



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA
OSTEOPONTİN, IL-17, IL-31 SEVİYELERİNİN OMALİZUMAB
TEDAVİSİ SONRASINDAKİ DEĞİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Alper Kara

İSTANBUL/ 2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKERLİ HASTALARDA
OSTEOPONTİN, IL-17, IL-31 SEVİYELERİNİN OMALİZUMAB
TEDAVİSİ SONRASINDAKİ DEĞİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Alper Kara

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İlteriş Oğuz Topal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince gelişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her konuda desteğini gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. İlteriş Oğuz Topal'a teşekkür ve saygılarımı sunarım

Asistanlığım sürecinde bilgi ve deneyimleriyle eğitimime destek veren Doç. Dr. Ezgi Aktaş, Dr. Ralfi Singer, Dr. Ayşe Seza Kunter ve tüm eski kıdemlilerime

Huzurlu bir çalışma ortamının sağlanmasında katkısı olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan doktor arkadaşlarıma

Kliniğimizin tüm hemşire, sekreter, personellerine ve

Her konuda beni sorgusuz destekleyip, maddi manevi arkamda olduğunu hissetiren aileme

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım

Dr. Alper Kara

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ÜRTİKER	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.3.1. İlaçlar:.....	3
2.1.3.2. Enfeksiyonlar:	3
2.1.3.3. Gıda ve gıda katkı maddeleri:	4
2.1.3.4. Otoimmunité ve kronik enflamasyonla seyreden hastalıklar:	5
2.1.3.5. Malignite:	5
2.1.3.6. Diğerleri:	5
2.1.4. Sınıflama	5
2.1.4.1. Akut ürtiker:	6
2.1.4.2. Kronik ürtiker:.....	6
Kronik spontan ürtiker:	6
Kronik indüklenabilir ürtiker:	6
Semptomatik dermografizm:.....	7
Geç basınç ürtikeri:	7
Titreşim anjiyoödem:	7
Soğuk ürtikeri:.....	7
Sıcak ürtiker:	8
Solar ürtiker:.....	8
Kolinergic ürtiker:.....	8
Akuajenik ürtiker:	9
2.1.5 PATOGENEZ	9
2.1.5.1. Ürtiker oluşumunda yer alan hücreler, mediyatörler ve mekanizmalar:	9

Mast hücreleri:	9
Bazofiller:.....	10
Histamin:	11
Otoimmünite:	12
T Lenfosit alt grupları:	13
Kompleman:	14
2.1.6. TANI	15
2.1.7. AYIRICI TANI	16
2.1.8. TEDAVİ.....	18
2.1.8.1. Antihistaminikler:.....	18
2.1.8.2. Omalizumab:	19
2.1.8.3. Siklosporin:	21
2.1.8.4. Diğer tedaviler:.....	21
2.2. Sitokinler	22
2.2.1. Osteopontin	22
2.2.2. IL-17.....	23
2.2.3. IL-31.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Araştırmanın Tipi	26
3.2 Hastalar ve Verilerin Toplanması	26
3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	27
3.2.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	27
3.3. Ölçekler	28
3.3.1. Ürtiker Aktivite Skoru (UAS).....	28
3.3.2 Ürtiker Kontrol Testi.....	28
3.3.3 Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2Ol)	29
3.4. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKLAR	67
EKLER.....	78

KISALTMALAR

AÜ: *Akut Ürtiker*

Anti-TG: *Tiroglobulin Antikoru*

Anti-TPO: *Tiroid peroksidaz antikor*

BAT: *Bazofil Aktivasyon Testi*

CRP: *C reaktif protein*

FcεRI: *Yüksek Afiniteli IgE Reseptörü*

H.pylori: *Helicobacter pylori*

Ig: *İmmunglobulin*

IL: *İnterlökin*

KÜ: *Kronik Ürtiker*

KSÜ: *Kronik Spontan Ürtiker*

KİU: *Kronik İndüklenebilir Ürtiker*

KÜYKA: *Kronik Ürtiker Yaşam Kalite Anketi*

MPV: *Ortalama Trombosit Hacmi*

NSAİİ: *Non-steroid antiinflamatuvar ilaç*

OPN: *Osteopontin*

OST: *Otolog Serum Testi*

Th1: *T helper 1 Lenfosit*

Th2: *T helper 2 Lenfosit*

Th17: *T helper 17 Lenfosit*

TNF-α: *Tümör NekrozFaktör alfa*

UAS7: *Ürtiker Aktivite Skoru*

UCT: *Ürtiker Kontrol Testi*

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Tip1 ve Tip IIb otoimmünite	13
Tablo 2.2.Ürtiker Ayırıcı Tanısı.....	16
Tablo 2.3. Omalizumab etki mekanizması (74–76).....	19
Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi	30
Tablo 4.2. Hasta gruba ait tanımlayıcı özellikler	31
Tablo 4.3. Grupların başlangıç laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmesi	33
Tablo 4.4. Grupların başlangıç laboratuvar parametrelerinin sınıflamaları açısından değerlendirilmesi	34
Tablo 4.5. Grupların 3. ay laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmesi ...	36
Tablo 4.6. Grupların 3. ay laboratuvar parametrelerinin sınıflamaları açısından değerlendirilmesi	37
Tablo 4.7. Hasta grubunda başlangıca göre 3.ay değişimlerinin değerlendirilmesi ..	38
Tablo 4.8. Hasta grubunda başlangıca göre 3.ay skor değişimlerinin değerlendirilmesi	39
Tablo 4.9. Hasta grubunda başlangıca göre 3.ay sitokin değişimlerinin değerlendirilmesi	40
Tablo 4.10. Grupların başlangıç sitokin düzeyleri açısından değerlendirilmesi	42
Tablo 4.11. Grupların 3. ay sitokin düzeyleri açısından değerlendirilmesi	43
Tablo 4.12. OST sonucuna göre başlangıç skorlarının değerlendirilmesi	43
Tablo 4.13. Başlangıç UAS7, UCT ve KÜYKA skorları ile hastalık süresi, laboratuvar parametreleri ve sitokinlerin korelasyonu.....	44
Tablo 4.14. Başlangıç Osteopontin, IL-17 ve IL-31 korelasyonu	45
Tablo 4.15. 3. ay osteopontin, IL-17 ve IL-31 korelasyonu	46
Tablo 4.16. Başlangıç UAS7 düzeyine ilişkin değerlendirmeler	46
Tablo 4.17. Başlangıç UAS7 düzeyine ilişkin değerlendirmeler	48
Tablo 4.18. Tedavi yanıtları	49
Tablo 4.19. UAS7 tedavi yanıtına göre başlangıca göre 3.ay sitokin düzeylerinde görülen düşüşün değerlendirilmesi	49
Tablo 4.20. UCT tedavi yanıtına göre başlangıca göre 3.ay sitokin düzeylerinde görülen düşüşün değerlendirilmesi	49

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Tedavi öncesi ve sonrası UAS7, UCT, KÜYKA skorlarının değişimi	40
Şekil 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası OPN düzeyinin değişimi.....	41
Şekil 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası IL-17 düzeyinin değişimi	42
Şekil 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası IL-31 düzeyinin değişimi	42



ÖZET

Amaç: Kronik spontan ürtiker (KSÜ) etyolojisinde ilaçlar, infeksiyonlar, gıdalar, sistemik hastalıklar, otoimmünite vb. rol oynamakla birlikte vakaların birçoğunda net olarak neden ortaya konulamamaktadır. Tedavide kılavuzlarca yüksek doz antihistaminik kullanımına rağmen yeterli yanıt alınamayan olgularda immünglobulin E'nin yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) bağlanarak etki gösteren humanize monoklonal bir antikor olan omalizumab kullanımı önerilmektedir. Omalizumab tedavisiyle hastalık üzerinde başarılı kontrol sağlanırken hastalığı hangi mekanizmalarla iyileştirdiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda omalizumab tedavisi başlanan KSÜ hastalarının serumlarında osteopontin, IL-17, IL-31 düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmak, omalizumabın KSÜ'deki immünolojik etkilerini daha iyi anlamak, hastalığın patogenezinin daha fazla ışık tutmak ve omalizumaba terapötik yanıtı gösteren potansiyel biyobelirteçleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2021- Temmuz 2022 tarihleri arasında Prof.Dr.Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri, rutin tetkikleri yapılmış omalizumab tedavisi başlanan 28 KSÜ hastası ve 23 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Başlangıç ve 12 hafta omalizumab tedavisi sonrası osteopontin, IL-17, IL-31'in serum düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını belirleyebilmek için UAS7, ÜKT ve KÜYKA ölçekleri kullanıldı.

Bulgular: KSÜ hasta grubunda kontrol grubuna göre osteopontin, IL-17, IL-31 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükseklik saptandı ($p>0.05$). Tedavi öncesi UAS7'ye göre şiddetli olan grupta orta şiddetli gruba göre osteopontin, IL-17, IL-31 düzeyleri anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). KSÜ hastalarında 12 haftalık omalizumab tedavisi sonrası osteopontin, IL-17, IL-31 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Başlıca T lenfositleri olmak üzere mast hücreleri ve diğeri immun sistem hücreleri tarafından eksprese edilen osteopontin, IL-17, IL-31'in ürtiker hastalarında yüksek saptanması hastalığın sadece deriye sınırlı olmayıp sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Omalizumab tedavisiyle bu parametrelerdeki düşme omalizumabın ürtiker hastalarında mast hücre degranülasyonunu engellemesinin yanında antiinflamatuvar bir etkiyle iyileştirici gücünün olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Spontan rtiker, osteopontin, IL-17, IL-31, omalizumab



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE CHANGE OF OSTEOPONTIN, IL-17,IL-31 LEVELS AFTER OMALIZUMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

Aim: In the etiology of chronic spontaneous urticaria (CSU), drugs, infections, foods, systemic diseases, autoimmunity, etc. Although it plays a role, in most of the cases, the cause cannot be clearly revealed. The use of omalizumab, a humanized monoclonal antibody that acts by binding to the high-affinity IgE receptor (FcεRI) of immunoglobulin E, is recommended in cases where there is no adequate response despite the use of high-dose antihistamines in the treatment according to the guidelines. While successful control of the disease is achieved with omalizumab treatment, the mechanisms by which it cures the disease have not been fully elucidated. In our study, our aim was to compared the pre- and post-treatment levels of osteopontin, IL-17, IL-31 levels in the serum of CSU patients who were started on omalizumab treatment with the healthy control group and better understand the immunological effects of omalizumab in CSU, to shed more light on the pathogenesis of the disease, and to identify potential biomarkers indicative of the therapeutic response to omalizumab.

Material and Methods: Between July 2021 and July 2022, 28 CSU patients over the age of 18 who applied to the Prof.Dr.Cemil Taşcıoğlu City Hospital Dermatology outpatient clinic, routine examinations were made, and omalizumab treatment was started, and 23 healthy volunteers were included. Serum levels of osteopontin, IL-17, IL-31 were compared with the healthy control group after initial and 12 weeks of omalizumab treatment. UAS7, UCT, and CU-Q2oL scales were used to determine disease severity and treatment response.

Result: A statistically insignificant increase in osteopontin, IL-17, IL-31 levels was found in the CSU patient group compared to the control group ($p>0.05$). Before the treatment, osteopontin, IL-17, IL-31 levels were found to be significantly higher in the severe group according to UAS7 compared to the moderately severe

group ($p<0.05$). After 12 weeks of omalizumab treatment in CSU patients, a statistically significant decrease was found in osteopontin, IL-17, and IL-31 levels ($p<0.05$).

Conclusion: High levels of osteopontin, IL-17, IL-31, which are mainly expressed by T lymphocytes, mast cells and other immune system cells, suggest that the disease is not limited to the skin, but is a systemic inflammatory disease. The decrease in these parameters with omalizumab treatment shows that omalizumab prevents mast cell degranulation in urticaria patients, as well as has curative power with an anti-inflammatory effect.

Key Words: chronic spontaneous urticaria, osteopontin, IL-17, IL-31, omalizumab

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik spontan ürtiker (KSÜ) toplumda %1-2 oranında görülen, 6 haftadan daha uzun süre semptomların varlığıyla karakterize sistemik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır.

Klasik ürtiker lezyonları aniden kaşıntı ve yanma hissiyle ortaya çıkıp 24 saat içinde gerileyen eritemli ödemli plaklarla karakterizedir.

Etiyolojisinde enfeksiyonlar, ilaçlar, psödoallerjik reaksiyon, otoimmunité, dahili hastalıklar suçlanmakta olup ancak çoğu zaman net bir neden saptanamamaktadır.

KSÜ'ye %40-50 oranında otoimmunitenin eşlik etmesi sebebiyle etiyopatogenezdeki rolü üzerinde son yıllarda üzerinde sıkça durulan özellikle T helper (Th1/Th2/Th17) lenfositleri ve bunlardan eksprese edilen sitokinler üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Ürtikerli hastaların hem lezyonlu derisinde hemde serumlarında bazı inflamatuvar belirteçlerin yüksekliğinin saptanması ürtikerin sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğunu sadece deriye lokalize olmadığını düşündürmektedir.

Tedavisinde ikinci kuşak antihistaminik grubu ilaçların standart dozla başlanıp dört kata kadar doz arttırılması yeterli yanıt yoksa omalizumab tedavisine geçilmesi önerilmektedir.

Biz çalışmamızda KSÜ hastalarının serum osteopontin, IL-17, IL-31 değerlerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık. Omalizumab tedavisi başlanan KSÜ hastalarının tedavinin üçüncü ayında bu parametrelerde olan değişimi hastalık aktivite ve yaşam kalitesi ölçekleriyle birlikte değerlendirdik.

Amacımız KSÜ patogenezinde rol oynayabilecek immünolojik mekanizmaları tanımlamak ve bu sayede omalizumabın etki mekanizmasını daha iyi anlayıp, omalizumab tedavisine yanıt takibinde potansiyel belirteçleri incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRTİKER

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Ürtiker aniden ortaya çıkan başlangıç zamanından itibaren 24 saat içinde kendiliğinden iz bırakmadan gerileyen eritemli, ödemli ve kaşıntılı plaklar ile seyreden kronik bir cilt hastalığıdır.

Hastaların yarısına yakın bir oranında subkutan dokuda ve derin dermiste oluşan ödem nedeniyle mukozalarda şişme ile karakterize anjiyoödem eşlik edebilmektedir (1). Hastalık süresi olarak altı haftadan kısa sürerse akut ürtiker (AÜ) , altı haftadan daha uzun sürerse KÜ olarak adlandırılmaktadır (2).

Hippocrates döneminden beri bilinen bu hastalık adını ısırgan otunun deriye temas etmesiyle oluşturduğu lezyonlara benzemesi sebebiyle ısırgan otu anlamına gelen “Urtica dioica”dan almaktadır (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ürtiker her iki cinsi etkilemekte olup spesifik bir ırk ve coğrafya ayrımına rastlanılmamıştır. Populasyonun yaklaşık %15-20’sinin AÜ’yü hayatlarının bir döneminde geçirdikleri saptanmıştır (4). Hastaların %50’sinde tek başına ürtiker, %10’unda tek başına anjiyoödem, %40’ında ise ürtiker ve anjiyoödem birlikte görülmektedir (5).

KÜ prevalansı, çalışmalar arası değişkenlik göstermekle beraber %0,5 - %5 aralığında görüldüğü kabul edilmektedir ve kadınlar erkeklere göre 2 kat daha sık etkilenmektedir (6). Ancak bu durum, fiziksel ürtikerin farklı tipleri içinde değişmektedir. Örneğin; soğuk ürtikeri ve dermografizm kadınlarda daha fazla görüldüğü halde, geç basıncı ürtikerine erkeklerde daha sık rastlanılmaktadır (7).

2.1.3. Etiyoloji

Ürtikerin başarılı bir şekilde yönetimi ancak klinik belirtilerin, etiyolojinin ve tetikleyici faktörlerin doğru saptanması ile mümkündür. Tespit edilebilen etiyolojik faktörler emosyonel stres, alerjenler, katkı maddeleri ve gıdalar, enfeksiyonlar (viral, parazitik, bakteriyel, fungal), dahili hastalıklar, maligniteler ve otoimmünitedir(8-9). Bu faktörler hastalığın hem sebebi olabilmekte hem de hastalık sırasında alevlenme ve aktivasyondan sorumlu olabilmektedir. Her ne kadar tanı anında etiyolojik faktörü saptamak adına detaylı anamnez ve ileri incelemeler yapılsa da KSÜ'lü olguların yaklaşık %50'sinde etiyolojik neden bulunamamaktadır.

2.1.3.1. İlaçlar:

İlaçlara bağlı ürtiker gelişimine erişkinlerde çocuklara göre daha sık rastlanmaktadır. Daha çok AÜ'ye sebep olmakla birlikte KSÜ öyküsü olan hastalarda alevlenmelerle birlikte ataklara neden olabilmektedir.

KSÜ'de hastalığı alevlendirici olarak en sık suçlanan ilaçlar anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) inhibitörleri, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), opioidler, radyokontrast maddelerdir (9). ACE inhibitörlerinin neden olduğu anjiyoödem ve ürtiker, bradikinin ve diğer nörokininlerin birikiminden kaynaklanmakta olup tedavinin başlamasından haftalar ila yıllar sonra ortaya çıkabilir (10). Ürtiker etiyolojisinde ulaşımı kolay ve sık kullanılabilen NSAİİ grubu ağrı kesici ilaçları bulunduğu hastanın anamnezini sorgulamak önem arz etmektedir. Etiyoloji de suçlanan bu ilaçların KSÜ hastalarında kullanılması önerilmemektedir. Bu nedenle eğer bu ilaçların kullanılması gerekliyse ilgili branşlar ile görüşülüp hastanın tedavisi yeniden düzenlenmelidir.

2.1.3.2. Enfeksiyonlar:

Enfeksiyonlar pediatrik AÜ vakalarında erişkinlere göre daha sık etiyolojik nedendir. Ürtikere neden olduğu bildirilen başlıca enfeksiyöz etkenler A grubu beta hemolitik streptokok ve mikoplazma gibi bakteriyel ajanlar, rhinovirus, rota virus gibi viral enfeksiyonlar, giardiasis ve amebiasis gibi parazitik enfestasyonlar, tinea pedis, onikomikoz ve kandida gibi mantar enfeksiyonlardır (11).

KSÜ’de enfeksiyonların primer neden olmaktan çok, hastalığın seyrinde alevlendirici ve tetikleyici olarak rol aldığı düşünülmektedir(12). Helikobakter pylori’nin (H. pylori) etiyojideki yerini saptamak amacıyla büyük hasta popülasyonu ile yapılan çalışmada H. pylori enfeksiyonunun KÜ oluşumu için bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır(13). Başka bir çalışmada bakteri yoğunluğu ve gastrik enflamasyonun ürtiker şiddeti ile doğru orantılı olduğu gözlenmiş ve H.pylori eradikasyonu ile ürtikerin remisyona girdiği gözlenmiştir(14). Birçok araştırmaya konu olmasına rağmen literatürde birbirine zıt ve çelişkili sonuçların olması H.pylori’nin ürtiker etiyojindeki yerinin belirsizliğine neden olmaktadır (15).

Dental enfeksiyonlar ve diş çürüklerinin KSÜ ataklarına neden olabileceği bildirilmekle birlikte tedavileri sonrası ürtikerin remisyona girip girmediği hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (16). Enfeksiyöz odak açısından hastalar sorgulanmalı ve gerekli tetkikleri yapılmalı eğer bir bulgu saptanırsa buna yönelik tedavinin planlanmalıdır.

2.1.3.3. Gıda ve gıda katkı maddeleri:

Gıdalar daha sık AÜ’ye neden olmakla birlikte KÜ’de daha az rastlanılan bir etkidir. En çok suçlanan gıdalar soya, süt, yumurta, fındık, balık, kabuklu deniz ürünleri, fındık, mayalanmış içecekler ve mantarlardır(17). Bu gıdaların alevlenmedeki rolü, histamin içerikleri veya histamin salgılayabilme özelliklerinin olması ayrıca alkolün ve bazı baharatların vazodilatör etkileriyle açıklanabilir(18).

