

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

**KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK
VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE DERMATOSKOPİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümmühan ŞEKER

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Esra ADIŞEN**

ANKARA – 2010

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

**KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK
VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE DERMATOSKOPİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümmühan ŞEKER

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Esra ADIŞEN**

ANKARA – 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenez	4
2.3.1. Mast Hücresi.....	4
2.3.2. Bazofiller	7
2.3.3. Mast Hücresi ve Bazofil Aktivasyonu.....	8
2.3.4. Otoantikorlar.....	9
2.3.5. Kompleman Sistemi	9
2.3.6. Bradikinin	10
2.3.7. İntrensek Bazofil ve Mast Hücre Defektleri	11
2.4 Klinik Bulgular.....	11
2.5 Sınıflama	13
2.5.1. Spontan Ürtiker.....	13
2.5.2. Fiziksel Ürtiker	22
2.5.3. Diğer Ürtiker Tipleri.....	29
2.5.4. Ürtikeryal Vaskülit	34
2.5.5. Ürtikerin Eşlik Etmediği Anjioödem.....	36
2.5.6. Ürtikeryal Sendromlar	40
2.6. Histopatoloji	40
2.7. Tanısal Yaklaşım	42
2.8. Ayırıcı Tanı	44
2.9. Tedavi	44

2.9.1. Ürtikerde Temel Tedavi Prensipleri	44
2.9.2. Kronik Ürtiker Tedavisi.....	46
2.9.3. Ürtikeryal Vaskülit Tedavisi	48
2.9.4. C1 Esteraz İnhibitör Eksikliği Tedavisi.....	48
2.10. Prognoz.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Denek Seçimi	50
3.2. Kullanılan yöntemler	50
3.2.1. Anamnez	50
3.2.2. Fizik muayene ve Provokasyon Testleri.....	51
3.2.3. Dermatoskopik ve Histopatolojik Değerlendirme	51
3.2.4. Laboratuvar İncelemeleri.....	52
3.2.5. Deri Testlerinin Uygulanışı	53
3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	55
4. BULGULAR	56
4.1. Demografik Özellikler.....	56
4.2. Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları.....	56
4.3. Laboratuvar Bulguları	61
4.4. Dermatoskopik ve Histopatolojik Değerlendirme.....	66
4.5. Deri Prick Testi	68
4.6. Otolog Serum Deri Testi ve Otolog Plazma Deri Testi.....	69
4.7. Tedavi.....	72
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇLAR	94
7. KAYNAKLAR.....	97
8. ÖZET	118
9. SUMMARY	120

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ANA	Anti-nükleer antikor
Anti-T	Anti-tiroid otoantikoru
Anti-TPO	Anti-tiroid peroksidaz otoantikoru
Ark.	Arkadaşları
ASO	Anti-streptolizin O
AÜ	Akut ürtiker
C1 INH	C1 esteraz enzimi inhibitörü
C	Kompleman
CH ₅₀	Total kompleman
COX	Siklooksijenaz enzimi
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
EBV	Epstein-Barr Virüs
ECF	Eozinofil kemotaktik faktörü
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
F _{ce} RI	Yüksek affiniteli IgE reseptörü
FÜ	Fiziksel ürtiker
FXIIa	Faktör XIIa
GBÜ	Gecikmiş basınç ürtikeri
GİS	Gastrointestinal sistem

GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GÜS	Genitoüriner sistem
HA	Hereditör anjioödem
HBsAg	Hepatit B virüs yüzey antijeni
HF	Hageman faktörü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	Human lökosit antijen
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
İViG	İntravenöz immünglobulin
kD	Kilodalton
KEÜ	Kronik epizodik/rekürren ürtiker
KİÜ	Kronik idiyopatik ürtiker
KOÜ	Kronik otoimmün ürtiker
KSÜ	Kronik sürekli ürtiker
KÜ	Kronik ürtiker
LCV	Lökositoklastik vaskülit
LT	Lökotriyen
MCP	Monosit kemotaktik peptid
MH _T	Triptaz immünoreaktivitesi olan mast hücresi
MH _{TC}	Triptaz ve kimaz immünoreaktivitesi olan mast hücresi
MIP	Makrofaj inflamatuvar peptid
NCF	Nötrofil kemotaktik faktör

NSAİ	Non-steroid anti-inflamatuar
OD	Otozomal dominant
OPDT	Otolog plazma deri testi
OSDT	Otolog serum deri testi
PG	Prostaglandin
PUVA	Psoralen-ultraviyole A
Rpm	Revolutions per minute
SD	Semptomatik dermatografizm
SHIP	INPP5D, inositol polifosfat-5-fosfataz
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SSS	Santral sinir sistemi
TFT	Tiroid fonksiyon testleri
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
UV	Ultraviyole
ÜA	Ürtiker/anjioödem
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonları
ÜV	Ürtikeryal vaskülit

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Ürtikerin klinik özelliklerine göre sınıflandırılması.....	14
Tablo 2.	Anjioödem alt tiplerinin laboratuvar bulguları.....	39
Tablo 3.	Kronik ürtikerli hastalarda önerilen laboratuvar tetkikleri.....	43
Tablo 4.	Tanı gruplarına göre hastaların yaş, cinsiyet ve hastalık süresi yönünden değerlendirilmesi	57
Tablo 5.	Tanı gruplarına göre hastaların laboratuvar bulguları	63
Tablo 6.	Tanı gruplarına göre hastaların tanımlanmış psikiyatrik bozuklukları.....	65
Tablo 7.	Ürtikeryal vaskülit ve basit ürtikerli hastaların dermatoskopik özelliklerinin karşılaştırılması	67
Tablo 8.	Kronik sürekli ürtiker grubu ile kontrol grupları arasında OSDT ve OPDT sonuçlarının karşılaştırılması	69
Tablo 9.	Kronik sürekli ürtiker grubunda OSDT sonuçlarına göre olguların klinik ve laboratuvar bulguları.....	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kırmızı çizgilenmeler	68
Şekil 2. Yapısız avasküler alanlar.....	68
Şekil 3. Purpurik noktalanmalar	68
Şekil 4. Purpurik noktalanmalar	68

1. GİRİŞ

Ürtiker, deri ve müköz membranların vasküler bir reaksiyonu olup, geçici eritemli, ödemli, deriden kabarık papül veya plaklar ile karakterize bir dermatolojik hastalıktır. Toplumda sık görülür. Genel popülasyonda bir bireyin yaşamı boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçirme oranı %1-30 arasında bildirilmektedir. Atağın başlaması ile sonlanması arasında geçen süre altı haftadan kısa ise akut ürtiker (AÜ), altı hafta veya daha uzun süre ise kronik ürtiker (KÜ) olarak değerlendirilir. Anjioödem, derin dermis, hipodermis ve submukozal dokularda gelişen ödem ile karakterize olup, kaşıntıdan ziyade ağrılıdır ve ürtikeryal lezyonlara oranla daha uzun sürede gerilemektedir.¹

Kronik ürtiker, genel popülasyonun %0,05-3'ünde görülen hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen, tekrarlayıcı ve uygulanan tedavilere dirençli, uzun seyirli bir hastalıktır.² Hastalığın etyopatogenezinde ve tetiklenmesinde rolü olan faktörlerin tespiti ve uzaklaştırılması küratif olduğu için en ideal tedavi yaklaşımı olmakla birlikte, KÜ'lü olguların %80'den fazlasında spesifik bir tetikleyici faktör tespit edilememektedir.³ Son yıllarda KÜ'lü hastalarda rutin ve tarama esasına dayanan tetkiklerin yapılması yerine tetkiklerin anamnez ve fizik muayene bulguları doğrultusunda planlanması önerilmektedir.¹ Ancak hasta beklentisi ya da altta yatan daha ciddi bir hastalığın tanısının atlanması endişesiyle ayrıntılı laboratuvar testleri uygulanmaya devam edilmektedir.

Ürtikeryal vaskülit (ÜV) tekrarlayan ürtiker atakları ile seyreden lökositoklastik vaskülit (LCV) histopatolojisine sahip bir klinikopatolojik antitedir. Hastalık, sadece kutanöz tutulum gösteren hafif formdan, multisistemik tutulumla seyreden ve hayatı tehdit edebilen şiddetli formlara kadar değişen geniş bir klinik spektrumu içerir. Etiyoloji ve tedavisindeki farklılık, basit ürtikerden ayrımını önemli ve gerekli kılmaktadır. Ürtikeryal vaskülitin basit ürtikerden ayrımında klinik bulguların histopatolojik olarak desteklenmesi altın standarttır.¹ Son yıllarda ÜV'nin basit ürtikerden ayrımında dermatoskopinin tarama testi olarak kullanımı gündeme gelmiştir.⁴

Çalışmamızda, dermatoskopinin basit ürtiker ve ÜV ayrımındaki rolünü belirlemenin yanı sıra, KÜ'ye neden olan faktörlerin tespitinde anamnez, klinik bulgular ve rutin olarak yapılan laboratuvar tetkiklerinin yeterliliğini ve gerekliliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Latince ısırğan otu anlamına gelen “*Urtica dioica/Urtica urens*”, temas ettiği deride kısa sürede ortaya çıkıp kaybolan, pembe-kırmızı renkte, genellikle çok kaşıntılı papül ve plak şeklinde lezyonların oluşmasına neden olmakta ve bu lezyonlara “urtica” adı verilmektedir. “Urticaria”(Ürtiker) ise birçok urtica lezyonundan oluşan, farklı sebeplerle ortaya çıkabilen ve birçok farklı alt grubu olan hastalığa verilen addır.⁵“Urticaria profunda” olarak da bilinen anjioödem ise derin dermis, hipodermis ve submukozal dokularda gelişen ani ve yoğun ödemden kaynaklanan, soluk pembe renkli şişlikler şeklinde tanımlanmaktadır.⁶

2.2. Epidemiyoloji

Ürtiker, sık görülen dermatolojik hastalıklar arasında olup, çalışmalarda genel popülasyonda yaşam boyu görülme insidansı %1-30 arasında bildirilmektedir. Tüm dünyada yaygın olarak ve her yaşta görülebilir. Zirve insidansı etyolojiye bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, en sık başlangıç yaşı 20-40 yaş arasındır. Irksal farklılıklar net olarak bilinmemektedir. Farklı ülkelerde farklı alerjenler, enfeksiyonlar ve çevresel faktörlere bağlı olarak etyolojik faktörlerin de değişebileceği düşünülmektedir.¹

Genel olarak ürtiker kadınlarda, fiziksel ürtiker (FÜ) formlarından gecikmiş basınç ürtikeri (GBÜ) ise erkeklerde daha sık görülmektedir.^{1,7}

Akut  rtiker, tüm ürtiker olgularının yaklaşık %80'ini oluşturur ve çocuklarda daha sık belirlenir.^{8,9} Kronik  rtiker ise genel popülasyonun %0,05-3' n  etkiler.² Kronik  rtiker hastalarında genel popülasyona göre atopi insidansında artış görülmemektedir.³

2.3. Patogenez

Ürtiker/anjioödem ( A), tetikleyici uyaran ile temas sonrasında immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalar aracılığıyla mast hücreleri ve bazofillerden mediyatör salınımı sonucu gerçekleşmektedir. Bu mediyatörlerin neden olduğu vazodilatasyon ile artmış vasküler permeabilite, küçük kan damarlarından plazma trans dasyonu sonucu karakteristik eritemli, ödemli ve kaşıntılı papül ve plakların gelişimine yol açmaktadır.¹⁰ Bu fizyopatolojide mast hücreleri, bazofiller ve enzimatik yolların aktivasyonu ile salınan çok sayıda vazoaktif mediyatör rol almakla birlikte ürtiker patogenezinde en önemli mediyatör histamindir.^{11,12,13}

2.3.1. Mast Hücresi

Mast hücresi, çoğu  A formunda temel efektör hücredir.¹ Mast hücreleri, insanda yaklaşık 30  m büyüklüğünde olup, sitoplazmalarında 50-500 salgı granülü içeren hücrelerdir. Tüm vücutta yaygın olarak kan, lenf damarları ve periferik sinir sistemine komşu konnektif dokuya yerleşen bu hücreler, yerleştikleri doku tipi ve ortam şartlarına özgü fenotipik özellikler gösterirler. Mast hücreleri, serin proteaz içeriklerine göre MH_T (triptaz immünoreaktivitesi

olan mast hücresi) ve MH_{TC} (triptaz ve kimaz immünoreaktivitesi olan mast hücresi) şeklinde iki grupta incelenir. Deri ve gastrointestinal sistem (GİS) submukozasında yerleşim gösteren MH_{TC} fenotipindeki mast hücreleri triptaz ve kimaz içerirken, solunum yolları ve GİS mukozasında yerleşim gösteren MH_T fenotipindeki mast hücreleri sadece triptaz içerirler. Her iki tip mast hücresi de yüksek affiniteli immünglobulin E (IgE) reseptörleri (F_{CC}RI) eksprese eder ve bu nedenle IgE bağımlı alerjik reaksiyonlarda rol alırlar.^{1,14,15} Kronik ürtikerli hastalarda, mast hücre sayısının arttığı¹⁶ veya değişmediği¹⁷ yönündeki farklı görüşlere karşın bu hücrelerden belirli uyarılara yanıt olarak mediyatör salınım eşiğinin düştüğü yönündeki görüş genel olarak kabul görmektedir.^{1,18}

Mast hücre membranı üzerindeki iki veya daha fazla bitişik F_{CC}RI'nın çapraz bağlanması, kalsiyum ve enerji bağımlı yolların aktivasyonuna, depo granüllerin hücre membranı ile birleşmesine ve içeriklerini hücre dışına boşaltmalarına neden olur. Degranülasyon olarak adlandırılan bu olay, klasik tip I hipersensitivite reaksiyonunda F_{CC}RI'ya alerjen spesifik IgE bağlanması ile oluşur. Besinler, bazı ilaçlar ve terapötik ajanlar, aeroallerjenler, Hymenoptera venomu ve helmintik enfestasyonlara bağlı reaksiyonlar spesifik antijen duyarlılığı ile gelişen reaksiyonların en sık görülen örnekleridir. Anti-IgE ve anti-F_{CC}RI antikorları gibi diğer immünolojik uyarılar da aynı reseptöre bağlanarak degranülasyona neden olurlar. Opiyatlar (morfin ve kodein), 48/80 bileşiği, C5a anaflatoksini, kök hücre faktörü, substance P, vazomotor intestinal peptid ve somatostatin gibi bazı nöropeptidler ise kendi spesifik reseptörlerine bağlanarak

immünolojik olmayan bir mekanizma ile direkt mast hücre degranülasyona yol açabilirler.^{1,19}

Mast hücrelerinin uyarılmasını takiben, mast hücrelerinde yer alan ve önceden sentezlenip depolanmış olan primer mediyatörler salınır. Bu mediyatörlerin en önemlisi histamindir. Histaminin deri içine enjeksiyonu ile ürtikeryal reaksiyonun karakteristik özellikleri olan Lewis'in klasik üçlü yanıtı oluşur. Bu üçlü yanıt; vazodilatasyona sekonder eritem gelişmesi, vasküler permeabilitenin artışı ile ödem oluşumu ve akson refleksi sonucu eritemin sentrifugal yayılmasıdır.^{18,20}

Diğer primer mediyatörler arasında, eozinofil kemotaktik faktör, nötrofil kemotaktik faktör (NCF), granül matriksinde yer alan heparin ve nötral proteazlar da yer alır.²⁰

Mast hücresinden salınan sekonder mediyatörler, lipid mediyatörler ve sitokinlerdir. Fosfolipaz A₂ etkisi ile mast hücrelerindeki membran fosfolipidlerinden araşidonik asit serbestleşir. Araşidonik asit, lökotriyen (LT)'ler ve prostaglandin (PG)'lerin sentezindeki öncül maddedir. Prostaglandin D₂, LT C₄, D₄ ve E₄ (anaflaksin yavaş reaksiyon veren maddesi), önemli proinflatuar eikozanoidlerdir. Prostaglandin D₂ vazodilatasyona neden olurken, LT C₄, D₄ ve E₄ ise vasküler permeabiliteyi arttırmaktadır. Lökotriyen C₄ ve D₄, bilinen en potent vazoaktif ve spazmojenik ajanlardır. Vasküler permeabiliteyi artırıcı etkisi histaminden binlerce kat daha fazladır. Trombosit aktive edici faktör de her ne kadar bir araşidonik asit metabolizması ürünü değilse de mast hücresi membranından fosfolipaz A₂ aktivasyonu ile oluşmaktadır. Trombosit

agregasyonu, histamin salınması gibi etkilerinin yanısıra nötrofil ve eozinofiller için de kemotaktiktir.^{13, 20, 21}

Mast hücreleri, tümör nekroz faktör-alfa, interlökin (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi çok farklı sitokinler de üretirler.^{20, 21}

2.3.2. Bazofiller

Kandaki lökositlerin %1'ini oluştururlar. Birçok yönden mast hücreleri ile benzer özelliklere sahiptirler. Yüzeylerinde F_{ce}RI ve sitoplazmalarında sekretuar granüller bulundurlar. Bu sekretuar granüller, histamin, heparin ve eozinofilik kemotaktik faktör içerir. Bazofiller ayrıca LT C₄ üretme yeteneğine de sahiptirler. Mast hücreleri sadece IL-4 reseptörü içerir buna karşın birçok sitokin salgılar; bazofiller ise çok sayıda sitokin reseptörü taşımalarına rağmen sadece IL-4 salgırlar.^{13, 22}

Antijen uyarısından sonra kanda histamin salınımında iki aşamalı artış görülmektedir. Birinci artış, ilk bir saat içerisinde görülür ve mast hücre degranülasyonuna bağlıdır. İkinci artış ise, antijen uyarımından 11-12 saat sonra ve PG D₂ ve triptaz seviyelerinde artış olmaksızın gerçekleşir. Bu nedenle bazofillerin ürtikerin erken fazında rolleri olmadığı bununla birlikte, bazofillerden salınan IL-4'ün geç faz yanıtın gelişiminde ve lezyonların devamlılığında önemli rolü olduğu düşünülmektedir.^{13, 23}

2.3.3. Mast Hücresi ve Bazofil Aktivasyonu

Mast hücresi ve bazofiller hücre membranlarında, bir α , bir β ve iki γ zincirinden oluşan ve bir trans-membran polipeptid zinciri olan $F_{CE}RI$ eksprese ederler. İmmünglobulin E'nin F_C bölgesi, α zincirinin ekstraselüler kısmına bağlanır. Bu şekilde antijene spesifik IgE ile $F_{CE}RI$ 'nin çapraz bağ yapması mast hücresi ve bazofillerde aktivasyon ve degranülasyon ile sonuçlanacak olayları başlatan en önemli mekanizmadır.¹

Mast hücresi ve bazofillerden histamin salınımına neden olan ikinci mekanizma kompleman sisteminin aktivasyonudur. Kompleman komponentlerinden C3a ve C5a, anafatoksinler olarak adlandırılır ve hücre yüzeyinde antikorlar olmasa bile direkt etkileşimle histamin salınımını tetiklerler. C5a ayrıca, nötrofiller, monositler, eozinofiller ve bazofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür.²⁰

Mast hücre ve bazofillerden IgE aracılı olmayan histamin salınımı ise lökositler tarafından üretilen histamin salgılatıcı faktörler aracılığı ile gerçekleşir. Histamin salgılatıcı faktörler, nötrofil dışında T lenfosit, B lenfosit ve monosit gibi mononükleer hücrelerde yapılmaktadır. Beta kemokin ailesi ile ilişkili birçok histamin salgılatıcı faktör tanımlanmıştır. Bu moleküller 8-10 kD molekül ağırlığındadır ve hücre aktivasyonu ve kemotaksisine neden olurlar. Beta kemokinlerden olanlar, monosit kemotaktik ve aktive edici faktör, monosit kemotaktik peptid (MCP)-1, MCP-2, MCP-3, RANTES, makrofaj inflamatuvar peptid (MIP)-1 α , MIP-1 β ve eotaksindir. Eotaksin, RANTES ve MCP-3, eozinofiller için en önemli aktivatör ve kemotaktik faktördür. Bu faktörler, geç faz

reaksiyonlardaki bazofil infiltrasyonu, uzamış histamin salınımı ve eozinofil birikiminden sorumludurlar. Aynı zamanda T lenfosit ve monosit/makrofaj serisi hücrelerin inflamasyon bölgesine gelmesini ve aktivasyonlarını da sağlarlar. Kronik ürtiker, geç faz reaksiyonunun bir varyantı olduğu için, tüm bu faktörlerin KÜ’de görülen inflamatuvar cevapta rolü olması muhtemeldir.¹³

2.3.4. Otoantikorlar

Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %30-50’sinin serumunda F_{CC}RI’nın 34 kD’luk α subünitine (anti-F_{CC}RI α) ve daha az sıklıkla da (%5-10) IgE’nin kendisine karşı (anti-IgE) IgG yapısında otoantikorlar bulunmaktadır. Bu antikorlar, mast hücreleri ve bazofillere bağlandıklarında aktivasyona ve degranülasyona neden olduklarından fonksiyonel antikor olarak adlandırılmaktadırlar.²⁴

Kronik ürtikerli hastaların serumunda mast hücrelerini aktive eden başka faktörler de tespit edilmiştir. Kronik idiyopatik ürtikerli hastaların yaklaşık %10’unun serumunda mast hücrelerine spesifik, ısıya dayanıklı ve IgG yapısında olmayan bir faktörün bulunduğu düşünülmektedir.²⁵

2.3.5. Kompleman Sistemi

Mast hücreleri ve bazofillerden mediyatör salınımına neden olan bir mekanizma da kompleman sistemi aktivasyonudur. Kompleman bileşiklerinden C3a, C4 ve C5a, antikora gerek duymadan direkt hücre yüzeyine etki ederek histamin salınımına neden olur.²⁶ Ayrıca anti-Fc ϵ RI otoantikorları bulunan KÜ’lü

hastalarda klasik kompleman yolunun aktivasyonu ile salınan C5a, deride direkt olarak mast hücre degranülasyonuna katılarak histamin salınımının devamlılığını sağlar. C5a reseptörleri, deri mast hücrelerinde olduğu halde akciğer ve intestinal mast hücrelerinde bulunmaz, bu nedenle etki selektiftir ve deriye sınırlıdır.²⁷

2.3.6. Bradikinin

Kininler, düşük molekül ağırlıklı vazoaktif peptitlerdir. En iyi bilineni bradikininidir.¹⁹ Hemen tüm inflamatuvar reaksiyonlarda, endotel hasarı, plazma proteinlerinin yüzeylerle ya da makromoleküler partiküllerle temasına ve plazma kinin sisteminin ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna neden olmaktadır. Hageman faktör'ün (HF) yüzeyle teması, otoaktivasyonunu sağlar. Aktif HF, koagülasyon ve fibrinolizisi başlatır, prekallikreini kallikreine dönüştürür. Kallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojeni parçalayarak bir vazoaktif peptid olan bradikinin oluşmasına neden olur. Bradikinin, histamine benzer şekilde vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı yapar. Ayrıca deriye enjekte edildiğinde ağrıya neden olur.²⁰ Genel olarak negatif yüklü yüzeyler, HF aktivasyonuna neden olur. Endotoksin, sodyum ürat ve pirofosfat kristalleri ve insolubl kollajen gibi biyolojik materyaller, HF aktivasyonunu başlatabilmektedir. Alerjik reaksiyonlarda, mast hücresi ve bazofillerden salınan heparin ve kondroitin sülfat gibi mukopolisakkaritler de HF aktivasyonunu tetikleyebilmektedir.²⁶ Bradikinin, tükürük, ter ve pankreasın ekzokrin bezleri gibi glandüler dokular, akciğer, karaciğer, barsak ve beyinde üretilen bir enzim olan

doku kallikreininin, plazma substratı olan düşük moleköl ağırlıklı kininojeni parçalaması yoluyla da oluşur.¹⁹

2.3.7. İntrensek Bazofil ve Mast Hücre Defektleri

Kronik ürtikerli hastaların en azından bir kısmında spesifik intrensek bazofil veya mast hücre sayısal, yapısal veya fonksiyonel bozukluklarının olduğu görüşü yakın zamanlarda yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bazı KÜ'lü hastaların bazofillerinde SHIP (INPP5D, inositol polifosfat-5-fosfataz)-1 ve SHIP-2 proteinlerinde artış ve bazı KÜ'lü hastalarla, soğuk ürtikerli hastalarda değişmiş SHIP-2 dikkati çekmiştir. SHIP-1 ve SHIP-2, F_{CE}RI yolu sinyallerinin negatif düzenleyicileridir.²⁸ Kronik ürtikerli hastalarda bazofil hücre yüzey aktivasyon belirteçlerinin (CD63, CD69, CD203c) arttığı ancak bu artışın F_{CE}RI immünoreaktivitesi ve serum histamin salınım aktivitesi ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir.²⁹ Bazofillerinden histamin salınımı gerçekleşmeyen bir grup KÜ'lü hastada, Syk kinaz (F_{CE}RI yolu sinyallerinin pozitif düzenleyicisi) eksikliği olduğu gösterilmiştir.³⁰

2.4. Klinik Bulgular

Ürtiker, ataklarla seyreden bir hastalıktır. Genellikle kaşıntılı, deriden kabarık, düzgün yüzeyle, keskin sınırlı, soluk eritemli papül ve plaklar ile karakterizedir. Lezyonlar diyaskopi ile incelendiğinde sarı renkte görülür. Ödeme bağlı olarak folikül ağızlarının belirginleşmesi nedeni ile lezyonların görünümü portakal kabuğunu andırır. Bu görüntü, lezyonların kenarlarından sıkıştırılması ile

daha belirgin hale gelir. Lezyonların çoğunun etrafında akson refleksi sonucu gelişen yama tarzı eritem (reflex erythema) bulunur. Dakikalar içinde gelişen lezyonların renk, büyüklük ve şekilleri birbirinden çok büyük farklılık gösterebilir. Renkleri kırmızıdan (urticaria rubra), ödemin şiddetli olduğu durumlarda kan akımının azalmasına bağlı olarak beyaza (urticaria porcellanea); büyüklükleri birkaç mm'den tüm vücut alanlarını kaplayacak (urticaria gigantea) boyutlara kadar değişebilir. Periferik genişleme gözlenen lezyonlarda merkezi soluklaşma sonucu anüler lezyonlar (urticaria anularis) ve lezyonların birleşmesi ile coğrafik şekilli (urticaria circinata) lezyonlar görülebilir. Ödem, derin dermis ve subkutan dokulara ilerlediğinde deri altı kitle şeklinde görülür ve palpe edilir, bu durum sıklıkla anjioödem veya urticaria profunda olarak adlandırılır. Nadiren büllöz (urticaria bullosa) lezyonlar gelişebilir. Bu durum sıklıkla çocuklarda ve böcek ısırığı ile ilişkili olgularda gözlenir. Bu lezyonlar eritrosit ekzositozu sonucu hemorajik (urticaria hemorrhagica) görünüm kazanabilir.⁵

