



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER HASTALARINDA
MEVCUT TEDAVİLERE GÖRE BECK DEPRESYON
ÖLÇEĞİ, DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTE
İNDEKSİ KARŞILAŞTIRILMASI**

Nazime Bensu ÖNENTAŞÇI DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KIRŞEHİR/2023



T.C.
KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER HASTALARINDA
MEVCUT TEDAVİLERE GÖRE BECK DEPRESYON
ÖLÇEĞİ, DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTE
İNDEKSİ KARŞILAŞTIRILMASI**

Nazime Bensu ÖNENTAŞÇI DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Zuhale METİN

KIRŞEHİR/2023

TUTANAK

“Kronik Spontan Ürtiker Hastalarında Mevcut Tedavilere Göre Beck Depresyon Ölçeği, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi Karşılaştırılması” adlı bu çalışma 16.10.2023 tarihinde aşığıda adı geçen kişilerce oluşturulan jüri tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Dr. Öğr. Üyesi Zuhal Metin
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Tıp Fakültesi
(Danışman)

Prof. Dr. Kemal ÖZYURT
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ümit TÜRSEN
Mersin Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Atıl AVCI
Kayseri Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Yılmaz ULAŞ
Kayseri Şehir Hastanesi

ETİK BEYAN

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm.

Dr. Nazime Bensu Önentaşı DEMİR



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde asistanı olma mutluluğunu yaşadığım, eğitime olan inancıyla, iş yoğunluğuna rağmen, bilgi ve birikimlerini aktarmak her daim çaba gösteren değerli hocam Prof. Dr. Kemal Özyurt'a, Eğitim sürecimde şansım olarak gördüğüm, bilgisi ve dermatoloji sevgisiyle bir hoca; her koşulda verdiği desteğiyle bir abla olarak yanımda hissettiğim tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Zuhal METİN'e,

Dermatoloji eğitimime ilk adım attığım yer olan Mersin'de: Akademik yazı yazma konusundaki teşviği ile eğitimime bir değer daha ekleyen Prof. Dr. Ümit Türsen'e ve emeği geçen hocalarım'a, aynı yerde dermatoloji ile yeni tanışmış iken sabır ve samimiyetle bilgilerini paylaşan kıdemlilerim: Uzm. Dr. Melodi ÇEKİÇ, Uzm. Dr. Mustafa Anıl YILMAZ, Uzm. Dr. Büşra ALTUN DENİZ, Uzm. Dr. Gizem FİLAZİ KÖK, Uzm. Dr. Neslihan DENİZ'e,

Yeni çalışma ortamımda, arkadaşlıkları ile, hızlı bir uyum yakalamamı sağlayan Araş. Gör. Dr. Aliye Nur ERDEM, Araş. Gör. Dr. Aysun MERDAN, asistan arkadaşlarım ve çalışma ekibime,

Sevincimi, üzüntümü, endişemi dinlemek için tez dönemimde telefonun ucunda ek mesai yapan Dr. Seda ÖZKAN'a,

Kızları olmaktan gurur duyduğum; bir gün onun kadar güçlü olur muyum dediğim annem Fatma Ülkü ÖNENTAŞCI ve koşulsuz desteği ile sırtımda elini hissettiğim babam Emil ÖNENTAŞCI'ya,

Kendimden bir parça olup da her daim küsmeksizin benimle çatışarak kardeşlik duygusunu yaşatan Bener ÖNENTAŞCI'ya,

Sevgisini hem dilinden hem bakışlarından eksik etmeyen, hayatı birlikte yaşamaya başladığımızdan bu yana sınıksız tuttuğu elimi, tez sürecimde de aynı heves ve şefkatle tutmaya devam eden sevgilim, eşim, hayat arkadaşım Onur Utku DEMİR'e sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ürtiker.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyoloji	3
2.1.4.1. Enfeksiyonlar.....	5
2.1.4.2. İlaçlar	5
2.1.4.3. Gıdalar ve Gıda Katkı Maddeleri.....	6
2.1.4.4. Otoimmünite ve Kronik İnflamasyon ile Seyreden Hastalıklar.....	6
2.1.4.5. Maligniteler.....	7
2.1.4.6. Diğer Faktörler.....	7
2.1.5. Patogenez.....	7
2.1.5.1. Akut Ürtikerde Patogenez.....	8
2.1.5.2. Kronik Ürtikerde Patogenez	8

Kronik Spontan Ürtiker Patogenez	9
Kronik İndüklenebilir Ürtiker Patogenez.....	11
2.1.6. Ürtikerin Sınıflaması	12
2.1.6.1. Akut Ürtiker	13
2.1.6.2. Kronik Ürtiker.....	14
Kronik Spontan Ürtiker	14
Kronik İndüklenebilir Ürtiker	14
Fiziksel Ürtiker.....	14
Semptomatik Dermografizm	14
Geç Basınç Ürtikeri	14
Titreşim Anjiyoödem i	15
Soğuk Ürtikeri	15
Sıcak Ürtikeri.....	15
Solar Ürtiker	15
Adrenerjik Ürtiker	16
Fiziksel Olmayan Ürtiker	16
Kolinerjik Ürtiker	16
Akuajenik ürtiker.....	16
Kontakt Ürtiker.....	16
2.1.7. Klinik Bulgular	17
2.1.8. Tanı.....	17
2.1.8.1. Histopatoloji.....	18
2.1.8.2. Ayırıcı Tanı.....	19
2.1.9. Kronik Ürtikerde Hastalık Aktivitesi ve Kontrolü	20
2.1.10. Tedavi	22
2.1.10.1. Antihistaminler	24

2.1.10.2. Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA).....	25
2.1.10.3. Omalizumab.....	25
2.1.10.4. Siklosporin.....	27
2.1.10.5. Diğer Tedaviler.....	27
2.2. Kronik Spontan Ürtiker ve Depresyon	28
2.2.1. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ).....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ.....	50
7. KAYNAKÇA	51
8. EKLER.....	65

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AÖ	: Anjiödem
AÜ	: Akut Ürtiker
BAT	: Bazofil Aktivasyon Testi
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
C5a	: Kompleman 5a
COX	: Siklooksijenaz
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
EPO	: Eozinofil Peroksidaz
FcεR1a	: Fc epsilon R1-İmmünglobulin E reseptörü
KİÜ	: Kronik İndüklenebilir Ürtiker
KoiÜ	: Kronik Otoimmün Ürtiker
KSÜ	: Kronik Spontan Ürtiker
KÜ	: Kronik Ürtiker
KÜYKİ	: Kronik Ürtiker Yaşam Kalite İndeksi
MBP	: Major Basic Protein
MRGPRX	: Mas İle İlişkili G-Proteinine Bağlı Reseptör X2
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-inflamatuar İlaç
OST	: Otolog Serum Deri Testi
PAR	: Proteazla Aktive Olan Reseptör
ÜAS	: Ürtiker Aktivite Skoru

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. Kronik Spontan Ürtiker-Otoimmün Tip I ve Tip IIb özellikler	10
Tablo 2. 2. Ürtiker Sınıflaması	13
Tablo 2. 3. Ürtiker Ayırıcı Tanısı.....	20
Tablo 2. 4. Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS)	21
Tablo 2. 5. Diğer Tedaviler	24
Tablo 4. 1. Sosyodemografik Veriler	32
Tablo 4. 2. BDÖ, DYKİ ve Başlangıç ÜAS Değerleri.....	33
Tablo 4. 3. İkinci Nesil Antihistamin Ve Omalizumab Sosyodemografik Farklılık....	34
Tablo 4. 4. Başlangıç ÜAS-Mevcut ÜAS değişimi	36
Tablo 4. 5. İkinci Nesil Antihistamin Ve Omalizumab Gruplarının Beck Depresyon Skorları.....	38
Tablo 4. 6. İkinci Nesil Antihistamin Ve Omalizumab Gruplarının DYKİ Skorları..	40
Tablo 4. 7. ÜAS Değişiminin BDÖ ve DYKİ İle İlişkisi	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Akut Ürtiker Etyoloji (Yetişkin) _____	4
Şekil 2. 2. Kronik Ürtiker Etyoloji (Yetişkin) _____	4
Şekil 2. 3. Kronik Ürtiker İçin Tedavi Algoritması _____	23
Şekil 4. 1. İkinci Kuşak Antihistamin - Omalizumab Kullananlarda AÖ Öyküsü Mevcutiyeti _____	35
Şekil 4. 2. İkinci kuşak antihistamin ve Omalizumab kullananların başlangıç ve mevcut ÜAS değerleri ortalaması _____	37
Şekil 4. 3. İkinci Kuşak Antihistamin - Omalizumab Kullananlarda Başlangıç ve Mevcut ÜAS Değerlerinin Seviyelerine Göre Değerlendirilmesi _____	37
Şekil 4. 4. İkinci Kuşak Antihistamin - Omalizumab Kullananlarda Beck Depresyon Ölçek Skorları _____	39
Şekil 4. 5. İkinci Kuşak Antihistamin - Omalizumab Kullananlarda Depresyon Şiddetlerine Göre Grupların Karşılaştırılması _____	39
Şekil 4. 6. İkinci Kuşak Antihistamin - Omalizumab Kullananlarda Yaşam Kalitesine Göre Kişi Sayıları(%) _____	40

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik spontan ürtiker (KSÜ), en az 6 hafta süren, bilinen veya bilinmeyen nedenlere bağlı olarak kendiliğinden gelişen kaşıntılı ürtiker ve/veya anjiyoödem olarak tanımlanır. Yetişkinlerde 1 ila 5 yıl sürebilen KSÜ hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilenmektedir. Ayrıca yaşam kalitesini bağımsız olarak etkileyen, artan kaygı ve depresyon düzeyleriyle de ilişkilendirilmiştir. KSÜ hastalarında normal topluma göre düşük yaşam kalitesi ve yüksek depresyon değerleri bilinmekte olup bu çalışmadaki amacımız; KSÜ'lü hastalarda tedavi farklılığına göre depresyon düzeyi ve yaşam kalitesini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran, en az 1 yıldır kronik spontan ürtiker tanısı almış hastalar dahil edildi. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Etik Kurul'undan onay alındı Hastaların boy-kilosu, ek hastalık durumu, anjiyoödem öyküsü, tanı sırasında ÜAS7 notu, mevcut aldığı tedavi kayıt edildi. Hastalara BDÖ ve DYKİ anketleri uygulanarak sonuçları kaydedildi. Hastaların tedavi sırasındaki ÜAS7 skorları kaydedildi. Aldıkları tedaviye göre omalizumab ve ikinci nesil antihistamin grubu olarak ikiye ayrıldı. İki grubun verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Başlangıç ÜAS7 skoru Omalizumab alan grupta daha yüksekti($p<0,05$). Omalizumab kullanan grupta ikinci nesil antihistamin kullanan gruba kıyasla: başlangıca göre ÜAS7 skor düşüşü daha fazla ($p<0,05$), beck depresyon ölçeği(BDÖ) skorları ve dermatoloji yaşam kalites indeksi(DYKİ) skorları daha yüksekti(sırasıyla 0,03 ve 0,022). BDÖ ve DYKİ skorları ÜAS7 değişim miktarı ile korelasyon göstermiyordu.

Sonuç: Omalizumab hastalık aktivitesini azaltmada ikinci nesil antihistamine göre daha etkilidir. Yaşam kalitesi ve depresyon düzeyleri omalizumab alan grupta anlamlı olarak daha iyidir. Omalizumab tedavisinin etkinliğini ilk basamak tedavi olan antihistamine göre daha yüksektir. Ancak kontrol grubu ve başlangıç anket değerlendirmeleri ile daha geniş hasta gruplarındaki kapsamlı çalışmalar elde ettiğimiz verilerin değerini arttıracaktır.

Anahtar kelimeler: Kronik spontan ürtiker, omalizumab, üas, depresyon, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Chronic spontaneous urticaria (CSU) is defined as itchy urticaria and/or angioedema that lasts for at least 6 weeks and develops spontaneously due to known or unknown causes. In adults, CSU, which can last for 1 to 5 years, significantly affects the quality of life of patients. It has also been associated with increased levels of anxiety and depression, which independently affect quality of life. Low quality of life and high levels of depression are known in patients with CSU compared to the normal population and our aim in this study was to determine the level of depression and quality of life in patients with CSU according to treatment differences.

Material and Methods: Patients admitted to the Dermatology and Venereology Outpatient Clinic of Kırşehir Training and Research Hospital with a diagnosis of chronic spontaneous urticaria for at least 1 year were included in the study. Patients' height-weight, comorbidity, history of angioedema, UAS7 grade at the time of diagnosis, and current treatment were recorded. Patients were administered the BDI and DLQI questionnaires and the results were recorded. UAS7 scores of the patients during treatment were recorded. They were divided into two groups as omalizumab and second generation antihistamine group according to the treatment they received. The data of the two groups were compared.

Results: Baseline UAS7 score was higher in the group receiving Omalizumab ($p < 0.05$). Compared to the group using second generation antihistamine: baseline UAS7 score decrease was greater in the group using omalizumab ($p < 0,05$), beck depression Index (BDI) scores and dermatology life quality index (DLQI) scores were higher (0.03 and 0.022, respectively). BDI and DLQI scores were not correlated with the amount of change in UAS7.

Conclusion: Omalizumab is more effective than second generation antihistamine in reducing disease activity. Quality of life and depression levels are significantly better in the group receiving omalizumab. The efficacy of omalizumab treatment is higher than antihistamine, which is the first-line treatment. However, comprehensive studies in larger patient groups with control group and baseline questionnaire evaluations will increase the value of our data.

Key Words: Chronic spontaneous urticaria, omalizumab, uas, depression, quality of life

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik ürtiker (KÜ), haftanın çoğu gününde semptomların olduğu varsayılarak, 6 haftayı aşan bir süre boyunca aniden ortaya çıkıp kendiliğinden kaybolan eritemli, ödemli, kaşıntılı papül ve plakların ve/veya anjioödem (AÖ) varlığı olarak tanımlanır (1). Tetiklenebilir bir nedenin belirlenip belirlenememesine bağlı olarak iki gruba ayrılabilir;

Kronik indüklenabilir ürtiker (KİÜ) ve Kronik *spontan* ürtiker (KSÜ) (2). KÜ vakalarının %90'ını KSÜ oluşturmaktadır. Bu nedenle de KSÜ en sık görülen KÜ türüdür. Yaşam süresi boyunca görülme prevalansı yaklaşık %1,8 olarak saptanmıştır (3). KSÜ'sü olan hastaların yaklaşık %35'inde AÖ atakları yaşanır ve %25'inde dermatografizm pozitifdir (4).

KSÜ'nün patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Otoimmün ve otoimmün olmayan mekanizmaların mast hücre aktivasyonunu tetikleyerek histamin gibi immün medyatörlerin salınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (5).

H1 reseptörleri üzerindeki histaminin bloke edilmesi ile mast hücresi degranülasyonunun önlenmesi, kronik ürtiker tedavisinin temel tedavisidir. 2-4 hafta sonra yeterli kontrol sağlanamazsa veya semptomlar tolere edilemez hale gelirse daha önce, yeni ikinci nesil H1-antihistamininin standart terapötik dozunda dört kata kadar bir artış denemesi yapılması önerilir. 2-4 hafta veya daha erken dönemde yetersiz kontrolü durumunda dirençli kronik ürtikerin üçüncü basamak tedavisi, bir anti-IgE hümanize monoklonal antikor olan omalizumabın eklenmesidir (2).

Kronik ürtiker yaşam kalitesini düşürmekte, iş ve okuldaki performansı olumsuz etkilemektedir. Ayrıca yaşam kalitesini bağımsız olarak etkileyen artan kaygı ve depresyon düzeyleriyle de ilişkilendirilmiştir. Kendi kendini de sınırlayabilmesine rağmen, etkilenen kişilerin tahminen %10-25'inde hastalık 5 yıldan daha uzun seyredebilir. Bu nedenle mevcut yönetim, semptomların hafifletilmesi yoluyla yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır (2).

KSÜ hastalarında normal topluma göre düşük yaşam kalitesi ve yüksek depresyon değerleri bilinmekte olup bu çalışmadaki amacımız; KSÜ'lü hastalarda tedavi farklılığına göre depresyon düzeyi ve yaşam kalitesini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürtiker

2.1.1. Tanım

Ürtiker, aniden ortaya çıkan ve kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklar ile karakterize bir cilt hastalığıdır (3). Ürtikeryal döküntüler anjiyoödemle birlikte veya anjiyoödem olmadan ortaya çıkabilir ve semptom süresine ve tetikleyici faktöre göre sınıflandırılır. Altı haftadan kısa süreli tekrarlayan ürtiker atakları, akut ürtiker (AÜ) olarak sınıflandırılır ve nüfusun %20'sinde ortaya çıkmaktadır. Altı haftadan uzun semptomlar ise KÜ olarak adlandırılır (6). KÜ bir uyarının tespit edildiği ve edilemediği duruma göre kronik indüklenbilir ürtiker (KİÜ) ve kronik spontan ürtiker (KSÜ) alt gruplarına ayrılmaktadır. Uyarılabilen bir faktör mevcut değilse süreç kronik spontan ürtiker (KSÜ) olarak adlandırılır. Bu alt grup arasında hastaların %30 ila %40'ında mevcut otoantikolar olması otoimmün bir temele işaret etmektedir. Bu vakalar kronik otoimmün ürtiker (KOiÜ) (Avrupa yönergeleri) veya antikorla ilişkili KÜ (ABD yönergeleri) olarak sınıflandırılmaktadır (7).

2.1.2. Tarihçe

Ürtiker ile ilgili erken tanımlamalardan biri 2000 yıllık olup Çin'de yapılmıştır. Huangdi Neijing'de yazılı olarak yaklaşık M.Ö. 200'de ürtiker Feng Yin Zheng ('rüzgar' tipi gizli döküntü) olarak anılmaktadır. Bu tanımlama günümüzde Çin tıbbı (TCM) terimlerinde ürtiker için, Feng Sao Yin Zhen ('gizli rüzgar kaşıntısı') tanımına benzemektedir. Geleneksel Çin tıbbında rüzgarın ürtikerdeki ana etken olduğu kabul edilmektedir, dolayısıyla ürtikerin diğer isimlerinde de rüzgar geçmektedir. Hipokrat (MÖ 460-377), tanımlamak için 'knidosis' terimini kullanmıştır. Isırgan otunun neden olduğu artan kaşıntı lezyonlar (Yunancada knido), bugün kontakt ürtiker olarak bildiğimiz duruma ilk referans gibi görünmektedir. Hipokrat'ın ayrıca ürtikerin bir nedeni olarak gastrointestinal bozuklukları ilk kez tanımladığına inanılmaktadır (8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Ürtiker, en sık görülen cilt hastalıklarından biridir. Tüm yaş grupları etkilenebilse de en yüksek insidans 20 ile 40 yaşları arasında görülmektedir (9). Toplumun %15- %25'i yaşamları süresince en az bir kez ürtiker ve/veya anjiyoödem atağı geçirmektedir. Bu olguların %50 sinde ürtiker ile anjiyoödem birlikteliği, %40'ında sadece ürtiker, %10'unda ise sadece anjiyoödem bulunmaktadır. Ürtiker olmadan izole anjiyoödem ile birlikte KSÜ'nün gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte tüm KSÜ vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturduğu düşünülmektedir (10).