Besin ile ilişkili KSÜ olgularının çoğu psödoalerjik reaksiyon sonucu olduğu kabul edilmektedir. Psödoalerjik reaksiyon gıda ve katkı maddelerine karşı non immunolojik mekanizmayla allerjik reaksiyon benzeri semptomların oluşması olarak tanımlanmaktadır(19). Psödoalerjen olarak isimlendirilen maddeler; çeşitli gıdalarda (deniz ürünleri, meyve, sebze) doğal olarak bulunan aromatik bileşikler ve bazı işlenmiş gıdalardaki sentetik koruyucuları ve boyar maddeleri içeren bir gruptur (19). Psödoalerjik reaksiyonu göstermede laboratuvar ve allerjik deri testleri yardımcı olmaz. Varlığı ancak oral provakasyonla veya eliminasyon diyetiyle gösterilebilir. KSÜ hastalarının ürtiker nüksü görülmeden, psödoalerjen içeren herhangi bir gıdayı tüketebilmeleri sebebiyle etiyojideki yeri tartışmalıdır. 3 hafta

psödoallerjen gıdaları içermeyen diyet ve hastanın buna verdiği yanıtı göre tedavi planı şekillenebilir.

2.1.3.4. Otoimmunité ve kronik enflamasyonla seyreden hastalıklar:

KSÜ'lü hastalarda başta otoimmun tiroid hastalıkları olmak üzere Çölyak hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve tip 1 Diabetes Mellitus gibi otoimmün hastalıkların sıklığının artmış olduğu saptanmıştır (20). Tiroid fonksiyon testleri KSÜ hastalarında normal olsa bile, sağlıklı populasyonla karşılaştırıldığında tiroid otoantikoru (antimikrozomal ve antiperoksidaz) pozitifliği daha yüksek prevalansta bulunmuştur(1).

2.1.3.5. Malignite:

Kronik ürtiker ile malignite arasındaki ilişki net olarak saptanamamıştır. Testis, over, tiroid, lösemi, lenfoma, miyelom, mesane, kolon ve akciğer kanserinin kronik ürtiker ile beraberliği bildirilmiştir (20). Ancak kronik ürtikerde malignite riskinin artmadığını gösteren yayınlar da vardır. Maligniteyle ürtiker arasındaki ilişkiyi inceleyen 1155 ürtiker hastasının dahil edildiği çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır(21).

2.1.3.6. Diğerleri:

Ev tozu akarları, çayır polenleri, maya sporları, amalgam diş dolgusu, böcek ısırığı, ortopedik ve dental implant ve protezlerin KSÜ'yü tetiklediği ve/veya alevlendirdiği bildirilmiştir. Psikolojik stres, depresyon ve anksiyete ürtiker etiyolojisinde özellikle de akut atakların tetiklenmesinde ve alevlenmesinde rol oynayabilir (22).

2.1.4. Sınıflama

Ürtiker semptomların ne kadar süredir var olduğuna veya kendiliğinden mi yoksa belli bir uyararla mı geliştiğine göre sınıflara ayrılır. Bir kişide iki veya daha fazla farklı ürtiker alt tipi bir arada bulunabilmektedir (23,24).

2.1.4.1. Akut ürtiker:

Altı haftadan daha kısa süren, tek başına ürtiker ya da anjioödemle eşlik ettiği ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır. Oluşumundan itibaren 24 saatten daha kısa sürede solan kırmızı-pembe, sınırları belirgin, ödemli, kaşıntılı, herhangi bir iz bırakmadan iyileşen yama, papül ve plak lezyonlar şeklinde izlenir. Lezyon boyutları değişik büyüklükte ve şekilde olabilir. AÜ ataklarının çoğu 2-3 hafta içinde geriler. Şiddetli kaşıntı günlük aktiviteleri ve uykuyu bozabilir. AÜ'nün popülasyonda yaşam boyunca görülme sıklığı %15-20 arasındadır (23). AÜ'lü hastaların %10-36 kadarı kronik seyredip KSÜ'ye ilerleyebilir (25).

2.1.4.2. Kronik ürtiker:

Kronik spontan ürtiker:

KSÜ, belirli bir neden veya tetikleyici olmadanhaftada en az iki defadan fazla tekrarlayan ürtiker ataklarının altı haftadan daha uzun devam etmesi olarak tanımlanır. Kadınlar erkeklere göre 2 kat daha sık etkilenmekte ve 2-4.dekatlarda görülme sıklığı artmaktadır. KÜ'nün yaşam süresi boyunca görülme prevalansı yaklaşık %1,8 olarak saptanmıştır. Hastalık, hastaların yarısında ilk bir yılda gerileyebilirken, %10-20'sinde ise beş yıldan daha uzun bir süre devam edebilmektedir. KSÜ'ye aynı zamanda indüklenabilir ürtiker de eşlik edebilmektedir (26). Son yıllarda patogeneze yönelik yapılan araştırmalarda hastalığın “endojen” tarafına dikkat çekilerek tanım birliği oluşabilmesi için “kronik otoimmün ürtiker” veya “kronik idiyopatik ürtiker” ifadelerinden vazgeçilerek “kronik spontan ürtiker (KSÜ)” tanımı kullanılması önerilmiştir (23).

Kronik indüklenabilir ürtiker:

Lezyonların belirli bir fiziksel veya diğer uyarıcılar varlığında meydana gelmesi olarak tanımlanan ürtiker çeşididir. Etiyolojik nedenlere göre sınıflandırma yapıldığında geç basınç ürtikeri, solar ürtiker, akuajenik ürtiker, temas ürtikeri,semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, kolinerjik ürtiker, titreşim anjioödem, akuajenik ürtiker, gibi çokçeşitli alt gruplar olduğu görülür. Etkene maruz kaldıktan hemen sonra ürtiker ve kaşıntı lezyonlarının gelişmesi ve

etkenle temasın kesilmesinden sonra, en fazla iki saat içinde lezyonların kaybolması tipiktir. Geç basınç, ürtikerinde ise ürtiker lezyonları etkenle maruziyetten genellikle saatler sonra da görülebilir. Uyarılabilir ürtiker tanısının provokasyon testleriyle doğrulanması tanının doğruluğu açısından önemlidir (27).

Semptomatik dermatografizm:

Uyarılabilir ürtiker tipleri arasında en sık görülendir. Derinin bir cisimle ovalanması, çizilmesi, bastırılması sonucu dakikalar içinde lezyonların ortaya çıkması ve 15-20 dakika içinde kaybolması olarak tanımlanır. Semptomatik dermatografizm denildiği zaman ise lezyonların daha sık geceleri ortaya çıktığı, kaşıntının ön planda olduğu ve lezyonların gerileme süresinin 2 saati bulabildiği tablo anlaşılmalıdır (5,23). Provokasyon testi olarak ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi künt bir cisim ile çizilip on dakika beklendikten sonra ürtikeryal lezyon ve kaşıntı gelişimi saptanırsa test pozitif olarak değerlendirilir (23).

Geç basınç ürtikeri:

Kemer bölgesi, sütyen ve çorapların sıkıldığı bölgeler, poşet veya bir yük taşınan bölgelerde basınçla karşı karşıya kaldıktan 4-6 saat sonra; nadiren de olsa 24 saate kadar uzayabilen bir süre sonrası ürtikeryal lezyonların meydana gelmesidir. Hastalarda kaşıntıdan ziyade ağrı daha baskındır. Lezyonların remisyona girme süresi klasik ürtiker plaklarından farklı olarak 72 saate uzayabilir (4).

Titreşim anjiyoödem:

Koşma, motosiklete binme, masaj gibi vibratuar olayları takiben birkaç dakika içinde başlayan lokalize kaşıntı, ödem, eritemin eşlik ettiği nadir bir fiziksel ürtiker tipidir (28).

Soğuk ürtikeri:

Soğuk içecekler, soğuk hava, buz ile temastan sonra yeniden ısınmanın ilk anlarında ortaya çıkan ürtiker tipidir. Genç erişkinler de daha sık görülmekte ve görülme sıklığı kadın erkek eşit orandadır. Etiyolojisinde hepatit B, hepatit C, lenfoproliferatif hastalıklar, Raynaud fenomeni, kriyoglobunemi, viral hastalıklardan

özellikle infeksiyöz mononukleoz araştırılmalıdır (29). Tanısında kullanılan provakasyon testinde 0-4 derece sıcaklıkta buz torbası ön kol volar yüze 5 süreyle uygulanır; cilt normal ısısına dönerken eritem ve ödem görülmesi durumunda test pozitif kabul edilir. Eğer 5 dakikada reaksiyon görülmemişse süre 10 dakikaya uzatılmalıdır (30).

Sıcak ürtiker:

Derinin ısı ile temasından sonra görülen nadir bir ürtiker alt tipidir. Solar ve kolinerjik ürtikerden ayırt edilmelidir. Ürtikeryal döküntü yaygın ise beraberinde bulantı, karın ağrısı, halsizlik ve baş ağrısı gibi sistemik bulgular da gözlenebilir (31). Isı kaynağı veya TempTest(44° C) ön kol volar yüze 5 dakika süreyle uygulanır. On dakika sonra ürtikeryal lezyon gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.

Solar ürtiker:

Güneş veya yapay ışık maruziyet sonrası dakikalar içinde ürtikeryal lezyonların oluştuğu nadir bir tablodur. Eritropoetik porfiria, SLE gibi hastalıklarla bir arada görülebilse de genellikle idiyopatikdir. Diğer fotodermatozlar gibi daha sıklıkla kollar, bacaklar, boyun V bölgesi, göğüs tutulmaktadır. Lezyonların şiddeti ve süresi ışıkla karşılaşma süresine, ışık yoğunluğuna, coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterir. Geniş yüzey tutulumlarda senkop, bronkospazm, wheezing, anafaksi gibi sistemik semptomlar görülebilmektedir (32).

Kolinerjik ürtiker:

Otonom sinir sisteminde görevli asetil koline karşı aşırı vasküler yanıt ile karakterize bir tablodur. Egzersiz ile vücut sıcaklığında artış, terleme, stress, baharatlı yiyecek tüketimi sonrası görülen fiziksek ürtiker tipidir. Daha sık atopi yatkınlığı bulunan 23-28 yaş aralığında genç erişkinlerde görülür(33). Lezyonlar dakikalar veya birkaç saat içinde sönmeye eğilimli çok sayıda küçük 1-5mm arası büyüklükte kaşıntılı eritemli papüller olarak görülür (4).

Akuajenik ürtiker:

Herhangi bir sıcaklıktaki suya maruziyetten birkaç dakika sonratemas eden bölgede kabarık, kaşıntılı papüller gelişir. Temas devam etmezse 30-60 dakika içinde lezyonlar kendiliğinden geriler. Gözyaşı veya ter temasıyla bile ürtikeryal lezyonlar oluşabilmektedir (34).

2.1.5 PATOGENEZ

Kronik ürtikerin patogenezi merak uyandırıcı olduğu kadar kafa karıştırıcı olabilmekte ve tüm vakalar için rasyonel bir açıklama sağlayabilecek net bir patomekanizma ortaya konamamaktadır. Üzerinde son yıllarda oldukça fazla durulan konular otoimmünte, T lenfosit alt gruplarının katkısı ve hücrel defektler.

2.1.5.1. Ürtiker oluşumunda yer alan hücreler, mediyatörler ve mekanizmalar:

Mast hücreleri:

Mast hücreleri, çapı 25 mikrona kadar olan, yuvarlak veya oval şekilli tek hücreli çekirdeğe sahip, eksantrik olarak yerleşmiş ve çok sayıda sitoplazmik granül içeren yuvarlak, mononükleer hücrelerdir. Dokuda Giemsa ve toluidin mavisi ile veya antitriptaz gibi daha hassas immünohistokimyasal tekniklerle tanımlanabilirler. İçerdikleri granüllere göre 2 çeşit mast hücresi vardır. Triptaz açısından zengin mast hücreleri ağırlıklı olarak bağırsak gibi mukoza zarlarında bulunurken;KSÜ'nün patogeneziinde rol oynayan triptaz, karboksipeptidaz, kimaz içerenler derinin bağ dokusunda daha baskındır (35).

Mast hücreleri ürtikerin patogeneziinden sorumlu temel hücrelerdir. Mast hücrelerinin aktivasyonu, IgE'nin yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) bağlanması, diğer inflamatuvar hücreler ve bunlardan eksprese edilen sitokinler, virüsler, bakteriler, opiatlar, radyokontrast maddeler gibi çeşitli hücre dışı uyaranlar tarafından tetiklenebilir (36).

Aktive mast hücreleri histamin, triptaz, kimaz, karboksipeptidaz, katepsin G, trombosit aktive edici faktör, lökotrienler, prostaglandinler, sitokinler, kemokinler

dahil olmak üzere önceden oluşturulmuş ve yeni sentezlenen içerikleri salgılar, bu da vasküler geçirgenliğin artmasına, diğer inflamatuvar hücre kemotaksisine yol açarak tipik ürtiker lezyonlarının oluşmasına yol açar (37).

Mast hücreleri edinsel immun yanıt hücrelerini etkileyerek sitokinler dahil bazı proinflamatuvar moleküllerin serbest bırakarak T lenfosit farklılaşması ve otoimmun mekanizmanın işleyişinde önemli rol oynarlar (38).

KSÜ'li hastaların deri biyopsilerinde mast hücre sayısında artış olup olmadığı hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ancak mast hücre degranülasyon ürünlerinin ortamda artmış olduğu bilinmektedir (39).

Son yıllarda KSÜ patogenezindeki yeri üzerine sıkça durulan mast hücre yüzeyinde MrgX2 reseptörünün varlığı önem kazanmaktadır. Mast hücre yüzeyinde (FcεRI) dışında bir G protein kenetli bir reseptör olarak görev yapmakta ve kas gevşetici ajanlar(kürar grubu), opioidler, bazı antibiyotikler ve antifungallerin Mrgx2 reseptör yoluyla IgE bağımsız mast hücrelerinin degranülasyonunun tetiklendiği gösterilmiştir (40). Bir çalışmada şiddetli KSÜ hastalarında ekspresyonun arttığı ve bu durumun tedavi yanıtını önceden değerlendirmek için bir araç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir(41).

Bazofiller:

Bazofiller degranüle olmasıyla birlikte salgıladıkları mediatörler ve sitokinler aracılığıyla allerjik inflamasyon ve otoimmüniteden malignitelere kadar geniş bir yelpazedeki hastalıkta kritik rol oynarlar.

Bazofiller KSÜ patogenezinde mast hücreleri ile birlikte rol alan ana hücrelerdir. Yüzeyinde IgE reseptörlerine sahiptir ve IgE-reseptör aktivasyonuna yanıt olarak IL-4, IL-6, IL-13 ve IL-31 gibi sitokinler, histamin ve kemokinleri üretebilirler(42). T lenfositlerini etkiledikleri ve sistemik inflamasyona katkı yaparak birçok hastalığın patogenezinde rol aldığı hakkında kanıtlar artmaktadır.

IL-4 ile Th2 yönünde lenfositleri aktive ederek allerjik ve parazitik hastalıklarda immun reaksiyonu düzenler. Ayrıca bazofillerden salgılanan IL-6'nın

Th17 fenotipine farklılaşmaya neden olduğu rapor edilmiştir. Bazofillerin Th17 yanıtını artırmadaki rolü inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ve SLE'de vurgulanmıştır (43).

Bazofillerden salınan LTC₄'ün histamine benzer etkileri vardır. Ancak bazofil aktivasyonundan saatler sonra salınır ve geç faz allerjik reaksiyon yanıtına katkıda bulunur. Yakın tarihli bir çalışmada atopik fare modelinde güçlü bir pruritojenik etki ile mast hücrelerinden bağımsız kaşıntıyı indüklediği gösterilmiş (44).

Otoimmün ürtikerde bazofillerin rolünün kanıtlamak için kullanılan bazofil aktivasyon testi (BAT) allerjik uyarıların bazofillerin yüzeyine bağlı IgE'ye çapraz bağlanıp degranüle edebilen alerjenleri tanımlamak için kullanılan akış sitometrisi tabanlı bir testtir. İlk olarak aktive edilmiş bazofillerin degranülasyonu ve histamin salınımı üzerine eksprese edilen CD63 proteini kullanan ticari kitler olarak üretilmiştir.

CD203c (ektonükleotid pirofosfataz) bazofiller üzerinde bulunan yüzey belirteçidir. Ekspresyonu, anti-IgE antikorları ve alerjenler ile uyarıldığında artar. Yapılan bir çalışmada bazofiller üzerindeki ekspresyon artışının hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca antihistaminik ve omalizumab tedavi dirençleri ile de ilişkilendirilmiştir (45).

Bazofil sayıları hastalık aktivitesi ile ters orantılıdır. Bazopeninin, daha yüksek ürtiker aktivite skoru (UAS) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Omalizumab tedavisine yanıt veren vakalarda bazopeninin düzelmesi beklenmektedir. Ayrıca bu durum antihistaminik tedavisine yanıtızsızlık ile ilişkilidir (46). Ürtiker hastalarının kanında bazopeni görülme sıklığı artmaktadır. Bunun ürtiker hastalarının biyopsilerinde saptanan bazofillerin kandan dokuya göç etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (47).

Histamin:

Histamin ürtiker hastalarında klinik lezyonların oluşmasından sorumlu primer mediatördür. H₁, H₂ ve H₃ reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. H₁ reseptörü ile postkapiller venüllerde permeabilite artışına, inflamatuvar hücre kemotaksisine,

prostasiklin (PGI₂) ve hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyinin artmasına neden olur. Histamine bağlı kaşıntı ve kızarıklığın primer olarak H₁ reseptörü üzerinden olduğu düşünülmektedir. H₂ reseptörü uyarılması supresör T lenfositlerinin aktiflenip inflamatuvar hücrelerin kemotaksisinin engellenmesi ile sonuçlanır. H₃ reseptörleri ise ürtiker patogenezinde görevli olmayıp periferik ve santral sinir sisteminde bulunurlar (48).

Otoimmünite:

KSÜ hastalarının en az %40'lık bir grubunda otoimmünitenin rol oynadığı düşünülmektedir. Otoimmün aşırı duyarlılık durumu tip I otoimmün (otoalerjik) KSÜ ve tip IIb otoimmün KSÜ olarak iki endotipe ayrılmaktadır (49).

Tip I otoimmünite tiroid peroksidaz (TPO),doku faktörü, tiroglobulin,çift sarmallı DNA ve interlekin 24 (IL-24) self antijenlere karşı otoreaktif IgE antikorları gelişmesi olarak tanımlanır (50).

İlk olarak 1999 yılında KSÜ hastasının kanında tiroid mikrozomal antijenine karşı IgE otoantikorları tespit edilmiştir.Takip eden araştırmalar bu sonucu doğrulayarak Tip I otoimmünitenin hem de KSÜ hem de KIÜ patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (51).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların bazılarında, IgE otoantikorlarının KSÜ'de total IgE seviyelerinin yükselmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların oranı ticari olarak onaylanmış ve standardize edilmiş testler henüz mevcut olmayıp kullanılan ELISA saptama yöntemine bağlı değişiklikler göstermesinden dolayı saptanamamaktadır (50,52).

Tip IIb otoimmünite IgE veya IgE'nin yüksek afiniteli reseptörüne (FcεRI) karşı IgG ve IgM antikorlarının gelişmesi olarak tanımlanır. Tip IIb otoimmünite omalizumab tedavisine daha az yanıtla ilişkilidir (52). Bu antikorların varlığı otolog serum deri testinde (OSDT), bazofil histamin release assay (BHRA) veya bazofil aktivasyon testinin (BAT) gösterilebilmektedir (45).

