



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OMALİZUMAB TEDAVİSİ ALAN KRONİK ÜRTİKER HASTALARININ
TEDAVİDE KALIMI VE TEDAVİ YANITINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Eda HAŞAL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2018



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OMALİZUMAB TEDAVİSİ ALAN KRONİK ÜRTİKER HASTALARININ
TEDAVİDE KALIMI VE TEDAVİ YANITINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
BELİRLENMESİ

Dr. Eda HAŞAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN

BURSA-2018

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce özet (Summary).....	iv
Giriş	1
Tanım	1
Tarihçe	1
Epidemiyoloji.....	2
Patogenez.....	2
Etiyoloji ve tanısal yaklaşım.....	8
Sınıflama	12
Klinik bulgular.....	14
Ayırıcı tanı.....	15
Kronik ürtikerde hastalık şiddeti.....	16
Tedavi.....	18
Gereç ve Yöntem	26
Bulgular	28
Tartışma ve Sonuç	44
Kaynaklar.....	64
Ekler.....	74
Teşekkür.....	80
Özgeçmiş	81

ÖZET

Omalizumab, anti-immünoglobulin E monoklonal antikorudur ve 2014 yılında standart doz H1 antihistaminik tedavisine yanıt alınamayan 12 yaş ve üzeri kronik spontan ürtiker hastalarında kullanım onayı almıştır. Bu çalışmada, omalizumab tedavisi alan kronik ürtiker hastalarının tedavide kalımı ve tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya kronik ürtiker tanısı olan 386 hasta alındı. Hasta dosyalarından, hastaların demografik, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri, omalizumab tedavisi ile ilişkili bilgileri retrospektif olarak toplandı. Hastalık şiddeti ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için yedi günlük ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) ve ürtiker kontrol testi (ÜKT) kullanıldı.

İyi kontrole (ÜAS7≤6) hastaların %59,3'ünde, tam yanıtı (ÜAS7=0) hastaların %45,9'unda median ikinci ayda ulaşılmıştı. Hastaların %13,5'i tedaviye yanıtızsızdı. Hastaların %23,9'unda tedavi kesildikten ortalama 68±50 gün sonra nüks görüldü.

Omalizumab tedavisini 12 ay ve üzerinde alan hastalarda tam yanıt daha fazlaydı ($p<0,001$). Omalizumab tedavi süresi uzun olan hastalarda iyi kontrol daha fazlaydı ($p<0,001$). Tedaviye nüks halinde devam edilenler ile tedaviye altı ayın üzerinde aralıksız devam edilenler arasında tedavi yanıtları benzerdi. İyi kontrollü hastalarda kombinasyon tedavisi daha azdı ($p<0,001$). İyi kontrollü hastalarda astım aile öyküsü ($p=0,01$) ve hastalık süresi ($p=0,041$) daha azdı. Tedaviye yanıt ile laboratuvar değerleri arasında ilişki saptanmadı.

Toplam tedavi süresi nüks izlenen ($p<0,001$) ve *H.pylori* IgA pozitifliği ($p=0,029$) olan hastalarda daha uzundu. Tedaviye geç yanıtı hastalarda tedavi süresi daha uzundu ($p=0,019$).

Bulgularımız orta-şiddetli kronik ürtiker olgularında omalizumab tedavisinin hızlı, etkili, güvenilir bir tedavi olduğunu desteklemektedir. Omalizumab tedavisini 12 ay ve üzerinde alan hastalarda tedavi yanıtı daha fazla olmakla birlikte uzun tedavi süresi nüksü engellememekteydi.

Bulgularımız, şiddetli kronik ürtiker hastalarında devamlı veya aralıklı tedavinin uygun alternatif tedavi seçenekleri olduğunu, devamlı tedavinin hasta yaşam kalitesinin devamlılığını sağlamak adına tercih edilebileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik spontan ürtiker , kronik indüklenebilir ürtiker, omalizumab.



SUMMARY

Evaluation of Factors Affecting Drug Survival and Treatment Responses of The Patients with Chronic Urticaria on Omalizumab Treatment

Omalizumab is an anti-immunoglobulin E monoclonal antibody which was approved in 2014 for the treatment of patients of 12 years of age and older with chronic spontaneous urticaria that is not controlled with the standard dosage of H1 antihistamine therapy. The aim of this study was to evaluate the factors affecting drug survival and treatment response of chronic urticaria patients treated with omalizumab.

A total of 386 patients with chronic urticaria were included in the study. Demographic characteristics, clinical features, laboratory parameters, omalizumab treatment data were retrieved via retrospective review of patient records. The seven-day urticaria activity score (UAS7) and the urticaria control test (UCT) were used to assess disease severity and treatment responses.

Well-controlled disease ($UAS7 \leq 6$) was achieved in 59,3% of patients and complete response ($UAS7=0$) was observed in 45,9% of patients at median two months. 13,5% of the patients were unresponsive to treatment. Relapse was observed in a mean of 68 ± 50 days after treatment withdrawal.

Complete response was significantly higher in patients receiving omalizumab treatment for 12 months or longer ($p < 0,001$). Well-controlled disease was more common in patients with a long omalizumab treatment duration ($p < 0,001$). The treatment responses were similar for those receiving continuous omalizumab treatment over 6 months and for those whose omalizumab treatment was discontinued in 6 months and reapplied in case of relapse. Combination therapy was less observed in well-controlled patients ($p < 0,001$). The family history of asthma ($p = 0,01$) was less and disease

duration ($p=0,041$) was shorter in patients with well-controlled disease. There was no correlation between treatment response and laboratory values.

Total treatment duration was longer in patients with relapse ($p<0,001$) and *H.pylori* IgA positivity ($p=0,029$). The treatment duration was longer in the slow responders ($p=0,019$).

Our findings support that omalizumab treatment is a fast, effective and reliable treatment in patients with moderate-severe chronic urticaria. Although treatment response is better in patients receiving omalizumab for 12 months or more, the long treatment period doesn't prevent the recurrence. Our findings suggest that continuous or intermittent therapy is an appropriate alternative treatment options in patients with severe chronic urticaria, however continuous therapy can be preferred to provide maintenance of patient quality of life.

Key words: Chronic spontaneous urticaria, chronic inducible urticaria, omalizumab.

GİRİŞ

Tanım

Ürtiker, yüzeysel dermiste etrafı parlak bir hale ile çevrili, eritemli, sınırları belirgin, soluk ve kaşıntılı, saatler içinde gerileyen papül ve plaklar ile karakterize bir hastalıktır. Tek bir ürtiker plağı 30 dakikadan kısa sürede kaybolabileceğı gibi 24 saate kadar da sürebilir. İmmünolojik veya non-immünolojik mekanizmalarla oluşabilir. Ataklar halinde seyrederek ve her bir atağın başlaması ile sonlanması arasında geçen süre altı haftadan kısa ise akut ürtiker, uzun ise kronik ürtiker olarak değerlendirilir. Kronik ürtiker tanısı için tedavisiz dönemde haftada en az iki kez atak olması gerekmektedir. Daha az atak oluyorsa 'epizodik (rekürren)' ürtiker teriminin kullanılması önerilmektedir (1). Anjioödem ise, derin dermis, hipodermis ve submukozal dokularda gelişen daha soluk renkli, yoğun ödem ile karakterizedir. Ürtiker ile benzer patogenetik mekanizma ile oluşsa da lezyonlar 24 saatten uzun sürede geriler (72 saate kadar), sınırları belirsizdir ve derin dermiste daha az C tipi sinir sonlanması olduğundan kaşıntıdan çok ağrı izlenmektedir (1, 2).

Tarihçe

Ürtiker, Hipokrat döneminden beri bilinmektedir (1). Lezyonları ısırgan otu "Urtica dioica"nın deriye temas ettiği yerde oluşturduğu kaşıntılı, ödemli, eritemli papül ve plaklara benzediğı için 18. yüzyılda hastalığa "ürtiker" ismi verilmiştir (3).

Epidemiyoloji

Ürtiker sık görülen bir hastalık olup; tüm ürtiker türlerinin yaşam boyu prevalansı %8,8, kronik ürtiker için ise %1,8 olarak bildirilmiştir (4). Kadınlarda iki kat fazla görülür. Kronik ürtikerin pik yaptığı insidans yaşı, aktif çalışma dönemi olan 20-40 yaş arasındır. Hastaların %33-67'sinde ürtiker ile anjioödem bir arada görülürken, %29-65'inde sadece ürtiker, %1-13'ünde ise sadece anjioödem görülmektedir (5). Ürtikerin hangi hastada kronikleşeceği veya hastalık remisyona girdikten sonra relaps gelişeceği tam olarak bilinmemektedir. Yeni başlangıçlı ürtiker vakalarının üçte ikisinden fazlası kendini sınırlayarak kronik faza ilerlemez (6). İspanya'da yapılan bir çalışmada kronik ürtikeri olan hastaların %50'sinin üç ay, %80'inin 12 ay sonra remisyona girdiği, fakat %11'inin beş yıl sonra halen aktif hastalığı olduğu bildirilmiştir (7).

Patogenez

Etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte ürtiker/anjioödem, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla mast hücreleri ve bazofillerden mediyatör salınımı sonucu oluşmaktadır. Mast hücresi ürtiker patogenezinde temel efektör hücredir. Mast hücreleri ve bazofiller, trans-membran polipeptid zinciri olan yüksek affiniteli immünglobulin E (IgE) reseptörleri (Fc-epsilon-R1-alfa=FcεRI) eksprese ederler. FcεRI, bir α, bir β ve iki γ zincirinden oluşur ve IgE bağımlı alerjik reaksiyonlarda görev alır. Mast hücreleri aynı zamanda kök hücre faktör reseptörü (SCFR=c-kit), kompleman reseptörleri (C3a ve C5a), nöropeptit reseptörleri (substans P), integrin ve sitokin reseptörlerini de hücre yüzeyinde eksprese eder. Bu reseptörlerin uyarımı mast hücresinin degranülasyonu, migrasyonu veya sitokin üretimine neden olur. Mast hücreleri ve bazofiller birçok benzer özelliğe sahip olsalar da, spesifik özellikleri mevcuttur. Mast hücreleri bağ dokusunda yerleşirken, bazofiller kan dolaşımında bulunur ve geç faz alerjik reaksiyonlarda rol oynarlar. Kronik ürtikerde, mast hücre sayısının değişiminden çok, bu

hücrelerden belirli uyarılara yanıt olarak mediyatör salınım eşiğinin düştüğü düşünölmektedir (1, 8).

