



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKERLİ VE ANJİOÖDEMLİ HASTALARDA
OTOLOG SERUM DERİ TESTİ İLE KOMPLEMAN SEVİYESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ

Dr. Sevil OVALI TOKA

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKERLİ VE ANJİOÖDEMLİ HASTALARDA
OTOLOG SERUM DERİ TESTİ İLE KOMPLEMAN SEVİYESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ

Dr. Sevil OVALI TOKA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Şükran TUNALI

BURSA-2012

GİRİŞ

Ürtiker, yaşam kalitesini büyük ölçüde bozması nedeni ile takip ve tedavisinde en fazla sıkıntı yaşanan deri hastalıklarından biridir. Tekrarlayıcı, genellikle 24 saat içinde gerileyen, eritemli, ödemli, kaşıntılı, değişik büyüklüklerde papül ve plaklarla karakterizedir. Ödem; genellikle yüzeysel dermis ile sınırlıdır; derin dermis, subkutan dokular veya mukozalar etkilendiğinde anjioödem olarak tanımlanmaktadır. Atak süresi altı haftadan kısa sürerse akut ürtiker, altı haftadan daha uzun sürerse kronik ürtiker olarak tanımlanmıştır (1-3).

Tarihçe

Ürtiker kelimesi ısırğan otu anlamına gelen, Latince kökenli *Urtica dioica*’ dan gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca dikkat çeken bu hastalıktan Romalı Celsus, MÖ 30 yıllarında ‘Aspridito’ adıyla bahsetmiştir. Hippocrates, Pliny ve Celsus, sık görülen hastalıklar içinde ürtikerden bahsetmişlerdir. Ürtiker kelimesini ilk olarak Johan Peter Frank, 1771’de kullanmıştır (4).

Epidemiyoloji

Toplumun % 15-20’si hayatlarının herhangi bir döneminde ürtiker atağı geçirir, bunların %25’ ini kronik ürtikerli hastaların oluşturduğu tahmin edilmektedir. Kronik formunun genel popülasyonda prevalansı % 1’ dir. Ürtiker herhangi bir yaş grubunda görülebilmekle birlikte; akut ürtiker çocuk ve genç erişkinlerde, kronik ürtiker orta yaş grubunda daha sık görülmektedir. Kadınlarda yaklaşık iki kat daha fazladır. Olguların %40’ında tek başına ürtiker, %11’inde tek başına anjioödem, %49’unda ürtiker ve anjioödem bir arada bulunmaktadır (3, 5-7).

Etyoloji

Akut ürtikerli hastalarda genellikle tetikleyici bir ajan saptanabilirken, kronik ürtikerli hastaların ancak %10-20' sinde neden bulunabilir. Ürtiker etyolojisinde mast hücreleri ve bazofillerden histamin ve diğer mediatörlerin salınımına neden olan çok sayıda faktör yer almaktadır (Tablo-1). Etyolojide yaygın olarak alerjenler, psödoalerjen gıdalar (özellikle doğrudan histamin salınımına neden olan çilek, domates, renklendiriciler ve koruyucu maddeler), böcek ısırıkları, ilaçlar ve enfeksiyonlar yer almaktadır. İlaçlar içinde özellikle antibiyotikler ve doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olan ilaçlar (aspirin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), radyokontrast maddeler, kas gevşeticiler, opiatlar, vankomisin) sorumlu tutulmaktadır. Fiziksel uyarılar (soğuk, sıcak, basınç, titreşim gibi), ekzersiz veya vücut ısısını artıran diğer faktörler de bazı kişilerde doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olarak ürtikere neden olabilmektedir.

Hashimoto hastalığı dışında nadiren SLE, vaskülitler, hepatit ve lenfoma gibi sistemik hastalıklar etyolojide rol oynayabilir. Ayrıca tiroid otoimmunitésinin %30 oranında kronik ürtikere eşlik ettiği bildirilmiştir (8, 9, 19).

Tablo-1. Ürtikerde etyolojik faktörler

1. İmmunglobulin E bağımlı ürtiker
Aeroalerjenler
Kontakt alerji
Gıda alerjisi
Böcek ısırıkları
İlaçlar
Parazit enfeksiyonları
2. İmmunglobulin E bağımlı olmayan ürtiker
Otoimmün hastalıklar
Kriyoglobulinemi
Enfeksiyonlar (bakteriyel, mantar, viral)
Lenfoma
Vaskülit
3. İmmunolojik kökenli olmayan ürtiker
Ateş yüksekliği
Psödoalerjen gıdalar
Ultraviyole
İlaçlar (doğrudan mast hücre degranülasyonuna yol açarak)
Fiziksel uyaranlar (soğuk, lokal ısı artışı, basınç, titreşim)
Su

Patogenez

Ürtiker oluşumunda temel mekanizma mast hücrelerinden çeşitli mediyatörlerin salınmasıdır. Mast hücrelerinden mediyatör salınımı ile Lewis' in klasik üçlü yanıtı oluşur; böylece vazodilatasyon sonucu eritem, damar geçirgenliğinin artması sonucu ödem gelişir, akson refleksi sonucunda ise oluşan eritem genişlemektedir. Mast hücre degranülasyonu sonucu açığa çıkan histamin ve mediyatörler derideki postkapiller venüllerde bulunan reseptörlere bağlanarak vazodilatasyona ve geçirgenliğin artması ile büyük plazma proteinlerinin (albumin, immunglobulinler) dokuya geçmesine neden olmaktadır. Bunun yanında histamin, TNF- α , IL-8 endotel hücrelerinde adezyon molekülleri ekspresyonuna neden olarak diğer inflamatuvar hücrelerin göçünü sağlamaktadır (1, 10).

Ürtiker Patogenezinde Rol Alan Hücreler ve Mediatörleri

Ürtiker plaklarının oluşumunda histaminin major rolü olmakla birlikte patogenez ile ilişkili birçok mediyatör tanımlanmıştır (Tablo-2). Histaminin asıl kaynağı dermal mast hücreleri olmakla birlikte bazofiller de histamin içermektedir.

