

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT VE KRONİK ÜRTİKER HASTALARINDA  
PLATELET BELİRTEÇLERİNİN, C-REAKTİF  
PROTEİN DÜZEYLERİ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**Dr. Derya Yaşar**

**Danışman Öğretim Üyesi:**

**Doç. Dr. Serpil Şener**

**MALATYA-2015**

**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT VE KRONİK ÜRTİKER HASTALARINDA  
PLATELET BELİRTEÇLERİNİN, C-REAKTİF  
PROTEİN DÜZEYLERİ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. DERYA YAŞAR**

**Danışman Öğretim Üyesi:**

**Doç. Dr. Serpil Şener**

**MALATYA-2015**

## ÖZET

**Amaç:** Akut ve kronik ürtiker hastalarında rutin hemogram içinde bulunan platelet belirteçlerini ölçerek, hastalık aktivitesi ve serum C-reaktif protein düzeyleri ile karşılaştırmak, ürtiker patogenezinde plateletlerin rolünü araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza yaşları 18-76 arasında değişen 34 akut ürtiker hastası, 27 kronik ürtiker hastası, 30 sağlıklı gönüllü birey alındı. Başvuru anında, hastalığın aktif döneminde ÜAS' ları hesaplandı ve kan örnekleri alındı. Kronik ürtiker hastalarına ek olarak OSDT uygulandı.

**Bulgular:** Gruplar arasında demografik özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı. Her üç grupta platelet belirteçlerinden MPV ve PDW değerleri, akut ve kronik ürtiker grupları arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, kontrol grubunda bu değerler istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Yine CRP düzeyi, hasta grupları arasında farklı bulunmazken, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p = 0,008$ ). Kronik ürtiker hasta grubunda OSDT negatif olanlar ile OSDT pozitif olanlar arasında ÜAS, CRP ve platelet belirteçleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Ürtiker patogenezinde plateletlerin rolü rolü ve önemini anlamak için, daha geniş hasta serilerinde çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Ürtiker, platelet, C-reaktif protein

## ABSTRACT

### **Comparison of Platelet Markers with C-Reactive Protein Levels and Disease Severity at Patients with Acute and Chronic Urticaria**

**Aim:** We aimed to measure platelet markers at complete blood count at patients with acute and chronic urticaria and to compare them with disease activity and serum C-reactive protein (CRP) levels in order to search the role of platelets at pathogenesis of urticaria.

**Material and Method:** Total of 34 patients with acute urticaria, 27 patients with chronic urticaria and 30 healthy volunteers whose ages were between 18 and 76 years were enrolled to the study. At the time of application, urticaria activity scores (UAS) were calculated during active period of the disease and blood samples were collected. Autologous serum skin test (ASST) was applied to patients with chronic urticaria.

**Findings:** There was no significant difference between groups in terms of factors. Among platelet markers, there was no statistically significant difference in terms of MPV and PDW values between acute and chronic urticaria groups but these values were statistically significantly higher in control group ( $p < 0.001$ ). Similarly, there was no statistically significant difference in terms of CRP values between acute and chronic urticaria groups where as they were statistically significantly low at control group ( $p = 0.008$ ). At chronic urticaria group, there were no statistically significant differences in terms of UAS, CRP and platelet markers between ASST(+) and ASST(-) patients.

**Conclusion:** More studies with larger patient groups are required in order to comprehend the role and significance of platelets at pathogenesis of urticaria.

**Keywords:** urticaria, platelets, C-reactive protein

## TEŞEKKÜR

Başta tezimin yazımında ve değerlendirmesinde bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan danışman hocam Doç. Dr. Serpil Şener'e, uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Yelda Kapıcıoğlu, Prof. Dr. Mustafa Şenol ve Doç. Dr. Hamdi Özcan'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimin istatistik bölümündeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan doktor arkadaşlarım; Dr. Mikail Yılmaz, Dr. Hülya Cenk, Dr. Ebru Soydan'a, dermatoloji anabilim dalı hemşireleri, sağlık memurları ve tüm mesai arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman yanımda olan, desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşim Serkan Yaşar'a ve aileme teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ .....	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR .....	vii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji .....	3
2.3. Etiyoloji .....	4
2.4. Ürtiker Sınıflaması .....	4
2.4.1. Akut ürtiker.....	4
2.4.2. Kronik ürtiker .....	5
2.4.3. Fiziksel ürtikerler.....	7
2.4.3.1. Dermografizm .....	7
2.4.3.2. Gecikmiş basınç ürtikeri .....	8
2.4.3.3. Vibratuar anjiyoödem.....	8
2.4.3.4. Kolinergic ürtiker.....	9
2.4.3.5. Adrenergic ürtiker.....	9
2.4.3.6. Isı kontakt ürtiker .....	9
2.4.3.7. Soğuk kontakt ürtiker .....	10
2.4.3.8. Solar ürtiker.....	10
2.4.3.10. Kontakt ürtiker .....	11
2.4.4. Anjiyoödem .....	12
2.5. Ürtiker Patogeneğinde Rol Alan Hücreler ve Mediyatörler .....	13
2.5.1. Mast hücreleri .....	14
2.5.1.1. Proinflamatuvar mediyatörler .....	15
2.5.2. Bazofiller .....	15

2.5.3. Diğer Lökositler.....	16
2.6. Mast Hücreleri ve Bazofillerin Aktivasyonu.....	16
2.6.1. Sınırlar .....	17
2.7. Tedavi.....	18
2.7.1. Antihistaminler .....	19
2.7.2. Diğer tedaviler .....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1.Otolog Serum Deri Testi .....	24
3.2. Ürtiker Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	25
3.3.İstatistiksel Analiz .....	25
5. TARTIŞMA .....	31

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Anjiyoödem sınıflaması (40) .....	13
Şekil 2. Patogenez ile ilişkili mediyatörler (1).....	15
Şekil 3. İmmunolojik ve nonimmunolojik mast hücre degranülasyonu (1).....	17
Şekil 4. Tedavi algoritması (25).....	22

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Akut ürtiker ve anjiyoödem etiyojisinde sık görülen nedenler.....	5
Tablo 2. Güncel kronik ürtiker sınıflaması .....	6
Tablo 3. Ürtikeryal lezyonların etiyojisi ve patolojik mekanizmaları .....	18
Tablo 4. Ürtiker aktivite skoru .....	19
Tablo 5. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları	27
Tablo 6. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş aralığı ve ortalaması .....	27
Tablo 7. Grupların demografik, laboratuvar özelliklerinin ve hastalık şiddet skorlarının karşılaştırılması .....	28
Tablo 8. Ürtiker grubunda OSDT' ne göre cinsiyet dağılımı .....	29
Tablo 9. Kronik ürtiker grubunda OSDT negatif olanlarla, OSDT pozitif olanların laboratuvar değerleri ve ÜAS' nun karşılaştırılması .....	30



## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

MPV	: Mean platelet volume
PDW	: Platelet distribution width
CRP	: C-reaktif protein
KSÜ	: Kronik spontan ürtiker
AÜ	: Akut ürtiker
AÖ	: Anjiyoödem
HÖA	: Herediter anjiyoödem
ÜAS	: Ürtiker aktivite skoru
AAS	: Anjiyoödem aktivite skoru
OSDT	: Otolog serum deri testi
IgE	: Immunglobulin E
TNF	: tümör nekroz faktör
IL	: İnterlökin
FXII	: Faktör 12
MBP	: Majör basic protein
PGD2	: Prostaglandin D2
PAF	: Platelet aktive faktör
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni stimulan faktör
CHRM3	: Muskarinik kolinerjik reseptör 3
HIV	: Human immunodeficiency virus
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
ACEI	: Angiotensin converting enzyme inhibitors
NSAII	: Nonsteroid antiinflamatuvarlar
BMI	: Body mass index
G	: Gauge

## 1. GİRİŞ

Ürtiker eritemli, ödemli, kaşıntılı kendiliğinden kaybolan ürtika lezyonlarıyla karakterize bir deri hastalığıdır. En sık görülen deri hastalıklarından olup en sık acile başvurma nedenidir. Hayat boyunca ürtiker görülme riski %10-25 kadardır. Ürtikerin çeşitli sınıflandırmaları vardır. En yaygın sınıflama hastalığın süresine göre yapılandır. Altı haftadan kısa sürede gerileyen lezyonları olanlara akut ürtiker, altı haftadan uzun süreli olanlara kronik ürtiker denilmektedir (1).

Asıl etkili hücre pek çok farklı nedene (örneğin ilaçlar kimyasal bileşikler otoantikorlar kompleman faktörleri veya proteazlar) yanıt olarak degranüle olabilen ve sonuç olarak kabartı oluşumundan sorumlu olan histamin ve diğer mediyatörleri salabilen kutanöz mast hücresidir. Vazodilatasyon ve dermal ödemin dışında ürtikere, T hücre monosit, nötrofil ve eozinofillerden oluşan az-orta düzeyde perivasküler infiltrat eşlik eder (2).

Akut ürtikerin erişkinlerde en sık nedenleri akut enfeksiyonlar ve ilaçlardır. Çocuklukta ise enfeksiyonlar, en sık sorumlu etken olmakla birlikte yiyecek alerjileri (özellikle inek sütü) erişkinlere göre daha yaygın bir sebeptir(3). Kronik ürtikerin etiyolojik nedenleri sıklıkla idiyopatik olarak tanımlanan, nedeni tesbit edilemeyen, akut ve kronik enfeksiyonlar, ilaç reaksiyonları ve otoimmunité olarak bildirilmiştir(4). Yine de her iki durumda da çoğu olguda neden olan tetikleyici faktör tesbit edilemeyebilir.

İmmun- yangısal cevapların rol aldığı bu hastalıkları aydınlatmak için pek çok çalışma yapılmıştır. Trombositler 'in sayısının yangı sırasında artarken, hacimleri ise artma ya da azalma eğilimindedir (5). Plateletlerin immün ve inflamatuvar cevaplardaki rolü şiddetli inflamatuvar hastalıklarda, astım, artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, atopik dermatit, psöriazis, ailesel akdeniz ateşi, romatoid artrit, akut romatizmal ateş, kistik fibrozis gibi bazı hastalıklarda ve kronik otoimmün ürtikerde gösterilmiştir (5,6,7,8,9,10,11).

Ancak daha önce yapılan az sayıda çalışmada kronik otoimmün ürtiker ve kontrol gruplarında MPV ve bir inflamatuvar gösterge olarak C-reaktif protein (CRP)

ölçülmüş, hastalık şiddetiyle korelasyonu değerlendirilmiş, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve birbiriyle uyumlu olmayan sonuçlar bildirilmiştir (12,13,14).

Bizim bu çalışmada amacımız önceki benzer çalışmalarda yapılmamış olan akut ürtiker hasta grubunda da rutin hemogram içinde ölçülebilen platelet belirteçlerini ölçmek, hem akut ürtiker hastalarında hem kronik ürtiker hastalarında hastalık şiddeti ile korelasyonunu değerlendirmek, bu değerleri ayrı ayrı sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak, yangı ile olan pozitif veya negatif ilişkisini değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

Ürtiker; hastaların birinci basamak hekimlere, acil servislere, dermatologlara, alerji uzmanlarına başvurularında görülen sık nedenlerden biridir. Ürtikerin tüm tiplerinde yaşam kalitesinde, iş ve okul performanslarında belirgin düşme kliniğe eşlik eder. Ürtiker ; ayrı bir durum olarak da değerlendirilebilen anjiyoödem ile sık sık tekrarlayan deri döküntülerini tanımlayan bir terim olarak kullanılmıştır. Ürtiker hastaları döküntülerle, anjiyoödemle ya da her ikisi ile birlikte başvurabilirler (1). Ürtiker görünümü; anüler, eritemli, pembe, kaşıntılı plaklar olan vasküler bir reaksiyondur. Anjiyoödem subkütanöz ve/veya mukozal dokuların geçici, gode bırakmayan sınırlanmış şişliğidir (1,2,3). Gastrointestinal sistemi ve solunum yolunu hedef alarak karın ağrısı, koriza, astım, solunum problemleri, hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanabilir, anafilaksi ve hipotansiyon meydana gelebilir (2).

### 2.1. Tarihçe

Ürtiker Hipokrat döneminden beri tanınan bir hastalıktır. Ürtiker ismi, derideki kızamık ve kabarıklığın ısırğan otu ile temastan sonra oluşan lezyonlara benzetildiğinden dolayı bu bitkiden gelir (1,4). Ürtiker büyük olasılıkla ilk kez M.O. 1000 yıllarında geleneksel Çin tıbbında tanımlanmış, “Yin ve Yang” arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı belirtilmiştir. Hipokrat başta süt olmak üzere bazı besinlerin alımını ya da ısırğan otu teması, sinek ısırığı gibi fiziksel etmenleri izleyerek ortaya çıkan kaşıntılı deri olaylarını “knidozis” olarak tanımlamıştır. Daha sonra Latince ısırğan otundan (“urtica urens”) köken alan “ürtiker” sözcüğü ortaya çıkmış ve 18. yüzyıldan başlayarak tıp kitaplarına girmiştir (4,15).