Mast hücreci ve bazofil aktivatörleri, immünolojik ve non-immünolojik uyarılar olarak ikiye ayrılır. Mast hücrecinin immünolojik aktivasyonu, klasik tip I hipersensitivite reaksiyonunda olduğu gibi, FcεRI'nin α zincirinin ekstrasellöler kısmına alerjen spesifik IgE'nin Fc bölgesinin bağlanması ile oluşur. IgE reseptör alfa alt birimine (anti-Fc-epsilon-R1-alfa) karşı insan immünoglobulin G (IgG) molekülleri (anti-FcεRI) ve IgE'nin Fc bölgesine (anti-IgE) karşı insan IgG molekülleri gibi immünolojik uyarılar da aynı reseptöre bağlanarak degranölasyona sebep olurlar. Non-immünolojik aktivasyon ise; opiyatlar (morfin ve kodein), C5a ve C3a anafilatoksinleri, substans P, 48/80 maddesi, kök hücre faktörü (c-kit ligand), vazoaaktif intestinal peptid gibi bazı nöropeptidlerin kendi spesifik reseptörlerine bağlanarak doğrudan mast hücre degranölasyonuna yol açması ile olur (1, 2). Aspirin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve diyetdeki psödoallerjenler de non-immünolojik mekanizma ile mast hücreci ve bazofillerden histamin salgılatırlar (Tablo-1) (8).

Mast hücrecinde önceden üretilip depolanmış olan histamin ve proteazlar ile yeni üretilen prostaglandin (PG) D₂ ve interlökin-3 (IL-3), IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 ve tümör nekroz faktör- α (TNF-α) gibi sitokinler uyarıların etkisiyle serbest bırakılırlar (3). Bu moleküllerin sentez ve sekresyonu FcεRI uyarılmasıyla artar (1). Bazofiller de hücre yüzeylerinde FcεRI bulundurur ve aktivasyon sonrası histamin, IL-4, IL-13 ve lökotrien C₄ (LTC₄) salgılatırlar (1, 3).

Ürtiker patogenezindeki temel mediyatör histamindir. Histaminin deriye enjeksiyonu ile 'Lewis'in üçlü yanıtı' denilen ürtikeryal lezyonun karakteristik özellikleri meydana gelir; vazodilatasyona sekonder gelişen eritem, kapiller permeabilite artışı sonucu oluşan ödem ve akson refleksi sonucu eritemin merkezden periferde yayılması. Histamin, IL-8 ve TNF-α, endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerinin sayısını arttırarak inflamatuvar hücrelerin ürtikeryal lezyona kemotaksisine neden olurlar. Böylece dermal

ödem, vazodilatasyon, çoğunlukla CD4+ lenfositler, değişen yoğunlukta monositler, nötrofiller, eozinofil ve bazofillerden oluşan perivasküler non-nekrotizan infiltrat ile karakterize ürtikeryal plaklar meydana gelir (9).

Mast hücreleri ile bazofillerden IgE aracılı olmayan histamin salınımı ise, histamin salgılatıcı faktörler aracılığı ile gerçekleşir. Histamin salgılatıcı faktörler, periferik kanda mononükleer hücrelerden salınarak, bazofillerden histamin salınımını artırır. Ayrıca bazofiller, eozinofiller ve T hücrelerinden de sitokin salınımını düzenler. Histamin salgılatıcı faktörlerin, kronik ürtikerin geç faz reaksiyonlarındaki bazofil infiltrasyonu, uzamış histamin salınımı ve eozinofil birikiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (10).

Tablo-1: Patofizyolojik mekanizmaya göre ürtiker sınıflaması (8).

İmmünolojik	
IgE(FcεRI) ilişkili:	
➤ İlaçlar:	Penisilin, domuz insülini, dekstran
➤ Yiyecekler:	Kuruyemiş, kabuklu deniz ürünleri, yumurta
➤ Hymenoptera venomu:	Arı, eşekarası
➤ Kontakt temas :	Lateks, evcil hayvanlar
➤ IgE reseptörüne IgG otoantikorları	
✓ İnhalan:	Polen
✓ Fiziksel:	Dermografizm, soğuk, solar
C3a, C5a immunkompleks/anafilatoksin ilişkili:	
➤ Ürtikeryal vaskülit:	Romatoid artrit, SLE, Sjögren, Hepatit B veya C enfeksiyonu, serum hastalığı
Haptenler:	Sefalosporinler
Nöropeptitler:	SP, somatostatin, VIP, gastrin
Sitokinler:	IL-1, IL-3
Non-immünolojik	
Direkt mast hücre aktivatörleri:	Opiatlar, dekstran, polimiksin, peptidler (denizanası, ıstakoz, çilek)
Araşidonik asit metabolizması:	Aspirin, NSAİİ'ler
Kinin metabolizması:	ACE inhibitörleri
Çeşitli:	Fiziksel: ısı, gecikmiş basınç, akuajenik, vibratuar
Mekanizması bilinmeyen	
İdiyopatik ilaçlar:	Vankomisin, siprofloksasin, rifampisin, tiyopental, tiamin, amfetamin, alkol, papaverin, tolazolin

IgE: Immünglobulin E, FcεRI: Fc-epsilon-Reseptör-1-alfa, C3a: Kompleman 3a, C5a: Kompleman 5a, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, SP: Substans P, VIP: Vazoaktif intestinal peptit, IL-1: Interlökin-1, IL-3: Interlökin-3, NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, ACE: Anjiotensin converting (dönüştürücü) enzim.

İlk olarak 1983'te Leznoff ve ark. (11) tarafından kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve tiroid hastalıkları arasında bir ilişki saptanınca, hastalığın temelinde otoimmün bir zemin olabileceği teorisi öne sürülmüştür. Son yıllarda ise kronik ürtikeri olan hasta serumlarında otoantikör veya histamin salgılatıcı faktörler olduğu görüşü ön plandadır. KSÜ hastalarının sırasıyla %35-40'ında ve %5-10'unda saptanan anti-FcεRI ve anti-IgE antikörleri iki olası otoantikör olarak ön plana çıkmıştır (12–14). Bu otoantikörler, normal bazofillerle inkübe edildiğinde histamin salınımını uyarabilir ve mast hücrelerini aktive edebilirler (14, 15). Anti-FcεRI otoantikörlerinin mast hücrelerine bağlanması, kompleman aktivasyonuna ve C5a (anafilotoksin) sentezine yol açar. C3a, C4 ve C5a, mast hücresi ve bazofil degranülasyonunu doğrudan kendi spesifik reseptörleri üzerinden uyarır. Anti-FcεRI antikörleri, bir taraftan mast hücrelerini ve bazofilleri, diğer taraftan komplemanı uyararak mast hücrelerinde sürekli ve birkaç yoldan aktivasyona sebep olur. Ayrıca oluşan antijen antikör kompleksinin FcεRI reseptörüne bağlanması da üçüncü bir uyarıcı olarak mekanizmayı tetikler (13, 16). Bu nedenle, otoantikörü olan hastaların genelde standart tedavilere daha dirençli ve kronikleşme eğiliminin daha fazla olduğu düşünülmektedir (17).

Dermatomiyozit, pemfigus vulgaris gibi bazı otoimmün hastalıklarda da KSÜ hastaları gibi non-fonksiyonel anti-FcεRI antikörleri saptanmıştır. Buradaki non-fonksiyonel anti-FcεRI antikörlerinin, histamin salınımına neden olmayan IgG2, IgG4 tipinde olduğu ve komplemanı aktive etmediği gösterilmiştir. Halbuki otoimmün patogeneizde rol alan antikörlerin IgG1 ve IgG3 tipi olup histamin salınımına ve kompleman aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir (18).

Kanında anti-IgE ve Anti-FcεRI IgG antikörleri bulunan KSÜ hastaları, klinik pratikte “kronik otoimmün ürtiker” hastaları olarak adlandırılmaktadır (19). Fonksiyonel otoantikörlerin varlığını tespit etmek için 1986 yılında, Grattan ve ark. (20) tarafından otolog serum deri testi (OSDT) tanımlanmıştır. Aktif hastalık döneminde hastadan elde edilen 0,05 ml serum, bilateral ön kol fleksör yüzüne intradermal olarak enjekte edilir.

Değerlendirme 30 dakika sonra yapılır ve serum ile oluşan plak çapı, serum fizyolojik ile oluşandan 1,5 mm büyük ise test pozitif kabul edilir. Bu yanıtın hasta serumundaki histamin salgılatıcı faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. OSDT'nin sensitivitesi %65-71, spesifitesi ise %78-81'dir (21). OSDT'nin klinik önemine karşı öne sürülen hipotez, pozitifliğin sadece kronik ürtikerli hastalara özgü olmamasıdır. Taşkapan ve ark. (22) çalışmalarında, kronik ürtikerli hastaların %53'ünde, non-alerjik astım/rinitli hastaların %20'sinde ve sağlıklı kontrollerin %56'sında OSDT'yi pozitif bulmuşlardır. Bu sebeple de OSDT pozitifliğinin pek çok faktörden etkilenen nonspesifik bir fenomen olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, otoimmün tiroiditin de eşlik ettiği kronik ürtikerli hastalarda ürtiker klinik remisyona girse bile OSDT pozitifliğinin devam ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle de tiroid hastalığı ile ilgili bazı faktörlerin de OSDT pozitifliğini tetikleyebileceği düşünülmektedir (23). Son olarak, OSDT'nin tedaviye farklı yanıt veya farklı hastalık seyri ile ilişkili olmadığı öne sürülmüştür (24). Güncel yayınlarda, kronik ürtiker hastalarında OSDT'nin rutin uygulaması önerilmemektedir (25).