Tablo-2. Patogenez ile ilişkili mediatörler (7)

Kaynak	Faktör
Mast hücreleri (Kutanöz)	• Önceden üretilmiş mediatörler
	Histamin
	Nötral proteazlar
	Heparin
	Eozinofilik kemotaktik faktör
	Nötrofil kemotaktik faktör
	Asit hidrolazlar
	Oksidatif enzimler
	• Yeniden üretilenler
	Prostaglandin D ₂
	Lökotrienler(C ₄ ,D ₄ ,E ₄ ,B ₄)
	Platelet aktive edici faktör
	Tromboksan A ₂
	Adenozin
Oksijen metabolitleri	
Kompleman sistemi	C3a,C4a,C5a
Hageman faktör bağımlı yol	Bradikinin

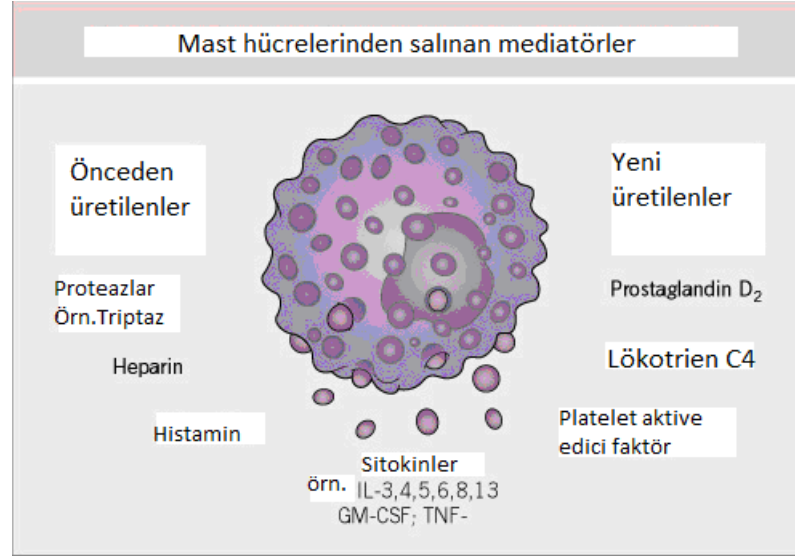
Mast Hücreleri:

Mast hücreleri, deri, akciğer ve sindirim sisteminde daha yoğun olmak üzere tüm dokularda bulunmaktadır. Dermal mast hücreleri kan damarları ve deri eklerinin etrafında yerleşirler ve aktive olduklarında çok sayıda mediatör salgılamaktadırlar (Şekil-1).

Proinflamatuvar Mediatörler:

Mast hücre granülleri önceden sentezlenmiş mediyatörler içerirler. Bunlardan en önemlileri histamindir. Farklı dokulardaki insan mast hücrelerinin çok sayıda sitokin içerdiği gösterilmiştir. Bunlar TNF- α , IL-3, -4, -5, -6, -8 ve -13, GM-CSF' dür. Sentez ve sekresyon yüksek afiniteli Ig E reseptörlerinin (Fc ϵ RI)' nin uyarılması sonucu gerçekleşir. Bununla birlikte prostaglandinler ve lökotrienler hücre membranındaki fosfolipidlerden üretilen araşidonik asitten sentez edilir. Bunların içinde en önemli proinflamatuvar

eikosanoidler prostaglandin D₂ ve lökotrien C₄, D₄ ve E₄ ' tür. Prostaglandin E₂' nin mast hücrelerini baskılayıcı rolü vardır ve aynı zamanda ürtikerde koruyucu rol oynamaktadır (7).



Şekil-1. Aktive mast hücrelerinden medyatör salınımı (7)

Bazofiller:

Bazofillerin ürtiker etyopatogenezindeki rolü açık olmamakla birlikte, FcεR1 ve sekretuar granüller içerir; uyarılınca histamin ve Lçkotrien C4 salgırlar. Bazofillerin ürtiker oluşumunun erken fazında rolü olmadığı, geç faz reaksiyonlarından sorumlu olduğu düşünölmektedir. Ayrıca kan dolaşımından ürtiker lezyonlarına göç ederek bu lezyonları artırmakta ve devamına neden olmaktadır (11).

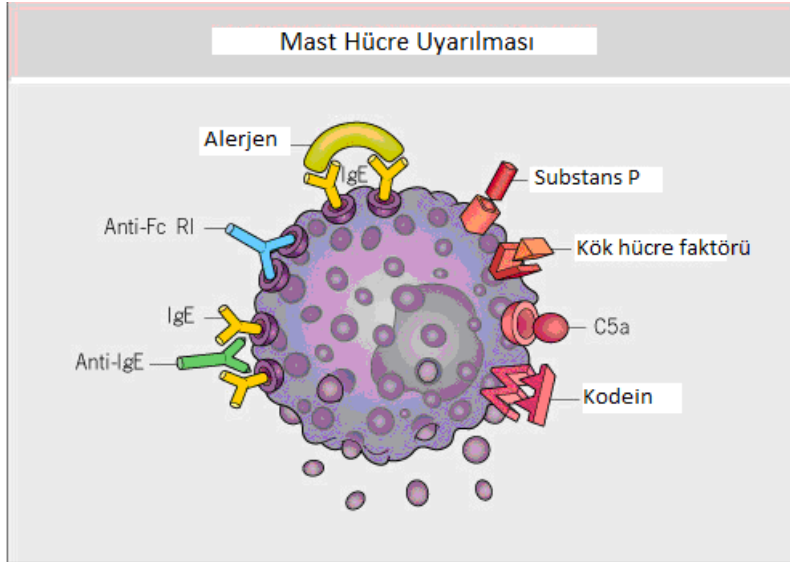
Diğer Lökositler

Ürtikerde kandaki eozinofil, nötrofil ve lenfosit seviyesi normaldir ancak ürtiker lezyonlarının histopatolojik incelemelerinde bu hücreler görölmektedir. Eozinofiller Lçkotrien C₄, lökotrien D₄, lökotrien E₄ ve bazofillerden histamin salınımına yol açan major basic protein (MBP)

üretrek ürtiker plaklarının devamını sağlamaktadır. Bunun yanında Nötrofil ve lenfositlerin rolü henüz açıklanamamıştır (7).

Mast Hücreleri ve Bazofillerin Aktivasyonu:

Mast hücreleri ve bazofiller $Fc\epsilon RI$ içerirler. Bu reseptörler 1α , 1β , 2γ zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit zinciridirler. Antijene spesifik Ig E' nin Fc bölgesi, $Fc\epsilon RI$ 'nin α zincirine çapraz bağlanarak mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır. Tip I hipersensitivite reaksiyonlarında alerjenler spesifik Ig E' ye bağlanarak mast hücre degranülasyonuna neden olmaktadır. Ürtiker etyopatogenezinde Ig E reseptörlerini uyaran farklı immunolojik mekanizmalar da mevcuttur. Son yıllarda fonksiyonel anti-Ig E ve anti- $Fc\epsilon RI$ antikörlerinin mast hücrelerini aktive ettiği düşünülmektedir. Ayrıca mast hücreleri immunolojik olmayan mekanizmalarla da uyarılarak ürtiker etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Opiatlar, C5a, kök hücre faktörü ve bazı nöropeptidler (substans P, vazoaaktif intestinal peptid) $Fc\epsilon RI$ ' den bağımsız olarak mast hücrelerindeki bazı spesifik reseptörlere bağlanarak degranulasyona neden olabilmektedir (Şekil-2) (7).