### 2.2. Epidemiyoloji

Genel nüfusta yaşam boyunca ürtiker görülme oranı yaş aralığı ve örnekleme yöntemine bağlı olarak en az %1 den fazla %30'a kadar farklılık göstermektedir. Gerçek rakamın %1-5 aralığında olması muhtemeldir. Ürtikere özgü klinik paternlerin prevalansı, örneğin akut alerjik veya kronik idiyopatik ürtiker, düşük olacaktır. Ürtiker dünya çapında bir hastalıktır ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genel olarak ürtiker kadınlarda daha sıktır. Kronik ürtikerde kadın erkek oranı 2:1

dir fakat bu oran fiziksel ürtiker tipleri için değişmektedir (1).Bir analize göre yaşamlarının belli bir döneminde insanların %8,8-20'sinin bir ürtiker atağı geçirdiği saptanmıştır (15)

### **2.3. Etiyoloji**

Akut ürtikerin etiyojisinde en sık karşılaşılan nedenler enfeksiyonlar, ilaçlar ve gıdalardır. Enfeksiyonlar özellikle çocuk hastalarda daha ön plana çıkmaktadır (16). İlaçların birçoğu akut ürtikere neden olabilir. Hastanın alınan öyküsünde en az 1-2 aydan beri kullandığı tıbbi ilaçlar, bitkisel ilaçlar ve alternatif tedaviler sorgulanmalıdır. İlaça bağlı akut ürtiker genellikle ilaç alımını takiben 1 saat içinde oluşur. Betalaktam antibiyotikler AÜ'ye en sık neden olan antibiyotiktir (17). ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, fibrinolitik ajanlar, östrojen ve steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar akut anjiyoödem yapabilen ilaçlardır (18). Gıda ve gıda katkı maddeleri akut ürtiker etiyojisinde yine sık karşılaşılan nedenlerdir. Çift kör provakasyon testi ile süt, yumurta, buğday, kuruyemişler ve deniz ürünlerinin akut ürtikere en sık neden olan gıdalar olduğu gösterilmiştir (19). Kronik ürtikerde ise durum daha farklıdır. Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık 1/3'ünde yüksek afiniteli IgE reseptörü olan FcεRI veya IgE'ye karşı dolaşan fonksiyonel otoantikolar veya medyatörler vardır. Bu alt grup otoimmun ürtiker olarak kabul edilir (20). Yine kronik ürtiker etiyojisinde ilaçlar, gıdalar, enfeksiyonlar, parazitler enfeksiyonlar, maligniteler, konnektif doku hastalıkları, tiroid hastalıkları yer almaktadır (21).

### **2.4. Ürtiker Sınıflaması**

#### **2.4.1. Akut ürtiker**

Altı haftadan kısa süren klinik tablolar "akut ürtiker" olarak adlandırılır. Yaygın değişken boyutlarda eritemli, ödemli, kaşıntılı plaklar vücudun her yerinde oluşabilir. 2-24 saat içinde iz bırakmadan iyileşirler. Herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmesine karşın en yoğun akşam saatlerinde görülür(1). Akut ürtikerin

erişkinlerde en sık nedenleri akut enfeksiyonlar ve ilaçlardır. Çocuklukta ise enfeksiyonlar ,en sık sorumlu etken olmakla birlikte yiyecek alerjileri (özellikle inek sütü) erişkinlere göre daha yaygın bir sebeptir (22). Akut ürtiker atopik dermatitli çocuklarda yaygındır (1).

**Tablo 1. Akut ürtiker ve anjiyoödem etiolojisinde sık görülen nedenler (23, 24)**

<b>İlaçlar, katkı maddeleri:</b> Betalaktam antibiyotikler, NSAII, narkotik ajanlar, kas gevşeticiler, radyokontrast maddeler, oral kontraseptifler, fibrinolitik ajanlar, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri
<b>Yiyecek, içecek ve gıda katkı maddeleri :</b> İnek sütü, deniz ürünleri, fındık, fıstık
<b>Enfeksiyonlar:</b> Bakteriyel (streptokoklar), viral ( rotavirus, rhinovirus), parazitik (ankilokistoma, strongiloides)
<b>Kontakt alerji:</b> Bitkiler, deniz ürünleri
<b>Böcek ısırığı</b>
<b>Aşılar</b>
<b>Kan transfüzyonu</b>
<b>İnhalan alerjenler</b>
<b>Lateks</b>

#### 2.4.2. Kronik ürtiker

Altı haftadan daha uzun süren ve haftada en az iki kez ürtiker ve/veya anjiyoödem gelişen klinik tablolar kronik ürtiker olarak adlandırılır. Kronik ürtiker dördüncü dekatta pik yapar (1). Yeni sınıflamada fiziksel ürtikerler, kolinerjik, kontakt ve akuajenik ürtikerlerde kronik ürtiker başlığı altına alınmıştır. Kronik idiyopatik ürtiker terimi yerine ise kronik spontan ürtiker terimi önerilmektedir. Dolayısıyla kronik spontan ürtiker tanısı konmadan önce fiziksel ürtikerin ve ürtikeryal vaskülitin dışlanması gerekir (25, 26). KSÜ' in otoimmün tiroid hastalığı, vitiligo, insüline bağımlı diyabet, romatoid artrit ve pernisiyöz anemi gibi diğer

otoimmün durumlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kronik spontan ürtiker; total IgE yüksekliği ve atopi ile ilişkisiz iken, özellikle histamin salgılatan otoantikorları gösterebilen hastaların, otoimmüniteyle ilişkili olan HLADR4 ve DQ8 ile güçlü bir ilişkisi vardır. Helikobakter pilori gastriti ve KSÜ olan hastalarda, enfeksiyonun eradike edildiği durumlarda KSÜ' de daha belirgin bir remisyona görülmüştür (1). Bağırsak strongyloidiasis gibi parazitik enfeksiyonlar, gelişmiş ülkelerde ürtiker için nadir bir neden iken endemik olduğu bölgelerde önemli bir sorun teşkil edebilir. KSÜ'de ortalama hastalık süresi 1-5 yıl arasında değişmektedir ve hastaların yaklaşık %30-50' si ilk bir yıl içinde spontan düzelmektedir (1,27).

**Tablo 2. Güncel kronik ürtiker sınıflaması (25)**

Kronik ürtiker alt tipleri	
<b>Kronik spontan ürtiker</b>	Kronik indüklenebilir ürtiker
<b>Bilinen/bilinmeyen nedenlere bağlı, en az altı haftadır süren ürtiker anjiyoödem atakları</b>	Fiziksel ürtikerler (soğuk/ısı ürtikeri, semptomatik dermografizm, geç basınç ürtikeri, solar ürtiker ve vibratuar ürtiker/anjiyoodem)
	Kolinerjik ürtiker
	Akuajenik ürtiker
	Kontakt ürtiker.

Son uzlaşma toplantısında, öncelikle iyi bir anamnez ve fizik muayene bulguları ile tam kan sayımı, sedimantasyon ve/veya CRP düzeyleri; enfeksiyöz hastalıkların ve tiroid otoimmünitesinin araştırılması, otolog serum deri testi, lezyonel deri biyopsisi, psödoallerjen içermeyen üç haftalık özel diyet uygulamaları gibi tetkik ve testler yapılması, ileri inceleme ve uygulamalara ise, yine hastanın muayene ve izlem verilerine dayanarak, daha sonra geçilmesi önerilmiştir (25).

### 2.4.3. Fiziksel ürtikerler

Fiziksel bir dış uyaran tarafından uyarılan, kendiliğinden oluşmayan bir kronik ürtiker alt grubunu temsil eder. Bunlar döküntü, anjiyoödem ve anafilaksiyi tetikleyen fiziksel uyarana göre sınıflandırılırlar. Çoğu fiziksel ürtiker lezyonlarının provakasyon dakikaları içinde oluşup 2 saat içinde düzelmesine rağmen; geç basınç ürtikeri, gecikmiş dermografizm gibi bir kaç fiziksel ürtiker 24 saat veya daha uzun süre devam edebilir (1). Daha çok genç erişkinlerde görülen fiziksel ürtikerin prevalansı %0,5 olarak bildirilmektedir. Fiziksel ürtikerlerin en sık görülen tipi toplumun yaklaşık%5'inde görülen dermografik ürtikerdir. Dermografik ürtiker tüm fiziksel ürtiker olgularının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Semptomlar genellikle uyarana maruz kalan deri alanlarına sınırlı olmakla birlikte, deri dışı bulgularla generalize ürtiker tablosu da ortaya çıkabilmektedir. Bazı olgularda birden fazla ürtiker birlikteliği görülebilmektedir(1,2,28). Sık görülen birliktelikler arasında semptomatik dermografizm ile kolinerjik ürtiker, soğuk ürtikeri ve kolinerjik ürtiker, geç basınç ürtikeri ve gecikmiş dermografizm sayılabilir. Anjiyoödem semptomatik dermografizm dışında tüm fiziksel ürtikerler ile birlikte görülebilir(1).

#### 2.4.3.1. Dermografizm

Basit veya semptomatik olarak ikiye ayrılmıştır. Basit ani dermografizm derinin okşanma cevabı olarak normal insanların yaklaşık %5 inde görülür ve abartılı fizyolojik yanıt olarak kabul edilir. IgE duyarlı mast hücrelerinin derinin ovulmasıyla indüklenen tanımlanamamış bir antijene karşı reaksiyon geliştiği düşünülmektedir (29). Semptomatik dermografizm fiziksel ürtikerlerin yaygın olanıdır. Kaşınma bölgelerinde, yaka, giysi manşetleri gibi sürtünme bölgelerinde lineer kabarıklıklarla kendini gösterir. Mukoza tutulumu oluşmaz ancak cinsel ilişki ile vulvar şişlik bildirilmiştir. Sistemik hastalıkla, atopiyle, gıda alerjisi ile otoimmunité ile ilişkisi yoktur. Kırmızı dermografizm, lokalize dermografizm, kolinerjik dermografizm, mastositoz ile ilişkili dermografizm nadir formlardır (1). Deri provakasyon testleri üst sırt veya ön kol volar alanına düzgün künt bir cisim ve dermografometre kullanılarak yapılır. Künt cisimle uygulanan provakasyondan 1 -10 dakika sonra



yanıt değerlendirilir. dermografometre uygulamadan 10 dakika sonra  $\leq 36$  g/ mm<sup>2</sup> bası uygulanan alanda ürtika ve pruritus gelişimi pozitif kabul edilir (30).

#### **2.4.3.2. Gecikmiş basınç ürtikeri**

Derinin basınç gören alanlarında 30 dakika-12 saat arasında değişen gecikmeden sonra, derin eritematöz ödemli plakların gelişimi ile karakterizedir. Ödemli plaklar kaşıntılıdır ve bazen ağrı, yanmada eşlik edebilir. En sık tutulan alanlar sıkı giysilere bağlı bel, çorap lastik altları, sıkı ayakkabıya bağlı ayaklar, el işi sonrası el ayaları, yürüme ve tırmanma sonrası ayak tabanları ve genital bölgedir. Keyifsizlik, grip benzeri semptomlar ve artralji gibi sistemik bulgular eşlik edebilir (1,31). Eşlik edebilen sistemik bulgular, patogeneizde histaminin yanında IL-1, IL-3, IL-6, TNF, trombosit faktör 4 gibi proinflamatuvar sitokinlerinde görev aldığını düşündürmektedir. Geç basınç ürtikeri olan hastalarda endotrakeal entübasyon sonrası üst hava yollarında ve endoskopi sonrası ödem bildirilmiştir (31). Prognoz değişken olmakla beraber farklı literatür serilerinde belirtilen süre ortalama 6-9 yıldır (1). Tanı için provakasyon testleri uygulanabilir. Sıklıkla omuza 10-15 dakika süreyle 6,8 kg (15 pound) ağırlık uygulanarak ürtiker provake edilir. Testten 2-12 saat sonra 4-6,5 saatlerde tepe noktasına ulaşan ağırlı şişlik pozitif yanıt olarak kabul edilir (28).

#### **2.4.3.3. Vibratuar anjiyoödem**

Vibratuar bir uyarı sonucu dakikalar içinde ortaya çıkan ve ortalama 30 dakika süren lokalize ödem ve eritemin görüldüğü çok nadir bir ürtiker formudur. Koşma, havlu ile ovalama, çim biçme makinesi veya motosiklet gibi vibratuar araçların uyarılar içinde sayılabilir. Kazanılmış ya da ailesel olabilir. Vortex mikser kullanılarak provakasyon testi yapılabilir (1,31).

#### **2.4.3.4. Kolinerjik ürtiker**

Etrafı belirgin hale ile çevrili, çapı 2-3 mm olan geçici papüler döküntülerle seyreder. Fiziksel zorlama, sıcak banyo, ani duygusal stres, terle indüklenen uyaranlara karşı, alkol, sıcak ve baharatlı yiyecekler gibi tetikleyicilerle 15 dakika içinde ortaya çıkarlar. Atopik yatkınlığı olan genç erişkinlerde daha sık görülür, yaşlılarda nadirdir, her iki cinside etkileyebilir ancak erkeklerde daha sık izlenir. Diğer fiziksel ürtiker formlarıyla birlikte görülebilir. Patogenezinde histaminin rol aldığı ancak tek başına olmadığı düşünülmektedir çünkü antihistaminik tedaviler her zaman etkili olmamaktadır (32). Ter salgısı oluşumunda asetil kolin en önemli mediyatördür. Kolinerjik ürtikerli hastaların çoğunda asetil kolin veya asetil-beta-metilkolin enjeksiyonu ürtiker plağı etrafında yeni lezyonların oluşumuna neden olmaktadır (33). Ter bezlerinin yanı sıra mast hücrelerinde muskarinik kolinerjik reseptör 3 (CHRM3) taşıdığı ve bu reseptörün terlemeden sorumlu olduğu bulunmuştur (34). Bunların yanı sıra kolinerjik ürtikerin ter salgısı bileşenlerine karşı gelişen alerji ile oluştuğunu ileri süren yayınlar vardır. Nadir formları kolinerjik kaşıntı, kolinerjik eritem, kolinerjik dermografizmi içerir. Ağır egzersize bağlı kolinerjik ürtiker bazen anafilaksiye ilerleyebilir (1).

#### **2.4.3.5. Adrenerjik ürtiker**

Ani stres ile tetiklenen, vazokonstrüksiyona uğrayan deride beyaz etrafı pembe küçük döküntüleriyle kolinerjik ürtikerden ayırt edilebilir. Lezyonlar intradermal norepinefrin enjeksiyonu ile yeniden ortaya çıkarılabilirler (1).

#### **2.4.3.6. Isı kontakt ürtiker**

Herhangi bir kaynaktan gelen ısı ile dakikalar içinde temasla ortaya çıkan, 1-3 saat içinde gerileyen, temas yerinde kaşıntı ve döküntü görülen ürtikerin en nadir formudur (1).

