



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK ÜRTİKERDE OTOLOG SERUM DERİ TESTİ İLE  
BAZOFİL CD63 EKSPRESYON DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sevgül YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2011



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK ÜRTİKERDE OTOLOG SERUM DERİ TESTİ İLE  
BAZOFİL CD63 EKSPRESYON DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sevgül YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN

BURSA – 2011

## İÇİNDEKİLER

|                        |     |
|------------------------|-----|
| Özet.....              | ii  |
| Summary.....           | iii |
| Giriş.....             | 1   |
| Gereç ve Yöntem.....   | 17  |
| Bulgular.....          | 20  |
| Tartışma ve Sonuç..... | 29  |
| Kaynaklar.....         | 35  |
| Ekler.....             | 41  |
| Teşekkür.....          | 44  |
| Özgeçmiş.....          | 45  |

## ÖZET

Otolog serum deri testi (OSDT), kronik ürtikerde otoreaktiviteyi saptamada kullanılan in vivo testtir. Bazofil aktivasyon belirteci olan CD63 ekspresyonunun in vitro ölçülmesinin kronik ürtiker hastalarında otoreaktiviteyi taramada ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada, CD63 ekspresyonunun kronik ürtiker ve OSDT ile ilişkisi, farklı tedavi şekillerinin CD63 ekspresyonu üzerindeki etkisi araştırılmaktadır.

Çalışmaya kronik idiyopatik ürtiker tanısı olan toplam 39 hasta alındı. Kontrol grubu; 10 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Hastalar uygulanan tedavi şekillerine göre üç gruba ayrıldı. Çalışma grubundaki hastalara tedavi öncesi ve sonrasında, kontrol grubuna otolog serum deri testi (OSDT) yapıldı. Aynı serum CD63 ekspresyonunun flow sitometri ile gösterilmesinde kullanıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının serumları atopik ve nonatopik bireylerin tam kanları ile inkübe edildi. Bazofil aktivasyonunu flow sitometride değerlendirmek için anti CD 123 PE, anti HLA-DR Per CP, anti CD63 FITC monoklonal antikor kombinasyonu kullanıldı.

OSDT pozitif ürtiker hastalarında, atopik birey kanları ile inkübe edilen serumlarda CD63 ekspresyonu ile anlamlı ilişki bulundu (p: 0,033, r: 0,348). Atopik birey kanları ile inkübe edilen serumlarda her üç tedavi şekli de CD63 ekspresyonunda azalmaya sebep olmuştur, ancak bu azalma, istatistiksel olarak siklosporin A alan hasta grubunda anlamlı bulundu (p: 0,033).

Bu çalışmada kronik ürtiker hastalarında OSDT pozitifliği ile CD63 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki ve tedavi ile CD63 ekspresyonunda azalma olduğunu saptadık. Bulgularımız, bazofil aktivasyon testinin otoimmün ürtikerde, tedavi takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik idiyopatik ürtiker, Otolog serum deri testi, CD63 bazofil aktivasyon testi.

## SUMMARY

### **Comparison of Autologous Serum Skin Test and Level of Basophil CD63 Expression in Chronic Urticaria**

Autologous serum skin test (ASST) is an in vivo test used for detecting autoreactivity. In vitro measurement of CD63 expression is thought to be a guide for screening autoreactivity and response to treatment in chronic urticaria patients. The relationship of CD63 expression with chronic urticaria and ASST and the effects of different treatment modalities on CD63 expression are investigated in this study.

Thirty-nine chronic idiopathic urticaria patients are included in this study. Control group consisted of 10 healthy volunteers. The patients were separated into 3 groups according to the treatment modalities applied. ASST was applied to the study group patients before and after treatment and to control group patients. The same sera were used for demonstration of CD63 expression by flow cytometry. The sera of the study and control groups were incubated with "full blood" of atopic and nonatopic individuals. Anti CD123 PE, anti HLA-DR Per CP, anti CD63 FITC monoclonal antibody combinations were used to assess the basophil activation in flow cytometry.

Statistically significant relationship was found between the ASST positive urticaria patients whose sera were incubated with the bloods of the atopic individuals and serum CD63 expression ( $p: 0,033$ ,  $r: 0,348$ ). All of the three treatment modalities reduced CD63 expression in the sera that were incubated with bloods of atopic individuals but this reduction was statistically significant in the patient group treated with cyclosporin A ( $p: 0,033$ ).

We detected a statistically significant relationship between ASST positivity in chronic urticaria patients and CD63 expression. We also detected a reduction in CD63 expression with treatment. Our findings suggest that basophil activation test can be used in the follow-up of autoimmune urticaria.

**Key words:** Chronic idiopathic urticaria, Autologous serum skin test, CD63 basophil activation test.

## GİRİŞ

Ürtiker, deri ve müköz membranlarda immünolojik veya nonimmünolojik mekanizmalarla oluşan vasküler bir yanıttır. Isırgan otu "Urtica dioica" deriye temas ettiği yerde kaşıntılı, eritemli, ödemli papül ve plaklara neden olduğu için 18.yy'da "ürtiker" adı verilmiştir. Ürtiker yaygın bir hastalık olup, toplumun %15-25'i hayatında en az bir kez ürtiker ve/veya anjiyoödem atağı geçirmektedir. Bu olguların %50'sinde ürtiker ile anjiyoödem bir arada iken, %40'ında sadece ürtiker, %10'unda ise sadece anjiyoödem görülmektedir. Akut ürtiker gençlerde, kronik ürtiker orta yaşlı kadınlarda (kadın/erkek:2/1), basınç ürtikeri erkeklerde, dermografizm ve soğuk ürtikeri kadınlarda sık görülür (1-3).

Ürtiker; deri yüzeyinde oluşan, büyüklüğü birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen, yanma, batma ve kaşıntı hissi veren, ortası soluk, kaşıntılı, eritemli, ödemli papül veya plaklarla (ürtika) karakterizedir. Deri belirtileri, lokalize veya jeneralize dağılım gösterebilir. Çoğunlukla 24 saatten daha kısa sürede kendiliğinden kaybolur. Dudak veya iç organların mukoza ödemleriyle birlikte olan ya da dermisin derin kısımlarını tutan formuna anjiyoödem adı verilmektedir. Derin dermis ve subkutan alanda daha az mast hücresi ve serbest sinir uçları bulunur. Bu nedenle anjiyoödemde kaşıntı yok veya yok denecek kadar az olup, ağrı, yanma hissi ve ödem daha belirgindir (2).

Çok çeşitli uluslararası ürtiker sınıflaması bulunmaktadır. Fakat en son kabul edilen, 2009'da yapılan Avrupa klinik sınıflandırma yönergesine göre ürtiker; spontan ürtikerler, fiziksel ürtikerler, diğer ürtikerler olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır (4).

**1. Spontan Ürtikerler:** Ürtikerin %80'nini oluştururlar.

Seyrine göre akut ve kronik ürtiker şeklinde sınıflandırılır.

**2. Fiziksel Ürtikerler:** Altı gruba ayrılmaktadır.

a. Dermografik ürtiker

b. Soğuk ürtikeri

- c. Gecikmiş basınç ürtikeri
- d. Sıcak ürtikeri
- e. Işık ürtikeri
- f. Vibrasyon ürtikeri

**3. Diğer Ürtikerler (Ürtikerin Özel Formları):** 4 gruba ayrılmaktadır.

- a. Kolinerjik ürtiker
- b. Egzersiz ürtikeri
- c. Akuajenik ürtiker
- d. Kontakt ürtiker

Eski sınıflandırmalarda fiziksel ürtiker grubunda yer alan akuajenik ürtiker, kolinerjik ürtiker, egzersizin neden olduğu ürtiker bu gruptan çıkartılarak, yeni sınıflandırmada ürtikerin özel formları olarak belirtilmiştir.

Bunların dışında ürtikeryal lezyonların da eşlik ettiği hastalık ve sendromların ürtikerle karışması sebebi ile hatırlanması gerekmektedir.

### **Ürtikerle İlişkili Hastalık/Sendromlar**

#### Hastalıklar

- Ürtikerya pigmentosa (Mastositoz)
- Ürtikeryal vaskülit
- Familial Soğuk ürtikeri (Vaskülit)
- Nonhistaminerjik anjiyoödem (ör: Herediter anjiyoödem)

#### Sendromlar

- Muckle-Wells sendromu
- Schnitzler sendromu
- Gleich sendromu
- Wells sendromu

Spontan ürtiker; fiziksel ürtiker, ürtikeryal vaskülit, kontakt ürtikerin dışında kalan ürtiker tipleri için kullanılan bir terimdir. Akut ve kronik ürtiker olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Aslında, tüm ürtiker tipleri akut başlangıçlıdır. Ürtikeryal lezyonlar altı haftadan kısa sürüyorsa **akut ürtiker** denir. Altı haftadan uzun süren, tedavisiz, haftada en az 2 kez ürtikeryal döküntülerin izlendiği ürtiker **kronik ürtiker** olarak tanımlanır. Akut ürtiker, kronik ürtikerden 10 ya da 100 kat daha fazla görülmektedir. 2010 yılında Maurer ve



ark.'nın (5) oluşturduğu konsensus raporunda kronik ürtikerin başına spontan kelimesi eklenmiş, spontan kronik ürtiker **kronik idiyopatik ürtikerle** (KİÜ) eş anlamlı olarak kullanılmıştır. Eksternal uyarlardan bağımsız, spontan meydana gelen, etyolojisi aydınlatılmayan kronik ürtikere KİÜ denir. Yapılan çok sayıda çalışmada kronik ürtikerin etyolojisinde rol oynayan faktörlerin aydınlatılabilmesi hastaların ancak %20'sinde mümkün olabilmektedir. İstatistiksel analizlerden elde edilen verilere göre ürtiker hastalarının %66-93'ü spontan kronik ürtiker, %4-33'ü fiziksel ürtiker, %1-7'si kolinerjik ürtikerdir (6). Anjiyoödem, ürtikeryal lezyonlarla birlikte veya tek başına %30-50 oranında kronik spontan ürtikerde gözlenmektedir (5). Kronik spontan ürtiker tanılı hastaların 1/3'ünde otoreaktivite saptanmıştır. Bu hastaların kendi serumlarına karşı pozitif reaksiyon gösterdiği ve otolog serum deri testinin (OSDT) pozitif olduğu izlenmiştir. OSDT testinin pozitif olduğu, otoreaktivitenin saptandığı ürtikere **otoimmün ürtiker** adı verilmektedir (7). Süreklilik göstermeyen, sıklığı daha az, yılda 1-2 kez ürtiker atağı gözlenen olgularda ise **epizodik ürtiker** tanımı kullanılmaktadır (1). Burada unutulmaması gereken; lezyonların 24 saatten uzun sürüp sürmediğinin sorgulanmasıdır. Çünkü lezyonlar 24 saatten uzun sürüyorsa ürtikeryal vaskülit ve gecikmiş basınç ürtikeri akla gelmelidir (1).

Ürtiker etyolojisinde tetikleyici birçok faktör rol oynamaktadır. Hastaların bu etyolojik faktörler açısından sorgulanması ve altta yatan tetikleyici uyarılardan uzaklaşması sağlanmalıdır.

Kronik ürtikerli olguların %50'den fazlasında etiolojide yiyecekler yer alır. Erişkinlerde balık, kabuklu deniz hayvanları ve fındık, çocuklarda ise tahıllar, süt ve süt ürünleri, meyve suları, çikolata, yumurta, çilek en sık saptanan gıdalardır. Aeroallerjenler olarak ise; ağaç, çimen, yabancı bitki polenleri ürtiker ve anjiyoödem neden olabilir (8). Kulthanan ve ark. (9, 10) akarlarla yaptıkları *prick* testinin %34,9 oranında pozitif olduğunu belirterek, ürtikeryal semptomlarla %3,3 oranında ilişkili bulmuşlar, diğer aeroallerjenler ve gıdalarla anlamlı ilişki saptamamışlardır.

Bunun yanında antibiyotikler, hormonlar, aspirin, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

(NSAİİ), aşılar ve yabancı proteinler ürtikere neden olabilmektedir (11). Özellikle çocuk ve genç yaş grubunda ilaçlar sık rol oynamaktadır. Beta-laktam grubu antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler) ve sulfa kökü içeren antibiyotikler alerjik reaksiyonların %90'ını içermektedir. Penisilin alerjisinin en sık görülen klinik bulgusu ürtikerdir. Progesteron içeren kontraseptif ajanlar, bayanlarda özellikle siklik ürtikerden sorumludur. Lokal anestezipler, ürtiker ve anjiyoödeme yol açan diğer bir gruptur. Bazı ilaçlar IgE bağımlı yol dışında mast hücrelerini doğrudan uyarmak suretiyle de ürtiker ve anjiyoödeme yol açabilir. Bu ilaçların başında opiat türevi analjezikler, morfin ve kodein ve anestezi tip kas gevşeticiler olan atrakurium, vekuronium, süksinilkolin bulunur. Yüksek osmolaliteye sahip radyokontrast ajanlarda ürtiker ve anjiyoödeme yol açabilir. Bununla birlikte tüm ilaçların duyarlı bireylerde ürtiker ve anjiyoödeme yol açabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (4, 11, 12).