Akut ürtiker hastalarının %20-45' inde kronik ürtiker gelişir(7). KÜ toplumun %0,5-5'ini etkilenmekte ve etkilenen bu bireylerin 1/2 -3/4'ünde KSÜ, yaklaşık 1/3'ünde ise KİÜ tanısı olduğu bildirilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analizde, yaşam boyu KÜ prevalansı %4,4 ve genel nokta prevalansı %0,7 olup, Kuzey Amerika'da bu oran %0,1'dir. Avrupa'da %0,5'e, Latin Amerika ve Asya ülkelerinde ise sırasıyla %1,4 ve %1,5' e kadar çıkmaktadır. 18 yaş altı çocuklarda KÜ prevalansı %1,4 ve 14 yaş altı çocuklarda %1 olarak bildirilmiştir. Yaşlı hastalara ilişkin veriler büyük ölçüde eksiktir, ancak 65 yaş ve üzeri hastalar KÜ vakalarının % 10 - % 21,7' sini temsil etmektedir. KÜ, özellikle KSÜ alt tipi, kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülmektedir. Bu cinsiyet farkı 15 yaş altı çocuklarda veya yaşlılarda belirgin değildir (3, 11-13).

2.1.4. Etyoloji

Ürtikerin yönetimi ancak klinik belirtilerin, etyolojinin ve tetikleyici faktörlerin doğru saptanması ile mümkündür (14).

Akut ürtiker vakalarının yaklaşık %50'sinde tetikleyici tespit edilememektedir. Tespit edilebilen grupta üst solunum yolu enfeksiyonları en yaygın tetikleyici (%40) olup, bunu ilaç kullanımı (%9.2) ve şüpheli gıda intoleransı (%0,9) takip etmektedir. Enfeksiyöz ajanlar arasında üst solunum yolu sistem ajanları, Mycoplasma pneumonia ve paraziter enfeksiyonlar çocuklarda yaygın olarak bildirilirken, viral hepatit ve enfeksiyöz mononükleoz yetişkinlerde önemli sebeplerdir (7). Enfeksiyonlara bağlı AÜ genellikle enfeksiyonun başlangıcından sonraki 1-3 hafta içinde oluşurken, ilaca bağlı olanlar genellikle ilaç alımını takiben 1 saat içinde oluşur (15).

AÜ’de en sık neden olan antibiyotikler beta laktam antibiyotikler olarak bildirilmektedir (15). En sık rol oynayan diğer ilaçlar ise aspirin ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlardır .

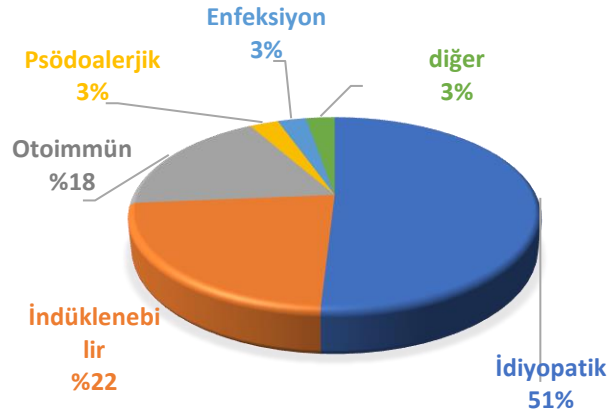
AKUT ÜRTİKER



).

Şekil 2. 1. Akut Ürtiker Etyolojisi (Yetişkin)

KRONİK ÜRTİKER



Şekil 2. 2. Kronik Ürtiker Etyolojisi (Yetişkin)

Kronik ürtikerde etyolojik nedeni saptamak oldukça güç olup hastaların %10-30 kadarında nedeni saptanabilmektedir (18). Kronik indüklenebilir ürtikerde fiziksel veya çevresel

uyaranlar (soğuk, sıcak, egzersiz, basınç, güneş ışığı, titreşim) mevcuttur (19). Kronik spontan ürtikerde hastaların %50'sinde etyoloji saptanamamaktadır (3). Vakaların %30 kadarı: immünoglobulin A'ya ya da immünoglobulin E reseptörü (Fc epsilon RI- FcεRIa) yüksek afiniteli fonksiyonel immünoglobulin G antikoları ile ilişkilidir. Etiyolojinin şüpheli olduğu hastalar arasında en sık ilişkili durumlar enfeksiyonlar, ilaçlar, yiyecekler ve psikolojik faktörlerdir (7, 20).

2.1.4.1. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar en sık tespit edilen AÜ sebebi olup pediatrik AÜ vakalarında erişkinlere göre daha sık etyolojik nedendir (21). Çocuklarda özellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonları akla gelmelidir. Sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), İnfluenza, Hepatit A, B, C, Adenovirüs, Enterovirüs, Parvo virüs B19 tespit edilmiş en sık viral etkenlerdir. Mikoplazma pnömoni ve A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları ise tespit edilen en sık bakteriyel enfeksiyon nedenleridir (22).

KÜ'de enfeksiyonların birincil neden olmaktan ziyade hastalığı tetiklediği ve alevlendirdiği ileri sürülmektedir. Fokal bakteriyel enfeksiyonlar (ürogenital, diş vb.), paraziter istilalar, onikomikoz, tinea pedis ve mukokutanöz kandidiyazis KÜ'yü tetikleyebilmektedir (3). Enfeksiyon nedenleri popülasyona ve coğrafi konuma göre değişebilir(23, 24). Anisakis simpleks deniz balığı nematodu olup akdeniz bölgesinde rekürren spontan ürtikere sebep olmaktadır(25). Helicobacter pylori (H. pylori) KÜ'de yoğun bir şekilde araştırılmış ve KÜ gelişimi için potansiyel risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Bazı çalışmalar H. Pylori ile KÜ arasında ilişki olmadığını gösterse de H. Pylori ortadan kaldırıldığında KSÜ'nün iyileşebildiği gösterilmiştir (7).

2.1.4.2. İlaçlar

İlaçlara bağlı ürtiker gelişimi erişkinlerde çocuklara kıyasla daha sık görülmektedir. İlaçlar AÜ gelişimine immünolojik veya non-immünolojik yollar ile sebep olurken KÜ'de non-immünolojik yolla ürtikerde alevlenmeye sebep olurlar (26).

KÜ'de en sık görülen ilaçlar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardır(NSAİİ). ACE inhibitörünün neden olduğu anjiyoödem ve ürtiker immünolojik olmayan bradikinin ve diğer nörokininlerin birikimden kaynaklanır (27). Tedaviye başlandıktan haftalar-yıllar sonra ortaya çıkabilir (28). NSAİİ

kullanımında kutanöz bulgular farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. NSAİİ ile alevlenen kutanöz hastalık, KSÜ öyküsü olan hastalarda tek bir NSAİİ alımı sonrası gelişen semptomlar ile kendini göstermektedir. NSAİİ ile alevlenen kutanöz hastalık KÜ hastalarının %12 ila %30'unda bulunmaktadır ve ProstaglandinD2 ve lökotrienlerin artışı ile gerçekleşmektedir. NSAİİ kaynaklı ürtiker/anjiyoödeme ürtiker eşlik etmeyip muhtemel mekanizma COX-1 inhibisyonu ile gerçekleşmektedir. IgE aracılığı ile gerçekleşen yolakta, aspirin veya tek bir NSAİİ'ye maruz kaldıktan sonra ani aşırı duyarlılık durumunda semptomlar hızla gelişir (7).

2.1.4.3. Gıdalar ve Gıda Katkı Maddeleri

AÜ ile bazı gıdalar arasında yakın bir ilişki olmasına rağmen, Gıdaların KÜ'daki rolü hala tartışmalıdır (3). Kabuklu kuruyemişler, buğday, soya, süt, yumurta, balık ve diğer kabuklu deniz ürünleri AÜ oluşumundan en fazla sorumlu tutulan besinlerdir (29).

Besin ilişkili tip I alerjik reaksiyonlar(IgE aracılı) çocukluk çağı başta olmak üzere tüm yaş gruplarında AÜ'ye yol açabilir (22, 30). Tip 1 reaksiyonlar nadiren kronik ürtiker sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. KSÜ'de besin ilişkili olguların çoğunun psödoalerjik reaksiyon sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Psödoalerjik reaksiyon gıda ve katkı maddelerine karşı immunolojik olmayan mekanizmayla allerjik reaksiyon benzeri semptomların oluşması olarak tanımlanmaktadır (31). Bu reaksiyonların gelişmesi için önceden maruziyet gerekmez ve edinsel değil genetik olarak ortaya çıkmaktadır (3).

2.1.4.4. Otoimmünite ve Kronik İnflamasyon ile Seyreden Hastalıklar

KSÜ'nün etyolojisi ve patogenezi büyük oranda aydınlatılamamıştır. Son yıllarda otoimmünite de ortaya atılan mekanizmalardan biridir (32).

KSÜ'lü hastaların yaklaşık üçte biri ile yarısı arasında kendi serumlarına karşı pozitif yanıt vermektedir (pozitif otolog serum cilt testi) IgE reseptörü FcεRIa'ya karşı yüksek afiniteli IgG antikorlar veya IgE'ye karşı IgG antikorları, gösterilmiştir (7). Tiroid hastalığı genellikle otoimmünitenin bir belirteci olarak kabul edilir ve KÜ'lü hastalarda normal popülasyona göre 2-3 kat daha sık görülür (3).

Tiroid hastalıklarının dışında ek otoimmün hastalıkların da KÜ ile ilişkileri araştırılmıştır. Confino-Cohen ve ark. yaptığı araştırmada hastaların %12,5'inde ek bir otoimmün hastalık, %2,1'inde iki hastalık, %0,1'inde üç hastalık olduğu tespit edilmiştir. KÜ ve hipotiroidili hastalarda en sık eşlik eden ek otoimmün hastalık RA olarak bulunmuştur. Çalışmada KÜ hastalarında tip 1 diyabet gelişme riski cinseyetten bağımsız artmaktadır. KÜ'lü hastalarda Sjögren sendromunun, çölyak hastalığının veya SLE'nin sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (33).

2.1.4.5. Maligniteler

Literatürde kanserle ilişkilendirilen kronik ürtikerli olgular mevcuttur. KSÜ ile birlikteliği bildirilen neoplaziler arasında hematolojik maligniteler, testis, over, mesane, kolon, akciğer ve tiroid kanseri yer almaktadır(33). Son verilere göre öykü ve fizik muayene bulgularında malignite ile ilgili spesifik bulgular olmadıkça, kronik ürtikerli hastaların malignite açısından rutin araştırılması önerilmemektedir (3, 34).

2.1.4.6. Diğer Faktörler

KSÜ'yü tetiklediği ve/veya şiddetlendirdiği rapor edilen diğer maddeler çimen polenleri, maya sporları, ev tozu akarları, sigara içme, ortopedik /diş implantı ve protezleri ile amalgam diş dolgularıdır. Psikolojik stres, depresyon ve anksiyetenin de özellikle akut atakların ortaya çıkmasında rol oynadığı bildirilmiştir (35, 36).

2.1.5. Patogenez

Ürtiker oluşumunda en önemli faktör mast hücreleridir Mast hücreleri, çeşitli sinyallerle aktive olabilen FcεRI, MRGPRX2, C5aR, PAR1 (proteazla aktive olan reseptör 1), PAR2, T helper 2 hücreleri (TH2 hücreleri) üzerinde eksprese edilen kemoatraktan reseptör-homolog molekül (CRTh2) ve sitokin reseptörleri dahil olmak üzere birçok aktive edici reseptör eksprese etmektedir(37). FcεRI IgE bağımlı alerjik reaksiyonlarda rol alır. Reseptörlerinin uyarılması mast hücrelerinin migrasyonu, degranülasyonu veya sitokin salgılanmasına sebep olur. KÜ'de, mast hücre miktarının değişiminden ziyade, bu hücrelerden birtakım uyarılara cevap olarak mediyatör salgılanma eşiğinin düştüğü öngörülmektedir. Hücrelerin aktifleşmesi immün veya non-immün mekanizmalarla olabilmektedir. Histamin esas rol

oynadığı düşünölen vazoaktif mediatör olmasına rağmen, bazı vakalarda klinik tablo antihistamin ile kontrol edilememektedir. Bu da histaminin ürtiker patogenezinde sorumlu tek mediatör olmadığını düşöndürmektedir (21, 38, 39). Özellikle antihistamin ile kontrol edilemeyen anjiyoödemde lökotrien ve C5a gibi mediatörlerce tetiklenen farklı yollar sonucu oluştuğı düşünölmektedir (38).

2.1.5.1. Akut Ürtikerde PatogeneZ

Akut ürtikerin ve anafilaksi hastalarındaki ürtiker ve/veya anjiyoödemde gıdalara, ilaçlara ve diğör alerjenlere karşı tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarından kaynaklandığı bilinmektedir. Ani IgE aracılı reaksiyon olarak da bilinen Tip I aşırı duyarlılık, mast ve bazofil yüzeyindeki yüksek afiniteli reseptörü FcεRI'ye bağı önceden var olan bir IgE antikör kompleksi ile ekzoalerjen arasındaki etkileşimi ve bu etkileşim sonucu hücre aktivasyonu ve degranölasyona giden süreci tanımlar(40). NSAİİ kaynaklı ürtiker ve/veya anjiyoödem, IgE aracılı veya T hücresi aracılıdır. Ayrıca siklooksijenaz 1'in (COX1) farmakolojik inhibisyonu ve sonucu artan sisteinil lökotrien düzeylerine bağı olarak da gelişebilmektedir(41). Akut temas ürtikeri, daha önce duyarlı hale getirilmiş alerjenlerle ve önceden duyarlılaşma olmadan ürtikerojenik maddelerle (örneğin ısırgan otu), doğrudan temasa yanıt olarak gelişebilir (37).

2.1.5.2. Kronik Ürtikerde PatogeneZ

KSÜ, mast hücresi ve bazofillerin anormal aktivasyonu sonucu gelişen kronik inflamatuvar bir durum olarak kabul edilmektedir .

Mast hücrelerinin aktivasyonu ve degranölasyonu, duyuşal deri sinirlerini aktive eden , deri kan damarlarını genişleten ve plazma ekstrasvazyonunu indükleyen histamin ve diğör mediatörlerin salınımına bağı olarak ürtiker belirti ve semptomlarının(kaşıntı, eritem, ödem) gelişmesine yol açar.

Epitel tarafından IL-33, IL-25 ve alarmin gibi maddelerin salınımı TH2 sitokinlerinin (IL-4, IL-5 ve IL-13) salınımına yol açar. B hücreleri tarafından alerjene özgü IgE üretilir. IgE molekülleri, mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE-FcεRI kompleksleri oluşturur. Bu komplekslere alerjenin bağlanması sonucu mast hücresi aktivasyonu tetiklenir (37). Mast

hücrelerin aktivasyonu ve degranülasyonunda yer alan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Farklı mekanizmaların, farklı sitoplazmik granül sekresyonu modellerine yol açabileceği kanıtlanmıştır ve bu farklı degranülasyon dinamikleri ve granül özellikleri, inflamasyonun çeşitli modellerinden sorumludur (42).

Kronik Spontan Ürtiker Patogenezi

Kronik spontan ürtiker, hücre infiltrasyonu, otoimmünite gibi birbiriyle bağlantılı, karmaşık, çoklu basamaklar ile ortaya çıkabilmektedir. Kutanöz pruriseptif duyuşal sinirlerin aracılık ettiği histamine bağımlı ve histaminden bağımsız kaşıntı sinyal yollarının yer aldığı nörojenik inflamasyon, kompleman kaskadının aktivasyonu ve pıhtılaşma kaskadının doku faktörü tarafından başlatılan ekstrinsik yolunun aktivasyonu da KSÜ patogeneziinde yer almaktadır (37). Son birkaç yılda, çeşitli mekanizmalar yaygın olarak araştırılmış. KSÜ patofizyolojisinde üzerinde durulan mekanizmalar: otoimmünite ile ilişkili ve otoimmünite ile ilişkili olmayan mekanizmalar olarak ikiye ayrılabilir (32).

- **Otoimmün Mekanizma**

KSÜ patogeneziine, sırasıyla IgE otoantikörleri ve IgG otoantikörlerinin aracılık ettiği iki tip otoimmünitenin (tip I ve tip II) katkıda bulunduğuna artık genel olarak inanılmaktadır (32, 43).

Tip I otoimmün KSÜ'de (TioiKSÜ; otoallerjik KSÜ olarak da adlandırılır) otoantijenlere karşı yönlendirilmiş otoreaktif IgE antikörlerinin, yüksek afiniteli IgE reseptörü FcεRIα'nın klasik aktivasyonu yoluyla deri mast hücrelerini degranüle ettiği düşünölmektedir. Tip IIb otoimmün KSÜ'de (TIIboiKSÜ) mast hücresi degranülasyonuna FcεRIα veya FcεRIα-bağlı IgE'ye karşı yönlendirilmiş IgG ve/veya IgM otoantikörleri neden olmaktadır (44). Ayrıca son yayınlarda KSÜ'de tip IIb otoimmünitenin karakteristiği olan IgG antikörlerine yanında IgE reseptörü FcεRI'ye karşı IgM ve IgA antikörleri de bulunmuştur (20). Tablo 2.1'de Otoimmün TipI ve Tip IIb özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2. 1. Kronik Spontan Ürtiker-Otoimmün Tip I ve Tip IIb özellikler(43)

Özellikler	Otoimmün Tip I ve Tip IIb
Otoantikolarlar	Tip I : Oto-IgE (örneğin TPO, Triglobulin) Tip IIb : Oto-IgG ve/veya IgM (IgE, FcεRI' ye karşı)
Tanı	Tip I : Otoalerjenlere Karşı Total Oto- IgE Tip IIb : Üçlü pozitiflik: BHST/BAT+OST+WB/ELISA+
Hastalık şiddeti ve süresi	Tip IIb'de yüksek olma eğiliminde
Eşlik eden otoimmün hastalık oranları	Tip IIb'de yüksek olma eğiliminde
Eozinopeni bazopeni oranları	Tip IIb'de görülme oranları daha fazla
Oma tedavisine yanıt oranları	Tip I: Yüksek Tip IIb : Düşük
İmmünsüpresif tedavi yanıtı	Tip IIb'de daha etkili ve hızlı yanıt

BHST, Bazofil Histamin Salınım Testi; BAT, Bazofil Aktivasyon Testi; OST, Otolog Serum Deri Testi; WB, Western Blot; ELISA, Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi

- **Otoimmün Olmayan Mekanizma**

KSÜ patogenezinde pıhtılaşma kaskadının rol oynadığı ileri sürülmüştür(32). Eozinofiller ve dermal mikrovasküler endotel hücreleri, örneğin histamin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), LPS, TNF, IL-6, IL-33 ve IL-1β70 gibi doku faktörü indükleyicilerine yanıt olarak yüzeylelerinde büyük miktarda doku faktörü ifade etmektedir. Doku faktörü, faktör Xa (FXa) ve FIIa (trombin) gibi aktive pıhtılaşma faktörlerinin üretimine yol açan ekstrinsik pıhtılaşma kaskadını aktive edebilir Pıhtılaşma faktörleri, histamin, VEGF73, bradikinin, PAF ve/veya diğer moleküller, proteazla aktive olan reseptör 1 (PAR1), diğer spesifik reseptörler ve/veya endotel hücresi üzerinde doğrudan bir etki yoluyla vasküler endotel hücreleri arasında boşluk oluşumu ve plazma sızıntısına sebep olabilmektedir. Ek olarak, trombin ve FXa sırasıyla PAR1 ve PAR2 üzerindeki etki yoluyla mast hücresi degranülasyonunu indükleyebilmektedir. Kompleman bileşeni C5a'nın ekstrinsik koagülasyonun aktivasyonunun ve fibrinolizin ardından üretildiği düşünülmektedir. Aktive

koagülasyon faktörleri (FXa ve FIIa) ve plazmin, C5'ten C5a ve C5b ve/veya C3'ten C3a ve C3b üretebilir. Sızan plazmadaki C3a ve C5a, sırasıyla C3aR ve C5aR aracılığıyla mast hücrelerini ve bazofilleri aktive edebilmektedir.(37) Dirençli KÜ'de sırasıyla antikoagülan tedavinin (örn. heparin, varfarin) ve antifibrinolitik tedavinin (örn. traneksamik asit) etkinliği değerlendirmiş ve KSÜ'de koagülasyon kaskadının önemli bir rol aldığı bildirilmiştir(45) .