#### **2.4.3.7. Soğuk kontakt ürtiker**

En sık karşılaşılan form primer soğuk kontakt ürtikeridir ve vakaların %95' ini oluşturur. Soğukla karşılaşma sonrası histamin, lökotrienler ve diğer proinflatuar mast hücre mediyatörlerinin salınımına bağlı ortaya çıkan ürtika ve/ veya anjioödem ile karakterizedir.(1,31,35). Primer soğuk kontakt ürtikeri solunum yolu enfeksiyonları, eklem bacaklı ısırıkları ve sokmalarını takiben ortaya çıkabilir ve HIV ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. En sık genç erişkinlerde görülür. Rüzgarlı soğuk hava, soğuk maddelerle temas sonrası kaşıntı, yanma ve döküntüler derinin yeniden ısınmasından sonra soğuğa maruz kalan bölgelerde ortaya çıkarlar (1). Soğuk kontakt ürtikeri deride mast hücrelerinden salınan histamin, prostoglandin D2, trombosit aktive edici faktör, lökotrienler tarafından indüklenmektedir (31). Sekonder soğuk kontakt ürtikeri ise kriyoglobulinemi veya kriyofibronojenemi gibi serum anormalliklerine bağlı ortaya çıkar, oldukça nadirdir. Raynaud fenomeni veya purpura gibi diğer belirtiler ile ilişkilidirler. Hepatit B veya C, lenfoproliferatif hastalık, enfeksiyöz mononükleoz gibi altta yatabilecek olası nedenler ekarte edilmelidir.(1). Tanı için buz küpleri ile provakatif test yapılır. Buz küpleri ön kol volar yüze 5 dakika süreyle uygulanır. Küplerin kaldırılmasından 10 dakika sonra yanıt değerlendirilir. Uygulama alanında ürtika varlığında test pozitif kabul edilir (31).

#### **2.4.3.8. Solar ürtiker**

Kaşıntı ve döküntüler ultravioleye veya hastaya özel, görünür dalga boylarındaki güneş radyasyonuna maruziyetten sonra dakikalar içinde meydana gelir, bir saatten kısa sürede sona erer (1). Güneş gören deri alanlarına sınırlıdır ve oluşumu için direkt güneş ışığı gereklidir. Tabloya sıklıkla atopi ve dermografizm eşlik eder (36). Provakasyon testi fototest ile tanı konur. Fototest, güneş görmeyen kalça, sırt gibi deri bölgelerinde UVA, UVB ve görünür ışık uygulanarak yapılır (31).

#### **2.4.3.9. Akuajenik ürtiker**

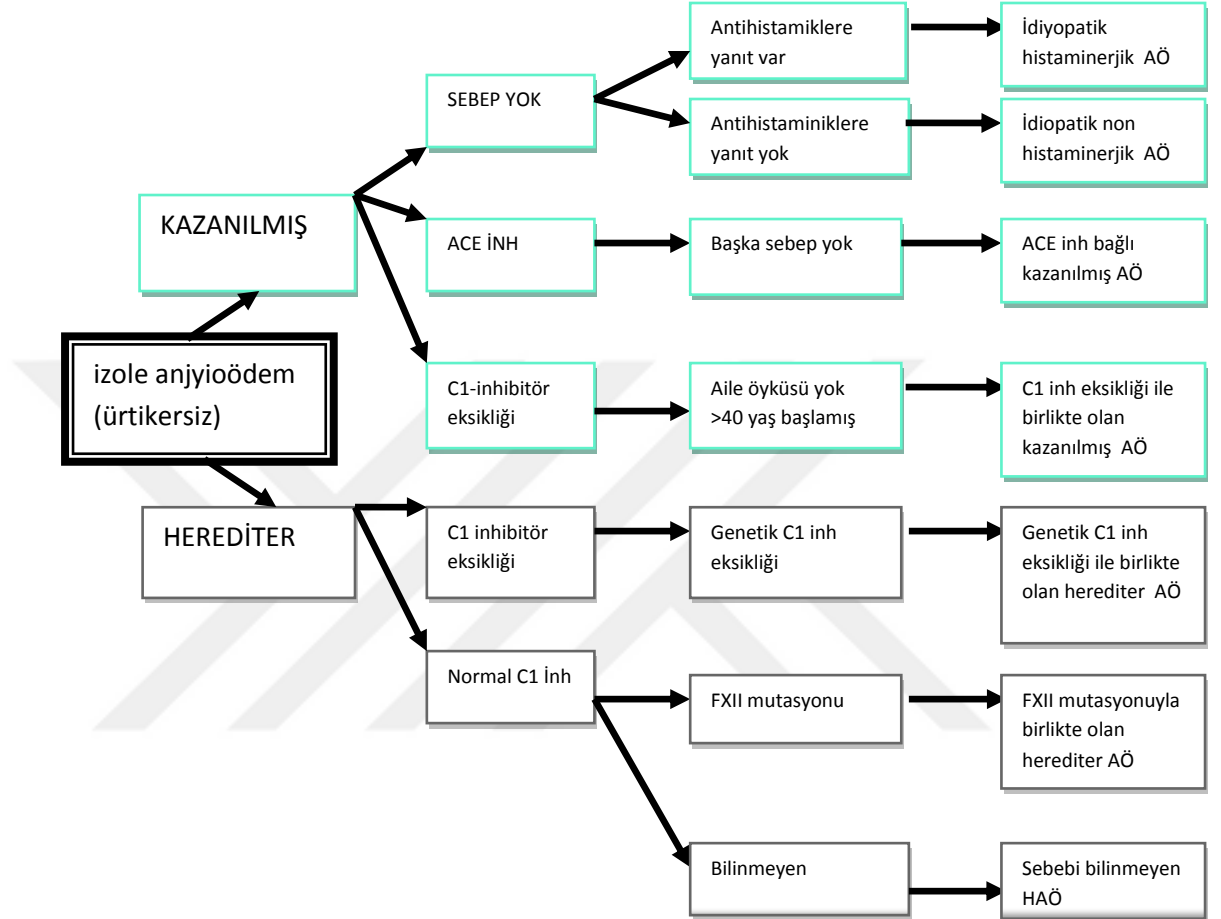
Akuajenik ürtikerde, herhangi bir sıcaklıktaki su ile temas kolinerjik ürtikerin seyrek bir formuna benzeyen bir ürtikeryal erüpsiyona neden olur. Lezyonlar sıklıkla vücudun üst kısmında ortaya çıkarlar ve bir saatten az bir sürede kaybolurlar(1).

#### **2.4.3.10. Kontakt ürtiker**

Bir maddeyle temastan sonra ilk yarım saatte oluşan ve 24 saat içinde gerileyen ürtika lezyonları olarak izlenir. IgE bağımsız ya da spesifik IgE ile etkileşen alerjene bağlı olarak kontakt ürtiker, immünolojik/alerjik kontakt ürtiker ve non-immunolojik/irritan olarak tanımlanmaktadır. Alerjik kontakt ürtiker önceden duyarlanmış kişilerde alerjen spesifik IgE aracılığıyla gelişen tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur ve yayılma eğilimindedir(37). Alerjik kontakt ürtiker ot, hayvanlar ve gıdalar gibi çevresel alerjenlerle duyarlanmış atopik dermatitli çocuklarda ve lateks alerjisi olan eldiven kullananlarda görülebilir(1). Alerjik kontakt ürtikere neden olan çok sayıda madde gösterilmiştir, bunlar gıda, bitki, hayvan proteinleri, ilaçlar, koruyucular ve bazı metallerdir. Non immünolojik kontakt ürtikere neden olan maddeler temas eden herkeste reaksiyon oluşturur, önceden duyarlanma gerekmez ve ilk temasta bulgular ortaya çıkar, lezyonlar temas bölgesine sınırlı kalır. Neden olan maddeler sıklıkla kozmetikler, kişisel bakım ürünleri, koruyucular, koku ve tatlandırıcılardadır (38). Non immünolojik kontakt ürtiker göz solüsyonlarındaki sorbik asit, benzoik asit ve gıdalar, kozmetikteki sinnamik aldehit veya ısırğan sokmalarındaki histamin, asetil kolin ve serotonin gibi maruziyetlerde ürtikeri tetikleyici ajanların kan damarındaki doğrudan etkilerine bağlıdır. Ayrıca dimetil sülfoksit ve kobalt klorür gibi mast hücrelerini degranüle eden, histamin salgılatan kimyasallardan kaynaklanabilir. Dakikalar içinde ortaya çıkan mast hücre degranülasyonuna bağlı kontakt ürtiker, antihistaminiklerle kısmen inhibe edilebilir ve genellikle 2 saat içinde solar. Ancak non immünolojik kontakt ürtikerin oluşumu 45 dakika kadar sürebilir ve NSAİİ ile engellenebilir (1).

#### 2.4.4. Anjiyoödem

Anjiyoödem mukozal, subkütanöz dokuların geçici, gode bırakmayan lokalize ödemidir. Dermişin alt tabakaları ve subkütan dokularda, interstisyel alanlara sıvı ekstavazasyonu sonucu gelişir ve genellikle aniden ortaya çıkar. Tüm vücut alanlarını etkileyebilir ancak en sık yüz, dudaklar, ağız, boğaz, larinks, ekstremiteler, genital alan ve gastrointestinal sistemdir. Şiddeti değişkendir, genellikle birkaç saat ile birkaç gün arasında kendini sınırlar (1, 2, 3). Tekrarlayan döküntüsüz anjiyoödem birçok durumda idiyopatiktir ama ilaç reaksiyonu ve C1 esteraz inhibitör eksikliğini dışlamak önemlidir. Anjiyoödem varlığı önemli bir durumdur. Son uzlaşi raporunda "soliter anjiyoödem " kliniği "ürtiker yelpazesi" içinde değerlendirilmiştir (25). İleri yaş soliter anjiyoödem olgularında ACEI kullanımı başta olmak üzere, aspirin, NSAII ilaçlar, oral kontrasepifler, narkotikler, interferon alfa ve IL-2 izole anjiyoödem yol açabilir (39). Tekrarlayan anjiyoödem ataklarında ise C1 esteraz inhibitör düzeyi ve aktivitesi, C4 düzeyi, aile öyküsü, kolik karın ağrısı gibi eşlik eden semptomlar sorgulanarak herediter anjiyoödem araştırılmalıdır. Süresi 48-72 saattir ve epizotları genellikle refrakter periyod takip etmektedir. Kazanılmış C1 esteraz inhibitör eksikliği SLE, paraproteinemi ve lenfoproliferatif hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. (1, 25).



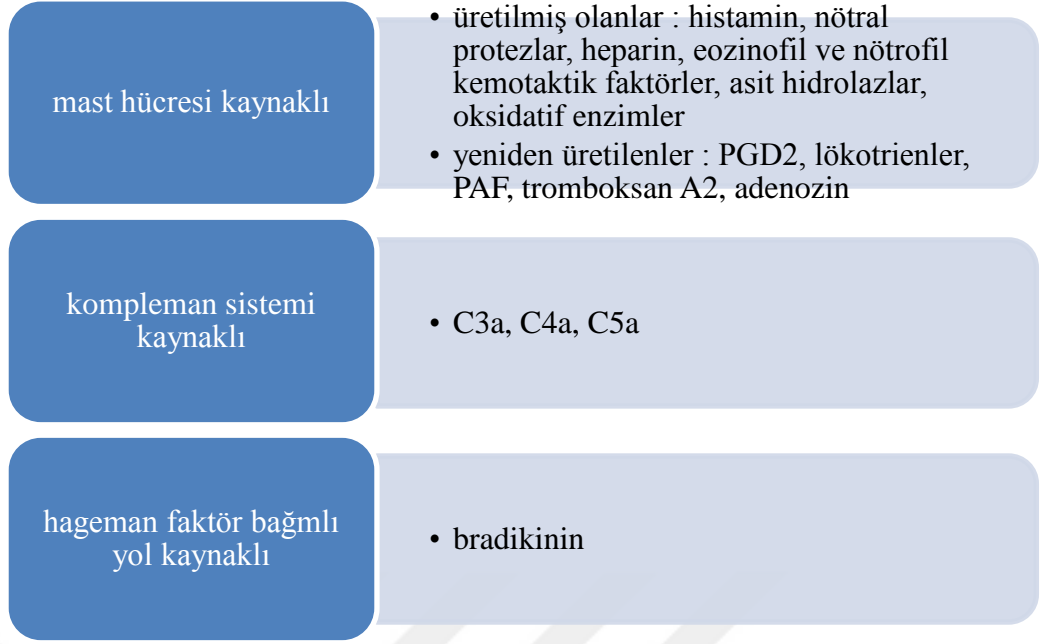
**Şekil 1. Anjiyoödem sınıflaması (40)**

## 2.5. Ürtiker Patogenezinde Rol Alan Hücreler ve Mediyatörler

Ürtiker lezyonları, vazodilatasyon ve kapiller geçirgenliğin artması sonucu, dermiste ödem oluşmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Mast hücresi, ürtikerin primer etkili hücresidir. Histamin ve platelet aktive edici faktör, sitokinler gibi diğer mediyatörler aktive mast hücrelerinden salınır, duyuşal sinir aktivasyonu, vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu ile ürtiker lezyonları oluşumu sağlanır (1, 25).

### 2.5.1. Mast hücreleri

Mast hücreler deri, akciğer ve sindirim sisteminde daha yoğun olmak üzere vücutta yaygın olarak dağılmışlardır. Bu dağılım onların fenotipine ve uyarılara karşı oluşan yanıtı bağlı olarak değişir. Nötral proteaz triptaz ve kimaz içeren ( MC-tc) mast hücresi, sadece triptaz içeren ( MC-t) mast hücresi olmak üzere iki tip mast hücresi vardır. Her iki türde Ig E reseptörlerine yüksek afinitelidir ve IgE bağımlı alerjik reaksiyonlara katılabilirler (1, 41, 42). Ürtiker oluşumunda temel mekanizma mast hücrelerinden çeşitli mediyatörlerin salınmasıdır. Mast hücrelerinden mediyatör salınımı ile Lewis'in klasik üçlü yanıtı oluşur; böylece vazodilatasyon sonucu eritem, damar geçirgenliğinin artması sonucu ödem gelişir, akson refleksi sonucunda ise oluşan eritem genişlemektedir. Mast hücre degranülasyonu sonucu açığa çıkan histamin ve mediyatörler derideki postkapiller venüllerde bulunan reseptörlere bağlanarak vazodilatasyona ve geçirgenliğin artması ile büyük plazma proteinlerinin (albümin, immunglobulinler) dokuya geçmesine neden olmaktadır. Bunun yanında histamin, TNF-  $\alpha$ , IL-8 endotel hücrelerinde adezyon molekülleri ekspresyonuna neden olarak diğer inflamatuvar hücrelerin göçünü sağlamaktadır (1, 43). Fc $\epsilon$ RI'dan bağımsız olarak spesifik reseptörlerine bağlanarak mast hücre degranülasyonuna neden olan diğer uyaranlar opiatlar, C5a anaflatoksin, kök hücre faktörü ve bazı nöropeptitlerden (substant p) oluşan diğer nonimmünolojik uyaranlar olarak sıralanabilir (44, 45).