Kronik ürtiker hastalarında otoimmün hastalıklardan, tiroid hastalıkları, çölyak hastalığı, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve tip 1 diabetes mellitus daha sık görülmektedir. Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği de genel popülasyona göre daha sıktır (26). KSÜ ile en çok ilişkilendirilen hastalık tiroid hastalıklarıdır. Farklı çalışmalarda KSÜ hastalarında tiroid otoantikor insidansı %4,3 ile %57 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (27, 28). Confino-Cohen ve ark. (26) da kronik ürtikere en sık eşlik eden otoimmün hastalık olarak tiroid hastalıklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, anti-tiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO) kadınlarda %6, erkeklerde %2,1, anti-tiroglobulin antikorları (anti-TG) kadınlarda %1,4, erkeklerde %0,5 oranında ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tiroid otoantikorlarının kronik ürtikerin nedeni olduğu gösterilememiştir, daha çok eşlik eden fenomenler olarak değerlendirilmektedirler. Kandeel ve ark. (29), sadece KSÜ ve otoimmün tiroiditi olan hastaların deri biyopsilerinde perivasküler fibrin birikimi ve

serumlarında anti-FcεRI antikorlarına rastladıklarını ve bu antikorların mastositlerden histamin sekresyonuna neden olarak ürtikere yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Tiroid proteini immün kompleksleri gibi tiroid otoimmünitesi ürünlerinin, klasik kompleman yolunu uyararak C3a ve C5a üretimine neden olduğu bir başka çalışmada öne sürülmüştür. Böylece kompleman ürünlerinin mast hücreleri ve bazofilleri aktive ettiği belirtilmiştir (30).

Son literatürlerde kronik ürtiker hastalarında yüksek düzeyde IgE anti-tiroid otoantikorları (IgE anti-TPO ve IgE anti-dsDNA) olduğu gösterilmiştir. IgE anti-TPO otoantikorlarının, mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyine bağlandığında, tiroid peroksidaz gibi otoimmün tiroid hasarında bulunan dolaşımdaki spesifik antijenlere olan duyarlılığı doğrudan arttırdığı düşünülmektedir (31). Bu görüş, IgE anti-TPO-pozitif olan kronik ürtiker hastalarında bir anti IgE tedavisi olan omalizumabın etkinliği ile daha da ön plana çıkmıştır (32). Başka bir çalışmada ise, kronik ürtikeri ve IgG anti-tiroid antikorları olan hastaların sadece %10'unun IgE anti-tiroid antikorlarına sahip olduğu saptanmıştır. Bu sebeple bu otoantikorların kronik ürtikerin bir nedeni olamayacağı ifade edilmiştir (33). Genel olarak, kronik ürtiker ve tiroid hastalığı ilişkisinin otoimmün ve kronik inflamatuvar süreçlere olan ortak yatkınlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (26). Tiroid otoantikorlarının varlığı uzamış hastalık süresiyle ilişkilendirilmiştir (34).

Bazı laboratuvar belirteçleri, kronik ürtikerde otoimmün ve inflamatuvar süreçlerin varlığı için biyomarkerlar olarak öne sürülmüştür. İnflamasyonun bir göstergesi olan ortalama platelet hacmi (MPV) değeri kronik ürtiker hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (26). MPV en sık kullanılan trombosit hacim ölçüsüdür ve platelet reaktivitesinin potansiyel bir göstergesidir. Daha büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir. Trombositler, koagülasyon, inflamasyon ve trombozun önemli araçları olan çok sayıda maddeyi sekrete eder (35). Çalışmalarda, daha yüksek MPV değerleri ve aktif inflamatuvar hastalıklar arasında bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (36). Kronik ürtikerde benzer şekilde yüksek MPV değerleri aktif hastalık ile ilişkilendirilmiştir (34).

Koagülasyon kaskadının kronik ürtikerli hastalarda güçlü bir şekilde aktive olduğu gösterilmiştir. Kronik ürtiker hastalarında eozinofillerden doku faktörü (TF) üretilir (37). TF-VIIa-Xa (Doku faktörü-Faktör VIIa-Faktör Xa) kompleksi, ekstrinsik koagülasyon kaskadını aktive eder. Kaskadın aktivasyonu trombin gibi platelet kökenli pıhtılaşma faktörlerinin aşırı ve anormal üretimine neden olur. Trombin, C5a oluşumunu uyarır, mast hücreleri ve bazofilleri aktive edebilir ve vasküler permabiliteyi arttırabilir. Trombin üretildikten sonra fibrinojen üzerinden fibrin üretilir. Fibrinin degradasyonu sonucu ise fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer oluşur. Plazma D-dimer seviyelerinde yükseklik şiddetli hastalık ve tedaviye yetersiz yanıt ile ilişkilendirilmiştir (34, 38, 39).

Kompleman sisteminin mast hücre aktivasyonundaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Orta-şiddetli kronik ürtikeri olan hasta serumlarında, sağlıklı kontroller ve hafif kronik ürtikeri olanlara göre yüksek C3 ve C4 seviyeleri tespit edilmiş ve hastalık şiddetini gösteren olası biyomarkerlar olarak öne sürülmüşlerdir (40).

Koagülasyon ve inflamasyon yakın ilişkilidir. IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler, TF ekspresyonunu indükler. TF-VIIa kompleksi ise inflamatuvar yanıtı arttırır. Bu nedenle, inflamatuvar süreçlerin bir belirteci olan C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin de koagülasyon faktörleri gibi kronik ürtikerde hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (41). Kronik ürtikerde hastalık kontrolü ile CRP düzeylerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (34).

Etiyoloji ve Tanısal Yaklaşım

Kronik ürtiker etiyojisinde sorumlu olduğu düşünülen birçok faktör vardır. Ancak KSÜ'lü olguların %54'ünde etiyoloji saptanamamaktadır (19). Kronik indüklenabilir ürtikerde (KİÜ) ise neden çoğunlukla bellidir. Bu hastalarda önemli olan ürtikerin oluşmasına neden olan eşik değeri saptamaktır (42).

Kronik ürtiker etiyolojisinde ilaçların rolü %4,5-9 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir (19, 43). Akut ürtikerin aksine ilaçlar kronik ürtikerde non-immünolojik (IgE aracılı olmayan) mekanizmalar ile lezyon gelişimine neden olmakta ve özellikle alevlendirici nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Aspirin, NSAİİ'ler, kodein ve morfin, mast hücre degranülasyonunu doğrudan uyarak kronik ürtikeri alevlendirir ve anjioödem gelişimine neden olur (8). Bunların dışında antibiyotikler, antifungaller, antidepresanlar, oral kontraseptifler, radyokontrast maddeler, aşular da ürtikere neden olabilmektedir (42, 43). Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %30-75'i asetilsalisilik asit veya NSAİİ'lerin alımından sonra anjioödem geliştirebilir. Aspirin ve diğer NSAİİ'ler, araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz-1 (COX) enzimini inhibe ederek, araşidonik asit metabolizmasının 5-lipooksijenaz yoluna kaymasına neden olurlar. Bu durum da artmış lökotrien üretimi ve ürtikerle sonuçlanır. Aspirin veya diğer NSAİİ alımı ile akut ürtiker gelişen hastaların genellikle tek ajana duyarlı olduğu ve diğer NSAİİ kullanabileceği kabul görmektedir. Kronik ürtikerli hastalarda ise çoklu NSAİİ intoleransı bulunduğu bilinmektedir (44, 45). ACEİ'nin bilinen yan etkilerinden biri tekrarlayan anjioödem ataklarıdır. Ancak buradaki mekanizma alerjik değildir ve ACEİ'lerinin potent bir kinaz II enzim inhibisyonu yaparak bradikinin seviyelerini arttırmalarından kaynaklanır. ACEİ tedavisinin kesilmesi ile tablo düzelir (46).

Kronik ürtikerde besin alerjisi %1,1 ile %12 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (19, 47). Tetikleyici olarak gösterilen yiyeceğin tespitinin anamneze bağlı olması, eliminasyon diyetlerinin çelişkili sonuçları, alerjene özgü IgE ölçümlerinin gıdalarda zayıf prediktif değeri olması, plasebo kontrollü oral gıda provokasyon test sonuçlarının yorumlanmasındaki zorluklar nedeniyle kronik ürtikerde besinlerin alerjen olarak rolünü belirlemek oldukça zordur (19, 48). Bölgesel ve diyetsel farklılıklar olmakla birlikte alerjen olarak en sık soya, yer fıstığı, sığır eti, kuzu eti, tavuk eti, yengeç ve karides bildirilmiştir. Kronik ürtiker ayrıca gıda bileşenlerine ve gıda katkı maddelerine psödoallerjik reaksiyonlar ile ilişkili olabilir. Psödoallerjik reaksiyonlar, klinik olarak alerjik reaksiyonlara benzer

ancak immünolojik duyarlanma gerektirmez. Psödoallerjinin, negatif tanısal yaklaşım olarak düşünülebileceği ve psödoallerjen içermeyen bir diyetin psödoallerjenlerden kaçınmaktan fayda görecektir hastaları tanımlamak adına uygulanabileceği öne sürülmüştür. Besin alerjisinin kronik ürtikerin nadir görülen bir sebebi olduğu ve gereksiz diyet kısıtlamalarından sakınılması önerilmektedir (49).

Bakteriyel, viral, parazitik veya fungal enfeksiyonlar kronik ürtikerde semptomların oluşmasına ve alevlenmesine neden olabilmektedir. Öne çıkan patojenler arasında *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), *Streptococcus sp*, *Staphylococcus sp*, *Yersinia sp*, *Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis*, *Anisakis simplex*, *Entamoeba sp*, *Strongyloides stercoralis*, *Norovirüs*, *Hepatit C*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus* yer alır. Kronik ürtikerde en çok suçlanan enfeksiyonlar ise gastrointestinal sistem, dental ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (50). Bakteriyel toksinlerin, immün kompleks oluşumu ile kompleman aktivasyonuna neden olarak ürtikere yol açtığı düşünülmektedir. Yayınlarda *H.pylori*'nin kronik ürtiker etiyojisindeki rolü vurgulanmıştır (51). Abdou ve ark. (52) çalışmalarında, kronik ürtiker hastalarında *H.pylori* enfeksiyonu prevalansının kontrol grubundan farklı olmadığını, ancak *H.pylori*-pozitif grupta ürtikeryal semptomların şiddetinin *H.pylori*-negatiften daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Semptomların şiddeti, mide biyopsisindeki bakteriyel enfeksiyonun ve inflamatuvar infiltratın yoğunluğuyla korele bulunmuş ve *H.pylori*'nin ürtikeryal semptomların alevlenmesinde rol oynayabileceği belirtilmiştir. *H.pylori* tedavisi sonrası, *H.pylori*-pozitif olan kronik ürtiker hastalarının %80'inde ürtikeryal semptomlarda tam remisyona bildirilmiştir. Ancak *H.pylori* eradikasyonu ile ürtiker remisyona dair kanıtların zayıf ve çelişkili olduğuna dair yayınlar da mevcuttur. Bu nedenle kronik ürtiker hastalarında *H.pylori* eradikasyonu rutin olarak önerilmemektedir (53).