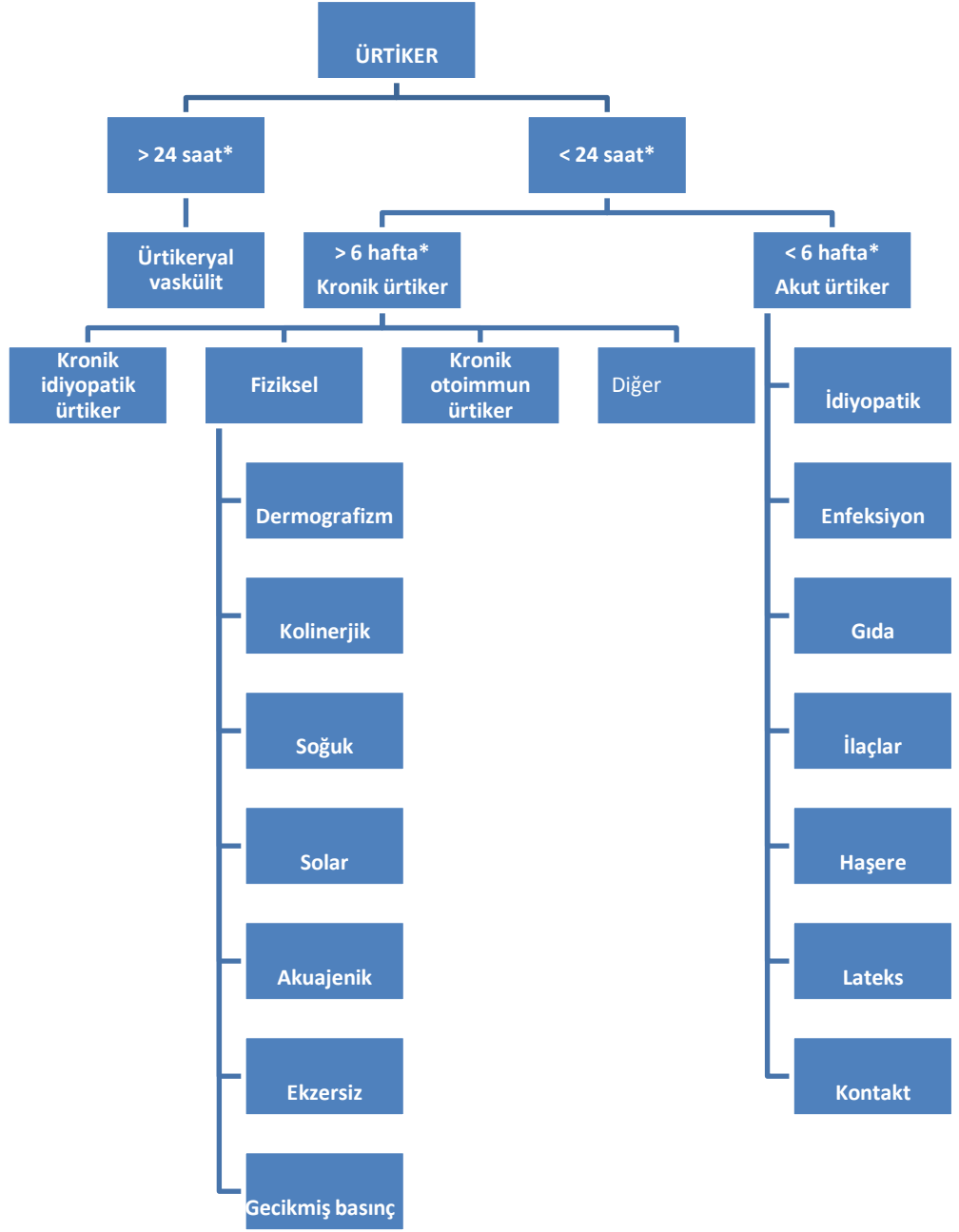


Şekil-2. İmmünolojik ve non-immünolojik mast hücre degranülasyonu(7)

Sınıflandırma

Ürtikerde çeşitli sınıflamalar bulunmaktadır. Süre ve etyolojide rol oynayan faktörler gözönünde bulundurularak oluşturulmuş, ürtikerli hastaya yaklaşımda önem arz eden hastalık sınıflaması şekil-3' de özetlenmiştir (3).

Ürtiker plaklarının gerileme süresi 24 saatten fazlaysa, lezyonlar ağrılı ve purpurayla geriliyorsa ürtikeryal vaskülit açısından mutlaka histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Ürtiker plaklarının tekrarlama süresi altı haftadan kısaysa akut ürtiker, uzunsa kronik ürtiker olarak sınıflandırılmaktadır. Akut ürtikerli hastaların yaklaşık %50' sinde neden bulunamamaktadır, bu grup idiyopatik ürtiker olarak adlandırılmaktadır (3). Fiziksel ürtiker, sıcak, soğuk, basınç, egzersiz ve su ile temas gibi fiziksel uyaranlarla ortaya çıkan ürtiker plakları ile karakterize bir alt gruptur. Kronik ürtikerli olguların yaklaşık %35' inde görülmektedir. Genellikle fiziksel uyaranın temas bölgesine sınırlı eritemli, ödemli plaklar şeklinde görülmektedir. Ancak kronik ürtikerli olguların büyük kısmında etyolojik faktörleri bulmak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle bu hastalar kronik idiyopatik ürtiker olarak adlandırılmaktadır.



Şekil-3. Ürtiker sınıflandırması (3)

* 24 saat tek bir lezyonun süresini belirtirken, 6 hafta toplam hastalık süresini belirtir.

Kronik İdiyopatik Ürtiker

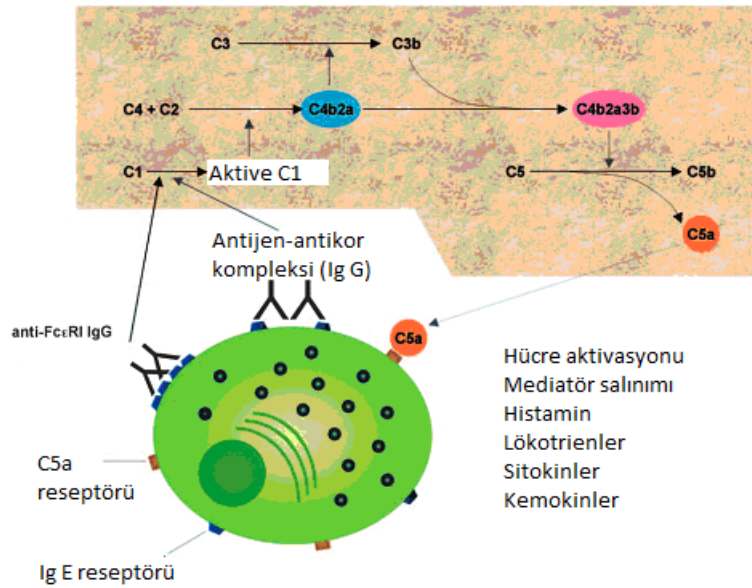
Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ); en az 6 hafta devam eden, genellikle her gün tekrarlayan, 24 saat içinde gerileyen kaşıntılı, eritemli, ödemli plaklarla karakterize etyolojik faktörlerin saptanamadığı ürtiker grubunda yer alır (Şekil-4). Toplumun % 0.1' ini etkilediği bildirilmiştir (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KİÜ' de otoimmünitenin etyopatogeneizde rolü olduğu gösterilmiş ve bu grup otoimmün ürtiker olarak adlandırılmıştır. Etyopatogeneizde Ig E veya FcεRI' e karşı fonksiyonel Ig G yapısındaki otoantikörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu antikörlerin KİÜ hastaların en az %30-50' sinde mevcut olduğu tahmin edilmektedir (13). Bazı yayınlarda KİÜ' li hastaların %25-30' unda anti- FcεRI, %5-7' inde anti-IgE otoantikörleri bulunduğu bildirilmiştir (14,15). KİÜ' de otoimmünitenin rolü ilk 1986' da Grattan ve ark. (16) tarafından bildirilmiştir. 12 hastanın otolog serumunu intradermal olarak uyguladıklarında, yedisinde eritem ve ödem oluştuğunu gözlemişlerdir. Ancak bu cevap sağlıklı olgularda gözlenmemiştir. Bu ürtikeryal papüllerin mast hücre bağımlı Ig E' ye çapraz bağlanan otoantikörler tarafından oluşturulduğu düşünülmüştür (16).