**Şekil 2. Patogenez ile ilişkili mediyatörler (1)**

### 2.5.1.1. Proinflamatuvar mediyatörler

Mast hücre granülleri, en önemlisi histamin olmak üzere, önceden sentezlenmiş mediyatörler içerirler. Farklı dokulardaki insan mast hücrelerinin çok sayıda sitokin içerdiği gösterilmiştir. Bunlar TNF- $\alpha$ , IL-3, -4, -5, -6, -8 ve -13, GM-CSF' dür. Sentez ve sekresyon yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (Fc $\epsilon$ RI) ' nin uyarılması sonucu gerçekleşir. Bununla birlikte prostaglandinler ve lökotrienler hücre zarındaki fosfolipidlerden üretilen araşidonik asitten sentez edilir. Bunların içinde en önemli proinflamatuvar eikosanoidler prostaglandin D2 ve lökotrien C4, D4 ve E4 ' tür. Prostaglandin E2' nin mast hücrelerini baskılayıcı rolü vardır ve aynı zamanda ürtikerde koruyucu rol oynamaktadır(1).

### 2.5.2. Bazofiller

Bazofillerin ürtiker etiopatogenezindeki rolü açık olmamakla birlikte, Fc $\epsilon$ RI ve sekretuar granüller içerir; uyarılınca histamin ve Lökotrien C4 salgırlar. Bazofillerin ürtikerin erken fazında rolü olmadığı, geç faz reaksiyonlarından sorumlu



olduğu düşünölmektedir. Ayrıca kan dolaşımından ürtiker lezyonlarına göç ederek bu lezyonları artırmakta ve devamına neden olmaktadır (46).

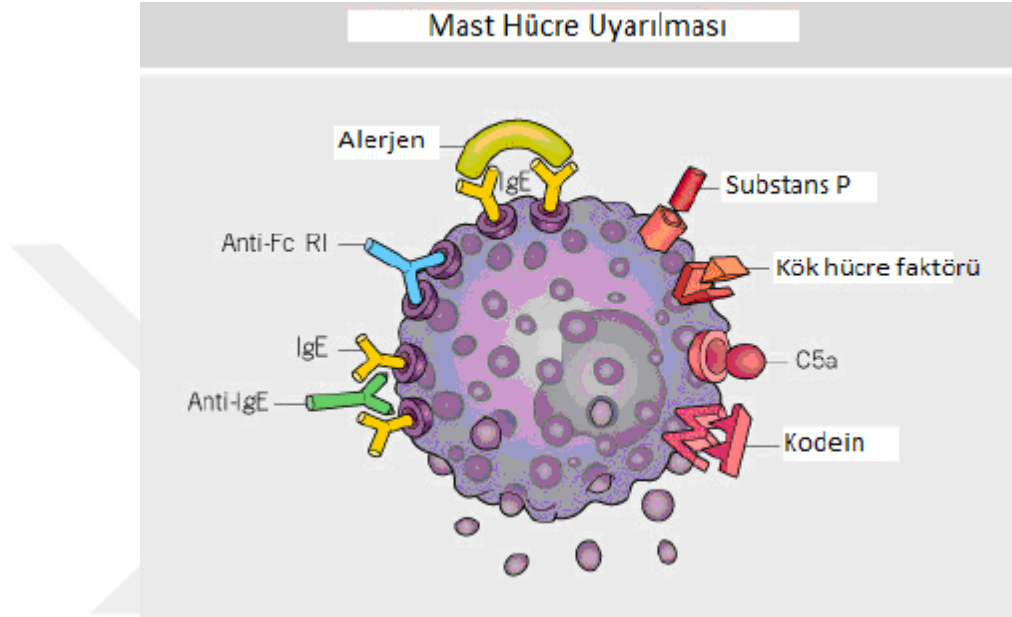
### **2.5.3. Diğer Lökositler**

Ürtikerde kandaki eozinofil, nötrofil ve lenfosit seviyesi normaldir ancak ürtiker lezyonlarının histopatolojik incelemelerinde bu hücreler görölmektedir. Eozinofiller lökotrien C4, lökotrien D4, lökotrien E4 ve bazofillerden histamin salınımına yol açan major basic protein (MBP) üreterek ürtiker plaklarının devamını sağlamaktadır. Bunun yanında nötrofil ve lenfositlerin rolü henüz açıklanamamıştır (1).

### **2.6. Mast Hücreleri ve Bazofillerin Aktivasyonu**

Mast hücreleri ve bazofiller FcεRI içerirler. Bu reseptörler 1α, 1β, 2γ zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit zinciridirler. Antijene özel IgE'nin Fc bölgesi, α zincirine bağlanır. Mast hücre zarında bulunan iki ya da daha fazla bitişik FcεRI'nin çapraz bağlanması, mast hücrelerinde depolanan granüllerin hücre zarı ile füzyonuna yol açan kalsiyum ve enerji bağımlı olayların başlamasına ve granüllerin içeriklerini dışarı boşaltmasına yani degranülasyona neden olur. Tip I hipersensitivite reaksiyonlarında alerjenler spesifik IgE' ye bağlanarak mast hücre degranülasyonuna neden olmaktadır. Ürtiker etiopatogenezinde IgE reseptörlerini uyaran farklı immunolojik mekanizmalar da mevcuttur. Fonksiyonel anti-IgE ve anti-FcεRI antikörlerinin da mast hücreleri aktive ettiği düşünölmektedir (1). Mast hücreleri ve bazofillerden histamin (ve diğer mediyatörler) salgılatan fonksiyonel IgG otoantikörleri, KSÜ hastalarının serumlarında in vitro yöntemler kullanılarak yapılan ölçümlerde %30-50 oranında tespit edilmiştir (47). Mast hücreleri immunolojik olmayan mekanizmalarla da uyarılarak ürtiker etiopatogenezinde rol oynamaktadır. Opiyatlar, C5a, kök hücre faktörü ve bazı nöropeptidler (substans P, vazoaaktif intestinal peptid) FcεRI' den bağımsız olarak mast hücrelerindeki bazı spesifik reseptörlere bağlanarak degranülasyona neden olabilmektedir (1). Otoantikor bağımlı histamin salınımında komplemanın rolü olduğu bildirilmiştir Ürtikerli hastaların

serumlarının ısıtılarak komplemanın inaktive edilmesi sonrası bazofil aktivasyonunun ortadan kaybolduğu gösterilmiştir (48). Bazofillerde aktivasyon kaybı C5a' yı inhibe edici peptid yoluyla da olabilmektedir. Ferrer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada mast hücrelerinden histamin salınımının kompleman aktivasyonu ile olduğunu bildirmişlerdir (44).



**Şekil 3. İmmunolojik ve nonimmünolojik mast hücre degranülasyonu (1)**

### **2.6.1. Sinirler**

Substans P ve diğer nöropeptidler mast hücrelerinden in vitro histamin salınımına neden olurlar ve intradermal olarak enjekte edildiğinde insan derisinde döküntüleri ve hale reaksiyonunu tetikleyebilirler. Kronik ürtikeri olanlarda deri testinde vazoaaktif intestinal peptid, diğer nöropeptidlere göre daha büyük bir döküntü reaksiyonuna neden olur ancak bunun ürtikerle olan ilgisi henüz kesin değildir (1).

**Tablo 3. Ürtikeryal lezyonların etiyojisi ve patolojik mekanizmaları**

• İdiyopatik
<b>1. İmmunolojik</b>
Otoimmun ( FCεRI yada IgE ye karşı gelişen otoantikolar)
IgE bağımlı ( alerjik )
İmmun kompleks ( vaskülitik)
Kompleman ve kinin bağımlı ( C1 esteraz inhibitör yetmezliği )
<b>2. Nonimmünolojik</b>
Doğrudan mast hücre salınımına neden olan ajanlar ( opiyatlar gibi )
Vazoaktif uyaranlar ( ısırğan otu sokmaları gibi)
Aspirin ve diğer non steroid anti inflamatuvarlar, diyete bağılı psödoallerjenler
Anjiyotensin-converting enzim inhibitörleri

## **2.7. Tedavi**

Tedavinin belirlenmesi ve yönetiminde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu amaçla aşağıdaki skorlama ve ölçüm sistemleri geliştirilmiştir:

1. Ürtiker aktivite skoru (ÜAS), anjiyodem aktivite skoru (AAS), indüklenbilir ürtikerlerde eşik değeri belirlenmesi
2. Yaşam kalitesi ölçümleri ( dermatolojik yaşam kalite indeksi )

Ürtiker aktivite skoru (ÜAS) rutin kullanıma girmiştir. Burada ürtiker plaklarının (“wheal”) ve kaşıntının 0-6 arasında değerlendirilmesine dayanan bir ölçüm sistemi söz konusudur (25).

**Tablo 4. Ürtiker aktivite skoru**

Skor	Ürtiker plağı	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 plak/24 saat)	Hafif (rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50 plak/24 saat)	Orta (rahatsız edici ama günlük aktiviteyi etkilemiyor)
3	Şiddetli (>50 plak/ 24 saat, ya da geniş birleşmiş ürtiker plakları)	Şiddetli (rahatsız edici, günlük aktiviteyi, uykuyu etkiliyor)

Anjiyoodem aktivite skoru da (AAS) geliştirilmiş ve 2013 yılında yayınlanmıştır, ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir (49). Kronik ürtiker için yaşam kalite indeksi geliştirilmiş ve Türkçe versiyonu hazırlanmıştır (50). Öncelikli olarak hastalara tetikleyici faktörler, tedavi ve prognoz hakkında bilgi verilmelidir. Patogenezleri ve tedaviye yanıtları farklı olduğu için ürtikeryal vaskülit ve C1 inhibitör eksikliğinin tedavisi birbirinden farklı değerlendirilir. Hastaların ilk anlaması gereken, kortikosteroidlerin lezyonları tamamen geçiren tek tedavi olsa da uzun süreli kullanım kabul edilemez, kısa süreli kullanımda klinik rebound ile ilişkili olabilir, diğer tedavilerin kombinasyonları ile belirtiler kontrol altına alınıp yaşam kalitesi önemli ölçüde artırılabilir (1). Özellikle 2-3 hafta süreli tedaviye yanıt vermeyen idiyopatik ürtiker olgularında psödoallerjen diyet önerilebilir (51).

### **2.7.1. Antihistaminler**

Akut ve kronik ürtiker gelişiminde anahtar mediyatör derideki mast hücrelerinden salınan biyolojik bir amin olan histamindir, L-histidin aminoasidinin dekarboksilasyonu sonucu oluşur. Bilinen fonksiyonları, düz kas kontraksiyonu, vasküler geçirgenlikte artış, mide asit sekresyonuna ek olarak immunmodulasyon, inflamasyon, hücre çoğalmasının düzenlenmesi, hematopoezis, embriyonik gelişim ve yara iyileşmesindeki görevleri sıralanabilir(52, 53, 54). Ürtiker patofizyolojisinde yer alan histamin reseptörleri H1, H2 VE H4 reseptörleridir (55). H1 ve H2

reseptörlerinin her ikisi de vasküler geçirgenlik ve vazodilatasyon oluşumundan sorumludur, her ikisinde deride bulunur. H1 reseptörlerinin aktivasyonu sonucu bronkokonstrüksiyon, atopik dermatit, alerjik rinit, ürtiker, astım ve anafilaksiye uzanan durumlar ortaya çıkar. H2 reseptörlerinin ise histamine bağlı kaşıntıda rolü yoktur. H2 reseptörleri ile histamin; T lenfosit aktivasyonunun düzenlenmesi, antikor sentezini, T hücre çoğalmasını ve sitokin üretimini inhibe etmektedir. H4 reseptörleri nötrofil, eozinofil ve t lenfositlerde, dalak, timüs, akciğer, ince barsak, kolon, derinin mast hücreleri ve bazofillerinde bulunduğu gösterilmiştir (54). Antihistaminler ürtikeri tamamen geçirmese de, kabarıklıkları düzeleştirir, kaşıntıyı ve ürtikeryal lezyonların sayısını azaltırlar (1).

Genel olarak antihistaminler “ birinci kuşak (sedatif antihistaminler), ve “ikinci kuşak (non sedatif antihistaminler) olmak üzere iki grupta incelenirler (53). Sıklıkla “H1 antagonisti” olarak adlandırılan antihistaminler, aslında invers agonisttirler (56). Birinci kuşak antihistaminler H1 reseptörlerine nonspesifik olarak bağlanır ve bu ilaçlarda kolinerjik, alfa adrenerjik, serotoninerjik etkilerde görülür. Kan beyin bariyerini lipofilik özellikleri ve düşük molekül ağırlıkları olduğu için kolayca geçerler ve sedasyon, psikomotor işlevlerde bozukluk gibi yan etkilere sebep olurlar (53, 54). Metabolizmaları karaciğerde sitokrom p-450 yoluyla olur. Son ürtiker kılavuzunda erişkin ve çocukların alerjik hastalıklarında bu ilaçların tercih edilmemesi gerektiği kuvvetle vurgulanmıştır (25). İkinci kuşak antihistaminler ise H1 reseptörlerine yüksek oranda spesifiktirler, kan beyin bariyerini düşük lipofilik özellikleri yüzünden kolayca geçemez ve merkezi sinir sistemi yan etkilerini az oranda gösterirler. İkinci kuşak antihistaminikler arasında en az sedasyon etkisi olan feksofenadindir (55). Bu grup antihistaminiklerin çoğunun en az 24 saat olan etki süreleri günde bir kullanım kolaylığı sağlamaktadır. H2, H3 ve H4 antihistaminler ise son ürtiker kılavuzunda tedavi algoritmasının dışında tutulmuştur (25).

### **2.7.2. Diğer tedaviler**

Sistemik kortikosteroidler, diğer tedavilerle semptomlar kontrol altına alınamadığında kısa süreli olarak (1-3 hafta gibi) 20-50 mg/ gün dozunda verilebilir (25, 57).