Stres, deri hastalıklarının başlangıcını veya alevlenmesini tetikleyebilmektedir. Kronik ürtiker hastaları genellikle fiziksel veya psikolojik stres dönemlerinde daha şiddetli semptomları olduğunu bildirmektedir (54).

Ancak, psikososyal faktörlerin nedensel olduğuna dair kanıtlar yetersizdir (55).

Çalışkaner ve ark. (56), kronik ürtiker hastalarında ev tozu akarı gibi aeroalerjenlere duyarlılığı, sağlıklı kontrollere göre artmış olarak bildirmişlerdir. Ancak bu bulgunun klinik önemi net olarak bilinmemektedir. Atopik kişilerde kronik ürtiker prevalansı normal popülasyon ile benzer bulunmuştur. Kişisel veya ailesel astım, rinit veya ekzema öyküsü olan bireylerde akut ürtiker ve anjioödem ataklarının IgE bağımlı olduğu, ancak klinik pratikte astım veya rinit alevlenmelerine nadiren ürtiker/anjioödem eşlik ettiği belirtilmiştir (2).

Kronik ürtiker ve malignite arasındaki ilişki net değildir. Chen ve ark. (57), kronik ürtikerde başta non-Hodgkin lenfoma olmak üzere hematolojik maligniteler ile beyin, retroperiton, vulva ve renal kökenli tümörlerde artmış risk olduğunu belirtmişlerdir. Ancak kronik ürtikerde malignite riskinin artmadığını gösteren literatürler de mevcuttur (58). Kılavuzlar, anamnez veya fizik muayenede spesifik anormallikler gösterilmedikçe, kronik ürtikerli hastalarda malignensi taramasını önermemektedir (59).

Kronik ürtiker hastalarında altta yatan etiyolojinin nadiren tespit edilebilmesi nedeniyle güncel rehberler sınırlı tetkik yapılmasını önermektedir. Uzun süreli ve dirençli hastalık durumunda detaylı anamnez ve fizik muayene bulgularına göre ileri tetkik yapılması tavsiye edilmektedir. Anamnezde hastalık süresi, lezyonların şekli, boyutu, kalış süresi ve dağılım özellikleri, anjioödem varlığı, kişisel/ailesel ürtiker ve anjioödem öyküsü, sürtünme, sıcak, soğuk gibi fiziksel uyaranlar ve egzersiz ile tetiklenme, gece-gündüz, haftasonu, menstrüel siklus, tatiller ve yurtdışı seyahatler ile atakların ilişkisi, ilaçlar ve gıdalar ile olan ilişkisi, stres ile tetiklenmeler, eşlik eden ateş, eklem/kemik ve karın ağrılarının varlığı gibi sistemik belirtiler, bilinen alerji öyküsü sistemik, otoimmün, enfeksiyöz, gastrik ve intestinal hastalık varlığı, meslek ve hobileri, önceki tedaviler ve tedavi yanıtları sorgulanmalıdır (59).

Kronik ürtiker hastalarına tanısal yaklaşımda rutin olarak hemogram, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) bakılması tavsiye edilmektedir.

Hasta öyküsü ve fizik muayenesine göre şüpheli ilaçların kesilmesi, *H.pylori* benzeri kronik enfeksiyon odaklarının araştırılması, fonksiyonel otoantikolar açısından OSDT, indüklenebilir ürtiker formları için provokasyon testlerinin yapılması, tiroid hormonları ve otoantikolarının değerlendirilmesi, üç haftalık psödoallerjensiz diyet uygulanması ve lezyonel deri biyopsisi gibi ileri tetkikler değerlendirilebilir. KİÜ hastalarında provokasyon eşik değeri ölçümü de önerilmektedir (59).

Sınıflama

2018 güncel sınıflandırma yönergesine göre kronik ürtiker; KSÜ ve KİÜ başlıkları altında incelenmiştir (Tablo-2) (59). Bu sınıflamada birden fazla ürtiker formu aynı hastada bulunabilir. KSÜ eşliğinde en sık görülen indüklenebilir ürtiker formları dermografizm ve basınç ürtikeridir (60). KSÜ'de (sinonimi; kronik idiyopatik ürtiker) eksternal bir uyarandan bağımsız olarak lezyonlar spontan meydana gelmektedir. KSÜ'lü hastaların %54'ünde etiolojide bir faktor tespit edilememektedir. Literatürde ürtiker hastalarının %75,0-76,8'ini KSÜ, %23,2'sini KİÜ olgularının oluşturduğu bildirilmiştir (19, 61).

Tablo-2: Kronik ürtiker/anjioödem alt tiplerinin sınıflandırılması (59).

Kronik ürtiker alt tipleri	
Kronik spontan ürtiker	İndüklenebilir ürtiker
6 haftadan uzun süreli spontan gelişen kronik ürtiker/ anjioödem atakları	Semptomatik dermografizm* Soğuk ürtikeri [¶] Gecikmiş basınç ürtikeri [§] Solar ürtiker Sıcak ürtikeri [#] Vibratuar anjioödem Kolinerjik ürtiker Kontakt ürtiker Akuajenik ürtiker
*Sinonimi, faktisyel ürtiker, dermografik ürtiker; [¶] Sinonimi, soğuk kontakt ürtikeri; [§] Sinonimi, basınç ürtikeri; [#] Sinonimi, sıcak kontakt ürtiker	

KİÜ, eski adıyla fiziksel ürtiker, sıcak, soğuk, deriye uygulanan basınç, egzersiz, su, vibrasyon ve güneş ışığı gibi çevresel uyaranlar tarafından ürtikerin tetiklendiği tabloları ifade eder (59). Mast hücrelerinin çevresel koşullara duyarlılığından kaynaklandığı düşünülse de tam olarak patogenezi bilinmemektedir. Deri değişiklikleri, genellikle uyarının temas ettiği bölgeye sınırlıdır. Nadiren bazı alt tiplerine sistemik belirtiler de eşlik edebilir. Anjioödem, dermatografizm dışında tüm KİÜ formlarına eşlik edebilir (1). KİÜ tanısında kullanılacak deri testlerine 2016 Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda ve EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV konsensus önerilerinde yer verilmiştir (42, 62, 63).

Semptomatik dermatografizm (dermatografik ürtiker olarak da adlandırılır), indüklenebilir ürtikerlerin en sık görülenidir. KİÜ hastalarının yaklaşık %50'sini oluşturur (64). Bu hastalar, deriyi sert bir şekilde kaşıdığında veya basınç uyguladıklarında hızlı bir ürtiker reaksiyonun başlamasına neden olurlar (1). Kronik ürtikerli hastaların %9,7-24,8'ne semptomatik dermatografizmin eşlik ettiği bildirilmiştir (19, 63).

Gecikmiş basınç ürtikeri, deriye basınç uygulanmasından yaklaşık 30 dakika-12 saat sonra ortaya çıkan, 72 saate kadar sürebilen kaşıntı, ağrı, eritem ve derin bölgesel ödem ile karakterizedir (62). Kronik ürtikerli hastaların %1,8-7,3'üne eşlik ettiği bildirilmiştir (19, 65).

Soğuk ürtikeri, soğuk maruziyeti sonrası ürtiker/anjioödem gelişimi ile karakterizedir (64). KİÜ alt grupları içinde sıklığı %5,2 ile %33,8 arasında bildirilmiştir (66).

Sıcak ürtikeri, sıcak teması sonrası lokalize ürtiker gelişimi ile karakterize nadir görülen indüklenebilir ürtiker formudur (62). Bugüne kadar 100'den az sayıda olgu bildirilmiştir (64).

Solar ürtiker doğrudan güneş ışığı temasından genellikle 5-15 dakika sonra gelişen, 24 saatten kısa sürede gerileyen ürtikeryal plaklar ile karakterize nadir bir KİÜ formudur. Singapur'da yapılan bir çalışmada 10 yıl içinde ürtiker şikayeti ile hastaneye başvuran hastaların %0,08'ine solar ürtiker tanısı konulmuştur (67).

Vibratuar anjioödem, deriye vibrasyon uyarısı verildikten yaklaşık 10 dakika sonra gelişen kaşıntı ve ödem ile karakterizedir. Nadir görülür ve genellikle ürtiker eşlik etmez (42, 64).

Akuajenik ürtiker, ısıdan bağımsız olarak direkt su temasından sonra meydana gelen 1-3 mm boyutundaki ürtikeryal papüller ile karakterizedir (68). Bir çalışmada kronik ürtiker tanılı 245 hastanın %0,4'ünde akuajenik ürtiker saptanmıştır (65) .

Kolinerjik ürtiker, vücut ısısında aktif (egzersiz nedeniyle) veya pasif (sıcak banyo) artış ile tetiklenen ürtikeri ifade eder. Emosyonel stres, acı ve baharatlı gıdalar da tabloyu tetikleyebilir. Tüm kronik ürtiker hastalarının %7'sini oluşturur (68).

Kontakt ürtiker, deri veya mukozaya temas eden maddelere bağlı olarak gelişen ürtiker ile karakterizedir. Sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Lateks başta olmak üzere gıdalar, ilaçlar, katkı maddeleri, kozmetik ürünler immünolojik mekanizmalar ile kontakt ürtikeri meydana getirebilir (63).

Klinik Bulgular

Kaşıntılı eritemli maküller, soluk, ödematöz, akson refleksi sonucu çevresinde eritem gelişen ürtikeryal plaklara dönüşür. Saçlı deri, avuç içi ve ayak tabanları dahil vücudun herhangi bir yerinde oluşabilir. Yuvarlak, anüler, serpijinöz veya lezyonların birleşmesi ile garip şekillerde karşımıza çıkabilir. Boyutları birkaç milimetrelik papüllerden geniş alanları kaplayan plaklara değişebilir. Genellikle birkaç saat sürüp 24 saat içinde kaybolur ve deride iz bırakmaz. Özellikle geceleri olmak üzere genellikle çok kaşıntılıdır. Hastalar lezyonları çizmekten çok ovalayarak kaşıma eğilimindedir. Bu nedenle ekskoryasyon izleri nadirdir, ancak özellikle baldırlarda olmak üzere nadiren ekimoz görülebilir (3).

Ürtikere yaklaşık %50 oranında anjioödem de eşlik edebilir. Normal deri ile aynı renkte olabilen bu derin şişlikler, çoğunlukla gözlerde ve dudaklarda olmak üzere yüzde görülür. Ancak kulak, boyun, el, ayak ve genital bölgeler gibi vücudun başka herhangi bir bölgesi de etkilenebilir.