Şekil-4. Gövdede lokalize ürtikeryal plaklar

Otoimmun Ürtikerde Komplemanın Rolü

Otoantikor bağımlı histamin salınımında komplemanın rolü olduğu bildirilmiştir (**Şekil-5**). Ürtikerli hastaların serumlarının ısıtılarak komplemanın inaktive edilmesi sonrası bazofil aktivasyonunun ortadan kaybolduğu gösterilmiştir (17). Bazofillerde aktivasyon kaybı C5a' yı inhibe edici peptid yoluyla da olabilmektedir. Ferrer ve ark. (18), yaptıkları bir çalışmada mast hücrelerinden histamin salınımının kompleman aktivasyonu ile olduğunu desteklemişlerdir. Bu çalışmada kutanöz mast hücreleri hasta serumu, komplemanın inaktive edildiği serum ve hasta serumundan ayrılmış Ig G otoantikorları ile inkübe edilmiştir. Mast hücreleri hasta serumu ile inkübe edildiğinde histamin salgılamışlardır. Fakat hasta serumunda ayrılmış Ig G otoantikorları ile karşılaştıklarında histamin salınımı olmamıştır. Aynı şekilde komplemanın inaktif olduğu hasta serumu ile de mast hücrelerinden histamin salınımı olmamıştır. Ig G otoantikorları normal seruma eklendiğinde ise histamin salınımı olmuştur. Bunun yanında Ig G otoantikorları komplemanın eksik olduğu seruma eklendiğinde ise histamin salınımı olmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda mast hücrelerinin Ig G otoantikorları tarafından degranüle edilebilmesi için Ig E reseptörüne bağlanması gerektiği ve klasik komplemanın kaskadının aktive olması gerektiği anlaşılmıştır.



**Şekil-5. Kompleman bağımlı mast hücre degranülasyonu (2)
Ürtikerli Hastaya Tanısal Yaklaşım**

Yaşam kalitesini büyük ölçüde bozması nedeni ile takip ve tedavisinde en fazla sıkıntı yaşanan deri hastalıklarından biri olan ürtiker ve anjioödemli hastayı değerlendirmede ayrıntılı anamnez ve fizik muayene en önemli basamaktır. Anamnez ve fizik muayenede etyoloji hakkındaki ipuçları verecek bulgular tablo- 3' de özetlenmiştir (19). Özellikle kronik idiyopatik ürtiker olmak üzere gerekli olgulara ek laboratuvar yöntemleri uygulanmalıdır (Tablo-4)

Tablo-3. Ürtikerli hastaya tanısal yaklaşım (19)

Klinik bulgular	Etyoloji
Karın ağrısı, baş dönmesi, taşikardi, stridor	Anafilaksi
Dermatografizm	Fiziksel ürtiker
Semptomlardan hemen önce gıda alımı	Gıda alerjisi
Enfeksiyöz ajanlarla maruziyet	Enfeksiyon
İlaç alımı	İlaç alerjisi
Fiziksel uyarı	Fiziksel ürtiker
Sıcaklık veya ekzersiz ile tetiklenen 1 saatten	Kolinerjik ürtiker
Kısa süren, küçük boyutlarda papüller (1-2mm)	
Seyahat	Parazitik veya diğer enfeksiyonlar
Üst solunum yolu, üriner sistem enfeksiyonları	Enfeksiyon
Kilo alımı, soğuk intoleransı	Hipotiroidizm
Kilo kaybı	Lenfoma
24 saatten fazla süren, ağrılı, pigmentasyon bırakan plaklar	Ürtikeryal vaskülit

Tablo-4. Kronik idiyopatik ürtikerde gerekli incelemeler (19)

Tüm hastalarda:
Anamnez ve fizik muayene
Fiziksel ürtiker için provokasyon testleri
Seçilmiş hastalarda:
Tam kan sayımı
Eritrosit sedimentasyon hızı
İdrar tetkiki
Biyokimyasal testler
Dışkıda parazit ve parazit yumurtası aranması
Antinükleer antikor
Hepatit B ve C yüzey antijenleri ve antikorları
Tiroid mikrozomal ve peroksidaz antikorları
Prick test
Spesifik IgE için radioallergosorbent test (RAST)
Kriyoglobulin
Serum C1 esteraz inhibitör (C1-INH) düzeyi
Otolog serum deri testi

Otolog serum deri testi:

KİÜ' li hastalara kendi serumlarının intradermal olarak enjekte edilmesi sonrası enjeksiyon bölgesinde eritem ve ödeme neden olduğu ilk 1986'da Grattan ve ark. tarafından gösterilmiştir (16). Otolog serum deri testi (OSDT) olarak bilinen bu testin pozitif olması histamin-salgılatıcı faktörlerin, özellikle serumda fonksiyonel otoantikorların (anti-FcεRI ve/veya anti-Ig E) olduğunu göstermektedir. Bu fonksiyonel otoantikorlar, otolog serum testi, bazofillerden histamin salınımı, Western blot yöntemi, ELİSA yöntemi gibi dört farklı yöntemle saptanabilir. Bu testler içinde OSDT ucuz ve uygulaması kolay olduğundan otoimmün ürtiker tanısında en kullanışlı testtir. Özellikle aktif hastalıkla ilişkilidir, remisyonunda reaksiyon görülmez. Bu nedenle OSDT pozitif şiddetli KİÜ'li hastaların, immün düzenleyici tedavi, plazmaferez ve intravenöz immünoglobulin ile iyileşmeleri de otoimmünite göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca fonksiyonel otoantikor varlığının objektif

göstergesi olan otolog serum deri testinin hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilmiştir. Duyarlılığı % 70, özgünlüğü % 80 olarak bildirilmiştir (19,20). Otoimmün bağ dokusu hastalıkları, çoklu ilaç allerjisi, NSAİİ' lara hipersensitivitesi olanlarda da bu test pozitif olabilmektedir (21)

