anaphylaxis - A review. *Lijecnicki Vjesnik*. 2010;132(5-6):173-6.
29. He L, Yi W, Huang X, Long H, Lu Q. Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):424-48.
30. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, et al. Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact. *Hautarzt*. 2010;61(9):750-7.

31. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2004;14(3):214-20.
32. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Lin EIC, Tang CH. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Taiwan: A nationwide population-based study. *Journal of Dermatological Science*. 2017;88(2):192-8.
33. Tayefi M, Bradley M, Neijber A, Fastberg A, Ceynowa D, Eriksson M. Chronic Urticaria: A Swedish Registry-based Cohort Study on Population, Comorbidities and Treatment Characteristics. *Acta Dermato-Venereologica*. 2022;102.
34. Fricke J, Avila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-32.
35. Gimenez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 Suppl 3:3-11.
36. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Giménez-Arnau AM. Update on the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2014;105(5):469-82.
37. Min TK, Saini SS. The future of targeted therapy in chronic spontaneous urticaria. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2024;133(4):367-73.
38. Riedl MA, Patil D, Rodrigues J, Kuruvilla M, Raftery T, Pivneva I, et al. Clinical burden, treatment, and disease control in patients with chronic spontaneous urticaria: Real-world evidence. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2025;134(3):324-32.e4.
39. Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(6):630-6.
40. Gattey N, Bahrani B, Hull PR. Chronic spontaneous urticaria: A questionnaire survey. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2016;20(3):241-3.
41. Cassano N, Colombo D, Bellia G, Zagni E, Vena GA. Gender-related differences in chronic urticaria. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2016;151(5):544-52.
42. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
43. Carr TF, Saltoun CA. Chapter 21: Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33 Suppl 1:70-2.
44. Hide M, Hiragun T, Japanese Dermatological A. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of urticaria in comparison with other countries. *Allergol Int*. 2012;61(4):517-27.
45. Wardhana, Datau EA. Chronic autoimmune urticaria. *Acta Med Indones*. 2012;44(2):165-74.
46. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin therapy letter*. 2013;18(7):5-9.

47. Chiu HY, Muo CH, Sung FC. Associations of chronic urticaria with atopic and autoimmune comorbidities: a nationwide population-based study. *International Journal of Dermatology*. 2018;57(7):822-9.
48. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(5):1307-13.
49. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772-81 e1.
50. Colgecen E, Ozyurt K, Gul AI, Utas S. Evaluation of etiological factors in patients with chronic urticaria. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2015;23(1):36-42.
51. González MJS, Barbarroja Escudero J, Antolín Américo D, Rodríguez Rodríguez M. Urticaria. Angioedema. *Medicine (Spain)*. 2017;12(30):1767-76.
52. Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF. Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol*. 2009;48(5):464-9.
53. Cassano N, Lattanzi V, Arpaia N, Vena GA. Urticaria due to infectious agents. *Annali Italiani di Dermatologia Allergologica Clinica e Sperimentale*. 2008;62(2):45-51.
54. Leiste A, Skaletz-Rorowski A, Venten I, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Urticaria associated with Norovirus infection: Report of two cases. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2008;6(7):563-5.
55. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(5):387-96.
56. Mastroiilli C, Bernardini R, Liotti L, Franceschini F, Crisafulli G, Caimmi S, et al. Chronic urticaria and drug hypersensitivity in children. *Acta Biomedica*. 2019;90:61-5.
57. Teo TK, Greaves MW, editors. Angioedema and urticaria due to drugs. *Singapore General Hospital Proceedings*; 2005.
58. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: A population-based cohort study. *Archives of Dermatology*. 2012;148(1):103-8.
59. Manganoni AM, Tucci G, Venturini M, Farisoglio C, Baronchelli C, Calzavara Pinton PG. Chronic urticaria associated with thyroid carcinoma: Report of 4 cases. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2007;17(3):192-5.
60. Yvin E, Delaunay J, Lozac'h P, Lavigne C, Martin L, Urbanski G. Chronic superficial urticaria associated with solid cancers: Case report and literature review. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 2019;146(5):377-81.
61. Aydoğan M, Topal E, Uysal P, Acar HC, Cavkaytar O, Hızlı Demirkale Z, et al. Proven Food-Induced Acute Urticaria and Predictive Factors for Definitive Diagnosis in Childhood. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2021;182(7):607-14.
62. Lee HB, Ahn IS, Choi JH, Park CW, Lee CH. A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Annals of Dermatology*. 2009;21(4):447-9.

63. Lee CH, Wu CC, Tyan YC, Yu WT, Huang ES, Yu HS. Identification of pyruvate kinase as a novel allergen in whiteleg shrimp (*Litopenaeus vannamei*) by specific-IgE present in patients with shrimp allergy. *Food Chemistry*. 2018;258:359-65.
64. Wedi B, Kapp A. Current position of the role of allergic and non-allergic food hypersensitivity in urticaria. *Hautarzt*. 2006;57(2):101-7.
65. Alotaibi HM, Alghamdi AS, Almutairi RT, Altamimi RM, osailan R. The prevalence of food allergy in patients with chronic idiopathic urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Dermatological Research*. 2025;317(1).
66. Hsu ML, Li LF. Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(4):747-52.
67. Kang KS, Han HJ, Lee JO, Park CW, Lee CH. A study of food allergy in patients with urticaria. *Korean Journal of Dermatology*. 2004;42(9):1106-13.
68. Asero R, Tedeschi A, Marzano A, Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Research*. 2017;6.
69. Sánchez J, Sánchez C, López M, Velásquez-Lopera MM. IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA. *Revista de la Asociacion Colombiana de Dermatologia y Cirugia Dermatologica*. 2021;29(1):14-28.
70. Hennino A, Berard F, Guillot I, Saad N, Rozieres A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30(1):3-11.
71. Nosbaum A, Augéy F, Nicolas JF, Berard F. [Pathophysiology of urticaria and therapeutic approaches]. *Rev Med Interne*. 2010;31 Suppl 1:S18-22.
72. Chen Y, Li J. Update of influencing factors of mast cell degranulation and effect on urticaria. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*. 2024;40(6):441-5.
73. Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S, Seidita A, Rini GB. Chronic spontaneous urticaria: An autoimmune disease? A revision of the literature. *Clinical and Experimental Medicine*. 2013;13(3):159-64.
74. Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(6):1216-7.
75. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. Ige mediated autoallergy against thyroid peroxidase - a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS ONE*. 2011;6(4).
76. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Clinical Characterization of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria according to Anti-TPO IgE Levels. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019.
77. Shin YS, Suh D-H, Yang E-M, Ye Y-M, Park H-S. Serum Specific IgE to Thyroid Peroxidase Activates Basophils in Aspirin Intolerant Urticaria. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):705-9.
78. Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, Zhang K, Church MK, Maurer M. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against Fc γ 2b1 are frequent

and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2020;75(12):3208-15.

79. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, C EHG, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427-36.

80. Philpott H, Kette F, Hissaria P, Gillis D, Smith W. Chronic urticaria: the autoimmune paradigm. *Intern Med J*. 2008;38(11):852-7.

81. Staumont-Sallé D. Urticaria and eosinophils. *Revue Francaise d'Allergologie*. 2010;50(6):478-80.

82. Zhou B, Li J, Liu R, Zhu L, Peng C. The Role of Crosstalk of Immune Cells in Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.

83. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, Cugno M, Kulthanan K, Yanase Y, et al. The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(6):2195-208.

84. Chen W, Si S, Wang X, Liu J, Xu B, Yin M, et al. The profiles of T lymphocytes and subsets in peripheral blood of patients with chronic idiopathic urticaria. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2016;9(7):7428-35.

85. Maurer M, Bonnekoh H, Grekowitz E, Kiefer L, Munoz M, Pereira MP, et al. An algorithm for the diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria, 2024 update. *Allergy*. 2024;79(9):2573-6.

86. Napolitano M, Fabbrocini G, Stingeni L, Patruno C. Prevalence of Chronic Inducible Urticaria in Elderly Patients. *J Clin Med*. 2021;10(2).

87. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):225-46, vi.

88. Moussatou V, Kalogeromitros D. Dermographism. *Archives of Hellenic Medicine*. 2006;23(3):240-6.

89. Lambiris A, Greaves MW. Dyspareunia and vulvodynia: unrecognised manifestations of symptomatic dermatographism. *Lancet*. 1997;349(9044):28.

90. 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(5):504-13.

91. Wong RC, Fairley JA, Ellis CN. Dermographism: a review. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(4 Pt 1):643-52.

92. Russell AP, Gailey JH, Abdulkarim B, Levell NJ, Parish LC, Hoenig LJ. Dermatographism in popular culture. *Clin Dermatol*. 2022;40(6):768-72.

93. Eke Gungor H, Turk M, Yucel MB, Koca SB, Yuce Atamulu K, Maurer M, et al. Eating increases disease activity in pediatric patients with symptomatic dermatographism. *Allergy Asthma Proc*. 2024;45(6):e65-e71.

94. Liu L, Wang X, Wang W, Wang B, Li L. Symptomatic dermatographism in Chinese population: an epidemiological study of hospital-based multicenter questionnaire survey. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(1):131-7.

95. Taskapan O, Harmanyeri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermatographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(1):58-62.
96. Fomina DS, Maltseva, N. P., Serdotetskova, S. A., Danilycheva, I. V., Lebedkina, M. S., Mikhaylova, V. I., Kovalkova, E. V., Chikunov, N. S., Karaulov, A. V., & Lysenko, M. A. . Epidemiology of chronic inducible urticaria in Moscow. *Russian Journal of Allergy*. 2022(Vol 19, No 3 (2022)):317-27.
97. Can P, Kocatürk E. Symptomatic Dermatographism Versus Chronic Spontaneous Urticaria; A Detailed Analysis of Clinical Features, Treatment Responses, and Comorbidities. *Asthma Allergy Immunology*. 2024.
98. van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):110-3.
99. Bal F, Kahveci M, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. Chronic inducible urticaria subtypes in children: Clinical features and prognosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(1):146-52.
100. Yücel MB, Ertas R, Türk M, Muñoz M, Atasoy M, Maurer M. Food-dependent and food-exacerbated symptomatic dermatographism: New variants of symptomatic dermatographism. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(2):788-90.
101. Ertas R, Turk M, Yucel MB, Munoz M, Ertas SK, Atasoy M, et al. Eating Increases and Exercise Decreases Disease Activity in Patients With Symptomatic Dermatographism. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(3):932-40.
102. Kaur A, Nixon R. Dermatographism from N95 surgical masks contributing to facial rashes in healthcare workers. *Contact Dermatitis*. 2023;89(2):124-7.
103. Warner DM, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Famotidine (pepcid)-induced symptomatic dermatographism. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(4):677-8.
104. Yang X, Kong M, Wang H, Song Z, Chen Q. Symptomatic dermatographism induced by oral minocycline: A report of four cases. *Journal of Dermatology*. 2023;50(8):1063-7.
105. Adcock BB, Hornsby LB, Jenkins K. Dermatographism: an adverse effect of atorvastatin. *J Am Board Fam Pract*. 2001;14(2):148-51.
106. Raynowska J, Graves JS. Dermatographism associated with ocrelizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102505.
107. Drivenes JL, Banerji A, Bygum A. Delayed onset urticaria and symptomatic dermatographism following COVID-19 booster vaccination: A case series. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(11):e12206.
108. Lawlor F. Dermatographic and delayed pressure urticaria. *Urticaria and Angioedema* 2010. p. 57-62.
109. Mecoli CA, Morgan AJ, Schwartz RA. Symptomatic dermatographism: Current concepts in clinical practice with an emphasis on the pediatric population. *Cutis*. 2011;87(5):221-5.
110. Newcomb RW, Nelson H. Dermatographia mediated by immunoglobulin E. *Am J Med*. 1973;54(2):174-80.