Koagülasyon faktörlerinin aktivasyonunu tetikleyen otoimmün antikorların varlığından da bahseden çalışmalar da mevcuttur(11).

Son yıllarda D vitamini eksikliği de KSÜ patogenezinde değerlendirilmiştir. D vitamininin KSÜ'deki rolünün altında yatan mekanizma belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, Lyn'in FcεRI β zincirine bağlanmasını engellemek için Lyn (Src familyası kinazlar (Lyn ve Fyn)) ile kompleksler oluşturan mast hücreler tarafından ifade edilen D vitamini reseptörünün (VDR) ve miyeloid farklılaşma birincil yanıt 88 (MyD88) 'in bu süreçte önemli bir molekül olduğu gösterilmiştir.

MBP, EPO ve nöropeptidler için reseptör olan MRGPRX2, KSÜ hastalarının deri mast hücrelerinde sağlıklı kontrollerdekilere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir ekspresyon gösterir. Kanıtlar, stresin cilt mast hücrelerinde eksprese edilen MRGPRX2 aracılığıyla işlev gören P maddesi gibi nöropeptidleri serbest bırakarak KSÜ semptomlarını şiddetlendirdiğini göstermiştir.(32)

Kronik İndüklenebilir Ürtiker Patogenez

KİÜ'nün patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir. Semptomatik dermografizm, soğuk ürtiker, solar ürtiker ve kolinerjik ürtiker'de pasif transfer deneyleri ve/veya omalizumabın etkinliği ile otoalerjik IgE aracılı mast hücre aktivasyonu öne sürülmüştür.

Solar ürtikerde, kromoforların solar elektromanyetik radyasyon tarafından moleküler olarak değiştirilmesi ve mast hücreleri üzerindeki yüzeye bağlı IgE'ye bağlanarak aktivasyonlarına yol açması önerilmiştir.

Kolinerjik ürtikerde, ter bezi kanalının bloke edilmesi terin geri akışına ve dermise sızmasına yol açarak ter antijeni üretimine bağlı olarak kolinerjik ürtiker semptomlarına neden olabilmektedir. Ter antijeni MGL_1304'e spesifik IgE, kolinerjik ürtikerli bazı hastaların

serumlarında tespit edilmiştir. Ayrıca *Malassezia globosa* tarafından üretilen MGL-1304 e karşı gelişen, spesifik anti-MGL-1304 IgE tanımlanmıştır.

Soğuk ürtikerinin etyopatogenezinde otoimmün ve nörojenik mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmektedir. Doğrudan spesifik bir otoantijen bulunmamasına rağmen, soğuğa maruz kalmanın otoantijenlerin de novo sentezine yol açabileceği varsayılmaktadır.

Otoimmüitenin semptomatik dermografizmin patofizyolojisinde önemli rol oynadığı belirtilmiştir; bu durum kısmen hastaların serumunda anti-FcεRIα otoantikörlerinin saptanması ve anti-IgE ilaçlarının (omalizumab) üstün terapötik etkisi ile desteklenmektedir.

Gecikmiş basınç ürtikerinin, histamin dışında IL-1, IL-6, IL-3 ve TNF gibi birçok pro-enflamatuar mediyatörün dahil olduğu immünolojik olmayan bir mekanizma yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir.

Kalıtsal vibrasyonel anjiyoödem, mast hücrelerde bulunan bir G-protein bağlı reseptörde fonksiyon kazanımı mutasyonu nedeniyle otozomal dominant bir varyant olarak ortaya çıkabilir . Bu mutasyon, mast hücrelerinin vibrasyona bağlı degranülasyona karşı hassaslaşmasına neden olmaktadır.

Akuajenik ürtikerin patogenezi ile ilgili hipotezler arasında su ile deri veya sebum içindeki veya üzerindeki bir bileşen arasındaki etkileşime bağlı olarak mast hücresi degranüle edici bir maddenin sentezi; kıl foliküllerini çevreleyen ozmotik basınçtaki değişiklikler ve suyun pasif difüzyonunun artması; epidermiste suda çözünür antijenlerin varlığı ile histaminden bağımsız bir mekanizma yer almaktadır (32, 37, 46).

2.1.6. Ürtikerin Sınıflaması

Ürtiker ilk olarak süresine göre süresine göre sınıflandırılmaktadır 6 haftadan süren akut ürtiker ve kısa süren kronik ürtiker olarak sınıflandırılır. Kronik ürtiker kesin bir tetikleyici bulunup bulunmamasına göre; kronik indüklenebilir ürtiker ve kronik spontan ürtiker olmak üzere ikiye ayrılır. Son zamanlarda otoimmüitenin de etyolojiye katkısı ile KSÜ alt başlığı olarak kronik otoimmün ürtikerden de bahsedilmektedir (37, 47). Günümüzde en çok kabul gören sınıflama Tablo 2.2’de gösterilen klinik sınıflamadır.

Tablo 2. 2. Ürtiker Sınıflaması

Akut Ürtiker < 6 hafta	Kronik ürtiker >6 hafta	
	Kronik spontan ürtiker	Kronik indüklenebilir ürtiker
		Fiziksel ürtiker Semptomatdermografizm Geç basınç ürtikeri Soğuk ürtiker Solar ürtiker Sıcak ürtiker Titreşim Anjioödem Adrenarjik Ürtiker Kolinerjik Ürtiker Aquajenik Ürtiker Temas Ürtikeri

2.1.6.1. Akut Ürtiker

Altı haftadan daha kısa süren AÖ ile birlikte veya tek başına ürtiker ataklarıdır. Yirmi dört saatten kısa süren, eritemli, ödemli, kaşıntılı papül, plak ve yama lezyonları gözlenmektedir (48). Toplumun %15- %25'i yaşamları süresince en az bir kez ürtiker ve/veya anjiyoödem atağı geçirmektedir (10). AÜ'lü hastaların %40 kadarı kronik seyredip KÜ'e ilerleyebilir (7).

2.1.6.2. Kronik Ürtiker

Kronik Spontan Ürtiker

Altı hafta ve daha uzun süreli, hemen hemen her gün denilebilecek sıklıkta oluşan, bilinen ya da bilinmeyen bir nedene bağlı ortaya çıkan, tek başına ya da anjiyoödemle eşlik ettiği spontan ürtikeryal lezyonlar olarak tanımlanır (47). KSÜ tanısı konulabilmesi için uyarılabilir ürtiker sebeplerinin dışlanması gereklidir. KSÜ kronik ürtikerli hastaların % 70-90'ını oluşturur. Kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülmektedir. Yetişkinlerde ortalama 1-5 yıl kadar sürebilmektedir (3, 49).

Kronik İndüklenebilir Ürtiker

Lezyonların belirli bir fiziksel veya diğer uyarıcılar varlığında meydana gelmesi olarak tanımlanan ürtiker çeşididir. Etiyolojik nedenlere göre fiziksel ürtiker; semptomatik dermatografizm, solar ürtiker, akuajenik ürtiker, temas ürtikeri, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, geç basınç ürtikeri; fiziksel olmayan: kolinerjik ürtiker, titreşim anjiyoödem, akuajenik ürtiker gibi alt gruplara ayrılır (19).

Fiziksel Ürtiker

Semptomatik Dermatografizm

Fiziksel ürtikerin en sık görülen şeklidir. Semptomatik dermatografizm, örneğin pantolon bel bantları, manşetleri veya yakaları tarafından uyarılan nispeten küçük bir baskı, sürtünme veya kaşımaya karşı abartılı bir tepkidir (50). Provokasyon testi olarak ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi küt bir cisim ile çizilip on dakika beklendikten sonra ürtikeryal lezyon ve kaşıntı gelişimi saptanırsa test pozitif olarak değerlendirilmektedir(3).

Geç Basınç Ürtikeri

Derinin basınca maruz kalan bölgelerinde, basınçtan ortalama 4-6 saat sonra başlayan, eritemli, ağrılı ve basınç bölgesinde lokalize ürtikeryal şişliklerdir. CIndU vakalarının %5'inden azında meydana gelir. Bu ağrılı ürtikeryal lezyonlar 1 ile 24 saat arası devam edebilmektedir. Lezyonların ortaya çıkabilmesi için gerekli olan basınç miktarı bireysel

değişiklikler göstermektedir. Tanı testi olarak omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne 7 kg ağırlık, 3 cm genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilmektedir (3, 48, 51).

Titreşim Anjiyoödem

Cildin titreşime maruz kalmasına yanıt olarak eritematöz kabarıklıkların ve/veya anjiyoödem gelişmesiyle karakterize edilir, Titreşimli uyarılara maruz kaldıktan sonra belirti ve semptomlar genellikle birkaç dakika içinde ortaya çıkar ve 24 saat içinde kaybolur (52).

Soğuk Ürtikeri

Soğuk ile temas sonrasında dakikalar içinde ürtiker lezyonlarının gözleendiği ürtiker tipidir. Lezyonlar sıklıkla soğuk sıvılar veya yiyeceklerin tüketimi sonrasında, buz teması sonrasında, yağmurlu ve rüzgârlı havalarda meydana gelirler. Etyolojisinde hepatit B, hepatit C, lenfoproliferatif hastalıklar, Raynaud fenomeni, kriyoglobunemi, viral hastalıklardan özellikle infeksiyöz mononukleoz yer almaktadır. Hastalık şiddetine göre sistemik semptomlar (karın ağrısı, nefes darlığı, hipotansiyon) beraberinde gözlenebilir ve bazı vakalarda AÖ gelişebilmektedir (53)

Sıcak Ürtikeri

Fiziksel ürtikerin çok nadir bir çeşididir. Isı maruziyetinin hemen ardından kaşıntılı veya ağrılı kabarıklıklar ve/veya anjiyoödem gelişmektedir. Kabarcıklar genellikle 1-3 saat kadar devam etmektedir. Atipik ailesel ve pediatrik vakalar yayınlanmıştır (19, 46, 48).

Solar Ürtiker

Güneşin elektromanyetik radyasyonuna belirli dalga boylarına cilt maruziyeti sonrası gelişip 24 saatten kısa sürede gerileyen ürtikeryal lezyonlar ile karakterizedir. Solar ürtikerli (SU) hastaların çoğunda tetikleyici çoğunlukla UV-A ışığıdır, görünür ışık veya UV-B ışığıyla provokasyon ise daha az sıklıkta meydana gelmektedir (48). Günlük güneş ışığı maruziyeti ile eritem, kaşıntı, ödem gözlenebilirken, güneşlenme gibi yoğun maruziyet durumunda ise şiddetli bir reaksiyon hatta sistemik anaflaktik reaksiyon gelişebilmektedir (54).

Adrenerjik Ürtiker

Vazokonstriksiyon nedenli hipopigmente hale ile çevrelenmiş, yaygın eritemli papüller ile karakterize, strese bağlı nadir bir fiziksel ürtikerdir türüdür. Ataklara üzüntü, kahve ve çikolata gibi çeşitli tetikleyiciler neden olmaktadır. Atak sırasında serum katekolaminleri ve IgE yükselirken histamin ve serotonin düzeyleri normal sınırlar içinde kalmaktadır. Adrenerjik ürtikerin patogenezindeki mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Tanı, epinefrin veya norepinefrinin intradermal enjeksiyonu ile karakteristik döküntünün izlenmesine dayanmaktadır (55).

Fiziksel Olmayan Ürtiker

Kolinerjik Ürtiker

Kolinerjik ürtiker , egzersiz, ateş, sıcak banyolar, duygusal stres, sıcak veya baharatlı yiyecekler ve içecekler gibi nedenlerle vücut sıcaklığında ani bir artışla tetiklenir. Yaygınlığı genç yetişkinlerde daha yüksektir ve bazı hastalarda kış aylarında zirve yapar (48). Kolinerjik ürtiker atakları sıklıkla plaktan ziyade 2-3 mm çapında papüller şeklindedir ve 15-20 dakika içinde solma eğilimindedirler (56).

Akuajenik ürtiker

Akuajenik ürtiker, suyla (musluk suyu, damıtılmış su veya tuzlu su) doğrudan cilt temasından sonra ürtikerin geliştiği çok nadir bir durumdur. Bazı hastalarda tuzluluk önemli görünmektedir; bazı reaksiyonlar sadece musluk suyu ya da sadece veya deniz suyu temas halinde meydana gelebilir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden biraz daha yüksektir ve başlangıç yaşı ergenlik dönemidir. Ailesel vakaları da rapor edilmiştir (19, 57).

Kontakt Ürtiker

Ekzojen protein ve kimyasallara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu kontakt ürtiker olarak adlandırılır. Klinik bulgular yalnızca antijenle temasın olduğu bölgelerde görülür.

Bu hastalığın iki türü vardır: immünolojik olmayan temas ürtiker ve immünolojik kontakt ürtiker. Daha yaygın olan immünolojik olmayan temas ürtikeri, maddeye önceden maruz kalmayı gerektirmeyen ani bir reaksiyondur. Yaygın nedenler kozmetik bileşenler, ilaçlar, Peru balsamı, benzoik asit ve sorbik asittir (çiğ ette, balıkta ve sebze gibi birçok gıdada yaygın olarak kullanılan koruyucu madde) (19, 29).

2.1.7. Klinik Bulgular

Ürtiker, aniden ortaya çıkıp 30dk-24 saat içinde iz bırakmadan kediliğinden gerileyen, merkezi ödem sebebiyle perifere göre daha soluk, keskin sınırlı, etrafı eritemli papül ve plaklarla karakterizedir. Lezyonların 6 haftadan kısa süreyle tekrarlaması Akut ürtiker, daha uzun süre şikayetlerin devam etmesi kronik ürtiker olarak sınıflandırılır. Anjioödem alt dermiş, subkütis ve mukozada ani, belirgin eritematöz veya deri rengindeki kabarıklığı olup ürtikere eşlik edebilmektedir. Gerilemesi ürtiker lezyonlarından daha yavaş olup 72 saati bulabilmektedir. Alt tiplerin çoğunda klinik bulgular benzerdir.

Vibratuar anjioödemde titreşim maruziyeti sonrası sadece lokal kaşıntı ve eritem de görülebilir. Kolinerjik ürtikerde ise lezyonlar genellikle gövde boyunda yerleşik olup distalle doğru yayılır. Adrenaerjik ürtikerde eritemli papüllerin etrafında hipopigmente halo bulunmaktadır. Ürtikerli hastalarda otoimmün hastalıklar ile alerjik rinit, egzema ve astım birlikteliği görülebilmektedir (3, 19, 39, 55).

2.1.8. Tanı

Ürtiker'e yaklaşımın ilk adımında anamnez ile akut ve kronik ayrımı yapılmalıdır(7). AÜ tansında anamnez ve fizik muayene tanı koymada çoğunlukla yeterlidir. Kendi kendini sınırladığından hasta öyküsü tarafından güçlü bir şekilde önerilmedikçe rutin veya kapsamlı tanısal testler gerektirmez. İlişkili gıdalar ile temastan kaçınmak için; gıda alerjisi, lateks alerjisi ve bazı ilaçlara karşı IgE aracılı reaksiyondan şüphelenilen durumlarda tanıyı doğrulama amacıyla prick test uygulanabilir ve / veya serum spesifik IgE bakılabilir(37, 39, 58).

Kronik ürtiker tanısı alan hastalarda anamnez derinleştirilmelidir. Şikayetlerin başlangıcı, kaybolma süresi ve ciddiyeti sorgulayan kapsamlı bir öykü almak gerekir. KİÜ nedenleri: dermatografizm, soğuk, sıcak, egzersiz, gecikmiş basınç ve kolinerjik etki değerlendirilmelidir. Destekleyici öykü varlığında provakasyon testleri yapılabilir. Öyküde tetikleyici saptanamayan hastada kronik spontan ürtiker düşünülmelidir. İndüklenebilir form ile spontan formun bir arada bulunabileceği de akılda tutulmalıdır.

KSÜ tanısal yaklaşımdaki amaç: ayırıcı tanıları dışlamak, hastalık aktivitesini, kontrolünü değerlendirmek ve altta yatan nedenleri (öyküde belirtildiyse alevlenmeye sebep olan

nedenleri) belirlemektir. Gıdalar, ilaçlar, tiroid hastalığı, otoimmün bozukluklar, kronik enfeksiyonlar ve malignite gibi faktörler sorgulanmalıdır.

Güncel kılavuzlarda kronik spontan ürtiker hastalarında rutin istenen laboratuvar tetkikleri : tam kan sayımı, Total IgE, Anti TPO ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve/veya CRP'dir. Rutin önerilmeyen, klinik şüphe durumunda istenen tetkikler : TSH, tiroid otoantiklorları ,karaciğer enzimleri, hepatit B, hepatit C, H.Pylori tetkiki, C3, C4, dışkı analizi, idrar tahlili, göğüs radyografisi, antinükleer antikor, romatoid faktör, anti-sitrulinlenmiş protein, kriyoglobulin seviyeleri, triptaz ve cilt biyopsisi yer alır. Malignite taraması rutinde önerilmemekte ancak klinik şüphe durumunda uygulanmaktadır. Bazofil aktivasyon test ve otolog serum deri testi de KSÜ'nün ileri tetkiklerinde yer almaktadır. Otoimmün KSÜ'nun (oiKSÜ) taranmasına yardımcı olmak için otolog serum deri testi (OST), bazofil histamin salınım testi (BHST) ve bazofil aktivasyon testi (BAT) yapılabilir (6, 37, 39, 59, 60).

IgE veya FcεR1'e (yüksek afiniteli IgE reseptörü) karşı oto-antiklorları taramak için genel olarak mevcut testler OST ve bazofil aktivasyon testleridir (BAT'lar). OST spesifik olmayan bir tarama testidir. Sadece histamin salgılatan otoantiklorların değil, her tür serum histamin salgılatan faktörün varlığını değerlendirir.

BAT' ler, KSÜ hastalarının serumu ile uyarılmaya yanıt olarak donör bazofillerinin histamin salınımını veya aktivasyon belirteçlerinin artışını değerlendirir (61-63).

D-dimer'in hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu varsayılsada rutin kullanımda değildir. Omalizumabın tedavi yanıtını öngörmede başlangıçtaki toplam IgE seviyesinin, yardımcı olabileceği düşünülmektedir (59).