Mukozal şişlikler ağız mukozasında, dil ve farinkste de oluşabilir, ancak laringeal tutulum nadirdir. Anjioödeme kaşıntı veya karıncalanma hissi eşlik edebilir. Ancak her zaman kaşıntılı değildir. Ağrılı da olabilir (3).

Ürtikere halsizlik, dikkat eksikliği, sıcak basması, üşüme, baş ağrısı, karın ağrısı, diyare, artralji, baş dönmesi gibi sistemik semptomlar da eşlik edebilir (3).

Ayırıcı Tanı

Çeşitli kutanöz ve sistemik hastalıkların ürtiker benzeri lezyonları nedeniyle ürtiker ayırıcı tanısına alınmaları gerekir. Ürtikerin ayırıcı tanısında ele alınması gereken kutanöz ve sistemik hastalıklar ile sendromlar Tablo-3'te verilmiştir (69, 70).

Tablo-3: Ürtikerin ayırıcı tanısında yer alan kutanöz-sistemik hastalıklar ve sendromlar (69, 70).

Kutanöz Hastalıklar	Sistemik Hastalık ve Sendromlar
<ul style="list-style-type: none">• Ürtikeryal dermatit• Haşere vaksesi reaksiyonları• Ürtikeryal ilaç reaksiyonları• Kontakt dermatit• Otoimmün büllöz hastalıklar<ul style="list-style-type: none">○ Büllöz pemfigoid○ Gestasyonel pemfigoid○ Lineer IgA dermatozu○ Edinsel epidermolizis büllöza○ Dermatitis herpetiformis• Gebeliğin ürtikeryal papül ve plakları• Kutanöz mastositoz• Otoimmün progesteron/östrojen dermatiti• Wells sendromu• İntersitisiyel granümatöz dermatit• Ürtiker benzeri foliküler müsinöz Nötrofilik ektrin hidradenit	<ul style="list-style-type: none">• Vaskülitler ve immünolojik hastalıklar<ul style="list-style-type: none">○ Ürtikeryal vaskülit○ Sistemik lupus eritematozus○ Sjögren sendromu○ Dermatomyozit○ Miks konnektif bağ doku hastalıkları○ Juvenil romatoid artrit○ Churg-Strauss hastalığı○ Wegener granülopatisi○ Poliarteritis nodoza○ Nötrofilik ürtikeryal dermatoz• Hematolojik hastalıklar<ul style="list-style-type: none">○ Waldenström makroglobulinemisi○ Schnitzler sendromu○ Kriyoglobulinemi○ Hipereozinofilik sendromlar○ Gleich sendromu○ Polisitemia vera• Otoinflamatuvar sendromlar<ul style="list-style-type: none">○ Hereditör periyodik ateş sendromları○ Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS)

Ürtikerin ayırıcı tanısında geçen hastalıklar atipik ürtikeryal plakların varlığı, lezyonların 24-36 saatten uzun süre devam etmesi, simetrik dağılım,

lezyonların hipo/hiperpigmentasyon, ekimoz yada skar ile gerilemesi, vezikül, skuam, krut gibi farklı elementer lezyonların eşlik etmesi, lezyonlarda kaşıntıdan çok yanma ve ağrının varlığı, anjioödem eşlik etmemesi, ateş, artralji, halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı gibi sistemik semptomların varlığında akla gelmelidir (68, 69).

Kronik Ürtikerde Hastalık Şiddeti

Kronik ürtikerde hastalığın kronik seyrinden dolayı prognostik faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Hastalık şiddeti anjioödem varlığı, KİÜ ve KSÜ birlikteliği, otoimmünite (OSDT pozitifliği) varlığı ve serum IgE yüksekliği uzun süreli hastalık varlığı ile ilişkilendirilmiştir (5, 71). Kronik ürtiker hastalarında şiddet skoru yükseldikçe hastalık süresinin de uzadığı gösterilmiştir (72).

Kronik ürtikerde hastalık şiddetinin belirlenmesinde Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) kullanımı önerilmektedir. ÜAS, hasta tarafından doldurulan basit bir skorlama sistemidir. Kabarıklık sayısı ile kaşıntı şiddetini içerir. Kronik ürtiker belirtileri sık değişkenlik gösterdiği için günlük değişikliklerden etkilenmemesi adına son yedi gün hesaplanacak şekilde tasarlanmıştır. Hasta son yedi gün süresince son 24 saati değerlendirerek kabarıklık ve kaşıntılarını 0 (hiç yok) ile 3 (şiddetli) aralığında puanlar. ÜAS7 (yedi günlük ÜAS) skorunu belirlemek için kabarıklık ve kaşıntı skorları klinisyen tarafından toplanır (73). Toplam olarak 0-42 arasında bir skor elde edilir (Tablo-4) (59). Hastalar ÜAS7 kullanılarak hastalık şiddetine göre tam yanıt (0), iyi kontrollü hastalık (1-6), hafif ürtiker (7-15), orta şiddette ürtiker (16-27), şiddetli ürtiker (28-42) olarak sınıflandırılmıştır (74). ÜAS7'nin sınırlayıcı yönlerini sadece prospektif olarak kaydedilebilmesi, anjioödem değerlendirilememesi ve KİÜ'de kullanıma uygun olmaması oluşturmaktadır (73).

Tablo-4: Ürtiker Aktivite Skoru (59).

SKOR	KABARIKLIK	KAŞINTI
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20/ 24 saatte)	Hafif (var ama rahatsız etmiyor)
2	Orta (20-50/ 24 saatte)	Orta (rahatsızlık veriyor ancak günlük aktiviteleri veya uykuyu etkilemiyor)
3	Şiddetli (>50/ 24 saatte veya geniş birleşmiş plaklar)	Şiddetli (normal günlük aktivite veya uykuyu bozacak kadar şiddetli kaşıntı)

Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT), hastalar ve doktorlar tarafından son dört haftadaki hastalık kontrolünü değerlendirmek için kullanılabilecek kabul görmüş bir skora yöntemi. Hem KSÜ hem de KİÜ hastalarında kullanımı mümkündür. Ayrıca ÜAS7'nin aksine anjioödem de değerlendirilebilmektedir. Dört soru, hastalık aktivitesi, hayat kalitesi, tedavi etkinliği ve hastalık kontrolünü ele almaktadır (Tablo-5) (75). Her sorunun cevabı 0'dan (çok fazla) 4'e (hiç değil) puanlanır ve toplam puan hesaplanır. Burada mümkün olan en yüksek puan 16 olup tam kontrollü hastalığı gösterir. ≥12 skorlar iyi kontrollü hastalığı, <12 skorlar ise kötü kontrollü hastalığı işaret eder (72, 74, 75)

Tablo-5: Ürtiker Kontrol Testi (75).

1. Son 4 haftada ürtiker fiziksel semptomlarından (kaşınma, kabarma ve/veya şişme) ne kadar rahatsız oldunuz? O Çok fazla O Fazla O Orta O Az O Hiç değil
2. Son 4 haftada ürtikerden hayat kaliteniz ne kadar etkilendi? O Çok fazla O Fazla O Orta O Az O Hiç değil
3. Son 4 haftada tedaviniz ürtiker semptomlarınızı kontrol altına almada ne sıklıkta yetersiz kaldı? O Çok sık O Sık sık O Bazen O Nadiren O Hiçbir zaman
4. Genel olarak son 4 haftada ürtikeriniz ne kadar kontrol altındaydı? O Hiç değil O Biraz O Orta O İyi O Çok iyi

Tedavi

Kronik ürtiker tedavisinde genel prensipler; altta yatan sebeplerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması, tetikleyici faktörlerden kaçınılması, toleransın arttırılması, mast hücre mediyatörlerinin salınımı ve etkilerini önlemek için farmakolojik tedavinin kullanılması başlıkları altında toplanır (59).

Kronik ürtikerde altta yatan sebebi belirlemek oldukça zordur. Şüpheli ajanın nedensel faktör olduğuna dair tek kesin kanıt, semptomların ajanın eliminasyonundan sonra remisyona girmesi ve çift-kör provokasyon testinde ajanla karşılaşma sonrası semptomlarda rekürrens olmasıdır. Bu nedenle hastalığı kötüleştirdiğinden şüphelenilen tedavilerin kesilmesi önerilir. Ayrıca *H.pylori* gibi enfeksiyöz ajanların eradikasyonu, gastrit, reflü özefajit gibi inflamatuvar süreçlerin tedavisi, duygusal ve fiziksel stresin azaltılması da önerilmektedir. KİÜ olan hastalarda ise fiziksel stimülasyonlardan kaçınılması vurgulanmalıdır. Örneğin basınç ürtikerinde, ağır torbaların sapının genişletilerek alan başına düşen basıncın azaltılması, semptomatik dermografizmde sürtünmenin azaltılması gibi basit önlemler semptomları önlemede fayda sağlayabilmektedir. Ancak çoğu hastada fiziksel tetikleyici için eşik değer çok düşüktür ve semptomların tam olarak önlenmesi mümkün değildir (59).

Soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtiker ve solar ürtiker gibi ürtiker alt tiplerinde toleransın arttırılması da faydalı olabilmektedir. Solar ürtikerde ultraviyole-A (UVA) fototerapisi, soğuk ürtikerinde günlük soğuk duşlar birkaç gün süren fayda sağlayabilmektedir. Ancak etki devamı için eşik değerde uyarana günlük maruziyet gerekmektedir (59).

Ürtikerin pek çok semptomu histaminin endotel hücreleri ve duyuşal sinirlerde yer alan H1-reseptörleri üzerindeki etkisinden kaynaklanır. Bu sebeple farmakolojik tedavinin birinci basamağını H1 reseptör antagonistleri oluşturur. Antihistaminikler 1945'ten beri ürtiker tedavisinde kullanılmaktadır. Birinci kuşak H1 antihistaminikler H1 reseptörlerine non-spesifik olarak bağlanır. Antikolinerjik, anti- α -adrenerjik ve anti-serotonerjik etkileri vardır.

Kan-beyin bariyerini kolayca geçerek, 12 saatten uzun sürebilen sedasyon, somnolans, sensorimotor ve psikomotor işlevlerde bozukluğa neden olabilmektedirler. REM uykusunda azalma, öğrenme performansı ile hafızada zayıflama da yapabilmektedirler. Kaşıntıya yönelik etkileri ise 4-6 saat sürmektedir. Analjezikler, alkol, hipnotikler ve sedatifler ile birlikte alındıklarında ise merkezi sinir sistemi üzerindeki deprese edici yan etkileri artmaktadır. Bu nedenle ürtiker tedavisinde kullanımları önerilmemektedir (59, 75).