111. Murphy GM, Zollman PE, Greaves MW, Winkelmann RK. Symptomatic dermographism (factitious urticaria)--passive transfer experiments from human to monkey. *Br J Dermatol*. 1987;116(6):801-4.
112. Liu R, Peng C, Jing D, Xiao Y, Zhu W, Zhao S, et al. Biomarkers of Gut Microbiota in Chronic Spontaneous Urticaria and Symptomatic Dermographism. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
113. Liu R, Peng C, Jing D, Xiao Y, Zhu W, Zhao S, et al. Identification of gut microbiota signatures in symptomatic dermographism. *Experimental Dermatology*. 2021;30(12):1794-9.
114. Tupker RA, Rustemeyer T, Frölich M, Babri S, Soliman M, de Haan W, et al. Functional brain alterations in symptomatic dermographism patients—An exploratory magnetoencephalography study. *Experimental Dermatology*. 2024;33(2).
115. Li J, Li L, Liu R, Zhu L, Zhou B, Xiao Y, et al. Integrative lipidomic features identify plasma lipid signatures in chronic urticaria. *Front Immunol*. 2022;13:933312.
116. Cakmak ME, Yeğit OO, Öztöpe N. A Case-Control Study Comparing the General Characteristics of Patients with Symptomatic Dermographism and Chronic Spontaneous Urticaria: Is Atopy a Risk Factor for Symptomatic Dermographism? *International Archives of Allergy and Immunology*. 2024;185(3):247-52.
117. Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: An uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. 2004;20(2):101-4.
118. Beattie P. Solar urticaria. *Photodermatology* 2006. p. 47-52.
119. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(3):473-8.
120. Kulthanan K, Ungprasert P, Tapechum S, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, Munprom K, et al. Vibratory Angioedema Subgroups, Features, and Treatment: Results of a Systematic Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(2):971-84.
121. Aloyouny A, Stoopler ET. Vibrational angioedema: considerations for oral health care providers. *Special Care in Dentistry*. 2016;36(6):335-8.
122. Wassef C, Laureano A, Schwartz RA. Aquagenic urticaria: A perplexing physical phenomenon. *Acta Dermatovenereologica Croatica*. 2017;25(3):234-7.
123. Cinotti E, Gallo R, Parodi A. Aquagenic urticaria. *Annali Italiani di Dermatologia Allergologica Clinica e Sperimentale*. 2013;67(1):18-22.
124. Itoh E, Furumura M, Furue M. Histopathology of Urticaria. *Current Treatment Options in Allergy*. 2017;4:450-7.
125. Martins CF, Morais KL, Figueroa P, Dias NF, Valente NS, Maruta CW, et al. Histopathological and clinical evaluation of chronic spontaneous urticaria patients with neutrophilic and non-neutrophilic cutaneous infiltrate. *Allergology International*. 2018;67(1):114-8.

126. Barzilai A, Sagi L, Baum S, Trau H, Schvimer M, Barshack I, et al. The Histopathology of Urticaria Revisited - Clinical Pathological Study. *American Journal of Dermatopathology*. 2017;39(10):753-9.
127. Winkelmann RK. The histology and immunopathology of dermographism. *J Cutan Pathol*. 1985;12(6):486-92.
128. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
129. Lang DM. Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(1):10-6.
130. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(3):190-200.
131. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
132. Pelin Kuteyla CAN EK. Symptomatic Dermographism Versus Chronic Spontaneous Urticaria; A Detailed Analysis of Clinical Features, Treatment Responses`, and Comorbidities. *Asthma Allergy Immunology*. 22(3): 277 - 84.
133. Schoepke N, Abajian M, Church MK, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2015;40(4):399-403.
134. Termklinchan V, Kulthanan K, Bunyaratavej S. Assessment of dermographism at different anatomical regions by dermographometer. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2006;89(7):992-6.
135. Can PK, Etikan P, Kiziltac U, Kiziltac K, Singer R, Kocaturk E. Fric Test Revisited: A Suggestion for a New Scoring System and Its Correlation with Urticaria Control Test and Dermatology Life Quality Index. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(1):76-82.
136. Schettini N, Corazza M, Schenetti C, Pacetti L, Borghi A. Urticaria: A Narrative Overview of Differential Diagnosis. *Biomedicines*. 2023;11(4).
137. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;73(1):251-5.
138. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;68(9):1185-92.
139. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Weller K, Maurer M. Angioedema Activity Score (AAS): A Valid and Reliable Tool to Use in Asian Patients. *BioMed Research International*. 2019;2019.

140. Mathias SD, Tschosik EA, Zazzali JL. Adaptation and validation of the Urticaria Patient Daily Diary for adolescents. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2012;33(2):186-90.
141. Mathias SD, Dreskin SC, Kaplan A, Saini SS, Spector S, Rosn KE. Development of a daily diary for patients with chronic idiopathic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2010;105(2):142-8.
142. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: Evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010;10(4):362-9.
143. Curth HM, Dinter J, Nigemeier K, Kütting F, Hunzelmann N, Steffen HM. Effects of *Helicobacter pylori* Eradication in Chronic Spontaneous Urticaria: Results from a Retrospective Cohort Study. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2015;16(6):553-8.
144. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: A prospective trial. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;65(1):78-83.
145. Esra S, Pelin KC, Emek K. Effect of a Pseudoallergen-Free Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Pilot Study. *Asthma Allergy Immunology*. 2022;20(3):148-54.
146. Xiang Y-K, Fok JS, Podder I, Yücel MB, Özkoca D, Thomsen SF, et al. An update on the use of antihistamines in managing chronic urticaria. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2024;25(5):551-69.
147. Amin P, Levin L, Holmes SJ, Picard J, Bernstein JA. Investigation of Patient-Specific Characteristics Associated with Treatment Outcomes for Chronic Urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3(3):400-7.
148. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515-36.
149. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, et al. Symptomatic Dermographism: A Systematic Review of Treatment Options. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3141-61.
150. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101-9.
151. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-35.
152. Exposito-Serrano V, Curto-Barredo L, Aguilera Peiro P, Gómez Armayones S, Serra-Baldrich E, Spertino J, et al. Omalizumab for the treatment of chronic

inducible urticaria in 80 patients. *British Journal of Dermatology*. 2021;184(1):167-8.

153. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(2):638-49.
154. Çakmak M, Yeğit O, Öztop N. Comparison of Omalizumab Treatment Response in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria and Symptomatic Dermographism: A Single-Center Retrospective Study. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2022;184:236-42.
155. Maurer M, Schütz A, Weller K, Schoepke N, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism—results of a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(3):870-3.e5.
156. Bumbacea RS, Deaconu CG, Berghea EC. Management problems in severe chronic inducible urticaria: Two case reports. *Exp Ther Med*. 2019;18(2):960-3.
157. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part i. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(6):925-46.
158. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(4):705-9.
159. Toda S, Takahagi S, Mihara S, Hide M. Six Cases of Antihistamine-Resistant Dermographic Urticaria Treated with Oral Cyclosporin. *Allergology International*. 2011;60(4):547-50.
160. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: Current and future therapeutic options. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2013;14(6):481-8.
161. Godse KV. Chronic urticaria and treatment options. *Indian Journal of Dermatology*. 2009;54(4):310-2.
162. Kumar R, Verma KK, Pasricha JS. Efficacy of H₁ antihistamine, corticosteroids and cyclophosphamide in the treatment of chronic dermographic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2002;68(2):88-91.
163. Gimenez-Arnau AM, Salman A. Urticaria Beyond Omalizumab: What is Next? Current Treatment Options in Allergy. 2024;11(3):159-66.
164. Asero R, Calzari P, Vaienti S, Cugno M. Therapies for Chronic Spontaneous Urticaria: Present and Future Developments. *Pharmaceuticals*. 2024;17(11).
165. Terhorst-Molawi D, Hawro T, Grekowitz E, Kiefer L, Merchant K, Alvarado D, et al. Anti-KIT antibody, barzolvolimab, reduces skin mast cells and disease activity in chronic inducible urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;78(5):1269-79.
166. Logan RA, O'Brien TJ, Greaves MW. The effect of psoralen photochemotherapy (PUVA) on symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol*. 1989;14(1):25-8.

167. Kumar R, Verma K, Pasricha J. Efficacy of H₁ antihistamine, corticosteroids and cyclophosphamide in the treatment of chronic dermographic urticaria. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2002;68(2):88-91.
168. Bergmann KC, Altrichter S, Maurer M. Benefit of benralizumab treatment in a patient with chronic symptomatic dermographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(11):e413-e5.
169. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):2-12.
170. Kim HA, Hyun MC, Choi BS. Natural History and Influencing Factors of Chronic Urticaria in Children. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2022;14(1):73-84.
171. Curto-Barredo L, Riba Archilla L, Roura Vives G, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018;98(7):641-7.
172. Karaman S, Turedi B. Neutrophil-lymphocyte ratio: a possible marker of remission in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020;48(3):290-4.
173. Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Evaluation of a Guidelines-Based Approach to the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018;6(1):177-82.e1.
174. Kolkhir P, Maurer M. Chronic Spontaneous Urticaria and Comorbidities. *Urticaria and Angioedema: Second Edition* 2021. p. 77-107.
175. Kolkhir P, Bonnekoh H, Metz M, Maurer M. Chronic Spontaneous Urticaria: A Review. *JAMA*. 2024;332(17):1464-77.
176. Wagner N, Staubach P. Comorbidity in chronic spontaneous urticaria. *Allergologie*. 2021;44(1):41-5.
177. Golušin Z, Maletin N, Denda N, Nišavić M, Radovanović B, Nikolić O. Autoimmune Thyroid Diseases in Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Hormones, Anti-Thyroid Antibodies, and Ultrasound. *Diagnostics*. 2025;15(5).
178. Chanprapaph K, Iamsumang W, Wattanakrai P, Vachiramon V. Thyroid autoimmunity and autoimmunity in chronic spontaneous urticaria linked to disease severity, therapeutic response, and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *BioMed Research International*. 2018;2018.
179. Chen Q, Wang W, Yang X, Li S, Deng S, Wang H, et al. Characteristics and Clinical Significance of Atopy in Chronic Spontaneous Urticaria: A Cross-Sectional Observational Study. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2024;185(12):1248-53.
180. Khaliliya R, Confino-Cohen R, Lachover-Roth I, Meir-Shafir K, Cohen-Engler A, Rosman Y. Chronic Urticaria in Elderly—New Insights. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023;11(4):1290-4.
181. Zhang DG, Zahid JA, Ali Z, Thomsen SF. Risk of Atopic Disorders in Patients with Chronic Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2023;239(1):32-44.

182. Kaşıkçı EE, Özişik M, Değirmenci PB. Evaluation of antihistamine-refractory chronic urticaria patients who used biological agent treatment in terms of cardiovascular risk. *Postepy Dermatologii i Alergologii*. 2024;41(6):610-6.
183. Shalom G, Magen E, Babaev M, Tiosano S, Vardy DA, Linder D, et al. Chronic urticaria and the metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study of 11 261 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(2):276-81.
184. Vena GA, Cassano N. The link between chronic spontaneous urticaria and metabolic syndrome. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;49(5):208-12.
185. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(1):152-6.
186. Gutiérrez-Brito JA, Lomelí-Nieto JÁ, Muñoz-Valle JF, Oregon-Romero E, Corona-Angeles JA, Hernández-Bello J. Sex hormones and allergies: exploring the gender differences in immune responses. *Frontiers in Allergy*. 2024;5.
187. Bernstein JA, Bouillet L, Caballero T, Staevska M. Hormonal Effects on Urticaria and Angioedema Conditions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(6):2209-19.
188. Özceker D, Can PK, Terzi O, Ornek SA, Degirmençtepe EN, Kiziltac K, et al. Differences between adult and pediatric chronic spontaneous urticaria from a cohort of 751 patients: Clinical features, associated conditions and indicators of treatment response. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(2):e13925.
189. Rujitharanawong C, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Nanchaipruek Y, Jantanapornchai N, Thamlikitkul V, et al. Natural history and clinical course of patients with dermographism in a tropical country: a questionnaire-based survey. *Asia Pac Allergy*. 2022;12(4):e39.
190. He X, Wen X, He PM, Liang D, Yang L, Ran Y, et al. Diminished Diversities and Clonally Expanded Sequences of T-Cell Receptors in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *ImmunoTargets and Therapy*. 2024;13:661-71.
191. Stepianiuk P, Kan M, Kanani A. Natural history, prognostic factors and patient perceived response to treatment in chronic spontaneous urticaria. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2020;16(1).
192. Farres MN, Mahmoud MM, Eissa NM, Elkady HM. Assessment of Serum Leptin in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2022;89(1):6006-10.
193. Zbiciak-Nylec M, Wcisło-Dziadecka D, Kasprzyk M, Kulig A, Laszczak J, Noworyta M, et al. Overweight and obesity may play a role in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2018;43(5):525-8.
194. Thomsen SF, Pritzler EC, Anderson CD, Vaugelade-Baust N, Dodge R, Dahlborn AK, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional

- multicentre AWARE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(6):1048-55.
195. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Ruëff F, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought – first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017;47(5):684-92.
 196. Savic S, Leeman L, El-Shanawany T, Ellis R, Gach JE, Marinho S, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in the UK: results from the noninterventional multicentre AWARE study. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020;45(8):1003-10.
 197. Rosman Y, Hershko AY, Meir-Shafir K, Kedem R, Lachover-Roth I, Mekori YA, et al. Characterization of chronic urticaria and associated conditions in a large population of adolescents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(1):129-35.
 198. Xu SY, Lv HQ, Zeng CL, Peng YJ. Prevalence and bidirectional association between rhinitis and urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2023;44(6):402-12.
 199. Mao S, Jiang L, Fu C, Lei L, Chen J, Zeng Q. The causal effects between autoimmune thyroid disease and urticaria: evidence from a Mendelian randomization study. *Archives of Dermatological Research*. 2025;317(1).
 200. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(6):1819-31.
 201. O'Farrill-Romanillos PM, Álvarez-Chávez FE, Xochihua-García JJ. Thyroid disorders in spontaneous chronic urticaria. *Revista Alergia Mexico*. 2019;67(4):403-8.
 202. De P, Abbasi R, Senadhira T, Orr P, Ullah A. Urticaria and large cell undifferentiated carcinoma of lung. *Dermatology Online Journal*. 2005;11(3).
 203. O'Donnell E, Havyer R. Breast malignancy masquerading under the cloak of acute urticaria. *BMJ Case Reports*. 2014.
 204. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O, Maurer M. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus--a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(2):275-87.
 205. Perez Bustamante MS, Barbarroja Escudero J, Antolin-Amerigo D, Sanchez-Gonzalez MJ, Rodriguez-Rodriguez M, Alvarez-Mon M. Chronic urticaria as the first sign of sarcoidosis. *Can Fam Physician*. 2014;60(6):546-7, e308-9.
 206. Hills EA. Adenocarcinoma of the bronchus with Cushing's syndrome, carcinoid syndrome, neuromyopathy and urticaria. *Br J Dis Chest*. 1968;62(2):88-92.
 207. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(6):982-6.
 208. Ahmad U, Waseem T, Logee K. Atypical Presentation of Sjogren's Syndrome With Chronic Urticaria: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023;15(3):e35809.

209. Gupta MA. Stress and urticaria. *Neuroimmunology of the Skin: Basic Science to Clinical Practice* 2009. p. 209-17.
210. Kim HS, Noh G. Effects of the immunoglobulin/histamine complex on panic disorder concurrent with chronic spontaneous urticaria: a case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):341.
211. Jankowska-Konsur A, Reich A, Szepietowski J. Clinical characteristics and epidemiology of chronic urticaria: A nationwide, multicentre study on 1091 patients. *Postepy Dermatologii i Alergologii.* 2019;36(2):184-91.
212. Janssens AS, Heide R, Den Hollander JC, Mulder PGM, Tank B, Oranje AP. Mast cell distribution in normal adult skin. *Journal of Clinical Pathology.* 2005;58(3):285-9.
213. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2018;6(4):1097-106.
214. Coronado B, Ochoa-García IV, Torres-Lozano C, Quintero-Ramos A, Ortega-Cisneros M. Frequency and clinical characterization of chronic urticaria in a tertiary care hospital. *Revista Alergia Mexico.* 2021;68(2):94-100.
215. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Prevalence of drugs as triggers of exacerbations in chronic urticaria. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology.* 2019;29(2):112-7.
216. Mastalerz L, Setkowicz M, Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(4):277-83.
217. Patruno C, Nino M, La Bella S, Panariello L, Balato N. Dermographic urticaria from amoxicillin. *Annali Italiani di Dermatologia Allergologica Clinica e Sperimentale.* 2008;62(3):106-7.
218. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in child: A review based on one clinical case. *Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* 2004;44(6):523-6.
219. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: A study of 25 cases. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2005;60(9):1174-7.
220. Gümüşburun R, Görgülü B, Açıkgöz SA, Aydın O, Çelik GE, Bavbek S. Successful rapid drug desensitization to ferric carboxymaltose in four patients. *Asthma Allergy Immunology.* 2020;18(1):47-50.
221. Helms DJ, Mosure DJ, Secor WE, Workowski KA. Management of *Trichomonas vaginalis* in women with suspected metronidazole hypersensitivity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2008;198(4):370.e1-.e7.
222. Kocatürk E, Salameh P, Sarac E, Vera Ayala CE, Thomsen SF, Zuberbier T, et al. Urticaria exacerbations and adverse reactions in patients with chronic urticaria receiving COVID-19 vaccination: Results of the UCARE COVAC-CU study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2023;152(5):1095-106.
223. Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Pongkittilar B, Pochanapan O, Rujitharanawong C. Disease activity of patients with chronic