Ayırıcı Tanı

Ürtiker ile karışabilen bazı durumlar ve ayırt edici özellikleri Tablo-5' de özetlenmiştir. Bu hastalıklar anamnez ve fizik muayene ile ayırt edilebilmektedir. Bazı hastalıklarda ürtikeryal papüller görülmesine karşın altta yatan farklı patofizyolojik olaylar mevcuttur. Bu hastalıklar arasında kutanöz mastositoz (ürtikerya pigmentoza), ürtikeryal vaskülit, kriyoglobulinemi ve diğer nadir hastalıklar yer almaktadır. Ürtikerya pigmentozada papüller turuncu-kahverengi renkte, daha küçük boyutlardadır ve yerlerinde sütlü kahverengi pigmentasyon bırakırlar. Bu pigmente lezyonlara travma uygulanması sonrası ürtikeryal lezyonlar gelişmektedir, bu bulgu Darier belirtisi olarak bilinmektedir (19)

Tablo-5. Ürtiker ayırıcı tanısı (19)

Hastalıklar	Ayırt edici özellikler
Artropod ısırığı	Lezyonlar birkaç gün devam eder, ısırık öyküsü vardır
Atopik dermatit	Makülopapüler, skuamlı, karakteristik dağılım gösteren Lezyonlar
Kontakt dermatit	Belirsiz sınırlı, papüler lezyonlar
Eritema multiforme	Hedef benzeri lezyonlar birkaç gün devam eder, ateş
Fiks ilaç erupsiyonu	İlaç maruziyeti sonrası tekrarlayan, kaşıntılı olmayan, pigmentasyon bırakan lezyonlar
Henoch-Schönlein Purpurası	Alt ekstremitelere lokalize, purpurik lezyonlar, palpabl purpuralar, sistemik semptomlar mevcut
Morbiliform ilaç erupsiyonu	Makülopapüler kaşıntılı lezyonlar, ilaçlarla ilişkili
Pitriasis rosea	Lezyonlar haftalar sürer, herald plağı, ters çam ağacı dağılımı gösteren, kaşıntılı olmayan lezyonlar
Viral ekzantem	Kaşıntılı olmayan, prodromal dönemin eşlik ettiği makülopapüler lezyonlar, tek lezyon günlerce sürer

Tedavi:

Ürtiker tedavisinde asıl amaç semptomların rahatlatılmasıdır ve bu durum tüm ürtiker grupları için geçerlidir. Tedavide iki temel yaklaşım söz konusudur. Birincisi altta yatan nedenlerin ve/veya tetikleyicilerin belirlenerek elimine edilmesidir. İkincisi ise semptomların giderilmesidir. Nedene yönelik tedavi en iyi seçenektir fakat maalesef hastaların büyük çoğunluğunda neden saptanamaz. Tetikleyici ve uyarıcı faktörlerden uzak durulması özellikle Ig E-bağımlı ürtiker ve fiziksel ürtikerde etkilidir. Bazı olgularda *Helicobacter pilori* enfeksiyonuna bağlı gastrit, parazitik hastalıklar gibi enfeksiyöz ve inflamatuvar durumların tedavisi etkili olabilir. NSAİİ, asetil salisilik asit, anjiotensin converting enzim inhibitörleri gibi bazı şüpheli ilaçlar ürtikeri tetikleyebileceği gibi var olan ürtikerin şiddetinde artışa neden olabileceğinden mutlaka kesilmelidir. Tetikleyici bir ajan yoksa, maruziyetin kesilmesine rağmen semptomlar devam ediyorsa veya maruziyetin kesilmesi mümkün değilse medikal tedaviye geçilir (19,22)

Akut ürtiker tedavisi

Birinci basamak tedavide antihistaminikler yer alır. H1 reseptör blokörleri öncelikle tercih edilir. H1 reseptör blokörlerinden 1.kuşak antihistaminikler (diphenhydramine, hydroxyzine, chlorpheniramine, cyproheptadine) hızlı etkilidir, fakat antikolinergik ve sedatif yan etkilerinden dolayı daha az tercih edilirler. İkinci kuşak antihistaminiklerin (loratadine, desloratadine, fexofenadine, cetirizine, levocetirizine) yan etkileri azdır ve etki sürelerinin uzun olması nedeniyle daha çok tercih edilir.

H1 reseptör blokörleri yanına H2 reseptör blokörlerinin (cimetidine, famotidine, ranitidine) eklenmesi de akut semptomlarda etkili bulunmuştur. Sistemik steroidlerin etkili bulunduğu dair sınırlı sayıda veri mevcuttur. 3-7 gün süreyle azalan dozlarda 0,5-1mg/kg/gün prednizon veya prednizolon verilebilir.

Akut anjiödem tedavisi büyük oranda ürtiker tedavisi ile benzerdir fakat sistemik steroidler daha sık tercih edilir. Hava yollarının tıkanmasına

neden olabilecek larinks ödemi acil tedavi gerektirir. Bu amaçla intramuskuler epinefrin enjeksiyonu uygulanır. Bu hastalar epinefrin otoenjektörleri bulundurmaldırlar ve kendi kendine enjeksiyon uygulaması öğretilmelidir (17,22).

Kronik ürtiker tedavisi

Kronik ürtiker tedavisinde basamak tedavisi önerilmektedir. Algoritmik yaklaşım Şekil-6' da özetlenmiştir (19, 22). Birinci basamakta ikinci kuşak antihistaminikler yer alır. Semptomların kontrol altına alınabilmesi için ihtiyaç halinde değil günlük olarak dozların alınması gerekmektedir. Normal doz yeterli olmazsa günde 2-4 tablete kadar çıkılabilir. Tedavi 3-6 ay devam edilmelidir. Semptomlar doz artırılmasına rağmen kontrol altına alınamazsa farklı tedavi seçenekleri önerilir. Farklı bir ikinci kuşak antihistaminik ile değişim yapılabilir ve aynı şekilde doz 2-4 katına kadar çıkılabilir. Gece eklenen birinci kuşak antihistaminikler ile kombinasyonun etkili olduğu hakkında çalışmalar mevcuttur. H1 blokörleri ile H2 blokörlerinin kombinasyonu önerilen diğer bir seçenektir. Kortikosteroidler mast hücre degranülasyonunu doğrudan engellemesede, 3-10 gün süreyle azalan dozlarda sistemik steroid tedavisi semptomları kontrol altına alabilir. Yan etkileri nedeni ile uzun süreli tedavi önerilmemektedir (19).

Montelukast ve zafirlukast gibi lökotrien reseptör antagonistlerinin kronik idiyopatik ürtiker tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle soğuk ürtikeri olan ve NSAİİ ilaçlara toleransı düşük olan hastalarda etkili bulunmuştur. Birinci basamak tedaviler yetersiz olduğunda tercih edilebilecek tedaviler arasında yer almaktadırlar (23).