İkinci kuşak H1 antihistaminikler 1980 yılında kullanıma girmiştir. Kan-beyin bariyerini daha düşük oranda geçerler ve histamin H1-reseptörlerine yüksek selektiftirler. Bu nedenle antikolinerjik ve sedatif etkileri az veya yoktur. Kaşıntıya yönelik etkileri yaklaşık 24 saat sürmektedir. Diğer ilaçlar ile etkileşimleri de minimaldir (42, 75). Yan etki profilinin azlığı, etki süresinin uzunluğu ve güvenilirliği nedeniyle ikinci kuşak H1 antihistaminikler kronik ürtikerde ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Antihistaminiklerin ihtiyaç olduğunda değil, düzenli olarak kullanılmaları önerilmektedir. Tedaviye ikinci kuşak H1 antihistaminik rutin dozu ile başlanması, 1-2 hafta sonra semptomlar gerilemezse dozun dört katına kadar yükseltilmesi önerilmektedir. 2016 güncel *Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu*'nda 1-2 hafta sonra semptomlar yine kontrol edilemiyorsa son kullanılan dozda başka bir ikinci kuşak H1 antihistaminikçe geçilmesi önerilmektedir (42). Aynı anda farklı iki ikinci kuşak antihistaminik kullanımı ise tavsiye edilmemektedir (59).

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda yüksek dozlarda H1 antihistaminiklere yanıt vermeyen hastaların tedavisine omalizumabın eklenmesi önerilmektedir (42) (Şekil-1).

Omalizumab, insan IgE'ye selektif olarak bağlanan rekombinant DNA'dan elde edilen humanize immünoglobulin G1 κ monoklonal antikorudur. 2014 yılında standart doz H1 antihistaminik tedavisine yanıt alınamayan 12 yaş ve üzeri KSÜ hastalarında Amerika ve Avrupa'da onay almıştır (77). Hastanın kilosu ve total serum IgE seviyelerinden bağımsız olarak önerilen doz 300mg/28 gün şeklindedir (59, 77). Tedavi öncesi ve

tedavi sırasında özel laboratuvar tetkiklerine gereksinim yoktur. Hastaların ilk üç enjeksiyonda iki saat, sonraki uygulamalarda ise 30 dakika izlemi önerilmektedir (42).

Omalizumabın özellikle semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, solar ürtiker, basınç ürtikeri, kolinerjik ürtiker ve sıcak ürtikeri olmak üzere KİÜ'de de etkili olduğu gösterilmiştir (79). Ayrıca standart tedavilere dirençli anjioödem tedavisinde de etkili bulunmuştur (80).

Omalizumab serbest IgE'ye bağlanarak serum serbest IgE seviyelerini düşürür. Böylece bazofil ve mast hücresi üzerindeki FcεRI reseptörlerinde downregülasyona neden olur. Ancak omalizumabın kronik ürtikerdeki etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Potansiyel mekanizmalar arasında mast hücre degranülasyonunun azaltılması, bazofil IgE reseptör fonksiyonunun iyileştirilmesi, FcεRI ve IgE'ye karşı IgG otoantikör aktivitesinin azaltılması, intrensek 'anormal' IgE aktivitesinin azaltılması, hastalık aktivitesi ile ilişkili in vitro koagülasyon anormalliklerinin azaltılması sayılmıştır (76, 80).

Son literatürlerde omalizumab tedavisine yanıtı öngörmeye yönelik potansiyel biyomarkerlar öne sürülmüştür. Yüksek serum bazal IgE seviyeleri, dört haftalık tedavi sonrasında serum bazal IgE seviyelerinde iki kat ve üzeri artış, yüksek bazofil FcεRI seviyeleri ve dört haftalık tedavi sonrası bu seviyelerde belirgin düşme olması daha iyi tedavi yanıtıyla ilişkilendirilmiştir (81, 82). Ayrıca 100IU/ml ve üzeri serum bazal IgE seviyeleri omalizumab tedavisi kesildikten sonra hızlı nüks ile ilişkilendirilmiştir (84). Asero (85) tarafından ise serum D-dimer seviyelerinde omalizumab tedavisi ile düşme, relaps sonrası ise tekrar seviyelerde yükselme olduğu gösterilmiştir.

Doz ayarlamaları ile ilgili olarak araştırmalar, hastaların neredeyse üçte birinin ayda 150 mg ile yanıt elde ettiğini, ayda 300 mg omalizumaba yanıt vermeyenlerin bazılarının ise her iki haftada bir 150 mg ile fayda görebileceğini göstermiştir (86). Buna rağmen fayda görmeyen hastalarda ise ayda 450-600 mg dozlarında yanıt izlenebileceği bildirilmiştir (87). Giménez-Arnau ve ark. (88), 300 mg 6 ay süreyle omalizumab verildikten sonra yanıt

yoksa dozun 450 mg veya 600 mg'a çıkılmasını, üç ay süreyle 600 mg dozuna rağmen yanıt alınamayan hastaların ise omalizumaba dirençli kabul edilmesini önermişlerdir.

Ürtiker ile ilgili kılavuzlarda, semptomların kademeli olarak nasıl yönetileceği açıkça belirtilmiş olsa da, ürtiker kontrol altına alındıktan sonra omalizumab tedavisinin ne zaman ve nasıl kesileceğine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bir yıllık tedaviden sonra hastaların bazılarında tedavinin kesilebileceği veya enjeksiyon aralıkları 6-8 hafta, hatta 2-3 aylık periyotlara uzatılarak hastalık kontrolü sağlanabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (80, 88). *Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu*'nda ise tedavinin 28 günde bir 300 mg dozda subkutan olarak altı ay süreyle uygulanması, sonrasında tedaviye ara verilerek değerlendirilmesi, eğer semptomlar devam ediyorsa tedavinin aynı şekilde devam edilmesi tavsiye edilmektedir (42).

Omalizumab, KSÜ hastalarının yaklaşık %85'inde etkili bir tedavidir. Ancak küratif bir tedavi ajanı değildir (81). Kulthanan ve ark. (90) omalizumab tedavisi sonrası hastalarının 2/3'ünde nüks bildirmişlerdir. Tedavi kesildikten sonra 2-8 hafta içinde nüks sık görülür. Nüks olması durumunda omalizumab tedavisi tekrar başlanan olguların %90'ında dört hafta içinde tekrar kontrol sağlanabilmektedir (91).

Omalizumabın gebelikte kullanımı henüz onaylanmamış olsa da güvenli olduğu ve standart tedavilere dirençli hastalarda kar-zarar oranı gözetilerek etkili bir tedavi olduğu belirtilmiştir. FDA kategorisi B olup, astım tedavisi için konsepsiyon öncesi sekiz hafta boyunca veya gebelik sırasında bir yada daha fazla dozda omalizumab tedavisi alan 191 kadın hastada major anomalilerde artış bildirilmemiştir (92).

Hastaların %6,2-8,5'inde omalizumab ilişkili yan etki görülebilmektedir (93). Baş ağrısı, halsizlik, ürtiker semptomlarında artış, boğazda kaşınma, farenjit, kas-iskelet sistemi ağrısı, abdominal kramplar, wheezing, öksürük, enjeksiyon yerinde ödem, anafilaksi, letarji, nazal konjesyon, geçici saç dökülmesi yan etki olarak bildirilmiştir (92, 93). Omalizumab tedavisinin malignite riskini arttırmadığı gösterilmiştir (95).

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda omalizumab tedavisi eklendikten 24 hafta sonra semptomlar kontrol altına alınamıyorsa omalizumab dozunun arttırılabileceği, siklosporin-A (CsA) tedavisine geçiş yapılabileceği veya CsA'nın omalizumab tedavisine eklenebileceği belirtilmiştir (42).

CsA inflamatuvar sitokin üretimini engelleyerek aktive T_H hücrelerini bloke eder. CsA siklofiline bağlanır ve aktive T hücrelerinin nükleer faktörünü defosforile etmek için kalsinörin aktivitesini inhibe eder. Böylece aktive T hücrelerinin nükleer faktörü nükleusa translokasyon yapamaz. Sonuç olarak da IL-2, IL-3, IL-4 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimi azalır (95, 96). Ayrıca CsA, mast hücrelerinden IgE aracılı histamin salınımını da konsantrasyon bağımlı olarak inhibe eder (98).

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda CsA'nın yetişkinlerde ortalama dozu 200 mg/gün (3-3,5 mg/kg/gün) ve kullanım süresi 3-6 ay olarak belirtilmiştir. Birkaç ay içinde ayda bir 50 mg azaltılarak 100 mg/gün dozuna inilmesi, takiben ayda 25 mg azaltılması önerilmiştir (42). Galindo Bonilla ve ark. (99), KSÜ tedavisinde CsA rejimini, 6 hafta boyunca 3 mg/kg/gün, ardından 3 hafta boyunca 2 mg/kg/gün, takiben 1 hafta boyunca 1 mg/kg/gün ve sonrasında tedavinin kesilmesi olarak önermişlerdir. Kulthanan ve ark. (97) yaptıkları meta-analizde, 12 hafta boyunca düşük doz CsA (2 ile <4 mg/kg/gün) ile hastaların % 70'inde hastalık şiddetinde düzelme elde edildiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada KSÜ'de CsA dozunun 1-5 mg/kg/gün arasında değişebileceği, ideal başlangıç dozunun ise 3 mg/kg/gün olduğu belirtilmiştir.