- urticaria receiving COVID-19 vaccines. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2024;42(2):123-31.
224. Lee JH, Shin E, Kim HK, Song WJ, Kwon HS, Kim TB, et al. Exacerbation of Chronic Spontaneous Urticaria Following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination in Omalizumab-Treated Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023;11(8):2403-10.
225. Beyaz S, Serbetci N, Fendoglu ZT, Bulbul EN, Hancioglu Z, Cimsir DO, et al. The Impact of Vaccination with SARS-CoV-2 Vaccines on the Course of Chronic Spontaneous Urticaria. *Asthma Allergy Immunology*. 2023;21(1):11-7.
226. Hatami P, Aryanian Z, Asl HN, Goodarzi A. Mucocutaneous adverse effects following COVID-19 vaccination: a case series with a comprehensive review of the literature. *Iranian Journal of Dermatology*. 2021;24(4):331-8.
227. Leal C, Lordello Fraife AL, Santiago M. Hypersensitivity reaction after cyclophosphamide infusion. *Revista Brasileira de Medicina*. 2005;62(5):194-6.
228. Krutchik AN, Buzdar AU, Tashima CK. Cyclophosphamide-induced urticaria. Occurrence in a patient with no cross-sensitivity to chlorambucil. *Arch Intern Med*. 1978;138(11):1725-6.
229. Visitsunthorn N, Utsawapreechawong W, Pacharn P, Jirapongsananuruk O, Vichyanond P. Immediate type hypersensitivity to chemotherapeutic agents in pediatric patients. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2009;27(4):191-7.
230. Butler AM, Durkin MJ, Keller MR, Ma Y, Powderly WG, Olsen MA. Association of Adverse Events With Antibiotic Treatment for Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis*. 2022;74(8):1408-18.
231. Lee AG, Anderson R, Kardon RH, Wall M. Presumed "sulfa allergy" in patients with intracranial hypertension treated with acetazolamide or furosemide: Cross-reactivity, myth or reality? *American Journal of Ophthalmology*. 2004;138(1):114-8.
232. Bumbăcea RS, Udrea MR, Ali S, Bojincă VC. Balancing Benefits and Risks: A Literature Review on Hypersensitivity Reactions to Human G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor). *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(9).
233. Milionis HJ, Skopelitou A, Elisaf MS. Hypersensitivity syndrome caused by amitriptyline administration. *Postgrad Med J*. 2000;76(896):361-3.
234. Lameiras C, Corte-Real A, Orfao A, Lopes MM, Doria MDC. Metamizole-Induced Type I Kounis Syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;8(3):002249.
235. Bansal RA, Bansal AS. Exacerbating Factors in Chronic Spontaneous Urticaria. *Current Treatment Options in Allergy*. 2020;7(2):142-54.
236. Williams PV. Pharmacologic Management of Chronic Urticaria in Pediatric Patients: The Gap Between Guidelines and Practice. *Pediatric Drugs*. 2020;22(1):21-8.
237. da Costa Farinha IF, Pereira HSPA, de Lemos SCG, de Faria EMAG, Rodrigues FMP. Hospital admissions for urticaria in a pediatric emergency department of a tertiary care hospital. *Allergologia et Immunopathologia*. 2023;51(3):117-23.

238. Pliego Reyes CL, Jiménez Saab N, Gómez Vera J, López Tiro JJ, Cruz Parada M, Ahumada Trujillo J, et al. Association between chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Revista alergía Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*. 2007;54(4):111-5.
239. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(4):650-5.
240. Ertaş R, Türk M, Yücel MB, Muñoz M, Ertaş ŞK, Atasoy M, et al. Eating Increases and Exercise Decreases Disease Activity in Patients With Symptomatic Dermographism. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023;11(3):932-40.
241. Ornek SA, Suroji Alkilinc A, Kızıltac U, Kızıltac K, Kocaturk E. Effect of Puberty, Menstruation, Pregnancy, Lactation, and Menopause on Chronic Urticaria Activity. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2023;27(5):466-71.
242. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *Journal of Dermatological Science*. 2008;52(2):79-86.
243. Xiang YK, Türk M, Ojeda IC, Elieh-Ali-Komi D, Salman A, Kocatürk E. Psychological Stress and Urticaria: Pathophysiologic and Therapeutic Updates. *Current Treatment Options in Allergy*. 2024;11(4):194-210.
244. Zhang Y, Gao Y, Gu N, Zhu H, Chen J, Hu Q, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Chinese Journal of Dermatology*. 2021;54(7):582-5.
245. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, et al. Symptomatic Dermographism: A Systematic Review of Treatment Options. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9):3141-61.
246. Salman A, Ergun T, Gimenez-Arnau AM. Real-life data on the effectiveness and safety of omalizumab in monotherapy or combined for chronic spontaneous urticaria: a retrospective cohort study. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31(2):204-9.
247. Keller L, Perera EK, Bindon B, Khatiwada A, Stitt JM, Dreskin SC. Total IgE as a biomarker of omalizumab response in chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2024;45(2):97-9.
248. Jang JH, Yang EM, Lee Y, Ye YM, Moon J, Ryu MS, et al. Increased serum free IgE levels in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU)☆. *World Allergy Organization Journal*. 2022;15(2).
249. Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panassof J, et al. Elevated serum total IgE - A potential marker for severe chronic urticaria. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2010;153(3):288-93.
250. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolchir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total ige as a marker for chronic spontaneous urticaria. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2021;13(2):206-18.

251. Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(12):715-26.
252. Kumar NN, Ahmad Dit Al Hakim S, Grygiel-Górniak B. Antinuclear Antibodies in Non-Rheumatic Diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2025;73(1).
253. Arunkajohnsak S, Jiamton S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Chanchaemsri N, et al. Do Antinuclear Antibodies Influence the Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria?: A Retrospective Cohort Study. *BioMed Research International*. 2022;2022.
254. Magen E, Waitman DA, Dickstein Y, Davidovich V, Kahan NR. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2015;36(2):138-44.
255. Calamita Z, Calamita ABP. Chronic spontaneous urticaria: Epidemiological characteristics focusing on the histocompatibility profile and presence of antibodies. *Inflammation and Allergy - Drug Targets*. 2013;12(1):8-11.
256. Deepadarshan K, Harish MR, Shashikumar BM, Hemavathy BK. Correlation between the disease severity and serum levels of c reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and ferritin in patients with chronic spontaneous urticaria: A cross-sectional study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2024;34(1):171-7.

8. EKLER

EK-1: Aydınlatılmış Onam Formları

Grup 1

Semptomatik Dermografizm hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “**Semptomatik Dermografizm ve Kronik Spontan Ürtikerli Hastalar Arasındaki Klinik ve Laboratuvar Farklılıkların Karşılaştırılması**”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Semptomatik dermografizm hastalarının klinik özelliklerini ve laboratuvar parametrelerini incelemek ve bu bulguları kronik spontan ürtiker hastaları ile karşılaştırarak, benzerlikler ve farklılıkları belirlemek ve bu karşılaştırma sonucunda elde edilen bulguları, her iki hastalığın tanı ve tedavi süreçlerine katkıda bulunacak şekilde değerlendirmektedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı’nın katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz araştırmanın sorumlusu Prof.Dr. Sibel Doğan Güanaydın, veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Veri toplama formumuz 8 bölümden oluşmakta olup muayeneniz sırasında hekiminiz tarafından doldurulacaktır Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Ayrıca muayenede Semptomatic dermografizm tanısı için Fric test alet ile provakasyon testi yapılacaktır. Bu test esnasında plastik bir kalıbın uçları, sırta veya ön kola dik bir şekilde yerleştirildikten sonra basınç uygulanacaktır ve testin değerlendirmesi 10. dakikada yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Anahita Sadidi Heris tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte.