2.1.8.1. Histopatoloji

Tipik olarak akut ürtiker, kolajen liflerin ayrışması ile lokalize ödem ve rete çıkıntılarında küntleşme ve genişleme gözlenir Kronik ürtiker lezyonlarını akut ürtiker lezyonlarından ayıran histopatolojik özellik, dermal postkapiller venülleri çevreleyen karışık bir hücresel perivasküler infiltrasyonun varlığıdır.

Bu infiltrat çoğunlukla mononükleer hücrelerden oluşur . Kronik ürtikeryal lezyonlarda mast hücre sayısı normal dermise göre 10 kata kadar artabilir. CD4+ çoğunlukta olmak üzere T-hücresi/monosit popülasyonunda da artış olduğu bildirilmiştir (64, 65).

2.1.8.2. Ayırıcı Tanı

Ürtiker çeşitli sendromların bir parçası olabilir ve ürtiker benzeri lezyonlar çeşitli cilt hastalıklarında bulunabilir bu nedenle, ilişkili cilt lezyonlarını, sistemik belirti ve semptomları sorgulamak doğru teşhisi koymak için önemlidir (7).

24 saatten uzun sürebilen , anjiyoödem olmaksızın görülen, pigmentasyon ile gerileyen ürtiker , ürtikeryal vaskülit (UV) düşündürür. Bu durumda ateş, artralji, sedimantasyon hızında artış, hipokomplementemi, dolaşımdaki immün kompleksler görülebilir. Ancak histopatolojisinde lökositoklastik bulguları izlenir. Schnitzler sendromu veya kriyopirinle ilişkili periyodik sendromlar gibi otoinflamatuvar bozukluklarda da anjiyoödem olmadan ürtiker ortaya çıkabilir (3, 66, 67).

Otoinflamatuvar hastalıklarda ürtiker benzeri döküntüler vardır. Ateş ve pozitif aile öyküsü olan hastalarda tanıda akılda tutulmalıdır. Ailesel Akdeniz ateşi (FMF), ailesel soğuk ürtiker, CINCA/NOMID sendromu ve Muckle-Wells sendromu, tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ve hiper IgD sendromu (mevalonat kinaz eksikliği) bu grup hastalıklardan bazılarıdır (68, 69). Ürtiker lezyonları olmadan yalnızca tekrarlayan anjiyoödem görülen hastalarda bradikinin aracılı anjiyoödem düşünülmelidir (60). Tablo 2.3'te Ürtiker ve AE ile seyredip ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar gösterilmiştir (3, 70).

Tablo 2. 3. Ürtiker Ayırıcı Tanısı

Dermatolojik hastalıklar	Hematolojik hastalıklar	Otoinflamatuvar sendromlar	Diğerleri
Kalıtsal/Kazanılmış Anjiyoödem Ve Diğer Bradikinin Aracılı Anjiyoödem Durumları	Non-Hodgkin lenfoma (B-hücreli)	Kalıtsal Ailevi Akdeniz Ateşi	Piyojenikartrit-Pyoderma Gangrenosum
Figüre Eritem	Waldenström makroglobulinemi	HiperIgD Sendromu	Akne Sendromu
Mastositoz	Schnitzler sendromu	TRAPS	Blau Sendromu
Büllöz Pemfigoid/Herpes Gestasyones	Önemi belirsiz monoklonal gamopatiler	Kriyoprinopatiler	Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit Ve Majeed Sendromu
Eritema Multiforme	Kriyoglobulinemi	FCAS	
Anafilaksi	Hipereozinofilik sendromlar	Muckle-Wells Sendromu	
Kutanöz Ve Sistemik Lupus Eritematozus	Eozinofili ile birlikte epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu)	NOMID	
Dematitisi Herpetiformis	Polisitemi vera	Edinsel Schnitzler sendromu	
Böcek Isırığı			
Polimorfik Işık Erüpsiyonu			
Wells Sendromu			
Otoimmün Progesteron Dermatiti			
PUPPP			

IgD: İmmüoglobulin D, PUPPP: Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, TRAPS:Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili dönem sendromu, FCAS: Ailesel soğuk oto-inflamatuvar sendrom, NOMID: Yenidoğan başlangıçlı çoklu sistem inflamatuvar hastalık

2.1.9. Kronik Ürtikerde Hastalık Aktivitesi ve Kontrolü

KÜ hastanın yaşam kalitesini düşürerek hastaların sosyal yaşamını etkilemektedir. Hastalık aktivitesi, hastalığın yaşam kalitesine etkisi ve hastaların hastalıkları üzerinde sahip oldukları kontrol birbiriyle ilişkilidir. Yüksek hastalık aktivitesi genellikle düşük yaşam kalitesi ve düşük hastalık kontrolünü beraberinde getirir. Bu nedenle son yıllarda hasta tarafından bildirilen sonuç ölçümleri geliştirilmiştir. Bu ölçümler KÜ'nün hastalar üzerindeki etkilerinin daha iyi tanımlanmasına ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde yardımcı

olmuştur : Ürtiker aktivite skoru (ÜAS), anjiyoödem aktivite skoru (AAS), KÜ yaşam kalitesi anketi (KÜYKA), anjiyoödem yaşam kalitesi anketi, ürtiker kontrol testi (ÜKT). AAS ve anjiyoödem yaşam kalitesi anketi Ürtiker ile birlikte anjiyoödem gelişen vakalarda kullanılmaktadır. Anjiyoödem olmadan ürtiker gelişen hastalarda ÜAS (71) , Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (72) ve ÜKT (73) sırasıyla hastalık aktivitesini, etkisini ve kontrolünü ölçmek için tercih edilir.

ÜAS, günlük olarak ürtiker sayısı ve kaşıntı şiddetinin günlük puanlanmasına dayanır. Hastalık şiddetini belirlemede sübjektif ve kullanışlı bir ölçektir Kaşıntının şiddeti (0=hiç, 3=şiddetli) ve kabarıklık sayısı (0:hiç, 3=>50 ürtiker plağı) üzerinden hastalık şiddeti belirlenmektedir. ÜAS7’de art arda 7 gün boyunca dökümanente edilir. Ölçek skoru 0-42 arası değişmekte olup artan rakamlar yüksek hastalık aktivitesini belirtmektedir. ÜAS7:0, tam kontrol; ÜAS7≤ 6, kontrol altında; ÜAS7: 7-15, hafif; ÜAS7:16-27, orta; ÜAS7:28-42 şiddetli olarak değerlendirilir. ÜAS kronik spontan ürtiker hastalarında hastalık aktivitesini belirlemede her ne kadar sübjektif kullanışlı bir gereç olsa da çeşitli kısıtlılıkları vardır. Bu nedenle çocuklarda ve KIÜ vakalarında kullanımı önerilmemiştir. ÜKT, tüm KÜ formlarında hastalık kontrol düzeyini belirlemek için kullanılabilir. ÜKT, minimum değeri 0 puan (kontROLSÜZ) ve maksimum değeri 16 puan (tam kontrol) olan 4 soruluk geriye dönük bir ölçektir. ≤11 puan kötü kontrolü, ≥12 puan ise hastalığın kontrol altında olduğunu gösterir. Tablo 2.4’te ÜAS puanlaması gösterilmiştir (37, 39, 43, 74).

Tablo 2. 4. Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS)

Puan	Kabarıklık (Plak) Sayısı	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 plak/24 saat)	Hafif (var ama rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50/24 saat)	Orta (rahatsız edici ama günlük aktivite ya da uykuyu bozmuyor)
3	Şiddetli (>50/24 saat)	Şiddetli (şiddetli kaşıntı, günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)

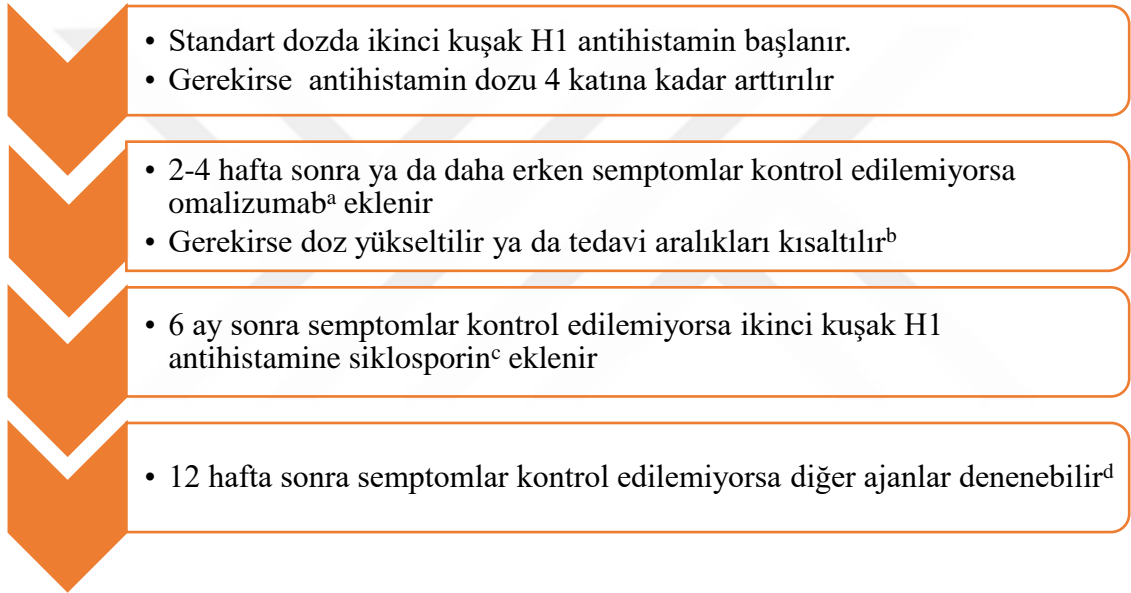
KÜ yaşam kalitesi anketi , anjiyoödem yaşam kalitesi anketi dışında; Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi, Çocuk Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi ve Dermatolojiye Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği gibi dermatolojik hastalıkları olan hastalar için kullanılan genel yaşam kalite anketleri, KÜ’de de kullanılmıştır. Dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ), cilt hastalıkları olan hastalar için kullanılan ve KÜ hastalarında sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için geçerli, güvenilir, 10 soruluk basit bir ankettir. Son 1 haftadaki semptomlar ve duygular , günlük aktiviteler, boş zaman , iş ve okul , kişisel ilişkiler ve tedavi durumu maddelerine yönelik sorular içerir. Yanıt kategorileri sırasıyla 0, 1, 2 ve 3 puanlarına karşılık gelen 'hiç', 'biraz', 'çok' ve 'çok fazla'yı içermektedir; 'ilgili değil' yanıtı 0 olarak değerlendirilir. Tüm yanıtların toplanmasıyla, minimum puanlama 0 ila 1 (hastaların yaşamı üzerinde hiç etkisi yok) ve maksimum 21 ila 30 (hastaların yaşamı üzerinde son derece büyük etki) arasında olur (43, 74).

2.1.10. Tedavi

Tedavinin amacı, normal bir yaşam kalitesiyle tam hastalık kontrolünün güvenli ve etkili bir şekilde sağlanmasıdır. Altta yatan nedenlerin , ortaya çıkarıcı faktörlerin belirlenip ortadan kaldırılması; toleransın indüklenmesi; mast hücre aracılarının salınımını ve/veya mast hücre aracılarının etkilerini önlemek; ihtiyaç duyulan kadar ve mümkün olduğunca az farmakolojik tedavi kullanımı temel basamaklardır (37, 39). Etyolojik faktörleri belirlemek her zaman mümkün değildir. Anamnez ile doğrulanan tip I alerji sebeplerinden (besin, ilaç, lateks, arı sokması) kaçınma, klinik tablonun iyileşmesini sağlamaktadır. Gıda ve gıda katkı maddelerine psödoallerjen reaksiyonlar gerçekleşebildiğinden şüphe edilen gıdaların diyetten çıkarılması semptomları geriletebilir. KIÜ’de soğuk, güneş ışığı, titreşim gibi saptanabilen tetikleyicilerden sakınılması önerilir. Dermografizm saptanan hastalarda dar giysiler giyilmemesi, banyo sonrası sert kurulama yapılmaması önerilmektedir. Kolinerjik ürtikerde vücut ısısında artışa neden olacak egzersiz ve yüksek sıcaklıktaki ortamlardan kaçınılması önerilir (21, 29, 37, 39, 75) .

Soğuk, solar ve kolinerjik ürtikerli KIÜ hastalarında tolerans indüksiyon tedavisi denenebilir. Her gün yeterli eşik düzeyde bu tetikleyicilere maruz kalmak hastalarca kullanımını sınırlı hale getirmiştir (29, 75, 76).

İlaçlar ürtiker oluşmasına neden olmakla birlikte var olan ürtikerin alevlenmesinde önemli rol oynayabilmektedir. Ürtikere neden olduğu tespit edilen ilaçlar bırakılmalı ya da güvenli gruptaki diğer ilaçlarla değiştirilmelidir. Özellikle opiatların ve NSAİİ'lerin ürtikeri olan kişilerde kullanılmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Enfeksiyon ve kronik sistemik inflamatuvar hastalıkların tedavisi ile ürtiker şikayetleri gerileyebilir (39, 77). KSÜ oluşumunda, hastalığın alevlenmesinde stres faktörü ilişkisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da çalışma sonuçları stresin tetikleyici ve ortaya çıkarıcı bir faktör olduğu yönündedir. Bu nedenle stresten uzak yaşam sürülmesi şikayetleri azaltarak yaşam kalitesini arttıracaktır(77). Güncel rehberlere göre önerilen tedavi algoritması Şekil2.3'te, diğer tedavi seçenekleri Tablo 2.5'te gösterilmiştir (78).



Şekil 2. 3. Kronik Ürtiker İçin Tedavi Algoritması

a:300mg/28 gün

b:600mg/14 gün'e kadar

c:5mg/kg/gün'e kadar

d:Diğer ajanlar Tablo 2.5'te gösterilmiştir

Tablo 2. 5. Diğer Tedaviler

Doksepin	Traneksamik asit	Anti-TNF-alfa
Metotreksat	IVIG	Kolşisin
Mikofenolat mofetil	Hidroksiklorakin	Miltefosin
Montelukast	Heparin	Mirtazapin
Dapson	Anakinra	Takrolimus
Danazol	Rituksimab	Vitamin D
Warfarin		İnterferon alfa

2.1.10.1. Antihistaminler

Ürtiker semptomlarının birçoğu, histaminin endotel hücreleri ve duyuşal sinirler üzerinde bulunan H1-reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar. Bu nedenle H1-antihistaminler ilk aşamada tercih edilen ilaç grubudur. Sedasyon, ağız kuruluğu, bulanık görme, baş ağrısı, glokom ve idrar retansiyonu gibi yan etkileri mevcuttur (39, 79) .

Antihistaminlerin iki jenerasyonu mevcuttur: Birinci nesil ve ikinci nesil.

Birinci nesil H1 antihistaminler ayrıca birçok kolinerjik, alfa-adrenerjik ve serotonerjik reseptöre bağlanarak 12 saatten uzun süren sedasyon, duyuşal-motor ve psikomotor fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilmektedir.

Düşük moleküler ağırlıkları ve lipofilik yapıları nedeniyle kan-beyin bariyerini geçerek serebral H1 reseptörlerine bağlanırlar. Uykunun REM dönemini ve öğrenme performansını etkileyebilmektedir. Antipruritik etki 4-6 saat sürer (3).

İkinci nesil antihistaminlerin etkisi 24 saat sürer.Sedasyon ve ağız kuruluğu gibi yan etkileri daha azdır. İlk basamak tedavide, özellikle iş makinesi kullanan hastalarda kontrolörlerde, sürücülerde, öğrencilerde ve yaşlılarda tercih edilmelidir. Kontrol sağlanamadığı takdirde antihistaminlerin ruhsatlı dozun 4 katına kadar yükseltilmesi önerilir. Levosetirizin

desloratadin, rupatadin ve bilastinin doz artışı, olumsuz etkilerde artış olmadan tedavinin etkinliğini artırabilir (3, 80, 81).

Birinci nesil H1-antihistaminler (örn. hidrosizin), yeni 'ikinci nesil' antihistaminlere (örn. setirizin) göre daha yatıştırıcı olduklarından ve ağız kuruluğu, bulanık görme, baş ağrısı, glokom ve idrar retansiyonu gibi daha yüksek yan etki riski taşıdıklarından, kronik ürtikerde kullanım için artık önerilmemektedir (79).

H1-antihistaminlerin H2 antihistaminler ile kullanılarak -kombinasyon tedavisinin kanıt kalitesi düşüktür ve etkinliği hala belirsizdir (80).

2.1.10.2. Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA)

LTRA'lar, ürtikerin patofizyolojisinde rol oynayan ve güçlü proinflamatuvar etkinliği olan sisteinil lökotrienlerin etkisini bastırır (3). Son EAACI/WAO rehberi LTRA'ların çalışmalardaki çelişkili sonuçlar nedeniyle KÜ tedavisinde kullanılmasını tavsiye etmemektedir. Ancak Emek Kocatürk ve ark.'nın yapmış olduğu Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Klavuzu'na göre ikinci nesil H1-antihistaminlere ve omalizumaba dirençli KSÜ vakalarında tedaviye eklenebilmektedir. LTRA (özellikle montelukast), dermografik ürtiker, soğuk ürtikeri, solar ürtiker ve geç basınç ürtikerlerinde ikinci nesil antihisteminlerle kombine edilerek kullanılabilirler. Yetişkinlerde önerilen doz montelukast için 10 mg/gün iken zafirlukast için 2x20 mg/gün'dür (11, 39, 82).

2.1.10.3. Omalizumab

Omalizumab, serbest IgE'yi hedef alarak serbest IgE'yi düşüren rekombinant hümanize IgG1_k monoklonal antikordur (83). Bazofiller ve mast hücreleri üzerindeki FCεRI reseptörünün aşağı regülasyonu ile bu hücrelerin duyarlılığını azaltır. Maksimum antihistamin tedavisine rağmen KSÜ'ye devam eden kişilerde önerilir.

Hem Avrupa'da hem de ABD'de 12 yaş üstü ve antihistaminlere dirençli hastalarda KSÜ için onaylanmış tek monoklonal antikordur.

Omalizumabın etkinliği sadece KSÜ'de değil, aynı zamanda fiziksel, kolinerjik ve diğer ürtikerlerde de gösterilmiştir(3, 83, 84). Bununla beraber standart tedavilere yanıt vermeyen AÖ tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (85) .

2021 EAACI/GA² LEN rehberi yüksek doz AH tedavisine cevap vermeyen dirençli KÜ'lü omalizumab kullanılmasını tavsiye edilirken Amerikan ve BSACI rehberlerinde vaka bazında değerlendirilme ile omalizumab veya siklosporin A'dan kararı klinisyene bırakılmıştır. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Klavuzu'na göre ise yüksek doz AH'lere dirençli hastalarda omalizumab önerilmektedir (3, 38, 39, 78). Takipte herhangi bir laboratuvar testi önerimemekte olup ilk 3 dozdan sonra 30 dakika gözlem önerilmiştir (39).

Hastanın kilosu ve total serum IgE düzeylerinden bağımsız olarak tavsiye edilen doz 300 mg/28 gün olarak belirlenmiştir (39). İki haftada bir 150mg şeklinde tedavi protokolleri ile etkinlik sağlandığı bildirilmiştir (86).