Lezyonlar, birkaç dakika veya birkaç saat içinde kaybolur; ortalama süre 3-8 saattir. Oluşan bir lezyon 24 saatten uzun süre kalıyor ise ÜV ya da GBÜ olasılığı akla gelmelidir. Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde gelişebilir. En sık lezyon görülen alanlar diz, dirsek, gluteal bölge ve kemer bölgesi gibi bası alanlarıdır. Perioral ve periorbital bölge tutulumunda hasta anjioödem açısından değerlendirilmelidir. Erişkinde lezyonlar kaşıntılı iken çocuklarda çoğunlukla kaşıntı görülmez. Kaşıntı, en yoğun lezyon gelişirken hissedilir, sonrasında şiddeti kademeli olarak azalır. Kaşıntının eşlik ettiği çoğu hastalıkta olduğu gibi parasempatik sinir sisteminin etkisi ile kaşıntı şiddeti gece artar.^{5,31}

Ürtiker, nadiren ürtika lezyonu olmaksızın da görülebilir. Hastaların çoğu tetikleyici uyarana ürtika yanıtı geliştirmek için belli bir eşik değere sahiptir. Bu durumun en iyi örneği dermografik ve solar ürtikerde görülür. Düşük doz uyarı sadece kaşıntı, orta doz uyarı eritem oluştururken yüksek dozlarda ürtika lezyonu gelişir. Bu özellik nedeniyle bazı KÜ hastaları erken dönemde yanlış tanı alabilirler.⁵

2.5. Sınıflama

Ürtiker/anjioödem farklı etyolojilere rağmen benzer klinik davranış gösteren çok sayıda klinik formu vardır. Hastalığın klinik özelliklerine göre sınıflandırılmasının pratikte daha yararlı olacağı düşünülmektedir.¹ Ürtiker, 2008 yılında Berlin’de yapılan “Üçüncü Uluslararası Ürtiker Konsensus Toplantısı” sınıflamasına göre spontan ürtiker, FÜ ve özel ürtiker formları olmak üzere üç ana başlık altında değerlendirilmektedir (Tablo 1).³² Aynı hastada birden fazla ürtiker formu bir arada bulunabilir. Fiziksel ürtikerler, kronik seyir göstermelerine rağmen tetikleyici faktörlerin farklılığı nedeni ile ayrı başlık altında incelenmektedir.³³

2.5.1. Spontan Ürtiker

Ürtikeryal ataklar, altı haftadan daha kısa sürüyor ise AÜ, altı haftadan daha uzun sürüyor ise KÜ olarak adlandırılır. Kronik ürtiker, hastalarda ürtikeryal lezyonların hemen hemen hergün görülmesi halinde kronik sürekli ürtiker (KSÜ),

arada günlerce/haftalarca lezyonsuz kalınan dönemlerin eşlik etmesi halinde kronik epizodik/rekürren ürtiker (KEÜ) olarak adlandırılır.^{1,5,34}

Tablo 1. Ürtikerin klinik özelliklerine göre sınıflandırılması*

Tip/Alt tip	Özellikler/Tetikleyici faktörler
Spontan Ürtiker	
Akut Spontan Ürtiker	6 hafta>, spontan
Kronik Spontan Ürtiker	6 hafta<, spontan
Kronik Sürekli Ürtiker	6 hafta<, sürekli
Kronik Epizodik Ürtiker	6 hafta<, aralıklı
Fiziksel Ürtiker	
Dermografik Ürtiker	Mekanik güçler (1-5 dakika sonra)
Soğuk Ürtikeri	Soğuk objeler, hava,sıvı,rüzgar
Sıcak Ürtikeri	Lokelize sıcak
Gecikmiş Basınç Ürtikeri	Vertikal basınç (3-12 saat sonra)
Solar Ürtiker	Ultraviyole (UV) ve/veya görünür ışık
Vibratuar Ürtiker/Anjioödem	Titreşim güçleri
Diğer Ürtiker Tipleri	
Akuajenik Ürtiker	Su
Kolinerjik Ürtiker	Vücut ısısı artışı, baharatlı yiyecekler
Kontakt Ürtiker	Ürtikeryojen madde ile temas
Egzersizle İndüklenen Anafilaksi/Ürtiker	Fiziksel egzersiz

***Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009;64(10):1417-26''den adapte edilmiştir.

2.5.1.1. Akut Ürtiker

Ürtikerin en sık görülen formudur. Sıklıkla pediyatrik yaş grubunda görülür ve daha çok atopi ile ilişkilidir. Olguların %50'sinde herhangi bir sebep belirlenemezken, %40'ında üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), %9'unda ilaçlar ve %1'inde gıdalar etyolojik faktör olarak tespit edilir. Olguların büyük bir

kısımında ortalama bir veya iki hafta içinde iyileşme görülür. Anamnez ve fizik muayene bulguları spesifik bir nedene işaret etmiyor ise detaylı tetkik edilmesi önerilmemektedir.^{5,35}

2.5.1.2. Kronik Ürtiker

2.5.1.2.1. Tanım

Kronik ürtikerli olguların %80'den fazlasında spesifik presipitan bir faktör tespit edilememektedir.³ Önceden idiyopatik olarak adlandırılan ve nedeni belirlenemeyen inatçı ürtikeryal lezyonları olan bu hasta grubu günümüzde, kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) ve kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) olarak ikiye ayrılmakta ve bu hastaların %40-50'sini KOÜ'lü hastalar oluşturmaktadır.³⁶

2.5.1.2.2 Etyoloji

Kronik ürtiker, multipl etyolojiye sahiptir ve hastalık büyük olasılıkla genetik predispozisyon zemininde birden fazla tetikleyici faktörün etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır.³⁷

2.5.1.2.2.1. İlaçlar

Akut ürtikerin aksine KÜ'de IgE aracılı ilaç reaksiyonları nadiren görülür. Bununla birlikte aspirin, NSAİ ilaçlar, kodein ve morfinik ilaçlar mast hücrelerine direkt etkiyerek hastalığın alevlenmesine özellikle de anjioödem gelişimine yol açarlar. Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar, araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe edip, lipooksijenaz yolunun ürünleri olan

inflatuar LT'leri artırarak ürtikere neden olurlar. Aspirin gibi klasik COX inhibitörleri, COX-1 ve COX-2'nin her ikisini de engellerler. Kronik  rtikerli hastaların yaklaşık %30-75'inde, asetil salisilik asit veya diğ r NSAİ ilaçlar ile anjioödem gelişir.^{38,39} Aspirin veya diğ r NSAİ ilaçlar ile A  gelişen hastalar genellikle tek ajana duyarlı iken, K 'l  hastalarda multipl NSAİ ilaç intoleransı bulunduğu bilinmektedir.⁴⁰ Aspirin ve diğ r NSAİ ilaç hipersensitivitesi bulunan K 'l  hastalarda COX-2 enzim inhibitörleri iyi tolere edilirler.¹⁸

Öksürük ile birlikte rekürren anjioödem, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin en sık görülen yan etkilerindendir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, plazma kinin sistemi üzerinden etki gösterirler; bradikininin inaktif kininojene dönüşümünü sağlayan kinaz II enzimini inhibe ederek lokal ve sistemik bradikinin seviyelerini arttırlar. ACE inhibitörleri kullanan hastaların %0,1-2,2'sinde anjioödem gelişir. İnsidansı tedavinin ilk ayında en yüksek (%25) olmakla birlikte, tedavinin başlangıcından birkaç yıl sonra bile görülebilir. En sık yüz, dudaklar ve dil tutulumu görülür, GİS tutulumu nadirdir.^{39,41,42,43,44,45} Afrika kökenli Amerikalılarda, kadınlarda, ileri yaşta ve sigara kullanımıyla risk artar.⁴⁶ Anjiotensin reseptör blokerleri ile de anjioödem gelişen vakalar bildirilmekle birlikte ACE inhibitörleri ile anjioödem gelişen hastalarda anjiotensin reseptör blokerleri genel olarak güvenli kabul edilmektedir.⁴¹

2.5.1.2.2.2. Besinler

Besinler, KÜ'nün nadir (%2>) sebeplerinden biridir. Besin katkı ve koruyucu katkı maddelerinin ise KÜ'lü olguların en fazla %3-4'üne neden olduğu düşünülmektedir.³ Aspirine duyarlı hastaların %15-20'sinde, azo boyaları özellikle tartrazine karşı da duyarlanma artmıştır. Yine bazı hastalar, koruyucu olarak kullanılan benzoatlar ve besinlerdeki doğal salisilatlarla karşı da reaksiyon gösterirler.⁴⁷

2.5.1.2.2.3. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonların KÜ'de tetikleyici rolleri kesin olmakla birlikte esas neden olup olmadıkları tartışmalıdır.³⁷ Hepatit B ve C ilişkili KÜ olguları tanımlanmakla birlikte geniş serili çalışmalarda KÜ'lü olgularda hepatit virüs enfeksiyonlarının görülme sıklığında anlamlı bir artış gözlenmemiştir.^{48,49,50} Benzer durum *Epstein-Barr Virüs*, *Cytomegalovirüs*, *Human immun deficiency virus*, *influenza* ve *parainfluenza* virüsler için de geçerlidir.³⁷ Yenidoğan döneminde intrauterin *parvovirüs B19* enfeksiyonuna bağlı anjioödem bildirilmiştir⁵¹ ancak KÜ hastalarının deri biyopsi örneklerinde *parvovirüs B19* DNA'sının sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı belirlenmiştir.⁵²

Çoğu gizli ve persistan olmak üzere çok sayıda bakteriyel patojen ile KÜ ilişkisi tanımlanmıştır. Kronik ürtiker ile birlikteliği bildirilen fokal enfeksiyonlar arasında en sık dental, paranazal sinüs ve tonsillit gibi üst solunum yolu ve genitoüriner sistem (GÜS) enfeksiyonları yer alır. *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) eradikasyon tedavisi ile ürtiker ataklarının remisyona girmesi, *H.pylori*'nin KÜ

etyolojisindeki olası rolünü desteklemektedir. Son zamanlarda KÜ ile *Yersinia enterokolitika* persistan enfeksiyonu ilişkisi tespit edilmiş ve kinolonlar ile tedavi sonrası kısmi ya da tam düzelme görüldüğü bildirilmiştir.^{37,53}

Parazitik enfeksiyonlar, özellikle de barsak parazitleri, gelişmekte olan ülkelerde ve çocuklarda KÜ etyolojisinde yer alırlar.^{37,54}

Mukokutanöz kandidiyazis ve dermatofit enfeksiyonları ise KÜ etyolojisinde nadiren bildirilmiştir.³⁷

2.5.1.2.2.4. Respiratuar Alerjenler

Kronik ürtiker hastalarında ev tozu akarı gibi respiratuar alerjenlere duyarlılık, sağlıklı bireylere göre artmış oranda bildirilmekle birlikte bu bulgunun klinik önemi kesin olarak bilinmemektedir.⁵⁵ Atopik kişilerde ÜA prevalansı normal popülasyona göre artmamıştır ancak bu hastalarda astım veya rinit gibi hastalıkların alevlenme dönemlerine sık olmayarak ÜA da eşlik etmektedir.¹⁹

2.5.1.2.2.5. Sistemik Hastalıklar

Sistemik lupus eritematosus (SLE) ve Sjögren sendromu gibi konnektif doku hastalıkları ve lenfoma ve lösemi gibi hematolojik sistem maliniteleri başta olmak üzere akciğer ve kolon karsinomları KÜ ile birliktelik gösterebilirler.^{56,57}

2.5.1.2.2.6. Hormon İlişkili Ürtiker

Kronik ürtiker, endokrinopatiler, menstrual siklus, gebelik, menopoz, hormonal kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi gibi hormonal

değişikliklerle ilişkili olabilir. Hipotiroidizm, hipertiroidizm ve hiperparatiroidizm gibi endokrinolojik hastalıkların tedavileri ile iyileşen KÜ'lü hastalar mevcuttur.⁵⁶ Otoimmün tiroid hastalığı ve KÜ ilişkisi ise iyi bilinmektedir.^{58,59} Otoimmün progesteron dermatiti ve östrojen dermatitinde olduğu gibi ekzojen ve endojen kadın seks hormonlarına karşı hipersensitivite reaksiyonu sonucu gelişen KÜ'lü olguların yanısıra, kronik, siklik progesteron tedavisine yanıt veren ürtikerli olgular da mevcuttur.⁶⁰

2.5.1.2.2.7. Stres İlişkili Ürtiker

Primer tetikleyici faktör olup olmadığı net olmasa da emosyonel stresin KÜ'yü şiddetlendirebildiği iyi bilinmektedir.⁵

2.5.1.2.2.8. Otoimmün Ürtiker

Kronik ürtikerli olguların büyük bir kısmında (%80) herhangi bir nedenin bulunamaması ürtikerin otoimmün bir hastalık olabileceğini düşündürmüştür. Bu düşünceyi, KIÜ'nün otoimmün tiroiditlerle birlikte görülmesi, özellikle tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve tiroglobüline (Anti-T) karşı gelişmiş IgG antikorlarının bulunması ve bir grup hastada tiroid hastalığının tedavisi ile ürtikeryal atakların gerilemesi gibi bulgular desteklemiştir.^{36,61,62,63,64} KÜ ve tiroid otoimmünitesi arasında bağlantı olduğunu ilk kez Leznoff, 1983 yılında göstermiştir.⁵⁸ Grattan ve ark. 1986 yılında, KÜ'lü 12 hastanın 7'sinde hastaların otolog serumlarının intradermal enjeksiyonu (otolog serum deri testi) ile deride ürtikeryal papül oluştuğunu buna karşılık, kontrol grubundaki 19 hastada reaksiyon gelişmediğini

gözlemişlerdir.⁶⁵ Daha sonra Hide ve ark. bazı KÜ'lü olgularda, dolaşımda mast hücre ve bazofillerin F_{CE}RI α subünitine karşı histamin salan IgG yapısında anti-F_{CE}RI α otoantikörleri bulunduğunu göstermiştir.⁶⁶ Sonraki çalışmalarda histamin salınımına yol açan IgG otoantikörlerinin hastaların çoğunda F_{CE}RI α 'ya karşı, olguların küçük bir kısmında ise IgE molekülünün kendisine karşı oluşan antikörler olduğu gösterilmiştir.^{67,68} Anti-F_{CE}RI α otoantikörler, pemfigus vulgaris, dermatomiyozit, SLE ve büllöz pemfigoid gibi hastalıklarda sırası ile %39, %36, %20 ve %13 oranında bulunurlar. Bu hastalıklardaki otoantikörler IgG₂ ve IgG₄ yapısında iken KOÜ'lü hastalarda otoantikörler IgG₁ ve IgG₃ ve daha az oranda IgG₄ yapısındadır. Bununla birlikte, sadece KOÜ'lü hastalardaki otoantikörler hem mast hücrelerinden hem de bazofillerden histamin salgılatma yeteneğine sahip olan fonksiyonel antikörlerdir. Ayrıca, kompleman fiksasyonu özellikle IgG'nin 1 ve 3 alt tipleri ile oluştuğundan KOÜ'lü hastalarda otoantikörlerin neden olduğu patojenik mekanizmaların kompleman aktivasyonuna da yol açtığı ve F_{CE}RI α 'ya bağlanma dışında başka mekanizmaların da devreye girdiği düşünülmektedir.^{13,69,70} Benzer şekilde antitiroid otoantikörler de kompleman aktivasyonuna neden olabilirler. Hem antitiroid hem de anti-F_{CE}RI α otoantikörleri olan olgularda sinerjistik etki gözlenebilir. Bu durumda tiroid bezinin baskılanması antikör titresinin azaltarak fayda sağlayabilir.⁵⁹ Deri dışındaki diğer organ ve dokulardaki mast hücrelerinin bu otoantikörler ile çok az uyarılmasının veya hiç uyarılmamasının nedeni bilinmemektedir. In vitro akciğer mast hücreleri otoantikörlere yanıt olarak histamin salgılamalarına rağmen kompleman sistemi aktivasyonuna neden olmazlar.⁷¹

Kronik  rtikerli hastaların en azından bir kısmında otoimmünitenin rolünün olabileceğini destekleyen diğ r kanıtlar; K 'n n vitiligo, romatoid artrit, pernisiyöz anemi,   lyak hastalığı, Tip I diabetes mellitus (DM),  lseratif kolit gibi otoimmün hastalıklarla sık birliktelik göstermesi, otoantikoru olan ve şiddetli hastalığı olan olgularda klasik tedavilere yanıt alınamaması ve bazı otoimmün hastalıklarda arttığı bilinen human lökosit antijenleri allellerinin (HLA-DR4 ve HLA-DQ8) otolog serum deri testi (OSDT) pozitif K 'l  hastalarda daha sık görülmesidir.^{61,63,72}

Otolog serum deri testi, K  hastalarının bir kısmında otoimmün mekanizmaların rolünün olduğunu gösteren ilk ipuçlarından biridir. Yapılan  alışmalarda, K  hastalarında OSDT pozitiflik oranı %4,1-76,5 arasında değişmektedir.⁷³ Otolog serum deri testi pozitiflik oranının çalışmalar arasında farklılık göstermesi; hasta seçimi, çalışmanın dizaynı, OSDT'nin pozitiflik kriterlerinin farklı oluşu ile izah edilmeye çalışılsa da OSDT'nin gerçek otoimmün ürtiker prevalansını belirlenmede yeterli olamayacağını düşündürmüş, bu nedenle testin spesifitesi sorgulanmaya başlamıştır. Pozitif OSDT durumunda, antikor varlığı in vitro testler ile doğrulanmalıdır. Kronik  rtikerli hastalarda antikorları belirlemede enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve imm noblott teknikleri yeterli değildir. Bu antikorları saptamada altın standart kabul edilen yöntem sağlıklı donörlerden alınan kültüre bazofillerden in vitro histamin salınım yöntemidir.^{74,75} Otolog serum deri testi negatif olan K 'l  hastaların hiçbirinde bu hastaların serumları ile kültüre bazofillerden histamin salınımı gerçekleşmemesine rağmen, OSDT pozitif olguların sadece %50'sinde

kültüre bazofillerden histamin salınımı olmaktadır.^{76,77} Asero ve ark. serumun hazırlanışı aşamasında pıhtılaşma sonucu oluşan bradikininin ve nötrofillerden salınan triptaz benzeri plazma proteazları aracılığı ile oluşan C5a'nın OSDT yalancı pozitifliğine neden olduğunu öne sürerek, KÜ'lü hastalarda otolog plazma deri testi (OPDT) ile daha spesifik yanıt elde edileceğini savunmuşlardır. Hipotezlerinin aksine OPDT ile daha yüksek oranlarda pozitiflik elde etmiş ve hem OSDT hem de OPDT'nin dolaşımdaki otoantikorlar ile kısmen ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.⁷⁸

2.5.2. Fiziksel Ürtiker

Fiziksel ürtiker, çeşitli spesifik uyaranlara karşı gelişen ürtiker tipidir. En sık görülen formu dermografik ürtiker olup hastaların bir kısmında aynı zamanda birden fazla FÜ formu bir arada bulunabilir.^{79,80} Fiziksel ürtikerli hastalar, bazı yazarlar tarafından KÜ'nün bir alt grubu olarak değerlendirilmektedir.^{81,82} Tüm KÜ'ler arasında görülme sıklığı %20-31 olarak bildirilmektedir.¹⁰ Vakaların bazıları Tip I reaksiyon ile gelişirken bazıları ise sadece mekanik uyarı ile meydana gelir. Deri değişiklikleri, çoğunlukla uyarının temas ettiği bölgeye lokalizedir ancak bazı alt tiplerinde, lezyonlara sistemik belirtiler eşlik edebilir. Anjioödem, dermografizm hariç tüm FÜ formlarına eşlik edebilir.¹

2.5.2.1. Dermografik Ürtiker

Fiziksel ürtikerin en sık görülen formudur. Normal toplumda görülme sıklığı %1,5-4,2 olarak tahmin edilmektedir.³³ Dermografizm, herhangi bir ürtiker

formu ile bir arada görülebilir. Kronik ürtikerli hastaların %22'sine eşlik etmektedir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte pasif transferinin gerçekleştirilmesi, IgE aracılı bir reaksiyon olduğunu düşündürmektedir.^{1,79}

Klinik olarak lineer eritemli ürtiker plakları şeklinde görülür. Erken ve gecikmiş olmak üzere iki alt tipi vardır. Erken dermografizm kendi içinde basit ve semptomatik tip olmak üzere ikiye ayrılır. Basit dermografizm normal kişilerde %5 oranında görülür ve derinin sertçe çizilmesi gibi bir uyarana abartılı cevap olarak değerlendirilir. Semptomatik dermografizm (SD)'de ise derinin hafifçe çizilmesini takiben oluşan lineer plak lezyonuna kaşıntı da eşlik eder. Genellikle genç erişkinlerde görülür ve hastalığın süresi ortalama 5-7 yıl arasında değişmektedir. Semptomatik dermografizmin gıda alerjileri, atopi veya otoimmünite gibi sistemik hastalıklarla birlikteliği yoktur.¹ Gecikmiş dermografizm, uyarıyı takiben 3-6 saat içinde ortaya çıkar ve 24-48 saat içinde sonlanır. Gecikmiş basınç ürtikeri ile birlikte görülür ve bu iki durum aynı antite olarak kabul edilir.³⁴

Tahta dil basacağı gibi künt bir cisimle sırta veya önkola yapılan travma sonrası birkaç dakika içinde lineer ürtika plağı gelişmesi ile tanı konulur. Bu yanıt dermografometre (36 g/mm²) adı verilen cihaz ile de oluşturulabilir. Bu cihaz GBÜ tanısında da kullanılır.^{83,84}

2.5.2.2. Soğuk Ürtikeri

Derinin soğuğa maruz kalmasını takiben birdenbire gelişen ürtiker plağı ve/veya anjioödem ile karakterize çok sayıda alt tipi bulunan heterojen bir FÜ tipidir.^{85,86}

Soğuk ürtikerinin en sık görülen formu altta yatan herhangi bir hastalığın tespit edilemediği primer akkiz soğuk ürtikeridir. Hastalığın bu formunda her iki cinsiyet eşit oranda etkilenir. En sık görülme yaşı 18-25 arasında değişmektedir. Bu hastalarda soğuk hava, soğuk su, soğuk gıda tüketimi, soğuk objelerle temas gibi her türlü soğuk maruziyeti sonrası lokalize ya da jeneralize ÜA tablosu gelişir. Başağrısı, dezoryantasyon, hipotansiyon, taşikardi, nefes darlığı, diare gibi sistemik belirtiler değişik oranlarda eşlik edebilir.^{87,88} Ortalama 5-9 yıl içinde spontan iyileşme görülür.^{85,87}

Sekonder akkiz soğuk ürtikeri, klinik özellikleri primer akkiz soğuk ürtikeri ile benzerlik gösteren bununla birlikte altta yatan hastalığa özgü bulguların da tespit edilebileceği soğuk ürtikeri tipidir. Hastalığın bu formunda kadınlar, erkeklerden daha sık etkilenir. Hastalığın ortalama görülme yaşı 49'dur.^{85,86} Sekonder akkiz soğuk ürtikeri en sık primer ve/veya sekonder kriyoglobulinemi ile ilişkilidir. Kryoglobulinemili hastaların %3-4'ünde soğuk ürtikeri tespit edilir.⁸⁸ Sekonder soğuk ürtikeri kriyoglobulinemi dışında *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *H.pylori* gibi bakteriyel enfeksiyonlar, *Rubeola*, *Varicella*, *EBV*, *Hepatit B* ve *C* gibi viral enfeksiyonlar ve *Toxoplasma gondii* gibi parazitik enfeksiyonlar ile de ilişkili olabilir.^{88,89,90} Penisilin, oral kontraseptifler, ACE inhibitörleri ve griseofulvin gibi ilaçlar da etyolojide

suçlanmaktadır.⁸⁸ Soğuk aglutininler, kriyofibrinojenemi, soğuk hemolizinler, LCV ve neoplazmlar sekonder akkiz soğuk ürtikerine neden olabilirler.^{1,88,91,92}

Akkiz soğuk ürtikerinin sistemik akkiz soğuk ürtikeri, soğuk ilişkili dermatografizm, soğuk ilişkili kolinerjik ürtiker, gecikmiş soğuk ürtikeri ve lokalize soğuk refleksi olmak üzere beş farklı atipik formu vardır. Oldukça nadir görülen bu alt tiplerde soğuk provokasyon testi negatiftir.⁸⁸

Soğuk ürtikerinin her ikisi de otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren iki ailesel tipi bilinmektedir. Ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom, periyodik ateş sendromu adı ile de anılan otoinflamatuar hastalıklar grubunda yer alır. Kromozom 1q44'deki kriyoprin adlı proteini kodlayan CIAS1 (NALP3) genindeki mutasyon sonucu gelişir. Kaşıntı dışında yanma hissinin de belirgin olduğu eritematöz maküller ve nadiren ürtikeryal lezyonlar şeklinde prezente olur. Ataklar sırasında ateş, baş ağrısı, konjonktivit, artralji ve lökositoz da eşlik eder. Gecikmiş soğuk ürtikerinde ise lezyonlar soğuk maruziyetinden yaklaşık 9-18 saat sonra gelişir.^{1,19}

Soğuk ürtikeri tanısı, öykü ve soğuk-provokasyon testi (0-4°C) ile konulur.⁸⁸ Soğuk provokasyon testi, en sık deriye “buz küpü” uygulaması ile yapılır. Bir plastik kabın içerisindeki buz küpünün önkol veya karın bölgesindeki deriye kontrollü olarak beş dakika uygulanmasından 10 dakika sonra uygulama yerinde gözle görülür, palpe edilebilir bir ürtikeryal lezyonun gelişmesi pozitif reaksiyon olarak değerlendirilir. Standart metod ile negatif reaksiyon gözlenen hastalarda uygulama süresi 20 dakikaya kadar uzatılabilir. Pozitif reaksiyon saptanan hastalarda mümkün ise eşik değer tespit edilmeye çalışılmalıdır. Bu amaçla TempTest® 3.0 (GmbH, Berlin, Almanya) isimli cihaz kullanılabilir.