Tablo 2.1. Tip1 ve Tip IIb otoimmünite

Özellikler	Tip I ve Tip IIb otoimmünite
Otoantikörler	Tip I : Oto-IgE (örneğin TPO, Triglobulin) Tip IIb : Oto-IgG (IgE, FcεRI' ye karşı)
Tanı	Tip I : otoallerjenlere karşı total oto-IgE Tip IIb : OSDT, BHRA/BAT
Hastalık şiddeti ve süresi	Tip IIb de yüksek olma eğiliminde
Eşlik eden otoimmün hastalık oranı	Tip IIb de yüksek olma eğiliminde
Bazopeni, eozinopeni oranları	Tip IIb de görülme ihtimali daha fazla
Omalizumaba yanıt oranları	Tip I: yüksek Tip IIb : düşük
İmmüsupresif tedavi yanıtı	Tip IIb de daha etkili ve hızlı yanıt

Otoimmünitenin rol oynadığı KSÜ hastalarında diğer otoimmün bozuklukların görülme sıklığı artmaktadır. KSÜ hastalarının %15'inden fazlasının aile öyküsü diğer otoimmün hastalıklar açısından pozitif saptanmıştır (53).

Kolkhir ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada en sık Hashimoto tiroiditi, çölyak hastalığı, Romatoid Artrit, SLE ile birliktelik görülmüştür (54). 2012 yılında yapılan geniş tabanlı bir hasta populasyon çalışmasında KSÜtanısından itibaren 10 yıl içinde hastaların %75'inde majör otoimmün hastalıkların gelişebileceği vurgulanmıştır(20). KSÜ hastaları bu hastalıkların eşlik etmesi veya ilerleyen dönemlerde ortaya çıkması açısından da izlenmelidir.

T Lenfosit alt grupları:

T lenfositler edinsel immün yanıt elemanlarıdır. Hücre yüzeyi reseptör ekspresyonu ve farklı MHC molekülleri ile etkileşimleri sonucu CD4(+) ve CD8(+) olarak iki alt gruba ayrılırlar. Bugün için CD4(+) T lenfositlerin bilinen belli başlı alt grupları; T helper 1(Th1), T helper 2(Th2), regülatuar T hücre (T reg), T helper 9(Th9), T helper 17(Th17), T helper 22(Th22), foliküler yardımcı T hücre (Tfh)' dir (55).

Th1 hücreler; başlıca TNF- β , IL-2, IFN- γ sekrete ederler ve Mycobacterium gibi hücre içi mikroorganizmalara karşı immünette görevli hücrelerdir. IFN- γ sekresyonu ile makrofajları aktive ederek hücrel immünite, gecikmiş tip IV hipersensitivite, otoimmün hastalıklarda, sitotoksik T lenfosit farklılaşmasında rol alır. (56)

Th2 hücreler; başta IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL31, IL-33 sekresyonu yaparlar. Parazitik enfeksiyonlarda, allerjik inflamasyonda görevlidir. IL-4, Th2 hücrelerinden başka bazofiller ve nötrofiller tarafından üretilerek IgE üretimine katkıda bulunur ayrıca yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (Fc ϵ RI) ekspresyonunu da upregüle eder. (57).

Th17 hücreleri bakteri, fungus gibi hücre dışı patojenlere karşı gelişen immün yanıtın erken fazında görev alırlar. Proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımını indükler, nötrofillerin toplanmasını sağlarlar. Bu yüzden otoimmünite ve doku inflamasyonunda önemlidirler.

KSÜ' de özellikle otoimmün komponenti baskın hastalarda T lenfositlerinin ve onlardan salınan sitokinlerin hastalığın gelişmesinde rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Caproni ve ark.'nın yaptığı çalışmada Th1 ve Th2 lenfositlerinin ürtiker lezyonlarında IFN-gama ve IL-5 ekspresyonunu arttırdığını saptayarak her iki T lenfosit alt grubunun patogeneizde yeri olabileceğini vurgulamışlardır(58).

Th17'nin salgıladığı iki önemli sitokin IL-17 ve IL-23 birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Bir çalışmada KSÜ'de plazma da Th1/Th2 ve Th17 ile ilişkili sitokinler, sağlıklı kontrollere göre KSÜ'de önemli ölçüde yükselmiş ve hastalık aktivitesi ile seviyelerinin korele olduğu saptanmıştır(59).

Kompleman:

Yakın iki İgG molekülünün Fc ϵ RI reseptörüne bağlanmasıyla klasik kompleman yolu aktive olup mast hücrelerinin degranülasyonu sağlanabilmektedir. Kompleman olmadan deri mast hücrelerinden histamin salınımı yapamadığı; C2 ve C5 bulundurmayan serumların böyle bir etkisinin olmadığı saptanmıştır(60). Başka

bir çalışmada KÜ'lü hastaların kanlarından elde edilen IgG' nin bazofillerden histamin salınabilmesi için komplemana ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir(61).

2.1.6. TANI

Ürtiker tanısı çoğu zaman tipik klinik bulgularıyla konulmakla birlikte ayrıntılı bir anamnez tanı için en önemli basamaktır. Bu yaklaşım; atakların sıklığı ,hastalığın süresi, lezyonların kalış süresi, şekli ve dağılımı, eşlik eden sistemik semptomları, aile öyküsü, daha önce aldığı tedaviler ve yan etkileri, tetikleyici faktörleri içermelidir (23). Daha sonra indüklenebilir ürtiker ve spontan ürtiker arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Fiziksel ürtiker tanısı için provokasyon testleri uluslararası standartlar şeklinde belirlenmiştir (23). KSÜ'de incelenmesi önerilen tanısal tetkikler konusunda farklı görüşler olmakla birlikte genellikle hasta öyküsüne dayanarak sınırlı sayıda tetkik istenir. Tam kan sayımı, total IgE, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı rutin tanısal tetkiklerdir. Öyküye dayalı olarak istenecek tetkikler arasında; enfeksiyon odağı araştırması, tiroid otoantikörleri ve hormonları, üç hafta psödoallerjiden fakir diyet uygulanması, OST yapılması sayılabilir (23,62).

Otoimmün ürtiker tanısı için önemli bir araç olarak kabul edilen OST; serumdaki otoreaktifliği göstermek amacı ile tanımlanmıştır. Bu tetkikte hastanın kendi serumu ön kola enjekte edilir. Kontrol olarak ön kola SF enjeksiyonu yapılır ve eritem ödem yanıtının sadece OST alanında saptanması halinde pozitif kabul edilir (63). Ancak bu test sadece fonksiyonel otoantikörleri gösterebilmesi, otoantikör dışında başka moleküllerin de mast hücrelerini uyarabilecek olabilmesi, hastalık remisyonunda da pozitifliğinin devam etmesi ve sağlıklı kişilerde de bu testin pozitif olabilmesi gibi etkenler bu testin güvenilirliğini sınırlandırmaktadır(64,65).

Yapılan çalışmalarda KSÜ hastalarının %40-50'sinin otoreaktif ürtiker olduğu ve OST pozitif oldukları saptanmıştır (66). IgG anti-FcεRI prevalansını OST pozitif KSÜ hastalarında yüksek bulunmasıyla OST pozitifliği tip2b otoimmünite ile ilişkilendirilmektedir (67).

2.1.7. AYIRICI TANI

Tekrarlayan lezyonları olan hastalara nedeni bilinmeyen ateş, eklem ağrısı ve halsizlik eşlik edip etmediği sorulmalıdır. Bunların varlığı durumunda Schnitzler sendromu veya Muckle-Wells sendromu gibi otoinflamatuvar hastalıklar düşünülmelidir. 24 saatten daha uzun süren, ağrının kaşıntıdan daha baskın olduğu, plaklar yanında peteşiyal veya purpurik komponentleri içeren, sönerken pigmentasyon bırakan lezyon varlığında ürtikeryal vaskülit açısından şüphelenilmeli ve biyopsi planlanmalıdır(68).

Tablo 2.2.Ürtiker Ayırıcı Tanısı



Dermatolojik hastalıklar

- Ürtikeryal vaskülit
- Herediter/kazanılmış anjiyoödem
- Hipereozinofilik sendrom
- Mastositozlar
- Figüre eritemler
- Büllöz pemfigoid/Herpes gestasyones
- Anafilaksi
- Wells Sendromu
- Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus
- Böcek ısırıkları
- Polimorf ışık erüpsiyonu
- Eritema multiforme
- Otoimmün progesteron dermatiti
- PUPPP
- Dermatitis herpetiformis

Oto-enflamatuvar hastalıklar grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar**Kalıtsal**

- Hiper IgD sendromu
- Ailevi Akdeniz ateşi
- Kriyopirinopatiler
- NOMID
- Muckle-Wells sendromu

Edinsel

- Schnitzler sendromu

Sitokinlerle ilişkili anjiyoödem sendromları

- İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu)
- Eozinofilili epizodik olmayan anjiyoödem
- Eozinofilili epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu)
- NERDS

IgD: İmmünoglobulin D, PUPPP: Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, NOMID: Yenidoğan başlangıçlı multi sistem enflamatuvar hastalık, NERDS: Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme

2.1.8. TEDAVİ

Tedavide ilk olarak yapılması gereken altta yatan nedenlerin saptanıp alevlendirici ve tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır (2).

EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2022 tarafından önerilen güncel tedavi kılavuzunda ikinci nesil H1-antihistaminik standart dozda 2-4 hafta kullandıktan sonra yeterli yanıt yoksa antihistaminik dozunun 4 katına yükseltilmesi önerilmektedir. Antihistaminikler semptom olmasa dahi hergün alınmalıdır. Yüksek doz antihistaminik kullanımına rağmen yeterli yanıt alınamamışsa bir üst basamak olan omalizumab tedaviye eklenir. Sistemik steroidler atak sırasında 10 günü geçmeyecek şekilde kullanılabilir. Omalizumaba yanıt yoksa ya doz artırılmalı yada tedavi periyodu kısaltılmalıdır. Eğer hala yeterli yanıt alınamamışsa mevcut tedaviye siklosporin eklenmesi önerilmektedir (69). Tedavinin belirli bir bitim süresi yoktur. Hedef hastalık yok olana kadar tedaviye devam etmektir.

2.1.8.1. Antihistaminikler:

Bu grup ilaçlar mast hücrelerinden salınan histaminin hedef dokuda etkisini azaltmaktadırlar. Ürtiker semptomlarının çoğu sinirlerde ve endotel hücrelerde bulunan H1 reseptörler aracılığı ile oluşmaktadır (23).

Uzun yıllardır tedavi amaçlı kullanılan, H1 reseptörlerini bloklayarak etki gösteren, birinci kuşak (klasik) antihistaminiklerin sedatif, antikolinergik yan etkileri vardır; ayrıca alkol ve ilaçlarla etkileşime girerler. (Ör. Doksepin, difenhidramin, hidroksizin) (70). Bu nedenle ilk tercih olarak rutinde kullanılmamaktadırlar.

Son kılavuzlar ışığında önerilen ilk seçenek tedavi ise görece daha az sedasyon yapan veya non-sedatif, yarılanma süresi daha uzun olan ve antiinflamatuvar etki gösteren 2. kuşak antihistaminiklerdir (Ör. Ebastin, bilastin, loratadin, levosetirizin, setirizin, desloratadin ve rupatadin) (71).

2.1.8.2. Omalizumab:

Omalizumab IgE'ye karşı geliştirilmiş rekombinant 149 kDa moleküler ağırlıkta humanize monoklonal IgG antikorudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2003 yılında, Avrupa Birliği'nde ise 2005 yılında şiddetli/orta astım hastalarında kullanımı onaylanmıştır. Kronik idiopatik/spontan ürtiker hastalarında ise 2014 yılında hem Amerika'da hem de Avrupa Birliği'nde 12 yaş üzeri kullanımı onaylanmıştır (72). Serbest IgE'ye bağlanarak düzeyini azaltır, mast hücreleri ve bazofillerdeki yüksek affiniteli reseptörleri (FcεRI) down regüle edip IgE'nin bağlanmasını engeller. Böylece mast hücreleri ve bazofiller stabilize edilip degranülasyonu engellenir (73). Omalizumabın özetle potansiyel etki mekanizması şunlardır;

Tablo 2.3. Omalizumab etki mekanizması (74–76)

1. Serbest IgE'ye bağlanarak seviyelerini azaltır.
2. Bazofil ve mast hücre yüzeyinde ki FcεRI ekspresyonunu ve IgE bağlanmasını azaltarak bu hücrelerden mediatör salınımı engellenir.
3. Bazopeni ve eozinopeniyi tersine çevirir.
4. Otoantijenlere karşı oluşan IgE otoantikorları azalır.
5. IgG otoantikorlarının FcεRI ve IgE'ye karşı aktivitesi azalır.
6. IgE bağlanmasının azalmasıyla hastalığa sebep olan mediatör salınımı azalır.
7. Koagülasyon kaskadının hastalık aktivitesi üzerine etkisini engeller.

Yavaş emilir ve ortalama 6-8.gün kandaki maksimum konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğer yoluyla metabolize edilir ve yarılanma ömrü ortalama 24 gündür. Tedavi öncesinde ve sırasında kontrol amaçlı herhangi bir laboratuvar tetkiki yapılmasına gerek yoktur. Hastanın kilosu ve total IgE düzeylerinden bağımsız

olarak 28 günde bir 300 mg dozda subkutan olarak 6 ay kullanımı önerilmektedir. Bu süre zarfında alevlenmeler olursa 10 gün süreli sistemik steroid tedaviye eklenebilir. 6 ay sonunda hastanın kliniği değerlendirilir, semptomlar hala devam ediyor ise tedavi aynı şekilde sürdürülür (23). Eğer 6 aylık tedavi sonucu istenilen yanıt alınamamışsa aylık toplam doz 450mg veya 600mg'a çıkarılır. 3 ay daha 600 mg uygulanmasına rağmen yanıt yoksa hasta omalizumaba dirençli kabul edilir (77). Omalizumabın gebelik kategorisi B'dir (78).

Omalizumab ürtikerde küratif bir tedavi olanağı sağlamayıp tedavi kesildikten sonra relaps görülebilmektedir. Bir çalışmada yüksek IgE seviyeleri hızlı relapsla ilişkilendirilmiştir. Böyle bir durumda nüks gelişmesi halinde etkinlik kaybı olmadan tekrar kullanılabilir (79).

Omalizumaba tedavi yanıtını önceden değerlendirebilecek parametreler üzerinde günümüzde yoğun çalışmalar mevcuttur.

Tedavi sonrasında total IgE düzeylerindeki artış görülebilmektedir (80). Ertaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada 4. hafta sonrası tedaviye iyi yanıt veren grupta yanıtsızlara göre total IgE seviyesinde artış daha fazla saptanmıştır. Ayrıca 4. haftada total IgE seviyelerinde iki kat ve üstü yükselme saptanan hastaların tedaviye yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (81).

Literatürde otoimmünite belirteçlerinden OSDT, BHRA, BAT pozitifliğinin, bazofil üzerinde artmış CD203c ekspresyonu ve düşük serum total IgE seviyesinin omalizumab tedavisine direnci gösterdiğine dair kanıtlar artmaktadır. Bunların varlığında omalizumab yerine siklosporin tercih edilmelidir (82).

Omalizumab tedavisinin başarılı olması halinde serum IL-31, D-dimer ve CRP seviyelerinin düştüğü ve bazofil sayısının artma görülebilmemesinden dolayı bu parametreler tedaviye yanıtı değerlendirmek için belirteç olarak kullanılabilir (83).

Ürtikerin kontrol altına alınmasıyla omalizumab tedavisinin ne zaman ve nasıl kesilmesi gerekliliğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Pratikte ilacın dozunu düşmek yerine tedavi aralıklarını açarak her hasta için optimal doz

belirlenmeli, hasta tolere edebildiği sürece tedavi aralıkları birer hafta uzatılarak 8 haftaya kadar açıldıktan sonra tedavi sonlandırılması denenmelidir(23).

Hastaların küçük bir oranında tedavi ile ilişkili yan etki görülebilmektedir. Bunlar halsizlik, farenjit, kas ağrısı, abdominal kramp, geçici wheezing, nazal konjesyon, anafilaksi olarak bildirilmiştir (23). Omalizumab tedavisiyle tromboemboli ve malignite riskinde artış olmadığı gösterilmiştir (84).

2.1.8.3. Siklosporin:

Siklofine bağlanıp kalsinörin aktivitesini inhibe ederek aktif T hücrelerin TNF- α , IL-2, IL-3 gibi sitokinlerin üretimini azaltarak immunsupresif ve antiinflamatuvar bir etki gösterir. Omalizumaba dirençli KÜ'de 3-5 mg/kg doz aralığında, kliniğe göre 3-6 ay önerilmektedir. Yan etkililer arasında bulantı, kusma, hipertansiyon, hirsutizm, serum elektrolit dengesizliği sayılabilir. Gebelik kategorisi C'dir (23). Siklosporine klinik yanıt ile pozitif BAT, pozitif OST ve düşük total IgE düzeyiyle olumlu yönde ilişkili saptanmıştır.(83)

2.1.8.4. Diğer tedaviler:

Sistemik steroidler ürtikerin tüm formları için etkilidir ancak rutin bir tedavi değil şiddetli vakalarda başlangıçta kontrol altına almak için veya ataklarda kısa süreli araya girip kliniği hafifletmek amaçlı kullanılmaları gerekmektedir. Lökotrien reseptör antagonistleri antihistaminik tedaviye yanıt vermeyen KÜ'de güvenlik profilinin iyi olması nedeniyle antihistaminiklerle kombinasyon olarak kullanılabilir (23).

Kılavuzlarda olan standart tedavilere dirençli hastalarda denenilen diğer tedaviler arasında dar bant ultraviyole B (dUVB), psoralen ve UVA (PUVA), dapson, metotreksat, TNF-alfa inhibitörleri, İVİG, plazmaferez geçmektedir (2).

2.2. Sitokinler

2.2.1. Osteopontin

Osteopontin glisin, aspartat, arjinin ve serin kalıntıları bakımından zengin 314 amino asitten oluşun, ilk olarak 1986 yılında ekstrasellüler matrix proteini olarak osteoblastlarda tanımlanmış fosforile asidik bir glikoproteindir.

4.kromozonun uzun kolunda bulunan sekrete fosfoprotein 1 (SPP1) geni tarafından kodlanır (85).

OPN, kemik,böbrek, plesanta, meme bezleri, kıl foliküllerinden, deri bazal tabakasından, ter ve yağ bezleri gibi birçok dokudan fizyolojik olarak salgılanır. Ayrıca immün sistemde makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreleri, dentritik hücreler, mast hücreleri, T ve B lenfositleri gibi immün sistem hücrelerinden sentezlenir. Normal şartlarda dokuda sınırlı bulunmasına karşın, doku onarımı ve inflamasyonda sentezlenmesi artar (86). İmmün hücrelerden sitokin salınımını düzenleyerek kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların düzenleyicisi olan önemli bir mediatördür. Başlıca kemik mineralizasyonu ve yara iyileşmesi, böbrek taşı hastalıkları, kanser ve kanser metastazı, hepatit, siroz, otoimmün hastalıklar, diabetes gibi fizyolojik ve patolojik olaylarda farklı mekanizmalarla görev almaktadır.

OPN hücre proliferasyonu, hayatta kalma, anjiyogeneze, kemoterapi direnci ve metastaz dahil olmak üzere tümör biyolojisinin birçok adımında yer almaktadır. Kolorektal kanserli hastalarda yapılan çalışmada tümörlü hücrelerden salgılanan OPN'nin ras onkogeniyle ekspresyonun arttığı; metastazı indükleyen Wnt/ β – kateninin yolunu aktive ederek kolorektal kanser kök hücrelerinde CD44 ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır. Bunu tümör büyümesi ve metastazla ilişkilendirerek spesifik antikörler kullanılması OPN'nin baskılanması tümör progresyonunu, metastazı baskılayabileceği sonucuna varılmıştır(87).