Trisiklik antidepresan olan doksepin aynı zamanda H1 reseptör antagonistidir ve bazı randomize, kontrollü çalışmalarda ürtiker tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat sedatiftir ve antikolinerjik yan etkileri mevcuttur (24).

Birinci basamak tedavilerle semptomlar kontrol altına alınamazsa ikinci basamak tedavi ajanlarına geçilir. İkinci basamak tedaviler arasında siklosporin, hidrosiklorokin, takrolimus ve dapsone gibi ilaçlar yer alır.

Semptomlar kontrol altına alındığında, mevcut tedavi (steroid dışında) doz azatımı yapılmadan en az 3 ay devam edilmelidir.

Siklosporin bazofil histamin salınımını baskılayan tek ajandır. Sedatif olmayan antihistaminiklerle kombinasyon yapılan iki plasebo kontrollü çalışmada etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat yan etkileri nedeni ile standart tedavi olarak önerilmemektedir. Antihistaminiklere dirençli, şiddetli ürtiker hastalarında önerilmektedir (25, 26). Başkan ve ark. (27) 20 olguluk serilerinde şiddetli ve klasik antihistaminiklere yanıtız olgularda siklosporinin hastalığı kontrol etmede etkili ve güvenli olduğunu bildirmiştir

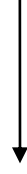
Omalizumab (anti-Ig E) tedavisi ise bazı seçilmiş KİÜ' li, kolinerjik, soğuk ve solar ürtikerli hastalarda oldukça etkili bulunmuştur. Fakat daha geniş çift-kör plasebo-kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (28, 29, 30) .

KİÜ ve semptomatik dermatografizmde antihistaminiklerle kombine olarak 1-3 ay süreyle UVA ve UVB tedavisinin de etkili olabileceği düşünülmektedir (33). Fototerapi dermiste mast hücre sayısını azaltarak etki göstermektedir.

Kronik ürtikerli bir grup hastada gıda içeriklerine karşı psödoalerjik reaksiyonlar (Ig E bağımsız hipersensitivite reaksiyonları) gelişebilmektedir. İlaçlarda olduğu gibi bu psödoalerjenler ürtikere neden olabilecekleri gibi, varolan ürtikerde alevlenmeye de neden olabilirler. Bu olgularda en az 3-6 ay süreyle psödoalerjenlerden fakir diet önerilmektedir (34).

Kronik ürtikerli çocuklarda birinci kuşak antihistaminiklerin güvenlik profili ikinci kuşak antihistaminiklere göre daha iyi bilinmektedir, bu yüzden bir çok klinisyen ilk seçenek olarak birinci kuşak antihistaminikleri tercih etmektedir. Gebelikte ikinci kuşak antihistaminik kullanımı ile ilgili herhangi bir doğumsal defekt şu ana kadar bildirilmemiştir. Fakat ikinci kuşak antihistaminiklerle güvenlik çalışmaları yapılmamıştır; bu yüzden dikkatli kullanılmalıdır (22).

1. hafta İkinci jenerasyon antihistaminikler ile tedaviye başla (H1 blokörler)



2 hafta sonra yeterli yanıt alınmazsa

2. hafta İkinci jenerasyon antihistaminik dozunu 2-4 kat artır



4 hafta sonra yeterli yanıt alınmazsa

7. hafta Farklı bir ikinci jenerasyon antihistaminik ile değiştir

veya

Aşağıdaki tedavilerinden biri eklenir;

- H2 blokör
- Gece birinci jenerasyon antihistaminik
- Lökotrien reseptör antagonisti
- Kısa süreli oral kortikosteroidler (3-10 gün süreyle azalan dozlarda)



4 hafta sonra yeterli yanıt alınmazsa

11. hafta Yukarıdaki listeden farklı bir seçenek dene

veya

İkinci basamak tedaviler (hidroksiklorokin, siklosporin, sulfasalazin, takrolimus, dapson)

Şekil-6. Kronik idiopatik ürtiker tedavisinde algoritmik yaklaşım (22,24, 34)

Prognoz:

Prospektif kohort bir çalışmada kronik ürtikerli hastaların %35' inde bir yıl içinde semptomlar tamamen kaybolmuştur, %29' unda ise semptomlarda azalma gözlenmiştir. %48' inde ise 3 yıl içinde spontan remisyon gözlenmiştir (33).

Tedavide en önemli yaklaşım etyolojik ve tetikleyici faktörlerin saptanarak hastaların bunlardan uzaklaştırılmasıdır. Son zamanlarda KI' li hastalarda OSDT ve kompleman düzeylerinin önemli rol oynadığı üzerinde ısrarla durulmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada; kronik idiyopatik ürtiker ve anjiyoödem tanılı olgularda otolog serum deri testi ve kompleman seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgular

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında KİÜ tanısı ile takip edilen toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındıktan sonra (22/04/2011 tarih ve 2011-9/1 nolu karar) çalışmaya alınan olgulara Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldı. KİÜ hastalarında tekrarlayan ürtiker plaklarının 6 haftadan fazla devam ediyor olması ve tüm incelemelere rağmen etyopatogenetik nedenin bulunamaması çalışmaya alınma kriteri olarak belirlendi. Hastaların demografik özellikleri değerlendirildi. Hastalar ayrıntılı sorgulanarak, laboratuvar ve klinik muayene bulguları açısından değerlendirildiler. Anamnezde, hastalara ürtiker nedeni olabilecek şüpheli gıda, ilaç, inhalanlar, temas eden maddeler, fiziksel ajanlar, atopik dermatit, infeksiyon hastalığı öyküsü, dışkıda parazit, diş çürüğü, psikolojik stres ve sistemik bir hastalıkları olup olmadığı soruldu. Tüm olguların tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörleri, C-reaktif protein, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, gaitada parazit testleri, ASO, hepatit B ve C yüzey antijen ve antikor tayini, ANA, total IgE düzeyi ve C3 ve C4 düzeyleri nefelometrik olarak değerlendirildi. Olası bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyon odakları araştırıldı. Eşlik eden atopik hastalık, otoimmün hastalık, malignite öyküsü, gebelik, böbrek veya karaciğer hastalığı, diyabet, hipertansiyon, epilepsi, kronik infeksiyon tespit edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgularda anjiyoödem varlığı sorgulandı ve tüm hastalara OSDT uygulandı.