Primer ve sekonder akkiz soğuk ürtikerinde soğuk provokasyon testine pozitif reaksiyon gözlenirken hastalığın atipik formlarında test negatiftir.^{88,93}

2.5.2.3. Lokalize Sıcak Ürtikeri

Fiziksel ürtikerin nadir formlarından biridir. Bugüne kadar literatürde 50'den daha az sayıda hasta bildirilmiştir.^{94,95} Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda plazma histamin ve PG D₂ seviyelerinde artış tespit edilmiştir.^{96,97} Hastalarda atopi insidansı artmıştır. Serumla pasif transferi gösterilememiştir.¹⁹

Lokalize sıcak ürtikerinde 38-50°C'nin üzerindeki sıcaklığa sahip maddeler veya sıcak havayla temas sonrası temas bölgesiyle sınırlı kaşıntı ve ürtiker plağı oluşur. Senkop, bulantı, baş ağrısı ve karın ağrısı gibi sistemik belirtiler eşlik edebilir.^{1,34,83}

Tanı için, önkol bölgesinde 45°C sıcak su içeren test tüpü 5 dakika süreyle bekletilir. Onuncu dakikada yapılan değerlendirmede uygulama yerinde gözle görülür, palpe edilebilir bir ürtikeryal lezyonun gelişmesi pozitif reaksiyon olarak kabul edilir. Daha kısa sürelerde pozitif reaksiyon görülebileceği gibi bazı hastalarda test süresinin daha da uzatılması gerekebilir. Pozitif reaksiyon saptanan hastalarda mümkün ise eşik değeri tespit edilmelidir.⁸³

2.5.2.4. Gecikmiş Basınç Ürtikeri

Yaşam kalitesini en fazla etkileyen FÜ tipidir. Lezyonlar, deriye basınç uygulanmasını takiben yaklaşık 30 dakika-12 saat sonra ortaya çıkan, 24 saatten

uzun süren kaşıntılı, ağrılı, eritemli ve derin lokal ödem şeklinde görülür.¹ Hastalık genellikle üçüncü dekatta başlar. Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha sık görülür.³³ Kronik ürtikerli hastaların %37'sinde GBÜ'nün bulunduğu bildirilmektedir.⁹⁸

Lezyonların en sık görüldüğü alanlar el içi, ayak tabanı, kalçalar ve sırttır. Kutanöz bulgulara ateş, grip benzeri semptomlar, artralji, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)'nda yükseklik ve lökositöz eşlik edebilir. Doğal seyri değişken olmakla birlikte hastalık süresi ortalama 6-9 yıldır.¹

Tanı için üç cm genişliğinde 7 kg ağırlığında bir yükün omuz bölgesinde ya da genişlikleri 1,5-6,5 cm, ağırlıkları 2,5-5 kg arasında değişen metal çubukların önkol, sırt ve uyluk bölgesinde 15 dakika süreyle tutulması şeklinde aralıksız basınç uygulanır. Bu basınç dermografometre yardımı ile de oluşturulabilir (100 g/mm², 70 sn süreyle). Testin okunması altı saat sonra yapılmalıdır. Pozitif reaksiyon saptanan hastalarda mümkün ise eşik değer tespit edilmeye çalışılmalıdır.⁸³

2.5.2.5. Solar Ürtiker

Güneş ışınları veya yapay ışık kaynaklarına maruziyetten birkaç dakika sonra gelişir. Kadınlarda daha sık görülür. Genellikle üçüncü dekatta ortaya çıkar.⁹⁹ Solar ürtikerli hastaların yaklaşık yarısında atopi öyküsü mevcuttur. Sistemik lupus eritematozus ve polimorf ışık erupsiyonu ile birlikteliği görülebilir ancak çoğunlukla idiyopatiktir.¹⁹ Solar ürtikerin UV ışınlarının belirli dalga boylarına maruz kalınması ile fotoallerjene dönüşen öncü moleküllerin aktive

olmasına bağılı olarak oluřtuđu dűřűnűlmektedir.¹⁰⁰ Hastalıđın serumla pasif transferi bu allerjenlerin IgE bağımlı mekanizma ile reaksiyona neden olduđu gűrűřűnű desteklemektedir. Hastaların spesifik dalga boylarına farklı reaksiyonlar verdikleri deneysel çalıřmalarda gűsterilmiřtir.¹⁹

Semptomlar klasik űrtiker řeklinde veya yalnızca eritem, kařıntı, yanma hissi řeklinde gűrűlűr. Tabloya anjioűdem ve bařađrısı, bařdűnmesi, senkop, bulantı, nefes darlıđı gibi sistemik belirtiler eřlik edebilir.^{19,99}

Tanısal amaçlı provokasyon testinde kalça bűlgesine UVA (6 J/cm²), UVB (60 mJ/cm²) ve UV'ye reaksiyon geliřmemesi durumunda gűrűnűr ıřık (slayt projektűrű, 10 cm mesafeden) uygulanır. On dakika sonra reaksiyon deđerlendirilir. Pozitif reaksiyon saptanan hastalarda műmkűn ise farklı radyasyon dozu ve sűreleri test edilerek eřik deđerler tespit edilmeye çalıřılmalıdır.⁸³

2.5.2.6. Vibratuar űrtiker/Anjioűdem

Titreřime neden olan mekanik kuvvetlere maruziyeti takiben dakikalar içinde ortaya çıkan lokalize kařıntı, eritem ve űdemle karakterizedir. Akkiz ve OD kalıtım gűsteren kalıtsal formları vardır. Akkiz formu daha hafif seyirlidir ve GBű ve erken SD ile bir arada bulunabilir.¹ Patogenezi tam olarak anlařılamamıřtır. Pasif transfer deneyleri olumsuz sonuçlanmıřtır.⁷⁹

Tanı amacıyla 1000 rpm hızındaki vibrasyon aleti 10 dakika sűreyle űnkol bűlgesine uygulanır, 10 dakika sonra test deđerlendirilir.⁸³

2.5.3. Diğer Ürtiker Tipleri

2.5.3.1. Akuajenik Ürtiker

Derinin herhangi bir ısıdaki su ile teması sonrası genellikle vücudun üst kısımlarına yerleşim gösteren, bir saatten kısa sürede kaybolan kaşıntılı, küçük perifoliküler papüller ile karakterize olan bir ürtiker tipidir. Genç erişkin dönemde başlar ve kadınlarda daha sık görülür. Suyun, stratum korneumda suda çözünen bir alerjeni serbestleştirerek etki gösterdiği düşünülmektedir. Serumla pasif transferi gösterilememiştir.^{1,19,33}

Oda sıcaklığındaki musluk suyunun vücudun üst kısmında bir alana 30 dakika süreyle kompres yapılması sonucunda küçük, perifoliküler, kaşıntılı ürtiker papüllerinin görülmesi akuajenik ürtiker tanısını destekler.⁸⁴

2.5.3.2. Kolinerjik Ürtiker

Vücut ısısında artış ile tetiklenen sık görülen bir ürtiker tipidir, 15-35 yaş arasında görülme sıklığı % 11,2'dir. Tüm KÜ hastalarının % 5'ini oluşturur. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir.¹⁰¹ Pasif transfer deneylerinde hasta serumları ile hastalığın pasif transferi gerçekleştirilmiştir.¹⁰² Lezyonların, hastaların kendi terlerine karşı gelişen IgE aracılı alerjik reaksiyon sonucu olduğu iddia edilmiş ve bu teori, bazı hastalarda otolog ter deri testi ile pozitif reaksiyon saptanması ve anti-IgE tedavisine yanıt alınması ile desteklenmiştir.^{103,104} Bazı hastalarda hipohidroz tespit edilmiş ve stratum korneum porlarının oklüzyonuna bağlı üst dermiste biriken inflamatuvar ter materyalinin patogeneze sorumlu olduğu iddia edilmiştir.¹⁰⁵

Kolinerjik ürtiker, kısa sürede gerileyen etrafı eritemli halo ile çevrili toplu iğne başı büyüklüğünde monomorfik ürtikeryal papüller ile karakterizedir. Hastaların çoğu lezyonlar çıkmadan önce kaşıntı, yanma veya batma hissinden yakınır. Lezyonlar, sıklıkla gövdenin üst kısmı ve boyun bölgesine yerleşim gösterir. Anjioödem, halsizlik, baş ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, karın ağrısı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Kolinerjik ürtikeri en sık tetikleyen faktör fiziksel egzersizdir. Yoğun emosyonel stres, sıcak banyo, alkollü, baharatlı ve acı yiyeceklerin tüketilmesi diğer uyaranlar arasında yer alır.^{1,5}

Egzersize bağlı anaflaksi ile karışabilmesine rağmen kolinerjik ürtikerde lezyonların daha küçük olması ve egzersiz dışında vücut ısısını arttıran tetikleyicilerle de oluşabilmesi bu iki tablonun birbirinden ayrımını sağlar. Kolinerjik ürtikere soğuk ürtikeri, SD veya akuajenik ürtiker eşlik edebilir.¹

Kolinerjik ürtiker tanısı, öykü ve klinik bulgularla konulur. Hastaların 1/3'ünde metakolinin intradermal enjeksiyonuna yanıt olarak ürtika gelişir, bu bulgu kolinerjik ürtiker tanısını destekler.¹⁰⁶ Bununla birlikte tanıyı doğrulamak için hastanın yaşına ve genel durumuna uygun egzersizle vücut ısısının terleme gerçekleşene kadar yükseltilmesi şeklinde provokasyon testi uygulanması gerekebilir. Egzersizden 10 dakika sonra tipik lezyonların oluşması testin pozitif olduğunu gösterir. Provokasyon testi pozitif saptanan hastalarda kolinerjik ürtikeri egzersizle indüklenen anaflaksi/ürtikerden ayırmak için ilk testten en az 24 saat sonra vücut ısısının pasif olarak $\geq 1,0$ °C yükseltilerek (15 dakikaya kadar 42°C suda banyo yapılması) reaksiyon oluşup oluşmadığı değerlendirilmelidir. Vücut

ısının pasif olarak yükseltilmesi ile de lezyonlar oluşuyor ise kolinerjik ürtiker tanısı doğrulanır.⁸³

2.5.3.3. Kontakt Ürtiker

Kontakt ürtiker, deri ve mukozaya temas eden maddelere bağlı olarak geçici eritemli, kaşıntılı papül ve plaklar ile karakterize ürtiker tipidir. Ürtikeryal reaksiyon oluşmaksızın eritem veya eritem olmaksızın yanma, batma hissinin olması da kontakt ürtiker tanımı içinde yer alır.¹⁰⁷ Sıklığı net olarak bilinmemektedir; bir çalışmada tüm ürtikerli hastaların % 1,1'ini kontakt ürtikerli hastaların oluşturduğu bildirilmiştir.¹⁰⁸ Kontakt ürtiker, esas olarak immünolojik ve non-immünolojik mekanizma ile gelişir. Bazı maddeler her iki yolla da kontakt ürtikere sebep olurken, bazı maddelerin hangi mekanizma ile kontakt ürtiker oluşturduğu tam olarak anlaşılamamıştır.¹⁰⁷ İmmünolojik mekanizmalar ile oluşan kontakt ürtikerler özellikle atopik ve lateks içeren maddelere sık temas eden kişilerde görülür.¹⁰⁹ Lateks, tıbbi malzemelerin birçoğunda bulunmasının yanısıra günlük hayatta temas edilen çok sayıda eşyada da bulunur. Ananas, armut, domates, incir, kiraz ve kivi gibi yiyecekler de lateks proteinleri ile çapraz reaksiyon gösterir.¹¹⁰ Lateks dışında çok sayıda bitki ve ağaç, gıda, katkı maddesi, ilaç, hayvan ürünü, kozmetik ürün, endüstriyel kimyasal, tekstil ürünü ve metal immünolojik mekanizma ile kontakt ürtiker oluşturabilir.^{5,111} Klinikte karşılaşılan kontakt ürtikerlerin çoğu ise non-immünolojik mekanizma ile oluşmaktadır.¹⁰⁷

Semptomlar genellikle bir saat içinde ortaya çıkar, üç saatte kaybolur. İmmünolojik mekanizmalar ile oluşan kontakt ürtikerler non-immünolojik

mekanizma ile gelişenlere göre daha şiddetli seyreder. Reaksiyon sadece sorumlu ajanla temas bölgesine sınırlı kalmaz; anaflaksi de gelişebilir. Çok sayıda sistemin de tutulumu ile sonuçlanabilecek olan bu tablo “kontakt ürtiker sendromu” olarak adlandırılır.¹⁰⁷ Besinler, orofarengeal mukozaya temas yoluyla da kontakt ürtikere neden olabilirler. “Oral alerji sendromu” olarak adlandırılan bu durum atopik ve polen alerjisi olan kişilerde görülür.^{1,5} Özellikle lateks ve aeroalerjenler kontakt ürtikerin yanısıra konjonktivit, rinit ve bronkospazma neden olabilir.¹⁰⁷

Tanı genellikle öyküyle konulur. Şiddetli kontakt ürtikerli hastalarda, tanıyı doğrulamak için yapılan deri testleri sırasında anaflaktik reaksiyon gelişmemesi için test maddeleri düşük konsantrasyonlarda ve önce lezyonlu sonra lezyonsuz deride, sırası ile açık, kapalı ve son aşamada prick test olarak birkaç aşamada uygulanmalıdır.¹¹² Kontakt ürtikerin immünolojik mekanizma ile geliştiğinden şüpheleniliyor ise spesifik IgE de bakılabilir.¹¹³

2.5.3.4. Egzersizle İndüklenen Anaflaksi/Ürtiker

Hastalık genellikle adolesan ve genç erişkinlerde görülür; çocuklarda ve yaşlılarda nadirdir. Kadınlarda yaklaşık 2-2,5 kat daha sıktır.¹¹⁴ Ataklar esnasında serum histamin ve triptaz düzeylerinde geçici yükselme ve ataktan hemen sonra alınan biyopsilerde kutanöz mast hücre degranülasyonunun gösterilmesi, mast hücrelerinin patogenezdaki rolünü destekler. Mast hücre degranülasyonunun nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber, bazı çalışmalarda IgE aracılı reaksiyonlara bağlı olduğu ileri sürülmektedir.^{19,115}

Hastalık, egzersizi takip eden dakikalar içinde halsizlik, ısı artışı, kaşıntı ve yaklaşık 10-15 mm boyutunda ürtikeryal lezyonlarla karakterize olan prodromal semptomlarla başlar. Egzersize devam edilirse ürtikeryal lezyonlar genişler, sıklıkla ekstremitelere ve yüze lokalize anjioödem, hipotansiyon, senkop gibi kardiyovasküler; larengeal ödem, wheezing, stridor gibi respiratuar ve bulantı, kusma, kolik tarzı ağrı ve ishal gibi GİS semptomlarını içeren sistemik anafaksi tablosu gelişebilir.^{1,116} Atak yaklaşık 30 dakika ile dört saat kadar sürer. Bazı hastalar atak sonrası saatler-günler süren başağrısından yakınırırlar.¹¹⁷ Her türlü egzersizin yanısıra NSAİ ilaçlar, alkol tüketimi, kadın hastalarda menstrüel siklusun premenstrüel ve ovulatuvar fazları, aşırı sıcak ve soğuk hava, duyarlı hastalarda polen maruziyeti hastalığı tetikler.^{117,118,119} Besinle ilişkili egzersizle indüklenen anaflekside ise buğday, kabuklu deniz ürünleri ve fındık gibi spesifik gıdaların alınımını takiben egzersiz yapılması semptomlara neden olurken ne egzersiz ne de bu gıdaların egzersiz olmadan tek başına tüketimi reaksiyona neden olur.¹

Egzersizle indüklenen anafaksi/ürtiker tanısı öykü ve benzer semptomlara neden olabilen kolinerjik ürtiker, sistemik mastositoz, egzersizle indüklenen astım, egzersizle indüklenen gastroözefagial reflü gibi hastalıkların ve kardiyak rahatsızlıkların dışlanmasıyla konulur. Tanı için egzersiz testi yapılabilir. Egzersiz testinin nasıl yapılacağı ile ilgili kesin bir protokol bulunmamaktadır. Anafaksi gelişebilmesi nedeni ile testin uygulanması risklidir ve mutlaka deneyimli tıbbi personel tarafından yeterli ekipman eşliğinde yapılmalıdır. Testin negatifliği

tanıyı ekarte ettirmemektedir. Besinle ilişkili egzersizle indüklenen anafilakside deri testleri ile sorumlu gıda tespit edilebilir.^{120,121}

2.5.4. Ürtikeryal Vaskülit

Ürtikeryal vaskülit, tekrarlayan ürtiker atakları ile seyreden LCV histopatolojisine sahip bir klinikopatolojik antitedir. Hastalık, sadece kutanöz tutulum gösteren hafif formdan, multisistemik tutulumla seyreden ve hayatı tehdit edebilen şiddetli formlara kadar değişen geniş bir klinik spektrumu içerir. Kompleman seviyelerinde düşüklük olup olmaması ve spesifik sistemik belirtilerin görülüp görülmemesine bağlı olarak ÜV için farklı terminolojiler kullanılmaktadır.¹²² İnsidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte KÜ'lü olgularda sıklığı %2-20 arasında değişmektedir.^{1,16,123,124} Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Hipokomplementeminin eşlik ettiği olguların hemen tamamı kadın hastalardan oluşmaktadır. En sık 30-40 yaşları arasında görülür. Çocuklarda nadirdir.¹²²

Ürtikeryal vaskülit, tip III hipersensitivite reaksiyonu ile gelişmektedir. Dolaşımdaki antijen-antikor kompleksleri damar duvarında birikerek komplemanı klasik yoldan aktive ederler ve inflamatuvar süreç başlamış olur. Çoğu olguda tetikleyici antijen net olarak tanımlanamaz bununla birlikte ilaçlar, virüsler ve hatta bazen C1q'nun kollajene benzeyen bölgesi gibi endojen moleküller hedef antijen olabilirler.^{123,125,126}

Hem hipokomplementemik hem de normokomplementemik formlarda deri bulguları benzerdir. Özellikle gövde ve ekstremiteler proksimallerine yerleşim

gösteren ürtikeryal lezyonlar basit ürtikerden, lezyonların 24 saatten uzun sürmesi, purpuranın eşlik etmesi, post-inflamatuvar hiperpigmentasyon ile iyileşmesi ve subjektif yakınma olarak kaşıntıdan çok yanma hissinin bulunması ile ayrılır. Nadir olarak livedo retikularis, eritema multiforme benzeri veya büllöz lezyonlar görülebilir. Olguların %40'ına anjioödem eşlik eder.^{1,123} Sistemik bulgular hipokomplementemik UV olgularında daha sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde olmak üzere en sık görülen ekstrakutanöz bulgu gezici artraljidir. Aşkar artrit nadirdir. Hastaların yaklaşık %20'sinde bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi GIS, yine benzer oranlarda özellikle sigara içen hastalarda kronik obstruktif akciğer hastalığına benzer pulmoner sistem semptom ve bulguları görülebilir. Olguların %5-10'unda proteinüri, hematüri şeklinde hafif şiddette renal hastalık bulguları belirlenebilir. Renal hastalığın progresif seyretmemesi diğer vaskülitlerden ayrımında önemlidir. Raynaud fenomeni, splenomegali, lenfadenopati, konjonktivit, episklerit, üveit, psödo-tümör serebri ve perikardiyal tutulum nadirdir.^{1,123,127}

Ürtikeryal vaskülit, olguların çoğunda idiyopatik olmakla birlikte SLE, Sjögren sendromu gibi konnektif doku hastalıkları, serum hastalığı, hepatit B ve C, enfeksiyöz mononükleoz ve Lyme hastalığı gibi viral enfeksiyonlar, kompleman sistemi bozuklukları (C3, C4 eksikliği ve C3 nefritik faktör aktivitesi), monoklonal IgM gamopatisi gibi immünglobulin anormallikleri, polisitemia rubra vera ve idiyopatik trombositopenik purpura gibi hematolojik hastalıklar, Hodgkin hastalığı, multipl myelom, metastatik kolon adeno kanseri gibi maliniteler, soğuk ve güneş maruziyeti gibi fiziksel faktörler ile de ilişkili

olabilir. Potasyum iyodür, diltiazem, ACE inhibitörleri, penisilin, sülfonamidler, fluoksetin, metotreksat, etanersept, NSAİ ilaçlar ve kokain kullanımına bağlı olarak da gelişebilmektedir.^{122,123,126}

Eritrosit sedimentasyon hızında yükseklik ve hipokomplementemi en sık tespit edilen laboratuvar bulgularıdır. Olguların %30-50'sinde düşük titrede anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği saptanır. Spesifik organ tutulumunu işaret eden laboratuvar bulguları tespit edilebilir.^{127,128,129} Prognozu genellikle iyidir. Ortalama hastalık süresi 3-4 yıldır. Hipokomplementemik olgularda hastalık daha şiddetli seyretmesine ve multisistemik tutulum görülmesine rağmen ÜV'de mortalite oranı genellikle düşüktür.^{127,129,130}

2.5.5. Ürtikerin Eşlik Etmediği Anjioödem

Anjioödem, deri, solunum ve GİS mukozalarının derin tabakalarının lokalize ödemidir.¹³¹ Genel popülasyonda %15 oranında görülür ve kadınlarda erkeklerden daha sıktır.⁴² Olguların %50'sinde ürtikeryal lezyonlar eşlik eder.¹³² Lezyonlar tipik olarak göz kapakları, dudaklar, dil, ekstremit distalleri ve genital bölgeye yerleşir. Asimetrik, gode bırakmayan, soluk pembe-deri rengine, sert, genellikle tek ya da az sayıda ödematöz lezyon şeklinde görülür. Lezyonlarda kaşıntıdan daha çok yanma ve ağrı hissi belirgindir. Tablo birkaç saat içinde hızla ilerler ve sonrasında gerilemeye başlar, yaklaşık 8-72 saat sürer. Dil, larinks ve/veya farinks ödemi solunum yolu obstrüksiyonuna neden olabilir, bu durum %25-40 mortalite riski taşır.^{5,42} Atağın ilk birkaç saati içerisinde solunum yolu obstrüksiyonuna neden olacak ödem meydana gelmemişse büyük olasılıkla

sonrasında da gelişmez.³¹ Barsak duvarı tutulumu deri tutulumu olmaksızın, karın ağrısı, bulantı ve nadiren barsak obstrüksiyonuna neden olabilir. Tekrarlayan ataklarda sıklıkla aynı alan tutulur. Zamanla, o bölgedeki gerilme nedeni ile deri, nadiren normal tonusunu geri kazanamayabilir. Bu durum “sekonder kutis laksa” olarak adlandırılır.^{5,42}

2.5.5.1. İdiyopatik Anjioödem

İdiyopatik rekürren anjioödem, altta yatan herhangi bir etyolojik faktörün tespit edilemediği, hastaların % 38’inde görülen en sık anjioödem formudur.^{42,133}

2.5.5.2. IgE Aracılı Anjioödem

Tip I hipersensitivite reaksiyonu sonucu mast hücrelerinden histamin ve özellikle triptaz başta olmak üzere diğer mediyatörlerin salınımı sonucu gelişir. En sık görülen alerjenler besinler ve ilaçlardır.^{131,42}

2.5.5.3. Herediter Anjioödem

Herediter anjioödem (HA), OD geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Komplemanın birinci komponentini aktive eden C1 esteraz enzimi inhibitörü (C1 INH) eksikliği sonucu oluşur. C1 esteraz enzimi inhibitörü, multifonksiyonel serin proteaz inhibitörüdür. Pıhtılaşma sisteminde Faktör XIIa (FXIIa) aracılığı ile kallikrein ve kallikrein aracılığı ile bradikinin oluşması basamaklarında da inhibitör olarak rol alır. C1 esteraz enzimi inhibitörü eksikliğinde pıhtılaşma sisteminin kontrolsüz aktivasyonu kinin-benzeri vazoaktif mediyatörlerin

salınımına yol açar. Hastalığın üç tipi vardır: Tip I, vakaların %85'ini oluşturur, C1 INH ekspresyonu azalmıştır, enzimin plazma seviyesi normalden düşüktür. Tip II'de C1 INH normal ya da artmış seviyede olmasına rağmen disfonksiyoneldir, %15 oranında görülür. Östrojen-bağımlı tip olarak da adlandırılan tip III ise koagülasyon FXII gen mutasyonu sonucu gelişir. C1 INH düzeyi ve aktivitesi normaldir.^{1,5,31,42,131} Gebelikte, östrojen içeren preparatların kullanımı sonrası ve sıklıkla sadece kadın hastalarda semptomatik seyreder. Erkeklerde nadirdir ve ileri yaşta hafif seyirli kliniğe yol açar.^{133,134,135} Herediter anjioödem tip I ve tip II klinik olarak birbirinden ayırt edilemez. Ataklar erken çocukluk döneminde başlasa da sayı ve şiddeti puberte ve genç erişkin dönemde artar. Spontan olarak da ortaya çıkabilen ataklar enfeksiyon, fiziksel veya emosyonel uyarı ile tetiklenir. Halsizlik, baş ağrısı, GİS yakınmaları ve hastaların %25'inde görülen retiküler döküntü gibi prodromal belirtileri takiben anjioödem gelişir. Gastrointestinal sistem bulguları ödemin geliştiği lokalizasyona ve şiddetine bağlıdır. Larinks ödeminde bağlı hava yolu obstruksiyonu hastaların 2/3'ünde görülür.^{1,5,31,42,131,136}

2.5.5.4. Akkiz Anjioödem (Akkiz C1 İnhibitör Eksikliği)

Klinik olarak benzemekle birlikte hastalarda aile öyküsü olmaması ve ileri yaşta başlangıç göstermesi ile HA'dan ayrılır. İki tipi vardır. Tip 1 (Caldwell Sendromu) lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkilidir. Patofizyolojisi net olmamakla birlikte malin hücreler veya immün kompleksler tarafından C1 INH tüketildiği düşünülmektedir. Tip 2 (Primer Akkiz Anjioödem), C1 INH'ye karşı IgG ve IgM

yapısında antikorların gelişmesi sonucu ortaya çıkar. Altta yatan herhangi bir hastalık tespit edilemez.^{5,31,42,131,137}

2.5.5.5. Diğer Nedenler

Aspirin ve NSAİ ilaçlar ile ACE inhibitörleri dışında kalsiyum kanal blokerleri ve rekombinant IL-2, interferon (IFN)-alfa gibi sitokinlere bağlı anjioödem bildirilmiştir.^{138,139,140}

Anjioödem, sıcak, soğuk, titreşim, travma, emosyonel stres ve UV ışık gibi fiziksel uyaranlar ve SLE, ÜV gibi hastalıklar ilişkili olabilir.^{42,131}

Gleich Sendromu (Eozinofili İle Birlikte Olan Epizodik Anjioödem), NERDS Sendromu, Clarkson Sendromu (Sistemik Kapiller Kaçak Sendromu) gibi sendromların klinik bulgularından biri olarak görülebilir.^{5,42,131}

Anjioödem alt tiplerinde ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek laboratuvar bulguları Tablo 2’de özetlenmiştir.⁴²