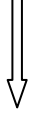
Lökotrien reseptör antagonistleri ikinci kuşak antihistamin tedavisine yanıt vermeyen kronik spontan ürtiker hastalarında, 3. Basamakta ikinci kuşak H1 antihistaminlerin yanına eklenerek kullanılabilirler (25, 57). Peptid lökotrienler, 5-lipooksijenaz yoluyla araşidonik asitten köken alan ve çeşitli hücrelerde yapılan potent inflamatuvar mediyatörlerdir. Peptid lökotrienlerin ürtiker mediyatörü olduğuna dair kanıtlar olması; lökotrien reseptör antagonistlerinin klinikte kullanılmasına yol açmıştır. Zafirlukast ve montelukast astım tedavisinde kullanılan lökotrien reseptör antagonistleridir. Kontrollü hastalarda zafirlukast (20 mg-günde iki kez) ve montelukast (10 mg-günde tek doz) kronik ürtiker belirtilerinin tedavisinde plasebodan üstün bulunmuştur(58).

Sikloporin A'nın ürtiker tedavi algoritmasında H1 antihistaminlere cevapsız vakalarda üçüncü basamakta tedaviye eklenebileceği önerilmektedir (25). Sikloporin A mast hücrelerinden mediyatör salınımını direk önlemektedir. Antihistaminik dirençli KSÜ'de 3-5 mg/kg doz aralığında, yaklaşık 3-6 ay önerilmektedir. Bu süre içinde özellikle kan basıncı ve böbrek fonksiyonları düzenli takip edilmelidir. Tedavi bitiminde belirgin relaps eğilimi olan hastalarda düşük doz sikloporin, uzun süre (2 yıla kadar) önerilmektedir (59). Yan etkileri renal toksite, gastrointestinal belirtiler, nörolojik belirtiler, hipertrikozis, gingival hiperplazi, bulantı olarak sayılabilir(57).

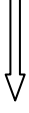
Kronik spontan ürtikerde üçüncü basamakta önerilen en yeni ilaç da omalizumab'dır. Omalizumab rekombinant humanize IgG1 yapısında, monoklonal anti IgE antikordur. IgE' ye mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli reseptörlere (FcεRI) bağlanarak etki gösterir (60).

Dolaşımdaki serbest IgE' ye bağlanırken, bazofil ve mast hücrelerine bağlı IgE' ye bağlanmaz. Antihistaminiklere cevap vermeyen dirençli KSÜ olgularında kullanılmış ve iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (61). Güncel kılavuzlarda üçüncü basamak tedavi olarak önerilmektedir. Omalizumab tedavisinden sonra serum IgE düzeyindeki azalmayı takiben mast hücresi ve bazofillerde FcεRI ekspresyonu azalır (62, 63). Omalizumab'ın serum IgE düzeyine bakılmaksızın 150-300 mg/ay dozunda kullanılması önerilmektedir (64). Omalizumab etkinliği, hem otoimmün hem de otoimmün olmayan KSÜ formlarında gösterilmiştir (65).

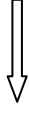
1. **Basamak:** İkinci kuşak antihistamin



Semptomlar 2 haftadan uzun devam ediyorsa



2. **Basamak:** İkinci kuşak antihistamin x 2-4



Semptomlar 1-4 hafta geçmesine rağmen hala devam ediyorsa



3. **Basamak:** İkinci basamağa ek olarak: omalizumab veya siklosporin A veya montelukast eklenmesi,  
Alevlenmeler olduğunda kısa süreli steroidler kullanılabilir

**Şekil 4. Tedavi algoritması (25)**

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2014 – Mayıs 2015 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran akut ürtiker ve kronik ürtiker tanısı alan, yaşları 18 ile 76 arasında değişen 52 hasta ve 26 sağlıklı kişi alındı.

Öncelikle hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde, hastalara ürtiker nedeni olabilecek şüpheli gıda, ilaç, inhalanlar, temas eden maddeler, fiziksel ajanlar, atopi, enfeksiyon hastalığı öyküsü, diş çürüğü, psikolojik stres ve sistemik bir hastalıkları olup olmadığı soruldu. Akut ürtiker hastalarında sadece tam kan sayımı ve CRP tetkikleri yapıldı. Kronik ürtiker hastalarında nedenlere yönelik rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı. Tam kan sayımı, ESR, kan biyokimyası, anti nükleer antikor, enfeksiyon paneli (HBsAg, antiHBs, antiHCV, boğaz kültürü, dışkıda parazit taraması, tam idrar analizi ve idrar kültürü) bakıldı. Fiziksel ürtikeri ekarte etmek için öykü ve/veya provokasyon testleri (dermografizm için derinin çizilmesi) yapıldı. Yapılan geniş laboratuvar testleri ve alınan öykü sonucu diğer tüm nedenler dışlanıp, nedeni saptanamayan, tetikleyici faktör saptanamayan hastalar kronik ürtiker olarak tanımlanarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların büyük bölümü daha önce en az bir antihistaminik kullanmış ve tedaviden fayda görmemişlerdi. Daha önce hastaların hiçbiri immunsupresif tedavi almamıştı ve önceden bilinen bir tiroid hastalığı veya otoimmün hastalığa sahip değillerdi. Ayrıca hastalarda ve kontrol grubunda serum CRP düzeyinin yüksekliği ile ilişkili olabilen enfeksiyon, inflamatuvar hastalık ve malignite gibi ek problemler sorgulandı. Böyle bir ek durumu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, anjiyoödem varlığı sorgulanarak kayıt edildi. Çalışmaya alınan hasta grubunda ürtiker aktivite skoru hesaplandı. Eş zamanlı olarak serum CRP ve tam kan sayımı yapıldı. Kronik ürtiker hastalarına, ürtikerlerinin aktif olduğu dönemde OSDT uygulandı.

Kontrol grubunu oluşturacak sağlıklı gönüllüler seçilirken son 3 ay içinde herhangi bir medikasyon almayan, ürtikeryal vaskülit, dislipidemi, obezite (BMI $\geq$ 25), kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, derin ven trombozu, hepatik ve



renal hastalık, malignensi, inflamatuvar kutanöz hastalıkları olmamasına dikkat edildi ve bu kriterlere uymayan kişiler çalışmaya alınmadı.

### **3.1.Otolog Serum Deri Testi**

OSDT uygulanmadan önce hastaların kullandığı 1.kuşak antihistaminikler en az 3 gün önce, 2.kuşak antihistaminikler en az 7-10 gün önce, mast hücre stabilizatörleri en az 1 hafta önce kesildi. Test öncesinde anafilaksi riskine karşı adrenalin, enjektabl prednisolon ve antihistaminikler hazır bulunduruldu.

Hastaların venöz kanı steril 2 tüpe alınarak 30 dakika süre ile oda ısısında pıhtılaşmaya bırakıldı. Daha sonra tüplerden biri 500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıştırıldı. Diğer tüp 30 dakika oda sıcaklığında bekletilerek plazma elde edildi. Hazırlanmış serum ve plazmadan 0,05 ml, bir insülin enjektörü (27 G iğne uçlu şırınga) ile enjektörün uç açıklığı aşağı bakacak biçimde ve 45 derecelik açı ile ön kolun volar yüzüne, son 24 saat içinde ürtiker papülünün oluşmadığı bilinen bir alana intradermal olarak enjekte edildi. Negatif kontrol olarak %0.9 steril serum fizyolojik yine ön kolun volar yüzüne 5 cm aralıkla 0,05 ml enjekte edildi. Otuz dakika sonra kızarıklık ve kabartı değerlendirildi ve ölçüldü. Seruma bağlı kabartı, serum fizyolojiğe bağlı kabartıdan 1,5 mm ve daha fazla ise OSDT pozitif kabul edildi. Tüm OSDT' ler tek bir araştırmacı tarafından yapıldı ve değerlendirildi.



**Resim.3.1.1.** Otolog serum testinin yapılışı

### **3.2. Ürtiker Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

Hastalığın şiddetini belirlemek için GA2LEN rehberinde önerilen ürtiker aktivite skorlama sistemi kullanıldı (tablo 2.7.1). Ürtiker aktivite skoru (ÜAS), kabartı sayısı skoru ve kaşıntı şiddeti skorunun toplamından oluşur. Toplam günlük skor 0 ile 6 arasındadır. Tüm hastalar için başvuru anındaki ÜAS hesaplandı.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından izin alındı. Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı.

### **3.3.İstatistiksel Analiz**

Araştırma verilerimizin istatistiksel analizinde SPSS for Windows versiyon 17.0 yazılımı kullanıldı. Nicel veriler ortalama  $\pm$  standart sapma(SD), nitel veriler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel analizlerde tüm nicel değişkenlerin

normal dağılım uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis Varyans Analizi, Connover testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson ve Fisher'in Kesin Ki Kare testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.



#### 4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubundaki kişi sayısı 91, bunların 36'sı kadın, 55'i erkekti. Akut ürtiker grubundaki hastaların; 16'sı erkek, 18'i kadın olmak üzere toplam 34 kişiydi. Kronik ürtiker grubunun 7'si erkek, 20'si kadın olmak üzere toplam 27 hastaydı. Kontrol grubu ise 13'ü erkek, 17'si kadın olmak üzere 30 kişiydi. Yaş ve cinsiyet özellikleri normal dağılıma uygun bulundu.

**Tablo 5. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları**

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>Toplam</b>
<b>Akut ürtiker</b>	16 (% 47.1)	18 (%52.9)	34 (%100)
<b>Kronik ürtiker</b>	7 (%25.9)	20 (% 74.1)	27 (%100)
<b>Kontrol grubu</b>	13 (% 43.3)	17 (% 56.7)	30 (%100)
<b>Toplam</b>	36 (% 39.6)	55 (% 60.4)	91 (%100)

Akut ürtiker grubunun yaş ortalaması  $36.58 \pm 13.7$  (18-66), kronik ürtiker grubunun yaş ortalaması  $39.4 \pm 15.9$  (18-76), kontrol grubunun yaş ortalaması  $33.2 \pm 10.8$  (18-53) idi.

**Tablo 6. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş aralığı ve ortalaması**

	<b>Akut ürtiker</b>	<b>Kronik ürtiker</b>	<b>Kontrol grubu</b>
<b>Yaş aralığı</b>	18-66	18-76	18-53
<b>Ortalama<math>\pm</math>SD</b>	$36.58 \pm 13.7$	$39.4 \pm 15.9$	$33.2 \pm 10.8$

Çalışmaya alınan ürtiker hastalarının ve kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin MPV(fl), CRP(mg/dl), PDW(%) değerleri, platelet sayıları( $\times 10^9/L$ ) gibi laboratuvar değerleri ile yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri karşılaştırıldı (tablo 4.3). Akut ürtiker grubunda kadın erkek dağılımı yaklaşık eşit olmasına

rağmen, kronik ürtiker grubunda belirgin kadın hâkimiyeti mevcuttu (K/E:20/7). Yaş ortalaması üç grup arasında da birbirine yakındı ve anlamlı fark yoktu. MPV değeri ortalaması akut ürtiker ve kronik ürtiker grubunda sırasıyla 7.89±0.5 ve 7.90±1.1 olarak birbirine oldukça yakındı ve aralarında anlamlı fark yoktu. Ancak belli kriterlere göre seçilen kontrol grubunun MPV değeri ortalaması 10.1±1.09 idi ve diğer her iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (p<0.0001). PDW değeri ortalaması akut ürtiker ve kronik ürtiker grubunda sırasıyla 16.52±0.5 ve 16.21±1.8 idi, aralarında anlamlı fark yoktu. Yine kontrol grubunun PDW değeri ortalaması 12.80±2.3 idi ve diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (p<0.0001). platelet sayıları ortalamaları akut ürtiker, kronik ürtiker ve kontrol gruplarında sırasıyla 276.2±63.7 ; 294.4±132.6 ve 280±59.2 olarak ölçüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.794). Son olarak CRP değeri ortalamaları akut ürtiker ve kronik ürtiker grubunda sırasıyla 0.73±0.8 ve 0.76±0.7 idi. Kontrol grubunda ise 0.50±0.6 olarak ölçüldü diğer iki gruptan anlamlı olarak farklıydı (p=0.0080). Akut ürtiker ve kronik ürtiker hastalarının başvuru anındaki ÜAS 'ları ortalamaları hesaplandı sırasıyla 2.7±0.9 ve 2.7±1.06 idi ve aralarında anlamlı fark yoktu.

**Tablo 7. Grupların demografik, laboratuvar özelliklerinin ve hastalık şiddet skorlarının karşılaştırılması**

Özellikler	AÜ n: 34	KÜ n: 27	Kontrol n: 30	P
Cinsiyet, kadın (n;%)	18 (%52.9)	20 (%74.1)	17 (% 56.7)	0.215
Yaş	36.5±13.7	39.4±15.9	33.2±10.8	0.357
MPV (fl)	7.89±0.5	7.90±1.1	10.1±1.09	<0.0001*
PDW (%)	16.52±0.5	16.21±1.8	12.80±2.3	<0.0001*
Platelet sayısı (x10 <sup>9</sup> /L)	276.2±63.7	294.4±132.6	280±59.2	0.794
CRP (mg/dl)	0.73±0.8	0.76±0.7	0.50±0.6	0.008*
ÜAS	2.7±0.9	2.7±1.06		0.879

""AÜ : akut ürtiker, KÜ: kronik ürtiker, ÜAS: ürtiker aktivite skoru

\* Her üç grup arasında MPV, PDW, CRP değerleri açısından p<0,05 bulunmuş ve farkı sağlayan grubu tespit etmek için 2'li karşılaştırma testlerinden

Conover testi uygulandı, farkı sağlayan grubun, kontrol grubu olduğu tespit edildi. Buna göre akut ve kronik ürtiker grupları arasında bu değerler açısından anlamlı fark olmadığı ancak her iki grubunda kontrol grubu ile arasında anlamlı fark olduğu bulundu.

Kronik ürtiker grubuna yapılan otolog serum deri testlerinden 14'ü negatif (51.9), 13'ü pozitif (48.1) idi. Pozitif olanların 10 (%50) tanesi kadın, 3 tanesi erkek (42.9); negatif olanların 10 tanesi kadın, 4 (%57.1) tanesi erkekti. Kronik ürtiker hasta grubunda OSDT pozitif olanlarla, OSDT negatif olanların MPV, PDW, platelet sayısı, CRP ve ÜAS değerleri karşılaştırıldı.