Melanomda artan osteopontin ekspresyonutümör kalınlığında artış, Clark seviyesi, mitotik indeks ve sentinel lenf nodu metastazı ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. OPN'nin melanom progresyonu, tümör anjiogenesinde ve metastazında kanıtlanmış rolüfosfatidilinositol 3-kinaz sinyal yoluyla matriks

metalloproteinazların NF-KB aracılı aktivasyonuna neden olması olarak tanımlanmıştır. Burada melanomda prognostik önemi olan belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır(88).

OPN kan seviyelerinin prostat, meme, baş ve boyun ve diğer birçok kanserde de prognostik ve tanısal bir belirteç potansiyeline sahip olduğu görülmüştür. OPN seviyeleri sepsis, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık gibi birçok hastalıkta yükselebildiğinden OPN'nin her zaman kansere özgü bir kan belirteci olabileceğini söylemek zordur (89).

Tüberküloz, sarkoidoz, romatoid artrit, Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda osteopontin seviyesinin yüksekliği saptanarak Th1 ve Th17 yollarını aktive ederek hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür(90).

Astımlı hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında ve balgamda OPN seviyesinin artmış olduğu gösterilerek Th2 aracılı inflamasyon ve remodellingte OPN'nin aktif rolü olabileceği sonucuna varılmıştır(91).

OPN'nin B hücrelerini aktive ederek immunglobulin üretimini artırıp otoimmün patogeneizde rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. SLE bozulmuş B hücre aktivasyonu ve T hücre yanıtı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. SLE'li hastaların plazma ve idrarında OPN'nin arttığını ve plazma ve idrar OPN konsantrasyonunun SLE'nin hastalık aktivitesi ile korele olduğu bildirilmiştir(92).

2.2.2. IL-17

IL-17 başlıca Th17 hücreleri olmak üzere NK hücreleri, nötrofiller ve mast hücreleri tarafından üretilir. IL-17 ailesinin şimdiye kadar 6 üyesi tanımlanmıştır. IL17A, IL17 B, IL17C, IL17D, IL17E (IL-25) ve IL17F. Bunların yapısındaki N ve C terminal yapı ve genişlik farklılıklarından dolayı fonksiyonları çeşitlilik göstermektedir.

IL-17 aracılı immün yanıtın temel görevi fungal patojenler ve hücre dışı bakterilere karşı immün yanıt oluşturmaktır. Enfeksiyon sırasında, defensin gibi

antimikrobiyal peptitleri indükleyerek hücre dışı bakteri ve mantarları ortadan kaldırmak için IL-17'ye ihtiyaç vardır.

İnvivo olarak IL-17 üretemeyen farelerin yapılan deneylerde Candida mantarı ve hücre dışı patojenlere karşı infeksiyonlardan korunamadığı aynı zamanda mikobakteriyel infeksiyonlara karşı konak savunmasının azaldığı gösterilmiştir (93).

IL-17 proinflatuvar bir sitokin olarak görev yaparak granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi sitokin ve kemokinlerin üretimini indükleyip inflamatuvar süreci destekler.

Heterodimerik reseptörü olan IL-23; IL-12p40 ve IL-23p19 reseptörlerine bağlanarak JAK-STAT3 fosforilasyonu ile Th17 hücrelerinin farklılaşmasını, hayatta kalmasını ve çoğalmasını destekleyerek IL-17'nin üretilmesine katkıda bulunur.

Diğer bir önemli işlevi ise kronik inflamasyonun eşlik ettiği RA, Multiple Skleroz, inflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalıkta doku hasarının oluşmasında görevlidir.

Otoimmün bir hastalık SLE de hasta serumundaki IL-17 seviyesinin kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu ve IL17 üreten CD4+ hücrelerinin artış gösterdiği bulunmuştur (94).

Th2 başta olmak üzere Th17 hücrelerinde patogenezinde rol oynadığı astım hastalığında serumlarında ve balgam sıvılarında artmış IL-17 saptanmıştır. Bu hastalığın erken yaşta başlangıcı ve şiddetiyle ilişkilendirilmiştir(95).

Pemfigus vulgaris, alopesi areata, atopik dermatit, hidraadenitis süpürativa gibi kronik inflamasyonun hakim olduğu dermatolojik hastalıklarda da IL17'nin yükseldiği bildirilmektedir.

2.2.3. IL-31

İnflatuvar süreçte ve kaşıntıda önemli rol oynayan IL-6 sitokin ailesinin bir üyesi olan IL-31 Th2 lenfositleri, mast hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, eozinofiller, bazofiller tarafından üretilir (96).IL-31 mRNA ekspresyonu testis,

kemik iliği, iskelet kası, bağırsak ve böbrek gibi çeşitli dokulardan yapılır. IL-31 reseptörü, IL-31 reseptörü A (IL-31RA) ve onkostatın M reseptöründen oluşan bir heterodimerik komplekstir. IL-31'in reseptörüne bağlanması, Jak/STAT, PI3K/AKT ve MAPK hücre sinyal yollarını aktive eder (97).

Bu reseptörler periferik duyu sinirleri, dorsal kök ganglionlarında, epidermal keratinositlerde ve immün sistem hücreleri olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından geniş ölçüde eksprese edilir. Th2 lenfositler ve mast hücresinden salgılanan IL-31'in duysal nöronlarıyla etkileşime girerek kaşıntının ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Ayrıca keratinositlerde proliferasyonun azalması, filagrin ekspresyonunun azalması ve deri bariyer disfonksiyonuna yol açar (98).

Otsuka ve ark.'nın çalışmasında serum IL-31 düzeylerinin atopik dermatiti olan hastalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında yükseldiği ve siklosporin tedavisinden sonra düştüğü bulunmuştur. Bu çalışmada IL-31 düzeylerinin hastalık şiddeti ve kaşıntı semptomlarıyla ilişkili olan önemli bir sitokin olduğu sonucuna varılmıştır(99).

Psöriasisi olan hastalarda IL-31düzeyleri, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artışın bulunduğu, dar band ultraviyole B tedavisiyle IL-31 düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. IL31'in psöriatik pruritus patogenezinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır(100).

Kaşıntılı deri hastalıkları büllöz pemfigoid, prurigo nodularis, alerjik kontakt dermatitte IL-31 düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır(101,102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Çalışmamız non-randomize, kontrollü, prospektif-gözlemsel bir çalışmadır.

3.2 Hastalar ve Verilerin Toplanması

Temmuz 2021- Temmuz 2022 tarihleri arasında Prof.Dr.Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri, kronik spontan ürtiker tanısı konulmuş, rutin tetkikleri yapılmış ve omalizumab tedavisi son bir hafta içinde başlanmış olan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız için Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvurmuş kronik bir hastalığı olmayan, dahil edilmeme kriterlerine sahip olmayan kaşıntı nedeniyle başvurmuş ve dermatolojik muayene sonucu kaşıntısı kserosise bağlanmış olan 23 gönüllüden oluşan kontrol hastası dahil edildi.

Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra klinik şiddeti belirlemek amacıyla ÜAS7 (ürtiker aktivite skoru), ürtiker kontrol testi (UCT) ve kronik ürtiker yaşam kalite anketi indeksleri dolduruldu. Serumdaki ostepontin, IL-17 ve IL-31 seviyelerinin belirlemek amacıyla hastalardan rutin tetkiklerine ek olarak bir adet biyokimya kan tüpüne kan alındı, oda sıcaklığında yarım saat bekletilen kan tüpü 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Merkez biyokimya laboratuvarındaki derin dondurucuda -80 °C’de çalışma tamamlanana kadar saklandı.

4 haftada bir omalizumab tedavisi almakta olan hastalardan tedavi başladıktan sonra 12. haftada kontrole geldiklerinde tekrar aynı anketler dolduruldu ve aynı moleküllerin düzeyini ölçebilmek için bir adet hemogram tüpüne kan alınarak 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Merkez biyokimya laboratuvarındaki derin dondurucuda -80 °C’de saklandı.

Gönüllü grubu tek vizit görüldü. Rutin tetkiklerine ek olarak sarı kapaklı hemogram tüpüne ostepontin, IL-17 ve IL-31 seviyelerini belirlemek için kan alındı. Oda sıcaklığında yarım saat bekletilen kan tüpü 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Merkez biyokimya laboratuvarındaki derin dondurucuda -80 °C’de çalışma tamamlanıncaya kadar saklandı.

Çalışma bitiminde toplanan serumlar Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Merkez biyokimya laboratuvarından Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler laboratuvarına transfer edilerek kitin kullanım talimatlarında yazanlara uyularak uygun şekilde çalışıldı.

3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Kronik spontan ürtiker tanısı konulmuş 18 yaş üzeri rutin kan testleri yapılmış standart tedaviye dirençli hastalar

3.2.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Son 4 haftada immunsupresan ilaç kullanımı olan, son 2 hafta sistemik steroid kullanımı olan, romatoid artrit, lupus gibi inflamatuvar bir hastalığı olanlar, infeksiyon hastalığı olanlar, malign hastalığı olanlar, diyabeti olanlar, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar, gebeler, alkol ve sigara kullananlar, hiperlipidemisi olan hastalar, okuma yazması olmayanlar, mental retardasyonu olanlar

3.3. Ölçekler

3.3.1. Ürtiker Aktivite Skoru (UAS)

Ürtiker aktivite skoru (UAS7): KSÜ hastalarında kaşıntı ve kabarıklık şiddeti son 7 gün günlük olarak not edilir. UAS, kaşıntı şiddet skoru ve kabarıklık skoru olmak üzere iki komponentten oluşur. Kabarıklık yok:0 puan, 20'den az 1 puan, 20-50 arası 2 puan 50'den çok 3 puan alır. Kaşıntı skorunda ise yok:0 puan, hafif:1 puan, orta:2 puan, şiddetli:3 puan alır.

UAS7 bize hastalık şiddet aktivitesinin haftalık ortalamasını vererek tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılır.

UAS7 skorlaması değerlerin toplanmasıyla 0-42 puan arasında değerlendirilir. UAS7= 0; Ürtiker yok, UAS7= 1-6; kontrol altında, UAS7= 7-15; hafif, UAS7=16- 27; orta, UAS7=28-42; şiddetli olmak üzere 5 kategoriye ayrılır (31).

ÜAS7'nin sınırlayıcı yönlerini sadece prospektif olarak kaydedilebilmesi, anjiyoödem değerlendirilememesi ve KIÜ'de kullanıma uygun olmaması oluşturmaktadır.

Çalışmamızda 3.ayda değerlendirilen UAS7 skoruna göre 6 ve altında puan alan iyi yanıtlı; üstü yanıtsız olarak gruplanmıştır.

3.3.2 Ürtiker Kontrol Testi

Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ÜAS yerine, hastaların teste uyumunun daha fazla sağlanması, tüm kronik ürtiker tiplerine uygulanabilir olması ve anjiyoödem de değerlendiriyor olabilmesi gibi üstünlükleri sebebiyle pratikte daha sık kullanılmaktadır.

UCT her biri 0-4 arası puanlanan 5 seçenek içeren 4 sorudan oluşmaktadır. Toplam skor en az 0 en çok 16'dır. Toplam puana göre 12 ve üstü skor tedavinin yeterli olup iyi kontrol edilen hastalığı, 12'nin altındaki değerler tedavinin yetersiz olduğunu ve gözden geçirilmesi gerektiğini gösterir (23).

3.3.3 Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q20I)

Bu ölçek bir çok dilde ve ülkede kullanılabilir olması, yaşam kalitesini değerlendirmede güvenilir, hassas ve pratik bir test olarak kabul görmüş olması nedeniyle Zuberbier ve ark.'ları tarafından kronik ürtiker tedavi planı ve takibinde kriter olarak önerilmiştir (31).

23 sorudan oluşur. 2 soru kaşıntı, 2 soru şişme, 6 soru günlük aktivitelere olan etkisi, 5 soru uyku düzenine etkisi, 3 soru kısıtlamalar, 5 soru görünüm şeklinde 6 ayrı bölüme ayrılır. Her soru 0-5 arasında puanlanır. Tüm cevapların toplamının 92'ye bölünüp 100 ile çarpılmasıyla skor elde edilir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma yaşları 19 ile 63 arasında değişmekte olan, 35'i (%68.6) kadın ve 16'sı (%31.4) erkek olmak üzere toplam 51 olgu ile yapılmıştır. Yaş ortalaması 36.63 ± 12.03 yıldır. Çalışma "Hasta" (n=28) ve "Kontrol" (n=23) olarak iki grup altında değerlendirilmiştir. Hasta gruptaki olguların hastalık süreleri 3 ay ile 240 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 36.21 ± 52.77 , medyan süre 13 aydır. Atak sıklığı haftada 1 ile 7 arasında değişmekte olup, ortalaması 5.12 ± 2.14 , medyanı 7'dir.

Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol	P
Yaş Ort±SS (medyan)	38,57±13,51 (36,5)	34,26±9,70 (37)	¹ 0,311
Cinsiyet n (%)			
Kadın	20 (%71,4)	15 (%65,2)	² 0,863
Erkek	8 (%28,6)	8 (%34,8)	

¹Mann Whitney U test

²Continuity (yates) düzeltmesi

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Hasta gruba ait tanımlayıcı özellikler

		n	%
Meslek	Emekli	2	7,1
	Endüstri mühendisi	1	3,6
	Ev hanımı	12	42,9
	Güvenlik personeli	1	3,6
	Mağazacılık	1	3,6
	Makine mühendisi	1	3,6
	Makine teknisyeni	1	3,6
	Memur	2	7,1
	Öğrenci	2	7,1
	Polis	1	3,6
	Sağlık personeli	3	10,7
	Temizlik	1	3,6
Anjioödem	Yok	10	35,7
	Var	18	64,3
Ailede kronik ürtiker varlığı	Yok	26	92,9
	Var	2	7,1
Astım	Yok	25	89,3

	Var	3	10,7
Tiroid	Yok	23	82,1
	Hashimoto	5	17,9
Ek hastalık	Yok	20	71,4
	Var	8	28,6
Tetikleyici psikolojik stres	Yok	2	7,1
	Var	26	92,9
Tetikleyici faktör	Yok	23	82,1
	Var	5	17,9
Ataklara eşlik eden sistemik sistematik semptom	Yok	26	92,9
	Var	2	7,1
Başvuru anında kullandığı tedavi	Bilastin	4	14,3
	Bilastin, setirizin	1	3,6
	Desloratadin	3	10,7
	Desloratadin,Hidroksizin	1	3,6
	Ebastin	9	32,1
	Levosetrisin	5	17,9
	Levosetrisin, ketotifen	1	3,6
	Levosetrisin+Montelukast, setrisin	1	3,6
	Setirizin,Ketotifen	2	7,1
	Setrisin,Desloratadin	1	3,6
OST	Negatif	11	39,3
	Pozitif	7	25
	Yapılamadı	10	35,7
Kronik enfeksiyon	Yok	15	53,6
	Diş çürüğü	8	28,6
	İYE	3	10,7
	Diş çürüğü+İYE	2	7,1
H.pylori	Yok	26	92,9

	Var	2	7,1
Gaitada parazit	Yok	28	100

Hastaların mesleklerine ilişkin dağılımlar Tablo 2’de görülmektedir. Buna göre olguların %42.9’u ev hanımı, %10.7’si sağlık personeli ve diğer meslek gruplarındandır.

Hastaların %64.3’ünde anjioödem saptandı, %7.1’inin ailesinde kronik ürtiker varlığı vardır.

Eşlik eden hastalık olarak %10.7’sinde astım, %17.9’unda Hashimoto, %28.6’sında diğer ek hastalıklar vardır.

Hastaların %92.9’unda tetikleyici psikolojik stres, %17.9’unda tetikleyici faktör vardır. %7.1’inde ataklara eşlik eden sistematik semptom vardır.

Başvuru anında aldığı tedavilere bakıldığında en sık görülenlerin %32.1 ile ebastin, %17.9 ile levosetrazin, %14.3 ile bilastin, %10.7 ile desloratadindir.

Olguların %25’inin OST sonucu pozitif, %39.3’ünün negatiftir. %35.7’sine OCT yapılmamıştır.

Olguların %28.6’sında diş çürüğü, %10.7’sinde İYE, %7.1’inde diş çürüğü+İYE vardır. %7.1’inde H.pylori mevcuttur. Olguların hiçbirinde gaitada parazit yoktur.

Tablo 4.3. Grupların başlangıç laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol	
	Ort±SS		
	Ort±SS (medyan)	(medyan)	p
TSH	1,71±0,61 (1,7)	1,46±0,49 (1,4)	+0,112
AntiTPO	46,61±84,67 (9)	9±0 (9)	0,020*
Anti tiroglubulin	12,99±6,92 (10)	12,3±4,42 (10)	0,765
Serbest T4	11,48±1,68 (11)	10,45±1,66 (10)	+0,033*

Total IgE	167,04±202,62 (81,5)	83,78±87,44 (45)	0,148
CRP	8,56±11,19 (4)	2,23±2,96 (1,2)	0,002*
Sedimentasyon	7,07±5,36 (6)	6,87±3,7 (6)	0,753
Bazofil sayısı	0,02±0,02 (0)	0,03±0,01 (0)	0,009*
Bazofil yüzdesi	0,23±0,22 (0,2)	0,41±0,16 (0,4)	0,002*
Eozinofil sayısı	0,12±0,11 (0,1)	0,11±0,07 (0,1)	0,733
Eozinofil yüzdesi	1,54±1,27 (1,1)	1,52±1,09 (1,1)	0,827
MPV	10,29±1,13 (10,2)	9,87±1,01 (9,8)	*0,178
<i>Mann 2Whitney U Test</i>		<i>+Student t test</i>	<i>*p<0.05</i>

Hasta grubunun başlangıç AntiTPO düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.020; p<0.05).

Hasta grubunun başlangıç T4 düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.033; p<0.05).

Hasta grubunun başlangıç CRP düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.002; p<0.05).

Hasta grubunun başlangıç basofil sayısı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.009; p<0.05).

Hasta grubunun başlangıç basofil yüzdesi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.002; p<0.05).

Hasta ve kontrol grubu arasında diğer laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.4. Grupların başlangıç laboratuvar parametrelerinin sınıflamaları açısından değerlendirilmesi

		Hasta	Kontrol	p
		n (%)	n (%)	
TSH	Normal	28 (%100)	23 (%100)	-

	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
AntiTPO	Normal	22 (%78,6)	23 (%100)	¹ 0,027*
	Yüksek	6 (%21,4)	0 (%0)	
Anti TG	Normal	28 (%100)	23 (%100)	-
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
Serbest T4	Normal	27 (%96,4)	23 (%100)	¹ 1,000
	Düşük	1 (%3,6)	0 (%0)	
Total IgE	Normal	16 (%57,1)	19 (%82,6)	² 0,100
	Yüksek	12 (%42,9)	4 (%17,4)	
CRP	Normal	16 (%57,1)	22 (%95,7)	² 0,005*
	Yüksek	12 (%42,9)	1 (%4,3)	
Sedimentasyon	Normal	25 (%89,3)	23 (%100)	¹ 0,242
	Yüksek	3 (%10,7)	0 (%0)	
Bazofil	Normal	20 (%71,4)	23 (%100)	¹ 0,006*
	Düşük	8 (%28,6)	0 (%0)	
Bazofil yüzde	Normal	20 (%71,4)	23 (%100)	¹ 0,006*
	Düşük	8 (%28,6)	0 (%0)	
Eozinofil sayısı	Normal	23 (%82,1)	23 (%100)	³ 0,120
	Yüksek	2 (%7,1)	0 (%0)	
	Düşük	3 (%10,7)	0 (%0)	
Eozinofil yüzdesi	Normal	20 (%71,4)	23 (%100)	¹ 0,006*
	Düşük	8 (%28,6)	0 (%0)	

¹Fisher's Exact Test ²Continuity (yates) düzeltmesi ³Fisher Freeman Halton
Exact Test *p<0.05

Her iki gruptaki tüm olguların başlangıç TSH ve AntiTG düzeyleri normaldir.