Tablo 2. Anjioödem alt tiplerinin laboratuvar bulguları⁴²

	<u>C1 INH</u> <u>Kantitatif</u>	<u>C1 INH</u> <u>Aktivitesi</u>	<u>C3</u>	<u>C4</u>	<u>C1q</u>	<u>İdrar</u> <u>histamini</u>	<u>Triptaz</u>
HA Tip I	↓	↓	N	↓	N	N	N
HA Tip II	N yada ↑	↓	N	↓	N	N	N
HA Tip III	N	N	N	N	N	N	N
AA Tip I	↓	↓	N	↓	↓	N	N
AA Tip II	N yada ↓	↓	N	↓	↓	N	N
İdiopatik	N	N	N	N	N	N	N
IgE aracılı	N	N	N	N	N	↑	↑

2.5.6. Ürtikeryal Sendromlar

Muckle-Wells sendromu, yenidoğan döneminde başlayan ürtiker, progresif sensorinöral sağırılık ve amiloidoz ile karakterize OD geçişli bir hastalıktır.¹

Kronik ürtiker, monoklonal gamopati, intermittan ateş, artralji/artrit, kemik ağrısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve hiperostosis ile seyredir.¹⁴¹

Ailevi Akdeniz ateşi ve Still hastalığı seyrinde ürtikeryal lezyonlar görülebilir.^{1,142}

2.6. Histopatoloji

Ürtiker histopatolojisi, seyrek perivasküler mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermal ödem ile karakterize olup dermal hipersensitivite reaksiyonu ile benzerlik gösterir.¹ İnfiltrat, büyük oranda mononükleer hücrelerden oluşur. Başlıca CD4+ T lenfositler olmak üzere lenfosit, eozinofil, nötrofil ve bazofil birikimi görülür. Kronik ürtikerde lezyonlu ve lezyonsuz deri biyopsilerinde bazofiller saptanır. Kandan dokuya göç eden bazofiller nedeni ile bazopeni gelişmektedir.^{143,144} Mast hücre sayısı ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Mast hücre sayısının lezyonlu deride normalden 10 kat fazla¹⁶, lezyonsuz deride normalden iki kat fazla olduğunu¹³ veya normal deriden farklı olmadığını¹⁴⁵ gösteren yayınlar vardır. Bazı olgularda lökositoklazi ve fibrinoid nekroz gibi LCV bulguları olmaksızın hakim hücrenin nötrofil olduğu az sayıda eozinofil ve lenfosit içeren perivasküler infiltrat görülür. Nötrofilik ürtiker olarak adlandırılan bu tablo şiddetli hastalığın göstergesidir.^{144,146,147}

Kronik idiyopatik ürtiker histopatolojik özellikleri, alerjik geç faz reaksiyonu ile büyük benzerlikler göstermektedir.¹⁴³ Otoantikoru olan veya olmayan hastalar arasında histopatolojik olarak belirgin farklılık yoktur. Otoantikoru olmayan hastalarda, 12 saatten uzun lezyonlarda aktif eozinofillerin otoantikoru olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁸

Anjioödemde farklı olarak ödem ve infiltrasyon deri altı dokuya kadar uzanım gösterir. Herediter anjioödemde infiltrasyon olmaksızın deri altı doku ve submukozada ödem vardır.^{19,31}

Ürtikeryal vaskülit histopatolojisi, LCV bulguları ile karakterizedir. Endotel hasarı ve endotel hücrelerinde şişme, postkapiller venüllerin etrafında nötrofillerden zengin mikst hücre infiltrasyonu, eritrosit ekstrasvazasyonu, lökositoklazi ve damar duvarı ve çevresinde fibrin depolanması görülür. Lökositoklastik vaskülit tanısında damar duvar hasarını göstermesi nedeniyle lökositoklazi ve fibrin depolanmasının en önemli bulgu olduğunu ileri süren yazarlar vardır.^{1,122} Bununla birlikte nadiren ürtikeryal lezyonlar lenfositik vaskülit ile de ilişkili olabilir ya da lökositoklazi ve fibrinoid dejenerasyon görülmeksizin sadece damar duvarı infiltrasyonu görülen olgular vaskülit tanısı almış olabilir.^{122,149} Bu karışıklık, seyrek perivasküler lenfositik infiltrat ile lökositoklazi ve fibrinoid dejenerasyonun eşlik ettiği LCV bulguları arasında histopatolojik değişikliklerin devamlılık gösterdiği görüşü ile kısmen giderilmiştir. Aşık damar hasarının gözlenmediği yoğun mikst perivasküler infiltrat gözlenen çok sayıda ara formdan bahsedilmiştir.^{1,3,150,151} Sistemik semptomların varlığı histopatolojik değişikliklerin şiddeti ile koreledir.¹²⁶

2.7. Tanısal Yaklaşım

Kronik ürtiker/anjioödem tanısında ilk basamak ayrıntılı anamnez ve fizik muayenedir.^{1,32,152} Hastalık süresi, atakların sıklığı, lezyonların şekil, boyut, dağılım özellikleri ve kalış süresi, diürenal varyasyon, anjioödem varlığı, subjektif semptomların varlığı ve niteliği, aile öyküsü, kişisel/ailesel atopi öyküsü, bilinen alerji, enfeksiyöz, sistemik, psikosomatik ve psikiyatrik hastalıklar, fiziksel uyaranlarla tetiklenme, ilaç kullanımı, diyet özellikleri ve gıdalar ile ilişki, sigara/alkol kullanımı, meslek ve hobiler, çevre değişikliği ile atakların ilişkisi, cerrahi implant varlığı, tıbbi girişimler, böcek ısırığı reaksiyonları, kadın hastalarda premenstrual alevlenme, emosyonel stres varlığı, hastalığın yaşam kalitesine etkisi, uygulanan tedaviler ve bu tedavilere alınan yanıtlar kaydedilmelidir. Bu amaçla zaman tasarrufu da sağlaması nedeni ile anket formu kullanılmalıdır. Lezyonların hasta tarafından fotoğraflanması tanının doğrulanmasında, günlük tutulması tetikleyici faktörün tanımlanmasında yarar sağlayabilir.^{5,7} Fizik muayenede dermografizm varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Bunun için antihistaminiklerin en az iki-üç gün süreyle kullanılmamış olması gerekmektedir.³²

Hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan hafif şiddette hastalığı olan ve antihistaminik tedavisi ile şikayetleri kontrol altına alınan hastaların tetkik edilmesi önerilmemektedir. Şiddetli hastalığı olan grupta ilk etapta tam kan sayımı, ESR veya C-reaktif protein (CRP) düzeyine bakılmalıdır. Kronik ürtikerde, ESR ve CRP düzeylerinin normal sınırlarda olması beklenir. Yüksek

değerler eşlik eden sistemik bir hastalığa işaret edebilir.¹ İlave tüm tetkikler anamnez ve fizik muayene bulgularına göre planlanmalıdır (Tablo 3).^{3,5,32}

Tablo 3. Kronik ürtikerli hastalarda önerilen laboratuvar tetkikleri^{3,5,32}

<u>Rutin tanısal tetkikler</u>	<u>İleri düzey tetkikler*</u>
Tam kan sayımı ESR ve CRP	Biyokimya ve hepatit serolojisi Tam idrar tetkiki Enfeksiyöz hastalıkların araştırılması Tiroid hormonları ve otoantikörleri Kompleman sistem:C3, C4, CH ₅₀ ANA, Romatoid faktör Fonksiyonel otoantikörler OSDT Psödo-alerjen içermeyen diyet (üç hafta) ve triptaz** Deri testleri (Tip I alerji araştırılması) Fiziksel ürtiker için provokasyon testleri Deri biyopsisi

* Anamnezde şüphe duyulursa

** Şiddetli hastalık göstergesi

İntestinal parazitolar, paranazal sinüs, dental ve ÜSYE, *H.pylori* ve viral hepatit enfeksiyonları gibi gizli enfeksiyon odaklarına yönelik gerekli incelemeler planlanabilir.³² Özellikle kadın hastalarda, ailede tiroid veya diğer otoimmün hastalık öyküsü olan hastalarda tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve otoantikörleri değerlendirilmelidir. Kompleman sisteminin değerlendirilmesi belirgin anjioödem eşlik ettiği, lezyon süresi 24 saatten uzun hastalarda düşünülmelidir.³ İlk değerlendirmelerin ışığında herhangi bir patoloji tespit edilmeyen hastalara üç haftalık psödo-alerjen içermeyen diyet önerilir. Alerjik ürtikerden şüpheleniliyorsa alerjenin tespiti için deri prick testi yapılabilir veya spesifik IgE düzeyi bakılabilir. Özellikle besin alerjilerinde deri testlerinde belirlenen alerjenin lezyonla ilişkisi şüpheliyse plasebo kontrollü provokasyon testi ile sonuçlar

doğrulanmalıdır. Benzer şekilde üç haftalık psödo-alerjen içermeyen diyet sonrası düzelme görülen olgularda da provokasyon diyetleri ile tanı desteklenmelidir.⁵ Histopatolojik değerlendirme ürtiker tanısı için gerekli olmamakla birlikte ÜV veya büllöz pemfigoidin ürtikeryal fazından şüpheleniliyorsa biyopsi planlanmalıdır.^{1,5} Günümüzde KÜ etyolojisinde neoplastik hastalıkların araştırılması önerilmemektedir.¹⁸ Fiziksel ürtiker tanısı için provokasyon testleri uygulanmalıdır.^{3,32} Bazı çalışmalarda bazopeninin, KİÜ ve KOÜ'nün önemli bir göstergesi olduğu belirtilmekle birlikte tam kan sayımında bazopeni saptanması durumunda ileri araştırmaların yapılması önerilmemektedir.^{32,153}

2.8. Ayırıcı Tanı

Ürtikerin, ürtikeryal komponenti olan böcek ısırığı reaksiyonları (papüler ürtiker), akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu), prebüllöz pemfigoid (ürtikeryal büllöz pemfigoid), akut fasiyal kontakt dermatit, ürtikeryal ilaç reaksiyonları ve kutanöz mastositoz (ürtikerya pigmentoza)'dan ayrımı önemlidir.¹

2.9. Tedavi

2.9.1. Ürtikerde Temel Tedavi Prensipleri

Ürtikerde genel tedavi prensipleri, ürtikere neden olan tetikleyici faktörün ortadan kaldırılması, mast hücre mediyatör salınımının engellenmesi ve mast hücre mediyatörlerinin hedef dokular üzerindeki etkilerinin önlenmesi şeklinde üç başlık altında toplanabilir.¹⁵⁴

2.9.1.1. Tetikleyici Faktörün Ortadan Kaldırılması

Tetikleyici faktörün ortadan kaldırılması küratif olduğu için en ideal tedavi yaklaşımıdır. Bununla birlikte KÜ olgularının çoğunda etyolojik ajanın tespiti mümkün olmamaktadır.^{33,154}

2.9.1.2. Mast Hücre Mediyatör Salınımının Engellenmesi

Az sayıda ilaç mast hücre mediyatör salınımını inhibe etme özelliğine sahiptir. Bu amaçla en sık sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır. Siklosporin A, mast hücrelerinden mediyatör salınımı üzerine direkt etkili olup, bu etkisi orta derecedir. Ultraviyole A ve UVB, mast hücre sayısını azaltması nedeniyle KÜ’de antihistaminiklerle birlikte kullanılabilir.^{33,155,156,157,158}

2.9.1.3. Mast Hücre Mediyatörlerinin Hedef Dokular Üzerindeki Etkilerinin Önlenmesi

Histamin reseptörleri, hücrelerde aktif ve inaktif şekilde birbiri ile denge halinde bulunur. H₁ reseptör antagonistleri, inaktif durumda olan reseptörlere afinite gösterirler ve bu reseptörlere bağlanarak reseptör stabilizasyonuna neden olurlar. Sonuçta aktif durumdaki histaminle aktive edilmeye elverişli reseptör sayısı ilacın ortamdaki konsantrasyonu ile ters orantılı olarak azalır. Böylece histaminin etkisi doza bağımlı bir şekilde azaltılmış olur. Düşük doz ve konsantrasyonlarda sadece H₁ reseptör blokajı yapan bu ajanlar yüksek doz ve konsantrasyonlarda α_1 -adrenerjik reseptör, kolinerjik muskarinik reseptör ve serotonin reseptör blokajına da neden olabilmektedir. H₂ reseptör antagonistleri

ise histaminin H₂ reseptörlerini histaminle yarışarak bloke ederler. Derideki histamin reseptörlerinin %15'i H₂ tipindedir. Dirençli ÜA olgularında H₂ reseptör antagonistleri kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır.^{154,159}

2.9.2. Kronik Ürtiker Tedavisi

Kronik ürtiker, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen, tekrarlayıcı ve uygulanan tedavilere dirençli, uzun seyirli bir hastalıktır. Kronik ürtiker hastalarının %50'si bir yıl içinde kendiliğinden iyileşebilmektedir. Bununla birlikte olguların %15'inde hastalığın başlangıcından 5 yıl sonra bile semptomlar devam etmektedir. Hastalığın kendiliğinden iyileşme olasılığı, aktivitesindeki değişkenlik ve önceden tahmin edilemeyen klinik seyri uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Kronik ürtiker tedavisinde amaç; pruritusu hafifletmek, yeni ürtika-anjioödem oluşumunu engellemek ve hastaların günlük yaşam aktivitelerini istenilen seviyede tutmaktır. Tedavi çoğunlukla küratif değil, semptomatiktir.^{19,154}

Ürtikerde gözlenen tüm semptomlar, temelde H₁ reseptör aracılığıyla olduğu için ürtiker tedavisinin temel ilaçları H₁ reseptör antagonistleridir. Antihistaminikler, 1950 yılından beri ürtiker tedavisinde kullanılmaktadır. Antipruritik etkilerinin kısa (4-6 saat); konsantrasyon bozukluğu, öğrenme güçlüğü, bulanık görme, kulak çınlaması, baş dönmesi gibi santral sinir sistemi (SSS) üzerine etkileri ve müköz membranlarda kuruluk, miksiyon güçlüğü, üriner retansiyon, impotens gibi antikolinerjik etkilerinin ise uzun sürmesi (12 saatten uzun) birinci kuşak antihistaminiklerin en önemli dezavantajlarıdır. Alkol ve

SSS'yi deprese eden ajanların etkisini arttırabilirler. Bu nedenle ürtiker tedavisinde kullanımları sınırlıdır.^{154,159}

Kan-beyin bariyerini az geçen, bu sayede sedasyon ve diğer SSS yan etkileri az olan ikinci kuşak antihistaminikler K 'de ilk basamak tedavisi olarak kullanılmaktadırlar.¹⁵⁴ İkinci kuşak yeni antihistaminikler, bazofil ve mast hücrelerinden sitokin salınımını da inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik gösterirler.¹⁶⁰ Standart dozda sedatif olmayan ikinci kuşak antihistaminiklerin iki hafta süre kullanımı ile yeterli yanıt alınamayan olgularda günlük dozun dört katına yükseltilmesi önerilmektedir. Doz arttırılmasına rağmen 1-4 hafta içinde beklenen yanıt elde edilememiş ise farklı bir grup sedatif olmayan H₁ antihistaminik tedavisine geçilir veya LT antagonistleri ilave edilir.¹⁵⁴

Doksepin; güçlü H₁ ve H₂ reseptör antagonisti özelliğine sahip trisiklik antidepresan bir ilaçtır. Anksiyete ve depresyonun eşlik ettiği şiddetli K 'de faydalı olabilmektedir.¹⁶¹

Birinci basamak tedavisine yanıtsızlık durumunda ikinci basamak tedavisine geçilmelidir. Kortikosteroidler, K 'n n semptom ve bulgularını baskılamada oldukça etkilidirler. Ciddi yan etkileri bulunması nedeniyle uzun süre ve yüksek doz uygulamalarından kaçınılmalıdır. Genellikle atak döneminde, kısa süreli (3-7 gün), düşük-orta doz şeklinde kullanılırlar. Ancak şiddetli vakalarda yüksek doz veya semptomları kontrol altında tutan en düşük dozun uzun süre kullanımı şeklinde uygulamalar da bulunmaktadır. Beraberinde antihistaminik tedavisinin devamı önerilmektedir.¹⁵⁴ Tedaviye yanıt alınamayan olgularda siklosporin A, hidroklorokin, dapson, sülfasalazin ve metotreksat

denenebilir.^{162,163,164,165,166} Oksatomid, nifedipin, warfarin, IFN, plazmaferez, İVİG ve OSDT pozitif olgularda otolog tam kan enjeksiyonu ve H₂ reseptör antagonistleri, stanazolol, mikofenolat mofetil, darbant UVB ve omalizumab sedatif olmayan ikinci kuşak H₁ antihistaminiklerle birlikte KÜ hastalarında denenmiş olan diğer tedavilerdir. Ancak bu tedavilerin etkinliklerini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.^{154,167,168,169,170,171,172,173,174,175}

2.9.3. Ürtikeryal Vaskülit Tedavisi

Ürtikeryal vaskülit tedavi seçiminde hastalığın şiddeti ve sistemik tutulum durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Tek başına kutanöz tutulumla seyreden hafif olgularda antihistaminikler ve NSAİ ilaçlar kullanılır. Yeterli yanıt alınamayan olgularda kolşisin, dapson ve hidroksiklorokin tedavileri etkili olabilir. Bu tedavilerden yanıt alınmayan ve sistemik tutulumu olan olgularda sistemik kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Nüksler nedeni ile uzun süre sistemik kortikosteroid tedavisi kullanılacak hastalarda azatiyopürin, siklofosamid ve mikofenolat mofetil kullanılabilir.^{125,127,176} Tedaviye dirençli ve şiddetli ÜV hastalarında plazmaferez ve ritüksimab denenebilir.^{177,178}

2.9.4. C1 Esteraz İnhibitör Eksikliği Tedavisi

Antihistaminikler, sistemik kortikosteroidler ve epinefrin, HA tedavisinde faydalı değildir. Akut atakta en uygun tedavi seçeneği C1 INH konsantresi infüzyonu olmakla birlikte çoğu ülkede bulunmamaktadır. Yerine taze donmuş plazma kullanılabilir. Kullanıma yeni giren C1 esteraz ve kallikrein inhibitörleri

ve bradikinin 2 reseptör antagonisti bir grup ilaç, akut atakların tedavisinde oldukça etkin gözükmemektedir. C1 esteraz inhibitörü Cinryze[®], profilaksi için de FDA tarafından onay almıştır. Cerrahi girişimlerden önce kısa süreli profilaksi için C1 INH konsantrisi veya danazol kullanılabilir. Danazol, stanozolol ve oksandrolon anabolik steroidler ve traneksamik asit uzun dönem profilakside kullanılan tedavi seçenekleri arasında yer alır.^{5,179}

2.10. Prognoz

Akut ürtiker olgularının büyük bir kısmında yaklaşık iki hafta içinde düzelme görülürken, %1'inden azında hastalık kronikleşir.¹ Kronik ürtiker olgularında ise hastalık süresi ve hastalığın gidişatı oldukça değişkendir. Etyolojisi tespit edilemeyen hastaların %50'sinde bir yıl içinde, %65'inde üç yıl içinde, %85'inde ise beş yıl içinde spontan iyileşme görülür. Hastaların %5'inden azında hastalık 10 yıldan uzun sürmektedir. Bununla birlikte hastalığın başlangıcında anjioödem bulunması ilk bir yıl içinde remisyon gelişme oranını %25'e düşürmektedir.¹⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Çalışmamıza Ekim 2009-Şubat 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniklerine en az altı hafta ve daha uzun süre tekrarlayan ürtiker ve/veya anjioödem atakları nedeniyle başvuran 52 hasta dahil edilmiştir. Otolog serum ve plazma deri testi için yaş ve cinsiyet özellikleri çalışma grubundaki hastalara benzer, bilinen herhangi bir sistemik hastalığı ya da ilaç kullanımı olmayan, daha önce hiç ürtiker atağı geçirmemiş 28 kişi sağlıklı kontrol grubu olarak alınmıştır.

Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar ile 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tüm olgular detaylı anamnezleri alınarak, klinik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirilmiştir.

3.2. Kullanılan yöntemler

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm olgulardan çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alınmıştır.

3.2.1 Anamnez

Standart bir anket formu ile tüm hastalar sorgulanmış ve hastaların yaş, cinsiyet ve mesleki özellikleri, hastalık süreleri, ataklarının zaman ve mevsimsel ilişkisi, lezyonlarının kalış süresi ve iyileşirken purpura veya hiperpigmentasyon bırakıp bırakmaması, atak döneminde eşlik eden kaşıntı, yanma, gerilme, ağrı ve

uyuşma gibi subjektif ve halsizlik/yorgunluk, başağrısı gibi sistemik semptom ve bulguları, hastalığı tetikleyici olarak belirttikleri olası tüm faktörler, atopi ve sistemik hastalık öyküleri, ilaç, sigara ve alkol kullanımları, ailesel atopi/ürtiker öyküleri, başvuru anına kadar aldıkları tedaviler ve bu tedavilere yanıtları kaydedilmiştir.

3.2.2. Fizik Muayene ve Provokasyon Testleri

Tüm hastalara ayrıntılı fizik ve dermatolojik muayene yapılmıştır. Anamnez verileri FÜ düşündüren olgularda, ilgili provokasyon testleri genel bilgiler bölümünde belirtildiği şekilde yapılarak FÜ tanısı doğrulanmıştır.

3.2.3. Dermatoskopik ve Histopatolojik Değerlendirme

Dermatoskopik ve histopatolojik inceleme klinik olarak KSÜ, KEÜ ve ÜV düşünülen ürtikeryal plak tip lezyonları olan 32 hastanın 30'una yapılmıştır. Fiziksel ürtiker, kolinerjik ürtiker ve anjioödemli 20 hasta ile biyopsi alınmasını kabul etmeyen KSÜ'lü iki hasta değerlendirme dışında tutulmuştur.

Hastaların ürtikeryal plak tip lezyonları MoleMax II dijital dermatoskop (Leofarma®) ile x30'luk büyütmede incelenmiş ve görüntüleri kaydedilmiştir. Bu değerlendirmede epidermal ve üst dermal yapılar yüzeysel damarlar da dahil olmak üzere görüntülenmeye çalışılmıştır. Vasküler ve purpurik yapılar, Vázquez-López F. ve ark.'nın⁴ tanımladıkları dermatoskopik özelliklere göre sınıflandırılmıştır: Vasküler yapılar (i) normal papiller kapilleri simgeleyen yuvarlak, punktat *kırmızı noktalar*, (ii) ektatik, elonge papiller damarları simgeleyen daha büyük yuvarlak

yapılar *kırmızı globüller*, (iii) horizontal subpapiller pleksusun lineer damarlarını simgeleyen *kırmızı çizgilenmeler*, (iv) deriden kabarık lezyonların kenarlarına yerleşim gösteren oblik lineer damarları simgeleyen *oblik kırmızı çizgilenmeler*, ve (v) *sarmal yapmış, glomerül benzeri vasküler yapılar* olarak, purpurik yapılar ise (i) non-inflamatuar, dermal hemoraji nedeniyle oluşan *homojen purpura*, (ii) inflammatuar, perivasküler hemoraji nedeniyle oluşan *küçük purpurik nokta ve globüller* ve (iii) *subkorneal purpura* olarak sınıflandırılmış ve bu dermatoskopik görünüm var/yok şeklinde kaydedilmiştir.

Dermatoskopik görüntüleme ve kayıt sonrası histopatolojik inceleme için lokal anestezi eşliğinde doku örneği alınmıştır. Venöz staz bulgularının biyopsi örneğinin yorumunu etkilememesi için bacak yerine gövde lezyonları tercih edilmiş ve lezyon ömrünün maksimum 12 saat olmasına özen gösterilmiştir. Doku örnekleri aynı patolog tarafından incelenerek infiltrat tipi ve dağılımı ile damar duvarı infiltrasyonu, endotel hücre şişmesi, lökositoklazi, eritrosit ekstrasvazasyonu, damar duvarında fibrin eksudasyonu ve epidermal değişiklikler gibi UV histopatolojik belirteçleri değerlendirilerek basit ürtiker ve UV ayrımı yapılmıştır. Ürtikeryal vaskülit tanısında endotel hasarı, endotel hücrelerinde şişme, perivasküler mikst hücre inflamasyonu ve damar duvarı infiltrasyonu bulguları esas alınmıştır.

3.2.4. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal

tetkikler, tam idrar tetkiki, ESR, CRP, anti-streptolizin O (ASO), hepatit belirteçleri, TFT ve tiroid otoantikörleri (Anti T, Anti TPO, Anti TSH reseptör blokeri), ANA, kompleman (C3, C4) ve immünglobulin düzeyleri (IgA, IgG, IgM, IgE) incelemeleri yapılmıştır. Gizli enfeksiyon odaklarının tespitine yönelik hastalar boğaz kültürü, sinüs (Water's) grafisi, postero-anterior akciğer grafisi, dışkıda parazit taraması ve *H.pylori* enfeksiyonuna yönelik C14-üre nefes testi ile değerlendirilmiştir. Kuvvetli klinik şüphe varlığında olgular, kadın hastalıkları ve doğum, ağız ve diş sağlığı ve psikiyatri bölümlerine konsülte edilmiştir.

3.2.5. Deri Testlerinin Uygulanışı

Olgular, deri testlerinin uygulanışından önce kullanmakta oldukları antihistaminikleri üç gün, fenotiyazin türevleri ve trisiklik antidepresanları yedi gün, sistemik kortikosteroid ve diğer immünsüpresif ajanları 28 gün süreyle kullanmamaları konusunda bilgilendirilmiştir. Ayrıca deri prick testinin uygulanacağı bölgeye yüksek potensli topikal kortikosteroidli kremlerin en az üç hafta öncesinden uygulanmıyor olmasına dikkat edilmiştir. Otolog serum ve plazma deri testi hastalığın aktif döneminde, deri prick testi ise yanlış pozitif sonuçtan kaçınmak için remisyon döneminde uygulanmıştır.