Ayrıca kronik tekrarlayıcı bakteriyel, viral, parazitik ya da fungal enfeksiyonlar ürtikeryal semptomların oluşmasına ve alevlenmesine neden olabilir. Bunlar arasında; *Helicobacter pylori*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, coxsackie A ve B, hepatit A,B,C, norovirus, parvovirus B19, *Anisakis simplex*, *Entamoeba*, *Blastocystis hominis* yer alır. Bakteriyel toksinler, immun kompleks oluşumu ve kompleman aktivasyonunu uyararak ürtikere yol açar. Bu sebeple de üst solunum yolu enfeksiyonları ile ürtiker tetiklenebilmektedir. Hepatit B ve C özellikle kriyoglobulin oluşumu ve hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit ile ilişkilidir (4, 13).

Ancak son dönemlerde *Helicobacter pylori* ile ürtiker ilişkisi üzerinde durulmakta, bu konuyla ilgili birçok çalışmalar yapılmaktadır. Kronik ürtiker patogeneğinde *H. pylori* enfeksiyonun rolü ile ilgili yaklaşık 18 yıldan beri tartışmalar devam etmektedir (14).

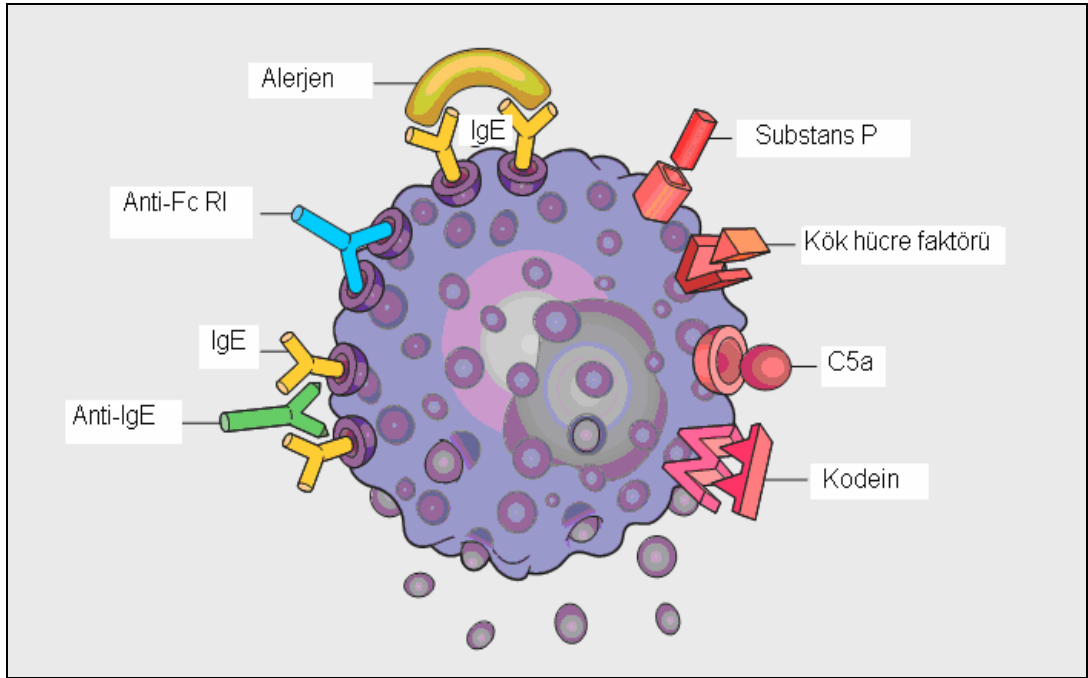
Bireysel temizlik maddeleri, deodorantlar, parfüm, talk pudrası, lateks ürünler (kondom, eldiven vs.) ve kozmetik ürünleri de duyarlı bireylerde ürtiker ve anjiyoödeme neden olabilir.

Bu etkenlerin yanında emosyonel stres, depresyon, anksiyete ¼rtikere eğilimi artırır. Hastalığın kendisinin uzun süreli olması ve ¼rtikeryal lezyonların kaşıntılı olup kişiyi günlük aktivitelerinden alıkoymasda da kişilerdeki stresi arttırarak bu süreci kısır döngüye sürüklemektedir (15). Kronik ¼rtiker, psikokutanöz bir hastalık olarak tanımlanmakta olup, bu hastalarda anksiyete ve depresyon sık gör¼lmektedir. Trisiklik antidepressanların kullanımı ve rahatlama terapilerinin yapılması önerilmektedir (16).

Kronik ¼rtiker, birçok sistemik hastalığa eşlik edebilmektedir. Bunlar arasında; sistemik lupus eritematozus, kütanöz vaskülit, bağ dokusu hastalıkları, romatizmal hastalıklar, hipertiroidi, hipoparatiroidi, internal maligniteler (akciğer ve kolon karsinomları), hematolojik maligniteler (lösemi, lenfomalar), meme kanseri, böbrek kanseri, polisitemia vera yer alır. Ayrıca, pernisiyöz anemi ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklarla da birlikteliği bulunmaktadır (17). Bu hastalıklardan özellikle otoimmün tiroid bozukluklarının (Hashimoto tiroiditi, Grave's hastalığı) ile birlikteliği sıktır ve kronik ¼rtikerli yetişkinlerdeki prevalansı %14-33 arasında değişmektedir. Kronik ¼rtikerli hastalarda sıklıkla antitiroglobulin ve antimikrozomal antikorların sıklığı artmıştır (18, 19). Genel pop¼lasyonda ise serumdaki tiroid otoantikörlerinin prevalansı %3-6'dır (18).

Mast hücreleri ve bazofiller, ¼rtikerde primer efektör hücredir. Mast hücrelerine ve bazofillere bağlanmış olan IgE antikorlar, spesifik antijenle karşılaşp birleşince, aralarında çapraz bağlar oluşur. Mast hücre membranında bulunan iki ya da daha fazla komşu FcεRI çapraz bağlantısı, kalsiyum ve enerji bağımlı olayların başlamasına, mast hücre degran¼lasyonuna ve içeriğinin dışa salınımına sebep olmaktadır. Mast hücresinden salınan başta histamin olmak üzere, çeşitli mediatörlerin etkisiyle oluşan kaşıntı, vazodilatasyon, vasküler geçirgenliğin artması ve plazma ekstravazasyonu sonucu gelişen eritemli ve ödemli ¼rtiker pap¼l ve plakları meydana gelmektedir. Mast hücre degran¼lasyonu, imm¼nolojik ve nonimm¼nolojik mekanizmalarla tetiklenmektedir. Klasik ani hipersensitivite reaksiyonlarında; alerjenin spesifik IgE'si ile FcεRI reseptör¼n bağlanması

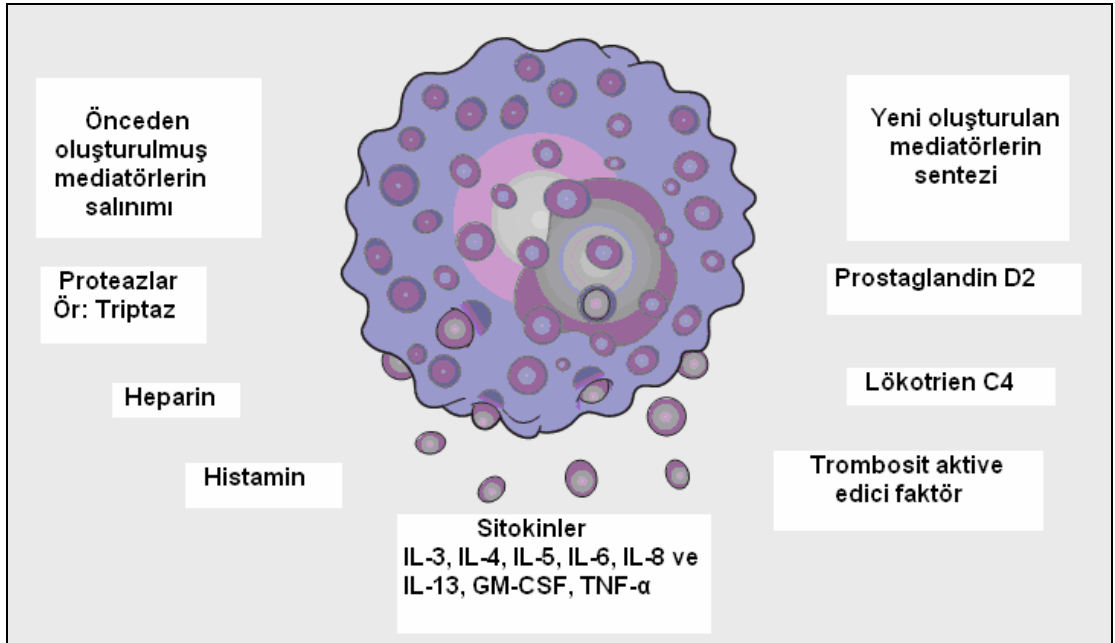
sonucu degranülasyon olmaktadır. Diğer immünolojik mekanizmalar; otoimmün (IgE ya da FcεRI'ye karşı otoantikolar), IgE bağımlı (alerjik), immün komplekslerle ilişkili (vaskülit), kompleman ve kinin bağımlı (C1 esteraz inhibitör eksikliği) olabilir. Nonimmünolojik stimülasyonlar ise; opiatlar, C5a ve C3a anafilotoksinleri, kök hücre faktörü (c-kit ligand) ve bazı nöropeptidler (substans P gibi) FcεRI reseptörlerinden bağımsız, spesifik reseptörlere bağlanarak mast hücre ve bazofillerin degranülasyonuna sebep olurlar (1, 2, 20) (Şekil-1). Opiatlar gibi, doğrudan mast hücrelerinden ve bazofillerden histamin salgılatan başka faktörler de vardır. Bunlar; vazoaaktif uyarı (ör: ısırgan otu), aspirin, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diyetteki pseudoallerjenler ve ACE inhibitörleridir (1, 21).



**Şekil-1:** Mast hücre degranülasyon uyarımı (20).

Mast hücre granülleri, proinflamatuvar mediatörler ve sitokinler içermektedir. Bunlar; tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 ve IL-13, trombosit aktive edici faktör (PAF), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF)'dir. FcεRI uyarımı ile sitokinlerin sentez ve sekresyonu artmaktadır. TNF- $\alpha$ , temel olarak deri mast hücrelerinde salınmaktadır. Prostaglandin ve lökotrienler, hücre membranındaki fosfolipidlerden,

araşidonik asitten meydana gelmektedir. En önemli proinflatuvar eikosanoid; prostaglandin D<sub>2</sub> ve lökotrien C<sub>4</sub>,D<sub>4</sub>,E<sub>4</sub> (anaflakside yavaş salınım gösteren mediatörler)'dür. PGE<sub>2</sub>, mast hücre degranülasyonu üzerinde inhibitör etkilere sahiptir ve ürtikerde koruyucu etkisi vardır. Mast hücre degranülasyonu ile açığa çıkan nötral proteazlar (ör: triptaz) da kompleman ve kininojenleri parçalayarak inflamatuvar mediatörlerin açığa çıkmasını sağlarlar (1, 2, 20) (Şekil-2).



**Şekil-2:** Dermal mast hücre degranülasyonu ile salınan mediatörler (20).

Histamin ve diğer proinflatuvar mediatörler, derideki postkapiller venüllerde vazodilatasyona, büyük plazma proteinleri olan albumin ve immünglobülinler için artmış permeabiliteye yol açarlar. Histamin, TNF-α ve IL-8, endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak inflamatuvar hücrelerin kandan ürtikeryal lezyona doğru göçüne sebep olurlar (21).

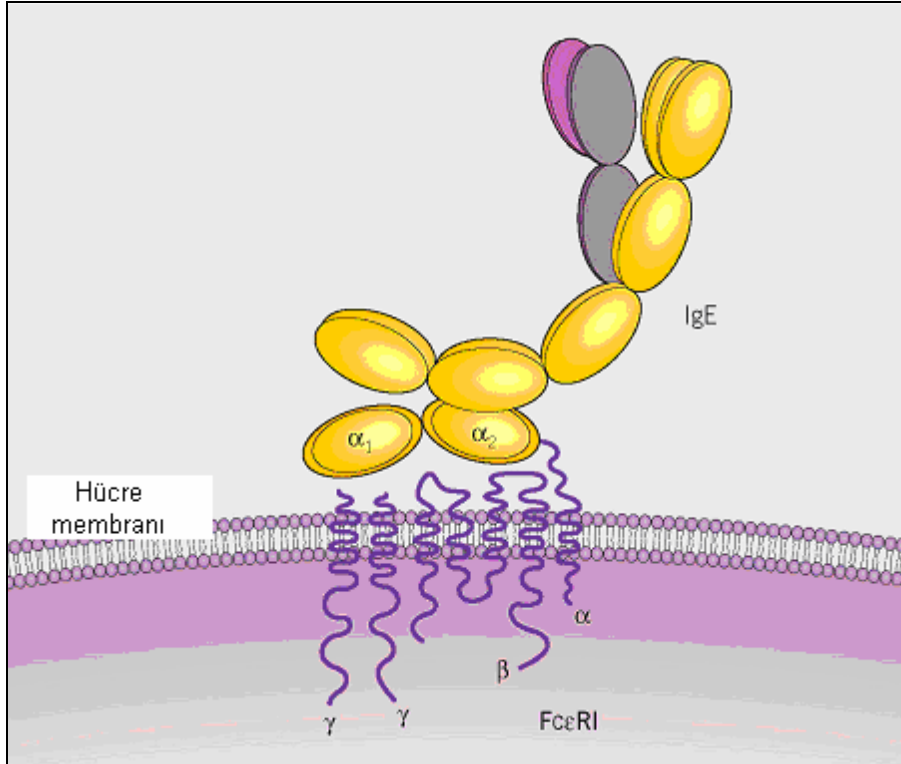
Mast hücre mediatörlerinin etkileri;

- IL-4, IL-13 ⇒ IgE üretimi
- LTC-4, IL-4, IL-5, TNF-α ⇒ Lökosit adezyonu
- PAF, triptaz, TNF-α , IL-5, IL-6, LTC-4 ⇒ Lökosit göçü

- PAF, triptaz, TNF- $\alpha$  , IL-5, IL-6  $\Rightarrow$  Lökosit aktivasyonu şeklindedir.