**Tablo 8. ürtiker grubunda OSDT' ne göre cinsiyet dağılımı**

OSDT	Kadın	Erkek
<b>Pozitif</b>	10 (%50)	3 (%42.9)
<b>Negatif</b>	10 (%50)	4 (%57.1)

Kronik ürtiker hastalarından OSDT'i negatif olanların ve OSDT'i pozitif olanların MPV ortalaması sırasıyla  $7.69 \pm 0.9$  ve  $8.2 \pm 1.39$  ; p değeri =0.259 idi. PDW değeri ortalaması sırasıyla  $15.8 \pm 2.4$  ve  $16.6 \pm 0.7$  ; p değeri = 0.519 idi. platelet sayıları ortalamaları her iki grupta sırasıyla  $304.4 \pm 178.9$  ve  $283.6 \pm 56$  ; p değeri = 0.616 idi. CRP değerleri ortalamaları her iki grupta sırasıyla  $0.6 \pm 0.7$  ve  $0.8 \pm 0.7$  ; p değeri = 0.128 idi. ÜAS ortalaması OSDT negatif olan grupta  $2.3 \pm 1.1$  ; OSDT pozitif olan grupta  $3.07 \pm 0.8$  ve p değeri = 0.105 olarak hesaplandı. Gruplar arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu.

**Tablo 9. Kronik ürtiker grubunda OSDT negatif olanlarla, OSDT pozitif olanların laboratuvar değerleri ve ÜAS' nun karşılaştırılması**

Özellikler	OSDT- negatif (n:14)	OSDT- pozitif (n:13)	P değeri
MPV (fl)	7.69±0.9	8.2±1.39	0.259
PDW (%)	15.8±2.4	16.6±0.7	0.519
Platelet sayısı (x10 <sup>9</sup> /L)	304.4±178.9	283.6±56	0.616
CRP (mg/dl)	0.6±0.7	0.8±0.7	0.128
ÜAS	2.3±1.1	3.07±0.8	0.105

## 5. TARTIŞMA

Ürtiker eritemli, ödemli papüllerden oluşan bir hastalık olup başlıca sorumlu hücreler mast hücreleri, bazofiller ve bunlardan salınan histamindir. Degranüle olan mast hücrelerinin regranüle olabilmesi için 3-4 gün gerekmektedir ve bu süre içinde oluşan yeni lezyonlar farklı bölgelerde oluşmaktadır. Aktive mast hücrelerinden histamin dışında platelet aktive edici faktör ve sitokinler gibi diğer mediyatörlerin salınmasına bağlı sinir uyarımı, vazodilatasyon ve plazmanın damar dışına sızması ile ürtikeryal lezyonlar oluşur. Ürtikerde mast hücrelerini uyaran tüm yolaklar tam olarak bilinmemekle birlikte, IgE aracılı veya çok farklı yolaklarla oluşabilir (25,66). Genellikle 1-24 saatte yerinde iz bırakmadan iyileşir. Pek çok yazar, toplumdaki kişilerin %20'sinin hayatlarının bir döneminde ürtiker ve/veya anjiyoödem geçirdiğini bildirmişlerdir. Akut ürtikerin erişkinlerde en sık nedenleri akut enfeksiyonlar ve ilaçlardır. Çocuklukta ise enfeksiyonlar ,en sık sorumlu etken olmakla birlikte yiyecek allerjileri (özellikle inek sütü) erişkinlere göre daha yaygın bir sebeptir (1,22). Enfeksiyonlara bağlı akut ürtiker % 33-60 olarak bildirilmektedir (66, 67). Akut ürtiker atopik dermatitli çocuklarda yaygındır (1). Hastaların yaklaşık 2/3'ü hafif seyretmekte ve spontan olarak iyileşmektedir. Hastaların %25'i ise 6 haftadan uzun süre devam etmekte ve kronik forma geçmektedir. Akut ürtikerde atakların kısa sürmesi ve kendini sınırlayan tek bir atak olması nedeniyle, etiyoloji araştırmak için geniş tetkikler yapılması önerilmemektedir. Bunun için detaylı anamnez alınmalı, istenilecek tetkikler var olan semptomlara yönelik olmalı, gereksiz tetkik istemekten kaçınılmalıdır (25, 66, 68).

Anjiyoödem ürtikerden daha derin dokuları, subkutan dokuyu etkilemesiyle ayrılır ve burada başlıca mediyatör bradikinindir. Vakaların %50' sinde ürtiker tek başınayken %40'ında anjiyoödemle beraberdir, %10 vakada ise sadece anjiyoödem görülür . Anjiyoödem kaşıntıdan çok gerginlik ve ağrı hissiyle kendini gösterir. Son uzlaşı raporunda “soliter anjiyodem” tabloları da “ürtiker yelpazesi” icinde değerlendirilmiştir (25, 66, 69) . Anjiyoödem, histaminerjik ve herediter olmak üzere kabaca ikiye ayrılır (şekil 2.4.4.1). Histaminerjik anjiyoödemle sıklıkla ürtiker eşlik eder ve steroid, antihistamin gibi tedavilere yanıt verir (70). Tekrarlayan döküntüsüz anjiyoödem birçok durumda idiyopattir ama ilaç reaksiyonu ve C1 esteraz inhibitör



eksikliğini dışlamak önemlidir (25). Tekrarlayan anjiyoödem ataklarında C1 esteraz inhibitör düzeyi ve aktivitesi, C4 düzeyi, aile öyküsü, kolik karın ağrısı gibi eşlik eden semptomlar sorgulanarak herediter anjiyoödem araştırılmalıdır. Kazanılmış C1 esteraz inhibitör eksikliği SLE, paraproteinemi ve lenfoproliferatif hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. (1, 25). Son zamanlarda öne çıkan ve tanı güçlüklerine neden olan önemli bir klinik tablo da “tip-III Herediter anjiyoödem”dir. Hem C4, hem de C1 esteraz enzim düzey ve etkinliğinin tümüyle normal olduğu, semptomsuz ara dönemlerin ve abdominal atakların daha ender görüldüğü bu tipte, kesin tanı için FXII mutasyonuna bakılmalıdır (71). Hastane başvuruları sırasında en sık tespit edilen anjiyoödem sebebiyse, ACE inhibitörleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve beta laktam antibiyotikler başta olmak üzere ilaçlardır (72). Özellikle orta ve ileri yaştaki soliter anjiyoödem olgularında, ACE inhibitörü kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Aspirin, beta laktam antibiyotikler, NSAİİ ilaçlar, oral kontraseptifler, narkotikler, interferon alfa gibi ilaçlar çoğu kez ürtiker ile birlikte olmasına rağmen izole anjiyoödemde yol açabilir (39). Herediter anjiyoödem ise daha genç hastalarda gözlenir, sıklıkla aile öyküsü ve karın ağrısı gibi semptomlarda eşlik eder. C1 esteraz inhibitör düzeyi, C4 düzeyleri bakılarak tanı kesinleştirilmeye çalışılır (71, 73). (şekil 2.4.4.1)

Altı haftadan daha uzun süren ve haftada en az iki kez ürtiker ve/veya anjiyoödem gelişen klinik tablolar kronik ürtiker olarak adlandırılır (1). Yeni sınıflamada fiziksel ürtikerler, kolinerjik, kontakt ve akuajenik ürtiker tabloları kronik ürtiker başlığı altında toplanmıştır. Son zamanlarda kronik idiyopatik ürtiker tanımından ise vazgeçilmekte, bunun yerine kronik spontan ürtiker tanımı önerilmektedir. Çünkü genetik yatkınlık, nöroendokrin disfonksiyon, otoimmünite, akut faz yanıtı, inflamasyon ve koagülasyon sistemindeki değişimlerin, değişen derecelerde rol oynadığına dair yayınlar, kronik ürtikerde karmaşık bir yapıyı ortaya koymaktadır (15, 25, 74). Otolog serum deri testi pozitif olanlarda, otoimmünite ile ilgili olan HLA belirteçleri ve ailesel geçiş arasında yakın bir ilişki vardır. Bu hastalarda, normal topluma göre HLA-DRB1 \* 04 ve onunla ilişkili allel olan DQB1 \* 0302, DQ8 daha yüksek oranda görülmektedir (27, 75). Kronik ürtiker etiolojisinde ilaç reaksiyonları (en sık aspirin, steroid olmayan anti-inflamatuarlar, analjezikler ve kodein), gıda reaksiyonları, inhalanlar, enfeksiyon ve enfestasyonlar

(H.pylori enfeksiyonu, viral üst solunum yolu enfeksiyonları, Hepatit C enfeksiyonu, Kandida enfeksiyonları, Paraziter enfeksiyonlar), dahili hastalıklar (kutanöz vaskülit, tiroid hastalıkları, sistemik lupus eritematozus ve diğer konnektif doku hastalıkları, paraproteinemiler) ve maligniteler yer almaktadır (75). Otoaktiviteyi gösteren OSDT pozitif olguların %27,7-56'sında tiroid antikorları pozitif bulunmuştur. Ayrıca remisyona giren, ancak OSDT pozitifliği süren olguların çoğunda otoimmün tiroidit saptanmıştır (76).

Kronik ürtikerli olguların çoğunda, mast hücre ve bazofillerin sitoplazmik membranında bulunan IgE yüksek afiniteli (FcεRIα) reseptörüne karşı ve anti-IgE tipi antikorların bulunmasından yola çıkarak, kronik ürtikerin otoimmün bir hastalık olabileceği ileri sürülmüştür. Sun ve arkadaşları kronik ürtikeri olan hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmada serum Anti-FcεRI ve anti-IgE antikor düzeylerini, özellikle OSDT pozitif olanlarda daha yüksek bulmuşlardır (75, 77). Kronik ürtikerin otoimmün sayılması için kabul edilen kriterler şunlardır: (75, 78)

1. İn vitro biyolojik test ile otoantikor fonksiyonelliğinin kanıtı (bazofil histamin salınım testi)
2. Flow sitometri ile bazofil aktivasyon göstergelerinden CD63 veya CD203c gösterilmesi),
3. OSDT pozitifliği ve Western blot veya ELİSA ile FcεRIα reseptörlerine karşı otoantikorların gösterilmesi.

Ancak diğer testlerin metodunun zorluğu ve her yerde yapılamaması nedeni ile OSDT, KÜ'de patogenezi önemli ölçüde ortaya koyabilen, fonksiyonel otoantikorların varlığını gösterebilen, kolay, ucuz bir test olarak in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren invivo test yöntemidir (43).

Son zamanlarda kronik ürtikerde trombin üretimi ile koagülasyon sisteminin aktifleştirdiğini, eozinofillerde koagülasyon doku faktörü ekspresyonunun arttığını gösteren pek çok yayın mevcuttur. Kronik ürtikerli hastaların serumlarında fragman 1 +2, prothrombin ve D-dimer gibi koagülasyon ve fibrinoliz serum göstergelerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olarak artış gösterdiği bildirildi. trombin üretiminin koagülasyon kaskadının ekstrinsik yolunun aktivasyonundan kaynaklandığı sonucuna varıldı (79, 80, 81, 82, 83).\_\_ Deneysel olarak, trombin doğrudan kapiller

permeabiliteyi arttırmakta, dolaylı olarak mast hücrelerinden proinflamatuvar mediyatörlerin salınımını sağlamaktadır. Trombin endoteyal hücrelere direk etkisiyle, indirek olarak da mast hücre degranülasyonunu tetikleyerek, trombin ilişkili inflamatuvar mediyatörlerin salınımını sağlayarak gerçekleştirir. Kompleman sisteminde C3 yokluğunda C5a miktarını artırarak kaskadın ilk kısmını bypass etmektedir. Bazı kronik ürtiker hastalarında otoantikolar ile koagülasyon kaskadı arasında bir etkileşim olduğu düşünülmektedir (84). Şiddetli kronik ürtiker hastalarında IL-6, C reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının konsantrasyonunun arttığı ve IL-6 düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (85). Koagülasyon kaskadı aktivasyonu OSDT, OPDT pozitifliği ile ilişkisiz olarak yüksek bulunmuştur. Asero ve arkadaşları otolog serum enjeksiyonu yerine otolog sitratlı plazma deri testi yapıldığı zaman, hastalarda %80'in üzerinde testin pozitif olduğunu ve kronik ürtikeri olan hastalarda yaygın şekilde otoreaktif hastalık olduğunu göstermiştir (86). Yine Asero ve arkadaşları OSDT pozitif hastalarda olduğu gibi OPDT negatif olan hastalarda da koagülasyon kaskadının aktive olduğunu gösteren bir çalışma yapmışlardı. Çalışmaya OPDT pozitif olan 27, negatif olan 16 hasta ve 30 sağlıklı kontrol alınmış, hasta grubunun ÜAS hesaplanmıştı. Tüm gruplarda F1+2 düzeyleri (pmol/l), D-dimer (ng/ml), CRP (µg/ml) düzeyleri ölçülmüştü. F1+2 düzeyi; OPDT negatif olan grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek ancak OPDT pozitif olan gruba göre anlamlı düşük bulunmuştu (p=0,002). Yine D-dimer düzeyi, OPDT negatif olan grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek (p=0,03), ancak OPDT pozitif olan gruba göre anlamlı düşük bulunmuştu (p=0,05). CRP düzeyleri ise OPDT negatif olan grup ile sağlıklı kontrol grubunda benzer iken, OPDT pozitif olan grupta CRP düzeyleri, diğer iki gruba göre anlamlı yüksekti.

Bu çalışmaya göre, OPDT negatif olan hastalarda koagülasyon kaskadı OPDT pozitif, yani otoreaktif olan hastalara göre daha az olmak üzere aktiftir ve bu aktivite hastalığın şiddeti ile paraleldir. Yine bu çalışmanın sonucu gösteriyor ki, koagülasyon sistemi hastalığın alt kümesine bakılmaksızın aktive edilir ve muhtemelen otolog plazmaya karşı deri cevabında anahtar rolü oynamaz. Dahası, OPDT negatif hastalardaki normal CRP düzeyleri inflamatuvar mekanizmanın daha düşük seviyede aktive olduğunu gösteriyor. Bu çalışmadaki bir diğer ilginç bulgu,

OPDT negatif olan hastalarda erkek cinsiyetin ( e=10, k=6), OPDT pozitif olan hastalarda kadın cinsiyetin (e= 5, k=22) baskın olmasıydı. Nedenlerini açıklamak zor da olsa bilinen bir gerçek var ki, otoimmün hastalıklar kadınlarda daha yaygındır. Asero sonuç olarak, koagülasyon kaskadının aktivasyonunun kronik ürtikeri yükseltici, arttırıcı potansiyel bir mekanizma olduğunu ancak muhtemelen hastalığın tetikleyicisi olmadığını bildirmiştir (14).