Otolog Serum Deri Testi (OSDT)

OSDT uygulanmadan önce hastaların kullandığı 1.kuşak antihistaminikler en az 3 gün önce, 2.kuşak antihistaminikler en az 7-10 gün önce, mast hücre stabilizatörleri en az 1 hafta önce kesildi. Test öncesinde anafilaksi riskine karşı adrenalin, enjektabl prednisolon ve antihistaminikler hazır bulunduruldu. Test için hastanın kanından ayrıştırılan serum, pozitif kontrol için histamine, negatif kontrol için steril serum fizyolojik kullanıldı. Hastalardan steril şartlarda alınan 5cc venöz kan, steril cam tüp içerisinde oda ısısında 30 dakika bekletildi. Daha sonra santrifüj cihazında 2000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Histamin yanıtının pozitif olduğu hastalarda 0.05 ml otolog serum ve 0.05 ml serum fizyolojik aralarında en az 5 cm kalacak şekilde, her iki ön kol iç yüzlerinde son 24 saat içinde ürtiker papülünün oluşmadığı bilinen bir alana insulin enjektörü ile intradermal olarak uygulandı. Yalancı negatif reaksiyon gelişebilme olasılığını değerlendirebilmek için test her iki ön kola uygulandı. Test sonuçları enjeksiyondan 30 dakika sonra değerlendirildi. Otolog serum ile oluşan eritemli papül cevabı serum fizyolojik ile oluşan cevaba göre çapı 1.5 mm veya daha fazla ise pozitif olarak kabul edildi (Şekil-6) (35) Tüm olgularda OSDT uygulaması ve değerlendirilmesi aynı araştırmacı (S.O.T) tarafından yapıldı.



Şekil-6. KİÜ' li hastada OSDT pozitifliği

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi 'SPSS for Windows Version 13,0' istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, maksimum-minimum değerleriyle birlikte verildi. Kategorik değer alan değişkenler (cinsiyet, genotip) çapraz tablolarla verilip iki grup arasındaki farklılıkları pearson ki-kare ve Fisher'in ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değer alan yaş değişkeni için normallik testi Shapiro-Wilks testiyle yapıldı. Yaş değişkeni iki grup arasında student T testi ile karşılaştırıldı. Çalışmada anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kronik İdiyopatik Ürtiker tanılı toplam 100 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 21'i erkek iken 79'u kadın idi. Olguların yaşları 18 ile 70 arasında değişmekteydi ve medyan yaş 38.5, ortalama yaş 40.83 ± 11.99 olarak saptandı. Kadın olguların yaşları 18 ile 70 arasında değişmekteydi ve medyan yaş 38, ortalama yaş 41.03 ± 12.02 olarak saptandı. Erkek olguların yaşları 19 ile 58 arasında değişmekteydi ve medyan yaş 39, ortalama yaş 40.10 ± 12.13 olarak saptandı. OSDT olguların 52 (%52)' sinde pozitif, 48 (%48)' inde negatif olarak değerlendirildi. OSDT pozitif ve negatif olguların klinik ve demografik özellikleri **Tablo-6'** da özetlenmiştir. Her iki grup arasında hastaların yaşları ve cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo-6. Olguların demografik özellikleri

	OSDT pozitif	OSDT negatif	Total	p
	n:52	n:48	n:100	
Yaş				0,474
Mean±SD	40.00±12.59	41.73±11.36	40.83±11.99	
Min-maks; median	19-70; 7.00	18-61; 41.50	18-70; 38.50	
Cinsiyet				0,345
E/K	9/43	12/36	21/79	
Tanı				0 ,146
Ürtiker	24	31	55	
Ürtiker+anjioödem	23	13	36	
Anjioödem	5	4	9	
Hastalık süresi (yıl)				0 ,586
<1	12	10	22	
1-2	23	26	49	
>2	17	12	29	

OSDT pozitif olan 52 olgunun 6'sında, negatif olan 48 olgunun ikisinde serum kompleman düzeyi referans değerlerinden(**C3**, 90-180; **C4**,10-40) düşük saptandı. OSDT pozitif ve negatif olguların serum kompleman düzeyleri **Tablo-7'** de özetlenmiştir. OSDT pozitif ve negatif olgularda kompleman düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-7. Olguların laboratuvar özellikleri

	OSDT pozitif	OSDT negatif	Total	p
	n:52	n:48	n:100	
C3 düzeyi				0,458
Normal	48	46	94	
Düşük	4	2	6	
C3 düzeyi (mg/dl)				0,370
Mean±SD	124.17±23.00	128 ± 23.36	126.18±23.15	
Min-maks; median	76-171;122	73-182; 129.90	73-182; 127.50	
C4 düzeyi				0,163
Normal	50	48	98	
Düşük	2	-	2	
C4 düzeyi (mg/dl)				0,169
Mean±SD	23.67±7.77	25.67± 6.49	24.63±7.22	
Min-maks; median	9-46; 23.50	12-38;25.50	9-46; 25	

OSDT pozitif ve negatif olgularda kompleman düzeyleri tanıya göre Tablo 8’de özetlenmiştir. Tanıya göre değerlendirildiğinde otolog serum deri testi pozitif ve negatif olguların kompleman düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-8. OSDT pozitif ve negatif olguların tanıya göre kompleman derğerleri

(n:100)	OSDT pozitif (n:52)			OSDT negatif (n:48)			Total
	Ü	Ü+A	A	Ü	Ü+A	A	
C3 düzeyi							
Normal	23	20	5	31	12	3	94
Düşük	1	3	0	0	1	1	6
C4 düzeyi							
Normal	23	23	4	31	13	4	98
Düşük	1	0	1	0	0	0	2

Ü:Ürtiker, Ü+A:Ürtiker+anjioödem, A:Anjioödem

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik ürtiker etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemekle birlikte olgularının yaklaşık %80-90'ında altta yatan neden bulunamaz. Etyopatogeneizde son zamanlarda otoimmunitenin rolü ön plana çıkmaktadır ve Kaplan ve ark. (13, 36) fiziksel ürtiker ve ürtikeryal vaskülit ekarte edildikten sonra, kronik ürtiker olgularının iki gruba ayrılmasını önermiştir. Bu olguların %45' ini kronik otoimmün ürtiker, %55' ini kronik idiyopatik ürtiker olguları oluşturmaktadır. KİÜ olgularının yaklaşık 1/3'inde tesbit edilebilen anti-FcεRI ve anti-Ig E otoantikörlerinin klinik önemi net olmamakla birlikte hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Halen tartışmalı olmakla birlikte OSDT pozitif olguların klasik tedavilere dirençli olduğu, immünsupresif tedavilere ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (37).