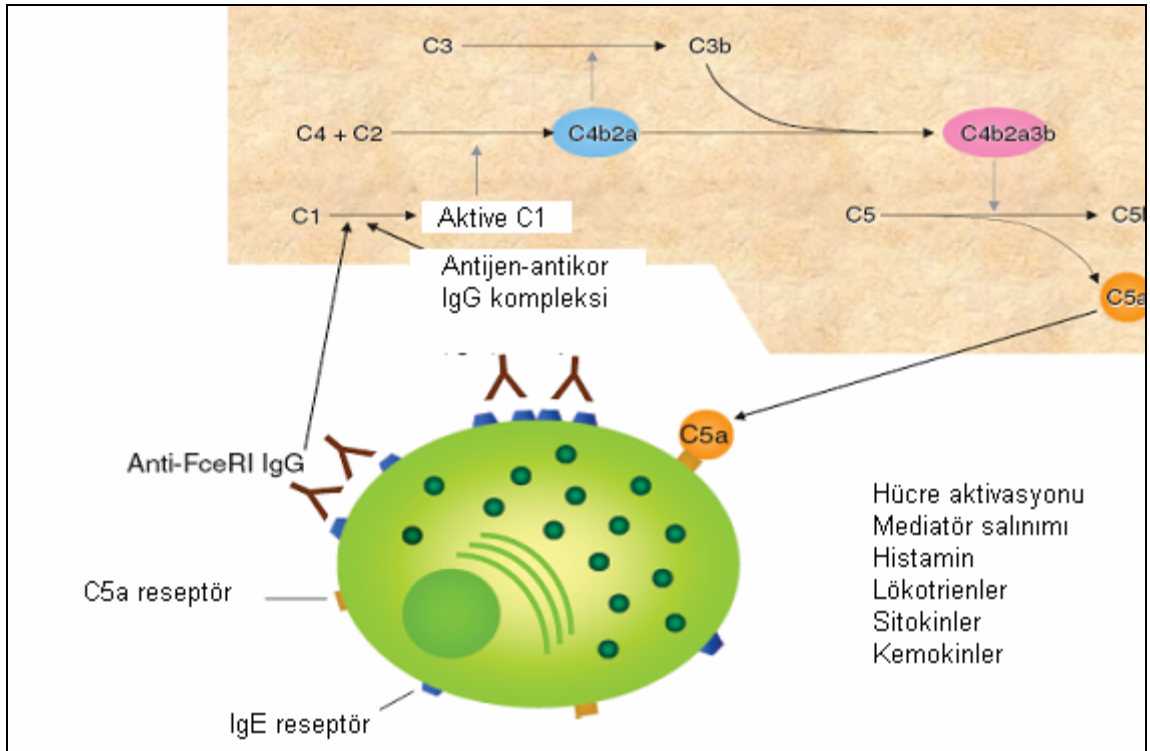
Mast hücrelerinden bağımsız anjiyoödem ya da ürtiker tabloları da vardır. Prognoz ve tedavisi farklılık taşıdığından tanısı önem taşımaktadır. Bunlardan en önemlisi olan; C1 esteraz inhibitör eksikliği, genellikle herediterdir, fakat bazen kazanılmış olabilir (21).

Son yıllarda, ürtikerli hastalarda kandaki humoral faktörlerin önemi ile ilgili farkındalık artmıştır. Mast hücrelerinden histamin ve diğer mediatörlerin salınımını sağlayan fonksiyonel IgE otoantikoru, kronik ürtikerli hastaların serumunda in vitro yöntemler kullanılarak %30-50 oranında saptanmıştır. Bu otoantikoruların çoğunluğu, Fc $\epsilon$ RI reseptörünün ekstrasellüler parçası olan  $\alpha$  subunitine bağlanırlar. Otoantikoru,  $\alpha_2$  parçası için IgE ile yarışırken, yarışmayan otoantikoru ise IgE varlığında bile terminal  $\alpha_1$  parçasına bağlanırlar. Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %10'unda fonksiyonel otoantikoru, IgE'nin Fc parçasını hedef alırlar (20) (Şekil-3).



**Şekil-3:** IgE otoantikorularının Fc $\epsilon$ RI reseptörüne bağlanması (20).

Otoantikorların mast hücrelerine (anti-FcεRI IgG) bağlanması, kompleman aktivasyonuna yol açar, C5a (anafilotoksin) üretilir. Böylece mast hücresi ve bazofil degranülasyonu uyarılır ya da artırılır. Anti-FcεRI IgG antikorları, bir taraftan mast hücresini ve bazofilleri, diğer taraftan komplemanı uyarır. Açığa çıkan kompleman komponentleri de doğrudan mast hücresine bağlanır. Otoimmün ürtikerde mast hücrelerine sürekli ve birkaç yoldan uyarı söz konusudur. Üçüncü bir uyarı da antijen antikor kompleksinin (IgG) FcεRI reseptörüne bağlanmasıyla olur (22) (Şekil-4). Bu sebeple, otoimmün ürtikerin diğer ürtiker tiplerine göre daha uzun süreli ve tedaviye dirençli olduğu düşünülmektedir (23).



**Şekil-4:** Otoimmün ürtikerin oluşum mekanizması (22).

Sabroe ve ark. (24) kronik ürtiker hastalarındaki otoantikor prevalansını araştırmışlardır:

- (%26) histamin salgılatan anti-FcεRI antikorları,
- (%15) histamin salınımına neden olmayan anti-FcεRI antikorları,
- (%9) anti IgE antikorları,

(%9) mast hücrelerine spesifik histamin salgılatan faktör,  
(%41) saptanamayan faktörlerin varlığından söz etmişlerdir.

Mast hücrelerine spesifik histamin salgılatan faktör (HSF), immünglobülin değildir. HSF, periferik mononükleer hücrelerden salınır; bazofillerden histamin ve sitokinlerin salınımını artırır. Eozinofiller ve T hücrelerinin de sitokin salınımını sağlar (25). Dermatomiyoit ve pemfigus gibi bazı otoimmün hastalıklarda saptanan nonfonksiyonel anti-Fc $\epsilon$ R1 antikolar, histamin salınımına neden olmayan IgG2, IgG4 tipindedirler. Komplemanı aktive edemezler. Histamin salınımına yol açan, komplemanı aktive eden otoimmün patogeneizde rol alan antikolar ise IgG1 ve IgG3 tipindedir (26).

Kronik idiyopatik ürtikerli hastaların %26'sında tanımlanan histamin salgılatan anti-Fc $\epsilon$ R1 antikoları, anti IgE otoantikolarına göre çok daha önemli bir role sahiptir. Bu otoantikolar doğrudan Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$ 'ya bağlanıp, IgE varlığına gerek göstermeden reseptörde çapraz bağ oluşumuna neden olmaktadır. Anti-IgE otoantikolarının fonksiyonları IgE'ye bağımlılık göstermektedir. Ancak atopik dermatitli ve sağlıklı bireylerde de pozitif bulunabilen anti-IgE otoantikolarının kronik ürtikerdeki fonksiyonel önemi henüz çok iyi bilinmemektedir (27).

Fonksiyonel otoantikoların varlığını saptamak için ilk olarak 1986 yılında, Grattan ve ark. (28) tarafından **otolog serum deri testi**'ni (OSDT) tanımlanmıştır. Uygulaması kolay, basit, in vivo bir testtir. OSDT için, hastadan alınan kan 30 dakika oda ısısında pıhtılaşması için bekletilir, sonra santrifüj edilir. Hastanın ön kolu antiseptik solusyon ile temizlenir. 27G steril enjektörle serum örneği her iki ön kola 0,05 ml intradermal olarak enjekte edilir. Buradan 3-5 cm uzaklığa da negatif kontrol olarak serum fizyolojik 0,05 ml intradermal olarak uygulanır. Pozitif kontrol olarak histamin ile deri *prick* testi yapılır. 30 dakika beklendikten sonra test değerlendirilir. Her alanda oluşan eritemli, ödemli plağın çapı ölçülür. Hastanın serumunun uygulandığı alandaki eritemli ödemli plağın çapı negatif kontrol çapından 1,5 mm büyükse test pozitif olarak kabul edilir (29). İntradermal olarak serumun deriye enjekte edilmesinin bir eritem ve ödem reaksiyonuna neden olduğu ve bunun da



dolaşımda bulunan serum histamin salınım faktörlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. OSDT'nin sensitivitesi %70, spesifitesi %80'dir (30). OSDT'i öncesinde; klasik antihistaminlerin en az üç gün, uzun etkili antihistaminlerin, trisiklik antidepresanların ve fenotiyazin türevlerinin ise en az yedi gün önce kesilmiş olması gereklidir. Uzun süredir sistemik kortikosteroid ya da immünsüpressif ajan kullanmakta olan hastalarda yalancı negatiflik olasılığı vardır. Çoklu ilaç alerjisi ve NSAİİ duyarlılıklarında test sıklıkla pozitif sonuç verir (31). Fusari ve ark. (32), OSDT pozitif kronik ürtikerli hastalarda %56 tiroid otoantikörlerinin var olduğunu saptamıştır. Bu oran bazı araştırmalarla benzer (33), bazılarında göre ise yüksek bir orandır (34). *H.pylorinin* OSDT ile ilişkisinin olup olmadığı da araştırılmıştır. Başkan ve ark. (35) *H. pylori* varlığı ile OSDT pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Son dönemlerde OSDT testinin sadece ürtiker hastalarında değil, nonallerjik astım ve riniti olan kişilerde de yüksek oranda pozitif reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir (36). Guttman ve ark. (37) sağlıklı kronik ürtikeri olmayan kişilere uyguladıkları OSDT'ni %40-45 pozitif saptamışlar, sağlıklı kişilerde de pozitifliğin nedenini açıklayamamışlardır. Taşkapan ve ark. (38) sağlıklı kişilerdeki bu oranı %55,5 olarak bulmuştur. Yapılması kolay ve önemli bir test olmasının yanı sıra OSDT ile ilgili elde edilen bu sonuçlar yanlış pozitifliklerin varlığını gündeme getirmiştir. Dolayısıyla tanıda başka testlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar başlamıştır.

Son dönemlerde, kronik ürtikerde in vivo testlerin yanı sıra altın standart olarak kullanılacak, bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını ve serumdaki fonksiyonel otoantikörlerin varlığını in vitro olarak ölçebilecek testlere ihtiyaç duyulmuştur. Bindslev-Jensen ve ark. (39), OSDT pozitif saptanan olguların **histamin salınım testi** (HRT) ile karşılaştırılmasını önermiştir. Histamin salınım testi, anti-FcεRI antikörler ve anti-IgE otoantikörlerini belirlemek için enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ya da Western Blot ile yapılır (40, 41). Nonfonksiyonel histamin salgılatan anti-FcεRI otoantikörleri IgG2 ve IgG4 tipinde olup, otoimmün hastalıklar olan dermatomiyozit, sistemik lupus eritematozus, pemfigus vulgaris ve büllöz

pemfigoidde de saptanmaktadır. Dolayısıyla bu testlerin özgüllüğü oldukça düşüktür (42). HRT'nin klinikte kullanımı yoğun ilgi görmediğinden, ayrıca sensitivite ve spesifitesi yetersiz olduğu belirtildiğinden yeni tekniklerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur (43).

Günümüzde kronik ürtiker tanısında kullanılan en yeni ve güncel tanı yöntemi olan **bazofil aktivasyon testinin (BAT)** öneminden bahsedilmektedir. Bazofil aktivasyon testi; bazofil aktivasyon belirteçleri olan CD63 ve CD203c ekspresyonlarının flow sitometri ile ölçümüdür. CD63 molekülü, dinlenme halindeki bazofillerden salınmaz. Bazofillerdeki intrasitoplazmik granüllerde bulunur. Bazofiller aktive olduklarında intrasitoplazmik granüllerle hücre membranı arasında füzyon meydana gelir. CD63 molekülü bazofil yüzeyinde eksprese edilir. Bunun dışında CD63 monosit ve trombositlerde de bulunmaktadır (44). CD203c, ektonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz ektoenzimidir. Bazofiller, mast hücreleri, periferik kandaki CD34<sup>+</sup> progenitör hücrelerden salınan hücre aktivasyon belirteçidir (45). İlk olarak 1994 yılında Sainte-Laudy ve ark. (46) tarafından tanımlanmış olup, IgE aracılı farklı alerjik hastalıkların tanısında kullanılmaya çalışılmıştır. Ürtiker dışında aeroalerjenler, hymenoptera, lateks, gıda ve ilaç alerjilerinde uygulanması ile ilgili yapılan çalışmalar bulunmaktadır (47-58). Bu çalışmaların çoğunda anti-IgE ölçümü ile alerjenin belirlenmesi amaçlanmıştır. CD63 ve CD203c, OSDT pozitif kronik ürtikerli hastalarda yüksek bulunmuştur (44, 45).