3.2.5.1. Otolog Serum ve Otolog Plazma Deri Testi

Tüm olgulara ve sağlıklı kontrol grubundaki 28 hastaya 0,05 mL steril otolog serum, son konsantrasyonu 0,125 mol/L olacak şekilde trisodyumsitrat ile muamele edilmiş otolog plazma, negatif kontrol olarak %0,9 serum fizyolojik ve

0,105 M trisodyum sitrat, pozitif kontrol olarak 10 mg/mL histamin uygulanmıştır. Serum ve plazma örnekleri toplandıktan sonra 15 dakika oda ısısında bekletilmiş ve 1250 xg'de üç dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Enjeksiyon alanı olarak önkol volar yüzde son 24 saat içinde lezyon çıkmamış alanlar seçilmiş, tüm testler aynı zamanda, üç cm ara ile intradermal olarak uygulanmıştır. Enjeksiyondan 30 dakika sonra gelişen eritemli papülün iki dikey çapı ölçülmüştür. Serum fizyolojik ve trisodyum sitrat ile reaksiyon yokluğunda otolog serum ve plazmanın neden olduğu eritemli papülün çapının 1,5 mm'den büyük olması durumunda testler pozitif kabul edilmiştir.⁷⁸

3.2.5.2. Deri prick testi

Kronik sürekli ürtikerli 19 hastanın 13'üne, KEÜ'lü üç hastanın ikisine ve anjioödemli üç hastanın üçüne deri prick testi uygulanırken, KSÜ'lü altı, KEÜ'lü bir hastanın kullanmakta oldukları antihistaminik ve/veya sistemik immünsüpresif tedavileri kesilemediğinden bu hastalara deri prick testi uygulanmamıştır. Fiziksel ürtiker, kolinerjik ürtiker ve ÜV'li 27 hasta değerlendirme dışında tutulmuştur. Deri prick testi uygulanacak olguların her iki önkol bölgesi etil alkollü pamuk yardımı ile bastırmadan silindikten ve kuruması beklendikten sonra, özel damlalıklı şişelerde hazır halde bulunan standardize solunum yolu ve besin alerjenleri, önceden işaretlenmiş alanlara ortalama iki cm aralıklarla damlatılmıştır. Steril lanset aracılığı ile her damlanın ortasından deride çizik oluşturularak, alerjenin deri içine girmesi sağlanmıştır. Sırası ile negatif ve pozitif kontrol olarak %0,9 serum fizyolojik ve 10 mg/mL histamin kullanılmıştır.

İşlemden 15 dakika sonra alerjen yanıtı, negatif kontrolün oluşturduğu endurasyon çapının üç mm ve üzerinde olan endurasyonlar pozitif olarak kabul edilmiştir.

Deri prick testi, ev tozu akarı (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinea*), çimen karışımı, ağaç karışımı, mantar karışımı, epidermal karışım, ot karışımı, ayçiçeği poleni, hamam böceği (*Ame. Hamam böceği*, *Alm. Hamam böceği*) ve yoncadan oluşan aeroallerjenler ve yulaf, arpa, çavdar, buğday, inek sütü, bütün yumurta, tavuk eti, kakao, domates, çilek, kayısı, karabiber, muz, balık karışımı, fındık, ceviz, patates, mantar, koyun eti, şeftaliden oluşan besin alerjenleri (Allermed Laboratories&Allergenic Extracts, San Diego, CA, USA) olmak üzere toplam 31 standart alerjenle ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Alerji Ünitesi'nde yapılmıştır.

3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak; kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testiyle araştırılmıştır. Kategorik değişkenler, Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelenmiştir. Kronik sürekli ürtiker grubunda OSDT ve OPDT prevalansları arasındaki farkın önemliliği ise McNemar testiyle değerlendirilmiştir. Sonuçlar, $p < 0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza %34,6'sı (n=18) erkek, %65,4'ü (n=34) kadın toplam 52 hasta dahil edilmiştir; kadın/erkek oranı 1,88'dir. Hastalarımızın yaşı 20 ile 79 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $41,3 \pm 13,6$ 'dır.

Tüm çalışma grubunda %7,7 (n=4) hastanın emekli, %11,5 (n=6) hastanın öğrenci, %48,1 (n=25) hastanın ev hanımı, %32,7 (n=17) hastanın ise çeşitli meslek gruplarında çalışmakta olduğu belirlenmiştir.

4.2. Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları

Çalışmamızda hastalar klinik özelliklerine göre sınıflandırılmış; tanı, klinik ve anamnez bulguları ile FÜ düşündürülen olgularda provokasyon testleriyle doğrulanmış, basit ürtiker ve ÜV ayrımı ise histopatolojik değerlendirme ile yapılmıştır. Hastaların %36,5'i (n=19) KSÜ, %30,8'i (n=16) FÜ, %19,2'si (n=10) ÜV, %5,8'i (n=3) KEÜ, %5,8'i (n=3) ürtikerin eşlik etmediği anjioödem ve %1,9'u (n=1) kolinerjik ürtiker tanısı almıştır.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama hastalık süresi $59,1 \pm 98,7$ ay olup hastaların yaş, cinsiyet ve hastalık süreleri, tanı gruplarına göre ayrıntıları ile Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. Tanı gruplarına göre hastaların yaş, cinsiyet ve hastalık süresi yönünden değerlendirilmesi

Tanı grupları	Hasta sayısı n (%)	Cinsiyet n (%)	Yaş (yıl) ortalama±ss** (min-max)	Hastalık süresi (ay) medyan (min-max)
Kronik sürekli ürtiker	19 (%36,5)	K:11 (%57,9) E: 8 (%42,1)	37,7±12,4 (20-59)	7 (4-262)
Fiziksel ürtiker	16 (%30,8)	K:10 (%62,5) E: 6 (%37,5)	39,1±13,2 (21-60)	31 (5-336)
Ürtikeryal vaskülit	10 (%19,2)	K:7 (%70) E:3 (%30)	51,4±14,8 (21-79)	26,5 (4-480)
Kronik epizodik ürtiker	3 (%5,8)	K:3 (%100) E:0	38,0±10,5 (28-49)	12 (5-24)
Anjioödem	3 (%5,8)	K:2 (%66,6) E:1 (%33,3)	43,7±15,5 (26-55)	36 (12-60)
Kolinerjik ürtiker	1 (%1,9)	K:1 (%100) E:0	46	34
Toplam	52	K:34 (%65,4) E:18 (%34,6)	41,3±13,6 (20-79)	19 (4-480)

*her bir durum için kolon yüzdesi **standart sapma

Fiziksel ürtikerli hastaların %93,7'sine (n=15) SD, %6,3'üne (n=1) akkız soğuk ürtikeri tanısı konulmuştur. Fiziksel ürtikerli hastaların %25'inde (n=4) eşzamanlı ikinci bir FÜ formu saptanmıştır. Kronik sürekli ürtikerli hastaların %33,3'ünde (n=6) ve ÜV'li hastaların %40'ında (n=4) ikinci bir ürtiker formu olarak SD ve/veya GBÜ tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 52 hastanın %57,7'sinde (n=30) başta göz kapakları ve dudaklar olmak üzere dil ve ekstremit distallerinde anjioödem saptanmıştır. Fiziksel ürtikerli olguların %6,2'sine (n=1), KSÜ'lü olguların %73,7'sine (n=14), ÜV'li olguların %90'ına (n=9), KEÜ'lü olguların %100'üne (n=3) anjioödem eşlik ettiği tespit edilmiştir. Ürtikeryal vaskülitli, KSÜ'lü ve

KEÜ'lü olgular arasında anjioödem sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1,000$).

Hastaların tamamında (%100) ataklara kaşıntı eşlik ederken, yanma %73,1 ($n=38$), gerilme %21,1 ($n=11$), ağrı %13,4 ($n=7$) ve uyuşma %1,9 ($n=1$) oranında tariflenmiştir.

Hastalarımızın % 38,4'ü ($n=20$) ataklar sırasında veya hemen sonrasında halsizlik, ateş basması, baş ağrısı, burun yanması/göz yaşarması, nefes darlığı, horlama, bulantı/kusma, karın ağrısı, ishal, kanlı dışkılama gibi semptomlardan herhangi birinin eşlik etmediğini belirtirken, %59,6'sı ($n=31$) halsizlik, ateş basması, baş ağrısı semptomlarından en az birinin eşlik ettiğini belirtmiştir. Burun yanması/göz yaşarması bir, bulantı/kusma iki, karın ağrısı beş, ishal hastaların %3,8'i ($n=2$) tarafından tanımlanmıştır. Nefes darlığı, horlama, kanlı dışkılama ve ateş olgularımızın hiç biri tarafından tariflenmemiştir. Artralji, olgularımızın sadece % 3,8'i ($n=2$) tarafından belirtilmiş olup, bu hastalardan biri ÜV diğeri KSÜ tanısı almıştır. Bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal gibi GİS semptomlar olgularımızın %15,4'ü ($n=8$) tarafından tariflenmiş ve bu hastalar ÜV ($n=3$), anjioödem ($n=3$), KSÜ ($n=1$) ve KEÜ ($n=1$) tanısı almıştır.

Atakların gün içinde hangi zaman aralığında daha sık görüldüğü sorgulandığında hastaların %30,8'i ($n=16$) akşam ve gece, %3,8'i ($n=2$) gündüz artış bildirirken, %65,4'ü ($n=34$) gece-gündüz farkı olmadığını belirtmiştir. Hastalar hastalık-mevsim ilişkisi açısından sorgulandığında %92,3'ü ($n=48$) mevsimsel ilişki tariflemeyenken, şikayetlerinin kışın daha yoğun olduğunu ifade eden %1,9'u ($n=1$) akkiz soğuk ürtikeri, %1,9'u ($n=1$) soğuk ilişkili

dermografizm, %1,9'u (n=1) ÜV tanısı alırken, yazın daha yoğun olduğunu ifade eden %1,9'una (n=1) kolinerjik ürtiker tanısı konulmuştur.

Çalışmaya katılan hastalar, tetikleyici faktörler açısından sorgulanmıştır. Biri KSÜ'lü, üçü KEÜ'lü olmak üzere hastaların %7,7'si (n=4) GÜS enfeksiyonu, ÜSYE ve periodontal enfeksiyonlar ile atakların tetiklendiğini bildirmiştir. Hastalık ve kontakt alerjen ilişkisi sorgulandığında FÜ'lü dört hasta ile ÜV'li iki hasta tarafından yün ve yünlü kıyafetler ile atak gelişimi bildirmiştir.

Hastalar ürtiker etyolojisinde yeri olabilecek ilaç kullanımı, aşı, kan nakli, operasyon vb. girişimsel uygulamalar ve bu uygulamalar ile ürtikerin zamansal ilişkisi açısından da sorgulanmıştır. Fiziksel ürtikerli bir hasta infertilite tedavisi, bir hasta menisküs ameliyatı, KSÜ'lü bir bayan hasta ise rahim içi araç kullanımını takiben hastalığın başladığını ifade etmiştir. Başta aspirin ve diğer analjezikler olmak üzere ilaç alımı ile ürtiker atağının başlaması veya mevcut şikayetlerin şiddetlenmesi sorgulandığında ise hastaların %5,7'si (n=3) aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar, %1,9'u (n=1) penisilin ve sülfonamid grubu, %1,9'u (n=1) sefalosporin grubu antibiyotiklerle atakların tetiklendiğini belirtirken, %13,4'ü (n=7) aspirin ve diğer NSAİ ilaçlarla, %5,7'si (n=3) penisilin grubu antibiyotik kullanımıyla, %1,9'u (n=1) ise bu ilaçlara ek olarak miyorelaksan ilaçların da şikayetlerini şiddetlendirdiğini belirtmiştir.

Olgularımızın %23'ü (n=12) şikayetlerinin spesifik bir gıda tüketimi ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. En sık kuruyemiş, katkılı gıdalar ve deniz ürünleri tetikleyici olarak kaydedilmiştir.

Üzüntü, sıkıntı, öfke gibi emosyonel uyarıların atakların başlamasına ve mevcut atağın şiddetlenmesine etkisi sorgulandığında hastaların %75'i (n=39) emosyonel stresin hastalıklarını etkilediğini bildirmiştir.

Kadın olguların %5,9'u (n=2) şikayetlerinin premenstrüel dönemde artış gösterdiğini belirtmiştir.

Hastaların %19,2'sinde (n=10) sigara, %1,9'unda (n=1) sigara ve alkol tüketimi tespit edilmiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların 1. derece yakınlarında herhangi bir ürtiker formunun görülme sıklığı %19,2 (n=10) olarak tespit edilmiştir.

Kronik sürekli ürtikerli hastalar arasında kişisel ve ailesel atopi öyküsü, sırasıyla %5,2 (n=1) ve %31,5 (n=6) hasta tarafından tariflenmiştir.

Kronik ürtiker hastalarına eşlik eden otoimmün hastalıklar değerlendirildiğinde olguların %19,2'si (n=10) eşzamanlı başka bir otoimmün hastalığa sahip olduğunu ifade etmiştir. Otoimmün hastalıkların sıklığı tanı alt gruplarına göre incelendiğinde KSÜ'lü olguların %10,5'inde (n=2) hipotiroidizm, %5,5'inde (n=1) Tip II DM; ÜV'li olguların %10'unda (n=1) Tip II DM ve ülseratif kolit, %20'sinde (n=2) hipotiroidizm, %10'unda (n=1) vitiligo, anjioödemli olguların %33,3'ünde (n=1) hipotiroidizm ve FÜ'lü olguların %6,2'sinde (n=1) Tip II DM şeklinde dağılım gösterdiği tespit edilmiştir.

Dermatolojik değerlendirme sonucu olguların %19,2'sinde (n=10) başka bir dermatolojik hastalık saptanmış: Beş olguda dermatofit enfeksiyonu, üç olguda akne, bir olguda vitiligo, bir olguda rekürren aftöz stomatit ve bir olguda verruka vulgaris belirlenmiştir.

4.3. Laboratuvar Bulguları

Olgularımızın %19,2'sinde (n=10) tam kan sayımında anemi, lökositoz, lökopeni, eozinofili, bazofili bulgularından en az biri pozitif saptanmıştır. Lökositoz belirlenen olguların %50'sinde ürtiker ÜSYE ve idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Olgularımızın %7,7'sinde (n=4) açlık kan şekeri 100 mg/dl'nin üzerinde tespit edilmiş olup bu olguların üçü bilinen Tip II DM hastasıdır.

Olgularımızın %9,6'sında (n=5) karaciğer fonksiyon testlerinde hafif düzeyde (normalin iki katını aşmayan) yükseklik tespit edilmiştir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk olguların dördünde hepatotoksik ilaç kullanımı, birinde hepatosteatoz ile ilişkilendirilmiştir.

Olgularımızın %3,8'inde (n=2) tam idrar tetkikinde piyüri tespit edilmiştir. Biri tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile takipli iken diğer olgunun steril piyüri nedeni ile ileri tetkiki planlanmıştır.

Olgularımızın %25'inde (n=13) ESR, %44,2'sinde (n=23) CRP düzeyinde yükseklik tespit edilmiştir.

Çalışmaya katılan 51 olgunun TFT düzeyleri ve tiroid otoantikörleri değerlendirilmiş olup %3,8'inde (n=2) TFT düzeylerinde normalden sapma görülmüştür. Bilinen hipotiroidizmi olan ve replasman tedavisi kullanmakta olan bir hastada hipotiroidizm belirlenirken daha önce bilinen tiroid hastalığı olmayan bir hastada Hashimoto tiroiditi tespit edilmiştir.

Olgularımızın %30,8'inde (n=16) anti T, anti TPO otoantikörlerinden en az biri belirlenirken anti TSH reseptör antikoruna hiçbirinde görülmemiştir.

Olgularımızın %3,8'sinde (n=2) HBsAg pozitifliği saptanmıştır.

Anti-nükleer antikor, olgularımızın %15,4'ünde (n=8) belirlenmiştir. Anti-nükleer antikor belirlenen olgularımızın beşi FÜ'lü grupta, üçü KSÜ'lü gruptadır. Bilinen Hashimoto tiroiditi olan KSÜ'lü bir olgu dışında ANA belirlenen olgularımızın hiç birinde eşlik eden herhangi bir otoimmün hastalık tespit edilmemiştir.

İmmünglobulin E yüksekliği eşzamanlı hipereozinofilisi olan KSÜ'lü bir olguda tespit edilmiştir.

Hipokomplementemi, HA tanılı bir olguda belirlenmiştir.

Olgularımızın hiç birinde böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, HCV ve HIV pozitifliği, ASO yüksekliği, boğaz kültürü örneklerinde patojen bakteri üremesi ve gamopati saptanmamıştır.

Hastalarımızın laboratuvar bulguları detaylarıyla Tablo 5'de gösterilmiştir. Laboratuvar bulgularında anormal değerler saptanan olgu sayısı az olduğundan sadece ESR, CRP, tiroid otoantikorları ve ANA pozitifliği yönünden KSÜ, FÜ ve ÜV alt grupları arasında istatistiksel olarak farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo 5. Tanı gruplarına göre hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Kronik sürekli ürtiker (n=19)	Fiziksel ürtiker (n=16)	Ürtikeryal vaskülit (n=10)	Kronik epizodik ürtiker (n=3)	Anjioödem (n=3)	Kolinerjik ürtiker (n=1)	p
CBC anormallikleri	3	2	2	3	-	-	
AKŞ yüksekliği	1	2	1	-	-	-	
KCFT anormallikleri	3	-	1	-	1	-	
BFT anormallikleri	-	-	-	-	-	-	
TİT anormallikleri	2	-	-	-	-	-	
ESR yüksekliği	7	1	4	1	-	-	0,049*
CRP yüksekliği	13	2	6	2	-	-	0,003*
ASO yüksekliği	-	-	-	-	-	-	
TFT anormallikleri	2	-	-	-	-	-	
Tiroid otoantikörleri	5	5	3	1	1	1	0,058*
Hepatit belirteçleri	-	1	-	-	1	-	
HIV pozitifliği	-	-	-	-	-	-	
ANA pozitifliği	3	5	-	-	-	-	1,000*
IgE yüksekliği	1	-	-	-	-	-	
Hipokomplementemi	-	-	-	-	1	-	
Gamopati	-	-	-	-	-	-	

* KSÜ, FÜ ve ÜV grupları arasında

CBC:Tam kan sayımı; Hb (11-17,5) g/dL>), Beyaz küre (4,5-11x10.97/uL), Trombosit (130-400 x10.97/uL)

AKŞ:Açlık kan şekeri (70-100 mg/dl)

KCFT:Karaciğer fonksiyon testleri; AST: 0-40 U/L, ALT: 0-40 U/L, Alkalen fosfataz:53-141 U/L, GGT:0-50 U/L, T.bilirubin:0,2-1,3 mg/dl, D.bilirubin:0-0,5 mg/dl

BFT:Böbrek fonksiyon testleri; BUN:5-25 mg/dl, Kreatinin:0,5-1,4 mg/dl

TİT:Tam idrar tetkiki; Hematüri, piyüri bulgularından en az birinin varlığı

ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı (0-20 mm/h), CRP:C-reaktif protein (0-6 mg/L)

ASO: Anti-streptolizin O (0-200 IU/ml)

TFT:Tiroid fonksiyon testleri; sT3:2,3-4,2 pg/ml, sT4: 0,89-1,76 ng/dl, TSH:0,35-5,5 mIU/ml

Tiroid otoantikörleri: Anti T:0-60 U/ml, Anti TPO: 0-60 U/ml

ANA: Anti nükleer antikor (+ ile ++++ arasında)

Total C3:79-152 mg/dl Total C4:16 -38 mg/dl

Total IgG:751-1560 mg/dl, Total IgM: 46-304 mg/dl, Total IgA:82-453 mg/dl, Total IgE:10-506 IU/ml

Dışkı örneklerinde (n=51) ÜV'li bir olguda *Entamoeba histolytica* trofozoitleri tespit edilmiştir. Hastalarımızın aynı hafta içerisinde üç farklı günde

dışkı örneği vermelerinin gerekmesi hasta uyumunu azaltmıştır. Testin yapılma oranı %23'le sınırlı kalmıştır.

Çalışmaya katılan toplam 52 hasta sinüs enfeksiyonlarına yönelik sinüs (Waters) grafisi çekilerek değerlendirilmiştir. Hastaların %55'inde (n=29) mukozal kalınlaşma ve sinüs havalanmasının azalması bulgularından en az biri tespit edilmiş olup hiçbirinde polipoid kalınlaşma, hava-sıvı seviyesi ve tam opasifikasyon izlenmemiştir. Grafisinde patolojik bulgu tespit edilen hastaların %19,2'si (n=10) eşlik eden sinonazal semptomlar nedeni ile kronik sinüzit tanısı almıştır. Bu hastaların dördü KSÜ'lü, dördü FÜ'lü, biri ÜV'li ve biri KEÜ'lü gruptadır.

Olguların %94'ünde (n=49) postero-anterior akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmaz iken bir olguda kostofrenik sinüs küntlüğü, bir olguda şüpheli nodül ve bir olguda retikülonodüler dansite artışı saptanmıştır. Bu olguların hiçbirinde akciğer grafisi bulguları ürtiker kliniği ile ilişkilendirilmemiştir.

Hastalarımızın %25'i (n=13) diş çürüğü tariflemiş ve ağız ve diş sağlığı bölümüne konsülte edilmiştir; %15,4'ünde (n=2) enfeksiyon odağı tespit edilmezken, üçü FÜ'lü, ikisi KSÜ'lü, ikisi ÜV'li, biri KEÜ'lü ve ikisi anjioödemli olmak üzere %76,9'unda (n=10) enfeksiyon odağı olabilecek diş çürüğü tespit edilmiştir. Kronik epizodik ürtikerli bir hastada ise gingivitis belirlenmiştir.

Çalışmamızda kadın hastaların %29,4'ü (n=10) vaginal akıntı tariflemeleri üzerine kadın hastalıkları ve doğum bölümüne konsülte edilmiştir. Hastaların

%10'unda (n=1) patoloji tespit edilmezken %90'ında (n=9) vaginit saptanmıştır. Bu hastaların dördü FÜ'lü, ikisi KSÜ'lü, ikisi ÜV'li ve biri anjioödemli gruptadır.

H.pylori enfeksiyonuna yönelik C14-üre nefes testi değerlendirmesi sonucunda *H.pylori* enfeksiyonu olgularımızın %57,7'sinde (n=30) pozitif, %42,3'ünde (n=22) negatif saptanmıştır. *H.pylori* enfeksiyonu belirlenen 15 (%50) olguda hastalık semptomatik seyretmiştir. Kronik sürekli ürtiker grubunda hastaların %52,6'sında (n=10), FÜ grubunda ise %62,5'inde (n=10) pozitiflik tespit edilmiştir. Ürtiker alt grupları arasında *H.pylori* enfeksiyonu görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,544).

Hastalarımızın %75'i (n=39) üzüntü, sıkıntı, öfke gibi emosyonel uyarıların atakların başlamasına ve mevcut atağın şiddetlenmesine neden olduğunu belirtmiş ve psikiyatri bölümüne konsülte edilmiştir. Bir hasta psikiyatrik değerlendirmeyi kabul etmemiştir. Psikiyatrik değerlendirme sonucu hastaların %84,2'sinde (n=32) çeşitli psikiyatrik bozukluklar tanımlanmıştır. Ürtiker alt grupları arasında tanımlanmış psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Tanı gruplarına göre hastaların tanımlanmış psikiyatrik bozuklukları

Tanı	KSÜ (n=19) n (%*)	FÜ (n=16) n (%*)	ÜV (n=10) n (%*)	Anjioödem (n=3) n (%*)	p
Depresyon	5 (%26,3)	4 (%25)	4 (%40)	-	0,657
Yaygın anksiyete bozukluğu	1 (%5,2)	-	-	-	-
Obsesif kompulsif kişilik özelliği	2 (%10,5)	3 (%18,7)	-	-	0,570
Algılanan stres	3 (%15,8)	4 (%25)	2 (%20)	3 (%100)	0,330
Alkol bağımlılığı	-	-	1 (%10)	-	-
Patoloji saptanmayan	4 (%21,0)	1 (%6,2)	1 (%10)	-	-

*her bir durum için kolon yüzdesi

Olgularımızın %9,6'sı (n=5) ise anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte incelendiğinde idiyopatik olarak değerlendirilmiştir.

4.4. Dermatoskopik ve Histopatolojik Değerlendirme

Toplam 30 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Yirmi dört saatten uzun süreli inatçı ürtikeryal lezyonlar, bu lezyonlara eşlik eden lokalize ağrı ve hassasiyet ve purpura veya hiperpigmentasyon ile iyileşme gibi ÜV klinik özellikleri gösteren 13 hastanın %76,9'u (n=10) histopatolojik inceleme ile ÜV tanısı almıştır. Dermatoskopik inceleme ile hastaların %46,7'sinde (n=14) kırmızı çizgilenmeler, %10'unda (n=3) ise lineer damarların çevrelediği yapısız avasküler alanlar görülmüştür. Kırmızı çizgilenmeler gözlenen 14 hastanın 11'i basit ürtiker tanısı alırken, üçü ÜV tanısı almıştır. Dermatoskopik purpurik patern hastaların %13,3'ünde (n=4) küçük purpurik noktalar şeklinde görülürken hastaların hiçbirinde purpurik globül görülmemiştir. Dermatoskopik purpurik patern gözlenen hastaların %50'si (n=2) basit ürtiker, %50'si (n=2) ÜV tanısı almıştır. Kırmızı globüller biri basit ürtikerli diğeri ÜV'li olmak üzere iki hastada görülmüştür. Hastaların hiçbirinde oblik kırmızı çizgilenmeler, glomerül benzeri vasküler yapılar, homojen ve subkorneal purpura gözlenmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Ürtikeryal vaskülit ve basit ürtikerli hastaların dermatoskopik özelliklerinin karşılaştırılması

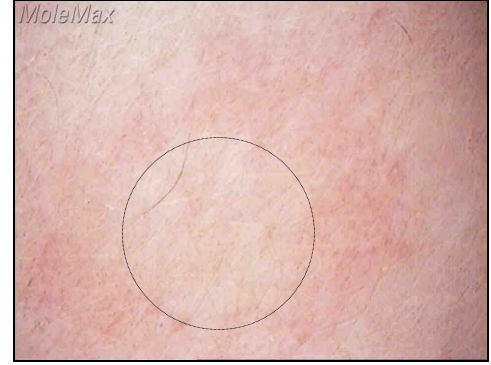
Dermatoskopik bulgular*	Ürtikeryal vaskülit (n=10) n (%**)	Basit ürtiker (KSÜ ve KEÜ) (n=20) n (%**)
Vasküler yapılar		
Kırmızı noktalar	-	-
Kırmızı globüller	1 (%10)	1 (%5)
Kırmızı çizgilenmeler	3 (%30)	11 (%55)
Oblik kırmızı çizgilenmeler	-	-
Glomerül benzeri yapılar	-	-
Avasküler alanlar	1 (%10)	2 (%10)
Purpurik yapılar		
Homojen purpura	-	-
Küçük purpurik nokta/globüller	2 (%20)	2 (%10)
Subkorneal purpura	-	-

*p=1,000, **her bir durum için kolon yüzdesi

Basit ürtiker ve ÜV’li olgularda dermatoskopik özelliklerinin dağılımı bakımından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=1,000). Histopatolojik olarak basit ürtiker ve ÜV tanısı almış olgularda dermatoskopik kırmızı çizgilenmeler varlığının basit ürtikeri ön görmede duyarlılığı %55,0, özgüllüğü %70,0; dermatoskopik küçük purpurik nokta ve globüllerin ÜV’yi ön görmede duyarlılığı %20,0, özgüllüğü %90,0 olarak hesaplanmıştır.