Hasta grupta başlangıç AntiTPO düzeyinin yüksek olma oranı (%21.4), kontrol grubundan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.027; p<0.05).

Hasta grupta başlangıç CRP düzeyinin yüksek olma oranı (%42.9), kontrol grubundan (%4.3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.005; p<0.05).

Hasta grupta başlangıç bazofil düzeyinin düşük olma oranı (%28.6), kontrol grubundan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.006; p<0.05).

Hasta grupta başlangıç bazofil yüzdesinin düşük olma oranı (%28.6), kontrol grubundan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.006; p<0.05).

Hasta grupta başlangıç eozinofil yüzdesinin düşük olma oranı (%28.6), kontrol grubundan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.006; p<0.05).

Gruplar arasında başlangıç T4, Total İGE, sedimantasyon ve eozinofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.5. Grupların 3.ay laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmesi

	Hasta 3.ay	Kontrol	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
Total IgE	480,68±419,9 (296)	83,78±87,44 (45)	0,000*
CRP	2,26±1,68 (2)	2,23±2,96 (1,2)	0,342
Sedimantasyon	4,82±3,67 (3)	6,87±3,7 (6)	0,016*
Bazofil sayısı	0,03±0,02 (0)	0,03±0,01 (0)	0,193
Bazofil yüzdesi	0,39±0,26 (0,3)	0,41±0,16 (0,4)	0,527
Eozinofil sayısı	0,12±0,08 (0,1)	0,11±0,07 (0,1)	0,589
Eozinofil yüzdesi	1,95±1,45 (1,5)	1,52±1,09 (1,1)	0,334
MPV	9,9±1,16 (9,8)	9,87±1,01 (9,8)	+0,924
<i>Mann 2Whitney U Test</i>		<i>+Student t test</i>	<i>*p<0.05</i>

Hasta grubunun 3.ay total IgE düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.000; p<0.05).

Hasta grubunun 3.ay sedimantasyon düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.016; p<0.05).

Hasta ve kontrol grubu arasında diğer 3.ay laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Grupların 3.ay laboratuvar parametrelerinin sınıflamaları açısından değerlendirilmesi

		Hasta 3.ay	Kontrol	p
		n (%)	n (%)	
Total IgE	Normal	6 (%21,4)	19 (%82,6)	¹ 0,000*
	Yüksek	22 (%78,6)	4 (%17,4)	
CRP	Normal	27 (%96,4)	22 (%95,7)	² 1,000
	Yüksek	1 (%3,6)	1 (%4,3)	
Sedimentasyon	Normal	28 (%100)	23 (%100)	-
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
Bazofil	Normal	26 (%92,9)	23 (%100)	² 0,495
	Düşük	2 (%7,1)	0 (%0)	
Bazofil yüzde	Normal	26 (%92,9)	23 (%100)	² 0,495
	Düşük	2 (%7,1)	0 (%0)	
Eozinofil sayısı	Normal	24 (%85,7)	23 (%100)	² 0,117
	Düşük	4 (%14,3)	0 (%0)	
Eozinofil yüzdesi	Normal	24 (%85,7)	23 (%100)	² 0,117
	Düşük	4 (%14,3)	0 (%0)	

¹Continuity (yates) düzeltmesi

²Fisher's Exact Test

* $p<0.05$

Hasta grupta başlangıç Total IgE düzeyinin yüksek olma oranı (%78.6), kontrol grubundan (%17.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.000; p<0.05).

Hasta ve kontrol grubu arasında diğer 3.ay laboratuvar parametreleri sınıflamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.7. Hasta grubunda başlangıca göre 3.ay değişimlerinin değerlendirilmesi

	Hasta Grup		p
	Başlangıç	3.ay	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Total IgE	167,04±202,62 (81,5)	480,68±419,9 (296)	0,000*
CRP	8,56±11,19 (4)	2,26±1,68 (2)	0,000*
Sedimentasyon	7,07±5,36 (6)	4,82±3,67 (3)	0,036*
Bazofil sayısı	0,02±0,02 (0)	0,03±0,02 (0)	0,081
Bazofil yüzdesi	0,23±0,22 (0,2)	0,39±0,26 (0,3)	0,004*
Eozinofil sayısı	0,12±0,11 (0,1)	0,12±0,08 (0,1)	0,795
Eozinofil yüzdesi	1,54±1,27 (1,1)	1,95±1,45 (1,5)	0,142
MPV	10,29±1,13 (10,2)	9,9±1,16 (9,8)	*0,118
<i>Wilcoxon sign Test</i>	<i>+Paired samples t test</i>		<i>*p<0.05</i>

Başlangıç Total IGE düzeyine göre 3.ayda görülen artış, istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.000; p<0.05).

Başlangıç CRP düzeyine göre 3.ayda görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.000; p<0.05).

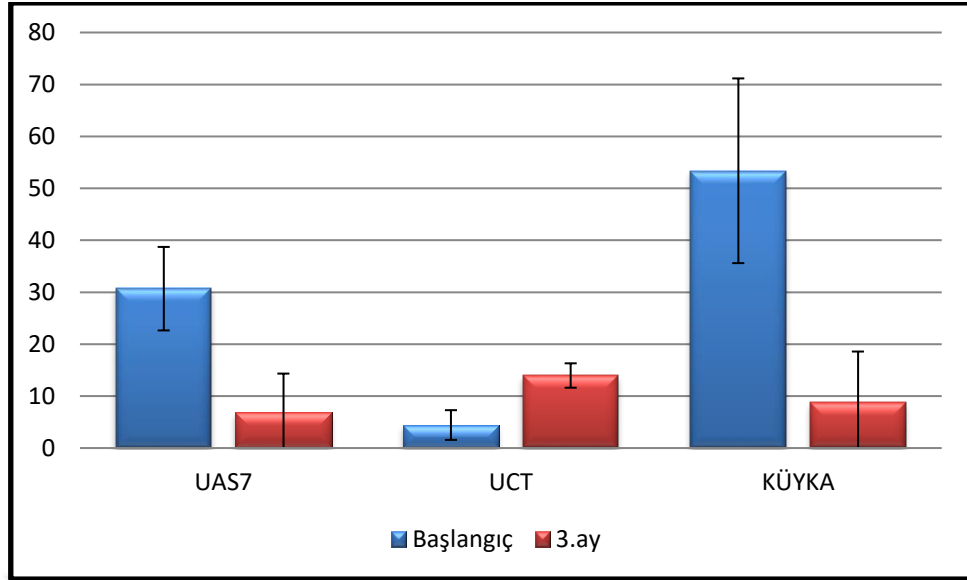
Başlangıç sedimantasyon düzeyine göre 3.ayda görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.036; p<0.05).

Başlangıç bazofil yüzdesine göre 3.ayda görülen artış, istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.004; p<0.05).

Başlangıca göre 3.ay bazofil sayısı, eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi ve MPV düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 4.8. Hasta grubunda başlangıca göre 3.ay skor değişimlerinin değerlendirilmesi

	Hasta Grup		p
	Başlangıç	3.ay	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
UAS7	30,68±8,04 (30)	6,89±7,44 (4)	0,000*
UCT	4,43±2,86 (4)	13,96±2,35 (15)	0,000*
KÜYKA	53,38±17,78 (53,3)	8,73±9,85 (5,4)	0,000*
Wilcoxon sign Test		*p<0.05	



Şekil 4.1. Tedavi öncesi ve sonrası UAS7, UCT, KÜYKA skorlarının değişimi

Başlangıç UAS7 skoruna göre 3.ayda görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.000$; $p<0.05$).

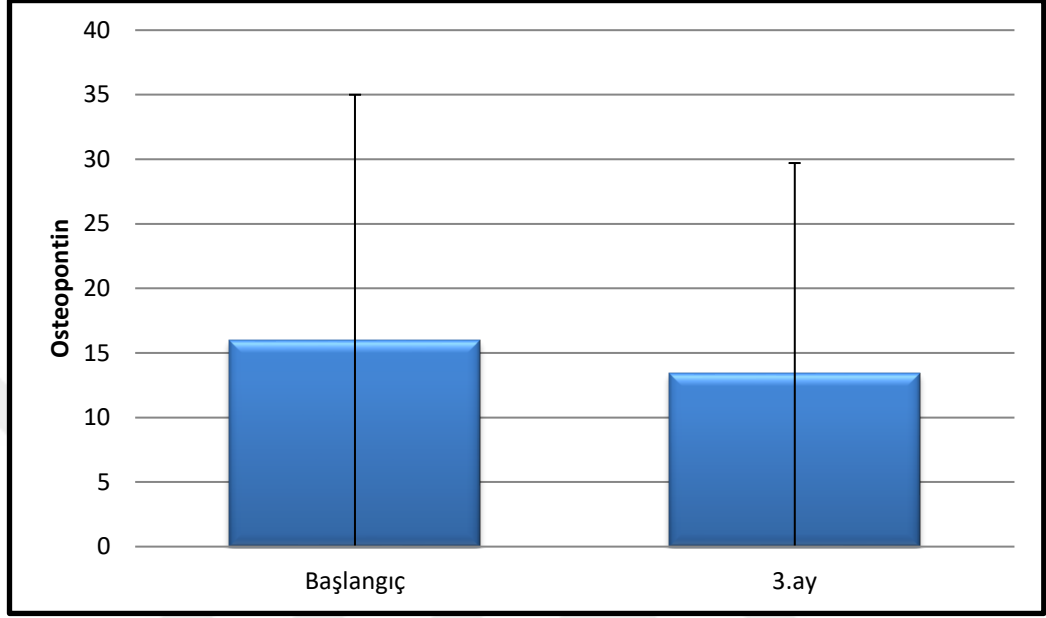
Başlangıç ÜKT skoruna göre 3.ayda görülen artış, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.000$; $p<0.05$).

Başlangıç KÜYKA skoruna göre 3.ayda görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.000$; $p<0.05$).

Tablo 4.9. Hasta grubunda başlangıca göre 3.ay sitokin değişimlerinin değerlendirilmesi

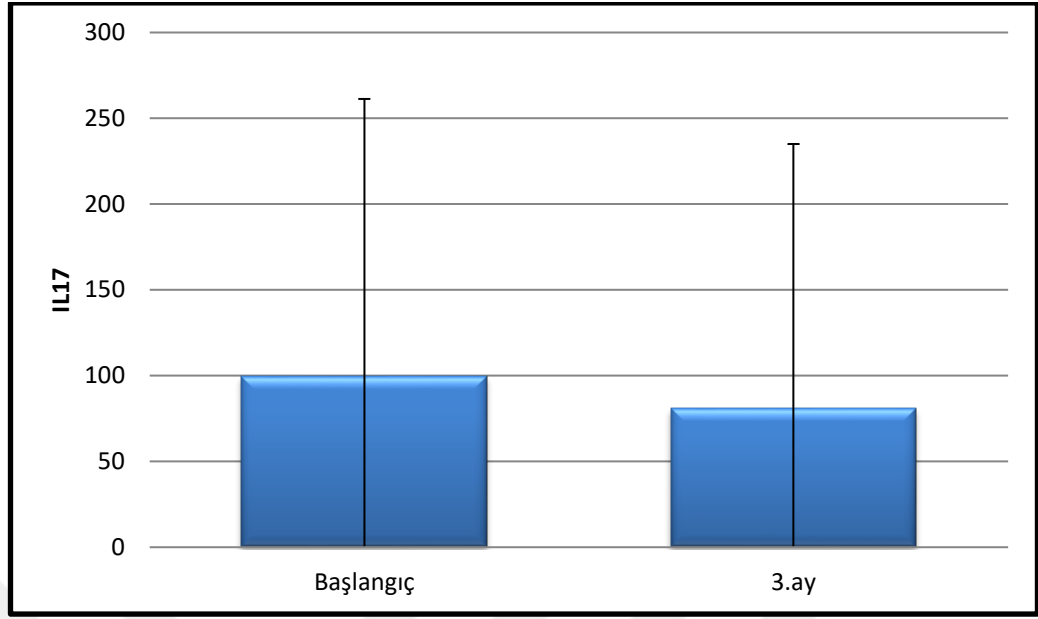
	Hasta Grup		p
	Başlangıç	3.ay	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Osteopontin (ng/ml)	15,97±19,03 (8,3)	13,39±16,32 (7,3)	0,032*
IL-17 (ng/L)	99,67±161,6 (41,1)	80,84±154,17 (31,2)	0,002*
		1933,8±3306,54	
IL-31 (ng/L)	2278,07±3399,13 (1126,7)	(794,4)	0,038*
Wilcoxon sign Test		* $p<0.05$	

Başlangıç osteopontin düzeyine göre 3.ayda görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.032$; $p<0.05$).



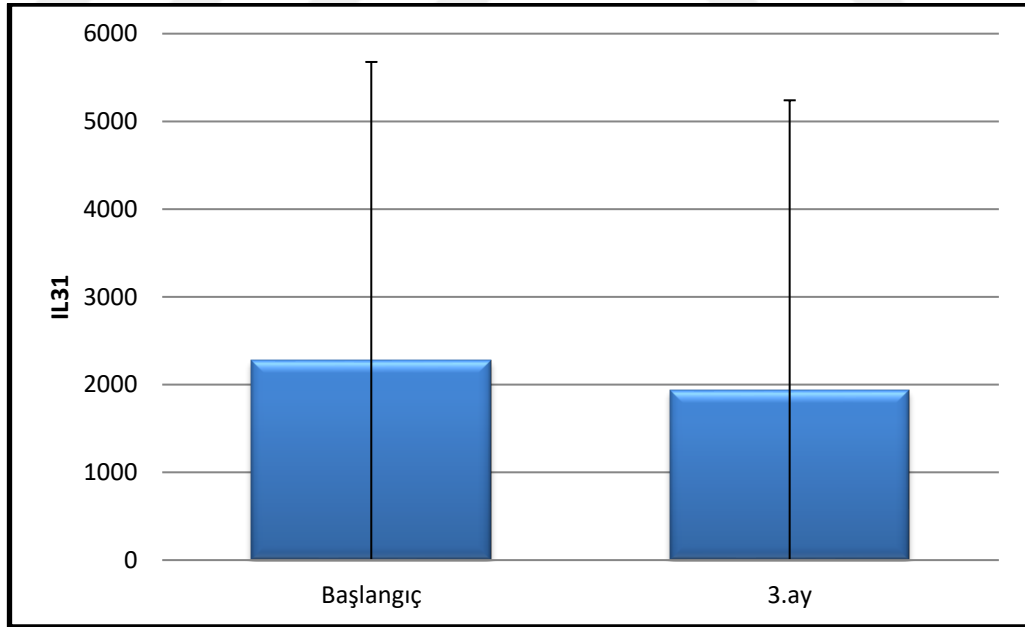
Şekil 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası OPN düzeyinin değişimi

Başlangıç IL17 düzeyine göre 3.ayda görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.002$; $p<0.05$).



Şekil 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası IL-17 düzeyinin değişimi

Başlangıç IL-31 düzeyine göre 3.ayda görülen düşüş, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.038$; $p<0.05$).



Şekil 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası IL-31 düzeyinin değişimi

Tablo 4.10. Grupların başlangıç sitokin düzeyleri açısından değerlendirilmesi

Hasta	Kontrol
-------	---------

	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
Osteopontin	15,97±19,03 (8,3)	12,69±10,19 (8,6)	0,865
IL-17	99,67±161,6 (41,1)	64,74±55,53 (40,3)	0,872
		1518,06±1251,79	
IL-31	2278,07±3399,13 (1126,7)	(1082,7)	0,712

Mann Whitney U Test

Gruplar arasında başlangıç osteopontin, IL17 ve IL31 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.11. Grupların 3.ay sitokin düzeyleri açısından değerlendirilmesi

	Hasta 3.ay	Kontrol	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
Osteopontin	13,39±16,32 (7,3)	12,69±10,19 (8,6)	0,427
IL-17	80,84±154,17 (31,2)	64,74±55,53 (40,3)	0,344
		1518,06±1251,79	
IL-31	1933,8±3306,54 (794,4)	(1082,7)	0,316

Mann Whitney U Test

Gruplar arasında 3.ay osteopontin, IL17 ve IL31 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.12. OST sonucuna göre başlangıç skorlarının değerlendirilmesi

	OCT		
	Negatif	Pozitif	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
UAS7	32,55±8,68 (35)	32,0±8,77 (32)	0,856
UCT	4,09±3,02 (4)	2,86±2,04 (3)	0,436
KÜYKA	56,68±16,64 (60,8)	58,51±19,09 (62,2)	0,618

Mann Whitney U Test

OST sonucu pozitif olan olgular ile negatif olan olgular arasında UAS7, UCT ve KÜYKA skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Başlangıç UAS7, UCT ve KÜYKA skorları ile hastalık süresi, laboratuvar parametreleri ve sitokinlerin korelasyonu

Hasta Grup		UAS7	UCT	KÜYKA
Hastalık süresi (ay)	r	0,206	-0,034	0,113
	p	0,293	0,864	0,567
Total IgE	r	-0,008	0,057	-0,149
	p	0,967	0,773	0,449
CRP	r	0,000	-0,049	0,036
	p	1,000	0,803	0,857
Sedimentasyon	r	0,247	-0,405	0,123
	p	0,205	0,032*	0,533
Bazofil sayısı	r	-0,298	0,348	-0,288
	p	0,124	0,070	0,137
Bazofil yüzdesi	r	-0,191	0,293	-0,230
	p	0,331	0,131	0,239
Eozinofil sayısı	r	-0,094	0,214	-0,112
	p	0,633	0,273	0,572
Eozinofil yüzdesi	r	-0,142	0,242	-0,206
	p	0,470	0,215	0,293
MPV	r	0,120	-0,163	0,136
	p	0,552	0,418	0,498
Osteopontin	r	0,265	-0,226	0,336
	p	0,173	0,247	0,081
IL-17	r	0,282	-0,225	0,263
	p	0,146	0,249	0,177
IL-31	r	0,184	-0,174	0,178
	p	0,349	0,377	0,366

Spearman's rho korelasyon testi

**p<0.05*

Hasta Grupta;

Başlangıç UAS7 skoru ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Başlangıç UAS7 skoru ile Total IGE, CRP, sedimantasyon, bazofil sayısı, bazofil yüzdesi, eosinofil yüzdesi, eosinofil sayısı ve MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Başlangıç UAS7 skoru ile osteopontin, IL17 ve IL31 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Başlangıç UCT skoru ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Başlangıç UCT skoru ile sedimantasyon arasında negatif yönlü, orta düzeyde (%40.5) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.032$; $p<0.05$).

Başlangıç UCT skoru ile Total IGE, CRP, bazofil sayısı, bazofil yüzdesi, eosinofil yüzdesi, eosinofil sayısı ve MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Başlangıç UCT skoru ile osteopontin, IL17 ve IL31 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Başlangıç KÜYKA skoru ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Başlangıç KÜYKA skoru ile Total IgE, CRP, Sedimantasyon, bazofil sayısı, bazofil yüzdesi, eozinofil yüzdesi, eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi ve MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Başlangıç KÜYKA skoru ile osteopontin, IL-17 ve IL-31 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.14. Başlangıç Osteopontin, IL-17 ve IL-31 korelasyonu

Hasta Grup		OSTEOPONTİN	IL17	IL31
OSTEOPONTİN	r	1,000		
	p	.		
IL-17	r	0,934	1,000	
	p	0,000*	.	
IL-31	r	0,895	0,908	
	p	0,000*	0,000*	1,000
<i>Spearman's rho korelasyon testi</i>		<i>*p<0.05</i>		

Başlangıç osteopontin düzeyi ile IL-17 arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%93.4) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05).

Başlangıç osteopontin düzeyi ile IL-31 arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%89.5) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05).

Başlangıç IL-17 ile IL-31 düzeyi arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%90.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05).