Ürtiker tedavisinde pratik yaklaşım, destekleyici ve semptomaya yönelik olmalıdır. Öncelikle tetikleyici, hızlandırıcı ve eğer biliniyorsa etyolojik faktörlerin saptanması ve bunlardan korunulması gerekir. Bu amaca yönelik olarak hasta serin ortamda bulundurulmalı, stres ve aşırı yorgunluktan, alkol tüketiminden, friksiyon olayının atakları tetikleyebileceği ihtimalinden dolayı da dar giysilerden uzak tutulmalıdır. ACE inhibitörleri, aspirin ve diğer NSAİİ'nin alınması da önlenmelidir. Daha sonra farmakolojik ve immünmodülatör tedavilere geçilmelidir (59).

Farmakolojik tedavinin birinci basamağını antihistaminikler oluşturmaktadır. Antihistaminikler, bazı inflamatuvar mediatörlerin

salınımında azalma, inflamatuvar hücrelerin göçünde, birikiminde ve aktivasyonunda azalma, adezyon proteinlerinin ekspresyonunda azalmaya neden olur. Kaşıntı ve ürtikeryal lezyonların baskılanmasına yardımcıdır. İlk seçenek, H1 reseptör blokajı yapan, nonsedatif, uzun süre etkili ve yüksek dozlarda antiinflamatuvar etkileri nedeniyle 2. ve 3. kuşak (yeni kuşak) antihistaminiklerdir. Akrivastin, loratadin, desloratadin, setirizin, levosetirizin ve feksofenadin gibi yeni antihistaminikler bulunmaktadır. Birinci kuşak (klasik) antihistaminiklerin antikolinergik ve sedatif etkileri vardır. Ayrıca analjezikler, hipnotikler, sedatifler gibi ilaçlarla ve alkolle etkileşmektedir. Bu sebeple sedatif antihistaminikler rutin kronik ürtiker tedavisinde tercih edilmemektedir. Sadece sedasyonun istendiği durumlarda, ilaçların yan etkileri de göz önünde bulundurularak uygun görülen hastalara verilmelidir. Sedatif antihistaminiklere örnek olarak hidroksizin, difenhidramin ve doksepin verilebilir (60, 61).

Alerjik hastalıklarda sıklıkla kullanılan kortikosteroidlerin 2009 yılında yayınlanan rehberde kronik ürtiker tedavisinde uzun süreli kullanımı tercih edilmemektedir. Burada önerilen, kronik spontan ürtikerin akut ataklarında ve akut ürtiker durumlarında kısa süreli uygulanmasıdır. Böylece hastalık süresinin kısalmasına yardımcı olmaktadır. Düşük doz (40-60 mg/gün oral prednizolon ya da eşdeğeri) başlanıp, olabildiğince kısa sürede azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır. Etki mekanizması, mast hücrelerini stabilize etmek ve ürtikerdeki inflamatuvar olayları baskılamaktır. Antihistaminlerle kombine edilebilmektedir (62).

Üçüncü basamakta immünsüpresif tedaviler yer almaktadır. Diğer tedavilere dirençli, otoimmün temeli olan bazı ürtiker hastalarında immünsüpresif tedavilerin kullanımı gündeme gelmektedir (63).

Yeni terapötik yaklaşımlar arasında lökotrien antagonistleri (zafirlukast ve montelukast) de bulunmaktadır. Lökotrien peptidleri, 5-lipooksijenaz yolu ile araşidonik asitten elde edilmektedir. Ürtiker patogenezinde de yer almaları nedeniyle lökotrien antagonistlerinin tedavide kullanımı gündeme gelmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalarda, zafirlukast (20mgx2) ve montelukastın (10 mg/gün) kullanımının plaseboya göre

ürtikeryal semptomları baskıladığı görülmüştür (64, 65). Özellikle asetilsalisilik asit ve gıda katkı maddelerine karşı intoleransı olan, antihistaminiklere yanıtız kronik ürtikerli hastalarda faydalı olduğu belirtilmektedir (66). NSAİİ'dan kaynaklanan alevlenmeleri de önlemektedir (67).

5-lipooksijenaz inhibitörü olan zileuton da ürtiker tedavisinde oldukça etkili olmasına rağmen, bu ilaçla ilgili deneyimlerin az olması ve az sayıda ülkede bulunması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (64).

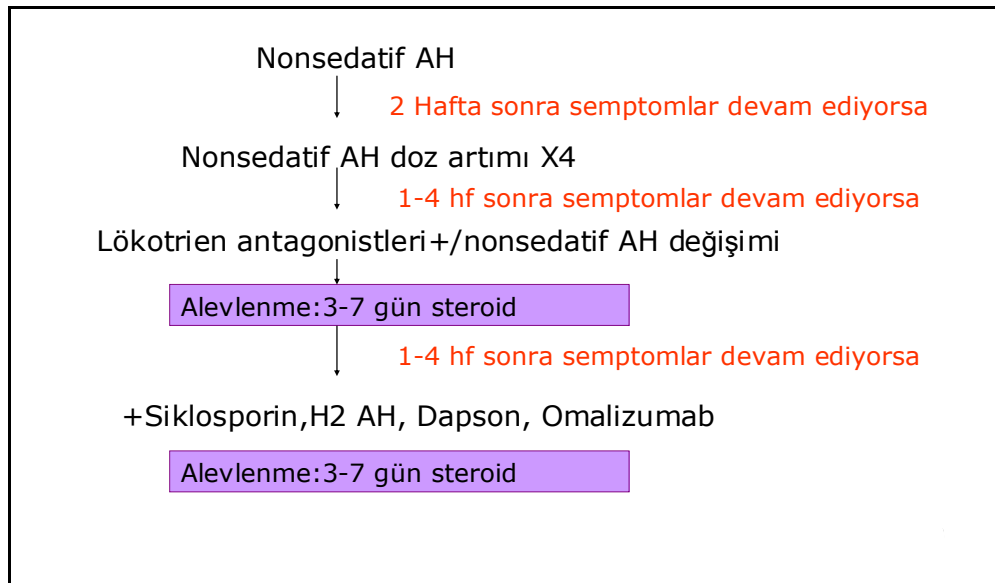
Ciddi ve tekrarlayıcı, antihistaminik tedavilerine yanıtız, uzun süreli yüksek doz steroid tedavisi gerektiren ve steroidlerin uzun süreli yan etkilerinden kaçınılmak istenilen hastalarda siklosporin tercih edilebilir. Özellikle OSDT pozitif olgularda tedavide faydalıdır. Siklosporin, immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkileri olan bir ilaçtır. Derideki mast hücrelerinde IgE bağımlı TNF- $\alpha$  sekresyonu ile bazofil ve mast hücre degranülasyonunu inhibe etmektedir (68). Grattan ve ark. (69) yaptıkları plasebo kontrollü randomize çalışmada, siklosporin tedavisi alan hastaların plaseboya göre ürtiker semptomlarının remisyona girdiğini, bununla birlikte serumdaki histamin salınım aktivitesinin de azaldığını bildirmiştir. Farklı yazarlar da siklosporinin ürtikeryal lezyonları baskıladığını belirtmektedir (70-73). Başkan ve ark. (68) siklosporinin kısa ve uzun süreli kullanımı arasında fark olup olmadığını araştırdıkları bir çalışmada, siklosporinin etkisinin birinci ayda gözlendiğini, uzun süreli tedavi ile hastaların ürtikeryal semptomlarını baskılamada istatistiksel bir farklılık saptamadıklarını ifade etmişlerdir.

Dördüncü basamak tedavi olarak, omalizumab ile ilgili yayınlar bulunmaktadır (62). Omalizumab, IgE reseptörünü bloke eden humanize monoklonal antikordur. Diğer tedavilere dirençli olgularda tercih edilebilecek, ve ürtiker semptomlarını baskıladığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (74-76). 2009 yılında yayınlanan rehberde dördüncü basamak tedavi olarak yer almaktadır (62).

Ürtiker tedavisinde diğer denenen tedaviler arasında yüksek doz intravenöz immünglobülin (77), plazmaferez (78), metotreksat (79),

hidroksiklorokin (80), sulfasalazin (81), dapson (82), tiroksin (83), warfarin (84) gibi ilaçlar kullanılmaktadır.

*European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum (EDF), World Allergy Organization (WAO)* rehberinde (62) kronik ürtiker tedavisi ile ilgili algoritmik yaklaşım belirlenmiştir. Tedaviye yeni kuşak sedatif olmayan antihistaminikle başlanmalı, iki hafta sonra yanıt alınamazsa sedatif olmayan antihistaminik dozu dört katına arttırılmalıdır. 1-4 hafta sonra semptomlar halen devam ediyorsa aynı kuşaktan başka antihistaminikler tedaviye eklenmelidir. Lökotrien reseptör antagonistlerinden montelukast (10 mg /gün) da tek başına veya yeni kuşak antihistaminiklerle kombine edilerek verilebilir. Uygulanan tedavilere rağmen ürtikeryal alevlenmeler devam ediyorsa 3-7 gün süreyle, düşük doz sistemik steroid tedaviye eklenmelidir. Hastanın şikayetleri 1-4 hafta boyunca yine devam ediyorsa siklosporin, H2 antihistaminikler, dapson, omalizumab gibi alternatif tedaviler açısından değerlendirme yapılması gerekir. Ürtikeryal lezyonlarda alevlenme olması durumunda yine kısa süreli, düşük doz sistemik steroidler uygulanabilir (62) (Şekil-5).



**Şekil-5:** Kronik ürtiker tedavi algoritmi (62).

Günümüzde, kronik ürtikerde tanıya yönelik in vitro testler geliştirilmeye devam etmektedir. Kronik ürtikerde otoimmüitenin varlığını değerlendirmek amacıyla in vivo bir test olarak OSDT kullanılmaktadır (28). Güncel çalışmalar ise, bazofil aktivasyonunu göstermede in vitro bir test olarak CD63 ekspresyonunun kullanılmasını önermektedir (40, 44). Bu çalışmada kronik ürtiker hastalarında;

- CD63 ekspresyonunun kronik ürtikerle ilişkisi
- CD63 ekspresyonu ile OSDT ilişkisi
- CD63 ekspresyonun tedavi ile ilişkisi
- Farklı tedavi şekillerinin CD63 ekspresyonu üzerindeki etkisinin araştırılması
- Tiroid fonksiyon testleri ile tiroid otoantikoları varlığının OSDT ve CD63 ekspresyonu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubunu Haziran 2009-Eylül 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde takip edilen 15'i kadın, 25'i erkek, kronik idiyopatik ürtiker tanısı alan toplam 40 hasta oluşturmaktaydı. Fiziksel ürtiker, vaskülitik ürtiker, ilaca bağlı ürtiker varlığı dışlanma kriteri olarak kabul edildi. Kontrol grubu; 5'i erkek, 5'i kadın kronik ürtiker tanısı olmayan, eşlik eden otoimmün hastalığı ve atopisi bulunmayan 10 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı.

Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (23 Haziran 2009, 2009-12/34 no'lu kararı). Çalışma kriterlerine uygun olarak çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarına aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı.

Çalışma grubundaki hastalara tedavi öncesi ve sonrasında ve kontrol grubuna otoreaktivitenin olup olmadığını belirlemek için Sabroe ve ark..'nın (30) önerdiği şekilde otolog serum deri testi (OSDT) yapıldı. OSDT öncesinde hastalara bir hafta süreyle antihistaminik, antidepresan, steroid gibi hiçbir ilaç kullanmaması belirtildi. Hastalardan 10 ml kan alınarak 5 dk, 3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen hastanın serum örneği (0,05 ml) ön kola intradermal olarak uygulandı, beraberinde ön kolda farklı bir alana en az 3 cm ara ile intradermal olarak serum fizyolojik (0,05 ml) negatif kontrol olarak uygulandı. Histamin, pozitif kontrol olarak kullanıldı. 30 dakika bekledikten sonra test değerlendirildi. Hastanın serumunun uygulandığı alanda, serum fizyolojik uygulanan alandaki eritem ve ürtika çapından 1,5 mm daha büyük ürtika plağı varsa test pozitif olarak değerlendirildi. OSDT'nin pozitif veya negatif olup olmadığı kayıt edildi. Aynı serum CD63 ekspresyonunun Flow Sitometri ile gösterilmesine kadar derin dondurucuda -20°C'de saklandı.

Flow sitometri ile, akan bir sıvının içerisindeki hücrelerin, hücre içi organellerin, partiküllerin özelliklerinin incelenmesi gerçekleştirilebilir. Hücrelerin, yüzeylerindeki veya hücre içindeki proteinlere özgün antikorlarla inkübe edilerek antijenlere bağlanmaları sağlanır. Her spesifik antikor FITC,

PE, PerCP gibi floresan boyalarla işaretlenmiştir. Böylece belirli antijene sahip hücrelerin laser ışını ile karşılaştığında verdiği floresan sinyalleri değerlendirilerek o hücrenin hangi spesifik antijeni taşıdığı belirlenebilir. Hücrenin büyüklüğü, hücrenin granülaritesi, yüzey topografik özellikleri ve hücrede incelemek istediğimiz antijene ait işaretlediğimiz monoklonal antikora bağlı floresansı ölçülmektedir (85).

Hastalar uygulanan tedavi şekillerine göre üç gruba ayrıldı. 13 hastaya sadece antihistaminikler (nonsedatif ve/veya sedatif), 13 hastaya antihistaminiklerle (nonsedatif ve/veya sedatif) birlikte sistemik kortikosteroid, her iki tedaviye de dirençli olan 13 hastaya da 4 mg/kg/gün siklosporin A 2 ay süreyle verildi.