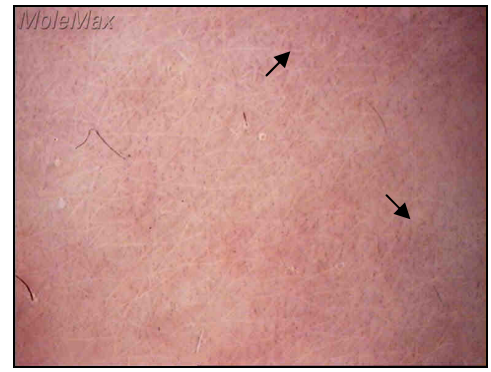
Şekil 1. Kırmızı çizgilenmeler



Şekil 2. Yapısız avasküler alanlar



Şekil 3. Purpurik noktalar



Şekil 4. Purpurik noktalar

4.5. Deri Prick Testi

Deri prick testi uygulanabilen 18 hastanın %27,8'inde (n=5) en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptanmıştır. Bu beş hastanın ikisinde aeroallerjenler ile birinde gıda alerjenleri ile, diğer ikisinde ise hem aeroallerjen hem de gıda alerjenleri ile pozitif reaksiyon elde edilmiştir. Deri prick testinde gerek gıda, gerekse aeroallerjenler ile pozitif reaksiyon saptanan hastaların hiçbirinde deri testi pozitifliği ürtiker kliniği ile ilişkilendirilmemiştir.

4.6. Otolog Serum Deri Testi ve Otolog Plazma Deri Testi

Çalışmamıza katılan tüm olgulara OSDT ve OPDT yapılmış, yaş ve cinsiyet özellikleri bakımından KSÜ'lü gruptan farklı olmayan ($p=0,874$), 11'i erkek, 17'si kadın toplam 28 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak alınmıştır. Kronik sürekli ürtikerli bir erkek hasta OSDT ve OPDT uygulamasını kabul etmemiştir.

Çalışmamızda KSÜ'lü 18 hastanın %55,5'inde ($n=10$) OSDT pozitif, %44,5'inde ($n=8$) negatif; OPDT ise %16,7'sinde ($n=3$) pozitif, %83,3'ünde ($n=15$) negatif tespit edilmiştir. Fiziksel ürtikerli hastaların %31,2'sinde ($n=5$) OSDT pozitifliği tespit edilmiştir. Bir erkek hastada aynı zamanda OPDT de pozitif saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda altısı kadın, ikisi erkek olmak üzere hastaların %28,5'inde ($n=8$) OSDT pozitifliği tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubundaki hiçbir hastada OPDT pozitifliği görülmemiştir.

Çalışmamızda KSÜ'lü grupta OSDT pozitifliği oranı sağlıklı kontrol grubundan yüksek, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,037$). Bununla birlikte KSÜ'lü grup ile FÜ'lü grup arasında OSDT pozitiflik oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,193$)(Tablo 8).

Tablo 8. Kronik sürekli ürtiker grubu ile kontrol grupları arasında OSDT ve OPDT sonuçlarının karşılaştırılması

	Kronik sürekli ürtiker ($n=18$)	Fiziksel ürtiker ($n=16$)	p	Sağlıklı kontrol grubu ($n=28$)	p
OSDT					
Negatif	8 (%44,5)	11 (%68,8)	0,193	20 (%71,4)	0,037
Pozitif	10 (%55,5)	5 (%31,2)		8 (%28,6)	
OPDT					
Negatif	15 (%83,3)	15 (%93,8)	0,401	28 (%100)	0,176
Pozitif	3 (%16,7)	1 (%6,2)		-	

Kronik sürekli ürtikerli grupta OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırası ile $p=0,179$ ve $p=0,278$).

Kronik sürekli ürtikerli grupta OSDT pozitif olgularda ortalama hastalık süresi ($22,00\pm37,202;5-120$ ay), OSDT negatif olguların s resinden ($68,13\pm113.07,390;4-262$ ay) daha kısa olmasına karşın aradaki fark istatistiksel analize yansımamıştır ($p=0,807$).

Kronik sürekli ürtikerli grupta OSDT pozitif hastaların %90'ında ($n=9$), OSDT negatif hastaların %50'sinde ($n=4$) anjioödem görülmüştür. Otolog serum deri testi pozitif grupta anjioödem daha yüksek oranda görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,156$).

Kronik sürekli ürtiker grubunda medyan ESR ve CRP düzeyleri OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır (sırası ile $p=0,150$ ve $p=0,347$).

Kronik sürekli ürtikerli grupta TFT anormalliği sıklığı OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmazken ($p=1,000$), OSDT pozitif olan hastalarda negatif olanlara oranla tiroid otoantikorları pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur ($p=0,031$).

Kronik sürekli ürtiker grubundaki hastaların %15,8'inde ($n=3$) ANA pozitifliği görülmüştür. Bir hastada OSDT negatif iken ikisinde pozitif olarak değerlendirilmiştir. Anti-nükleer antikor pozitiflik oranı açısından OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında fark tespit edilmemiştir ($p=1,000$).

Kronik sürekli ürtiker grubunda *H.pylori* pozitif olan 10 hastanın %60'ında (n=6) OSDT pozitif, %40'ında (n=4) negatif bulunmuştur. KSÜ grubunda *H.pylori* enfeksiyonu görülen olgular içerisinde OSDT pozitif ve negatif olguların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=1,000).

Kronik sürekli ürtikerli hastalarda serum total IgE medyan düzeyleri OSDT pozitif (125 IU/ml;31,9-258 IU/ml) ve OSDT negatif olgularda (59,6 IU/ml;12-7860 IU/ml) istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır (p=0,890).

Kronik sürekli ürtiker grubunda OSDT sonuçlarına göre olguların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Kronik sürekli ürtiker grubunda OSDT sonuçlarına göre olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	OSDT (-) (n=8)	OSDT (+) (n=10)	p
Yaş (yıl)*	36,5±11,7	33,2±13,4	0,179
Cinsiyet **			
Kadın	4 (%50)	7 (%70)	0,278
Erkek	4 (%50)	3 (%30)	
Hastalık süresi (ay)*	68,13±113.07;390;4-262	22,00±37,202;5-120	0,807
Anjioödem sıklığı**	4 (%57,1)	9 (%90,0)	0,156
ESR (mm/h)***	31 (5-65)	11 (6-31)	0,150
CRP (mg/L)***	9,6 (4,2-51,9)	9,3 (1,9-14,7)	0,347
TFT anormallliği**	2 (%28,6)	2 (%20,0)	1,000
Tiroid otoantikörleri**	-	5 (%50,0)	0,031
ANA pozitifliği**	1 (%14,3)	2 (%20,0)	1,000
H.pylori pozitifliği**	5 (%62,5)	6 (%60,0)	1,000
Serum IgE düzeyi (IU/ml)***	59,6 (12-7860)	125 (31,9-258)	0,890

* ortalama±ss, ** n (%), *** medyan (min-max)

Çalışmamızda KSÜ, FÜ ve sağlıklı kontroller arasında OPDT pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırası ile $p=0,401$ ve $p=0,176$). Ancak, KSÜ'lü hasta grubunda OPDT'ye göre OSDT'nin pozitif olma oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir ($p=0,021$).

Çalışmamızda OPDT'nin pozitiflik oranı düşük olduğu için yaş, cinsiyet, hastalık süresi, anjioödem sıklığı, ESR, CRP düzeyi, TFT anormalliği, tiroid otoantikör ve ANA pozitifliği, *H.pylori* sıklığı ve serum IgE düzeyi bakımından OPDT pozitif ve negatif olgular arasında istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

4.7. Tedavi

Çalışmaya katılan tüm hastalar daha önceden uygulanan tedaviler ve bu tedavilerden ne oranda fayda gördüklerine ilişkin sorgulanmıştır. Bu şekilde elde edilen verilere göre hastalarımızın %69,2'sinde ($n=36$) antihistaminik, %17,3'ünde ($n=9$) sistemik kortikosteroid, %1,9'unda ($n=1$) darbant UVB, %1,9'unda ($n=1$) danazol ve %1,9'unda ($n=1$) siklosporin-A tedavisiyle hastalık kontrol altına alınabilmektedir. Kronik sürekli ürtikeri olan hastalarda OSDT pozitif ve OSDT negatif gruplar arasında 1. basamak tedavisine yanıt verme yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=1,000$).

5. TARTIŞMA

Kronik ürtiker, genel popülasyonda %0,05-3 sıklığında görülen altı haftadan uzun süren ürtiker ve/veya anjioödem atakları ile seyreden bir hastalıktır.² Çalışmamızda olduğu gibi genel olarak kadınlarda ve 30-40 yaş grubunda daha sık görülmektedir.^{19,152,180,181,182}

Çalışmamızda olgularımızın 1/3'ünün (%32,7) çeşitli meslek gruplarında çalışmakta olduğu belirlenmiştir. Literatürde sadece bir çalışmada KÜ'lü hastaların mesleki durumlarına ilişkin veri sunulmuş olup, bu çalışmada, çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde aktif çalışma hayatına sahip hastaların oranı (%47,25) daha düşük bulunmuştur.¹⁸⁰

Çalışmamızda 52 hasta, sıklık sırasına göre KSÜ (%36,5), FÜ (%30,8), ÜV (%19,2), KEÜ (%5,8), ÜEA (%5,8) ve kolinerjik ürtiker (%1,9) şeklinde ürtiker alt gruplarına göre tanı almıştır. Çalışmamızdakine benzer şekilde literatürde KEÜ'lü olguların KSÜ'lü olgulara oranı 1/6 olarak belirtilmektedir.¹⁸¹ Çalışmamızda KÜ'lü hastalar arasında primer FÜ sıklığı (%30,8) literatür verileri (%13,2-33,2) ile benzer düzeyde tespit edilmiştir.^{152,181,182,183,184,185} Semptomatik dermografizm sıklığının ırksal faktörlerin yanı sıra test için kullanılan alet, uygulanan basınç ve hız, reaksiyonu gözlemleme zamanı ve reaksiyonun pozitif olarak kabul edilme kriterleri gibi parametrelerden etkilenebileceği bilinmekle birlikte,^{82,186} KÜ'lü hastalarda %44,2 oranında saptadığımız SD sıklığı, diğer KÜ serileriyle (%21,2-52,8) uyumlu bulunmuştur.^{82,181,184} Sibbald ve ark. çalışmalarında KIÜ tanılı 175 hastanın %50'sinde sekonder FÜ

belirlemişlerdir.¹⁸⁴ Çalışmamızda ise KSÜ'lü hastaların %33,3'ü sekonder FÜ tanısı almıştır.

Çalışmamızda olgularımızın %19,2'sinde histopatolojik olarak ÜV belirlenmiştir. Literatürde KÜ'lü hastalarda ÜV sıklığı %2-20 arasında değişen oranlarda bildirilmekte olup oranlar arasındaki büyük fark vaskülit tanısında kullanılan histopatolojik kriterlerin uniform olmayışına bağlanmaktadır.^{1,16,123,124}

Çalışmamızda ÜA'lı (KSÜ ve ÜEA) olgularımızın %71,4'ünde hastalığın bir yıl ve daha kısa, %14,2'sinde üç yıl ve daha kısa süredir görüldüğü, %4,7'sinde beş yılı ve %9,5'inde 10 yılı aşkın süredir devam ettiği tespit edilmiştir. Humpreys ve ark. genel dermatoloji kliniklerine başvuran KÜ'lü hastaların %5'inde, takip kliniklerine başvuran hastaların ise %13'ünde ilk başvuru esnasında, hastalığın beş yılı aşkın süredir devam ettiğini bildirmişlerdir.¹⁸² Quaranta ve ark. 86 KIÜ hastasını üç yılı aşkın süre izlemiş, %56'sında şikayetlerin devam ettiğini ve hastaların tek başına ürtiker, tek başına anjioödem ya da ÜA kliniğine sahip oluşunun bu süreyi etkilemediğini bildirmişlerdir.¹⁸⁷ Kozel ve ark. 220 kronik ürtiker/anjioödemli hastayla yaptıkları çalışmalarında, hastalarının %47,4'ünde bir yıldan sonra şikayetlerin gerilediğini bildirmişlerdir. Fiziksel ürtikerli hastalarda prognozun daha kötü olduğunu, hastaların sadece %16,4'ünde izleyen bir yıl içinde düzelme görüldüğünü belirlemişlerdir.¹⁸⁵ Bizim çalışmamızda da 16 FÜ'lü hastamızın sadece %12,5'i hastalıklarının başlangıç süresini bir yıldan kısa olarak belirtmiştir.

Çalışmamızda ürtikere eşlik eden anjioödem sıklığı (%48,6), farklı çalışmalarda bildirilen değerlerle (%28,9-50,4) uyumlu bulunmuştur.^{180,181,188}

Ürtikerin eşlik etmediği anjioödem sıklığı (%5,8) ise Silvaes ve ark.'nın bildirdiğinden yüksek (%0,8), Buss ve ark.'nın bildirdiğinden düşük (%7,0) bulunmuştur.^{180,181}

Hastalarımızın tamamı (%100) kaşıntı, %73,1'i yanma, %21,1'i gerilme, %13,4'ü ağrı ve %1,9'u uyuşma hissinin lezyonlara eşlik ettiğini ifade etmiştir. Sibbald ve ark. hastalarının tümünde kaşıntı, %36'sında yanma ve % 18'inde ağrı tespit ettiklerini bildirmişlerdir.¹⁸⁴ Göksüğü N. ise sadece KİÜ hastalarını dahil ettiği çalışmasında hastalarının %91,1'inde kaşıntı, %43,7'sinde yanma, %11,6'sında ağrı görüldüğünü belirlemiştir.¹⁸⁸

Ürtikere eşlik eden halsizlik, baş ağrısı, ateş basması, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, artralji gibi sistemik semptomların sıklığı farklı çalışmalarda %9,6-45 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.^{180,184,188} Çalışmamızda hastalarımızın %59,6'sı sistemik semptom tariflemiştir. Ürtikeryal vaskülitli hastaların %20'sinde görülen bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal gibi GİS semptom ve bulgularının anjioödemlilerde barsak duvarı tutulumu nedeniyle bulunabileceği bilinmektedir.^{1,5,42} Hastalarımızın %15,4'ü GİS semptomu tariflemiş olup, bu hastalardan üçü ÜV, üçü anjioödem, biri KSÜ ve biri KEÜ tanısı almıştır. Ürtikeryal vaskülit seyrinde en sık gözlenen ekstrakutanöz bulgu artralji olmasına rağmen çalışmamızda ÜV'li hastaların sadece %10'unun artralji tariflemesi, artralji tanımı ile ilgili bir standardizasyonun olmayışı ve aşık artrit bulguları gözlenmediği durumlarda hastaların artraljiyi halsizlik, yorgunluk gibi semptomlarla ifade etmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda hastalarımızın semptomlarının diürinal varyasyon gösterip göstermediği sorgulandığında hastaların %30,8'i akşam ve gece lehine diürinal varyasyon tariflemiştir. Kaşıntının eşlik ettiği çoğu hastalıkta olduğu gibi parasempatik sinir sisteminin etkisi ile kaşıntı şiddetinin gece arttığı bilinmektedir.⁵ Bununla birlikte literatürde hem çalışmamızda olduğu gibi ÜA belirti ve bulgularının akşam/gece arttığını gösteren hem de diürinal ritmin olmadığını belirten yayınlar vardır.^{180,184,188,189,190} Ataklarının mevsimsel seyir gösterdiğini ifade eden hastalarımızda (%7,7) ise ilişkili FÜ alt tipleri belirlenmiştir.

Hastalarımızın 1. derece yakınlarında herhangi bir ürtiker formunun görülme sıklığı %19,2 tespit edilmiş olup, bu bulgumuz farklı çalışmalarda bildirilen oranlarla (%10-23) uyumlu bulunmuştur.^{181,185,191}

Kronik ürtiker heterojen bir hastalıktır. Birden fazla patogenetik faktörün etkileşimi ile hastalık provoke olmaktadır. Alerji ve hiperreaktivite varlığı, eşlik eden enfeksiyöz hastalıklar, olası sistemik özellikle otoimmün hastalıklar ile ilişki yönünden detaylı araştırmamızın sonuçları, hastalığın multipl etyolojiye sahip olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Kronik ürtikerde ilaç reaksiyonları IgE aracılı ya da daha sıklıkla psödo-alerjik reaksiyonlarla gelişir. Psödo-alerjik ilaç reaksiyonlarının gerçek alerjik reaksiyonlardan klinik olarak ayırt edilmesi zordur. Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar, kodein, morfin ve miyorelaksanların psödo-alerjik mekanizma ile ürtikeri tetikleyebildiği ya da şiddetlendirebildiği iyi bilinmektedir.^{38,39} Çalışmamızda hastalarımızın %9,6'sı ilaçları tetikleyici faktör olarak tanımlanmıştır. İlaç

kullanımı ile aktivasyon en sık aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar ile bildirilmiştir. Özellikle anjioödeme sebep olabilen ACE inhibitör ajan kullanımı hastalarımızın hiçbirinde saptanmamıştır. Literatürde KÜ etyolojisinde ilaçların %1,2-9,1 arasında değişen sıklıklarda belirlendiği bildirilmektedir.^{152,180,184}

Çalışmamızda KSÜ'lü hastalarda kişisel atopi öyküsü (%5,6) literatürde bildirilen oranlardan (%20-43,2) düşük; ailesel atopi öyküsü ise (%33,3) literatürde bildirilen oranlara (%33-45) benzer düzeyde bulunmuştur.^{152,180,181,184,185,188,192} Allerjik hastalıkların toplumun yaklaşık %10-30'unu etkilediği, KÜ'lü hastalarda ise genel popülasyona göre atopi insidansında artış görülmediği bilinmekte^{3,193} ve çalışmamızdaki bulgular bu görüşü desteklemektedir.

Besin alerjisi KÜ'nün nadir sebeplerinden biridir. Respiratuvar alerjenlerin klinik önemi ise tam olarak bilinmemektedir.^{3,55} Besin ve diğer alerjenlerin tespiti için en sık kullanılan yöntem deri prick testidir. Çalışmamızda deri prick testi uygulanabilen 18 hastanın beşinde (%27,8) en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptanmıştır. Bu beş hastanın ikisinde aeroallerjenler ile birinde gıda alerjenleri ile, diğer ikisinde ise hem aeroallerjen hem de gıda alerjenleri ile pozitif reaksiyon elde edilmiştir. Deri prick testinde gerek gıda, gerekse aeroallerjenler ile pozitif reaksiyon saptanan hastaların hiçbirinde deri testi pozitifliği ürtiker kliniği ile ilişkilendirilmemiştir. Çalışkaner ve ark. 259 KÜ'lü hastanın 1/3'ünde deri prick testinde aeroallerjenlere pozitif reaksiyon saptamışlardır.⁵⁵ Liutu ve ark. çalışmalarında olguların yarısında besin ve aeroallerjenlere reaksiyon tespit etmişlerdir.¹⁹⁴ Kulthanan ve ark. 88 hastadan

oluşan serilerinde, olguların %30'unda besin alerjenleri ile, %41'inde aeroallerjenler ile, %22,7'sinde ise hem besin hem de aeroallerjenler ile reaksiyon saptamışlardır. Bununla birlikte hastalarının sadece birinde ürtiker ve saptadıkları besin alerjeni arasında ilişki kurabilmişlerdir.¹⁹² Verilerimiz, olgu sayımızın düşük olması nedeni ile genelleme yapmamıza olanak vermemekle birlikte literatür bilgileri ile birlikte değerlendirildiğinde, besin ve aeroallerjenler ile deri prick testi pozitifliği oranının yüksek olmadığı ve pozitiflik saptanan her hastada klinik anlam taşımadığı yönünde yorumlanabilir. Besinlere bağlı gerçek alerjik reaksiyonların yanı sıra, besin katkı ve koruyucu katkı maddeleri ve günlük hayatta sık tükettiğimiz domates, patates, çilek, balık gibi bazı doğal besinlerde bulunabilen endojen farmakolojik ajanlar da KÜ etyolojisinde rol oynayabilmektedir. Besin katkı ve koruyucu katkı maddelerine duyarlılığı saptayacak güvenilir bir deri testi ya da in vitro test yoktur. Bu nedenle de katkı ve koruyucu katkı maddelerinin tetikleyici olduğu yönünde kuvvetli klinik bulgular varlığında üç haftalık psödo-alerjenden fakir diyet önerilmekte, klinik iyileşme saptanması durumunda ise tanının oral provokasyon testi ile doğrulanması gerekmektedir.⁵ Çalışmamızda KÜ etyolojisinde besinlerin rolü sadece deri prick testi ile değerlendirilmiş olup, bu test, katkı ve koruyucu katkı maddelerinin rolünü değerlendirilmeye olanak tanımamaktadır.

Kronik ürtiker etyolojisinde enfeksiyonların rolü %0-31 arasında değişmektedir.¹⁹⁵ Genel popülasyonla kıyaslandığında KÜ'lü hastalarda bakteriyel, viral, parazitik ve fungal enfeksiyon prevalansının daha yüksek

olmadığı bilinmektedir.³⁷ Bununla birlikte enfeksiyöz durumların eradikasyonun faydasını bildiren çok sayıda çalışma vardır.^{152,194,196,197}

Çalışmamızda HBsAg pozitifliği biri SD, diğeri HA tanılı olmak üzere sadece iki (%3,8) hastada belirlenirken, anti-HCV antikoru hastalarımızın hiçbirinde saptanmamıştır. Hepatit A, B ve C enfeksiyonlarının özellikle prodromal dönemlerinde AÜ görülebilir. Bu nedenle ürtiker, viral hepatitlerin pre-ikterik semptomlarından biri kabul edilmektedir.^{181,198} Bununla birlikte viral hepatit enfeksiyonlarının özellikle de hepatit B virüsünün KÜ'ye neden olduğuna dair yeterli kanıt yoktur.^{37,197} Hepatit C enfeksiyonu ve KÜ arasında ilişki olmadığı yönünde çok sayıda çalışma vardır.^{49,50,199,200} Dünyada hızla yaygınlaşmasına rağmen ülkemizde HIV taşıyıcılığının sayısı henüz binlerle ifade edilmektedir.²⁰¹ HIV pozitif hastalar arasında KÜ sıklığı ise %3,1 olarak bildirilmektedir.²⁰² Çalışmamızda anti-HIV pozitifliği hastalarımızın hiçbirinde tespit edilmemiştir. Bu veriler KÜ etyolojisi araştırılırken anamnez veya klinik bulgular spesifik olarak bir riske işaret etmiyorsa hepatit virüs enfeksiyonları ve HIV taramasının rutin olarak yapılmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Kronik ürtikerli hastalarda anti-streptokokal antikorların %9-42 sıklığında tespit edildiği bildirilmektedir.²⁰³ Çalışmamızda geçirilmiş A grubu beta-hemolitik streptokokal ÜSYE'yi (tonsillofarenjit) destekleyen ASO yüksekliği tespit edilmemiş, olası asemptomatik taşıyıcılık ise boğaz kültürü örneklerinde üreme gözlenmemesiyle dışlanmıştır. Buss ve ark. 300 hastadan oluşan çalışmalarında olguların %9'unda ASO yüksekliği tespit etmelerine rağmen bu hastalardan sadece dördünde ilişkili enfeksiyon odağı (tonsillit/sinüzit)

belirlediklerini, enfeksiyon odağı şüphesi olan hastalarının ise az bir kısmında ASO yüksekliği tespit ettiklerini bildirmiştir.¹⁸¹ Bu bulgular, KÜ'lü hastalarda ASO ve boğaz kültürü testlerinin rutin kullanımının gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastalarımızın direk grafi ile değerlendirmesinde %55'inde patolojik bulgu saptanmasına rağmen sadece %19,2'si kronik sinüzit tanısı almıştır. Konvansiyonel radyolojik grafiyle tanı almış kronik sinüs enfeksiyonları KÜ'lü hastalarda %2-9 oranında tespit edilmektedir. Bununla birlikte bu enfeksiyonların tedavisinin KÜ seyrine etkisi tartışmalıdır.³⁷ Öte yandan Watson ve ark. 9 akkiz anjioödemli hastada kronik sinüzite yönelik medikal tedavi ile tam düzelme sağlandığını, ilginç olarak sadece üç hastanın sinonazal semptomlar tariflediğini ve altı hastanın tanısının bilgisayarlı tomografi ile konulduğunu bildirmiştir.¹⁹⁶ Genel olarak kronik sinüzit tanısında konvansiyonel grafilerin sınırlı yararı olduğu kabul edilmekte, bulguların anamnez ve fizik muayene bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.²⁰⁴

Çalışmamızda dental enfeksiyonlar %21,1 oranında tespit edilmiştir. Kronik ürtikerin dental enfeksiyonlarla ilişkisi sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Kronik ürtikerli hastalarda dental radyografik patolojik bulgular olguların 1/5'inde saptanmaktadır.³⁷ Dental fokal enfeksiyonların eliminasyonu ile iyileşen KÜ'lü olgular bildirilmekle birlikte^{190,194} geniş serilerde yapılan çalışmalarda KÜ ile kronik dental enfeksiyonların ilişkisi desteklenmemiştir.²⁰⁵

Çalışmamızda biri tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, dokuzu enfeksiyöz vajinit olmak üzere toplam 10 (%29,4) kadın hastada ürogenital sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir. Kozel ve ark. 132'si kadın 220 hastadan oluşan çalışmalarında %19,6 hastada vajinit, %13,6 hastada sistit saptadıklarını, uygun tedavi sonrası hastaların hiçbirinde KÜ seyrinde değişiklik izlemediklerini bildirmiştir.¹⁵²