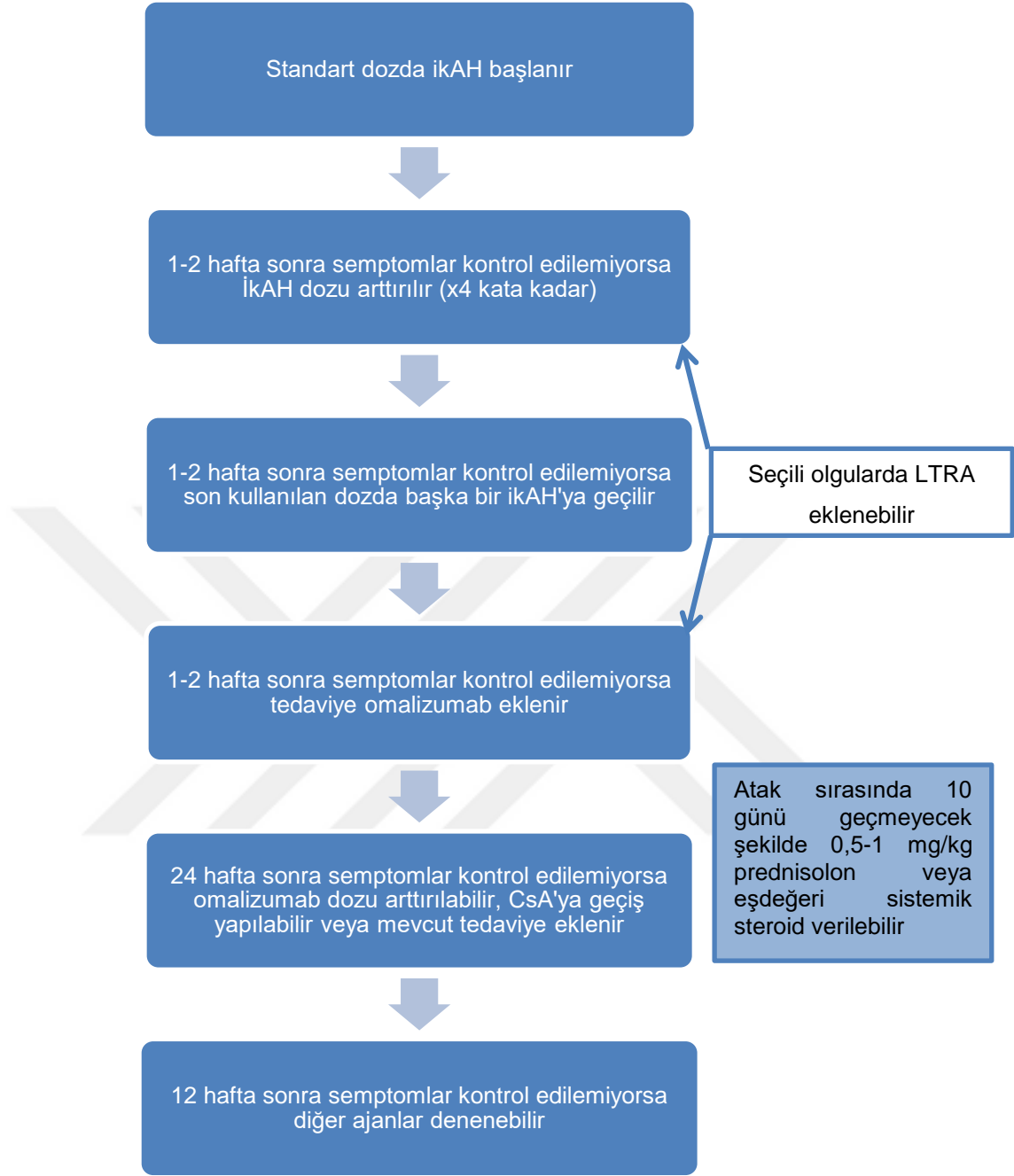
CsA kullanım süresi uzadıkça ve dozu arttıkça yan etki riski artmaktadır. Hipertansiyon, anormal serum kreatinin değerleri, baş ağrısı, hirsutismus, infeksiyonlar ve jinjival hiperplaziye yol açabilmektedir (97). Bu nedenle tedavi başlangıcında ve her 4-6 haftada bir tam idrar tetkiki, üre, kreatinin ve tansiyon kontrolü önerilir (42).

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda omalizumab ve/veya CsA tedavileri ile 12 hafta sonra semptomlar kontrol altına alınamıyorsa diğer tedavi ajanlarına geçilebileceği belirtilmiştir (42).

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda yüksek doz ikinci kuşak H1 antihistaminiğe yanıtız seçili vakalarda tedaviye lökotrien reseptör antagonistlerinin (LTRA) (özellikle montelukast) eklenebileceği belirtilmiştir (42). LTRA, ürtiker patofizyolojisinde rol alan güçlü pro-enflamatuar mediatörlerden sisteinil lökotrienleri bloke ederek etki gösterir (100). Yetişkinlerde önerilen doz montelukast için 10 mg/gündür (42).

Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda sistemik steroid tedavisi rutin bir tedavi olarak değil sadece kronik ürtiker alevlenmelerinde maksimum 10 gün süreyle önerilmektedir (42).

H2 antihistaminikler ve dapson tedavisi önceki klavuzlarda yer alsa da güncel kılavuzlarda kanıt düzeylerinin düşük olması nedeniyle önerilmemiş, kısıtlı sağlık hizmetleri söz konusuysa kullanılabilirleri belirtilmiştir. Sulfasalazin, metotreksat, interferon, plazmaferez, fototerapi, intravenöz immunglobulinler, hidrosiklorokin, kolşisin, antikoagölan tedaviler ve anti-TNF- α tedavileri kullanımı da kanıt düzeyleri düşük tedaviler olarak belirtilmiştir (42, 59).



Şekil-1: Kronik ürtiker için tedavi algoritması (42).

ikAH; ikinci kuşak H1 antihistaminik, CsA; siklosporin, LTRA; lökotrien reseptör antagonisti.

European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), the Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO) 2018 rehberinde ikinci kuşak H1 antihistaminikler kronik ürtikerde ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Tedaviye ikinci kuşak H1 antihistaminik rutin dozu ile başlanması, 2-4 hafta sonra semptomlar gerilemezse ikinci

basamakta dozun dört katına kadar yükseltilmesi tavsiye edilmektedir. Yüksek dozlarda H1 antihistaminiklere yanıt vermeyen hastaların tedavisine üçüncü basamak tedavi olarak omalizumabın eklenmesi önerilmektedir. Antihistaminik ve omalizumab kombinasyon tedavisine yanıtız olgularda dördüncü basamakta, antihistaminiklere ilave olarak CsA tedavisi önerilmektedir. Eski EAACI/GA2LEN/EDF/WAO klavuzunda montelukast, siklosporin ve omalizumab ile birlikte algoritmanın üçüncü basamağında yer alırken güncel klavuzdan etkinliğine yönelik yeterli kanıt olmadığı gerekçesiyle çıkartılmıştır (59).

Amerika 2014 ürtiker rehberinde de Avrupa rehberindeki gibi birinci basamakta tedaviye ikinci kuşak H1 antihistaminik ile başlanması önerilmektedir. Tedaviye cevap yoksa ikinci basamak tedavide, birinci basamakta kullanılmakta olan ikinci kuşak H1 antihistaminik doz artışı, farklı bir ikinci kuşak H1 antihistaminik eklenmesi, LTRA eklenmesi, H2 reseptör antagonisti eklenmesi, gece birinci kuşak H1 antihistaminik eklenmesi seçeneklerinden biri veya birkaçı önerilmektedir. Üçüncü basamakta hidrosizin veya doksepin gibi potent antihistaminik dozunun artırılması önerilir. Dördüncü basamakta ise omalizumab veya CsA'dan birinin yada diğer antiinflamatuvar ajanların, immünsüpresanlar veya biyolojiklerin (anti-TNF- α) tedavide eklenmesi önerilmektedir (25).

Omalizumab tedavisinin kronik ürtikerde 2014 yılında onaylanmasının ardından etkinliği, güvenilirliği, tedavi yanıtını etkileyen faktörlere yönelik pek çok randomize ve gerçek yaşam verisine dayalı çalışma yayınlanmıştır (82, 89, 101–104). Omalizumabın kliniklerde daha yaygın kullanımı ile yeni yönleri günyüzüne çıkmaya devam etmektedir. Omalizumab tedavisine farklı yanıt veren hasta kategorilerinin tanımlanması, tedavi yanıtını öngörebilmek adına klinik ve laboratuvar belirteçlerinin belirlenmesi kronik ürtikerli hastaların yönetimini kolaylaştıracaktır. Bizler bu çalışmada omalizumab tedavisi alan kronik ürtiker hastalarının tedavide kalımı ve tedavi yanıtını etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.12.2017 tarihli ve 2017-19/18 no'lu karar ile onaylanmıştır.

Mayıs 2012-Ekim 2017 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğinde klinik olarak kronik ürtiker/anjioödem tanısıyla takip edilen ve tedavisinde omalizumab kullanılan, 12 yaş ve üzeri 386 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

Olguların bilgisayarlı arşiv dosyalarından; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ürtikere anjioödem eşlik edip etmediği, eşlik eden hastalıklar, vücut kitle indeksi (VKİ), ailede atopi öyküsü, kronik ürtiker alt tipleri, kronik ürtiker için önceden aldıkları tedaviler, anamnezinde NSAİİ sensitivitesi ve stres ile tetiklenme olup olmadığı, OSDT sonuçları, laboratuvar parametreleri (ANA, *H.Pylori* IgA, tedavi başlangıcı ve takibindeki eozinofil sayısı, anti-TPO , anti-TG, total IgE, CRP, MPV, D-dimer, C3-C4 düzeyleri ve değişimleri), toplam uygulanan omalizumab enjeksiyon sayısı, uygulanan omalizumab dozu ve uygulama sıklığı, omalizumab tedavisine eşlik eden tedavi, omalizumab tedavisi sırasında gözlenen yan etkiler, tedavinin kaçınıcı ayda kesildiği, omalizumab tedavisi ile remisyona giren hasta sayısı, nüks gözlendiyse kaçınıcı günde nüks olduğu, tedaviyi bırakan hasta sayısı, tedaviyi bırakma sebepleri (remisyon, etkisizlik, yan etki, hastalık alevlenmesi, gebelik, takipsizlik, diğer) elde edildi.

Hastalık şiddeti ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için daha önce kaydedilmiş olan ÜAS7 ve ÜKT skorları kullanıldı. ÜKT, 12 ve üzerinde olduğunda iyi kontrollü, 16'ya eşit olduğunda tam kontrollü hastalık şeklinde kabul edildi (72, 74). ÜAS7, 6 ve altında olduğunda iyi kontrollü hastalık, "0" a eşit olduğunda tam tedavi yanıtı olarak değerlendirildi (74). Hastalar tedavi başladıktan üç ay sonra ÜAS7 ve ÜKT skorlarına göre iyi kontrollü hastalık elde edilememesine göre 'tedaviye yanıtızsız' kabul edildi (88). ÜKT ve ÜAS7, üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve 12.ay ortalamaları ile iyi kontrollü ve tam

kontrollü hastalık yanıtlarına kaç hastanın ulaştığı ve kaçınıcı ayda ulaştığı, tam kontrollü hastalık yanıtına birinci ayda veya sonrasında ulaşan hastalar kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma ($Ort \pm SS$), median ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Değişkenlerin hiçbirinde normal dağılım izlenmemiştir. Normal dağılmayan numerik değişkenler median (IQR) şeklinde ifade edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup arasında Kruskal Wallis Testi kullanılarak, grup içinde ise Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı “Rho” şeklinde ifade edilmiştir. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Sosyodemografik ve klinik özellikler

Çalışmaya alınan hasta grubu 117 erkek (%30,3) ve 269 kadın (%69,7) olmak üzere toplam 386 kişiden oluşuyordu. Kadın/erkek oranı 2,29 idi. Hastaların yaşları 14 ile 79 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $40,6 \pm 13,7$ (ort \pm SS) idi. Hastalarımızın %1'i (n=6) 12-17 yaş aralığındaydı. Hastalık süresi 24 ay (IQR=63 ay, 2-360 ay aralığında) idi.