Bazı çalışmalarda platelet volumunun platelet fonksiyonları ile direk korele olduğu gösterilmiştir. MPV günlük pratiğimizde total kan sayımında hemen her hastada gördüğümüz bir değerdir. Daha önce MPV' nin ortalamaya göre yüksek düzeyleri akut strok, myokardiyal enfeksiyonlarda, aterosklerozis, arteriyel hipertansiyon ve diyabette çalışılmış tespit edilmiştir. Geniş plateletler kandaki platelet aktivasyonu, koagülasyon kaskadı aktivasyonu için in vivo bir indikatördür. Koagülasyon kaskadı içinde trombin bir serin protezdir, platelet aktivasyonunu indükler. Geniş plateletler daha yoğundur, daha fazla tromboksan b2'ye sahiptir, daha fazla alfa ve dens granüller içerirler, daha fazla glikoprotein 1b eksprese ederler (12). Magen ve arkadaşları otolog serum testi pozitif olan hastalarda platelet volumu ve CRP' nin arttığını gösterdikleri bir çalışma yapmışlardır. Kronik ürtikerde plateletlerin rolünü anlamak için, kronik ürtikerli hastaların otolog serum testi pozitifliği ile ÜAS, MPV ve platelet sayılarını karşılaştırmışlardır. Retrospektif olarak 4 yıl boyunca ürtiker ile başvurmuş olan hastalar incelenmiş; başvuru anındaki ÜAS' ları, anjiyoödem eşlik edip etmediği, tedavileri, deri testi sonuçları (food allerjenler, yapıldı ise otolog serum testi sonuçları), laboratuvar çalışmaları, hemogramları incelemişler, OSDT negatif olanlar, OSDT pozitif olanlar ve kontrol grubu şeklinde üç grup oluşturularak MPV, ÜAS, CRP, platelet sayıları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında platelet sayıları açısından anlamlı fark görülmemiştir. OSDT pozitif olanlarda MPV' nin (9,12 fl), OSDT negatif olanlara (7,95 fl) ve kontrol grubuna göre (7,72 fl) daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca OSDT pozitif grubun ÜAS'u ile MPV'ü anlamlı korele bulunurken, OSDT negatif olanlarda ise korelasyon izlenmemiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre, teorik olarak OSDT pozitif kronik ürtiker hastalarında geniş plateletlerin varlığı, ürtiker plaklarında tüketiminin neticesinde ve kompanzatuvar trombopoezis sonucunda olabilir. Ancak bu çalışmanın hastalarında artmış platelet tüketimini gösteren bir

belirti yoktu, platelet sayıları azalmamıştı. Çalışmada sistemik inflamasyonu gösteren bulgularda mevcuttu. CRP, akut ve kronik inflamasyonu gösteren sensitif bir göstergedir ancak kronik ürtikerde patofizyolojik rolü bilinmemektedir. Bu çalışmada otoimmün kronik ürtiker hastalarında artmış CRP düzeyleri, bu hastalığın sistemik inflamasyon prosesinde olduğunu, immün mediyatör aracılı inflamatuvar hastalıklar spektrumunda olduğunu işaret ediyordu (12).

Benzer bir çalışma Kasperska ve arkadaşları tarafından yapılmış, ortalama yaşları 38 olan, kronik ürtikeri olan 20 erkek, 46 kadın hasta çalışmaya alınmış, tüm hastalarda 4 günlük ÜAS'u hesaplanmıştı. Platelet fonksiyonlarını değiştirdiği bilinen durum ve hastalıklara sahip olanlar çalışma dışı bırakılmıştı. Sigara içenler, obezler, diyabet olanlar, hipertansiyon, koroner yada periferel arteriyel hastalığı olanlar, kalp kapağı hastalığı olanlar, inme yada pulmoner emboli geçirenler ve otoimmün hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştı. Hasta grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun platelet sayısı, MPV, PDW değerleri arasında anlamlı fark görülmemişti. Fakat platelet sayıları orta şiddetli ürtiker hastalarında belirgin yüksek bulunmuştu. Serum CRP , tüm KSÜ hastalarında anlamlı daha yüksek bulunmuş, fakat OSDT pozitif olanlarla, negatif olanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştı. Yapılan korelasyon analizinde, KSÜ hastalarında ise CRP ve platelet sayıları anlamlı korele olarak izlenmişti. Fakat hastalık süreleri, CRP, platelet belirteçleri (MPV, PDW) arasında önemli korelasyon görülmemişti. Bu çalışmada istatistiksel anlamlı fark saptanmamasına rağmen, orta şiddetli olarak sınıflanan kronik ürtiker grubunda platelet sayısında belirgin bir yükselme gözlenmişti. Aynı zamanda platelet sayıları ve CRP korelasyon gösteriyordu. Bu sonuç inflamatuvar trombositozisin akut faz reaktanlarıyla ilişkili olduğu, platelet sayılarının yükselmesinin direk trombopoetin aracılığıyla olabileceği, inflamatuvar durumlar ve malign hastalıklarda artan IL6' nın trombopoetin düzeylerinin artmasını tetiklediği hipotezini doğruluyor olabilir (13).

Chandrashekar ve arkadaşları ise kronik ürtiker hastalarında hemogramdaki platelet belirteçlerine (MPV, PDW, platelet sayıları) ilaven aktivasyon göstergeleri olarak platelet agregasyon (ohms), ve soluble p-selectin (ng/ml) değerlerini ölçüldüler. Sonuçta tüm bu değerlerin kontrol grubu ölçümlerinden anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ek olarak OSDT pozitif olanlarla, negatif olanların platelet belirteçleri karşılaştırıldığında; sadece MPV, OSDT pozitif olan grupta anlamlı

yüksek bulunmuştu, diğer değerler arasında anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde OSDT pozitif grubun daha yüksek platelet agregasyonuna ve soluble p-selectin düzeyine sahip olduğu görülmüştü. Yine ÜAS'nun, platelet aktivasyonunu gösteren P-selectin düzeyi ve platelet agregasyon testi ile pozitif korele olduğu görülmüştü. Ancak ÜAS, hemogram değerlerinden sadece MPV ile pozitif korele bulunmuştu. Küçük bir grupta yapılan (45 hasta) bu çalışmada, hemogramdaki platelet belirteçlerinden sadece MPV, hastalık şiddeti ile, platelet agregasyonu ile ve P-selectin düzeyi ile pozitif korelasyon göstermişti. Endotel ve platelet hücrelerinde mevcut olan P-selectin platelet aktivasyonunu göstermede en iyi gösterge olarak düşünülebilir. P-selectin dermografik ürtiker ve kronik ürtiker hastalarında ölçülmüş, sağlıklı kontroller ve rinit hastaları ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada bu çalışmada olduğu gibi, KÜ hastalarında p-selectin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ek olarak p-selectin ve MPV korele bulunmuştur (87,88).

Ülkemizde de kronik ürtikerli çocuk ve yetişkin hastalarda benzer çalışmalar yapılmıştır. Isıksaçan ve arkadaşları çalışmalarında, kronik ürtiker hastalarının vasküler tromboz riskini ve homeostatik durumlarını, platelet agregasyon ve koagülasyon parametrelerini incelemişler, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. KSÜ hastalarında, D-dimer sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek, MPV anlamlı düşük, PDW ve platelet sayıları için ise iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yine gruplar arasında protrombin zamanları, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. PT ve aPTT sırasıyla ekstrinsik ve intrinsik yolların göstergeleri olarak, kronik ürtiker hastalarında sağlıklı kontrollere göre değişmemiştir. Ve yine fibrinojen seviyeleri arasında, KSÜ ve sağlıklı kontroller arasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada da, önceki çalışmaları doğrular şekilde D-dimer seviyeleri, KSÜ hastalarında sağlıklı kontrollerden anlamlı yüksek bulunmuştur (89).

Akelma ve arkadaşları yaklaşık bir yıl boyunca güncel rehberlere göre KSÜ tanısı alan 40 çocuklarda benzer bir çalışma yapmışlardır. Fiziksel ürtiker ya da KSÜ'nin diğer alt tiplerine sahip çocukları çalışma dışı bırakmışlardır. Yaş, cinsiyet ve sayı açısından uyumlu sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubunun MPV ve CRP düzeyleri karşılaştırmışlardır. MPV (fl) düzeyleri kronik ürtiker grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük saptanmıştır. KSÜ grubunun MPV ortalaması

7,42±0,77 fl iken, sağlıklı kontrol grubunun MPV ortalaması 7,89±0,65 fl idi. Platelet sayıları ve CRP ölçümleri ise hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p=0,008). Bu çalışmada sağlıklı kontrollere göre, kronik ürtikeri olan çocuklarda platelet sayılarının ve CRP düzeylerinin anlamlı yüksek olması, bu hastalarda kronik inflamasyon olduğu görüşünü destekliyordu (90). Bu çalışmada MPV'nin hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük olduğunu görülmüştü. Bu sonuç, yetişkinlerde yapılan çalışmalara zıt olmakla birlikte, çocuklarda çeşitli inflamatuvar hastalıklarda MPV düzeylerinin düştüğünü gösteren çalışmalar ile uyumluydu(9, 10, 90, 91).

Platelet belirteçleri ve homeostatik durum ile ilgili yapılan tüm çalışmalar kronik ürtiker hastalarında yapılmıştı. Biz kendi çalışmamızda, bu değerleri akut ürtiker, kronik ürtiker ve sağlıklı kontrollerde çalışarak, ürtikerin tipine bakılmaksızın plateletlerin ve inflamasyonun ürtiker patofizyolojisindeki önemini anlamaya çalıştık. Çalışmamıza alınan hastaların ve kontrol grubundaki kişi sayısı toplam 91, bunların 36' sını kadın, 55' i erkekti. Akut ürtiker grubunda 16' sını erkek, 18'i kadın olmak üzere toplam 34 kişi, kronik ürtiker grubunda 7'sini erkek, 20'sini kadın olmak üzere toplam 27 kişi, kontrol grubunda ise 13'ü erkek, 17' si kadın olmak üzere 30 kişi mevcuttu. Çalışmaya alınan ürtiker hastalarının ve kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin MPV(fl), CRP(mg/dl), PDW(%) değerleri, platelet sayıları ( $\times 10^9/L$ ) gibi laboratuvar değerleri ile yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri karşılaştırıldı (tablo 4.3). MPV değeri ortalaması akut ürtiker ve kronik ürtiker grubunda sırasıyla 7.89±0.5 ve 7.90±1.1 olarak birbirine oldukça yakındı ve aralarında anlamlı fark yoktu. Ancak daha önce belirtilen kriterlere göre seçilen kontrol grubunun MPV değeri ortalaması 10.1±1.09 idi ve diğer her iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (p<0.0001). PDW değeri ortalaması akut ürtiker ve kronik ürtiker grubunda sırasıyla 16.52±0.5 ve 16.21±1.8 idi, aralarında anlamlı fark yoktu. Yine kontrol grubunun PDW değeri ortalaması 12.80±2.3 idi ve diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (p<0.0001). platelet sayıları ortalamaları akut ürtiker, kronik ürtiker ve kontrol gruplarında sırasıyla 276.2±63.7 ; 294.4±132.6 ve 280±59.2 olarak ölçüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.794). Son olarak CRP değeri ortalamaları akut ürtiker ve kronik ürtiker grubunda sırasıyla 0.73±0.8 ve 0.76±0.7 idi. Kontrol grubunda ise 0.50±0.6 olarak

ölçüldü diğer iki gruptan anlamlı olarak farklıydı ( $p=0.0080$ ). Akut ürtiker ve kronik ürtiker hastalarının başvuru anındaki ÜAS 'ları ortalamaları hesaplandı sırasıyla  $2.7\pm 0.9$  ve  $2.7\pm 1.06$  idi ve aralarında anlamlı fark yoktu. Kan tetkikleri alındığı zaman, yani başvuru anında hesaplanan ÜAS'ları arasında fark olmayan akut ürtiker ve kronik ürtiker hasta grupları arasında platelet sayıları, MPV, PDW ve CRP değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Bu sonuç, Asero'nun çalışmasında da olduğu gibi, koagülasyon sisteminin, plateletlerin hastalığın alt kümesine bakılmaksızın aktive olduğu ve anahtar rolü oynamadığı görüşünü desteklemektedir (14). MPV ve PDW ise koagülasyon aktivasyonunun basit, pratik göstergeleridir (92). Bu bilgiye göre bizim çalışmamızda akut ve kronik ürtiker hastalarındaki koagülasyon kaskadı aktivasyonu arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda akut ve kronik ürtiker grupları arasında birbirine yakın MPV ortalaması, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştu. Bu Işıksacan ve Akelma'nın çalışmaları hariç diğer tüm çalışmalara zıt bir sonuçtu (89, 90). Bu sonucun sadece yerli iki çalışma ile uyumlu olması ilk önce genetik faktörlerin rolünü ve benzer laboratuvar teknolojilerinin kullanılmış olabileceğini düşündürdü (12,13,87, 89, 90).

Yine çalışmamızda akut ve kronik ürtiker hastalarında PDW değerleri ortalaması birbirine yakın ancak sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksekti. Bu sonuç Vagdatlı'nın PDW' nin koagülasyon aktivasyonunu göstermede MPV'den daha spesifik bir belirteç olduğu görüşünü desteklemekteydi (92). Ancak kronik ürtikerli hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda PDW açısından anlamlı fark bulunmamıştı (12, 87, 89, 90).

Yine çalışmamızda platelet sayıları açısından üç grubun birbirinden farkı yoktu. Yani akut ve kronik ürtiker hastaları ile sağlıklı kontrol grubu ortalama aynı platelet sayılarına sahiptiler. Oysa Kasperska, platelet sayısını orta şiddetli ürtiker hastalarında sağlıklı kontrollere göre belirgin yüksek bulmuştu (13).