Tedavi öncesi ve sonrasında, hastalarda ürtiker şiddetini değerlendirmek için ürtiker aktivite skoru hesaplandı (4) (Tablo-1). Ürtiker aktivite skoru; ürtiker skoru ve kaşıntı skorunun toplamından oluşmaktadır. Ürtiker skoru ile ürtikeryal plakların vücut yüzey alanının (VYA) % kaçını kapladığı değerlendirilir. Kaşıntı skoru ile de, kaşıntının derecesi belirlenir.

**Tablo-1:** Ürtiker aktivite skoru (4).

| Skor | Ürtika skoru | Kaşıntı skoru   |
|------|--------------|-----------------|
| 0    | Ürtika yok   | Hiç kaşıntı yok |
| 1    | <%20 VYA     | Hafif           |
| 2    | %20-%50 VYA  | Orta            |
| 3    | >%50 VYA     | Çok şiddetli    |

**VYA:** Vücut Yüzey Alanı (%)

**Toplam skor:** 0-6

Bazofil aktivasyon testi öncesinde hasta ve kontrol serumları IgE ve komplemanı inaktive etmek için 56<sup>0</sup>C'de 30 dk bekletildi.

Nonatopik sağlıklı (NA) (Total IgE:14,1 kU/l) ve atopik bireyden (A) (Total IgE: 3000 kU/l) 10 ml heparinli tam kan alındı. Bu bireyler kan alınmasından en az 1 hafta öncesine kadar antihistaminik, antidepresan, steroid gibi ilaçlar kullanmama konusunda bilgilendirildi. Nonatopik bireyin kanındaki bazofil sayısı az, atopik bireydeki bazofil sayısı fazla olacağından,



hasta serumları ile inkübe edildiğinde bazofillerin aktive olup olmadığının değerlendirilmesi planlandı.

Aktif bazofillerdeki CD63 ekspresyonunu göstermek için çalışma ve kontrol gruplarının serumları atopik ve nonatopik bireylerin tam kanları ile inkübe edildi. Atopik bireyden ve nonatopik sağlıklı bireyden alınan 100 mikrolitre ( $\mu$ l) heparinli tam kan ile 100  $\mu$ l hasta serumu inkübe edildi. Aynı şekilde kontrol gruplarının serumları da inkübe edildi. Bu karışımlar, 30 dakika 37 °C'de ılık su banyosunda bekletildi. Degranülasyon için, her tüpe 10  $\mu$ l 20 mM EDTA ilave edilip, 5 dakika bekletildi. Bazofil aktivasyonunu flow sitometride değerlendirmek için üç farklı renkte, floresan boya ile bağlı anti CD 123 PE (Becton Dickinson (BD), USA), anti HLA-DR Per CP (BD, USA), anti CD63 FITC (BD, Pharmingen, USA) monoklonal antikör kombinasyonu kullanıldı. Her tüpe sırasıyla 20 mikrolitre CD63 FITC/ CD123 PE/ HLA-DR Per CP eklenerek 15 dakika oda ısısında bekletildi. Eritrositleri parçalamak için lize edici "Lyse" (BD FACS™ Lysing solution, USA) solusyonu ilave edildi, 10 dakika bekletildi. Flow sitometri ile değerlendirme yapılarak CD123+, HLA-DR- olarak saptanan bazofil popülasyonu üzerinde CD63 ekspresyon yüzdeleri belirlenerek aktive olan bazofil düzeyleri saptandı.

Ayrıca hasta ve kontrol gruplarında tiroid fonksiyon testleri (fT3,fT4,TSH) ile tiroid otoantikör düzeyleri araştırıldı. Aynı zamanda OSDT ve CD63 ekspresyonu ile tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikörleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda "SPSS16.0" istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubu 15 kadın (%37,5), 25 erkek (%67,5) olmak üzere toplam 40 kişiden oluşuyordu. Bir kadın hastanın serumu teknik nedenlerden dolayı değerlendirilemediğinden çalışmadan çıkarıldı. Olguların yaşları 18-71 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $39,9 \pm 12,3$  (ortalama $\pm$ SS) idi. Kontrol grubundaki olguların yaşları 29-44 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $35,2 \pm 11,34$  (ortalama $\pm$ SS) idi. Ortalama hastalık süresi 30,07 ay olup, 2-120 ay arasında değişmekteydi. Kronik idiyopatik ürtiker tanısı alan hastalara tedavi öncesi otolog serum deri testi (OSDT) yapıldı. 39 hastanın 34'ünde (%87,2) OSDT pozitif, 5'inde (%12,8) negatif idi. Şekil-6, OSDT pozitif ve Şekil-7, OSDT negatif olan hastalardan örnek olarak verilmiştir.



**Şekil-6:** Otolog serum deri testi pozitif olan hasta örneği



**Şekil-7:** Otolog serum deri testi negatif olan hasta örneği

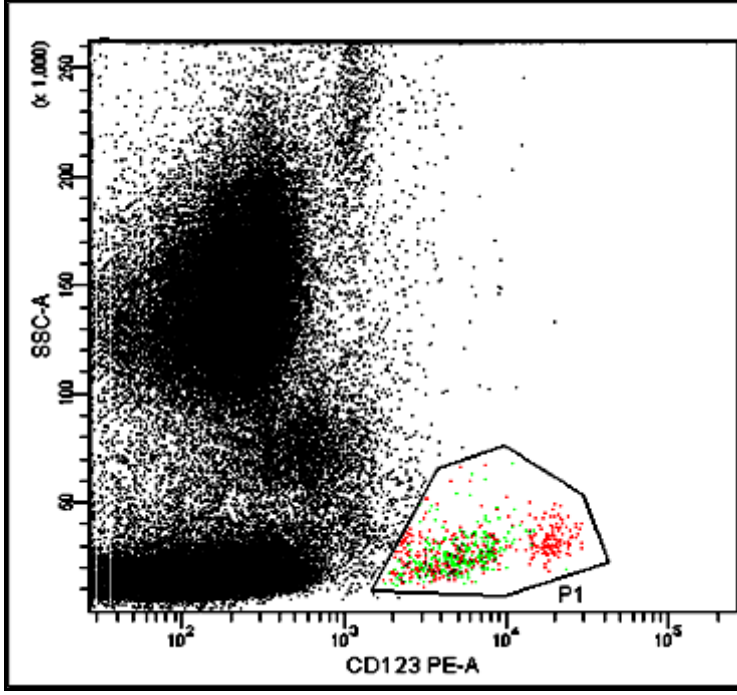
39 hastanın 28'inde (%71,7) OSDT pozitif, 11'inde (%28,3) negatif idi. 6 (%17,64) hastanın OSDT testinin tedavi sonrasında negatif olduğu gözlemlendi. Kontrol grubundaki sağlıklı kişilere yapılan OSDT testinde de 4 olguda OSDT pozitif, 6 olguda negatif olarak değerlendirildi.

Hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında ürtika ve kaşıntı skoru hesaplandı. Tedavi öncesinde en yüksek ürtika skoru 13 hastada 3 iken, tedavi sonrasında 1 hastada 3 idi. 16 hastanın da ürtika skoru sıfır olarak saptandı. Kaşıntı skorunda da tedavi ile azalma meydana geldi. 11 hastanın kaşıntı skoru tedavi öncesinde 3 iken, tedavi sonrasında 1 hastada skor 3 olarak hesaplandı. 18 hastanın da tedavi sonrasında kaşıntı skoru sıfır oldu.

Tedavi öncesi ve sonrasında ürtiker aktivite skoru değerlendirildiğinde; tedavi öncesinde ürtiker aktivite skoru 6 olan 4 hasta var iken, tedavi sonrasında bu skor en fazla 5 olup sadece bir hastada gözlemlendi. Ayrıca 16 hastanın da ürtiker aktivite skoru sıfır oldu. Bu hastaların ürtikeryal lezyonu ve herhangi bir şikayeti yoktu.

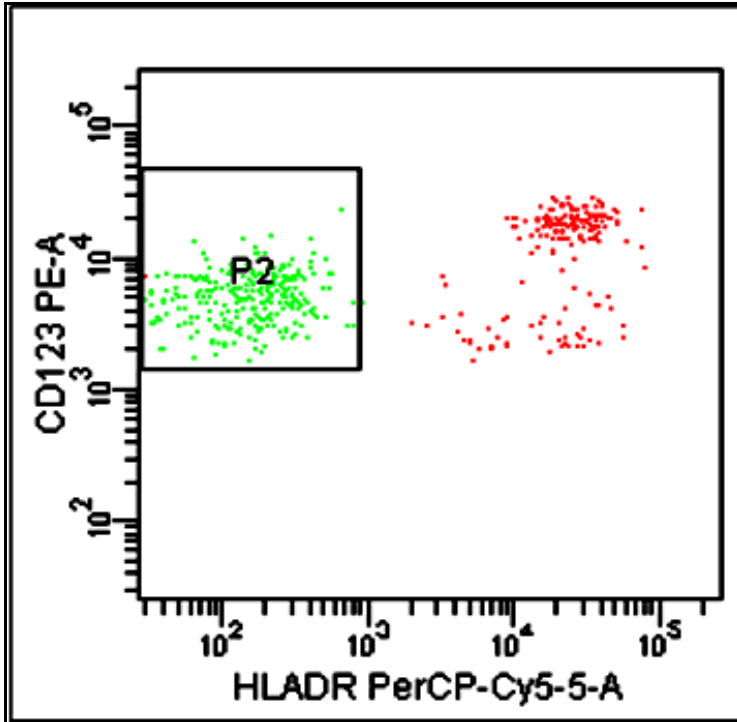
Tedaviye yanıt veren 16 hastanın 6'sında OSDT negatifleşti. Diğer 10 hastada OSDT pozitif bulundu. Bu hastaların 3'ü antihistaminik, 5'i antihistaminik+steroid grubundaydı. OSDT negatifleşen 6 hastanın hepsi siklosporin A grubundaydı.

Atopik ve nonatopik birey kanları ile inkübe edilen hasta ve kontrol serumları flow sitometri ile değerlendirildi. Bu çalışmada flow sitometri, CD63 yüzey molekülünü eksprese eden aktif bazofilleri belirlemek için kullanılmıştır. Siyah noktalar, tüm hücre popülasyonunu (granülositler, lenfositler ve monositler CD123 ekspresyon özellikleri ve hücre granül içeriği, topografik özelliklerine göre grafiğe noktalama tekniğiyle aktarılmıştır) göstermektedir. Yeşil ve kırmızı floresan veren hücreler ise CD123 pozitif bazofil hücrelerini içeren popülasyondur (Şekil-8).



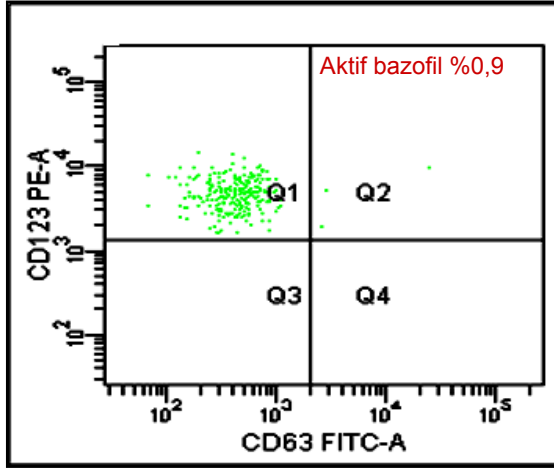
Şekil-8: CD123 pozitif bazofil hücrelerini içeren popülasyon

P1 kapısı içerisinde yer alan CD123 bazofilden zengin popülasyonu Şekil-9'de belirtilen histograma aktardık. P2 alanında yer alan, yeşil floresan veren hücreler CD 123 pozitif, HLADR negatif hücre popülasyonudur.

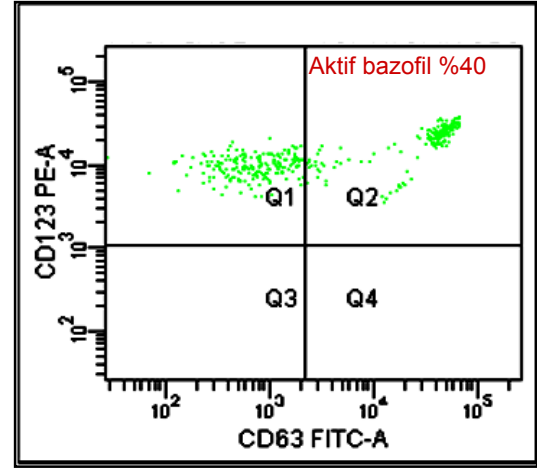


Şekil-9: CD 123 pozitif, HLADR negatif bazofil hücre popülasyonu.

Şekil-10'da Q2 alanında CD123 pozitif ve CD63 eksprese eden aktif bazofil % değeri belirtilmektedir. Bu alandaki yeşil floresan veren bazofil sayısının %0,9 olduğu görülmektedir. Şekil-11'de Q2 alanındaki CD123 pozitif ve CD63 eksprese eden, yeşil floresan veren aktif bazofiller %40 oranında saptanmıştır.



**Şekil-10:** Az sayıda aktif bazofil sayısının olduğu hasta örneği.



**Şekil-11:** Aktif bazofil sayısının yüksek olduğu hasta örneği.

Tedavi öncesine ait nonatopik birey kanları ile inkübe edilen hasta gruplarında CD63 ekspresyonu açısından anlamlı fark yoktu (p:0,147). Fakat, atopik birey kanları ile inkübe edilen hasta gruplarında CD63 ekspresyon düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptandı (p: 0,008).