Son yıllarda KÜ ile ilişkili enfeksiyonlar arasında *H.pylori*'nin ön plana çıktığı görülmektedir. *H.pylori* enfeksiyonu dünyada oldukça sık görülür. Prevalansı coğrafi dağılım göstermekte olup, gelişmiş ülkelerde yaklaşık %40-50, gelişmekte olan ülkelerde ise %70-90 civarındadır. Türkiye'de bu oran 2000 yılında yapılmış bir çalışmada %66,3 olarak bildirilmiştir.²⁰⁶ Çalışmamızda KÜ'lü hastalarda *H.pylori* enfeksiyonu prevalansı %57,7 olarak saptanmıştır. Kronik ürtikerli hastalarda *H.pylori* prevalansını değerlendiren birçok çalışma mevcut olup, bu çalışmaların bir kısmında prevalans genel popülasyondan yüksek^{207,208} bir kısmında ise genel popülasyondan farksız bulunmuştur.^{209,210,211} Kronik ürtiker ve *H.pylori* enfeksiyonu ilişkisinin değerlendirildiği 22 çalışmanın meta-analizinde *H.pylori* eradikasyon tedavisinin olguların %61,5'inde remisyona sağladığı, eradikasyon tedavisi uygulanmayan hastalarda bu oranın %33,6 olduğu belirlenmiştir. Bu bulgularla KÜ ve *H.pylori* enfeksiyonu arasında nedensellik ilişkisi olduğu, KÜ'lü hastalarda konağın *H.pylori* enfeksiyonuna karşı geliştirdiği immün yanıtta farklılıklar olduğu öne sürülmüştür.²⁰³ Çalışmamızda *H.pylori* saptanan hastalarımızın sadece % 50'sinde enfeksiyonun semptomatik seyretmesi prevalansı yüksek olan *H.pylori* enfeksiyonunun asemptomatik olarak da

seyredebileceğini ve KÜ'lü hastalarda gastrik yakınmalar olmasa da araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda KSÜ ve FÜ'lü hastalarda *H.pylori* enfeksiyonu görülme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. *H.pylori* eradikasyon tedavisi sonrası atak sayısında azalma gözlenen hereditör anjioödem ve remisyon sağlanan akkiz anjioödem vakaları mevcuttur.^{212,213} Bu bulgular tüm KÜ formlarında *H.pylori* enfeksiyonunun araştırılmasının gerekliliğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda KSÜ'lü hastalarımızda C14-üre nefes testiyle *H.pylori* enfeksiyonu belirlenen olgular arasında OSDT pozitif ve negatif olguların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Benzer şekilde Başkan ve ark.'nın çalışmasında da KÜ'de OSDT pozitifliği ile serolojik ve histopatolojik olarak saptanan *H.pylori* enfeksiyonu arasında ilişki saptanmamış, bu sonuçlar *H.pylori*'nin KÜ'de otoantikör yapımını tetiklemediği şeklinde yorumlanmıştır.²¹⁴ Öte yandan Hızal ve ark. çalışmalarında serolojik olarak *H.pylori* IgG saptanan KÜ'lü hastalarda OSDT pozitifliğini yüksek oranda bulmuşlardır.²¹⁵ Bazı KÜ hastalarında ise *H.pylori* enfeksiyonu eradikasyonu sonrası OSDT'de negatifleşme gözlenmiştir.²⁰³ *H.pylori*, yapısındaki birtakım kimyasal yapılar moleküler benzerlik nedeni ile çapraz reaksiyona yol açarak ya da enfeksiyon ilişkili inflamasyon yoluyla otoimmüniteyi tetikleyebilir. Bununla birlikte Magen ve ark.'nın çalışmasında *H.pylori* eradikasyonu ile sağlanan iyileşme, OSDT pozitif ve negatif olan KÜ'lü hastalarda benzer oranlarda saptanmıştır.²¹⁶ Bu bulgular, *H.pylori* enfeksiyonunun KÜ etyolojisinde otoimmün mekanizmalardan farklı mekanizmalar üzerinden etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Parazitozlar ve KÜ ilişkisi, çoğu olgu sunumlarından oluşan sınırlı sayıda çalışmada irdelenmiş ve bazılarında etkene yönelik tedaviyle ürtikeryal semptomların gerilediği bildirilirken bazılarında fayda görülmediği belirtilmiştir.^{54,152,217,218} Çalışmamızda sadece bir hastanın dışkı incelemesinde parazit saptanmış olması hastalarımızın 1/3'ünden azının testi önerildiği şekilde tamamlayabilmesiyle ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastalarımız tetikleyici faktör olarak en sık (%75) emosyonel stresi tariflemiş, psikiyatrik muayene sonucu hastalarımızın %38'4'ünde çeşitli psikiyatrik bozukluklar belirlenmiştir. Ayrıca hastalarımızın 1/4'üne yakın bir oranında herhangi bir psikiyatrik hastalık tanımlanmamasına rağmen bu hastaların stres düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu konudaki çalışmalarda KÜ'nün özellikle idiyopatik formlarında emosyonel stres %80'lere varan yüksek oranlarda bildirilmekte,^{180,182,184,219} psikiyatrik komorbiditeler ise %60 oranında belirlenmektedir.²¹⁹ Bu oranlar genel popülasyondan ve atopik dermatit, psoriasis gibi dermatolojik hastalıklardan daha yüksektir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilenmektedir.^{220,221} Çalışmamızda ürtikere eşlik eden en sık psikiyatrik hastalık depresyon iken, farklı yayınlarda depresyon dışında öne çıkan diğer bir psişik bozukluk anksiyetedir.²¹⁹ Hastaların %51'inde ürtikerin başlangıcının stres yaratan yaşam olayları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.²²⁰ Stres, nörofizyolojik mekanizmalar üzerinden ürtikere neden olur. Singh ve ark. sıçan derisinde stresin kortikotropin salgılayan hormon, nörotensin ve substans P aracılığıyla mast hücre degranülasyonunu tetikleyebildiğini göstermiştir.²²² Arck ve ark. ise psikososyal stresin nöroendokrin

hormonların düzeyini arttırarak immün sistemi etkilediğini ve beyin özgün bölgelerinde nöropeptid düzeylerini değiştirdiğini göstermiş, inen otonomik sinirler vasıtası ile derideki nöropeptid salınımının da etkilenebileceğini öne sürmüştür.²²³

Olgularımızda psikiyatrik komorbiditenin yüksek olmasının ortalama hastalık süresinin $59,1 \pm 98,7$ ay olması ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu veriler, hastaların tedavisi planlanırken hastalığın psikolojik yönünün akılda tutulması ve psikososyal desteğin sağlanması gerekliliğine işaret etmektedir.

Son yıllarda KÜ'nün patogenezi konusundaki bilgiler arttıkça hastalığın alt tipleri önem kazanmaya başlamış ve otoimmün ürtiker üzerinde en çok çalışılan ürtiker alt tipi olmuştur. Kronik ürtikerli hastaların serumlarında otoimmün hastalık göstergesi olan fonksiyonel otoantikorları tespit etmek için kültüre bazofillerden in vitro histamin salınım yöntemi altın standarttır. Son zamanlarda otoantikorların tespiti için immünolojik yöntemler (Western blot ve ELISA) de geliştirilmiştir.^{74,75} Ne var ki tüm bu yöntemler, yalnızca birkaç özel laboratuarda yapılabilen, pahalı ve zaman alıcı testlerdir. Bu nedenle OSDT, KÜ hastalarında otoimmüniteyi önemli ölçüde ortaya koyabilen, fonksiyonel otoantikorların varlığını gösterebilen, kolay, ucuz, bir in vivo test olarak kabul edilmekte ve tarama testi olarak önerilmektedir.²²⁴ Çalışmalarda KÜ'lü hastalarda OSDT pozitifliği %4,1-76,5 arasında bildirilmektedir.⁷³ Ülkemizde yapılmış çalışmalarda Harmanyeri ve ark.²²⁵ 73 KIÜ'lü hastanın 13'ünde (%17,8), Aytekin ve ark.²²⁶ 31 KÜ'lü hastanın altısında (%19,3), Göksüğü N.¹⁸⁸ 112 KIÜ'lü hastanın 46'sında (%41), Taşkapan ve ark.²²⁷ ise 80 KIÜ'lü hastanın 42'sinde (%52,5) OSDT'yi

pozitif saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda KSÜ'lü 18 hastanın 10'unda (%55,5) OSDT pozitif saptanmış olup, bu oran sağlıklı kontrollerden (%28,5) daha yüksektir. Otolog serum deri testi uygulanan sağlıklı kişilerde pozitiflik saptanması beklenen bir durum değildir. Bununla birlikte literatürde alerjik veya non-alerjik respiratuar semptomları olan erişkin hastalarda %30-50, tamamen sağlıklı kişilerde ise %40-55,5 oranında pozitiflik bildirilmektedir.^{73,227} Taşkapan ve ark. OSDT pozitifliğini sağlıklı kişilerde %55,5 olarak tespit ettikleri çalışmalarında, pozitiflik oranını kadınlarda daha yüksek bulmuşlar ve hastaların immün durumunun cinsiyet ile ilişkili hormonal faktörlerden etkilenebileceğini öne sürmüşlerdir.^{227,228} 2001 yılında Miescher ve ark. sağlıklı kişilerde ve KİÜ'lü hastalarda F_{ce}RI'nın α subunitine karşı gelişmiş IgM yapısında doğal antikorların varlığını göstermiş ve bu antikorların reseptörün doğal ligandı olan IgE'nin uzaklaştırılması sonrası patojenik özellik gösterebileceğini (koşullu otoimmünite) belirtmiştir.²²⁹ Eryılmaz ve ark. 20 KİÜ'lü hasta üzerinde yaptıkları çalışmada başvuru sırasında, iki ay ve altı ay sonra OSDT uygulamış ve testin kararlılık göstermediğini, ilk testi pozitif olan hastanın testinin takiplerde negatifleşebildiğini, tersine testin sonradan pozitifleşebildiğini gözlemlemiş ve ürtikerde otoimmünitenin başlangıçta varolabileceği gibi sonradan da ortaya çıkabileceğini yani ürtiker patogeneğinde otoimmünitenin sekonder bir fenomen olabileceğini öne sürmüştür.²³⁰ Sağlıklı kişilerde OSDT pozitifliğinin nedeni açıklık kazanmamıştır. Bu kişilerde ileride KÜ gelişmesi için risk faktörü olup olmadığı araştırma konusudur.

Dermografik ürtikerli hastalar klinik özellikleri itibari ile KÜ'nün özel bir alt grubunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda çoğunluğu dermografik ürtikerli hastalardan oluşan FÜ'lü olgularda OSDT pozitifliği oranı (%31,2) KSÜ'lü hastalardan istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Normal koşullarda bu hastalarda otoantikor saptanması beklenen bir durum değildir. Bununla birlikte bu hastalarda test sırasında uygulanan maddeden bağımsız olarak intradermal her girişim sonrası ürtikeryal papül gelişebilmesi yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle OSDT uygulanması planlanan KÜ'lü hastaların öncelikle eşlik eden dermografizm yönünden değerlendirilmesi uygun olacaktır. Çalışmamızda sadece bir hastamızda serum fizyolojik ile negatif kontrol alanında dermografik reaksiyon gözlenmiştir. Literatür bilgileri ışığında FÜ'de OSDT pozitifliği yüksekliğini açıklamak mümkün olmamakla birlikte, bu bulgumuzun anlamı OSDT'nin pozitifliğini etkileyen tüm parametreler açığa çıktıktan sonra netleşebilecektir.

Çalışmamızda KSÜ'lü grupta OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Literatürdeki çok sayıda çalışmada da OSDT pozitifliğinin yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı gibi özellikler ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir.^{231,232,233}

Çalışmamızda hastalık şiddetine ilişkin değerlendirdiğimiz hastalık süresi, anjioödem varlığı, ESR ve CRP düzeyleri ile 1. basamak tedavisine yanıt verme oranları OSDT pozitif hasta grubunda negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Otolog serum deri testi pozitifliği ve hastalık

şiddeti ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Caproni ve ark. OSDT pozitif hastaların negatif olanlara oranla lezyon sayısının ve atak sıklığının daha yoğun olduğunu bildirmiştir.²³³ Bununla birlikte Kulthanan ve ark.'nın çalışmasında hastalık şiddeti ve süresi OSDT pozitifliği ile korele bulunmamıştır.²³² Nettis ve ark. OSDT pozitif ve negatif hastaların klinik özellikleri arasındaki tek farkın anjioödem sıklığı olduğunu, ancak anjioödem tek başına hastalık şiddeti göstergesi olamayacağını bildirmiştir.²³¹ Staubach ve ark. ise lezyon sayı, büyüklük, yoğunluk ve süresinin OSDT pozitif ve negatif hastalarda farklı olmamasına karşın OSDT pozitif hastalarda daha yoğun antihistaminik tedavisine ihtiyaç duyduklarını belirtmiştir.¹⁷² Hasta sayımız genelleme yapmamıza olanak vermemekle birlikte bulgularımız OSDT pozitifliğinin hastalık şiddeti ile korelasyon göstermediğini düşündürmektedir.

Çalışmalarda OSDT pozitif KÜ'lü hastalarda, romatoid faktör, ANA, tiroid otoantikörleri gibi otoimmün belirteçlerin sıklıkla pozitif olduğu ve vitiligo, romatoid artrit, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı, Tip I DM, ülseratif kolit gibi otoimmün hastalıkların OSDT pozitifliği ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir.^{61,63,73} Hasta sayımızın az oluşu nedeniyle OSDT pozitifliğinin bu hastalıklarla ilişkisi değerlendirilememiştir.

Tiroid stimüle edici hormon reseptör antikörleri hariç, KÜ'lü hastalarda tiroid otoantikörleri pozitifliğinin normal popülasyona oranla daha yüksek ve bu hastaların sıklıkla klinik ve biyokimyasal açıdan ötiroid olduğu, hastaların sadece %5-10'unda aşikar tiroid hastalığı tespit edilebildiği belirtilmektedir.^{59,234} Çalışmamızda tiroid otoantikörleri pozitifliği OSDT pozitif hastalarda negatif

olanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla tespit edilmiştir. Bu konuyla ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.^{232,233,235,236} Tiroid otoimmünitesi ve KÜ birlikteliğinin sebebi kesin olarak bilinmemektedir. Herhangi bir tiroid otoantikorunun KÜ etyopatogenezinde rolü olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bu iki hastalığın sık birlikteliği, poliendokrin otoimmün sendromlar spektrumunda olduğu gibi herhangi bir otoimmün hastalığın başka bir tür otoimmün hastalığın gelişimi için artmış risk oluşturması ile açıklanmaktadır.⁵⁸ Bulgularımız literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, klinik olarak tiroid hastalığı bulunmayan olgularda OSDT pozitifliği saptanması durumunda, hastanın tiroid otoantikorları yönünden araştırılmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

Sonuç olarak OSDT ile ilgili 20 yılı aşkın süredir yapılan çalışmalar OSDT pozitifliğinin “otoimmün ürtiker” tanısı konulmasında tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Otolog serum deri testi ile gösterilen deri reaktivitesinin anti-F_{CC}RI α ve anti-IgE otoantikorlarının varlığı ile korele olmadığı, OSDT pozitifliğinin bazofil histamin salınımı için pozitif prediktif değerinin %13,8-85 arasında değişim gösterdiği tespit edilmiştir.^{73,76,77} Çalışmamızda da olduğu gibi sağlıklı kontrol gruplarında ve etyolojisi belli ürtiker hastalarında da pozitiflik tespit edilmiş olması KÜ hastalarında OSDT pozitifliğinin daha dikkatli yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte OSDT negatifliğinin bazofil histamin salınımı için negatif prediktif değeri yaklaşık %92,8’dir.⁷³ Yani negatif OSDT varlığında büyük oranda fonksiyonel otoantikorların yokluğundan bahsedilebilir. Bu nedenle OSDT’nin, otoimmünite

değilse bile otoreaktivitenin değerlendirilmesinde düşük maliyetli, kolay uygulanan bir tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir.

Asero ve ark. 2006 yılında, serumun hazırlanışı aşamasında pıhtılaşma esnasında bradikinin ve nötrofillerden salınan triptaz benzeri plazma proteazları aracılığı ile C5a oluşumunun OSDT yalancı pozitifliğine neden olabileceği görüşünden yola çıkarak, sodyum sitrat ile antikoagüle edilmiş OPDT ile daha spesifik yanıt elde edilebileceğini savunmuşlar ancak çalışmalarında OSDT ile %53 oranında, OPDT ile ise %86 oranında pozitiflik elde etmişlerdir. Aynı popülasyonda, trombin üretiminin in vivo güvenilir bir göstergesi olan plazma protrombin fragment F₁₊₂ seviyelerinin yüksek olduğu ve yüksekliğin ürtiker şiddeti ile korele olduğu gözlenmiştir.⁷⁸ Koagülasyon kaskadında fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlayan enzim olan trombinin vasküler permeabilityi arttırdığı ve trombin enjeksiyonu ile ürtikeryal lezyonların gelişebileceği gösterilmiştir.^{237,238} Bunun yanısıra heparin ve oral antikoagülan tedavi ile klinik düzelme gözlenen hastalar olmuştur.^{168,239} Asero ve ark. daha sonraki çalışmalarında KÜ'lü hastalarda trombin seviyesinin artışının koagülasyon kaskadının ekstrinsik yol aktivasyonu ile gerçekleştiğini belirlemiştir.²⁴⁰ Metz ve ark. toplam 200 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, OSDT pozitifliğini %37,5, OPDT pozitifliğini ise daha önce bildirilenden daha düşük (%43) tespit etmiştir.²⁴¹ Çalışmamızda hastalarımızın %17,6'sında (n=3) OPDT pozitifliği saptanmıştır. Her üçünde aynı zamanda OSDT pozitif bulunmuştur. Otoantikorların hem serum hem de plazma örneklerinde eşit oranda bulunacağı düşünülürse OSDT pozitif tüm hastalarda OPDT'nin pozitif olması

beklenmektedir.²⁴² Metz ve ark.'nın sonuçları hasta bazında detaylı incelendiğinde çalışmamıza benzer şekilde hastalarının yaklaşık 1/4'üne yakın bir oranında testlerin birbiri ile uyumlu olmadığı görülmektedir. Asero ve ark. OPDT'de daha yüksek pozitiflik elde etmiş olmalarını serumun oluşması aşamasında pıhtılaşma nedeni ile reaktivite gösteren bir plazma faktörünün negatif etkilenmesine bağlamışsa da gerek bizim gerek Metz ve ark.'nın çalışma sonuçları bu görüşü desteklememektedir. Öte yandan hereditör anjioödem, büllöz pemfigoid gibi mast hücre degranülasyonu ile karakterize olmayan dermatolojik hastalıklarda da koagülasyon kaskadının ekstrasik sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir.^{243,244} Bu durumda otoimmünitede olduğu gibi koagülasyon sisteminin aktivasyonu da ürtiker patogenezinde sekonder bir olay olarak ortaya çıkmış olabilir. Gerek Metz ve ark.'nın gerekse bizim çalışmamızda ürtiker hastalarında daha düşük oranda OPDT pozitifliği elde edilmesi, testin uygulanış veya yorumlanış biçimi ile de ilişki olabilir. Asero ve ark. OPDT pozitifliği için sadece 3 mm'den büyük kızarıklık gelişmesini yeterli bulmuşlardır. Çalışmamızda ise Metz ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi pozitiflik kriteri olarak ürtikeryal papülün gözlenmesi koşulu aranmıştır. Bununla birlikte gerek Asero ve ark.'nın çalışmasında gerekse bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz ve göz ardı edilmemesi gereken bir durum OPDT'nin sağlıklı hastaların hiçbirinde pozitiflik göstermemesidir. Otolog plazma deri testi, KÜ'de az sayıda çalışmada araştırma konusu olmuştur. Çalışmamızda üç hastada pozitif bulunan OPDT'nin KÜ'lü hastaların klinik özellikleri ile ilişkisi bilinmemektedir. Otolog plazma deri testi ile yapılacak

alışmalar KÜ patogeneğinde otoimmünite ve koagölasyon sisteminin gerçek rolünü anlamamıza yardımcı olacaktır.

Ürtikeryal vaskölit, tekrarlayan ürtiker atakları ile seyreden lökositoklastik vaskölit histopatolojisine sahip klinikopatolojik bir antitedir. Kronik ürtikerden ayırımı için histopatolojik değerlendirme gereklidir. İlk kez 2003 yılında Vázquez-López F. ve ark. klinik olarak gözle görölür purpuranın eşlik etmediği lezyonlarda ÜV'nin basit ürtikerden ayırımında dermatoskopinin kullanımını gündeme getirmiştir. alışmalarında 20 hastanın 17'sinde kırmızı çizgilenmelerden oluşan vasküler patern ve bu hastaların bir kısmında lineer damarların çevrelediği avasküler alanlar gözlemlenmiştir. Bu 17 hasta histopatolojik değerlendirme sonrası basit ürtiker tanısı alırken, dermatoskopisinde purpurik patern gözlenen üç hasta ÜV tanısı almıştır. Bu bulgularla dermatoskopik purpurik paternin ÜV'yi öngörmede duyarlılık ve özgüllüğünü %100 olarak belirtmiş ve ÜV'nin basit ürtikerden ayırımında dermatoskopinin non-invazif, düşük maliyetli, pratik bir yaklaşım olacağını iddia etmişlerdir.⁴

Çalışmamızda basit ürtiker ve ÜV'li olguların dermatoskopik özelliklerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=1,000). Kırmızı çizgilenmelerin basit ürtikeri ön görmede duyarlılığı %55,0, özgüllüğü %70,0 düzeylerinde kalmıştır. Küçük purpurik nokta ve globüllerin ÜV'yi ön görmede özgüllüğü yüksek (%90) olmasına rağmen duyarlılığı oldukça düşük (%20) bulunmuştur.

Dermatoskopik purpurik patern, inflamatuvar ve non-inflamatuvar karakterde olabilir. Büyük, homojen, non-vasküler purpurik alanlar, senil purpura ve steroid

ilişkili purpura gibi non-inflamatuvar purpurik lezyonlara işaret ederken, purpurik nokta ve globüller, pigmente purpurik dermatoz, kutanöz vaskülit gibi lezyonlarda inflamasyon ve perivasküler hemoraji (eritrosit ekstrasvazasyonu) göstergesidir. Ürtikeryal vaskülit histopatolojisinde özellikle erken dönem lezyonlarda aşık damar hasarı gözlenmeyebilir. Çalışmamızda histopatolojik değerlendirme için hastaların doku örneğinin ilk 12 saat içinde alınmış olması dermatoskopi bulgularımızı etkilemiş olabilir. Dermatoskopinin KÜ ve ÜV ayırımında kullanılabilmesi için aralarında uygulama yapılacak lezyonun yaş ve yerleşiminin de bulunduğu bir takım parametrelerin standardize edilmesi gerekmektedir. Bulgularımız, KÜ ve ÜV klinik ayırımında dermatoskopinin seçilmiş olgularda faydalı olabileceğini, rutin kullanımda yarar sağlamayacağını düşündürmektedir.

Sanıldığığın aksine, geniş klinik çalışmalar KÜ'nün büyük oranda altta yatan şiddetli bir hastalıkla ilişkili olmadığını göstermiştir. Çalışmalarda rutin araştırmalara ayrılan zaman ve bütçenin gereksizliği üzerinde durulmakta ve hastaya ayrılan zamanın arttırılması ve öykünün detaylandırılması önerilmektedir.^{152,181,189,195,245} Çalışmamızda rutin araştırmaların sonunda elde edilen anormal değerlerin sıklıkla rastlantısal olarak saptandığı ve ürtiker kliniği ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda hasta sayımızın nispeten az oluşu, hasta takibinin rutin incelemelerin gerçekleştirildiği zamanla sınırlanmış olması, belirlediğimiz anormal laboratuvar ve diğer tetkik bulgularının etyolojideki rolünün kesin olarak değerlendirilmesinde kısıtlayıcı faktör olmuştur. Kronik ürtiker ile olası tetikleyici faktör arasındaki sebep-sonuç ilişkisini kanıtlamak için sebebe yönelik uygun tanı, uygun eradikasyon protokolü, uygun eradikasyon

doğrulama yöntemi, eradikasyonun doğrulanması için geçmesi gereken süre, KÜ’de iyileşmeyi değerlendirmek için geçmesi gereken süre, iyileşme tanımı gibi noktalar standardize edilmeli ve çalışmalar büyük ölçekli hasta ve uygun kontrol grubunda prospektif ve plasebo kontrollü olarak planlanmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda olgularımızın demografik ve klinik özelliklerinin literatürde bildirilen çalışmalarla genel olarak benzerlik gösterdiği belirlenmiştir.
2. Hastalarımızın yaklaşık 1/3'ünde (%30,8) belirlediğimiz FÜ sıklığı, KÜ etyolojisi araştırılırken ilk aşamada FÜ'nün dışlanması gerektiğini düşündürmektedir.
3. Kronik ürtikerli hastalarımız arasında tetikleyici faktör olarak en sık (%75) emosyonel stres tespit edilmiştir. Bu bulgumuz psikiyatrik semptomlar geliştirmeye yatkın olan KÜ'lü hastalarda stres düzeylerinin ve stres algılarının yüksek olduğunu ve hastaların tedavisi planlanırken hastalığın psikolojik yönünün akılda tutulması ve psikososyal desteğin sağlanması gerekliliğine işaret etmektedir.
4. *H.pylori* pozitifliği saptanan hastalarımızın sadece %50'sinde enfeksiyonun semptomatik olması *H.pylori* enfeksiyonun asemptomatik olarak da seyredebileceğini, *H.pylori*'nin KÜ'de etyolojik faktör olabileceğini ve gastrik yakınması olmayan KÜ'lü hastalarının da *H.pylori* yönünden araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

5. Çalışmamızda HBsAg pozitifliği sadece iki (%3,8) hastada belirlenirken, anti-HCV ve anti-HIV pozitifliği hastalarımızın hiçbirinde saptanmamıştır. Bu bulgumuz KÜ etyolojisi araştırılırken anamnez veya klinik bulgular spesifik olarak bir riske işaret etmiyorsa hepatit virüs enfeksiyonları ve HIV taramasının rutin olarak yapılmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir.
6. Çalışmamızda serumda ASO yüksekliği ile boğaz kültürü örneklerinde üreme gözlenmemesi KÜ'lü hastalarda ASO ve boğaz kültürü testlerinin rutin kullanımının gerekli olmadığını düşündürmektedir.
7. Otolog serum deri testi pozitif hastalarda negatif olanlara oranla tiroid otoantikörleri pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Bu durum herhangi bir otoimmün hastalığın başka bir tür otoimmün hastalık için artmış risk oluşturması ile açıklanabilir. Klinik olarak tiroid hastalığı bulunmayan olgularda OSDT pozitifliği saptanması durumunda, hastanın tiroid otoantikörleri yönünden araştırılması uygun olacaktır.
8. Çalışmamızda OSDT pozitifliği ile hastalık şiddeti klinik ve laboratuvar göstergeleri arasında ilişki saptanmamıştır. Sağlıklı kontrol gruplarında ve etyolojisi belli ürtiker hastalarında da pozitiflik tespit edilmiş olması KÜ hastalarında OSDT pozitifliğinin “otoimmün ürtiker” tanısı

konulmasında yeterli olamayacağını ve test pozitifliğinin dikkatli yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir.

9. Otolog plazma deri testi ile KÜ hastalarında düşük oranda pozitiflik tespit edilmesi ve sağlıklı hastaların hiçbirinde pozitiflik görülmemesi, OPDT'nin KÜ'ye özgül olduğunu düşündürmektedir.