Dr. Anahita Sadidi Heris'i 0312 305 17 04 (iş) veya 05316745253 (cep) no'lu telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

KATILIMCI			
Adı Soyadı	Adres	GSM	İmza
		05.....	

TANIK (Gerekliyse)			
Adı Soyadı	Adres	GSM	İmza
		05.....	

HEKİM			
Adı Soyadı	Adres	GSM	İmza
		05.....	

Görüşme Tarihi: .. / .. / 2025 **ve Saati** ... :

Grup 2 ve Grup 3

Semptomatik Dermografizm ve ürtiker hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “**Semptomatik Dermografizm ve Kronik Spontan Ürtikerli Hastalar Arasındaki Klinik ve Laboratuvar Farklılıkların Karşılaştırılması**”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Semptomatik dermografizm hastalarının klinik özelliklerini ve laboratuvar parametrelerini incelemek ve bu bulguları kronik spontan ürtiker hastaları ile karşılaştırarak, benzerlikler ve farklılıkları belirlemek ve bu karşılaştırma sonucunda elde edilen bulguları, her iki hastalığın tanı ve tedavi süreçlerine katkıda bulunacak şekilde değerlendirmektedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı’nın katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz araştırmanın sorumlusu Prof.Dr. Sibel Doğan Güanaydın, veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Veri toplama formumuz 8 bölümden oluşmakta olup muayeneniz sırasında hekiminiz tarafından doldurulacaktır. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için muayenede Semptomatic dermografizm tanısı için Fric test alet ile provakasyon testi yapılacaktır. Bu test esnasında plastik bir kalıbın uçları, sırtta veya ön kola dik bir şekilde yerleştirildikten sonra basınç uygulanacaktır ve testin değerlendirmesi 10. dakikada yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Anahita Sadidi Heris tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte.

Dr. Anahita Sadidi Heris’i 0312 305 17 04 (iş) veya 05316745253 (cep) no’lu telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

KATILIMCI			
Adı Soyadı	Adres	GSM	İmza
		05.	

TANIK (Gerekliyse)			
Adı Soyadı	Adres	GSM	İmza
		05.	

HEKİM			
Adı Soyadı	Adres	GSM	İmza
		05.	

Görüşme Tarihi: .. / .. / 2025 ve Saati ... :

EK-2: Veri Toplama Formları**(Grup 1 – Semptomatik Dermografizm hasta formu)****Form Numarası:****Muayene tarih:****Demografik bilgiler:**

Yaş:

Cinsiyet:

Meslek:

Boy/Kilo (BMI):

Kadın hastada menopoz durumu:

RIA kullanımı:

Eşlikci/ Komorbidite ile ilgili bilgiler:

- Angiödem: Yok Var

- Atopi: Yok Varsa:

Atopik dermatit	
Allerjik rinit	
Allerjik konjunktivit	
Allerjik astm	
Birinci derece akrabada atopi öyküsü	

- Hipertansiyon

- Kardiovasküler hastalığı:

- Malignite:

- Diğer:

Tetikleyici faktörler:**-Fiziksel: Yok Varsa belirtin:**

Kaşıma, ovalama, çizme:

Sıkı/dar giysiler:

Saç taraması:

Epilasyon, tıraş:

Banyo ve yıkanma:

Maske teması:

-Sıcaklık değişikliği: Yok**Varsa belirtin:**

Soğuk hava:

Sıcak hava:

Soğuk ve sıcak hava:

İlaç:

Amoksisilin		Atorvastatin	
Sefalosporin		Progestron (pamuk yağı)	
Famotidin		Simetidin	
Minosiklin		Ocrelizumab	
Difensipron		Covid 19 aşısı	

Başka ilaç veya aşı varsa belirtin:

-Enfeksiyon: Var Yok

ÜSYE: Dental enfeksiyon:

Skabiyez:

H. pylori:

Başka enfeksiyon kaynağı varsa belirtin:

- Yemek sonrası: Var Yok**- Mens: Var Yok**

- Stress: Var Yok

Klinik bulgular:

-ilk semptomun ortaya çıktığı yaş:

-Hastalık süresi (ay):

-Semptomların dağılım bölgeleri:

Yüz ☐ Skalp ☐ Kol ☐ Bacak ☐ Gövde ☐

-Semptomların süresi:(Dakika):

- Ailede benzer öykü:

Laboratuvar bulgular:

- Yüksek total igE
- Düşük total igE
- Eozinopeni
- Bazopeni
- Lenfopeni
- ANA +
- Yüksek CRP
- Yüksek ESR
- Yüksek TSH
- Düşük TSH
- Anti TPO IgG
- C3
- C4

Tanısal testler:

Provakasyon testi:

Ürtiker	Kaşıntı

Treşold:

FricTest®	Ürtiker	Kaşıntı
Pin 1		
Pin 2		
Pin 3		
Pin 4		

(TFS=Total fric skoru):

1(Hafif dermografizm) ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 (Şiddetli dermografizm) ☐

(Grup 2 – Semptomatik Dermografizm + Kronik Spontan Ürtiker hasta formu)**Form Numarası:****Muayene tarih:****Demografik bilgiler:**

Yaş:

Cinsiyet:

Meslek:

Boy/Kilo (BMI):

Kadın hastada menopoz durumu: RİA kullanımı:

Eşlikci/ Komorbidite ile ilgili bilgiler:

- Angiödem: Yok Var

- Atopi : Yok Varsa:

Atopik dermatit	
Allerjik rinit	
Allerjik konjunktivit	
Allerjik astm	
Birinci derece akrabada atopi öyküsü	

- Hipertansiyon

- Kardiovasküler hastalığı:

- Malignite:

- Diğer:

Tetikleyici faktörler:**-Fiziksel: Yok Varsa belirtin:**

Kaşıma, ovalama, çizme:

Sıkı/dar giysiler:

Saç taraması:

Epilasyon, tıraş:

Banyo ve yıkanma:

Maske teması:

-Sıcaklık değişikliği: Yok Varsa belirtin:

Soğuk hava: Sıcak hava:

Soğuk ve sıcak hava:

İlaç:

Amoksisilin		Atorvastatin	
Sefalosporin		Progestron (pamuk yağı)	
Famotidin		Simetidin	
Minosiklin		Ocrelizumab	
Difensipron		Covid 19 aşısı	

Başka ilaç veya aşı varsa belirtin:

-Enfeksiyon: Var Yok

ÜSYE: Dental enfeksiyon:

Skabiyez:

H.Pylori:

Başka enfeksiyon kaynağı varsa belirtin:

- Yemek sonrası: Var Yok**- Mens: Var Yok****- Stress: Var Yok**

- Arı sokması : Var Yok

Klinik bulgular:

- Dermografizmin ortaya çıktığı yaş :
- Dermografizmin süresi (ay) :
- Dermografizmin dağılım bölgeleri:
Yüz ☐ Skalp ☐ Kol ☐ Bacak ☐ Gövde ☐
- Ailede semptomatik dermografizmin öyküsü:
- Kronik spontan ürtiker'in ortaya çıktığı yaş :
- Kronik spontan ürtiker'in süresi (ay) :
- Ürtikerin dağılım bölgeleri:
Yüz ☐ Skalp ☐ Kol ☐ Bacak ☐ Gövde ☐
- Ailede kronik ürtiker öyküsü:

Ürtiker Aktivite Skorlaması (UAS):

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0		
1		
2		
3		

Laboratuvar bulgular:

- Yüksek total IgE
- Düşük total IgE
- Eozinopeni
- Bazopeni
- Lenfopeni
- ANA +
- Yüksek CRP
- Yüksek ESR
- Yüksek TSH
- Düşük TSH
- Anti TPO IgG
- C3
- C4

(Grup 3 – Kronik Spontan Ürtiker hasta formu)**Form Numarası:****Muayene tarih:****Demografik bilgiler:**

Yaş:

Cinsiyet:

Meslek:

Boy/Kilo (BMI):

Kadın hastada menopoz durumu: RİA kullanımı:

Eşlikci/ Komorbidite ile ilgili bilgiler:

- Angiödem: Yok Var

- Atopi : Yok Varsa:

Atopik dermatit	
Allerjik rinit	
Allerjik konjunktivit	
Allerjik astm	
Birinci derece akrabada atopi oykusu	

- Hipertansiyon

- Kardiovasküler hastalığı:

- Malignite:

- Diğer:

Tetikleyici faktörler:**-Fiziksel: Yok Varsa belirtin:**

Kaşıma, ovalama, çizme:

Sıkı/dar giysiler:

Saç taraması:

Epilasyon, tıraş:

Banyo ve yıkanma:

Maske teması:

-Sıcaklık değişikliği: Yok Varsa belirtin:

Soğuk hava:

Sıcak hava:

Soğuk ve sıcak hava:

İlaç:

Amoksisilin		Atorvastatin	
Sefalosporin		Progestron (pamuk yağı)	
Famotidin		Simetidin	
Minosiklin		Ocrelizumab	
Difensipron		Covid 19 aşısı	

Başka ilaç veya aşı varsa belirtin:

-Enfeksiyon: Var Yok

ÜSYE: Dental enfeksiyon:

Skabiye:

H.Pylori:

Başka enfeksiyon kaynağı varsa belirtin:

- Yemek sonrası: Var Yok**- Mens: Var Yok****- Stress: Var Yok**

- Arı sokması : Var Yok

Klinik bulgular:

- Kronik spontan ürtiker'in ortaya çıktığı yaş :

- Kronik spontan ürtiker'in süresi (ay) :

- Ürtikerin dağılım bölgeleri:

Yüz ☐ Skalp ☐ Kol ☐ Bacak ☐ Gövde ☐

- Ailede kronik ürtiker öyküsü :

Ürtiker Aktivite Skorlaması (UAS)

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0		
1		
2		
3		

Laboratuvar bulgular:

- Yüksek total IgE
- Düşük total IgE
- Eozinopeni
- Bazopeni
- Lenfopeni
- ANA +
- Yüksek CRP
- Yüksek ESR
- Yüksek TSH
- Düşük TSH
- Anti TPO IgG
- C3
- C4

EK-3: Araştırmada Kullanılan Biyokimyasal Parametrelerin Referans Değerleri.

Biyokimyasal Parametreler (Birim)	Referans Aralığı
Total IgE (UI/mL)	1,31 -165
Eozinofil ($\times 10^3/\text{mL}$)	0.05 -0.5
Bazofil($\times 10^3/\text{mL}$)	0.01 -0.07
Lenfosit($\times 10^3/\text{mL}$)	1.2 -3.3
CRP (mg/L)	<5
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	0- 25
TSH (mIU/L)	0,38 - 5,33
ANA	Negatif
Anti-TPO Ab (IU/mL)	0 - 9
C3 (g/L)	0.9 -1.8
C4 (g/L)	0.1- 0.4

EK-4: Etik Kurul Onayı

Tarih: 04/11/2024 13:43
 Sayı: E-16969557-050 04-
 00003845165
 00003845165



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
 SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
22.10.2024	2024/18	2024/18-42
Araştırma Numarası : SBA 24/1064		Değerlendirme Tarihi : 22.10.2024

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Anahita SADİDİ HERİS'in uzmanlık tezi olan, SBA 24/1064 kayıt numaralı "*Semptomatik Dermografizm ve Kronik Spontan Ürtikerli Hastalar Arasındaki Klinik ve Laboratuvar Farklılıkların Karşılaştırılması*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, retrospektif ve prospektif aşamaları olduğu görülmüştür. Çalışmanın retrospektif alt iş paketinde 01 Ekim 2022-01 Ekim 2024 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının incelenmesi ve prospektif alt iş paketi dahil projenin yürütülmesi 23 Ekim 2024 – 23 Nisan 2025 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. İpek
GÜRBÜZ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Doç. Dr. İbrahim Halil
ÖNCEL
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Hayriye
HIZARCIOĞLU
GÜLŞEN
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Burcu ERSÖZ
ALAN
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Melike
Hacer ÖZKAN
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Güneş
GÜNER
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Ekim
GÜMELER
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Beren
KARAOSMANOĞLU
Kurul Üyesi