Nonatopik (p:0,171) ve atopik birey (p:0,257) kanları ile inkübe edilen kontrol grubunda (hem OSDT pozitif, hem de OSDT negatif olanlar), CD63 ekspresyonu açısından fark olup olmadığı değerlendirildiğinde; anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tedavi öncesinde nonatopik ve atopik birey kanları ile inkübe edilen OSDT negatif ürtiker hastalarında, CD63 düzeylerinde anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0,785). OSDT pozitif saptanan ürtiker hastalarında ise atopik birey kanları ile inkübe edilen serumlarda CD63 ekspresyonu ile anlamlı ilişki bulundu (p: 0,033, r: 0,348).

Tablo-2'de kontrol ve çalışma gruplarında OSDT ile CD63 ekspresyonu arasındaki ilişki özetlenmiştir.

**Tablo-2:** Çalışma ve kontrol grubunda atopik ve nonatopik bireylerde CD63 ekspresyonu ve OSDT ilişkisi

| <b>Çalışma grubu</b> | <b>A – NA bireylerde<br/>CD63 ekspresyonu ilişkisi</b> |
|----------------------|--|
| OSDT +               | <b>p=0,033, r=0,348</b>                                |
| OSDT -               | p>0,05   |
| <b>Kontrol grubu</b> |  |
| OSDT +               | p>0,05   |
| OSDT -               | p>0,05   |

**A:** Atopik birey, **NA:** Nonatopik birey, **OSDT:** Otolog serum deri testi, **p:** Anlamlılık değeri.

Uygulanan tedaviler sonrasında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için tekrar CD63 değerleri flow sitometrik olarak değerlendirildi. OSDT negatif olan atopik ve nonatopik birey kanları ile inkübe edilen hastaların CD63 ekspresyonlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü (p:0,146). Fakat atopik birey kanları ile inkübe edilen hastalarda OSDT pozitifliği ile CD63 düzeyi anlamlı ilişki saptandı (p: 0,027, r: 0,417).

Tedavi öncesi ve sonrasındaki OSDT ile CD63 düzeyleri arasında bir değişiklik olup olmadığı incelendi. OSDT negatif olan hastalarda, hem atopik (p:0,893), hem de nonatopik (p:0,686) birey kanları ile inkübe edildiğinde CD63 düzeyleri ile arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. OSDT pozitif olan hastalarda ise nonatopik bireylerde anlamlı CD63 farklılığı saptanmazken (p:0,351), atopik bireylerde OSDT pozitifliği ile CD63 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki vardı (p: 0,04) (Tablo-3). Bu gruptaki hastaların tedavi öncesi CD63 ekspresyonu ortalama %22,3±11,93 (ortalama±SS) iken, tedavi sonrasında %17,18±7,4 idi. Tedavi sonrasında CD63 ekspresyonunda azalma olduğu görüldü (Tablo-4).

**Tablo-3:** Atopik ve nonatopik bireylerde tedavi öncesi ve sonrası otolog serum deri testi sonuçları ile CD63 ekspresyon düzeyinin farklılığı.

| Tedavi öncesi ve sonrası | A      | NA     |
|--------------------------|--------|--------|
| OSDT +                   | p=0,04 | p>0,05 |
| OSDT -                   | p>0,05 | p>0,05 |

A: Atopik birey, NA: Nonatopik birey, OSDT: Otolog serum deri testi, p: Anlamlılık değeri

**Tablo-4:** OSDT + olan, atopik birey kanları ile inkübe edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası CD63 ekspresyonu yüzdesinin ortalama, ortanca ve standart sapma değerleri (p<0,05).

|                   | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası |
|-------------------|---------------|----------------|
| Ortalama CD63 (%) | 22,3          | 17,18          |
| Ortanca CD63 (%)  | 18,85         | 14,65          |
| SS                | 11,93         | 7,4            |

SS: Standart sapma

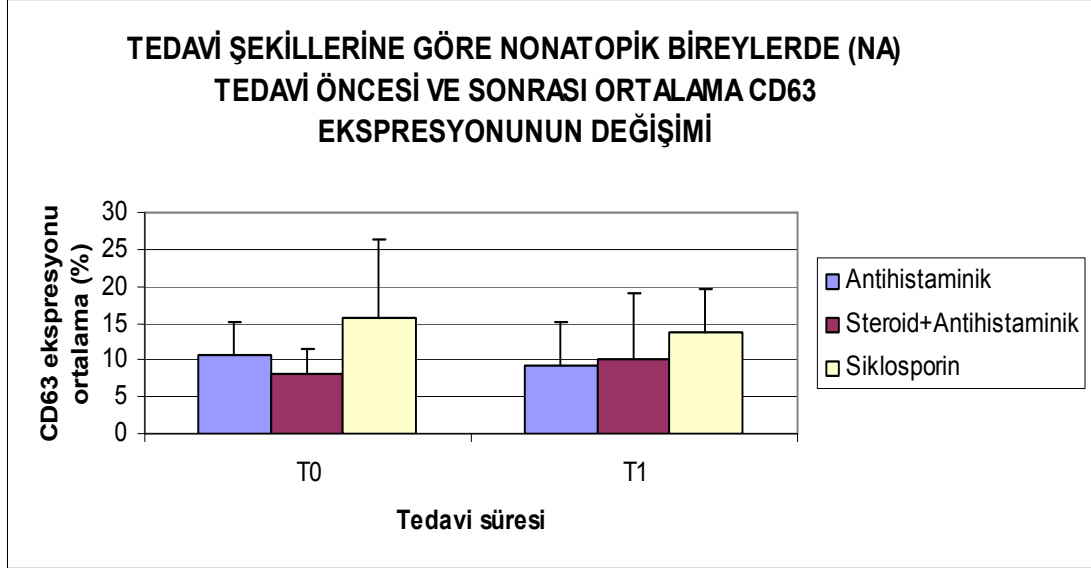
Tedavi şekillerine göre de (antihistaminik, antihistaminik+steroid, siklosporin A), tedavi öncesi ve sonrasında CD63 ekspresyon düzeylerinde değişiklik olup olmadığı değerlendirildi. Nonatopik ve atopik birey kanları ile inkübe edilen hasta serumlarındaki CD63 yüzde değerleri flow sitometri ile ölçüldü.

Sadece antihistaminik tedavi alan gruptaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası CD63 ekspresyon değişimi, nonatopik birey (p: 0,196) ve atopik bireylerde (p:0,055) anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Antihistaminik ve steroid kombine kullanan gruptaki hastalarda da, nonatopik birey (p: 0,807) ve atopik bireylerde (p: 0,507) CD63 değerlerinde anlamlı bir değişim saptanmadı.

Siklosporin tedavisi uygulanan hastalarda ise tedavi öncesi ve sonrasında nonatopik bireylerde CD63 ekspresyonlarında anlamlı bir değişiklik olmadı (p: 0,552). Fakat atopik bireylerde CD63 düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik vardı (p: 0,03).

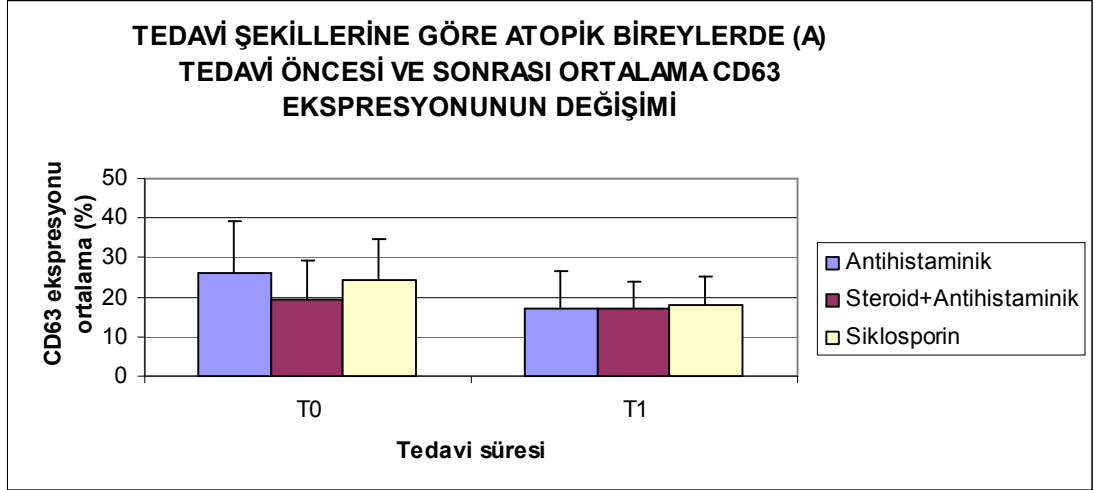
Her üç tedavi şekli ile nonatopik birey kanları ile inkübe edilen hasta serumlarında tedavi öncesinde ölçülen CD63 % ekspresyon değerleri ile tedavi sonrasındaki değerler arasında anlamlı ilişki yoktu (Şekil-12).



**Şekil-12:** Tedavi şekillerine göre nonatopik bireylerde tedavi öncesi ve sonrası ortalama CD63 ekspresyonunun değişimi. **T0:** Tedavi öncesi, **T1:** Tedavi sonrası 2.ay.

Şekil-13'de belirtildiği gibi atopik bireylerde, tedavi öncesi ve sonrası her üç tedavi şekli de CD63 ekspresyonunda azalmaya sebep olmuştur. Ancak bu azalma, istatistiksel olarak siklosporin A alan hasta grubunda anlamlı bulunmuştur ( $p:0,03$ ).





**Şekil-13:** Tedavi şekillerine göre atopik bireylerde tedavi öncesi ve sonrası ortalama CD63 ekspresyonunun değişimi. **T0:** Tedavi öncesi, **T1:** Tedavi sonrası 2.ay.

Bu gruptaki hastaların tedavi öncesi CD63 ekspresyonu ortalama %24,3±10,55 (ortalama±SS) iken, tedavi sonrasında %17,9±7,26 idi. Siklosporin A tedavisi ile CD63 ekspresyonunun azalmış olduğu görüldü (Tablo-5).

**Tablo-5:** Siklosporin A tedavisi alan KÜ hastalarında; tedavi öncesi ve sonrası CD63 ekspresyonu yüzdesinin ortalama, ortanca ve standart sapma değerleri (atopik bireyle inkübasyon,  $p < 0,05$ ).

|                   | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası |
|-------------------|---------------|----------------|
| Ortalama CD63 (%) | 24,3          | 17,9           |
| Ortanca CD63 (%)  | 20,9          | 14,7           |
| SS                | 10,55         | 7,26           |

**SS:** Standart sapma

Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri ile OSDT negatifliği ve pozitifliği arasında anlamlı ilişki yoktu. Çalışmamızdaki kronik ürtiker hastalarında, antitiroglobulin antikörler %28,2 ve antimikrozomal antikörler %20,5 oranında yüksek bulundu.

Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantiklorlarının atopik ve nonatopiklerdeki tedavi öncesi ve sonrasında bakılan CD63 ekspresyonu ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) patogenezinde yer alan, dermal mast hücreleri ve bazofillerdeki yüksek affiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) karşı oluşan fonksiyonel otoantikörler, hastaların büyük çoğunluğunda ürtikeryal lezyonların oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (24, 27, 60). Literatürde otoimmün ürtikerde otolog serum testi pozitif bulunması ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır (30, 86). Guttman ve ark. (37) KİÜ'li 32 hastanın 17'sinde (%53,1), alerjik riniti olan 47 hastanın 14'ünde (%29,8), sağlıklı kontrol grubu olan 37 hastanın 15'inde (%40,5) OSDT'ni pozitif saptamışlardır. Sağlıklı kontrol grubu ile KİÜ hastaları arasında anlamlı fark bulamamış, bu da OSDT'nin otoimmüniteyi değerlendirmede yeterli bir test olup olmadığının sorgulamasına neden olmuştur (37). Daha önce yapılan çalışmalarda OSDT'nin sağlıklı kişilerde negatif olduğu belirtilmiştir (30, 87). Sabroe ve ark. (30), 155 KİÜ'li hastanın 69'unda (%44,5), sağlıklı kontrol grubunda da 40 hastanın birinde (%2,5) OSDT'nin pozitif olduğunu bildirmiştir. Guerra ve ark. (88) ise KİÜ'li 121 hastanın 5'inde (%4) OSDT'nin pozitif olduğunu saptamışlardır. Kulthanan ve ark. (6), Taylandlı erişkin kronik idiyopatik ürtikerli 60 hastanın 15'inde (%24,5) OSDT pozitifliği saptamıştır. Asya ülkelerinde yapılan çalışmalara baktığımızda Godse ve ark. (89), yaşları 15-55 arasında değişen 45 Hintli kronik ürtiker hastasında OSDT pozitifliğini Batı ülkelerindeki orana göre daha düşük (%26,67) bulmuştur. Bizim çalışmamızda da KİÜ tanısı olan 39 hastanın 34'ünde (%87,2) OSDT pozitif, 5'inde (%12,8) negatif, sağlıklı kontrol grubundaki 4 (%40) olguda OSDT pozitif, 6 (%60) olguda negatif olarak değerlendirildi. Çalışmamızdaki KİÜ hastalarda saptanan OSDT pozitifliği oranı diğer çalışmalardan yüksektir (30, 88-90). Sağlıklı kontrol grubunda saptanan bu oran bazı yazarların bildirdiği sonuçlarla benzerdir (37, 38). Bu durum; bu kişilerin serumlarında da histamin salınan faktörler olabileceğini akla getirmiştir. Ancak, Asero ve ark. (90) yaptıkları çalışmada sağlıklı kişilerde histamin salınımını sağlayan herhangi bir faktör saptamadıklarını belirtmişlerdir. Halen OSDT pozitifliğinin nedeni açıklanamamıştır.