Akut ürtikerin erişkinlerde en sık nedenleri akut enfeksiyonlar ve ilaçlar olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir (22). Akut ürtikerin en sık etiyolojik nedeni olan akut ve kronik enfeksiyonlarda da bilindiği gibi CRP düzeyleri yükselir (93). Bizim çalışmamızdaki akut ürtiker hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olan CRP düzeyleri bu şekilde açıklanabilir. Kronik ürtiker hastalarında ise CRP düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (12,85). Ek olarak Asero,



OPDT negatif hastalarda normal CRP düzeyleri bulmuş, bu hastalarda inflamatuvar mekanizmanın daha düşük seviyede aktive olduğunu önermişti (14).

Çalışmamızın alt grubu olarak kronik ürtiker hastalarına OSDT yapıldı, pozitif ve negatif olanlar olarak sınıflandırıldı. Kronik ürtiker grubuna yapılan OSDT' lerinden 14'ü negatif, 13'ü pozitif. Pozitif olanların 10 tanesi kadın, 3 tanesi erkek; negatif olanların 10 tanesi kadın, 4 tanesi erkekti. Kronik ürtiker hasta grubunda OSDT pozitif olanlarla, OSDT negatif olanların MPV, PDW, platelet sayısı, CRP ve ÜAS değerleri karşılaştırıldı. Kronik ürtiker hastalarından OSDT'i negatif olanların ve OSDT'i pozitif olanların MPV ortalaması sırasıyla  $7.69\pm 0.9$  ve  $8.2\pm 1.39$ ; p değeri =0.259 idi. PDW değeri ortalaması sırasıyla  $15.8\pm 2.4$  ve  $16.6\pm 0.7$ ; p değeri = 0.519 idi. platelet sayıları ortalamaları her iki grupta sırasıyla  $304.4\pm 178.9$  ve  $283.6\pm 56$ ; p değeri = 0.616 idi. CRP değerleri ortalamaları her iki grupta sırasıyla  $0.6\pm 0.7$  ve  $0.8\pm 0.7$ ; p değeri = 0.128 idi. ÜAS ortalaması OSDT negatif olan grupta  $2.3\pm 1.1$ ; OSDT pozitif olan grupta  $3.07\pm 0.8$  ve p değeri = 0.105 olarak hesaplandı. Gruplar arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu. (tablo 4.5). Bu sonuç, Asero'nun çalışmasında da olduğu gibi, koagülasyon sisteminin, plateletlerin hastalığın alt kümesine bakılmaksızın aktive olduğu ve anahtar rolü oynamadığı görüşünü desteklemektedir (14). Ancak Magen antihistamin direçli olan ve olmayan kronik ürtiker hastalarında yaptığı çalışmada, AH dirençli grupta OSDT pozitifliği anlamlı yüksek bulmuştu ( $p<0,001$ ). Yine ÜAS, antihistamin dirençli grupta anlamlı yüksekti. MPV(fl), antihistamin dirençli grupta ( $10,87\pm 2,21$ ), sağlıklı kontrol grubunda ( $7,59\pm 1,08$ ) ve antihistamin dirençli olmayan gruba ( $8,65\pm 1,74$ ) göre daha yüksekti. CRP, AH dirençli ürtiker grubunda ( $8,62\pm 3,91$  mg/l), dirençsiz gruptan ( $2,49\pm 1,34$ ) ve sağlıklı kontrol grubundan ( $2,76\pm 1,63$ ) anlamlı yüksek bulunmuştu ( $p<0,001$ ) (94).

Yine bizim sonuçlarımızla uyumsuz olarak Chandrashekar ve arkadaşları ise kronik ürtiker hastalarında; OSDT pozitif olanlarla, negatif olanların hemogramdaki platelet belirteçleri karşılaştırdığında, sadece MPV, OSDT pozitif olan grupta anlamlı yüksek bulmuştu, diğer değerler arasında anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde OSDT pozitif grubun daha yüksek platelet agregasyonuna ve soluble p-selectin düzeyine sahip olduğu görülmüştü (87). Asero ise koagülasyon kaskadı aktivasyonu OSDT, OPDT pozitifliği ile ilişkisiz olarak kronik ürtiker hastalarında yüksek

bulmuştur. MPV ve PDW'nin platelet aktivasyonunu gösteren basit belirteçlerden olduğunu düşünürsek, çalışmamızda OSDT negatif ve OSDT pozitif hastalarda benzer değerlerde olması Asero'nun çalışmalarıyla oldukça uyumlu ve beklenir bir sonuçtur (14,86).

Bizim çalışmamızın tek merkezde ve küçük bir hasta grubunda yapılmış olması önemli dezavantaj olmasının yanında, değişik çalışmalarda KSÜ hastalarında platelet belirteçleri arasındaki farklar, ölçümlerde farklı teknolojiler kullanmanın yada hastaları sınıflandırırken farklı kriterler kullanmanın sonuçları olabilir.

Genel olarak yapılan çalışmalarda akut ve kronik ürtikerde platelet sayılarının, PDW, MPV gibi platelet belirteçlerinin ve CRP seviyelerinin değişmesinin bir epifenomen mi, yoksa patogenetik ilişkili bir durum mu olduğunu anlamak için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak özellikle kronik ürtikerin etiyolojisi ve patogenetik mekanizmaları arasında hala boşluklar bulunmaktadır. Ancak otörlerin çoğu hastalığın kronik inflamatuvar veya otoimmün bir durum olarak kabul edilmesi konusunda hemfikirdir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2nd edition. USA Mosby 2008; 261-76
2. James W.D, Berger T.G, Elston D.M Andrews' diseases of the skin: *Clinical Dermatology*. eleventh edition. Elsevier 2011; 147-154
3. Saini SS. Urticaria and angioedema in Middleton's *Allergy Principles and Practice*. ed Adkinson NF et al. 8th ed. Philadelphia: 2014; 575-87.
4. Önder M, Taşkan O. Ürtiker ve serum hastalığı. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editors. *Dermatoloji*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008:255-68
5. Akelma AZ, Mete E, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Malli DD, Bozkaya D. The role of mean platelet volume as an inflammatory marker in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(1):10-13
6. Canpolat F, Akpınar H, Eskioglu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29:325-8.
7. Kasperska-Zajac A. Recovery of platelet factor 4 (PF-4) and beta-thromboglobulin (beta-TG) plasma concentrations during remission in patients suffering from atopic dermatitis. *Platelets*. 2010;21:522-4.
8. Coban E, Adanir H. Platelet activation in patients with familial mediterranean fever. *Platelets*. 2008;19(6):405-408.
9. Sert A, Aypar E, Odabas D. Mean platelet volume in acuterheumatic fever. *Platelets*. 2012
10. Uysal P, Tuncel T, Olmez D, Babayigit A, Karaman O, Uzuner N. The role of mean platelet volume predicting acute exacerbations of cystic fibrosis in children. *Ann Thorac Med*.2011;6:227---30.11. )
11. Kasperska-Zajac A, Rogala B, Nowakowski M. Assessment of platelet activity as expressed by plasma levels of platelet factor4 and beta-thromboglobulin in patients with chronic idiopathicurticaria. *Exp Dermatol*. 2005;14:515---8
12. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Feldman V, Kidon M, SchlesingerM, et al. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with

- chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. *Am J Med Sci.* 2010;339:504-8.19.
13. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Jarzab J, et al. The association between platelet count and acute phase response in chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int.* 2014(2014):650913. doi:10.1155/2014/650913
  14. Asero R, Cugno M., Tedeschi A. activation of blood coagulation in plasma from chronic urticaria patients with negative autologous plasma skin test, *journal of the european academy of dermatology and venereology*, 2011;25, 201-205
  15. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32(3):420-3.
  16. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21(2):102-8.
  17. Litt J. *Drug Eruption Reference Manual*. 14th ed. New York: Informa Healthcare; 2008. p.1- 657
  18. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001; 24(8):599-606.
  19. Sampson HA. Adverse reactions to foods. In: Adkinson DFYJ, Busse WW, Bochner BS, eds. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia (PA): Mosby; 2003. p. 1619-43.
  20. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschläger M, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the  $\alpha$  chain of Fc $\epsilon$ RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995;96(6):2606-12
  21. Champion RH, Roberts SOB, Carperter RH, Roger JG. Urticaria and angioedema: a review of 544 patients. *Br J Dermatol* 1968; 81(8):588-97
  22. M, Grabbe J. Urticaria: its history-based diagnosis and etiologically oriented treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Jun;105(25):458-65
  23. Frigas E, Park MA. Acute urticaria and angioedema diagnostic and treatment considerations *Am J Clin Dermatol* 2009;10(4): 239-50.
  24. Saini S, Callen J. New onset urticaria. Uptodate May 2014

25. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-87.
26. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013. doi: 10.1111/ddg. 12194.
27. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(3):409-16.
28. Lang DM, Hsieh FH, Bernstein JA. Contemporary approaches to the diagnosis and management of physical urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111(4):235-41
29. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):73-88.
30. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64(12):1715-21.
31. Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12(4):281-7
32. Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int* 2012;61(4):539-44
33. Adachi J, Aoki T, Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 1994;7(2):142-9.
34. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K et al. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in the anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol* 2010;130(11): 2683-6.
35. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(3):241-5

36. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(6):909-20
37. Nicholson PJ. Evidence-based guidelines: occupational contact dermatitis and urticaria. *Occup Med (Lond)* 2010;60(7):502-4
38. Wakelin SH. Contact urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(2):132-6
39. Banerji A, Sheffer AL. The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2009;30(1): 11-6
40. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602-16
41. Schwartz LB. Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:190-204.
42. Church M, Lichtenstein LM, Simon H-U, et al. Effector cells of allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, ed. *Allergy*, 2nd edn. London. Mosby 2001:303-324
43. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:645-57.
44. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:169-172.
45. Beltrani VS: Urticaria and angioedema. *Dermatologic Clinics* 1996;14:171-198.
46. Saini SS. Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:286-90
47. Grattan CEH. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:163-181
48. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest.* 1998;101:243-51
49. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013;68(9):1185-92

50. Kocatürk E, Weller K, Martus P, Aktas S, Kavala M, Sarigul S, et al. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(4):419-25
51. Tunalı Ş, Ürtiker ve anjiyoödem; Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. *Dermatolojide tedavi*. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2010: 847-850
52. Ortonne JP. Urticaria and its subtypes: the role of second-generation antihistamines. *Eur J Intern Med* 2012;23(1):26-30.
53. Mahdy AM, Webster NR. Histamine and antihistamines. *Pharmacology*. Elsevier Ltd.; 2011. p.324-9
54. Simons FER, Akdiş CA. Histamine and H1 Antihistamines. *Middleton's Allergy: Principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2014. p.1503-28
55. Simons FER, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J* 2008;1(9):145-55
56. Greaves MW. Antihistamines. In: Wolverson SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Elsevier LTD; 2013.p.343-51
57. Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nickla RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1270-7
58. Bensch G, Borish L. Leukotriene modifiers in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:348
59. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478–82.
60. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The antiinflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3):459-65
61. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *Journal of Dermatological Science*.2014 Jan;73(1):57,62

62. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):569-73. 117.
63. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(2):190-3
64. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebocontrolled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistaminerefractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3):567-73
65. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria patients symptomatic despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101–9
66. Karadağ A.S. , Bilgili S.G. , Çalka Ö., Akdeniz N., Özkol H.U, Aktar S. Akut ürtikerli yatan hastaların klinik olarak değerlendirilmesi, *Turkderm* 2011;45: 179-83
67. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, Chang YJ, Wu HP. First attack of acute urticaria in pediatric emergency room. *Pediatr Neonatol* 2008;49(3):58-64.
68. Erdem M.T Akut Ürtiker Türkiye Klinikleri *J Dermatol-Special Topics* 2015;8(1):7-12
69. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al.; WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5(11): 125-47
70. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602 16.
71. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc* 2012;33 Suppl 1:S145- 56



72. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70
73. Taşkapan M.O Ürtikerde Sınıflama ve Hasta Yaklaşımı Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2015;8(1):1-6)
74. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(6):665-72
75. Başkan E.B Kronik Spontan Ürtikerde Etiyoloji ve Patogenez Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2015;8(1):13-9
76. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F ve ark. The autologous serum skin test in the follow up of patients with urticaria. *Allergy* 2005;60(2):256- 8
77. Sun L, Erxun K, Li J, Yang J, Han C. Correlations between Anti-Mast Cell Autoantibodies and Chronic Idiopathic Urticaria. *Ann Dermatol* 2014;26(2):145-9.
78. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013;68(1):27-36
79. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(13):705-710.
80. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy.* 2008;63(2):176-180.
81. Triwongwanat D, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Pinkaew S. Correlation between plasma D-dimer levels and the severity of patients with chronic urticaria. *Asia Pac Allergy.* 2013;3(2): 100-105.
82. Cugno M, Asero R, Tedeschi A, Lazzari R, Marzano AV. Inflammation and coagulation in urticaria and angioedema. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(5):653-658.
83. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2010;65(5):649-656

84. Asero R, Riboldi P, Tedeschi A, Cugno M, Meroni P. Chronic urticaria: a disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Auto Immun Rev.* 2007;7(1):71-76
85. Kasperska-Zajac A, Sztybel J, Machura E, and Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 41:1386–1391, 2011
86. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(5):1113-1117
87. Chandrashekar L, Rajappa M, Sundar I, et al. Platelet activation in chronic urticaria and its correlation with disease severity. *Platelets.* 2014;25(3):162-165
88. Zuberbier T, Schadendorf D, Haas N, Hartmann K, Henz BM. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114:86–89
89. Nilgun Isiksacan, Murat Koser, Ferhan Cemsitoglu, Umut C. Kucuksezer, and Figen Gurdol, Platelet and Other Hemostatic Characteristics in Patients With Chronic Urticaria *Angiology* 2015, Vol. 66(4) 387-391
90. Akelma AZ, Mete E, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Malli DD, Bozkaya D. The role of mean platelet volume as an inflammatory marker in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(1):10-13.
91. Makay B, Turkyilmaz Z, Unsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2009;28:975---8.9
92. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: A simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28–32
93. Lubell Y, Blacksell SD, Dunachie S, Tanganuchitcharnchai A, Althaus T, Watthanaworawit W, Paris DH, Mayxay M, Peto TJ, Dondorp AM, White NJ, Day NP, Nosten F, Newton PN, Turner P. Performance of C-reactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia. *BMC Infect Dis.* 2015 Nov 11;15(1):511.

94. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Schlesinger M. Clinical and lab-oratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathicurticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:460-6