Tablo 4.15. 3.ay osteopontin, IL-17 ve IL-31 korelasyonu

Hasta Grup 3.ay		OSTEOPONTİN	IL17	IL31
OSTEOPONTİN	r	1,000		
	p	.		
İL-17	r	0,774	1,000	
	p	0,000*	.	
İL-31	r	0,713	0,692	
	p	0,000*	0,000*	1,000
<i>Spearman's rho korelasyon testi</i>		<i>*p<0.05</i>		

3.ay osteopontin düzeyi ile IL-17 arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%77.4) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05).

3.ay osteopontin düzeyi ile IL-31 arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%71.3) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05).

3.ay IL-17 ile IL-31 düzeyi arasında pozitif yönlü, iyi düzeyde (%69.2) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05).

Tablo 4.16. Başlangıç UAS7 düzeyine ilişkin değerlendirmeler

	UAS7		p
	Orta (n=8)	Şiddetli (n=20)	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yaş	36,5±12,17 (33)	39,4±14,23 (38,5)	0,741
Hastalık süresi (ay)	24,5±26,64 (13)	40,9±60,12 (16)	0,878
Atak sıklığı (hafta)	4,5±2,2 (4)	5,45±2,11 (7)	0,292
TSH	1,82±0,6 (1,9)	1,67±0,62 (1,6)	+0,507
AntiTPO	40,63±89,45 (9)	49±84,96 (9)	0,547
Anti tiroglubulin	11,89±5,34 (10)	13,43±7,54 (10)	0,244
T4	11,33±2,11 (11)	11,55±1,54 (11,4)	+0,757
Total IgE	157,88±121,26 (127)	170,7±229,94 (74,5)	0,446
CRP	6,5±6,09 (3,5)	9,39±12,71 (4)	0,939
Sedimentasyon	6,88±5,03 (6)	7,15±5,61 (6)	0,878
Bazofil sayısı	0,02±0,02 (0)	0,02±0,02 (0)	0,406
Bazofil yüzdesi	0,25±0,21 (0,3)	0,23±0,23 (0,2)	0,679
Eozinofil sayısı	0,14±0,13 (0,1)	0,12±0,11 (0,1)	0,665
Eozinofil yüzdesi	2,1±1,75 (1,5)	1,32±0,99 (1,1)	0,359
MPV	10,09±0,6 (10,1)	10,38±1,3 (10,2)	+0,595
UCT	7,5±2,33 (8)	3,2±2,02 (3,5)	0,001*
KÜYKA	32,79±8,11 (30,7)	61,62±13,24 (62,6)	0,000*
Osteopontin	6,9±1,78 (6,1)	19,6±21,56 (11,7)	0,004*
IL-17	31,12±14,98 (26,4)	127,08±185,09 (58,6)	0,006*
IL-31	865,98±331,51 (739,2)	2842,9±3899,12 (1499)	0,037*
Mann 2Whitney U Test		+Student t test	*p<0.05

UAS7 skoru orta ve şiddetli olan olgular arasında yaş, hastalık süreleri ve haftalık atak sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

UAS7 skoru orta ve şiddetli olan olgular arasında laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

UAS7 skoru orta şiddetli olan kişilerin UCT skorları, UAS7 skoru şiddetli olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.001$; $p<0.05$).

UAS7 skoru orta şiddetli olan kişilerin KÜYKA skorları, UAS7 skoru şiddetli olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0.000$; $p<0.05$).

UAS7 skoru orta şiddetli olan kişilerin osteopontin düzeyleri, UAS7 skoru şiddetli olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0.004$; $p<0.05$).

UAS7 skoru orta şiddetli olan kişilerin IL17 düzeyleri, UAS7 skoru şiddetli olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.006; p<0.05).

UAS7 skoru orta şiddetli olan kişilerin IL31 düzeyleri, UAS7 skoru şiddetli olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.037; p<0.05).

Tablo 4.17. Başlangıç UAS7 düzeyine ilişkin değerlendirmeler

		UAS7		p
		Orta (n=8)	Şiddetli (n=20)	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	6 (%75)	14 (%70)	1,000
	Erkek	2 (%25)	6 (%30)	
Anjioödem	Yok	3 (%37,5)	7 (%35)	1,000
	Var	5 (%62,5)	13 (%65)	
Ailede kronik ürtiker varlığı	Yok	8 (%100)	18 (%90)	1,000
	Var	0 (%0)	2 (%10)	
Astım	Yok	7 (%87,5)	18 (%90)	1,000
	Var	1 (%12,5)	2 (%10)	
Tiroid	Yok	8 (%100)	15 (%75)	0,281
	Hashimoto	0 (%0)	5 (%25)	
Ek hastalık	Yok	6 (%75)	14 (%70)	1,000
	Var	2 (%25)	6 (%30)	
Tetikleyici psikolojik stres	Yok	1 (%12,5)	1 (%5)	0,497
	Var	7 (%87,5)	19 (%95)	
Tetikleyici faktör	Yok	6 (%75)	17 (%85)	0,606
	Var	2 (%25)	3 (%15)	
Ataklara eşlik eden sistemik semptom	Yok	7 (%87,5)	19 (%95)	0,497
	Var	1 (%12,5)	1 (%5)	
OST	Negatif	2 (%50)	9 (%64,3)	1,000
	Pozitif	2 (%50)	5 (%35,7)	
H.pylori	Yok	8 (%100)	18 (%90)	1,000
	Var	0 (%0)	2 (%10)	

Fisher's Exact test

Başlangıç UAS7 skoru orta ve şiddetli olan olgular arasında tanımlayıcı bilgiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.18. Tedavi yanıtları

3.ay		n	%
UAS7	İyi Yanıtlı	17	60,7
	Yanıtsız	11	39,3
UCT	İyi Yanıtlı	24	85,7
	Yanıtsız	4	14,3

3.ay UAS7 skoruna göre olguların %60.7'si iyi yanıtlı iken, %39.3'ü yanıtsızdır. UCT skoruna göre olguların %85.7'si iyi yanıtlı iken, %14.3'ü yanıtsızdır.

Tablo 4.19. UAS7 tedavi yanıtına göre başlangıca göre 3.ay sitokin düzeylerinde görülen düşüşün değerlendirilmesi

0-3.ay değişim	UAS7		p
	İyi Yanıtlı	Yanıtsız	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Osteopontin	4,24±5,93 (2,7)	0,02±3,76 (0,75)	0,078
IL-17	27,45±42,06 (10,3)	5,50±13,03 (4,9)	0,151
IL-31	482,27±999,11 (196,9)	130,97±412,17 (111,95)	0,384

Mann Whitney U Test

UAS7 skoruna göre iyi yanıtlı ve yanıtsız olgular arasında başlangıca göre 3.ay osteopontin, IL17 ve IL31 düzeylerinde görülen düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.20. UCT tedavi yanıtına göre başlangıca göre 3.ay sitokin düzeylerinde görülen düşüşün değerlendirilmesi

0-3.ay değişim	UCT		p
	İyi Yanıtlı	Yanıtsız	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Osteopontin	3,11±5,47 (1,2)	0,53±5,44 (0,93)	0,533
IL-17	19,80±37,63 (8,4)	13,03±12,86 (10,45)	0,844
IL-31	371,97±875,01 (175,1)	177,99±501,87 (240,5)	0,896

Mann Whitney U Test

UCT skoruna göre iyi yanıtli ve yanıtıız olgular arasında başlangıca göre 3.ay osteopontin, IL-17 ve IL-31 düzeylerinde görülen düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



5. TARTIŞMA

Ürtiker toplumda sık görülen, aniden ortaya çıkıp 24 saat içinde kendiliğinden kaybolan, kaşıntılı ve ödemli plaklar ile karakterize bir deri hastalığıdır. Deri lezyonları anjiyoödem ile birlikte veya tek başına görülebilir. Hastalığın 6 haftadan kısa süren formu akut, daha uzun süren formu ise kronik olarak sınıflandırılır (23).

KSÜ' de otoallerjik/otoimmün mekanizmalar, enfeksiyonlar, gıdalar, ilaçlar, psödoallerjik reaksiyonlar gibi tetikleyici faktörler etiyopatogeneizde yer almaktadır.

IgE'nin ve antijenlerin mast hücrelerinin yüksek afiniteli IgE reseptörüne bağlanıp içeriklerini degranülasyonunun sonucu ve bazofil, eozinofil ve T hücrelerinin de katkısıyla vazodilatasyon, serum içeriğinin dokuya geçmesi ve dermiste ödem gerçekleşir. Bu durumun klinik karşılığını ise kaşıntılı, eritemli plaklar ve/veya anjiödem olarak görmekteyiz.

Etiyopatogenezele ilgili güncel çalışmalar KSÜ olgularının %40'a yakın bir oranı otoimmün mekanizma ile geliştiğini göstermektedir. Otoallerjenlere karşı oluşmuş IgE otoantikoru (tip1) IgE veya IgE'nin yüksek afiniteli reseptörüne (FcεRI) karşı IgG otoantikorlarının (tip2) gelişerek mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonuna neden olmaktadır. OST, otoreaktifiteyi gösteren uygulanabilirliği kolay ve ucuz bir testtir. Ayrıca bazofil aktivasyonu/histamin salınım testleri, düşük total IgE seviyesi otoimmünite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (51).

KSÜ hastalarının deri biyopsileri incelendiğinde ödem, vazodilatasyon, eozinofil, mast hücresi, nötrofil ve T lenfositleri saptanır (52).

Caproni ve ark.'nın yaptığı çalışmada KSÜ hastalarının kan serolojik incelemesinde Th2'nin daha baskın olduğu karışık bir Th1/Th2 lenfositlerinin varlığı gözlenmiştir (103).

Başka bir çalışmada ise KSÜ hastalarının biyopsileri incelenmiş ürtiker plaklarında IFN-gama ve IL5 ekspresyonun arttığı ve bunun Th1 ve Th2 lenfosit kaynaklı olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca plaklarda nötrofil infiltrasyonunda rastlanmıştır (58).

Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ürtikerli hastalarının serumlarında Th1, Th2 ve Th17'ye ait sitokinlerin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir(59).

Patogenezinde hala aydınlatılması gereken alanlar olmasına rağmen bugün için bilinen KSÜ'nün sadece mast hücreleri, bazofil kaynaklı bir hastalık olmadığı sitokinler, kemokinler ve T lenfosit alt gruplar arasındaki bir etkileşimle hem otoimmün hem de alerjik sistemik bir hastalık özellik sergilediğini göstermektedir (104).

2014 yılında ürtiker tedavisinde onay alan omalizumab yüksek doz antihistaminik tedavisine dirençli KSÜ hastalarında başarıyla kullanılmaktadır. Etki mekanizması temelde bazofil ve mast hücre yüzeyindeki FcεRI ekspresyonunu ve IgE bağlanmasını azaltarak alerjik ve immunolojik reaksiyonların gelişimini engellemektir. Omalizumab serbest IgE seviyesini azaltır. Hem hedef hücrelerden sitokin üretimini hemde bu hücrelerden mediatör salınımı baskılar (80).

Omalizumab hem otoimmün hem de otoimmün komponent içermeyen KSÜ hastalarının tedavisinde başarılı sonuçlar göstermesi nedeniyle ürtiker tedavisinde daha farklı etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Bizim de amacımız hem ürtikerin immünopatolojik mekanizmanın tahmin edilen yönlerine keşfetmek, olası terapötik hedeflerin yeni yolunu açmak ve omalizumabın teröpatik etkisinin immünolojik mekanizmasını ortaya çıkarmaya katkıda bulunmaktır.

Bu doğrultuda biz de çalışmamızda KSÜ' de rol oynadığını düşündüğümüz sitokin değerlerinin (OPN, IL-17, IL-31) omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası değişimini, bu değerlerin bazı biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile hastalık aktivite ve yaşam kalite anketleri (UAS7, UKT, KÜKYA) ile ilişkisini hasta ve kontrol grubunda karşılaştırdık.

Çalışmaya katılan hastaların demografik özelliklerine baktığımızda yaş ortalamasının 36.6 olması ve kadın cinsiyet baskınlığı literatür ile uyumluydu (23).

Kontrol grubu ile hasta grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı.

Literatürdeki birçok çalışma iki yıldan daha uzun sürdüğünü göstermekle birlikte kayda değer sayıda hastanın da beş yıldan daha uzun süre etkilendikleri bilinmektedir (39). Çalışmamız da hasta gruptaki olguların hastalık süreleri 3 ay ile 240 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 36.21 ay saptanmıştır.

KSÜ'lü hastaların %33-68'sinde anjiödem ile ürtiker birlikte görülürken, %30- 65'inde sadece ürtiker ve %1-13'ünde sadece anjiyoödem görüldüğü bildirilmektedir (39). Bizimde çalışmamızda hastaların %64.2'sinde anjiödem ve ürtiker birlikteliği saptanmış olup literatür ile uyumluydu.

28 KSÜ hastasında 300mg omalizumab tedavisi ile başlangıca göre 12.haftadaki UAS7, KÜKYA skorlarında anlamlı düşüş saptandı. Tedavi etkinliğini değerlendirme de önemli bir ölçek olarak kullanılan UCT skorunda 12.haftadaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Bulduğumuz sonuçlar omalizumabın tedavideki başarısını destekler niteliktedir ve ölçeklerdeki değişim literatürlerle uyum göstermektedir.

CRP, IgE ve bazofil sayısı gibi biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin başlangıç ve tedavi sonrası değişimlerinde istatistiksel anlamlılık saptadık.

KSÜ'lü hastalarda muhtemelen IL-6'nın kutanöz ekspresyonuna bağlı olarak serum CRP seviyelerinde bir artışın meydana geldiği düşünülmektedir(105). Başka bir görüş de IL-17'nin IL-6'dan bağımsız olarak CRP düzeylerini artırabildiğidir (106). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak CRP seviyesinin kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanması KSÜ'de sistemik bir inflamatuvar yanıtın varlığına işaret etmektedir. Çalışmamızda omalizumab tedavisiyle birlikte CRP düzeyinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptadık. Aleem ve.ark.'nın çalışmasında da omalizumab tedavisi ile CRP düzeylerinin başlangıç seviyesine göre düştüğü ve omalizumabın KSÜ'lü hastalarda sadece anti-IgE etkisinin olmadığını, hematolojik ve inflamatuvar parametreler üzerine de etki gösterdiği vurgulanmıştır (107).

Çalışmamızda hasta grubunda başlangıç total IgE düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olmamakla beraber yüksek bulundu. Kessel ve ark. da KSÜ'lü hastalarda IgE düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu saptamışlar ve yüksek IgE düzeylerini artmış hastalık süresi ve şiddetiyle ilişkilendirmişlerdir(108). Ayrıca yüksek IgE seviyesi omalizumab tedavisine iyi yanıt; tedavi bırakılınca erken nüks ile ilişkilendirilmiştir. Başlangıç düşük total IgE seviyesi ise Tip IIb otoimmunitenin hakim olduğu KSÜ hastalarında görülebileceği ve omalizumab yerine siklosporinden daha fazla fayda göreceği anlamına gelmektedir (52). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında total IgE düzeyi açısından anlamlı bir fark görülememesi sınırlı hasta popülasyonundan veya otoimmun komponenti olan KSÜ hastalarının fazlalığından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda başlangıç total IgE düzeyine göre 3 aylık omalizumab tedavisi sonrası görülen artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bu bulgu literatürle uyumluydu. Omalizumab tedavisiyle serbest IgE azalırken total IgE seviyeleri artmaktadır. Bunun sebebinin oluşan omalizumab - IgE kompleksinin serbest IgE'ye göre daha yavaş eliminasyon hızına sahip olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir(80). Serum total IgE'nin başlangıç seviyesinin ve tedaviyle birlikte değerinin takibinin hastalığın seyri, tedavi düzenlenmesi konusunda bilgiler vererek değerli bir belirteç olduğunu düşünüyoruz.

Hasta grubunun başlangıç Anti-TPO düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken TSH ve anti-Tg düzeylerinde kontrol grubuyla anlamlı bir fark yoktu.

Vernuil ve ark. 45 KSÜ hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada gruplar arasında T4 ve TSH düzeyinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Anti-TPO düzeyi KSÜ grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır(109).

Czarnecka ve ark.'nın yaptığı 148 hasta 35 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmasında Anti-TG ve Anti-TPO seviyelerini KSÜ hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır. Tiroid otoantikörlerinin mast hücrelerinde IgE

reseptörlerine bağlanıp histamin salınımına neden olabileceği sonucuna varılmıştır(110).

94 KÜ ve 80 kontrol grubu arasında yapılan çalışmada hasta grupta anti-TG ve anti-TPO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Tiroid otoantikorlarının KSÜ hastalarında daha yüksek sıklıkta saptanması ürtiker patogenezinde otoimmünitenin hakim olduğunu düşündürmektedir(111).

KSÜ hastalarında kanda bazofil sayılarının düşük saptandığı ve kanda bazopeninin varlığının bazofillerin dokuya göç etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (47). Bizde çalışmamız da literatür ile uyumlu olarak hasta grubunun başlangıç bazofil sayısını kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Çalışmamızda OPN, IL-17, IL-31'i hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerde saptadık ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Başlangıç hastalık şiddeti UAS7' ye göre gruplandırıldığında şiddetli olan gruptaki hastalar orta şiddetliye göre daha yüksek OPN, IL-17, IL-31 değerine sahipti. 12 haftalık omalizumab tedavisiyle birlikte bu üç parametrede görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı.

IL-17

IL-17 hücre dışı patojenlere ve mantarlara karşı konak savunmasının cevabında rol almaktadır. Ayrıca IL-17 diğer uyarılarla sinerjistik etki göstermesi nedeniyle güçlü bir proinflamatuvar bir sitokin olduğu bilinmektedir. Kemokin ligandlarının üretimini artırarak nötrofil göçünü indükler; ayrıca nötrofil ve makrofajların defensin üretimini uyarır. Otoantikor üretimini tetikleyerek otoimmün ve inflamatuvar sürecin başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. IL-17, Th17 hücreleri olmak üzere NK hücreleri, nötrofiller ve mast hücreleri tarafından üretilir. Keratinositler, endotel hücresi, kondrositler ve sinovyal hücre gibi birçok hücre ve doku üzerine etki gösterir (112).

Serumda IL-17 multiple skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, SLE gibi hastalıklarda düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Otoimmün hastalıklarda

IL-17'nin hastalık patogenezinin yaptığı katkının aydınlatılması amacıyla ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilebilmesi adına birçok çalışmada inceleme konusu olmaktadır.

Psöriasisli hastalarda yapılan bir çalışmada IL-17 ekspresyonu hem deride hem de hasta serumlarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. IL-17 kaynağının Th17 hücreler, mast hücreler ve nötrofiller olduğu; IL-17'nin hem deri lezyonlarının oluşmasında hemde eklem hasarının gerçekleşmesinde temel rol oynayabileceği vurgulanmıştır(113).

51 KSÜ hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada serum IL-17, IL-31, IL-33 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Plazma IL-17, IL-31 ve IL-33 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmış. Ayrıca aynı çalışmada UAS7'ye göre şiddetli olarak gruplanan hastalarda orta ve hafif gruba göre daha yüksek IL-17, IL-31 ve IL-33 saptanmıştır. IL-17 ve IL-31'in IL-33 ile korelasyon gösterirken IL-17, ve IL-31 arasında bir korelasyon bulunamamıştır. IL-17, IL-31 ve IL-33'in CRP ve eozinofil sayısı ile korele olmadığı belirtilmiştir. Çalışmada bu sitokinlerin seviyesinin hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilebilmesinde biyolojik bir belirteç olabileceği belirtilmiştir, hastalık patogenezinde Th1, Th2 ve Th17'den salınan sitokinlerin etkili olabileceği ve bu yönde daha fazla araştırma ihtiyacı olduğu sonucuna varılmıştır (104).