Subkutan olarak 6 ay kullanımı önerilir. 6 aylık tedavi sonucu istenilen yanıt alınamamışsa aylık toplam doz 450mg veya 600mg'a çıkarılır. Üç ay süreyle 600 mg dozunda omalizumab kullanılmasına rağmen klinik cevap alınamayan olguların ise omalizumaba dirençli olgular olarak kabul edilmesi tavsiye edilmiştir (87, 88).

Omalizumab, KSÜ olgularının %85 kadarında etkinliği gösterilmiş bir tedavidir. Fakat küratif bir tedavi ajanı değildir. Bazı çalışmalarda omalizumab tedavisi sonrasında olguların 2/3'ünde nüksler bildirmiştir. Bu sebeple hastaların tedaviye en az 1 yıl devam etmesi önerilir. Tam kontrol sağlanan hastalarda tedavi aralıkları açılarak devam edilir. 8 hafta aralıklar ile kontrol sağlanmış olan hastalarda ilacı kesmeyi denemek önerilmektedir (89-91).

Omalizumaba tedavi yanıtını değerlendirebilecek parametreler üzerinde günümüzde yoğun çalışmalar mevcuttur. Tedavi öncesi serum bazal IgE düzeyinde yükseklik, dört haftalık tedavinin ardından serum bazal IgE düzeylerinde iki kat ve üzerinde artış, tedavi ile bazofil FcεRI düzeylerinde anlamlı düşüş olması durumlarında tedaviye yanıtın daha iyi olacağı bildirilmiştir. Ürtikerde klinik alevlenme durumlarda D-dimerde artışın saptanması ve tedavi sonrasında düşüş tespit edilmesi, D-dimerin de belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (89, 92).

Omalizumab'ın gebe hastalarda kullanımı henüz onaylanmamış olsa da gebelerde kullanımının güvenli olduğu bilinmektedir. FDA gebelik kategorisi B'dir (3, 93, 94).

Omalizumab ile tedavi edilen vakaların %6,2-8,5 'inde yan etki görülebilmektedir. Halsizlik, farenjit, kas ağrısı, baş ağrısı, anafilaksi, abdominal kramp, ishal, enjeksiyon bölgesinde ve

ödem, eritem, ağrı ve kaşıntı olabilmektedir. Malignite riskinde artış olmadığı gösterilmiştir (3, 95, 96).

Omalizumab, hem klinik çalışmalarda hem de gerçek yaşam çalışmalarında KSÜ hastalarında yaşam kalitesini çeşitli yönlerden iyileştirmektedir (97, 98).

2.1.10.4. Siklosporin

Siklosporin güçlü bir immünsüpresif ajandır. Kalsinörin inhibisyonu ile T hücrelerinde interlökin-2 üretim yolağını bloke eder. Ayrıca bazofil ve mast hücrelerinden mediatör salınımını engeller. Yüksek doz antihistamin ve omalizumab kombinasyonuna dirençli şiddetli hastalığı olan KSÜ hastalar için ikinci nesil antihistaminlere ek olarak siklosporinin kullanımını önerilmektedir. Siklosporinin yetişkin ürtiker hastalarında tavsiye edilen kullanım dozu 2,5-5 mg/kg/gün şeklindedir (37, 99, 100). Ciddi yan etkileri bulunmakta olup bunlar: Nefrotoksisite, hipertansiyon, gastrointestinal semptomlar, nörolojik semptomlar, soğuk duyarlılığı, insomnia, hipertrikozis, gingival hiperplazi, parestezi ve bulantıdır. Bu nedenle tedaviden önce ve tedavi boyunca 4-6 haftada bir böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki gibi rutin laboratuvar değerleri takip edilmeli ve düzenli tansiyon takibi yapılmalıdır. Genellikle 3-6 aylık kullanım sonrasında tedavinin kesilmesi önerilir. Relaps olması halinde düşük dozda en fazla 2 yıla kadar verilmesi tavsiye edilir (21, 101).

2.1.10.5. Diğer Tedaviler

Sistemik kortikosteroidler AÜ için ve KSÜ'de alevlenmelerin hızlı kontrolü için etkilidir. Ancak en fazla 10 gün süre ile 0,5-1 mg/kg/gün şeklinde kullanılabilir. Yan etkilerinin çokluğu sebebiyle uzun süreli kullanımları tavsiye edilmez (3, 37). KSÜ'de dapson, kolşisin, sulfasalazin, metotreksat, interferon, fototerapi, intravenöz immünoglobulin ve plazmaferez gibi diğer immünosupresan veya immünomodülatör tedavilerde denenmiştir. Çalışmaların çoğu veri vaka serileri olarak yayınlanmıştır. Bu nedenle hepsinin kanıt değeri düşüktür. KSÜ ve gecikmiş basınç ürtikerinde anti-TNF ; KSÜ, soğuk ürtiker, kolinerjik ürtiker ve semptomatik dermografizmde UVA, UVB ve psoralen artı UVA tedavisi dahil olmak üzere bazı immün tedaviler kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir (37).

3. Kronik Spontan Ürtiker ve Depresyon

KSÜ uzun süreli bir hastalıktır. Tekrarlayan ürtiker ve/veya anjiyoödem atakları seyreden hastalık, hastaların yaşam kalitesi ve psikiyatrik durumları üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir.

KSÜ'nün fiziksel, sosyal ve duygusal etkilerinden sorumlu ana faktörler arasında çok rahatsız edici kabartıların, anjiyoödem, uyku üzerinde büyük bir etkiye sahip olan kaşıntının ve ani ve öngörülemeyen bir şekilde ortaya çıkması yer almaktadır (11).

Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, kronik ürtikerin (KÜ) yüksek derecede anksiyete ve depresyon riskiyle ilişkili olduğunu gösterirken, daha önceki bir sistematik inceleme, KÜ'de psikiyatrik bozuklukların daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Bunlar arasında en sık görülenler ise anksiyete, depresyon ve somatoform bozukluklardır. Psikiyatrik sorunlar tetikleyici bir faktör olabilirken KÜ seyri sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Buradaki neden-sonuç ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır (102). Genel olarak, KSÜ hastalarında depresyonun varlığı da daha yüksek yaşam kalitesi bozukluğuyla ilişkilidir. KSÜ'nün uzun süredir devam eden semptomları stres ve dolayısıyla psikiyatrik komorbiditeler için bir kaynak haline gelebilir. Bu nedenle, ruh sağlığı değerlendirmeleri ve yönetimi KSÜ yönetiminde önemli unsurlardır. Bununla birlikte, KSÜ hastalarındaki semptom yükünün komorbid depresyonun ciddiyetiyle bağlantılı olup olmadığı büyük ölçüde bilinmemektedir (103).

2.2.1. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), depresyonun fiziksel, davranışsal ve bilişsel belirtilerini ölçen 21 maddelik bir ölçektir. Her maddede cevaba göre belirtilerin şiddeti 0 ile 3 arasında puanlanır. Toplam puan 0-9 arası normal durumu (depresyon yok), 10-18 arası hafif depresyonu, 19-29 arası orta derecede depresyonu ve 30-63 arası puan şiddetli depresyona işaret eder (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi

Çalışmamız, non randomize, gözlemsel anket çalışmasıdır.

3.2. Hastalar ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne 10 Eylül 2023 - 1 Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran, en az 1 yıldır kronik spontan ürtiker tanısı almış, 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Araştırma kriterlerine uymayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmamız 05.09.2023 tarihinde, Karar no:2023-15/100 ile Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastalar uygulanacak anketler öncesinde çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam alındı. Çalışma protokolü en son 2013 yılında güncellenen "Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" kurallarına göre düzenlendi.

Kliniğimizde 6 haftayı aşkın süre ürtiker semptomları tarifleyen hastalar tetikleyicilerin, 24 saat içinde gerilemenin, ek şikayetlerin sorgulanması ve tetkiklerin kontrol edilmesinin ardından diğer hastalıklar dışlanarak kronik spontan ürtiker tanısı aldı. Hastaların hastalık şiddetleri ÜAS7 ile değerlendirilerek kayıt edildi. Tedavilerine ikinci nesil H1-antihistamin ilaçları ile başlanmaktadır. Dirençli olan vakalarda anti-IgE monoklonal antikoru olan Omalizumab tedavisine geçildi. Omalizumab tedavisine 300 mg/28 gün dozunda başlandı.

En az 1 yıldır kronik spontan ürtiker tanısıyla takip edilmekte olan, en az 1 aydır antihistamin ya da en az 3 aydır omalizumab tedavisi almakta olan hastalar poliklinik kontrolleri sırasında çalışma konusunda bilgilendirildi; bu hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların boy-kilosu, ek hastalık durumu, anjioödem öyküsü, tanı sırasında ÜAS7 notu ve mevcut aldığı tedavi kayıt edildi. Hastalara BDÖ ve DYKİ anketleri uygulanarak sonuçları kaydedildi. Hastalardan ÜAS7 şablonunda 1 haftalık şikayetlerinin doldurulması ve kontrolüne getirmesi istendi. Hastaların tedavi sırasındaki ÜAS7 skorları kaydedildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Kronik spontan ürtiker tanısını en az 1 yıl önce alan hastalar
- Omalizumab tedavisini en az 3 aydır kullanmış hastalar
- Antihistamin tedavisini en az 1 aydır kullanmış hastalar

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Kronik spontan ürtiker tanısını 1 yıldan daha kısa süre önce alan hastalar
- Omalizumab tedavisini 3 aydan daha kısa süre kullanmış hastalar
- Antihistamin tedavisini 1 aydan daha kısa süre kullanmış hastalar
- Tedavisiz izlenmekte olan hastalar
- Kronik idiyopatik ürtikerden farklı olarak akut ürtiker ya da indüklenabilir ürtiker tanısı olan hastalar
- Gebe ve emziren hastalar
- 18 yaş altı hastalar

Ölçekler

- **Ürtiker Aktivite Skoru 7 (ÜAS7)**

ÜAS7 hastanın kaşıntı ve kabarıklık şikayetlerini art arda 7 gün boyunca dökümanete eden, hastalık şiddetini belirlemede sübjektif kullanışlı bir ölçektir. ÜAS7 ölçeği kaşıntının şiddeti (0=hiç, 3=şiddetli) ve kabarıklık sayısı (0:hiç, 3=>50 ürtiker plağı) üzerinden hastalık şiddetini belirlemektedir. Ölçek skoru 0-42 arası değişmekte olup artan rakamlar yüksek hastalık aktivitesini belirtmektedir ÜAS7:0; tam kontrol, ÜAS7 ≤ 6; kontrol altında, ÜAS7: 7-15; hafif, ÜAS7:16-27; orta, ÜAS7:28-42; şiddetli olmak üzere gruplandırılır (3).

- **Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)**

BDÖ en eski ve en yaygın kullanılan ölçektir. 0-3 puan arası 4 seçenekten üzerinden değerlendirilen 21 maddeden oluşmaktadır. Toplam puan 0-9 arası normal durumu (depresyon yok), 10-18 arası hafif depresyonu, 19-29 arası orta derecede depresyonu ve 30-63 arası puan şiddetli depresyona işaret eder (104).

- **Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)**

DYKİ, çok çeşitli cilt hastalıklarının hastanın sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için tasarlanmıştır . Kronik ürtiker hastalarında da yaşam kalitesini değerlendirmek için geçerli, güvenilir ve klinik olarak yararlı bir sonuç ölçüsüdür. On maddeden oluşur. Semptomlar ve duygular, günlük aktiviteler, boş zaman, iş ve okul, kişisel ilişkiler ve tedavi olmak üzere altı alanın son 1 hafta içindeki değerlendirmesini kapsar. Yanıt kategorileri arasında "hiç", "biraz", "çok" ve "çok fazla" bulunmaktadır ve bunlara karşılık gelen puanlar sırasıyla 0, 1, 2 ve 3'tür; "ilgili değil" yanıtı (ve yanıtlanmamış maddeler) "0" olarak puanlanır. Toplam puan hesaplanır ve maksimum 30, minimum 0 puan elde edilir. Daha yüksek puanlar daha kötü yaşam kalitesini gösterir (105, 106).

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18 – 76 yaş arası değişmekte olan 34’ü (68.0%) kadın ve 16 (32.0%)’sı erkek olmak üzere toplam 50 KSÜ hastası dahil edildi. Yaş ortalaması 43.9 ± 14.5 ‘tir. Hastaların çeşitli ek hastalıkları bulunup çalışmada ek hastalık ‘‘Var’’ ve ‘‘Yok’’ şeklinde değerlendirildi. Hastalar ikinci nesil antihistami veya omalizumab tedavisi altında idi. Çalışma hastaların aldıkları tedavilere göre ‘‘Omalizumab’’ (n=25) ve ‘‘İkinci nesil antihistamin’’ (n=25) olarak iki grup altında değerlendirilmiştir. Hastaların sosyodemografik verilerine ait bilgiler Tablo 4.1 ‘de; BDÖ, DYKİ ve Başlangıç ÜAS değerleri de Tablo 4.2 ‘de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Sosyodemografik Veriler

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	18.0 - 76.0	42.5	43.9 ± 14.5
Cinsiyet	Kadın		34 68.0%
	Erkek		16 32.0%
Boy	155 - 193	165	168 ± 8.9
Kilo	56.0 - 111.0	80.0	79.1 ± 14.0
BMI	18.5 - 40.4	27.4	28.0 ± 4.6
Anjioödem öyküsü	(-)		31 62.0%
	(+)		19 38.0%
Ek Hastalık			
(-)			29 58.0%
(+)			21 42.0%
	<i>Diyabetes Mellitus</i>		7 14.0%
	<i>Hipertansiyon</i>		8 16.0%
	<i>Tiroid hastalıkları</i>		3 6.0%
	<i>Hiperkolesterolemi</i>		2 4.0%
	<i>Rozasea</i>		1 2.0%
	<i>Spondiloarteopati</i>		1 2.0%
	<i>Hepatit B taşıyıcılığı</i>		2 4.0%
	<i>Astım</i>		1 2.0%
	<i>Psoriasis</i>		1 2.0%
	<i>Granülom Anülar</i>		1 2.0%
	<i>Serebrovasküler olay</i>		1 2.0%
	<i>Sjögren hastalığı</i>		1 2.0%
Aldığı Tedavi			
İkinci Nesil			25 50.0%
Antihistamin			25 50.0%
Omalizumab			25 50.0%

Tablo 4. 2. BDÖ, DYKİ ve Başlangıç ÜAS Değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
ÜAS	6.0 - 42.0	28.0	28.6 ± 9.9
Başlangıç ÜAS			
≤6			1 2.0%
7-15			5 10.0%
16-27			13 26.0%
28-42			31 62.0%
Beck Depresyon	0.0 - 31.0	10.0	11.1 ± 8.1
Beck Derpresyon			
Minimal			22 44.0%
Hafif			15 30.0%
Orta			12 24.0%
Şiddetli			1 2.0%
DYKİ	0.00 - 19.0	5.0	6.3 ± 4.9
DYKİ			
Hayata Etki Yok			7 14.0%
Yaşama Küçük Etki			20 40.0%
Orta Derece Etki			14 28.0%
Çok Büyük Etki			9 18.0%

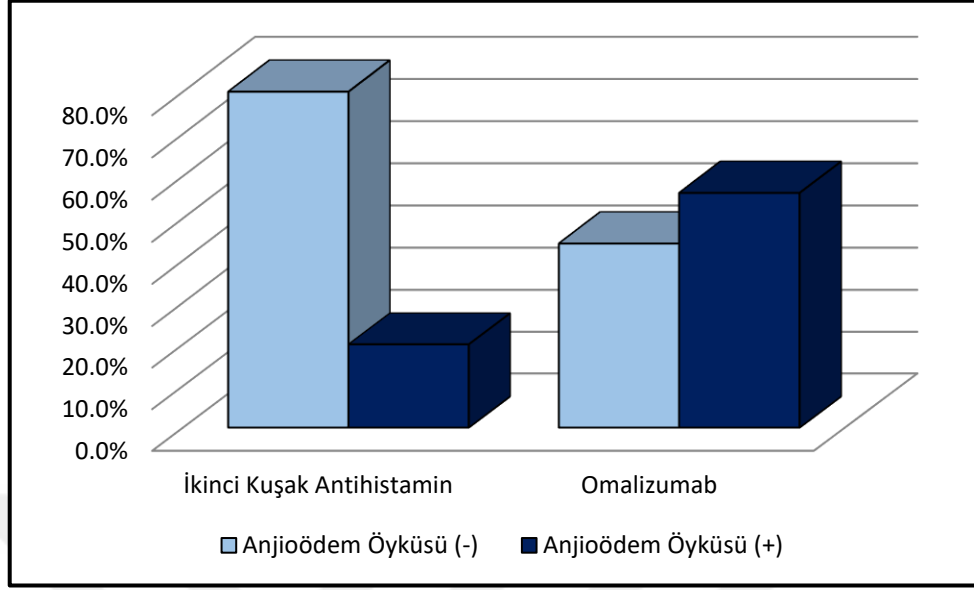
İkinci Nesil Antihistamin ve Omalizumab kullanan gruplar arasında hastaların yaş, cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). İkinci Nesil Antihistamin ve Omalizumab kullanan gruplar arasında boy, kilo, BMI değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). (Tablo 4.3)

Omalizumab kullanan grupta anjioödem öyküsü oranı İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). İkinci Nesil Antihistamin ve Omalizumab kullanan gruplar arasında ek hastalık oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). (Tablo 4.3)

Tablo 4. 3. İkinci Nesil Antihistamin Ve Omalizumab Sosyodemografik Farklılık

		İkinci Kuşak Antihistamin		Omalizumab		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		44,4 ± 15,5	44,0	43,4 ± 13,8	39,0	0,655 ^m
Cinsiyet	Kadın	17	68,0%	17	68,0%	1,000 ^{x²}
	Erkek	8	32,0%	8	32,0%	
Boy		169 ± 8,4	165	167 ± 9,6	165	0,501 ^m
Kilo		80,4 ± 13,2	83,0	77,8 ± 14,9	79,0	0,443 ^m
BMI		28,2 ± 4,3	29,4	27,7 ± 4,9	26,2	0,327 ^m
Anjioödem Öyküsü	(-)	20	80,0%	11	44,0%	0,009 ^{x²}
	(+)	5	20,0%	14	56,0%	
Ek Hastalık						
(-)		12	48,0%	17	68,0%	0,152 ^{x²}
(+)		13	52,0%	8	32,0%	
<i>Diyabetes Mellitus</i>		4	16,0%	3	12,0%	
<i>Hipertansiyon</i>		4	16,0%	4	16,0%	
<i>Tiroid hastalıkları</i>		3	12,0%	0	0,0%	
<i>Hiperkolesterolemi</i>		0	0,0%	2	8,0%	
<i>Rozasea</i>		1	4,0%	0	0,0%	
<i>Spondiloarteopati</i>		1	4,0%	0	0,0%	
<i>Hepatit B taşıyıcılığı</i>		2	8,0%	0	0,0%	
<i>Astım</i>		1	4,0%	0	0,0%	
<i>Psoriasis</i>		0	0,0%	1	4,0%	
<i>Granülom Anülar</i>		0	0,0%	1	4,0%	
<i>Serebrovasküler olay</i>		0	0,0%	1	4,0%	
<i>Sjögren hastalığı</i>		1	4,0%	0	0,0%	

^{x²} Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test



Şekil 4. 1. İkinci Kuşak Antihistamin - Omalizumab Kullananlarda AÖ Öyküsü Mevcudiyeti

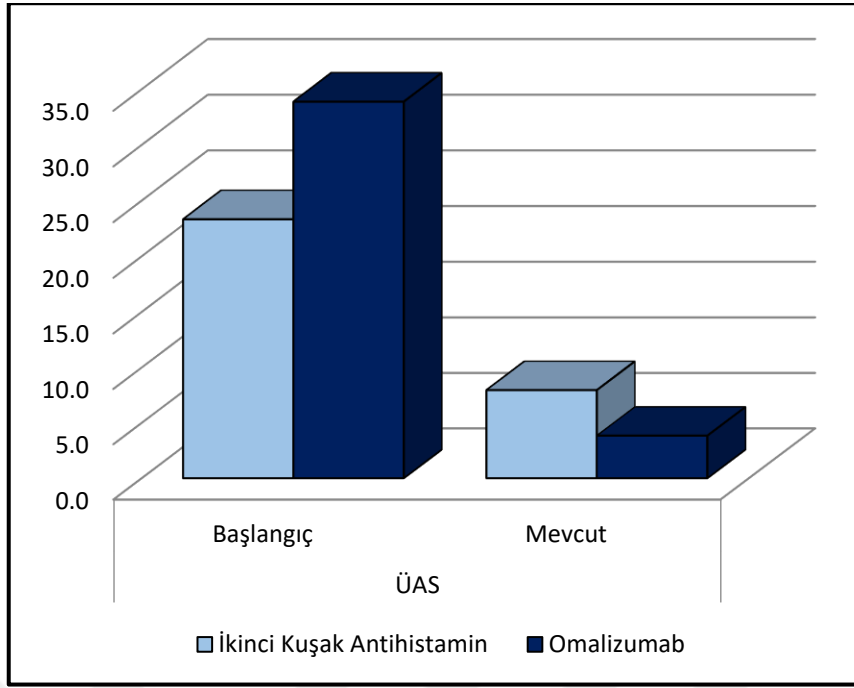
Omalizumab kullanan grupta başlangıç ÜAS skoru İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Omalizumab kullanan grupta mevcut ÜAS skoru İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). İkinci Nesil Antihistamin ve Omalizumab grubunun her ikisinde de mevcut ÜAS skoru başlangıca göre anlamlı düşüş göstermiştir ($p < 0.05$). Omalizumab kullanan grupta başlangıca göre ÜAS skor düşüşü İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). (Tablo 4.4)

Omalizumab kullanan grupta başlangıç ÜAS skoru 28-42 arasında olan hasta oranı İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Omalizumab kullanan grupta mevcut ÜAS skoru ≤ 6 olan hasta oranı İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 4.4).