Otoimmün patolojide tetikleyici görev yapabileceği düşünülen HLA alleleri ile otoimmün ürtiker arasındaki ilişkinin gösterilmesi, OSDT pozitifliğinin irksal farklılığı açıklayabileceğini düşündürmektedir (91). Elde edilen bu farklı sonuçlar nedeniyle OSDT'nin standardizasyonu için, dolaşan histamin salınım faktörlerini ölçen in vitro testlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda in vitro olarak bazofil aktivasyonunu göstermek amacıyla CD63 ekspresyonu üç renkli flow sitometri ile incelenmiştir. Literatürde bu yöntemlerin kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kronik ürtikerli hastalarda daha önce yapılan farklı iki çalışmada; Gyimesi ve ark. (92) ile Wedi ve ark. (93) anti-CD63 ve anti-IgE'nin kullanıldığı iki renkli monoklonal antikor kombinasyonu ile flow sitometride değerlendirme yapmışlardır. İnkübasyon ortamına IL-3 eklenerek ölçüm daha duyarlı hale getirilmiştir. Wedi ve ark. (93), CD63 ekspresyonunu OSDT pozitif hastalarda %70, OSDT negatif hastalarda %45, kontrol hastalarında (hem atopik hem de nonatopik) %35 saptamışlardır. Kontrol hastalarında da %35 gibi bir oranın olması, CD63 ekspresyonunun kronik ürtiker için diagnostik bir belirteç olamayacağı konusunda tartışmalara yol açmıştır. Bunun üzerine Gyimesi ve ark. (92) modifiye edilmiş başka bir protokol uygulamışlardır. Dekstran ile sedimente edilmiş, oldukça duyarlanmış atopik bireyin yıkanmış lökositleri kullanılarak CD63 ekspresyonu değerlendirilmiştir. IL-3 ile muamele yapılmamıştır. Bu yöntem ile daha yüksek sensitivite ve spesifisite oranları saptamışlardır. OSDT pozitif hastalarda %91, OSDT negatif hastalarda %17 CD63 ekspresyonu olduğunu, fakat sağlıklı kontrol grubunda hiç bulunmadığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak, OSDT pozitif KiÜ'li hastaların serumları atopik donorün bazofilleri ile inkübe edildiğinde hedef bazofillerde CD63 ekspresyonuna neden olduğunu belirtmişlerdir. 2006 yılında Frezzolini ve ark. (44), tedavi öncesinde IL-3 ile muamele edilmeksizin bazofillerin belirlenmesi için farklı ve yeni bir yöntem olan üç renkli antikor kombinasyonu ile flow sitometride değerlendirme yapmışlardır. Bu yöntem, kandan daha fazla sayıda bazofilin elde edilmesini sağlamıştır. Hücre popülasyonunda, CD123+/HLA-DR-/CD63+ bazofiller seçilerek, atopik hastaların kanı kullanıldığında OSDT pozitif kronik ürtikerli hastalarda OSDT

negatif hastalara göre daha fazla bazofil CD63 ekspresyonu olduğunu belirlenmiştir. Bu metod, diğer yöntemlere göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Ayrıca OSDT pozitif kronik ürtikerli hastaların nonatopik birey kanı ile inkübasyonu ile de bir miktar CD63 ekspresyonun olduğunu, fakat bu ekspresyonun atopik birey kanı kullanılan grupta daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu belirtmişlerdir. Szegedi ve ark. (40) mast hücre ve bazofil aktivasyon göstergesi olan CD63 ile histamin salınımı arasında doğrudan korelasyon olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda ise Frezzolini ve ark.'nın (44) kullandığı üç renkli monoklonal antikor kombinasyonu kullanılarak flow sitometride CD123+/HLA-DR- bazofiller seçilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının serumları atopik ve nonatopik bireylerin kanı ile inkübe edilerek seçilen bazofil kapısı üzerinde CD63 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Nonatopik birey kanları ile inkübe edilen hasta ve kontrol gruplarında CD63 ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat atopik birey kanları ile inkübe edilen hasta ve kontrol gruplarında CD63 ekspresyon düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçların Frezzolini (44) ve Gyimesi (92) ile benzer olduğu görülmüştür. Bu da ürtiker hastalarının serumunda yer alan, fonksiyonel otoantikor olduğu düşünülen faktörlerin atopik bireyin hedef bazofillerini aktive ettiğini ve bazofillerin yüzey molekülü olan CD63 ekspresyonunda artışa neden olduğunu düşündürmektedir. Atopik birey kanında ekspresyonun gözlenmesi ise, bu hastaların kanındaki bazofil sayısının kontrol grubu ve nonatopik bireylerin kanlarından daha fazla olmasındandır. Dolayısı ile atopik bireylerde daha fazla hedef bazofil bulunmaktadır. Böylece, atopik birey, nonatopik birey ve kontrol grupları kullanılarak elde edilen sonuçların karşılaştırılması sağlanmıştır.

Kontrol grubundaki bireylerin serumları (hem OSDT pozitif, hem de OSDT negatif olanlar), atopik ve nonatopik birey kanları ile inkübe edildiğinde, CD63 ekspresyonu açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç bize hedef bazofilleri aktive edecek fonksiyonel otoantikorların kontrol grubunda bulunmadığını düşündürmektedir.

Nonatopik ve atopik birey kanları ile inkübe edilen OSDT negatif ürtiker hastalarında, CD63 düzeylerinde anlamlı ilişki saptanmamıştır. OSDT pozitif saptanan ürtiker hastalarında ise atopik birey kanları ile inkübe edilen serumlarda CD63 ekspresyonu ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Nonatopik birey kanları ile inkübasyon ile de CD63 ekspresyonu vardır. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. OSDT pozitif ürtiker hastalarının serumlarının atopik birey kanları ile inkübasyonu sonrasında CD63 ekspresyonun olması, atopik bireylerdeki hedef bazofilleri uyaran fonksiyonel otoantikörlerin varlığını düşündürmektedir. Bu sonuç, diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzerdir (44, 92, 93). Fakat çalışmamızda serumda bulunan ve bazofilleri tetikleyen faktörlerin ne olduğuna yönelik bir araştırma yapılmadığından, bunun ileri çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir. Ancak, bazofilleri aktive edebilen kompleman ve IgE'yi inaktive etmek için, kontrol ve hasta serumları 56°C'de 30 dk bekletildiğinden anti-IgE antikörleri ve komplemanın bu aktivasyondan sorumlu olmadığı bilinmektedir.

Frezzolini ve ark. (44), 64 vakalık serilerinde üç vakaya siklosporin A tedavisi vermiştir. Bunun dışında kronik ürtikerde uygulanan tedavilerle, tedavi öncesi ve sonrasında meydana gelen CD63 ekspresyon değişimini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, bir çalışmada aeroallerjenlere karşı alerjisi bulunan ve pozitif *prick* testi olan hastalarda uygulanan setirizin tedavisinin CD63 ekspresyonuna etkisi olmadığı belirtilmiştir (94). Bizim çalışmamızda ise Frezzolini ve ark.'ndan (44) farklı olarak, değişik tedavi yöntemleri ile CD63 ekspresyonu ilişkisine bakılmıştır.

Çalışmamızda, atopik bireylerde OSDT pozitif olan hasta grubunda, tedaviler ile CD63 ekspresyonun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Ancak bu anlamlı ilişki OSDT negatif olan olgularda saptanmamıştır. Ayrıca, üç farklı tedavi şeklinin CD63 ekspresyonu üzerine etkisi de ayrı ayrı analiz edilmiştir. Her üç tedavi grubunda da hasta serumları nonatopik birey kanları ile inkübe edildiğinde CD63 % ekspresyonunda tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Fakat atopik birey kanları ile inkübe edilen serumlarda tedavi şekillerinden sadece siklosporin A uygulanan hastalarda CD63 % düzeylerinde tedavi öncesi ve

sonrasında anlamlı değişiklik vardır. Grafikselle olarak incelendiğinde (Şekil-12) atopik bireylerde, tedavi öncesi ve sonrası her üç tedavi şekli de CD63 ekspresyonunda azalmaya sebep olmuş gibi görünse de bu azalma, istatistiksel olarak siklosporin A alan hasta grubunda anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda tedaviye yanıt veren 16 hasta içerisinde OSDT'si negatifleşen 6 hastanın siklosporin A tedavisi alan grupta olması dikkat çekicidir. Bu sonuç, Frezzolini ve ark.'nın (44) sonuçlarını desteklemektedir. Ancak, literatürde farklı tedavi yöntemleri ile bir araştırma yapılmadığından diğer sonuçlarımızı karşılaştırmak mümkün olmamıştır.

Kronik ürtiker ile otoimmün tiroid hastalıkları arasındaki ilişki ilk olarak 1983 yılında Leznoff ve ark. (95) tarafından tanımlanmıştır. Kronik ürtiker tanısı olan 140 hastanın 17'sinde (%12,1) otoimmün tiroid hastalığı saptamışlardır. 56 kronik ürtiker hastasında bakılan antitiroglobulin antikolar %22,2 ve antimikrozomal antikolar %26,8 oranında pozitif bulunmuştur (96). Çalışmamızda da antitiroglobulin %28,2 ve antimikrozomal antikolar % 20,5 oranında yüksek bulunmuştur. Tiroid otoantikolarının pozitif olduğu olgular OSDT pozitif hastalardır. Bulgularımız diğer çalışmalarla benzerdir (95, 96). Fusari ve ark. (32), OSDT pozitif kronik ürtikerli hastalarda %56 tiroid otoantikolarının var olduğunu saptamışlardır. Bu oran bazı araştırmalarla benzer (33), bazılarında ise yüksek bir orandır (34). Çalışmamızda OSDT testi ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikoları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Atopik ve nonatopik bireylerde tedavi öncesi ve sonrasında bakılan CD63 ekspresyonu arasında da anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak;

- Çalışmamızda CD63 ekspresyonu literatür verileri ile uyumlu olarak kronik ürtiker hastalarında yüksek bulundu
- Kronik ürtikerli hastalarda OSDT pozitifliği ile CD63 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki vardı.
- OSDT pozitif olan kronik ürtiker hastalarında, tedavi öncesi ve sonrasında CD63 düzeylerinde anlamlı ilişki saptandı.

- Üç tedavi şekli de CD63 ekspresyonunda azalmaya sebep olmuştur, ancak bu azalma siklosporin A alan hasta grubunda anlamlı bulunmuştur.

- Kronik ürtiker hastalarında OSDT pozitifliği ile CD63 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki vardır.

- Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri ile OSDT ve CD63 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

- Çalışmamız kronik ürtikerde, farklı tedavi yöntemleri ile CD63 ekspresyonu ilişkisini araştıran, literatürdeki bulguları farklı tedavi yöntemleri ile karşılaştırarak kanıtlayan ilk çalışmadır.

OSDT pozitif olan kronik ürtiker hastalarında CD63 ekspresyonunun anlamlı ölçüde yüksek bulunması bu olgularda otoimmünite/otoreaktivite ile bazofil aktivasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. OSDT pozitif olan kronik ürtiker hastalarında tedavi ile CD63 ekspresyonundaki azalma bu in vitro testin tedavi takibinde kullanılabilirliğini düşündürmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Grattan CH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-57.
2. Soter NA, Kaplan AP. Urticaria and Angiodema. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz IS (eds). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th edition. Newyork: McGraw-Hill; 2003. 1129-39.
3. Henz BM. Physical urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E (eds). *Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin: Springer;1998:55-89.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
5. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report (1). *Allergy* 2011;66:317-30.
6. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N et al. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34:294–301.
7. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:29–31.
8. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M et al. Incremental build-up food challenge--a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:116-26.
9. Kulthanan K, Jiamton S, Rutnin NO et al. Prevalence and relevance of the positivity of skin prick testing in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2008;35: 330-5.
10. Kulthanan K, Wachirakaphan C. Prevalence and clinical characteristics of chronic urticaria and positive skin prick testing to mites. *Acta Derm Venereol* 2008;88:584-8.
11. Grattan C. Aspirin-sensitive urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:123-7.
12. Sabroe RA, Kobza BA. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angioedema. *Br J Dermatol* 1997;136:153-8.
13. Wedi B, Raap U, Wieczorek D et al. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10.
14. Bakos N, Fekete B, Prohászka Z et al. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa *Helicobacter pylori*-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy* 2003;58:663-7.
15. Sheehan-Dare RA, Henderson MJ, Cotteril JA. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol* 1990;123:769-74.
16. Buffet M. Management of psychologic factors in chronic urticaria. When and how? *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:145-59.

17. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: Is there a link? *Autoimmun Rev* 2003; 2: 69–72.
18. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42:613–5.
19. Rhyal B, DeMera RS, Shoefeld Y et al. Are autoantibodies present in subacute and chronic urticaria? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:16–20.
20. Grattan CH, Black AK. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. 2nd edition. Spain: Mosby Elsevier Press; 2008.261-76.
21. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-8.
22. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29:433-38.
23. Irinyi B, Szeles G, Gyimesi E et al. Clinical and laboratory examination in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:217-25.
24. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:492-99.
25. MacDonald SM, Rafmar R, Langdon J et al. Molecular identification of an IgE-dependent histamine-releasing factor. *Science* 2005; 269:688-90.
26. Soundararajen S, Kikuchi Y, Joseph K et al. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:815-21.
27. Hide M, Francis DM, Grattan CEH et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.
28. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583–90.
29. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-68.
30. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140: 446–52.
31. Asero R, Tedeschi A, Lorini M et al. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:468-72.
32. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F et al. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria *Allergy* 2005;60:256-8.
33. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E et al. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10:342–45.