Atwa ve ark.'nın yaptığı çalışmada UAS7'ye göre hastalık şiddetine göre gruplanan 75 hasta ile 30 sağlıklı kontrol grubu arasında serum IL-17, IL-23 ve TNF- α düzeyi karşılaştırılmıştır. Tüm sitokinlerde anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. Aynı zamanda sitokin yükseklikleri ile hastalık aktivite arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. KSÜ hastalarının büyük bir alt grubunun otoimmün kökenli olabileceği bildirilmiştir. Th17 hücreleri ve bunlardan salınan sitokinler (IL-17, IL-23) multipl skleroz, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birçok otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynadığı gerçeğine dayanarak inflamatuvar ve otoimmün hastalıklardaki bu rolü, IL-17'nin yüksek serum düzeyini açıklayabileceği ifade edilmiştir (114).

Bir başka çalışmada KSÜ hastalarında kontrol grubuna göre serum IL-17 değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastalık aktivitesine göre gruplandırıldığında hafif/orta/şiddetli gruplar ile serum IL-17 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca KSÜ hastalarında CRP değeri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuş ancak bu değer IL-17 ile karşılaştırıldığında korelasyon bulunamamış ve CRP yüksekliğinin sadece IL-17 kaynaklı olmadığı sonucuna varılmıştır (115).

Chen ve ark.'nın yaptığı 60 KSÜ, 15 akut ürtiker, 15 sağlıklı kontrol grubu arasında Th1, Th2, Th17 ile ilişkili sitokinlerin serum seviyeleri karşılaştırılmıştır. KSÜ hasta grubunda IL-17 de dahil olmak üzere 11 farklı sitokin kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Burada yine KSÜ patogenezinde Th alt tipleriyle ilişkili otoimmunitenin rol oynamasının sonucu olarak sitokinlerin yüksekliğinin sebebi açıklanmıştır(59).

KSÜ'nün hem mast hücreleri hem de aktive edilmiş CD4+ T hücreleri tarafından yönetilen otoimmün bir hastalık olduğu kavramına uygun olarak, yakın zamanda IL-17'nin KSÜ patogenezindeki rolünü araştırmayı amaçlayan bir çalışmada normal cilt ile karşılaştırıldığında lezyonlu cilt biyopsilerinde KSÜ hastalarının daha yoğun IL-17 ekspresyonu saptanmıştır. Bu ekspresyonun hem CD4 +T hücrelerinden hem de mast hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Sabag ve ark. bu çalışmada KSÜ'de IL-17A'nın deri mast hücrelerinde ekspresyonunun arttığını ilk kez ortaya koymuştur. Biyopsiler incelendiğinde, IL-17 eksprese eden CD4+ hücrelerinin ve mast hücrelerinin birbirine fiziksel olarak yakın konumlandığı gösterilmiştir. KSÜ'lü hastalarda IL-17 eksprese eden CD4+ hücreler ve mast hücreleri hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride saptanmıştır. Halen, aktive mast hücrelerinin IL-17 ürettiği mi, yoksa IL-17'yi dış ortamdan alıp granüllerde mi depoladığı konusu netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca antihistamin ve omalizumaba dirençli 8 KSÜ'lü hastaya anti-IL-17A antikoru sekukinumab uygulanması ile ürtiker hastalık aktivitesinde belirgin azalma meydana gelmiştir; bu bulgu da IL-17'nin patogenezdaki rolünü destekler niteliktedir (116).

KSÜ'deki IL-17'nin kaynağı belirsiz olmakla birlikte yüksek IL-17'nin, ürtikeryal süreçte görev alan farklı hücrelerin, özellikle mast hücrelerinin

aktivasyonundan kaynaklanması muhtemeldir. RA'lı hastaların eklem sıvısında IL-17 üreten hücrelerin büyük çoğunluğunun mast hücreleri olduğu, Th17 hücrelerin küçük bir oran oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada mast hücreleri, TNF- α ve C5a gibi çeşitli uyaranlarla uyarılma sonucu IL-17 üretebildiği belirtilmiştir(117).

Mast hücreleri ve aktive edilmiş T lenfositleri, adezyon molekülleri aracılığıyla fiziksel temas (heterotipik adezyon) sağlar. Mast hücreleri, tümü T hücresi aktivasyonunda yer alan CD80, CD86 ve adhezyon molekülü CD54'ü (ICAM-1) eksprese eder. Ayrıca mast hücrelerinin T lenfositlerinden salınan mikroveziküller ile aktive edildiği bilinmektedir(118).

Bir çalışma mast hücrelerinin ortak yüzey antijenlerini taşıma ve antijen sunumu gerçekleştirebilmesi sebebiyle T hücrelerinin aktivasyonunu, sitokin üretimini etkileyebileceği böylece sistemik inflamasyonda ve otoimmün hastalıklarda mast hücrelerinin katkısının bulunduğu sonucuna varmıştır (119).

Bu fiziksel yakınlığın T hücrelerinden salınan mikroveziküller ile çift yönlü etkileşim ve antijen sunumu yapabilmesi mast hücreleri ve T hücrelerinin birbirini uyatabildiklerini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda bulduğumuz gibi IL-17'nin KSÜ hastalarında yüksek saptamamız bu doğrultuda yapılan diğer çalışmalarla benzer özellik taşımaktadır. Omalizumabın mast hücresinde reseptör down-regülasyonu yapması sonucu degranülasyonu inhibe ederek IL-17 seviyesinde azalmaya yol açtığını ve mikroveziküler ve heterotopik etkileşimle mast hücre üzerinden T lenfositlerini etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Literatürde bizim çalışmamızla uyumlu olarak omalizumabın IL-17 üzerindeki etkinliğini gösteren tek çalışmaya rastlanıldı. Netherton Sendromlu bir olguda omalizumab tedavisi sonrası IL-17 seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir (120).

IL-31

IL-31 allerjik ve inflamatuvar hastalıkları module eden kaşıntı semptomlarının oluşmasında rol oynayan ve başlıca Th2 lenfositlerden salınan bir

sitokindir. Onkostatin M ve IL-31RA reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. Bu reseptörlerin ikisinde dorsal kök ganglionları, keratinositler, bazofiller, mast hücreleri ve T hücrelerinde eksprese edilir. Reseptör kompleksinin bağlanmasıyla Janus kinaz sinyal dönüştürücüsü (JAK-STAT), mitojenle aktive olan protein kinaz MAPkinaz yolu aktifleşir. Sonuç olarak hücre proliferasyonunun düzenlenmesi, proinflatuvar sitokinler ve kemokinlerin salınımı, kaşıntı oluşmasından sorumlu dorsal kök ganglionlarının uyarılması gibi immunmodulator ve biyolojik fonksiyonların kontrolü sağlanır (97).

IL-31' in fonksiyonel aktivitesi, bu reseptörlerin ekspresyonuna bağlı olmakta, bu reseptörlerin bloke edilmesiyle IL-31 ile indüklenen IL-4 ve IL-13 salınımının azaldığı gösterilmiştir (42).

Kaşıntı ile seyreden atopik dermatit, büllöz pemfigoid, prurigo nodularis gibi birçok dermatolojik hastalıkta IL-31 seviyesi ve hastalık patogeneziindeki etkisi araştırma konusu olmaktadır.

Atopik dermatit cilt bariyeri disfonksiyonu ve yoğun kaşıntı ile seyreden kronik egzamatöz bir cilt hastalığıdır. Nakahara ve ark.'nın çalışmasında atopik dermatitli hastaların lezyonlu derisinde ve serumlarında IL-31 ekspresyonunun hastalık şiddeti ile korele arttığı gösterilmiştir. Ayrıca IL-31 reseptör antikoru olan nemolizumab ile orta-şiddetli hastaların kaşıntı semptomları önemli ölçüde iyileşmiş ve bu ajan umut verici bir tedavi olarak gösterilmiştir(121).

Prurigo nodularis hiperkeratotik papül nodüller olarak seyreden tedavisi zor kaşıntı-kaşıma döngüsünün olduğu, kişilerde psikiyatrik komorbidite ve uyku bozukluklarına neden olabilen kronik bir cilt hastalığıdır. Çeşitli kronik cilt hastalıklarıyla karşılaştırılan deri örneklerinde prurigo nodularis hastalarının en yüksek IL-31 seviyesine sahip olduğu bulunmuştur(122).

Lenfoma hastalarının birçoğuna kaşıntı semptomu eşlik etmektedir. Yapılan bir çalışmada serumlarında ve lenf nodu hücrelerinde IL-31 ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Hastalarda kaşıntı semptomlarının oluşmasında IL-31'in etkili olduğu sonucuna varılmıştır(123).

Psöriasis, allerjik kontakt dermatit, büllöz pemfigoid, üremik pruritus gibi kaşıntıyla seyreden diğer birçok deri hastalığında dokuda ve serumda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (124).

İnflamasyondaki rolüne yönelik astım hastalarında yapılan çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre hastalarda seviyesinin arttığı ve hastalık şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda IL-31 yüksekliği ile korele IgE seviyesi saptanmıştır. IL-31'i Th2 aracılı inflamasyonu indüklediği ve allerjik hastalıkların patogenezinde yer alabileceği vurgulanmıştır(125).

Çalışmamızda IL-31 düzeyinin KSÜ hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olması literatürdeki birçok çalışma ile uyumluydu.

Raap ve ark.'nın yaptığı çalışmada bazofillerin IgE ile uyarımına yanıt olarak IL-31 ürettiği ve IL-31'in ana kaynağının bazofiller olduğu vurgulanmıştır. IL-31, kendisinin de bir IL-31 kaynağı olan bazofillerde bir pro-inflamatuvar aktivasyonu uyarır. Bazofil yüzeyinde IL-31 reseptörleriyle etkileşime girerek IL-4 ve IL-13 salınımına yol açar. IL-4 salınımının indüklenmesi, Th0 CD4⁺ T hücrelerinin Th2 fenotipine dönüşmesine neden olur. Bazofillerden IL-31 ile indüklenen Th2 tipi sitokin salınımına ilişkin gözlemlere ek olarak sitokin ayrıca bazofil kemotaksisini de kolaylaştırdığı saptanmıştır. Bu IL-31'in KSÜ gibi kaşıntılı inflamatuvar deri hastalıklarında patogeneze katkı yaparak bazofillerin fonksiyonunu düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir (42).

KSÜ hastalarında IL-31 düzeylerinin kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösteren bir çalışmada elde edilen sonuçlar önceki birçok benzer çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Bunun sebebi olarak KSÜ'de Th2 ve mast hücre aracılı inflamasyonun baskınlığından söz edilmiştir (104).

46 KSÜ, 28 atopik dermatitli hasta ve 26 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada IL-31 serum düzeyi KSÜ hastalarında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmış; KSÜ'lü hastalardaki değerler atopik dermatitli hastalara göre daha düşük bulunmuştur. IL-31'in Th2 hücrelerini etkileyerek ürtiker

de kaşıntı semptomunun oluşmasında önemli bir mediatör olduğu sonucuna varılmıştır(126).

Çeşitli çalışmalar, IL-31'in, KSÜ ve otoimmün bağ dokusu hastalıkları (SLE ve dermatomiyozit) dahil olmak üzere otoimmün cilt hastalıklarında rol oynadığını bildirmektedir (96).

Çalışmamızın diğer bir bulgusu olarak omalizumab tedavisiyle IL-31 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptadık.

Omalizumab tedavisiyle IgE'nin bazofiller ve mast hücre yüzey reseptörü FcεRI down regule edilerek bazofil degranulasyonu engellenir ve IL-31 seviyesi azalır (96).

6 aylık omalizumab tedavisine iyi yanıt veren 15 hastada tedavi öncesi ve sonrası IL-31 seviyelerin de anlamlı bir düşüş saptanırken plasebo grubunda böyle bir etki saptanmamıştır. Bu nedenle IL-31'in mast hücre kaynaklı olduğu ve omalizumabın mast hücrelerinde reseptör down regülasyonu yaparak IL-31 düzeyinde düşüş sağladığı sonucuna varılmıştır. Omalizumab tedavisine yanıtın IL-31 seviyesinde ki düşme ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır(127).

5 ay 4 haftada bir 300mg omalizumab ile takip edilen başka bir çalışmada hastalarda tedavi ile IL-31 seviyelerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Çalışmada omalizumabın ürtiker mekanizmasında sadece IgE aracılı immün mekanizmaları etkilemediği T lenfosit aktivitesi üzerinede etki ettiği sonucuna varılmıştır. Omalizumab tedavisi ile mast hücreleri ve bazofillerin yanında antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler ve monositlerde FcεRI azalmaktadır. Bu hücreler üzerindeki IgE fiksasyonu, T hücrelerine etkili bir FcεRI aracılı antijen sunumu için önemlidir. Bundan dolayı omalizumab antijen sunan hücrelerde IgE'nin FcεRI'ye bağlanmasını engelleyerek T lenfosit yanıtını dolaylı olarak azaltabilir ve böylece T lenfosit kaynaklı sitokin seviyelerinin düştüğü belirtilmiştir (128).

KSÜ'de T hücrelerinin rolü belirsizliğini korumakla birlikte dirençli KSÜ hastalarında tedavi rehberinde yeri olan siklosporinin klinik etkinliği KSÜ'de T hücrelerinin patogeneizde önemli olduğunu göstermektedir.

Biz de daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi KSÜ'nün otoimmün bileşeninin, FcεRI veya IgE'ye karşı otoantikorları içerdiği düşünüldüğünde, omalizumab ile hücre yüzeyi IgE ve/veya FcεRI'nin azaltarak bazofil ve mast hücrelerinin degranülasyonunun engellenmesi aynı zamanda T lenfositlerinin dolaylı olarak etkilenmesiyle IL-31 seviyesini azaltacağını düşünüyoruz.

Bubulgular IL-31'i ürtiker tedavisinin izlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak düşünmemize sebep olmakta ve gelecek için umut vermektedir.

OSTEOPONTİN

OPN immun sistemde makrofajlar, mast hücreleri, T ve B lenfositleri, doğal öldürücü (NK) hücreleri, dentritik hücreler; ayrıca kemik, böbrek, plesanta, meme bezleri, kıl folikülleri gibi işlev ve yapı bakımından birbirinden çok farklı hücre ve dokularda sentezlenen ekstrasellüler matriks proteini ve sitokin olarak işlev görmektedir.

İlk olarak kemik dokusunda tespit edilen OPN'nin osteoklast fonksiyonlarının ve matriks mineralizasyonunun düzenlenmesinde ve kemik yapım yıkım aşamasında substrat adezyonunu artırarak remodelingde görev yaptığı bilinmektedir.

OPN ekspresyonu; büyüme ve farklılaşma faktörleri, posttranslasyonel modifikasyonlar (fosforilasyon, glikazilasyon, sializasyon), hormonlar (retinoik asit, kalsitrol, steroidler), genetik polimorfizmler ve inflamatuvar sitokinler aracılığıyla her hücrede ve dokuda farklı özellik gösterecek şekilde düzenlenir ve özelleşir.

OPN'nin pleiotropik (tek bir genin birden fazla fenotipik özelliği etkilemesi durumu) özelliğinden fonksiyonu ve işlevi intraselüler sinyal moleküllerine, bağlandığı hücre yüzey reseptörlerine, heparin ya da kalsiyum bağlanma noktalarına göre birçok farklılık göstermektedir(129).

OPN makrofajlardan CD44 ve integrin ile etkileşime girerek IL-12 salınımını artırır. Ayrıca dentritik hücrelerden IL-12 ve TNF-α ekspresyonunu artırarak T hücrelerinden IFN-γ sentezlenmesini sağlar ve sonuçta tüm bu mekanizmalarla Th1 aracılı immun yanıt artar (130).

Psöriasis patogeneğinde Th1 ve Th17 aracılı inflamasyon rol oynamaktadır. Psöriasis hastalarından alınan deri biyopsilerinde yüksek oranda OPN eksprese edildiğı saptanmıştır. Yine bu hastaların kan örneklerinde OPN düzeyleri yüksek saptanmıştır. Anti-apoptotik özelliğıyle keratinosit proliferasyonunu ve angiogenezi artırdığı vurgulanmıştır. Naif T hücrelerini Th17 tipine doğru polarize ederek hastalık oluşmasında ve ilerlemesinde görev aldığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca OPN değerin hastalık şiddeti PASI ile korele olduğu saptanmıştır(131).

Zhou ve ark.'nın yaptığı çalışmada inflamatuvar bir deri hastalığı olan liken planuslu 26 hasta ile 26 sağlıklı kontrol grubunun kan ve oral mukoza biyopsilerini incelemişlerdir. Plazma ve epitel dokusundaki OPN ekspresyonu sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır(132).

Son yıllarda COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışmada durumu kritik olmayan hastalara göre kritik olarak sınıflandırılan hastalarda serum OPN değeri daha yüksek saptanmıştır. Makrofajların, nötrofillerin T ve B lenfositlerin kritik hastalarda daha fazla bir aktivasyona sahip olduklarından OPN artışı olduğu sonucuna varılmıştır(133).

Th1 ve Th17 aracılı inflamasyonun rol aldığı otoimmün bir hastalık olan Multiple Sklerozda sağlıklı gönüllü kontrol grubuyla karşılaştırılan hasta grubunda serum OPN'nin anlamlı yükseldiğı ve Th1 ve Th17 dönüşümünü artırarak patogeneşte anahtar rol oynadığı vurgulanmıştır(134).

Hayvan modelinde deneysel olarak otoimmün ensefalomyelit oluşturulduğundan OPN seviyelerinin arttığı ve T hücreleri üzerindeki CD44 ve integrin reseptörüyle etkileşerek IL-17 üretimini indüklediğı saptanmıştır. Anti-OPN antikoru uygulandığında ise klinik iyileşme saptanmıştır(135).

Çalışmamızda KSÜ hastalarında OPN ve IL-17 seviyelerinin birbiriyle korele olduğu sonucunu bulduk. Bu korelasyon daha önceki çalışmalarda gösterilenler ile paralel bir sonuçtur. Otoimmün faktörün bulunduğu KSÜ hastalarında muhtemelen OPN ile IL-17 birbirlerinin üretimini indükleyebileceğini düşünüyoruz.

OPN'nin Th2 inflamasyon aracılı hastalıklardaki rolü son yıllarda daha fazla araştırmaya konu olmaktadır.

Zhao ve ark. şiddetli astımı olan hasta grupla kontrol grubunun serum OPN düzeylerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada astımlı hasta serumlarında, kontrol olgularına göre OPN daha yüksek düzeylerde saptanmış ve astım patogenezinde Th2 yönünde farklılaşmayı destekleyerek katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır(91).

Alerjik konjonktivit ve alerjik rinit gibi diğer IgE aracılı alerjik hastalıklarda da serumda OPN düzeyinin artmış olarak saptanması nedeniyle, bu mediatörün Th2 ilişkili diğer kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür (136).

OPN'nin immun yanıtları düzenleme etkisi mast hücrelerinin IgE aracılı aktivasyonu sonucu OPN üretildiklerinin gösterilmesi ile daha net anlaşılmıştır (137).

Nagasaka ve ark. fetal fare derisinden üretilen mast hücrelerinin OPN ürettiği ve OPN'nin reseptörlerine bağlanarak IgE aracılı mast hücre migrasyonuna ve degranülasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca OPN'nin artışının mast hücrelerinin uyarılabilirlik eşiğinin düşürdüğünü ve antijene tepki vermekte daha duyarlı bir hale geldiği sonucuna vararak mast hücre aracılı hastalıkları etkileyebilecek önemli bir mediatör olduğu sonucuna varmışlardır(138).

Samitas ve ark. yaptığı çalışmada astım hastalarının bronşial doku örneklerinde ve serumunda OPN ekspresyonu incelenmiştir. Hastalık şiddeti ile korele olarak OPN ekspresyonun arttığı saptanmıştır. Ayrıca doku örneklerinin histolojik boyanmasıyla OPN'nin kaynağının mast hücreleri ve lenfosit kaynaklı olduğunu göstermişlerdir(139).