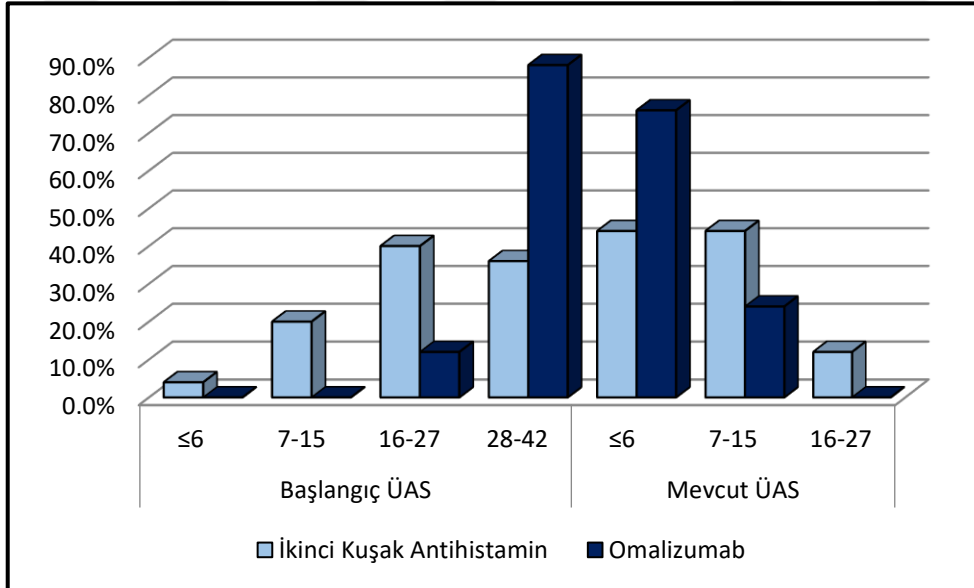
Tablo 4. 4. Başlangıç ÜAS-Mevcut ÜAS değişimi

		İkinci Kuşak Antihistamin		Omalizumab		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
ÜAS						
Başlangıç		23,3 ± 9,3	21,0	33,9 ± 7,4	35,0	0,000 ^m
Mevcut		8,0 ± 6,1	9,0	3,8 ± 3,8	3,0	0,016 ^m
Başlangıç/Mevcut Değişim		-15,4 ± 9,7	-12,0	30,0 ± 9,0	-30,0	0,000 ^m
Grup İçi Değişim p		0,000 ^w		0,000 ^w		
Başlangıç ÜAS	≤6	1	4,0%	0	0,0%	0,000 ^{x2}
	7-15	5	20,0%	0	0,0%	
	16-27	10	40,0%	3	12,0%	
	28-42	9	36,0%	22	88,0%	
Mevcut ÜAS	≤6	11	44,0%	19	76,0%	0,043 ^{x2}
	7-15	11	44,0%	6	24,0%	
	16-27	3	12,0%	0	0,0%	

^{x2} Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test / ^w Wilcoxon test



Şekil 4. 2. İkinci kuşak antihistamin ve Omalizumab kullananların başlangıç ve mevcut ÜAS değerleri ortalaması



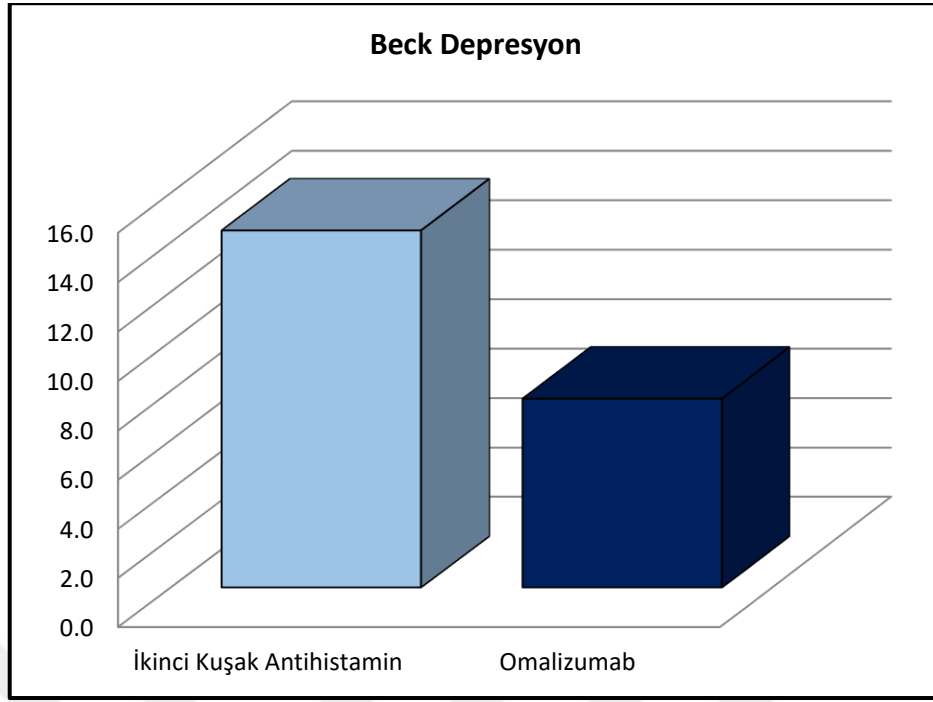
Şekil 4. 3. İkinci Kuşak Antihistamin - Omalizumab Kullananlarda Başlangıç ve Mevcut ÜAS Değerlerinin Seviyelerine Göre Değerlendirilmesi

Omalizumab kullanan grupta beck depresyon skoru ikinci nesil antihistamin grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). Omalizumab kullanan grupta depresyonu olan hasta oranı İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). (Tablo 4.5)

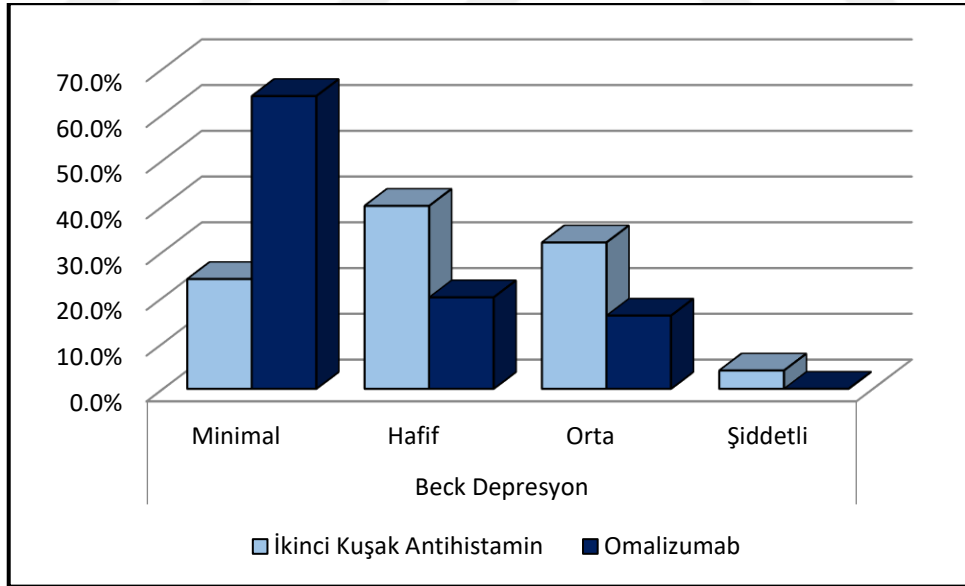
Tablo 4. 5. İkinci Nesil Antihistamin Ve Omalizumab Gruplarının Beck Depresyon Skorları

	İkinci Kuşak Antihistaminik		Omalizumab		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Beck Depresyon	14,5 ± 8,0	14,0	7,7 ± 6,6	7,0	0,003 ^m
Beck Depresyon					
Minimal	6	24,0%	16	64,0%	
Hafif	10	40,0%	5	20,0%	0,010 ^{x²}
Orta	8	32,0%	4	16,0%	
Şiddetli	1	4,0%	0	0,0%	

^{x²} Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test



Şekil 4. 4. İkinci Kuşak Antihistamin - Omalizumab Kullananlarda Beck Depresyon Ölçek Skorları



Şekil 4. 5. İkinci Kuşak Antihistamin - Omalizumab Kullananlarda Depresyon Şiddetlerine Göre Grupların Karşılaştırılması

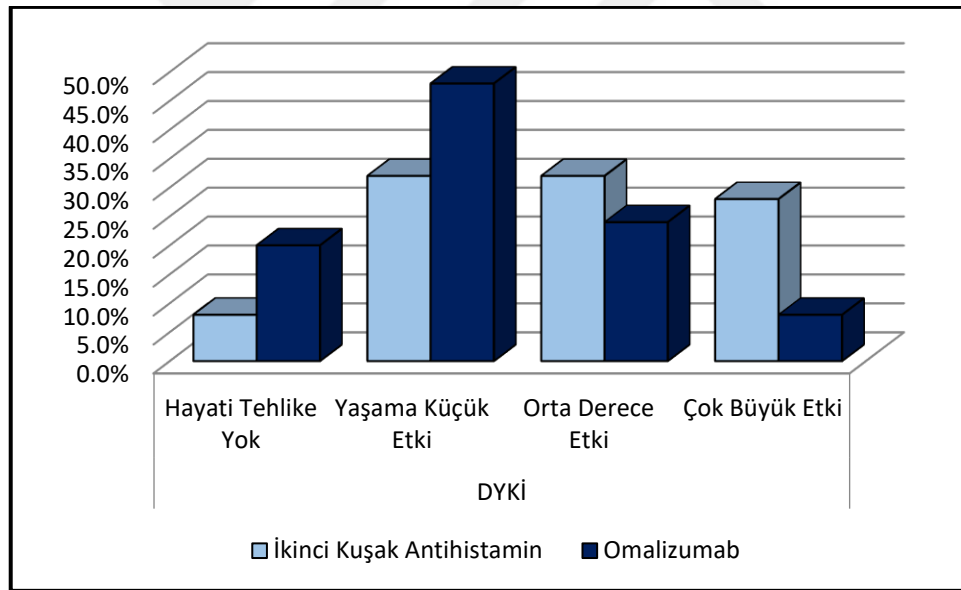
Omalizumab kullanan grupta DYKİ skoru ikinci nesil antihistamin grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Omalizumab kullanan grupta DYKİ skoru yüksek olan hasta

oranı İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. İkinci Nesil Antihistamin Ve Omalizumab Gruplarının DYKİ Skorları

	İkinci Kuşak Antihistamin		Omalizumab		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
DYKİ	7,9 ± 5,4	7,0	4,7 ± 3,7	4,0	0,022 ^m
DYKİ					
Hayati Tehlike Yok	2	8,0%	5	20,0%	0,047 ^{x2}
Yaşama Küçük Etki	8	32,0%	12	48,0%	
Orta Derece Etki	8	32,0%	6	24,0%	
Çok Büyük Etki	7	28,0%	2	8,0%	

^{x2} Ki-kare test / ^m Mann-whitney u test



Şekil 4. 6. İkinci Kuşak Antihistamin - Omalizumab Kullanarlarda Yaşam Kalitesine Göre Kişi Sayıları(%)

Başlangıç ÜAS skoru ile beck depresyon ölçeği ve DYKİ skoru arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Mevcut ÜAS skoru ile beck depresyon ölçeği ve DYKİ skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p < 0,05$). ÜAS skoru değişim miktarı ile beck depresyon ölçeği ve DYKİ skoru arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p > 0,05$). (Tablo 4.7)

Tablo 4. 7. ÜAS Değişiminin BDÖ ve DYKİ İle İlişkisi

		Beck Depresyon Ölçeği	DYKİ
Başlangıç ÜAS	r	-0.113	-0.122
	p	0.435	0.399
Mevcut ÜAS	r	0.373	0.373
	p	0.008	0.008
ÜAS Değişim	r	0.261	0.266
	p	0.067	0.062
Spearman Korelasyon			

5. TARTIŞMA

KÜ dünya genelinde her ülkede yaygındır ve prevalansı son on yılda 2 ila 10 kat artmıştır. KÜ hastalarının %90'a yakını KSÜ oluşturur. Yetişkinlerde 1 ila 5 yıl sürebilen KSÜ hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilenmektedir. İzole KSÜ'lü hastaların yaşam kalitesi, komorbid KİÜ'sü olan KSÜ hastalarına kıyasla da anlamlı derecede daha düşüktür. Diğer cilt rahatsızlıklarının arasında KSÜ hastalarının %30'dan fazlasının DYKİ'si 10'dan yüksektir. Bu nedenle yüksek yaşam kalitesi bozukluğuna sahiptir. Birçok KSÜ hastası, genellikle akşam, gece veya sabahın erken saatlerinde ortaya çıkan neredeyse günlük belirti ve semptomlara sahiptir. Kabartıların ve anjioödem ortaya çıkacağı tedirginliğiyle hareket ederler. Bu da uyku, bilişsel işlevler, iş performansı, kişiler arası ilişkiler ve cinsel yaşam da dahil olmak üzere günlük yaşam işlevleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (11). Depresyon ve anksiyete, KSÜ hastalarında en sık görülen psikiyatrik tanılardır. Bu psikiyatrik bozukluklar yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (107). Yapılan çalışmalarda da KSÜ'lü hastaların normal kontrol grubuna göre daha düşük yaşam kalitesi yüksek depresyon düzeylerine sahip olduğu ortaya konulmuştur (107, 108). Bu bölümde toplanan hastaların KSÜ popülasyonu ile uyumluluğu; omalizumab ve ikinci nesil antihistamin alan grupların ÜAS7, BDÖ, DYKİ farklılıkları tartışılacaktır.

Tedavide ilk basamakta ikinci nesil H1-antihistaminler yer alırken yüksek doz antihistamin tedavisine yanıtız hastalar dirençli kabul edilerek omalizumab tedavisi başlanmaktadır.

Bizim çalışmamızda çalışmamızda omalizumab tedavisinin etkinliğini göstermek için ; antihistaminin tedavisiyle kontrol altında olan KSÜ hastaları ve 300 mg /28 gün omalizumab tedavisi ile kontrol altında olan hastalar arasındaki yaşam kalitesi ve depresyon düzeyi farklılığını incelemeyi amaçladık. Böylece dirençli olan KSÜ'de ileri basamak tedavinin hasta yönetimi açısından değeri ortaya konulacaktır.

Çalışmaya dahil olan 50 KSÜ hastasından 25'i antihistamin, 25'i omalizumab tedavisi alıyordu. Hastaların 34'ü (68.0%) kadın ve 16'sı (32.0%) erkek olup K:E oranı 2.1'dir. Hasta grubunda kadın baskın cinsiyet dağılımı, çalışmalardaki ve literatürlerdeki epidemiyoloji sonuçlarına benzerdir (109, 110). Yaş ortalaması 43.9 ±14.5'tir. Medyan değer ise 42.5'tir. M. Maurer ve ark., yaptıkları çalışmada en yüksek insidansın 20-40 yaş

arasında olduğunu ve prevalansı değerlendiren çalışmalar az olup sınırlı bölgedeki hasta gruplarına ait olduğu bildirmiştir (9).

Chia-Yu Chu ve ark. Taiwan’da yaptığı çalışmada en yüksek insidansın 40-59 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir(111). Hasta grubunun yaş ortalaması ve medyan değeri literatür ile uyumludur.

KSÜ hastalarının yaklaşık %40 ila 50'sine anjiyoödem eşlik etmektedir (112). Bizim hasta grubumuzda bu oran %38.0 ‘dir. Anjiyoödem oranının hastalarımızda sınırdan düşük olmasının, hasta sayısının sınırlılığı ile ilişkili olabileceğini düşündük.

KSÜ’de en sık eşlik eden komorbiditenin % 4-37.1 oranı ile otoimmün tiroid hastalıklar olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %6.0 şeklinde sonuçlanmıştır. Hipertansiyon %16.0 ile en çok eşlik eden hastalık olup bu yüksekliğin sebebi Türkiye’deki yüksek HT prevalansı ile ilişkilendirildi (113). Ayrıca Heng-Wei Chang ve ark. yapmış olduğu çalışmada da KSÜ’in gelecekte HT riskiyle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (114).

Çalışmamızda omalizumab ve ikinci nesil antihistamin tedavisi alan gruplar arasında hastaların yaş, cinsiyet dağılımı, boy, kilo, BMI değeri, ek hastalık oranı anlamlı farklılık göstermemiştir. Her iki grupta da K:E oranı 2:1’dir. Manuel Sánchez-Díaz ve ark. yaptığı çalışmada KSÜ hastalarında kadın cinsiyeti, kötü yaşam kalite indeksi ve artan depresyon düzeyleri ile ilişkiliydi (115). Bu nedenle karşılaştırılan gruplar arası K:E oranı benzerliği çalışmaya avantaj sağlamaktadır.