34. Fusade PM, Vermeulen C, Roquette AM et al. Chronic urticaria, thyroid disease and the autologous serum skin test. *J Allergy Clin Immunol* 2002;Jan:S124.
35. Başkan EB, Turker T, Gülten M et al. Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005;44:993-5.
36. Mari A. Allergy-like asthma and rhinitis – a cross sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133: 29–39.
37. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C et al. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:35–9.
38. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people *Clin Exp Dermatol* 2008;33:754-8.
39. Bindslev-Lensen C, Finzi A, Greaves M et al. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:175–80.
40. Szegedi A, Irinyi B, Gál M et al. Significant correlation between the CD63 assay and the histamine release assay in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2006;155:67-75.
41. Platzer MH, Grattan CE, Poulsen LK et al. Validation of basophil histamine release against the autologous serum skin test and outcome of serum-induced basophil histamine release studies in a large population of chronic urticaria patients. *Allergy* 2005;60:1152-6.
42. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria with functional autoantibodies:12 years on. *Br J Dermatol* 2006;154:813-9.
43. María L. Sanz, Pedro M. Gamboa, A.L. De Weck. In: Pichler WJ (ed). *Drug Hypersensitivity: In vitro Tests: Basophil Activation Tests*. Switzerland: Basel Karger; 2007. 391–402.
44. Frezzolini A, Provini A, Teofoli P et al. Serum-induced basophil CD63 expression by means of tricolour flow cytometric method for the in vitro diagnosis of chronic urticaria. *Allergy* 2006; 61: 1071-77.
45. Yasnowsky KM, Dreskin SC, Efav B et al. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1430-34.
46. Sainte-Laudy J, Vallon C, Guérin JC. Analysis of membrane expression of the CD63 human basophil activation marker. Applications to allergologic diagnosis. *Allerg Immunol* 1994;26:211-4.
47. Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current application and future perspectives. *Allergy* 2006;61:1028-39.
48. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM et al. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry Part B (Clin Cytometry)* 2008;74:201–10.

49. Abuaf N, Rostane H, Rajoely B, et al. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:921–8.
50. Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M et al. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1166–71.
51. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM et al. Diagnostic tests based on human basophils: More potentials and perspectives than pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:177–89.
52. Paris-Köhler A, Demoly P, Persi L et al. In vitro diagnosis of cypress pollen allergy by using cytofluorimetric analysis of basophils (Basotest). *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:339-45.
53. Ocmant A, Peignoys Y, Mulier S et al. Flow cytometry for basophil activation markers: the measurement of CD203c up-regulation is as reliable as CD63 expression in the diagnosis of cat allergy. *J Immunol Methods* 2007;30:40-8.
54. Sanz ML, Sánchez G, Gamboa PM et al. Allergen-induced basophil activation: CD63 cell expression detected by flow cytometry in patients allergic to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Lolium perenne*. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1007-13.
55. Moneret-Vautrin DA, Sainte-Laudy J, Kanny G et al. Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:33–40.
56. Sanz ML, Gamboa PM, Garcia-Aviles C et al. Flow cytometric cellular allergen stimulation test (FAST) in latex allergy. *Int Archs Allergy Immunol* 2003;130:33-9.
57. Ebo DG, Lackar B, Schvewegh AJ et al. Validation of two colour flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of IgE mediated allergy. *Allergy* 2002;57:706-12.
58. Sanz ML, Maselli JP, Gamboa PM et al. Flow-cytometric basophil activation test. A review. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:143-54.
59. Mathelier –Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19-23.
60. Kaplan A. Urticaria and angioedema. Pathogenic mechanisms and treatment. *JACI* 2004; 114:415-24.
61. Kaplan A. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175-79.
62. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.
63. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M et al. Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol* 2003;4:297-305.
64. Ellis MH. Successful treatment of chronic urticaria with leukotriene antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:876-7.
65. Tedeschi A, Lorini M, Suli C et al. Successful treatment of chronic urticaria. *Allergy* 2000;55:1097-8.

66. Asero R. Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthm Immunol* 2000;85:156-7.
67. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptors antagonists in chronic urticaria. *Allergy* 2001;56:456-7.
68. Baskan EB, Tunalı S, Turker T et al. Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004;15:164–68.
69. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM et al. Randomized double-blind study of cyclosporine in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143: 365–72.
70. Toubi E, Blant A, Kessel A et al. Low-dose cyclosporine A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312–16.
71. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT et al. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1065–7.
72. Barlow RJ, Kobza Black A, Greaves MW. Treatment of severe, chronic urticaria with cyclosporine A. *Eur J Dermatol* 1993;3:273–5.
73. Loria MP, Dambra PP, D'Orozio L et al. Cyclosporine A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001;23:205–13.
74. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:190–93.
75. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:569–73.
76. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M et al. Omalizumab-an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66:303-5.
77. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK et al. Intravenous immunoglobulin in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-6.
78. Grattan CEH, Francis DM, Salter NGP et al. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078-80.
79. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW et al. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001;145:340-3.
80. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF et al. The hypocomplementemic urticarial- vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine-. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:600-3.
81. Jaffer AM. Sulfasalazine in the treatment of corticosteroid-dependent chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:964-5.
82. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapsone. *Allergy* 1999;54:765-6.
83. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-32.

84. Parslew R, Pryce D, Ashworth J et al. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1161-5.
85. Taneli F. "Flow" Sitometri Tekniği ve Klinik Laboratuvarlarda Kullanımı. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007;5:75-82.
86. Grattan CE. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North AM* 2004;24:163-81.
87. Asero R, Tedeschi A, Lorini M et al. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1105-10.
88. Guerra L, Rogkakou A, Massacrane P et al. Role of contact sensitization in chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:88-90.
89. Godse KV. Diagnosis of delayed pressure urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:155-6.
90. Asero R, Cugno M, Tedeschis A. Chronic idiopathic urticaria: what is the meaning of skin reactivity to autologous serum? *J EADV* 2008;22:101-36.
91. O'Donnell BF, Neill CM, Francis DM et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:853-8.
92. Gyimesi E, Sipka S, Danko K et al. Basophil CD63 expression expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes-a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 2004;151:388-96.
93. Wedi B, Novacovic V, Koerner M et al. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production and basophil CD63 surface expression-inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:552-60.
94. Wolanczyk-Medrała A, Gogolewski G, Liebhart J et al. A new variant of the basophil activation test for allergen-induced basophil CD63 upregulation. The effect of cetirizine. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:465-73.
95. Leznoff A, Josse RG, Denburg J et al. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119:636-40.
96. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML Chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005;37:143-6.

## EKLER

**EK-1:** Tedavi öncesi ve sonrası OSDT ve CD63 ekspresyonu (%) sonuçları.

| Olgu No | OSDT          |                | CD63 ekspresyonu (%) |      |                |      |
|---------|---------------|----------------|----------------------|------|----------------|------|
|         | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | Tedavi öncesi        |      | Tedavi sonrası |      |
|         |               |                | A                    | NA   | A              | NA   |
| 1       | +             | +              | 31,9                 | 10,7 | 11             | 9,9  |
| 2       | +             | -              | 38,1                 | 16   | 14,7           | 8,1  |
| 3       | +             | +              | 14,1                 | 11,2 | 12,3           | 13,8 |
| 4       | +             | +              | 14,4                 | 14,2 | 16,2           | 12,9 |
| 5       | +             | +              | 20,9                 | 18,4 | 14,1           | 14,7 |
| 6       | +             | +              | 16,6                 | 16,3 | 23,9           | 17,4 |
| 7       | -             | -              | 7,2                  | 9    | 11,1           | 7,1  |
| 8       | +             | +              | 11,4                 | 7,5  | 11,8           | 5,8  |
| 9       | +             | +              | 11                   | 7    | 8,6            | 6,7  |
| 10      | +             | +              | 7,9                  | 8,1  | 9,5            | 9,1  |
| 11      | +             | +              | 19                   | 17,2 | 9,6            | 10,6 |
| 12      | -             | -              | 10,6                 | 5,4  | 11,1           | 7,8  |
| 13      | +             | -              | 12,8                 | 8,6  | 12,9           | 19   |
| 14      | +             | +              | 18,7                 | 11,8 | 8              | 5,3  |
| 15      | +             | +              | 21                   | 4    | 19,6           | 3,6  |
| 16      | +             | +              | 13,9                 | 11   | 11,6           | 11,9 |
| 17      | -             | -              | 24,1                 | 7,6  | 19,3           | 6,7  |
| 18      | +             | -              | 23,3                 | 14,8 | 9,6            | 9,1  |
| 19      | +             | +              | 6,6                  | 6,2  | 11,6           | 9,2  |
| 20      | +             | +              | 39,9                 | 14,4 | 24,1           | 12,3 |
| 21      | -             | -              | 29,7                 | 4,9  | 25,5           | 5    |
| 22      | +             | -              | 33,8                 | 43,8 | 31,8           | 27   |
| 23      | +             | +              | 43,5                 | 28,5 | 27,3           | 15,7 |

|    |   |   |      |      |      |      |
|----|---|---|------|------|------|------|
| 24 | + | - | 36,7 | 2,6  | 8,8  | 2,5  |
| 25 | + | - | 25   | 7,1  | 23,8 | 6    |
| 26 | + | + | 36,2 | 17,9 | 11,9 | 10,1 |
| 27 | - | - | 25,8 | 13,8 | 30,9 | 13,5 |
| 28 | + | + | 14,1 | 6    | 27,8 | 10   |
| 29 | + | + | 20   | 4,2  | 24,5 | 12,5 |
| 30 | + | + | 18,1 | 17,2 | 37,2 | 25,5 |
| 31 | + | + | 53,5 | 9,2  | 22,8 | 7,5  |
| 32 | + | + | 38,9 | 9,3  | 21,1 | 15,6 |
| 33 | + | + | 32,9 | 11   | 17   | 11,1 |
| 34 | + | + | 22,8 | 7,6  | 25,9 | 7,8  |
| 35 | + | + | 41,9 | 8,8  | 18,6 | 38,5 |
| 36 | + | + | 15,8 | 15,1 | 13,5 | 4,2  |
| 37 | + | + | 21,5 | 5,4  | 15,9 | 8,1  |
| 38 | + | + | 18   | 11,5 | 14,6 | 4,1  |
| 39 | + | + | 14,5 | 6,2  | 12,6 | 4,9  |

**OSDT:** Otolog serum deri testi, **A:** Atopik birey, **NA:** Nonatopik birey



**EK-2:** Kontrol grubunun atopik ve nonatopik bireylerdeki CD63 ekspresyonu(%).

| Kontrol no | CD63ekspresyonu (%) |      |
|------------|---------------------|------|
|            | A                   | NA   |
| 1          | 7,5                 | 6,8  |
| 2          | 7,9                 | 7,1  |
| 3          | 6,4                 | 3,8  |
| 4          | 14,5                | 5,2  |
| 5          | 7,7                 | 4,6  |
| 6          | 9,7                 | 7    |
| 7          | 3,3                 | 6    |
| 8          | 6,4                 | 12,1 |
| 9          | 11,1                | 10,7 |
| 10         | 7,1                 | 8,3  |

**A:** Atopik birey, **NA:** Nonatopik birey

## TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde, tezimin oluşmasında büyük emeği olan hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN'a; mesleki eğitimimde büyük katkıları bulunan ve eğitimim boyunca bana her zaman destek olan hocam Sayın Prof. Dr. Şükran TUNALI'ya; bilgisinden ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım hocam Sayın Prof. Dr. Hayriye SARICAOĞLU'na; bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Kenan AYDOĞAN'a; tezimin her aşamasında ilgilerini esirgemeyen ve katkılarından dolayı Uludağ Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Ferah BUDAK'a; tez hastalarımın serumlarının çalışılması sırasında bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen İmmunoloji laboratuvarı çalışanlarından Sayın Merve Güler'e, Sayın Burcu Çakır'a, Sayın Figen Aymak'a, Sayın Göknur Altındiş'e; birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Sayın Uzman Dr. Seniha Belçin İzol'a, sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Dermatoloji Anabilim Dalı çalışanlarına; tezimdeki yardımlarından dolayı Sayın Şahsine Ayar'a; tezimin istatistiksel hesaplamalarında yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Güven ÖZKAYA'ya; tezimde kullandığım kitlerin temininde yardımcı olan Novartis ve Santa Farma ilaç firmalarına teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren sevgili anne ve babama, her zaman yanımda olarak sevgisiyle bana güç veren sevgili kardeşim Sevdane Çalışkan'a, tez yazımı sırasındaki teknik yardımlarından dolayı Mümin Çalışkan'a ve bana her zaman destek olan değerli eşim Dr. Tamer YILDIRIM'a teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

19.03.1981'de Bulgaristan'da doğdum. İlkokulu Bursa Süleyman Çelebi İlkokulu'nda; orta öğrenimimi Bursa Süleyman Çelebi Ortaokulu'nda ve lise öğrenimimi Bursa Erkek Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2005 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Haziran 2006'da Uludağ Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim. Evliyim.