Topsakal ve ark. 34 KSÜ hastası ve 34 sağlıklı kontrol grubunun serum ve doku örneklerinde OPN değeri karşılaştırmışlardır. Serum OPN düzeyi KSÜ hastalarında anlamlı yükseklik saptanmıştır. OPN seviyesi hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur. Doku örnekleri incelendiğinde ise hasta grubunda lezyonlu ve lezyonsuz deride OPN ekspresyonun arttığı bunun kaynağının mast

hücreleri, keratinositler, immün hücreler ve endotel hücreler olduğu gösterilmiştir. OPN'nin KSÜ patogenezinde birden fazla aşamada görev aldığı sadece mast hücreleri değil Th2 aracılı sitokinlerin de OPN'den etkilendiği sonucuna varılmıştır(140). Biz de çalışmamızda hasta grubunda serum OPN düzeyini bu çalışma ile uyumlu olarak yüksek bulduk.

Çalışmamıza benzer olarak omalizumabın OPN düzeylerine etkisinin incelendiği bir yayına literatürde rastlayamadık. Omalizumabın teröpatik etkisini mast hücrelerinin degranülasyonunu baskılaması ve T lenfositleri etkileyerek antiinflamatuvar etkisinden kaynaklandığını, OPN seviyesinin buna bağlı azaldığını düşünüyoruz.

OPN'nin anjiogenezi uyarıcı ve kemotaktik özellikleri, mast hücre regulasyonu ve güçlü bir şekilde Th1/Th2/Th17 immün yanıtı etkileyebilmesi gibi KSÜ patogeneziyle örtüşen ortak bir mekanizmayla etki etmesi nedeniyle patogeneze OPN'nin rolü olabileceğini düşünüyoruz. OPN'nin hangi mekanizmalarla patogeneze katkıda bulunduğu ve tedavi belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağı ileri araştırmaların konusu olmalıdır.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçlarına göre osteopontin, IL-17, IL-31 değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasalar dahi KSÜ hastalarında sağlıklı kontrol grubuna oranla daha yüksekti. KSÜ hastalarının omalizumab tedavisinin 12.haftasında serum osteopontin, IL-17, IL-31 değerlerinde düşüş anlamlıydı. Ancak omalizumab tedavisine yanıt oranı ile sitokin düzeylerindeki değişim arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Busonuç hasta grubunun küçük olmasına ve tedavi yanıtında başka moleküllerin de rol oynamasına bağlı olabilir.

KSÜ patogenezi bilinmeyen yönleriyle hala merak konusudur. Tüm vakaları açıklayabilecek rasyonel bir patomekanizmanın ortaya konulamamış olması, “omalizumabın hangi mekanizmalarla etki ettiği”, “tedavi yanıtını önceden değerlendirebilmek adına bakılabilecek parametreler nelerdir?” sorularına cevap bulabilmek adına çalışmamızı gerçekleştirdik. Umut verici sonuçlara ulaştık ama bu sitokinlerin patogenezdaki ve tedavi sürecindeki rolleri hakkında kesin bir görüşe varmak için daha ileri araştırmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):33-52.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, vd. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
3. Czarnetzki BM. The history of urticaria. *Int J Dermatol*. 1989;28(1):52-7.
4. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1995;332(26):1767-72.
5. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, vd. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-7.
6. Shahzadi N, Rani Z, Asad F, Hussain I. Chronic urticaria: An approach towards etiology and diagnosis. Part I. 2015;25:303-13.
7. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E. Urticaria: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects. Springer Science & Business Media; 2012. 245 s.
8. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):196-205.
9. Tan EKH, Grattan CEH. Drug-induced urticaria. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(5):471-84.
10. Beltrami L, Zingale LC, Carugo S, Cicardi M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(5):643-9.
11. Huang SW. Acute Urticaria in Children. *Pediatr Neonatol*. Haziran 2009;50(3):85-7.
12. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(5):387-96.
13. Gaig P., Garcia-Ortega P., Enrique E., et al. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo- controlled double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002. 30(5):255-8.
14. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):861-4.
15. Bakos N, Fekete B, Prohászka Z, Füst G, Kalabay L. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa *Helicobacter pylori*-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy*. 2003;58(7):663-7.
16. Goga D, Vaillant L, Pandraud L, Mateu J, Ballon G, Beutter P. [The elimination of dental and sinusal infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1988;89(5):273-5.
17. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):326-35.
18. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food Allergy in Korean Patients with Chronic Urticaria. *Ann Dermatol*. 2016;28(5):562-8.
19. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, vd. Aromatic

- components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):343-8.
20. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1307-13.
21. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol.* Ekim 1990;123(4):453-6.
22. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(3):428-36.
23. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, vd. The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016. *TURKDERM.* ;50(3):82-98.
24. Zuberbier T, Henz BM, Greaves MW, Juhlin L, Kobza-Black A, Maurer D, vd. Definition, Classification, and Routine Diagnosis of Urticaria: A Consensus Report¹¹This consensus report is the result of a panel discussion during the International Clinically Oriented ESDR Symposium "Urticaria 2000". *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001;6(2):123-7.
25. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7(1):S9.
26. Sabroe R a., Greaves M w. Chronic idiopathic urticaria and its management. *Dermatol Ther.* 2000;13(4):384-91.
27. Silpa-archa N, Kulthanan K, Pinkaew S. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a tropical country. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* Ekim 2011;25(10):1194-9.
28. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Urticaria, Angioedema and Anaphylaxis. İçinde: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editörler. *Dermatology* [Internet]
29. Aktan Ş. Fiziksel Ürtikerlerde Patogenez ve Tanısal Testler. *Türk Klin Dermatol - Spec Top.* 2015;8(1):34-40.
30. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(3 Pt 1):417-23.
31. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, vd. 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.
32. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):909-20; quiz 921-2.
33. Shankar DK, Ramnane M, Rajouria EA. Etiological approach to chronic urticaria. *Indian J Dermatol.*2010;55(1):33.
34. Seize MB de MP, Ianhez M, de Souza PK, Rotta O, Cestari S da CP. [Familial aquagenic urticaria: report of two cases and literature review]. *An Bras Dermatol.* 2009;84(5):530-3.
35. Metcalfe DD, Boyce JA. Mast cell biology in evolution. *J Allergy Clin Immunol.*

2006;117(6):1227-9.

36. Falduto GH, Pfeiffer A, Luker A, Metcalfe DD, Olivera A. Emerging mechanisms contributing to mast cell-mediated pathophysiology with therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2021;220:107718.
37. Wilcock A, Bahri R, Bulfone-Paus S, Arkwright PD. Mast cell disorders: From infancy to maturity. *Allergy.* 2019;74(1):53-63.
38. Dobrican CT, Muntean IA, Pintea I, Petricău C, Deleanu DM, Filip GA. Immunological signature of chronic spontaneous urticaria (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(6):1-7.
39. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, vd. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy.* 2011;66(3):317-30.
40. Zhang T, Che D, Liu R, Han S, Wang N, Zhan Y, vd. Typical antimicrobials induce mast cell degranulation and anaphylactoid reactions via MRGPRX2 and its murine homologue MRGPRB2. *Eur J Immunol.* 2017;47(11):1949-58.
41. Fujisawa D, Kashiwakura JI, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, vd. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):622-633.e9.
42. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rüdrieh U, Eiz-Vesper B, Haas H, vd. Human basophils are a source of - and are differentially activated by - IL-31. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(4):499-508.
43. Shah H, Eisenbarth S, Tormey CA, Siddon AJ. Behind the scenes with basophils: an emerging therapeutic target. *Immunother Adv.* 2021;1(1):ltab008.
44. Wang F, Trier AM, Li F, Kim S, Chen Z, Chai JN, vd. A basophil-neuronal axis promotes itch. *Cell.* 2021;184(2):422-440.e17.
45. Ye YM, Yang EM, Yoo HS, Shin YS, Kim SH, Park HS. Increased Level of Basophil CD203c Expression Predicts Severe Chronic Urticaria. *J Korean Med Sci.* 2014;29(1):43-7.
46. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(6):460-6.
47. Saini SS. Basophil Responsiveness in Chronic Urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(4):286-90.
48. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(1 Pt 2):190-203; discussion 203-204.
49. Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S, Seidita A, Rini GB. Chronic spontaneous urticaria: an autoimmune disease? A revision of the literature. *Clin Exp Med.* 2013;13(3):159-64.
50. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, vd. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(2):206-18.
51. 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):1772-1781.e1.
52. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, vd. Urticaria: Collegium

- Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(5):321-33.
53. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:689.
 54. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1196-208.
 55. Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Curr Opin Immunol.* 2015;34:130-6.
 56. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1986;136(7):2348-57.
 57. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:145-73.
 58. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, vd. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2005;114(3):284-92.
 59. Chen Q, Zhong H, Chen W, Zhai Z, Zhou Z, Song Z, vd. Different Expression Patterns of Plasma Th1-, Th2-, Th17-, and Th22-Related Cytokines Correlate with Serum Autoreactivity and Allergen Sensitivity in Chronic Spontaneous Urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2017;32.
 60. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):169-72.
 61. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest.* 1998;101(1):243-51.
 62. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015;29 Suppl 3:38-44.
 63. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 1991;21(6):695-704.
 64. Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3):567-72.
 65. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2005;60(2):256-8.
 66. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, vd. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy.* 2013;68(1):27-36.
 67. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2017;47(1):19-36.

68. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(10):971-8.
69. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, vd. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-66.
70. Sharma M, Bennett C, Carter B, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):710-716.e4.
71. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, vd. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy.* 2009;64(10):1427-43.
72. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, vd. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol EJD.* 01 2017;27(1):10-9.
73. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):459-65.
74. Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, Goikoetxea MJ, Cabrera-Freitag P, Javaloyes G, vd. Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1300-2.
75. Ong YE, Menzies-Gow A, Barkans J, Benyahia F, Ou TT, Ying S, vd. Anti-IgE (omalizumab) inhibits late-phase reactions and inflammatory cells after repeat skin allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):558-64.
76. Eckman JA, Sterba PM, Kelly D, Alexander V, Liu MC, Bochner BS, vd. Effects of Omalizumab on Basophil and Mast Cell Responses using an Intranasal Cat Allergen Challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(4):889-895.e7.
77. Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(S5):25-32.
78. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G, vd. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):407-12.
79. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Retreatment With Omalizumab Results in Rapid Remission in Chronic Spontaneous and Inducible Urticaria. *JAMA Dermatol.* 2014;150(3):288-90.
80. Çildağ S, Şentürk T. The effect of omalizumab treatment on IgE and other immunoglobulin levels in patients with chronic spontaneous urticaria and its association with treatment response. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(5):516-9.
81. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy.* 2018;73(3):705-12.
82. Folci M, Heffler E, Canonica GW, Furlan R, Brunetta E. Cutting Edge: Biomarkers for Chronic

Spontaneous Urticaria. *J Immunol Res*. 2018;2018:e5615109.

83. Asero R, Cugno M. Biomarkers of chronic spontaneous urticaria and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(3):247-54.

84. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, vd. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):560-567.e4.

85. Klänig E, Christensen B, Sørensen ES, Vorup-Jensen T, Jensen JK. Osteopontin binds multiple calcium ions with high affinity and independently of phosphorylation status. *Bone*. 2014;66:90-5.

86. Buback F, Renkl AC, Schulz G, Weiss JM. Osteopontin and the skin: multiple emerging roles in cutaneous biology and pathology. *Exp Dermatol*. 2009;18(9):750-9.

87. Ng L, Wan T, Chow A, Iyer D, Man J, Chen G, vd. Osteopontin Overexpression Induced Tumor Progression and Chemoresistance to Oxaliplatin through Induction of Stem-Like Properties in Human Colorectal Cancer. *Stem Cells Int*. 2015;2015:247892.

88. Rangel J, Nosrati M, Torabian S, Shaikh L, Leong SPL, Haqq C, vd. Osteopontin as a molecular prognostic marker for melanoma. *Cancer*. 2008;112(1):144-50.

89. Rittling SR, Chambers AF. Role of osteopontin in tumour progression. *Br J Cancer*. 2004;90(10):1877-81.

90. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Commun Signal*. 2009;3(3-4):311-22.

91. Zhao JJ, Yang L, Zhao FQ, Shi SM, Tan P. Osteopontin levels are elevated in patients with asthma. *J Int Med Res*. 2011;39(4):1402-7.

92. Wong CK, Lit LCW, Tam LS, Li EK, Lam CWK. Elevation of plasma osteopontin concentration is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 2005;44(5):602-6.

93. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, vd. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1133-41.

94. Crispín JC, Oukka M, Bayliss G, Cohen RA, Van Beek CA, Stillman IE, vd. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2008;181(12):8761-6.

95. Chen D, Zhang Y, Yao C, Li B, Li S, Liu W, vd. Increased levels of serum IL-17 and induced sputum neutrophil percentage are associated with severe early-onset asthma in adults. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):64.

96. Gibbs BF, Patsinakidis N, Raap U. Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1383.

97. Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, Gao W. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008;19(5-6):347-56.

98. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, vd. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):426-33, 433.e1-8.

99. Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, Honda T, Ikoma A, Miyachi Y, vd. Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol EJD*. 2011;21(5):816-7.
100. Narbutt J, Olejniczak I, Sobolewska-Sztychny D, Sysa-Jedrzejowska A, Słowik-Kwiatkowska I, Hawro T, vd. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(3):191-5.
101. Guarneri F, Minciullo PL, Mannucci C, Calapai F, Saitta S, Cannavò SP, vd. IL-31 and IL-33 circulating levels in allergic contact dermatitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47(5):156-8.
102. Salz M, Haeberle S, Hoffmann J, Enk AH, Hadaschik EN. Elevated IL-31 serum levels in bullous pemphigoid patients correlate with eosinophil numbers and are associated with BP180-IgE. *J Dermatol Sci*. 2017;87(3):309-11.
103. Caproni M, Cardinali C, Giomi B, Antiga E, D'Agata A, Walter S, vd. Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Sci*. 2004;36(1):57-9.
104. Lin W, Zhou Q, Liu C, Ying M, Xu S. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. *Sci Rep*. 2017;7:17797.
105. Aleem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of C-Reactive Protein Levels with Severity of Chronic Urticaria. *Indian J Dermatol*. 2014;59(6):636.
106. Patel DN, King CA, Bailey SR, Holt JW, Venkatachalam K, Agrawal A, vd. Interleukin-17 Stimulates C-reactive Protein Expression in Hepatocytes and Smooth Muscle Cells via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF- κ B and C/EBP β Activation *. *J Biol Chem*. 2007;282(37):27229-38.
107. Acer E, Kaya Erdogan H, Yüksel Çanakçı N, Saracoglu ZN. The effect of omalizumab on hematological and inflammatory parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Cutan Ocul Toxicol*. 2019;38(1):5-8.
108. Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, Nussem D, Panassof J, vd. Elevated serum total IgE--a potential marker for severe chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(3):288-93.
109. Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, vd. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatol Basel Switz*. 2004;208(2):98-103.
110. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A, Jenerowicz D, Szeliga A, Adamski Z, Łącka K. Thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. 2017;34(6):566-72.
111. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol*. 1997;36(3):187-90.
112. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2017
113. Chiricozzi A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Li K, Tian S, vd. Increased expression of interleukin-17 pathway genes in nonlesional skin of moderate-to-severe psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):136-45.

114. Atwa M a., Emara A s., Youssef N, Bayoumy N m. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- α among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(4):469-74.
115. Grzanka A, Damasiewicz-Bodzek A, Kasperska-Zajac A. The relationship between circulating concentrations of interleukin 17 and C reactive protein in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13(1):25.
116. Sabag DA, Matanes L, Bejar J, Sheffer H, Barzilai A, Church MK, vd. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(7):799-804.
117. Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, Reilly J, Kerr S, Leipe J, vd. Cutting Edge: Mast Cells Express IL-17A in Rheumatoid Arthritis Synovium. *J Immunol*. 2010;184(7):3336-40.
118. Elieh Ali Komi D, Grauwet K. Role of Mast Cells in Regulation of T Cell Responses in Experimental and Clinical Settings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):432-45.
119. Bulfone-Paus S, Bahri R. Mast Cells as Regulators of T Cell Responses. *Front Immunol* [Internet]. 2015
120. Yalcin AD. A case of netherton syndrome: successful treatment with omalizumab and pulse prednisolone and its effects on cytokines and immunoglobulin levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016;38(2):162-6.
121. Nakahara T, Furue M. Nemolizumab and Atopic Dermatitis: the Interaction Between Interleukin-31 and Interleukin-31 Receptor as a Potential Therapeutic Target for Pruritus in Patients With Atopic Dermatitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2018;5(4):405-14.
122. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarsci A, Soto H, Kemeny L, vd. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411-7.
123. Ferretti E, Hohaus S, Di Napoli A, Belmonte B, Cuccaro A, Cupelli E, vd. Interleukin-31 and thymic stromal lymphopoietin expression in plasma and lymph node from Hodgkin lymphoma patients. *Oncotarget*. 2017;8(49):85263-75.
124. Kabashima K, Irie H. Interleukin-31 as a Clinical Target for Pruritus Treatment. *Front Med* [Internet]. 2021
125. Lai T, Wu D, Li W, Chen M, Yi Z, Huang D, vd. Interleukin-31 expression and relation to disease severity in human asthma. *Sci Rep*. 2016;6:22835.
126. Raap U, Wieczorek D, Gehring M, Pauls I, Ständer S, Kapp A, vd. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria*. *Exp Dermatol*. 2010;19(5):464-6.
127. Altrichter S, Hawro T, Hänel K, Czaja K, Lüscher B, Maurer M, vd. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30(3):454-5.
128. Rauber M m., Pickert J, Holiangu L, Möbs C, Pfützner W. Omalizumab response correlates with reduced IFN- γ -, IL-10- and IL-31-secreting cells in chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):2078-85.
129. Clemente N, Raineri D, Cappellano G, Boggio E, Favero F, Soluri MF, vd. Osteopontin Bridging

- Innate and Adaptive Immunity in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res.* 2016;2016:7675437.
130. Renkl AC, Wussler J, Ahrens T, Thoma K, Kon S, Uede T, vd. Osteopontin functionally activates dendritic cells and induces their differentiation toward a Th1-polarizing phenotype. *Blood.* 2005;106(3):946-55.
 131. Abdel-Mawla MY, El-Kasheshy KA, Ghonemy S, Al Balat W, Elsayed AA. Role of Osteopontin in Psoriasis: An Immunohistochemical Study. *Indian J Dermatol.* 2016;61(3):301-7.
 132. Zhou ZT, Wei BJ, Shi P. Osteopontin expression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 2008;37(2):94-8.
 133. Varım C, Demirci T, Cengiz H, Hacıbekiroğlu İ, Tuncer FB, Çokluk E, vd. Relationship between serum osteopontin levels and the severity of COVID-19 infection. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7-8):298-302.
 134. Comabella M, Pericot I, Goertsches R, Nos C, Castillo M, Navarro JB, vd. Plasma osteopontin levels in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2005;158(1):231-9.
 135. Murugaiyan G, Mittal A, Weiner HL. Increased Osteopontin Expression in Dendritic Cells Amplifies IL-17 Production by CD4+ T Cells in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and in Multiple Sclerosis. *J Immunol.* 01 Aralık 2008;181(11):7480-8.
 136. Liu W, Zeng Q, Luo R. Correlation between Serum Osteopontin and miR-181a Levels in Allergic Rhinitis Children. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9471215.
 137. Bulfone-Paus S, Paus R. Osteopontin as a new player in mast cell biology. *Eur J Immunol.* 2008;38(2):338-41.
 138. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H, Aoki R, Nakamura Y, Kambe N, vd. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur J Immunol.* 2008;38(2):489-99.
 139. Samitas K, Zervas E, Vittorakis S, Semitekolou M, Alissafi T, Bossios A, vd. Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma. *Eur Respir J.* 2011;37(2):331-41.
 140. Topsakal M, Kaçar N, Demirkan N, Aybek H, Tosun Yıldırım H, İmren IG, vd. Osteopontin in chronic urticaria: Elevated plasma levels and significantly increased osteopontin expression in patients' skin samples compared to controls. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):e13328.