Omalizumab kullanan grupta anjiyoödem öyküsü oranı İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Anjiyoödem patogenizinde de KSÜ gibi netleştirilmemiş mekanizmaların mevcut olduğu yapılan bir derlemede ele alınmıştır (116). Antihistamin ile kontrol edilemeyen anjiyoödem lökotrien ve C5a gibi mediatörlerce tetiklenen farklı yollar sonucu oluştuğu düşünülmektedir (38). KSÜ’de ve anjiyoödemde yer alan farklı patogenezler, antihistamin dirençli vakalar olan omalizumab grubu ile ikinci nesil antihistamin grubu arasındaki anjiyoödem farklılığının sebebi olabilir.

İkinci nesil antihistaminlere iyi yanıtın öngörülmesi açısından herhangi bir parametre için kanıt gösterilememiştir. Ancak yapılan bir derlemede yanıt vermeme veya zayıf yanıt için yüksek ÜAS7 veya ÜAS değerlerinin öngörücü olduğu yönünde güçlü kanıtlar gösterilmiştir (117). Bastseteg Ulambayar ve ark. 283 KSÜ hastası ile yaptığı çalışmada ikinci nesil

antihistamin'e yanıt vermeyenlerde ($28,8 \pm 9,3$), tedaviye iyi yanıt verenlere ($24,4 \pm 10,3$) göre daha yüksek ÜAS7 skorları vardı. Bu farklılık çalışmada anlamlı bulunmuştu ($p < 0,001$)(118). Pavel Kolkhir ve ark. 84 KSÜ hastası ile yaptığı çalışmada antihistamin direncini etkileyen parametreler değerlendirilmiştir. Tedaviye cevap alınan grupta cevapsız gruba göre daha düşük ÜAS skorları mevcuttur (119). Başka bir çalışma da, ÜAS <3 olan hastaların standart dozda antihistamine tam yanıt verme ihtimalinin yüksek olduğunu, ÜAS <4 olanların ise standart dozdan daha yüksek antihistamin tedavisine tam yanıt verme olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir(120). Ürtiker şiddeti yüksek olan vakalar antihistamine cevapsız kalmıştır. Bizim çalışmamızda da Omalizumab grubunda başlangıç ÜAS skoru ($33,9 \pm 7,4$) ; ikinci nesil Antihistamin grubundan ($23,3 \pm 9,3$) anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Antihistamin dirençli olan omalizumab grubunda başlangıç ÜAS7 skorlarının yüksek olması literatür çalışmalarıyla uyumlu olup ürtiker şiddeti fazla olan hastada antihistamin direnci olabileceği ile ilişkilendirildi.

Laia Curto-Barredo ve ark. ise tedavilerin prognostik belirteçlerini belirlemek amacıyla KSÜ ve KSÜ'e eşlik eden KIÜ'lü 549 hastalayı içeren bir çalışma yaptılar. Başlangıç ÜAS7 16-42 arasında olan hastaların %84,6'sı semptom kontrolü sağlamak için siklosporin veya omalizumab gerektirirken, başlangıç ÜAS7'si 0 - 15 arasında olan hastalarda bu oran %15,4'tü. Başlangıçta yüksek aktivite skoru olan hastalarda antihistamin direnci ile ileri basamak tedavilere ihtiyaç duyabileceği vurgulanmıştır (121). Çalışmamızda Omalizumab kullanan grupta başlangıç ÜAS skoru 28-42 arasında olan hasta oranı % 88 olup , İkinci nesil Antihistamin grubundan %36 ile anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Şiddetli ürtiker (ÜAS:28-42) hasta oranının omalizumab grubunda yüksek olması literatür ile uyumludur.

Omalizumab'ın etkinliğini değerlendiren çalışmalar 150mg/28 gün ve 300mg/28 gün gibi farklı dozlar arası ya da bu dozların plasebo ile karşılaştırmalarını içermektedir. Hasta grupları antihistamin ve bazen LTRA tedavilerine devam etmektedir. Çalışmamızdaki hastalarda omalizumab grubunda antihistamin tedavisini düzenli kullanmakta olan hasta yoktu. Omalizumab grubumuzdaki verileri omalizumab'ın plasebo ya da farklı dozlarda yapılan çalışmalar ile karşılaştırdık. Yapılmış olan sistemik bir derlemede Omalizumab kullanan hasta gruplarında ÜAS7 skorlarında belirgin gerileme olduğu ve tedaviye ara verilse dahi ÜAS7nin kötüleşme riskinin azaldığı belirtilmiştir (122). Weiru Yuan ve ark yapmış olduğu sistematik derlemede Omalizumab'ın etkinliği araştırılmış. Değerlendirilen 418 KSÜ'lü hasta 300mg/28 gün omalizumab, 150 mg omalizumab/28 gün, plasebo

kontroller olarak değerlendirilmiş. 300mg omalizumab grubunda 12. Hafta ÜAS \leq 6 hasta oranı %48,5 iken plaseboda %10,8 bulunmuştur (123). Omalizumab'ın 24 haftalık ASTERIA I (124) ve 12 haftalık ASTERIA II (125) çalışmalarında bu oranlar sırası ile %51.9 ve %65.8 dir. ASTERIA çalışmalarındaki oranlar omalizumabın 75mg-150mg-300mg dozlarının tamamını içermektedir. Çalışmamızda omalizumab grubunda bu oran %76 olup , sadece 6 kişi(%24) ÜAS7:7-15 grubunda yer almıştır.

Büyüköztürk ve ark.'nın Türkiye'den yaptıkları çalışmada antihistamin tedavisine dirençli 12 KSÜ hastasına omalizumab tedavisi uygulanmış. ÜAS7 başlangıçta 34,4 \pm 6,8 iken, 1. Ayda 4,0 \pm 2,3, 6. Ayda 2,9 \pm 1,5 a gerilemiştir (126). Omalizumab hastalarımızda da başlangıç ÜAS7: 33.9 \pm 7.4 ; mevcut ÜAS7: 3.8 \pm 3.8 şeklinde sonuçlanmış olup ÜAS7'deki iyileşme çalışmalardaki sonuçlar ile uyumlu olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızdaki omalizumab grubu mevcut ÜAS \leq 6 hasta oranının %76 ile karşılaştırılan diğer çalışmalardaki oranlardan yüksek olması, karşılaştırılan çalışmalarda plasebo ile 300mg/28 gün omalizumabın yanısıra 150 mg/28 gün omalizumab uygulanan grupların da olmasına ve bu gruplardaki yanıtın 300 mg/28 gün dozu kadar etkili olmamasına bağlandı.

İkinci nesil antihistamin ve omalizumab grubunda ÜAS7 düşüşleri anlamlıdır(p < 0,05). Omalizumab grubunda başlangıca göre ÜAS skor düşüşü (ort: -30.0 \pm 9.0, medyan: -30) İkinci nesil antihistamin grubundan (ort:-15.4 \pm 9.7, medyan: -12) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Weiru Yuan ve ark yaptığı çalışmada antihistamin dirençli KSÜ'lü vakalarda yapılan çalışmada 300mg omalizumab alan grupta ÜAS7 değişimi 21.82 birimlik düşüş gösterirken , buna karşın plaseboda ki değişim 11.62 birimdir. Omalizumab grubundaki ÜAS7 düşüşü anlamlı olarak fazlaydı. Bu çalışmada da 150 mg/28 gün alan üçüncü başka grup mevcuttu(123). Çalışmamızdaki ÜAS7 düşüş miktarının omalizumab grubunda anlamlı olarak fazla olması, Weiru Yuan ve ark çalışma verileriyle uyumlu olduğu gibi omalizumabın faz 3 çalışmaları [ASTERI I(124) ve ASTERIA II(125)] ile de uyumludur. Verilere dayanarak Omalizumabın ürtiker şiddetini azaltmada antihistaminlerden daha etkili olduğu görülmektedir.

KSÜ hastalarının %30 dan fazlasına depresyon ve anksiyetenin eşlik ettiği bilinmektedir. B Engin ve ark.KSÜ hastalarının sıklıkla depresyon ve anksiyete yaşadığını ve bu tür hastaların yaşam kalitesinin bozulduğunu göstermiştir (107).

Sperber ve ark. KSÜ' lü 19 hastaya psikolojik değerlendirme yapmış ve ürtikeri olan hastaların somatizasyon, obsesif kompulsif, kişilerarası duyarlılık, depresyon ve anksiyete ölçeklerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek puanlara sahip olduğunu bulmuştur (127). Bununla beraber Pelin Kuteyla Can ve ark. (102), Vincenzo Patella ve ark.(128) Omalizumabın KSÜ hastalarında anksiyete ve depresyonu değerlendirdikleri çalışmalarda omalizumab tedavisi sonrası depresyon ölçeklerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Pelin Kuteyla Can ve ark. çalışmasında 49 KSÜ hastasında omalizumab 300mg/28 gün tedavisi verilmiş. 0. ve 12. Haftalarda; ürtiker aktivite şiddet ölçeği olarak ÜAS7, depresyon düzeyi ölçeği olarak BDÖ kullanılarak hastalar değerlendirilmiştir. omalizumab tedavisi hastalık aktivitesini azaltarak hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmiş ve BDÖ skorlarında iyileşmeye yol açmıştır. Çalışmamızda Omalizumab alan grup değerlendirildiğinde , ÜAS7'de anlamlı düşüş olması bu çalışma ile uyumlu olup tedavi öncesi BDÖ uygulanmadığından , BDÖ'de iyileşme değerlendirilememiştir.

Koray Durmaz ve ark.'ın yaptığı çalışmada 3 grup hasta belirlenmiş. Grup 1 kontrol grubu: kaşıntıyı semptomatik olarak gidermek için yalnızca antihistamin tedavisi alan uzun süreli idiyopatik kaşıntılı hastalar; Grup 2 :daha önce KSÜ tanısı almış ve sadece antihistamin tedavi alan hastalar; Grup 3: daha önce tanı almış ve sadece omalizumab tedavisi alan KSÜ hastalarından oluşuyordu. Hastaların. 0.,12. Ve 24. haftalarda DYKİ ve BDÖ karşılaştırılmış. Çalışmada 12. Hafta ve 24. Haftadaki veriler kendi içerisinde değerlendirildiğinde Grup 3 , Grup 2' ye göre daha düşük BDÖ ve DYKİ skorlarına sahip olduğu bulunmuş(129). Çalışmamızda Omalizumab kullanan grupta beck depresyon skoru İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Omalizumab kullanan grupta depresyonu olan hasta oranı İkinci Nesil Antihistamin grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Bu sonuçlar da literatür ile uyumlu olarak, Omalizumab alan grubun, yaşam kalitesi iyiliği ve depresyon yokluğu açısından avantajını desteklemektedir.

B Engin ve ark. çalışmasında, depresyon ölçekleri(Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi-Kısa Formu'nun; yaş, hastalık süresi ve ÜAS ile ilişkisiz olduğunu bulmuşlar (107). Tugba Songul Tat'ın KSÜ ve sağlıklı gönüllüler ile yaptığı çalışmada ise ÜAS7'nin anksiyete ve depresyon üzerinde önemli bir etkisi olduğu belirtilmiştir (108). Çalışmamızda ise ÜAS7 skoru değişim miktarı ile beck depresyon skoru arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon

gözlenmemiştir . Bu da depresyon seviyesinin yaş, cinsiyet, medeni durum gibi başka faktörlerle de ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Tuğba Songül Tat'ın çalışmasında (108) olduğu gibi ÜAS7'nin depresyon üzerine etkisi olduğu düşünülürse;

Çalışmada ÜAS7 düşüş miktarı ve mevcut ÜAS7 düşüklüğünün Omalizumab alan grupta daha fazla olması, BDÖ skorlarının omalizumab grubunda daha düşük ve depresyonu olan hasta sayısının daha az olması ile ilişkilendirilebilir.

KÜYKA rutin klinik uygulamada kullanılabilir ve faydalı olabilir. Çeşitli sınırlamalar nedeniyle, şu anda öncelikle klinik çalışmalarda ve uzman ürtiker merkezlerinde kullanılmaktadır. KÜYKA önemli bir sınırlaması, toplam ve alan puanlarının hesaplanmasının ÜAS, AAS ve ÜKT ile karşılaştırıldığında daha karmaşık ve zaman alıcı olmasıdır. Diğer bir sınırlama ise hafif, orta ve ciddi sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bozukluğu için genel kabul görmüş eşik değerlerinin mevcut olmamasıdır. Ve son olarak KÜYKA, anjiyoödem kaynaklı yaşam kalitesi bozulmasını iyi bir şekilde yakalayamamıştır. Bu nedenle yaşam kalitesi değerlendirmesi DYKİ ile yapılmıştır (130).

Faz çalışmalarında Omalizumab 300 mg, başlangıç ile 12. hafta arasında, plaseboya kıyasla, DYKİ'yi anlamlı olarak iyileştirmiştir. Her üç çalışmada da semptomlar/duygular, günlük aktiviteler, boş zaman, iş, okul ve tedavide istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür (97).

Martin Metz ve ark.'ın omalizumabın etkinliği ile ilgili yaptığı çalışmada DYKİ genel skoru, Skindex-29 skoru ve KÜYKA genel skorunun tümü, omalizumab grubunda plasebo grubuna göre başlangıca göre daha büyük düşüşler gösterdiğini bildirmişlerdi (131).

AK Thompson ve ark. çalışmasında Plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında günde iki kez 60 mg feksofenadin alan hastalar , hem çalışma 1 hem de 2'de 4 ila 6 haftalık tedavi periyodu boyunca genel DYKİ skorunda anlamlı derecede daha fazla iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (132).

Bir başka çalışmada bilastin, levosetrazin ve plasebo etkinlikleri KSÜ hastalarında karşılaştırılmış. Tedavi alan gruplar arasında tedavi seçeneği açısından anlamlı farklılık

olmasa da tedavi alan hastaların DYKİ leri plaseboya göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur(133).

KSÜ’de antihistaminler ve omalizumab , plaseboya göre DYKİ de anlamlı iyileşme sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda her iki grupta da DYKİ: 21-30 aralığında (Hastanın hayatı üzerinde son derece büyük etki) hasta bulunmamasının nedeninin iki tedavinin de DYKİ’ne etkisi sonucu olduğu düşünüldü.

Allen Kaplan ve ark H1-H2 Antihistamin ve LTRA kullanan direçli hastalarda plaseboya karşı omalizumabı değerlendiren çalışmasında 12. Haftada başlangıca göre DYKİ skor düşüşü omalizumab grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı($p<0.001$) (134). Çalışmamızda Omalizumab alan grupta DYKİ ortalaması 4.7 ± 3.7 olup bu ortalaması 7.9 ± 5.4 olan İkinci nesil antihistamin grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Omalizumab alan hastaların yaşam kalitelerinin antihistamin alanlara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Tedavi grupları arasında BDÖ skorlarının Omalizumab grubunda düşük olması, anksiyete ve depresyonun KSÜ yaşam kalitesini etkileyen esas etmenler olduğu düşünüldüğünde (11, 135); DYKİ’nin de Omalizumab grubunda daha düşük bulunması literatür verilerine göre olası sonuçtur.

ÜAS7 skorundaki düşüş miktarları ile DYKİ skoru arasında korelasyon olmaması DYKİ’ne hastalık aktivitesine yaş, hastalık süresi, anjioödem atakları gibi farklı durumların da etki edebildiğini düşündürmektedir.

Koray Durmaz ve ark yapmış olduğu KSÜ’de omalizumab kullanımının cinsel işlevlerde iyileşmeye etkisi değerlendirilmiş. Çalışmada hastaların DYKİ’lerinde iyileşmenin yanı sıra kadın cinsel fonksiyon indeksi (FSFI) ve uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) skorlarında iyileşme saptamışlardır (129).

Çalışmamızda DYKİ anketi içerisinde cinsel yaşam ile ilgili sorular mevcut olsa da hasta dahil etme kriterlerine ‘cinsel aktif olmak’ alınmamıştır. Her ne kadar DYKİ değerlerinin omalizumab grubunda düşük olması literatür ile uyumlu olsa da Koray Durmaz ve ark yaptığı çalışmaya göre cinsel yaşam da etkilenen faktörlerdendir. Ve hasta grupları arasındaki cinsel aktif birey farklılıkları hesaplanmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada hastaların toplam hastalık sürelerinin, toplam tedavi sürelerinin, cinsel yaşam aktifliğinin değerlendirilmemesi; hasta sayısının sınırlı olup anketlerin, tedavi öncesi uygulanmaması ve kontrol grubunun olmaması çalışmanın kısıtlılıklarıdır.



6. SONUÇ

Omalizumab kullanan KSÜ hastalarının DYKİ ve BDÖ skorlarını İkinci nesil antihistamin kullananlara göre daha düşük bulduk. Omalizumabın hastalık şiddetini azaltmadaki etkisi de antihistaminlere göre daha fazladır. ÜAS7 düşüş miktarı yaşam kalitesinin yüksek ve depresyon riskinin düşük olduğunu göstermede tek faktör gibi görünmeyip pozitif etkisi vardır.

Kişilerin Hayat kalitesini, iş gücünü, sosyal çevre ile olan etkileşimini etkileyen, son derece önemli bir hastalık olan KSÜ’de bulduğumuz bu verilerin dermatologlar açısından tedavi sürecinin yönetiminde önemli bir yol gösterici olduğunu düşünüyoruz. Ancak kontrol grubu ve başlangıç anket değerlendirmeleri ile daha geniş hasta gruplarındaki kapsamlı çalışmalar elde ettiğimiz verilerin değerini arttıracaktır.

Literatürde hastalık aktivitesi dışında depresyon skorlarını ve yaşam kalitesini etkileyen faktörler de mevcuttur. ÜAS7 düşüş farklılıklarının BDÖ ve DYKİ skorları ile korelasyon göstermemesi çoklu faktörlerle çalışma gereksinimini ortaya koyar.

7. KAYNAKÇA

1. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1097-106.
2. Westby EP, Lynde C, Sussman G. Chronic Urticaria: Following Practice Guidelines. *Skin Therapy Lett.* 2018;23(3):1-4.
3. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan Nn, Başkan EBII, Erdem T, Koca R. The Turkish guideline for the diagnosis and management of urticaria-2016. *Turkderm.* 2016;50(3):82-98.
4. Fraser K, Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity. *Skin Therapy Lett.* 2013;18(7):5-9.
5. Armstrong AW, Soong W, Bernstein JA. Chronic Spontaneous Urticaria: How to Measure It and the Need to Define Treatment Success. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(8):1629-46.
6. Saini SS. Urticaria and basophils. *Allergol Int.* 2023;72(3):369-74.
7. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):599-614.
8. Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. *Urticaria and angioedema*: Springer; 2010.
9. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy.* 2011;66(3):317-30.
10. Adelman DC, Casale TB, Corren J. *Manual of allergy and immunology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
11. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):226-36.

12. Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018;73(8):1724-34.
13. Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of chronic idiopathic urticaria in the elderly. *Int J Dermatol*. 2013;52(11):1387-91.
14. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Urticaria and angioedema. *Dermatology Third Ed* Elsevier Ltd. 2012:291-306.
15. Shear N, Litt JZ. *Litt's drug eruption reference manual including drug interactions*: CRC Press; 2009.
16. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. *J Dermatol*. 1994;21(2):73-7.
17. Frigas E, Park MA. Acute urticaria and angioedema: diagnostic and treatment considerations. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(4):239-50.
18. Kaplan A, Banov C. Urticaria and angioedema. *J S C Med Assoc*. 2000;96(5):232-3.
19. Pozderac I, Lugović-Mihić L, Artuković M, Stipić-Marković A, Kuna M, Ferček I. Chronic inducible urticaria: classification and prominent features of physical and non-physical types. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2020;29(3):141-8.
20. Sauer M, Scheffel J, Frischbutter S, Kolkhir P, Xiang YK, Siebenhaar F, et al. Lower IgA Levels in Chronic Spontaneous Urticaria Are Associated With Lower IgE Levels and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:657211.
21. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-7.
22. Huang SW. Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatol*. 2009;50(3):85-7.
23. Colgecen E, Ozyurt K, Gul AI, Utas S. Evaluation of etiological factors in patients with chronic urticaria. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2015;23(1):36-42.
24. Zuel-Fakkar NM, Abdel Hameed DM, Hassanin OM. Study of *Blastocystis hominis* isolates in urticaria: a case-control study. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(8):908-10.

25. Daschner A, Fernández-Fígares V, Valls A, de Frutos C, Rodero M, Ubeira FM, et al. Different fish-eating habits and cytokine production in chronic urticaria with and without sensitization against the fish-parasite *Anisakis simplex*. *Allergol Int*. 2013;62(2):191-201.
26. Brockow K. Time for more clinical research on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema and anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):5-7.
27. Scalese MJ, Reinaker TS. Pharmacologic management of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73(12):873-9.
28. Beltrami L, Zingale LC, Carugo S, Cicardi M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(5):643-9.
29. AKSU K, ARGAN M, ASILSOY S, AVCIL S, ÇETINKAYA F, CİVELEK E, et al. ATOPİK DERMATİT TANISI VE TEDAVİSİNE YAKLAŞIM. *ASTİM ALLERJİ İMMUNOLOJİ*. 2018.
30. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(2):102-8.
31. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(2):343-8.
32. He L, Yi W, Huang X, Long H, Lu Q. Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):424-48.
33. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1307-13.
34. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
35. Stöckli SS, Bircher AJ. Generalized pruritus in a patient sensitized to tobacco and cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(4):303-4.

36. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(3):428-36.
37. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):61.
38. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):547-65.
39. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-414.
40. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med.* 2012;18(5):693-704.
41. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2020;75(3):561-75.
42. Gaudenzio N, Sibilano R, Marichal T, Starkl P, Reber LL, Cenac N, et al. Different activation signals induce distinct mast cell degranulation strategies. *J Clin Invest.* 2016;126(10):3981-98.
43. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(5):321-33.
44. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Romero SM, et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(2):206-18.
45. Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med.* 2010;5(2):97-101.
46. McSweeney SM, Christou EAA, Maurer M, Grattan CE, Tziotzios C, McGrath JA. Physical urticaria: Clinical features, pathogenesis, diagnostic work-up, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(2):324-37.

47. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100533.
48. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):88-101.
49. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):33-52.
50. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, et al. Symptomatic Dermographism: A Systematic Review of Treatment Options. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3141-61.
51. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Charoenpipatsin N, Maurer M. Delayed Pressure Urticaria: A Systematic Review of Treatment Options. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):2035-49.e5.
52. Kulthanan K, Ungprasert P, Tapechum S, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, Munprom K, et al. Vibratory Angioedema Subgroups, Features, and Treatment: Results of a Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):971-84.
53. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, Bizjak M, Terhorst-Molawi D, Košnik M, et al. Cold urticaria - What we know and what we do not know. *Allergy.* 2021;76(4):1077-94.
54. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):909-20; quiz 21-2.
55. Hogan SR, Mandrell J, Eilers D. Adrenergic urticaria: review of the literature and proposed mechanism. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):763-6.
56. Kim HJ, Lee MG. Cholinergic urticaria: More than a simple inducible urticaria. *Australas J Dermatol.* 2017;58(4):e193-e8.
57. Wassef C, Laureano A, Schwartz RA. Aquagenic Urticaria: A Perplexing Physical Phenomenon. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017;25(3):234-7.

58. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018;14(2):1-13.
59. Ghazanfar MN, Thomsen SF. D-dimer as a potential blood biomarker for disease activity and treatment response in chronic urticaria: a focused review. *Eur J Dermatol*. 2018;28(6):731-5.
60. Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1866-74.
61. 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(9):1256-68.
62. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68(1):27-36.
63. Kim Z, Choi BS, Kim JK, Won DI. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med*. 2016;36(1):28-35.
64. Stewart GE, 2nd. Histopathology of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23(2):195-200.
65. Marques RZ, Criado RF, Machado CDF, Tamanini JM, Mello CV, Speyer C. Correlation between the histopathology of chronic urticaria and its clinical picture. *An Bras Dermatol*. 2016;91(6):760-3.
66. Zuberbier T, Maurer M. Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunology and Allergy Clinics*. 2014;34(1):141-7.
67. Marzano A, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2015;150(1):41-50.

68. Glaser RL, Goldbach-Mansky R. The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8(4):288-98.
69. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy.* 2012;67(12):1465-74.
70. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):557-70; quiz 71-2.
71. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1185-90.e1.
72. Baiardini I, Fasola S, Maurer M, Weller K, Canonica GW, Braido F. Minimal important difference of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy.* 2019;74(12):2542-4.
73. Kocatürk E, Kızıldağ U, Can P, Öztaş Kara R, Erdem T, Kızıldağ K, et al. Validation of the Turkish version of the Urticaria Control Test: Correlation with other tools and comparison between spontaneous and inducible chronic urticaria. *World Allergy Organ J.* 2019;12(1):100009.
74. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.* 2008;63(6):777-80.
75. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Latiff AA, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA²LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDv, SIAAIC, SIdEMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO.
76. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—The

EAACI/GA 2 LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802.

77. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016;116(4):344-8. e1.

78. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.

79. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):Cd006137.

80. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(3):190-200.

81. Iriarte Sotés P, Armisén M, Usero-Bárcena T, Rodríguez Fernández A, Otero Rivas MM, Gonzalez MT, et al. Efficacy and Safety of Up-dosing Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review of the Literature. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(4):282-91.

82. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D'Orazio N. Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. *Current Medicinal Chemistry*. 2007;14(18):1966-77.

83. Greiner B, Nicks S, Adame M, McCracken J. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Chronic Spontaneous Urticaria: A Literature Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(3):381-9.

84. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):638-49.

85. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Canvin J, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous

urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(8):1135-44.

86. Türk M, Kocatürk E, Cüre K, Yılmaz İ. Two-week intervals during omalizumab treatment may provide better symptom control in selected patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1389-90.

87. Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, Expósito-Serrano V, Guilabert A, Melé-Ninot G, et al. Omalizumab up dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):210-2.

88. Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 Suppl 5:25-32.

89. Larenas-Linnemann DE, Parisi CA, Ritchie C, Cardona-Villa R, Cherrez-Ojeda I, Cherrez A, et al. Update on omalizumab for urticaria: what's new in the literature from mechanisms to clinic. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2018;18:1-13.

90. Kulthanan K, Tuchinda P, Likitwattananurak C, Weerasubpong P, Chularojanamontri L. Does omalizumab modify a course of recalcitrant chronic spontaneous urticaria?: a retrospective study in Asian patients. *The Journal of Dermatology*. 2018;45(1):17-23.

91. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, Bonnekoh H, Buttgereit T, Maurer M. How to Treat Patients with Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab: Questions and Answers. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):113-24.

92. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018;73(3):705-12.

93. Liao SL, Yu M, Zhao ZT, Maurer M. Case Report: Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria in Pregnancy. *Front Immunol*. 2021;12:652973.

94. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):528-36.e1.

95. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1138-9.e7.
96. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):560-7.e4.
97. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, Antonova EN, Balp MM, Zazzali J, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1715-21.
98. Salman A, Demir G, Bekiroglu N. The impact of omalizumab on quality of life and its predictors in patients with chronic spontaneous urticaria: Real-life data. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12975.
99. Harrison C, Bastan R, Peirce M, Munday M, Peachell P. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *British journal of pharmacology*. 2007;150(4):509-18.
100. Wershil BK, Furuta GT, Lavigne JA, Choudhury AR, Wang Z-S, Galli SJ. Dexamethasone or cyclosporin A suppress mast cell-leukocyte cytokine cascades. Multiple mechanisms of inhibition of IgE-and mast cell-dependent cutaneous inflammation in the mouse. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*. 1995;154(3):1391-8.
101. 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(3):164-8.
102. Can PK, Etikan P, Degirmentepe EN, Kocaturk E. Depression scores change significantly after omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021.
103. Memet B, Vurgun E, Barlas F, Metz M, Maurer M, Kocatürk E. In Chronic Spontaneous Urticaria, Comorbid Depression Linked to Higher Disease Activity, and Substance P Levels. *Front Psychiatry*. 2021;12:667978.

104. Ghassemzadeh H, Mojtabai R, Karamghadiri N, Ebrahimkhani N. Psychometric properties of a Persian-language version of the Beck Depression Inventory--Second edition: BDI-II-PERSIAN. *Depress Anxiety*. 2005;21(4):185-92.
105. Shikiar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2005;3:1-5.
106. Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(2):142-6.
107. Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(1):36-40.
108. Tat TS. Higher Levels of Depression and Anxiety in Patients with Chronic Urticaria. *Med Sci Monit*. 2019;25:115-20.
109. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1314-8.
110. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-32.
111. Chu CY, Cho YT, Jiang JH, Lin EI, Tang CH. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Taiwan: A nationwide population-based study. *J Dermatol Sci*. 2017;88(2):192-8.
112. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):27-37.
113. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80.

114. Chang HW, Cheng HM, Yen HR, Hsu CY, Lee YC, Chiang JH, et al. Association between chronic idiopathic urticaria and hypertension: A population-based retrospective cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(6):554-8.
115. Sánchez-Díaz M, Salazar-Nievas MC, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Risk Factors of Quality-Of-Life and Sexual Function Impairment in Chronic Spontaneous Urticaria Patients: Cross-Sectional Study. *Dermatology*. 2023;239(4):601-8.
116. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(1-2):76-85.
117. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76(10):2965-81.
118. Ulambayar B, Yang EM, Cha HY, Shin YS, Park HS, Ye YM. Increased platelet activating factor levels in chronic spontaneous urticaria predicts refractoriness to antihistamine treatment: an observational study. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:33.
119. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O. CRP, D-dimer, fibrinogen and ESR as predictive markers of response to standard doses of levocetirizine in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017;49(4):189-92.
120. Türk M, Ertaş R, Şahiner Ü M, Kolkhir P, Şekerel BE, Soyer Ö, et al. In Chronic Spontaneous Urticaria, Complete Response to Antihistamine Treatment Is Linked to Low Disease Activity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(5):421-32.
121. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641-7.
122. Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. 2021;76(1):59-70.
123. Yuan W, Hu S, Li M, Yang L, Liu L, Zheng M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in Chinese patients with anti-histamine refractory chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Ther*. 2022;35(4):e15303.

124. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67-75.
125. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924-35.
126. Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, Kocaturk E, Colakoğlu B, Dal M. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol.* 2012;39(5):439-42.
127. Sperber J, Shaw J, Bruce S. Psychological components and the role of adjunct interventions in chronic idiopathic urticaria. *Psychother Psychosom.* 1989;51(3):135-41.
128. Patella V, Zunno R, Florio G, Palmieri M, Palmieri S, Brancaccio R. Omalizumab improves perceived stress, anxiety, and depression in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1402-4.
129. Durmaz K, Ataseven A, Temiz SA, Isik B, Dursun R. Does omalizumab use in chronic spontaneous urticaria results in improvement in sexual functions? *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(10):4877-81.
130. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(3):220-6.
131. Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J, Kangas M, et al. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin. *Theranostics.* 2017;7(5):1266-76.
132. Thompson AK, Finn AF, Schoenwetter WF. Effect of 60 mg twice-daily fexofenadine HCl on quality of life, work and classroom productivity, and regular activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(1 Pt 1):24-30.

133. Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*. 2010;65(4):516-28.
134. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101-9.
135. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol*. 2006;154(2):294-8.



8. EKLER

- Ek1: Olgu Rapor Formu ve Anketler**
Ek2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu
Ek3: Etik Kurul Onayı

Ek 1: OLGU RAPOR FORMU

Kronik Spontan Ürtiker Hastalarında Mevcut Tedavilere Göre Beck Depresyon Ölçeği, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi Karşılaştırılması

HASTA SIRA NO:

HASTA DOSYA NO:

YAŞ-CİNSİYET:

BOY- KİLO :

ÜRTİKER BAŞLANGIÇ YILI:

EK HASTALIK:

ANJİÖDEM ÖYKÜSÜ :

ALDIĞI TEDAVİ:

Omalizumab (Tedavi Başlangıç Tarihi:.....)

İkincil Nesil Antihistaminik (Süre:.....)

BAŞLANGIÇ UAS7:

MEVCUT UAS7:

ANKETLER

BECK DEPRESYON ÖLÇEK SKORU:

DYKİ SKORU:

**Ek 1: Kronik Spontan Ürtiker Hastalarında Mevcut Tedavilere Göre Beck
Depresyon Ölçeği, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi Karşılaştırılması**

<u>ÜAS-7-tedavi öncesi</u>															
Kabarıklık	Skor							Kaşıntı	Skor						
Yok	0							Yok	0						
Hafif (<20 plak/24 saat)	1							Hafif (var ama rahatsız edici değil)	1						
Orta (20-50/24 saat)	2							Orta (rahatsız edici ama günlük aktivite ya da uykuyu bozmuyor)	2						
Şiddetli (>50/24 saat)	3							Şiddetli (şiddetli kaşıntı, günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)	3						
Gü n	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	
pua n															
<p>ÜAS7: Yedi günlük Ürtiker aktivite skoru; toplamı (minimum 0-maksimum 42) (ÜAS7 skorunun ≤6 olması iyi kontrollü, 7-15 arası olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilebilir</p>															

Ek1: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle

okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz.

Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak

işaretleyiniz.

1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her Şeyden hoŐlanmıyorum.
2. Artık hiçbir Şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her Şeyden sıkılıyorum.

5- 0. Kendimi herhangi bir Şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7- 0. Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum.

8- 0. BaŐkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleŐtiririm.
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karŐısında kendimi hatalı bulurum.

9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.

3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.

14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

18- 0. İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.

19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.

2. Saęlıęım beni endiřelendirdięi için bařka řeyleri dūřünmek zorlařıyor.
3. Saęlıęım hakkında o kadar endiřeliyim ki bařka hiçbir řey dūřünemiyorum.

21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilginde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Depresyon derecesi Toplam

- Minimal depresyon 0-9
- Hafif depresyon 10-16
- Orta depresyon 17-29
- şiddetli depresyon 30-63 ___

Ek 1: DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTE İNDEKSİ

1-Son bir haftadır cildinizde ağrı, yanma ve kaşıntı hissettiniz mi?

Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

2- Son bir haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı?

Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

3- Son bir haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu?

Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

4- Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi?

Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

5- Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi?

Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

6- Geçtiğimiz hafta içerisinde, cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi?

Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi?

Evet Hayır

7- Eğer hayır ise, cildiniz iş hayatınızı veya çalışmanızda ne kadar problem olur?

Çok Biraz Hiç olmaz

8- Geçtiğimiz hafta içerisinde, cildiniz; partneriniz, yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem olur?

Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

9- Son bir haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu?

Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

10- Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (zaman kaybı olması, evde karışıklık yaratması gibi)

Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

“oldukça fazla=3 puan”, “çok=2 puan”, “hafif=1 puan”, “hiç yok=0 puan” ve “ilgisi yok=0

DYKİ puanları 0-1	Hastanın hayatına etkisi yok
DYKİ puanları 2-5	Hastanın yaşamına küçük etki
DYKİ puanları 6-10	Hastanın hayatı üzerinde orta derecede etki
DYKİ puanları 11-20	Hastanın hayatı üzerinde çok büyük etki
DYKİ puanları 21-30	Hastanın hayatı üzerinde son derece büyük etki



Ek2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

ÇALIŞMANIN ADI: Nedeni Bilinmeyen Ürtiker Hastalarının Aldıkları Tedavilere Göre Depresyon Ölçeği, Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı** Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. / Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır (iki cümleden biri olabilir)

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

Kronik spontan ürtiker tanısı alan kişilerde bir çalışma yapmaktayız. Sizin ile aynı tanıyı ; aynı veya farklı tedaviyi alan hastalara size soracağımız soruları soruyoruz. Anket sonuçlarınızı , kimlik bilgileriniz olmadan çalışmada değerlendiriyoruz . Amacımız sizinle aynı tanıyı alan hastalarda ürtikerin şiddetiyle birlikte yaşam kalitesi ve depresyon durumunu incelemek.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Sizden anket sorularına yanıt vermeniz istenecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Tanısını almış olduğunuz hastalıkta tedavi yaklaşımının belirlenmesi, tedavi basamakları arasında farklılıkların belirlenerek bir sonraki basamak tedavinin yararlarının anlaşılması.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Kimlik bilgilerinizi içermeyecek şekilde anket sonuçlarınız rakamsal verilerle şeklinde işlenecek. Ve yine rakamsal veriler ile karşılaştırılacak.

Günün 24 saatinde soru ve problemler için başvurulacak kişiler/GSM:Dr. N.Bensu Ö.Demir

Gönüllünün Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

Veli ya da Vasi (var ise) Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

Araştırmacı ² Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Adres ve Telefon:		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

Ek3:KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Kronik Spontan Ürtiker Hastalarında Mevcut Tedavilere Göre Beck Depresyon Ölçeği, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi Karşılaştırılması”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bağbaşı Yerleşkesi Merkez/KIRŞEHİR
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Zuhal METİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırşehir			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Özlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Recai DAĞLI

Sayfa 1/3
Savfa ZT

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Kronik Spontan Ürtiker Hastalarında Mevcut Tedavilere Göre Beck Depresyon Ölçeği, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi Karşılaştırılması”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24.08.2023	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	24.08.2023	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	24.08.2023	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	ILAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
Diğer:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023-15/100	Tarih: 05/09/2023					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tamsayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Recai DAĞLI							
05/09/2023 tarihinde aşağıdaki kişiler toplantıya katılmışlardır.									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Recai DAĞLI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Arif Hüdaî KÖKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY AKSOY	Fizyoloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayla ÜNSAL	Hemşirelik	Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Recai DAĞLI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Kronik Spontan Ürtiker Hastalarında Mevcut Tedavilere Göre Beck Depresyon Ölçeği, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi Karşılaştırılması"							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Dr. Öğr. Üyesi Gülhan ÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Nur ARSLAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Levent ÖZCAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Kırşehir Toplum Sağlığı Merkezi/Kırşehir İl Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan DULKADİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa AVCU	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Özel Musa Gül Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Murat DOĞAN	Aile Hekimliği	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Ali DEMİR	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mümtaz DADALI	Üroloji	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Anıl ÖZÜDOĞRU	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	Ahi Evran Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
V.H.K.İ Yasin KILIÇ	Memur	Ahi Evran Ün. TÖMER Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Recai DAĞLI

Sayfa 3/3