10.Çalışmamızda ÜV klinik özellikleri gösteren 13 hastanın %76,9'u histopatolojik inceleme ile ÜV tanısı almıştır. Bu bulgumuz, klinik özelliklerin basit ürtiker ve ÜV ayrımında ilk gösterge olduğunu ve bu nedenle dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

11.Basit ürtiker ve ÜV'li olguların dermatoskopik özelliklerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemesi dermatoskopinin basit ürtiker ve ÜV ayrımında rutin kullanımda yarar sağlamayacağı yönünde yorumlanmıştır.

12.Çalışmamızda KÜ etyolojisi araştırılırken yapılan rutin testler sonucunda elde edilen patolojik bulguların sıklıkla rastlantısal olarak saptandığı ve ürtiker kliniği ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgumuz, KÜ hastalarında tanısal testlerin anamnez ve fizik muayene bulgularına dayanılarak seçilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Grattan CE, Black AB. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Mosby, 2003;261-76.
2. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:869-73.
3. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:1-10.
4. Vázquez-López F, Maldonado-Seral C, Soler-Sánchez T, Perez-Oliva N, Marghoob AA. Surface microscopy for discriminating between common urticaria and urticarial vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1079-82.
5. Grabbe J. Urticaria and angioedema. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaller M, editors. *Braun-Falco's Dermatology*. Springer, 2009;359-75.
6. İşçimen A. Ürtiker ve anjioödem. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri. Cilt hastalıkları ve yara bakımı sempozyumu. İstanbul:2001;67-75.
7. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunol* 2008;153:151-61.
8. Wai YC, Sussman GL. Evaluating chronic urticaria patients for allergies, infections, or autoimmune disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:185-93.
9. Kozel MM, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs* 2004;64:2515-36.
10. İşçimen A, Göksüğü N. Ürtiker ve anjioödem-I Etiyoloji ve patogenezi. *Dermatose* 2002;1:43-51.
11. Friedmann PS. Assessment of urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 1999;29:109-12.
12. Leznoff A. Chronic urticaria. *Can Fam Physician* 1998;44:2170-6.
13. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-8.

14. Oner O, Savasan S. Gözardı edilmiş bir hücrenin dönüşü: mast hücresi ve hematoloji-onkoloji/immunoloji alanlarında tanımlanan yeni rolleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005;48:85-92.
15. Ercan F, Cetinel S. Mast hücrelerinin enflamasyondaki rolü: insan ve deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmaların değerlendirilmesi. Marmara Medical Journal 2008;21:179-86.
16. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1983;71:177-83.
17. Bédard PM, Brunet C, Pelletier G, Hébert J. Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1986;78:1121-5.
18. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 2002;23:147-69.
19. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008;330-43.
20. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic pathology. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000.
21. Greaves MW. The immunopharmacology of skin inflammation: the future is already here! Br J Dermatol 2000;143:47-52.
22. Jungueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology. 8th ed. USA: Appleton&Lange;1995.
23. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002;46:645-57.
24. Grattan CE. Autoimmune urticaria. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24:163-81.
25. Fiebiger E, Wichlas S, Stingl G, Maurer D. Autoantibodies directed against Fc epsilon RIalpha:IgG subtype composition, prevalence, and disease specificity. J Invest Dermatol 1996;107:492.
26. Kaya Tİ, Akyol A. Ürtiker patogenezi:Kronik idiyopatik ürtiker patogenezi konusundaki gelişmeler. Türkiye Klinikleri J Dermatol 1999;9:41-50.

27. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1056-62.
28. Saini SS, Vasagar K, Haung F, Gibbons SP Jr, Vonakis BM. Signaling defects in basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:178.
29. Vasagar K, Vonakis BM, Gober LM, Viksman A, Gibbons SP Jr, Saini SS. Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2006;36:770-6.
30. Saini SS, Gibbons SP Jr, Vasagar K, Vonakis BM. Relationship between Syk protein and degranulation in basophils from chronic urticaria donors. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:89.
31. İşçimen A, Göksüğü N. Ürtiker ve anjioödem-II Klinik ve tedavi. *Dermatose* 2002;2:31-41.
32. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
33. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
34. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-34.
35. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria:a review. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:9-21.
36. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-74.
37. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.
38. Greaves MW, Hussein SH. Drug-induced urticaria and angioedema: pathomechanisms and frequencies in a developing country and in developed countries. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:1-7.
39. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19-23.

40. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1095-8.
41. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:57-63.
42. Temiño VM, Peebles RS Jr. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med* 2008;121:282-6.
43. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001;24:599-606.
44. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-42.
45. Orr KK, Myers JR. Intermittent visceral edema induced by long-term enalapril administration. *Ann Pharmacother* 2004;38:825-7.
46. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Cook EF, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004;10:499-509.
47. Soter NA. Urticaria and angioedema. In: Champion RP, Burton JL, Eblg FJG, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill, 1999;1409-19.
48. Vaida GA, Goldman MA, Bloch KJ. Testing for hepatitis B virus in patients with chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:193-8.
49. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, Stoll-Keller F, Grosshans E. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case-control study. *Arch Dermatol* 1999;135:1335-9.
50. Tousi P, Rahmati M, Korshid SM. Urticaria and hepatitis C infection: is there a relationship? *Int J Dermatol* 2002;41:712-3.
51. Miyagawa S, Takahashi Y, Nagai A, Yamamoto Y, Nakagawa A, Hori K, et al. Angio-oedema in a neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intrauterine parvovirus B19 infection. *Br J Dermatol* 2000;143:428-30.

52. Vuorinen T, Lammintausta K, Kotilainen P, Nikkari S. Presence of parvovirus B19 DNA in chronic urticaria and healthy human skin. *J Clin Virol* 2002;25:217-21.
53. Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A. Chronic urticaria is frequently triggered by focal, particularly gastrointestinal infection: analysis of 325 cases. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:163.
54. Doğruman Al F, Adışen E, Kuştımur S, Gürer MA. The role of protozoan parasites in etiology of urticaria. *Turkiye Parazitol Derg* 2009;33:136-9.
55. Caliskaner Z, Ozturk S, Turan M, Karaayvaz M. Skin test positivity to aeroallergens in the patients with chronic urticaria without allergic respiratory disease. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14:50-4.
56. Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:90-5.
57. Huston DP, Bressler RB. Urticaria and angioedema. *Med Clin North Am* 1992;76:805-40.
58. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119:636-40.
59. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:408-12.
60. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Dermatol Sci* 2008;52:79-86.
61. Dalal I, Levine A, Somekh E, Mizrahi A, Hanukoglu A. Chronic urticaria in children: expanding the "autoimmune kaleidoscope". *Pediatrics* 2000;106:1139-41.
62. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-32.
63. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev* 2003;2:69-72.
64. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol* 2003;4:297-305.

65. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583-90.
66. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.
67. Ferrer M, Kinét JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RIalpha (alpha-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:672-6.
68. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinét JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:461-5.
69. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998;101:243-51.
70. Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, Kaplan AP. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:815-21.
71. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-6.
72. Oztas P, Onder M, Gonen S, Oztas MO, Soylemezoglu O. Is there any relationship between human leucocyte antigen class II and chronic urticaria? (chronic urticaria and HLA class II). *Yonsei Med J* 2004;45:392-5.
73. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-68.
74. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60:256-8.
75. Asero R, Lorini M, Chong SU, Zuberbier T, Tedeschi A. Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1111-4.

76. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletti T, Miadonna A. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1105-10.
77. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Anti-Fc(epsilon)RI auto antibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:651-8.
78. 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;117:1113-7.
79. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:225-46.
80. Torchia D, Francalanci S, Bellandi S, Fabbri P. Multiple physical urticarias. *Postgrad Med J* 2008;84:e1-2.
81. Karaduman A. Fiziksel ürtikerler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1:20-6.
82. Çam Ö, Altunay İK, Köşlü A. Kronik ürtikerli hastalarda fiziksel ürtiker sıklığı. *TURKDERM* 2002;36: 30-3.
83. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715-21.
84. Denli YG, Yücel A, Baba M, Karakaş M, Memişoğlu HR. Ürtikerde tanı. *TÜRKDERM* 2001;35:70-5.
85. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:417-23.
86. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:965-81.
87. Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:636-44.

88. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:259-86.
89. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007;62:1465-8.
90. 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;32:241-5.
91. Koay J, Jones D, Duvic M. Cold urticaria in a patient with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:608-10.
92. Wanderer AA, Nuss DD, Tormey AD, Giclas PC. Urticarial leukocytoclastic vasculitis with cold urticaria. Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1983;119:145-51.
93. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1224-5.
94. Tomi NS, Schuster C, Bechara F, Hoffmann K, Kranke B. Localized heat urticaria in a child. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:384-6.
95. Fukunaga A, Shimoura S, Fukunaga M, Ueda M, Nagai H, Bito T, et al. Localized heat urticaria in a patient is associated with a wealing response to heated autologous serum. *Br J Dermatol* 2002;147:994-7.
96. Baba T, Nomura K, Hanada K, Hashimoto I. Immediate-type heat urticaria: report of a case and study of plasma histamine release. *Br J Dermatol* 1998;138:326-8.
97. Koro O, Dover JS, Francis DM, Kobza Black A, Kelly RW, Barr RM, et al. Release of prostaglandin D₂ and histamine in a case of localized heat urticaria, and effect of treatments. *Br J Dermatol* 1986;115:721-8.
98. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:954-8.
99. Horio T. Solar urticaria-idiopathic? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:147-54.

100. Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G. Pathogenesis and classification of solar urticaria: a new concept. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:237-40.
101. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:978-81.
102. Murphy GM, Greaves MW, Zollman PE, Winkelmann RK. Cholinergic urticaria, passive transfer experiments from human to monkey. *Dermatologica* 1988;177:338-40.
103. Adachi J, Aoki T, Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 1994;7:142-9.
104. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:247-9.
105. Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, Tanita M, Hara M, Saito H, et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology* 2002;204:173-8.
106. Hirschmann JV, Lawlor F, English JS, Louback JB, Winkelmann RK, Greaves MW. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1987;123:462-7.
107. Wakelin SH. Contact urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:132-6.
108. Rudzki E, Rebandel P, Grzywa Z. Incidence of contact urticaria. *Contact Dermatitis* 1985;13:279.
109. Valks R, Conde-Salazar L, Cuevas M. Allergic contact urticaria from natural rubber latex in healthcare and non-healthcare workers. *Contact Dermatitis* 2004;50:222-4.
110. Taylor JS, Erkek E. Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2004;17:289-301.
111. Warner MR, Taylor JS, Leow YH. Agents causing contact urticaria. *Clin Dermatol* 1997;15:623-35.
112. Kim E, Maibach H. Changing paradigms in dermatology: science and art of diagnostic patch and contact urticaria testing. *Clin Dermatol* 2003;21:346-52.

113. Doutre MS. Occupational contact urticaria and protein contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2005;15:419-24.
114. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:455-63.
115. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, Kalkkinen N, Harvima R, Reunala T, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1386-92.
116. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433-4.
117. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:123-7.
118. Bito T, Kanda E, Tanaka M, Fukunaga A, Horikawa T, Nishigori C. Cows milk-dependent exercise-induced anaphylaxis under the condition of a premenstrual or ovulatory phase following skin sensitization. *Allergol Int* 2008;57:437-9.
119. Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001;145:336-9.
120. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.
121. Casale TB, Keahey TM, Kaliner M. Exercise-induced anaphylactic syndromes. Insights into diagnostic and pathophysiologic features. *JAMA* 1986;255:2049-53.
122. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:183-213.
123. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:201-16.
124. Cardoso PA, de Oliveira ZP, Alves VA, Candelori I, Croce J, Rivitti EA. Urticarial vasculitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990;18:191-5.

125. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:24-31.
126. Black AK. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:565-9.
127. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:441-8.
128. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol* 1988;27:468-72.
129. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:899-905.
130. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:599-605.
131. Grigoriadou S, Longhurst HJ. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2009;155:367-77.
132. Weldon D. Differential diagnosis of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:603-13.
133. Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:739-51.
134. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294-8.
135. Bork K, Dewald G. Hereditary angioedema type III, angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists, and female sex. *Am J Med* 2004;116:644-5.
136. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:653-68.
137. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:669-90.

138. Turcu AF, White JA, Kulaga ME, Skluth M, Gruss CB. Calcium channel blocker-associated small bowel angioedema. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:338-41.
139. Sundin DJ, Wolin MJ. Toxicity management in patients receiving low-dose aldesleukin therapy. *Ann Pharmacother* 1998;32:1344-52.
140. Guillot B, Blazquez L, Bessis D, Dereure O, Guilhou JJ. A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology* 2004;208:49-54.
141. Schuster C, Kränke B, Aberer E, Arbab E, Sturm G, Aberer W. Schnitzler syndrome: response to anakinra in two cases and a review of the literature. *Int J Dermatol* 2009;48:1190-4.
142. Gesierich A, Stoevesandt J, Kneitz C, Bröcker EB, Schön MP. Adult-onset Still's disease: an uncommon differential diagnosis of urticaria and treatment with anakinra. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:104-6.
143. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008;20:709-16.
144. Stewart GE 2nd. Histopathology of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:195-200.
145. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:360-4.
146. Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. *Br J Dermatol* 1998;138:248-53.
147. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:23-31.
148. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:484-93.
149. Kao NL, Zeitz HJ. Urticarial skin lesions and polymyositis due to lymphocytic vasculitis. *West J Med* 1995;162:156-8.

150. Monroe EW. Urticarial vasculitis: an updated review. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:88-95.
151. Jones RR, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol* 1983;108:695-703.
152. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-80.
153. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* 2003;33:337-41.
154. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.
155. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-4.
156. Marone G, Stellato C, Renda A, Genovese A. Anti-inflammatory effects of glucocorticoids and cyclosporin A on human basophils. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:17-20.
157. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoğlu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008;88:247-51.
158. Olafsson JH, Larkö O, Roupe G, Granerus G, Bengtsson U. Treatment of chronic urticaria with PUVA or UVA plus placebo: a double-blind study. *Arch Dermatol Res* 1986;278:228-31.
159. Kayaalp O, Tuncer M. Histamin ve antihistaminikler. In: *Tıbbi Farmakoloji*. 11. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitabevi, 2005;1239-55.
160. Lippert U, Möller A, Welker P, Artuc M, Henz BM. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1- and H2-receptor antagonists. *Exp Dermatol* 2000;9:118-24.
161. Gupta MA, Gupta AK. The use of antidepressant drugs in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:512-8.

162. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
163. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004;34:182-6.
164. Engin B, Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:481-6.
165. McGirt LY, Vasagar K, Gober LM, Saini SS, Beck LA. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol* 2006;142:1337-42.
166. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2010;162:191-4.
167. Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:756-63.
168. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1161-5.
169. Torrelo A, Harto A, Ledo A. Interferon therapy for chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:684-5.
170. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078-80.
171. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:237-42.
172. Staubach P, Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 2006;212:150-9.

173. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol* 2006;45:1224-7.
174. Gambichler T, Breuckmann F, Boms S, Altmeyer P, Kreuter A. Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:660-70.
175. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:665-6.
176. Nürnberg W, Grabbe J, Czarnetzki BM. Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifylline. *Acta Derm Venereol* 1995;75:54-6.
177. Alexander JL, Kalaaji AN, Shehan JM, Yokel BK, Pittelkow MR. Plasmapheresis for refractory urticarial vasculitis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Drugs Dermatol* 2006;5:534-7.
178. Saigal K, Valencia IC, Cohen J, Kerdel FA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:283-5.
179. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
180. Silveiras MR, Coelho KI, Dalben I, Lastória JC, Abbade LP. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. *Sao Paulo Med J* 2007;125:281-5.
181. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria-which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:22-9.
182. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-8.
183. Irinyi B, Széles G, Gyimesi E, Tumpek J, Herédi E, Dimitrios G, et al. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:217-25.

184. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria. Evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991;30:381-6.
185. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:387-91.
186. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997;52:504-13.
187. Quaranta JH, Rohr AS, Rachelefsky GS, Siegel SC, Katz RM, Spector SL, et al. The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann Allergy* 1989;62:421-4.
188. Göksügür N. Kronik idiopatik ürtikerli hastalarda otolog serum deri testinin eşlik eden bulgularla ilişkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2002.
189. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369-81.
190. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50.
191. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2003;148:501-6.
192. Kulthanan K, Jiamton S, Rutnin NO, Insawang M, Pinkaew S. Prevalence and relevance of the positivity of skin prick testing in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2008;35:330-5.
193. Tübitak Destekli Projeler. Ankara ili çocuklarında astma, atopi ve bronş aşırı duyarlılığı prevalansı ve risk faktörleri: Isaac faz- II çalışması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Astma Ünitesi 2002. Available from: URL: <http://uvt.ulakbim.gov.tr>.
194. Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Kalimo H. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998;37:515-9.

195. 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;48:409-16.
196. Watson RD, Gershwin ME. Acquired angioedema associated with sinusitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:129-34.
197. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:861-4.
198. Cribier B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:25-9.
199. Llanos F, Raison-Peyron N, Meunier L, Ducos J, Meynadier J. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:646.
200. Doutre MS, Beylot-Barry M, Beylot C. Urticaria and hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 1998;138:194-5.
201. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye üreme sağlığı programı: Türkiye’de Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar (CYBE) ve HIV/AIDS’in Sürveyans Sistemine İlişkin Durum Analizi. Ankara: Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü; 2007. Available from: URL:<http://sbu.saglik.gov.tr/tusp>.
202. Supanaranond W, Desakorn V, Sitakalin C, Naing N, Chirachankul P. Cutaneous manifestations in HIV positive patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32:171-6.
203. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10.
204. Konen E, Faibel M, Kleinbaum Y, Wolf M, Lusky A, Hoffman C, et al. The value of the occipitomental (Waters') view in diagnosis of sinusitis: a comparative study with computed tomography. *Clin Radiol* 2000;55:856-60.
205. Büchter A, Kruse-Lösler B, Joos U, Kleinheinz J. Odontogenic foci--possible etiology of urticaria? *Mund Kiefer Gesichtschir* 2003;7:335-8.
206. Ozden A, Bozdayi G, Ozkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:156-8.
207. Radenhausen M, Schulzke JD, Geilen CC, Mansmann U, Treudler R, Bojarski C, et al. Frequent presence of *Helicobacter pylori* infection in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2000;80:48-9.

208. Sadighha A, Shirali R, Zahed GM. Relationship between *Helicobacter pylori* and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:198-9.
209. Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004;39:827-30.
210. Daudén E, Jiménez-Alonso I, García-Díez A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39:446-52.
211. Rojo-García JM, Muñoz-Pérez MA, Escudero J, Camacho F, Hergueta P, Herrerías JM. *Helicobacter pylori* in rosacea and chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 2000;80:156-7.
212. Visy B, Füst G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, et al. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter* 2007;12:251-7.
213. Varvarovska J, Sykora J, Stozicky F, Chytra I. Acquired angioedema and *Helicobacter pylori* infection in a child. *Eur J Pediatr* 2003;162:707-9.
214. Başkan EB, Türker T, Gülten M, Tunalı S. Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005;44:993-5.
215. Hizal M, Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39:443-5.
216. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007;12:567-71.
217. Gupta R, Parsi K. Chronic urticaria due to *Blastocystis hominis*. *Australas J Dermatol* 2006;47:117-9.
218. Mehta RK, Shah N, Scott DG, Grattan CE, Barker TH. Chronic urticaria due to strongyloidiasis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:84-5.
219. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, Ozseker F, Gelincik A, Büyüköztürk S, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:29-33.
220. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. Stress, psychiatric comorbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health* 2010;25:477-90.

221. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:833-42.
222. Singh LK, Pang X, Alexacos N, Letourneau R, Theoharides TC. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: A link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav Immun* 1999;13:225-39.
223. Arck P, Paus R. From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch. *Neuroimmunomodulation* 2006;13:347-56.
224. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446-52.
225. Harmanyeri Y, Doğan B, Taşkapan MO, Öz M. Otolog serumda deri testi: Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda prevalans çalışması. *TURKDERM* 2000;34:93-4.
226. Aytekin S, Türkmen H. Kronik ürtikerli 31 hastada otolog serum deri testi ve etyolojik faktörlerin araştırılması. *T Klin J Dermatol* 2001;11:141-5.
227. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:754-8.
228. Taskapan O, Kutlu A. Autologous serum skin test: is the paradigm falling? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:956-7.
229. Miescher SM, Horn MP, Pachlopnik JM, Baldi L, Vogel M, Stadler BM. Natural anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies isolated from healthy donors and chronic idiopathic urticaria patients reveal a restricted repertoire and autoreactivity on human basophils. *Hum Antibodies* 2001;10:119-26.
230. Eryılmaz A, Aksungur VL, Baba M. Ürtikerde otolog serum deri testi sonucunun seyri. *TURKDERM* 2004;38:257-63.
231. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Cavallo E, Loria MP, Fanelli M, et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:29-31.
232. Kulthanan K, Jiamton S, Gorvanich T, Pinkaew S. Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria: prevalence, correlation and clinical implications. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24:201-6.

233. Caproni M, Volpi W, Giomi B, Cardinali C, Antiga E, Melani L, et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol* 2004;84:288-90.
234. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005;153:331-5.
235. Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:425-6.
236. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42:613-5.
237. DeMichele MA, Moon DG, Fenton JW 2nd, Minnear FL. Thrombin's enzymatic activity increases permeability of endothelial cell monolayers. *J Appl Physiol* 1990;69:1599-606.
238. Sheldon PJ, Oglevie SB, Kaplan LA. Prolonged generalized urticarial reaction after percutaneous thrombin injection for treatment of a femoral artery pseudoaneurysm. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:759-61.
239. Chua SL, Gibbs S. Chronic urticaria responding to subcutaneous heparin sodium. *Br J Dermatol* 2005;153:216-7.
240. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, Griffini S, Paparella P, Riboldi P, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:705-10.
241. Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:705-6.
242. Asero R, Riboldi P, Tedeschi A, Cugno M, Meroni P. Chronic urticaria: a disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun Rev* 2007;7:71-6.

243. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, et al. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood* 1997;89:3213-8.
244. Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, Bonanni E, Venegoni L, Berti E, et al. Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophils, and local and systemic implications. *Br J Dermatol* 2009;160:266-72.
245. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol* 1990;123:453-6.

8. ÖZET

Kronik ürtiker hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile dermatoskopik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Kronik ürtiker, nispeten sık görülen, altı haftadan uzun süren, tekrarlayıcı ürtikeryal plak ve/veya anjioödem ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezinde ve tetiklenmesinde rolü olan faktörlerin tespiti ve uzaklaştırılması küratif olduğu için en ideal tedavi yaklaşımı olmakla birlikte, KÜ'lü olguların %80'den fazlasında spesifik bir tetikleyici faktör tespit edilememektedir. Kronik ürtikerli hastalarda rutin ve tarama esasına dayanan tetkiklerin yapılması yerine tetkiklerin anamnez ve fizik muayene bulguları doğrultusunda planlanması önerilmekte ancak hasta beklentisi ya da altta yatan daha ciddi bir hastalığın tanısının atlanması endişesiyle ayrıntılı laboratuvar testleri uygulanmaya devam edilmektedir.

Ürtikeryal vaskülit, tekrarlayan ürtiker atakları ile seyreden lökositoklastik vaskülit histopatolojisine sahip bir klinikopatolojik antitedir. Etiyoloji ve tedavisindeki farklılık, basit ürtikerden ayırımı önemli ve gerekli kılmaktadır. Son yıllarda ÜV'nin basit ürtikerden ayırımında dermatoskopinin tarama testi olarak kullanımı gündeme gelmiştir.

Çalışmamızda, dermatoskopinin basit ürtiker ve ÜV ayırımındaki rolünü belirlemenin yanı sıra, KÜ'ye neden olan faktörlerin tespitinde anamnez, klinik bulgular ve rutin olarak yapılan laboratuvar tetkiklerinin yeterliliğini ve gerekliliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmaya 6 haftadan uzun süre ürtikeryal semptom tarifleyen 52 erişkin hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar detaylı anamnezleri alınarak, klinik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları açısından, FÜ, kolinerjik ürtiker ve ÜEA tanılı hastalar haricindeki 30 hasta ise dermatoskopi bulguları açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda basit ürtiker ve ÜV'li olguların dermatoskopik özelliklerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu bulgu, basit ürtiker ve ÜV ayrımında dermatoskopinin rutin kullanımda yarar sağlamayacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda rutin araştırmaların sonunda elde edilen anormal değerlerin sıklıkla rastlantısal olarak saptandığı ve ürtiker kliniği ile ilişkili olmadığı gözlenmiş olup, bu bulgumuz KÜ hastalarında gerçekleştirilecek tanısal çalışmaların anamnez ve fizik muayene tarafından elde edilmiş bulgulara dayanılarak seçilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: kronik ürtiker, tanısal testler, dermatoskopi, ürtikeryal vaskülit

9. SUMMARY

Assessment of demographic features, clinical characteristics and dermoscopic and laboratory findings of chronic urticaria

Chronic urticaria is a rather common skin disorder characterized by recurrent occurrence of short-lived wheals with or without angioedema for more than 6 weeks. Although identification and elimination of the etiopathogenic and/or trigger factors is the most desirable treatment approach, a specific precipitant factor can not be identified in more than 80% of patients. Instead of routine and screening tests, it's recommended that laboratory investigations should be designed on the basis of history and physical examination findings. However, the fear of the clinician that the patient may not be satisfied or missing severe, underlying disease, detailed laboratory tests are still performed.

Urticarial vasculitis is a clinicopathologic entity characterized by recurrent urticarial attacks and histopathological evidence of leukocytoclastic vasculitis. Differentiation between common urticaria and urticarial vasculitis is crucial and essential because etiology and treatment options differ from each other. Lately, using dermoscopy as a screening test in the clinical differentiation between common urticaria and urticarial vasculitis has been a current issue.

The aim of this study was to assess the efficiency and exingency of history, clinical findings and laboratory tests which are routinely performed in detection of etiological factors of chronic urticaria as well as identifying the role

of dermoscopy in discrimination between common urticaria and urticarial vasculitis.

Fifty-two adult patients with urticarial symptoms for more than 6 weeks were included in this study. A diagnostic protocol which included detailed history taking, physical examination and laboratory tests were performed for all patients and 30 patients except for physical urticaria, cholinergic urticaria and angioedema without urticaria patients were also evaluated for dermoscopic findings.

In our study, statistical significant difference has not been found between dermoscopic features of common urticaria and urticarial vasculitis patients. This finding suggests that dermoscopy is not useful for discrimination of common urticaria and urticarial vasculitis in daily practice.

In our study, we observed that abnormal laboratory findings were substantially coincidental and irrelevant to urticaria itself. This finding indicates that in patients with chronic urticaria or angioedema, diagnostic workup should be performed based on detailed history and physical examination.

Key words: chronic urticaria, diagnostic workup, dermoscopy, urticarial vasculitis