OSDT serumda anti-FcεRI ve anti-Ig E vb. histamin salgılatıcı faktörlerin varlığını göstermektedir ve bazofil histamin salınım aktivitesini ifade eden en iyi klinik testtir. KİÜ tanılı olgularda otoimmün patogenezin tanısında ucuz, güvenilir ve pratik in vivo test olarak 1946'da tanımlanmıştır (38). KİÜ' li olgularda tanısız olarak klinik pratikte uzun zamandır kullanılmasına rağmen standardize edilememiştir ve farklı uygulamaları mevcuttur.(15,16, 39-42). OSDT pozitifliği fonksiyonel otoantikör varlığını göstermekle beraber sensitivite ve spesifitesi %80 kadardır. KİÜ tanılı olguların %30-50'sinde OSDT pozitifliği bildirilirken, son zamanlarda test pozitifliğinin, hasta seçimi metodolojisiyle ilişkili olarak %4-%76 arasında değiştiği bildirilmiştir (36, 43). Bizim serimizde de literatür verileri ile uyumlu olarak olguların %52'sinde OSDT pozitifliği saptandı. Alyasin ve ark.'nın (43) KİÜ' de OSDT ve klinik bulgular arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada OSDT pozitifliği ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da OSDT pozitifliği ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Ürtiker, ürtiker ve anjioödem,

anjioödemli hasta grupları arasında da OSDT pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kompleman aktivasyonu sonucunda ise C3a, C4a ve C5a gibi anafلاتoksinler ortaya çıkarak mast hücre degranülasyonuna neden olabilmektedir (18). Otoantikor bağımlı histamin salınımında kompleman aktivitesinin rolü olduğu düşünölmektedir ve kompleman inaktivasyonu ile bazı KİÜ'li olgularda histamin salınımının engellendiğı bildirilmiştir (17,18). Bu nedenle patogeneizde otoimmunitenin rol oynadığı olgularda serum kompleman düzeylerinde düşöklük olması beklenmektedir. Zamiri ve ark. (20)'nin yaptığı KİÜ'li hastalarda OSDT ve serum kompleman düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiğı çalışmada 35 hastanın 19'unda kompleman düzeyi düşük saptanmıştır. Komplemanı düşük olan hastaların 7'sinde OSDT pozitif saptanmıştır. OSDT pozitif ve negatif olguların serum kompleman düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (20).

Sonuçlarımız, Zamiri ve ark. (20)'nin benzer metodolojiyle yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzer olmakla birlikte bizim olgu serimiz daha geniştir (Tablo-9). Çalışmamızda OSDT pozitif olan 52 hastanın dördünde C3, ikisinde C4 düzeyi düşük saptanırken; OSDT negatif olan 48 hastanın ikisinde C3 düzeyi düşük saptandı. C4 düzeyi OSDT negatif olan tüm hastalarda normal bulundu. Zamiri ve ark. (20)'nin çalışmasında olduğu gibi OSDT pozitif ve negatif olgularda kompleman düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuç olarak, OSDT pozitif olgularda serumdaki otoantikörlara bağılı kompleman düzeyi düşöklüğü hipotezi çalışmamızda doğrulanamamakla birlikte ileri geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo-9. Literatür karşılaştırılması

	Zamiri ve ark.	Çalışmamız
n	35	100
Yıl	2008	2012
K/E	24/11	79/21
Ortalama yaş	43.7;14-67	40.8;18-70
OSDT (>1.5mm)		
Pozitif	12	52
Negatif	23	48
Kompleman düzeyi	OSDT+;OSDT-	OSDT+;OSDT-
Normal	5; 11	48;46
Düşük	7; 12	6; 2
C3 Medyan(g/L)	1.24; 1.25	1.22;1.29
C4 Medyan (g/L)	0.20; 0.18	0.23; 0.25

KAYNAKLAR

1. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:645-57.
2. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:465-74.
3. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011 10;7 Suppl 1:9.
4. Champion R.H: Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* 1988; 119: 427-36.
5. Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergol.* 1972;27:236-40.
6. Volcheck GW. Urticaria and Angioedema. *Clinical Allergy Diagnosis and management.* 1'inci baskı. USA, Humana Press 2009; 279-309.
7. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology.* 2nd edition. USA, Mosby 2008; 261-76
8. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:496-501.
9. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol.* 2007;34:294-301
10. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol.* 1997;133:1003-8.
11. Saini SS. Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:286-90.
12. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1995 29;332:1767-72.
13. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:777-87.
14. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N England J Medicine* 1993; 328:1599-604.
15. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell B, Hide M et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *The Journal of Investigative Dermatology* 996; 106:1001-6.
16. 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.

17. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεsilonR1alpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest.* 1998;101:243-51.
18. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:169-72.
19. Schaefer P. Urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician.* 2011;83:1078-84.
20. Zamiri M, Jury CS, Dawe RS, O'Neill S, Douglas WS. Reactivity to autologous serum skin test and relationship with complement levels in chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:587-90.
21. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:468-72
22. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al.; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy.* 2009;64:1427-43.
23. Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:403-11.
24. Grattan CE, Humphreys F; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol.* 2007;157:1116-23.
25. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143:365-72.
26. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P; Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:705-9.
27. Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H. Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:164-8.
28. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:569-73.
29. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1415-8.

30. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:1563-5.
31. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:752-7.
32. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*. 2010;65:78-83.
33. 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.
34. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:631-50.
35. George M, Balachandran C, Prabhu S. Chronic idiopathic urticaria: comparison of clinical features with positive autologous serum skin test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:105-8.
36. Kaplan AP. Urticaria angioedema. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, (eds). *Allergy: principles and practice*. Philadelphia (PA): Mosby;2003. 1537-58.
37. Lapolla W, Desai N, English JC 3rd. Clinical utility of testing for autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:83-8.
38. Malmros H. Auto serum test (AST). *Nordisk Med* 1946;29:150-1
39. Tüzün B, Hasman D: Otoimmun ürtiker ile otolog serum testi ve tiroid hastalığı ilişkisi. *Dermatose* 2002; 3: 46-51.
40. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, Francis DM, Kermani F et al: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-106.
41. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW: Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
42. Harmanyeri Y, Doğan B, Taşkapan MO, Öz M: Otolog serum deri testi: Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda prevalans çalışması. *Türkderm* 2000; 34:93-4.
43. Alyasin S, Karimi AA, Amiri A, Ehsaei MJ, Ghaffarpasand F. Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;104:111-5

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen; daima yakın desteğini gördüğüm sayın hocam ve tez danıŐmanım Prof. Dr. Şükran TUNALI' ya; bilgi ve tecrübelerinden daima faydalandığım sayın hocam Anabilim Dalı BaŐkanımız, Prof. Dr. Hayriye SARICAOğLU' na; mesleki eğitimimde büyük katkıları bulunan eğitimim boyunca bana her zaman destek olup tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN' a ve Doç. Dr. Kenan AYDOğAN' a; birlikte çalıŐmaktan büyük keyif aldığım araŐtırma görevlisi arkadaŐlarıma ve tüm Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı çalıŐanlarına; tüm eğitim ve oğretim hayatım boyunca daima yanımda olan, hiçbir zaman manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve uzmanlık eğitimimin her aŐamasında yanımda olan ve bana destek veren sevgili eŐime sonsuz teŐekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

01.08.1983'de Balıkesir'de doğdum. İlkokul öğrenimimi Balıkesir Kayabey İlköğretim Okulu' nda; orta ve lise öğrenimimi Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi' nde tamamladım. 2001 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde eğitim görmeye hak kazandım. Temmuz 2007'de Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Kasım 2007'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim. Evliyim.