Ürtiker tipine bakıldığında hastaların %68,4'ünde (n=264) KSÜ, %12,4'ünde (n=48) KİÜ, %19,2'sinde (n=74) KSÜ ve KİÜ birlikte mevcuttu.

Tüm KİÜ alt tipleri içerisinde en sık görülenler dermografik (%71,3, n=87), geç basınç (%13,3, n=16), kolinerjik (%0,4, n=6) ve soğuk (%0,3, n=4) ürtikeriydi. Hastalarımızda akuajenik, solar ve vibratuar ürtiker ise saptanmadı. KSÜ ile birlikte KİÜ olan hastalarda en sık görülen alt tipler ise, dermografik (%72,9, n=54), geç basınç (%20,2, n=15) ve kolinerjik (%2,7, n=2) ürtikerdi.

Hastaların %47,1'inde (n=182) anjioödem öyküsü mevcuttu. OSDT yapılan 131 hastanın 108'inde (%82,4) pozitif. ANA bakılan 331 hastanın 66'sında (%19,9) pozitif bulunurken, *H.pylori* IgA antijeni bakılan 298 hastanın 123'ünde (%41,3) pozitif. Hastaların %31,2'sinin anamnezinde NSAİİ hipersensitivitesi vardı. Ürtiker lezyonları hastaların %40,5'inin anamnezinde emosyonel stres ile tetiklenmekteydi.

Hastaların %11,9'unda (n=46) ailede atopi öyküsü mevcuttu. Bu hastalar gruplandırıldığında tüm hastaların %5,2'sinde (n=20) ürtiker, %4,4'ünde (n=17) astım açısından aile öyküsü olduğu görüldü.

Hastaların %51,3'üne (n=198) komorbid hastalık eşlik etmekteydi. En sık izlenen komorbiditeler içerisinde otoimmün tiroid hastalığı (%14,5), hipertansiyon (HT) (%14,5) ve alerjik rinit (%9,8) yer almaktaydı.

Hastaların median VKİ 27 kg/m² (IQR=6 kg/m², 18-48 kg/m² aralığında) idi.

Omalizumab tedavisi öncesinde hastaların tamamı (n=386) H1 antihistaminik, %51,6'sı (n=199) sistemik kortikosteroid, %15'i (n=58) siklosporin, %11,1'i (n=43) LTRA, %2,8'i (n=11) H2 antihistaminik kullanmıştı. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo-6'da sunulmuştur.

Tablo-6: Sosyodemografik ve klinik özellikler.

	N (%)	MEDIAN (IQR)	ORT ± SS
Yaş		38 (20)	40,6 ± 13,7
Cinsiyet			
Erkek	117 (30,3)		
Kadın	269 (69,7)		
VKİ (kg/m²)		27 (6)	28,3 ± 5,5
Hastalık süresi (ay)		24 (63)	48,3 ± 60,6
Komorbid hastalık (+)	198 (51,3)		
Tiroid	56 (14,5)		
HT	56 (14,5)		
Alerjik rinit	38 (9,8)		
Astım	26 (6,7)		
DM	25 (6,5)		
Malignite	7 (1,8)		
Atopik-kontakt dermatit	6 (1,6)		
Vitiligo	4 (1)		
Diğer	75 (19,4)		
Aile öyküsü			
Atopi	46 (11,9)		
Ürtiker	20 (5,2)		
Astım	17 (4,4)		
Alerjik rinokonjonktivit	3 (0,8)		
Anjioödem(+)			
OSDT (+)	108 (82,4)		
ANA(+)	66 (19,9)		
H. pylori IgA(+)	123 (41,3)		
NSAİ sensitivitesi (+)	120 (31,2)		
Stress ile tetiklenme (+)	156 (40,5)		

VKİ:Vücut kitle indeksi, OSDT: Otolog serum deri testi, ANA: Antinükleer antikor, NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, Ort ±SS: Ortalama±standart sapma, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus.

Omalizumab tedavisi ve tedavi yanıtları

Hastalık şiddeti ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için ÜAS7 ve ÜKT skorları kullanılmıştır. Her iki skora sisteminde benzer bulgular elde edildiğinden tekrarlardan kaçınmak adına bulgular ÜAS7 skora sistemine

göre sunulmuştur. ÜKT skoruna göre elde edilen farklı bulgular ayrıca belirtilmiştir. ÜKT skoruna ait bulguların tabloları 'EKLER' bölümünde yer almaktadır.

Hastaların tamamına (n=386) 300 mg/28 gün dozunda omalizumab tedavisi başlanmıştır.

ÜAS7≤6 (iyi kontrol) elde edilen 229 hastanın 127'sinde (%55,5), altıncı ay ve öncesinde tedavi kesilmiştir. Bu hastaların 34'ünde (%26) ortalama 68,6±35,5 günde nüks olmuştur. Nüks izlenen 33 hastaya tekrar omalizumab tedavisi başlanmıştır; 31 hastada (%93) iyi kontrol yanıtı elde edilirken, iki hastada yanıt alınamamıştır.

ÜAS7≤6 (iyi kontrol) elde edilen 229 hastanın 102'sinde (%44,5), tedaviye altı ayın üzerinde aralıksız devam edilmiştir. Hastaların 83'ü (%81,3) tedaviye 300 mg/28 gün dozunda devam ederken, 19 hastada (%18,6) 300 mg/6 hafta dozuna geçilmiştir. 300 mg/28 gün kolunda, 67 hastada (%80,7) iyi kontrol yanıtları devam ederken, 16 hastada (%19,2) iyi kontrol yanıtının devam etmediği görüldü. 300 mg/6 hafta kolunda ise hastaların tamamında (n=19) iyi kontrol yanıtlarının devam ettiği gözlemlendi.

Hastaların omalizumab median doz sayısı altı idi (1-55 aralığında). Hastaların %53,1'i altı ay ve altında, %27,2'si altı-on iki ay arasında, %16,8'i on iki-yirmi dört ay arasında, %2,8'i yirmi dört ay üzerinde omalizumab tedavisi almıştı (Tablo-7).

Hastaların üçte biri (%31,9), omalizumab ile birlikte başka bir tedavi almaktaydı. Kombine tedaviler içerisinde en sık antihistaminikler (%29,8) ve kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi (%4,1) yer almaktaydı.

Tablo-7: Kronik ürtiker tedavisinde omalizumab ve kombine tedavi sıklıkları.

Toplam omalizumab doz sayısı (n[%])	Median(IQR)	6 (9)
	Ort ± SS	8,8 ± 7,0
≤ 6ay altında kullanan	205 (53,1)	
6-12 ay arasında kullananlar	105 (27,2)	
12-24 ay arasında kullananlar	65 (16,8)	
>24 ay üzerinde kullananlar	11 (2,8)	
Kombinasyon tedavisi alanlar(n [%])	123 (31,9)	
Antihistaminikler (+)	115 (29,8)	
Sistemik kortikosteroid (+)	16 (4,1)	
Siklosporin (+)	5 (1,3)	
Diğer	26 (6,7)	

Ort ± SS: Ortalama± standart sapma, IQR: Çeyrekler arası aralık.

Hastaların median ÜAS7 değeri üçüncü ayda 4, altıncı ayda 6, dokuzuncu ayda 6, on ikinci ayda 8 idi. ÜAS7≤6'ya ulaşılan (iyi kontrollü) hasta oranı %59,3 idi. Hastalarda ÜAS7≤6'ya median 2 ayda ulaşılmıştı (IQR=2 ay, 1-13 ay aralığında). ÜAS7=0'a ulaşılan (tam yanıt) hasta oranı %45,9'du. Hastalarda ÜAS7=0'a median 2 ayda ulaşılmıştı (IQR=3 ay, 1-18 ay aralığında) (Tablo-8).

Hastaların ÜKT ortalaması üçüncü ayda 11,4±3,6, altıncı ayda 11,9±3,4, dokuzuncu ayda 11,5±3,7, on ikinci ayda 11,3±4,1 idi. ÜKT≥12'ye ulaşılan (iyi kontrollü) hasta oranı %66,8 (n=258) idi. Hastalarda ÜKT≥12'ye median 2 ayda (IQR=1 ay, 1-19 ay aralığında) ulaşılmıştı. ÜKT=16'ya ulaşılan (tam kontrol) hasta oranı %29,3 idi (n=113). Hastalarda ÜKT=16'ya median 3 ayda (IQR=3 ay, 1-23 ay aralığında) ulaşılmıştı (Tablo-8).

Tablo-8: Omalizumab tedavi yanıtları.

ÜKT (ORT ± SS)	
3. ay (n=293)	11,4 ± 3,6
6. ay (n=205)	11,9 ± 3,4
9. ay (n=131)	11,5 ± 3,7
12. ay (n=80)	11,3 ± 4,1
ÜKT ≥ 12 (n[%])(İyi kontrollü)	258(66,8)
ÜKT ≥ 12 süresi (median [IQR])	2 (1)
ÜKT=16 (n[%])(tam kontrol)	113(29,3)
ÜKT=16 süresi (median [IQR])	3 (3)
ÜAS7 (median [IQR])	
3. ay (n=255)	4 (14)
6. ay (n=175)	6 (14)
9. ay (n=105)	6 (14)
12. ay (n=56)	8 (20)
ÜAS7 ≤ 6 (n[%]) (iyi kontrollü)	229(59,3)
ÜAS7 ≤ 6 süresi (median [IQR])	2 (2)
ÜAS7 = 0 (n[%])(tam yanıt)	177(45,9)
ÜAS7 = 0 süresi (median [IQR])	2 (3)

ÜKT: Ürtiker kontrol testi, ÜAS7: Ürtiker aktivite skoru (son 7 günlük), IQR:Çeyrekler arası aralık, Ort±SS: Ortalama±standart sapma.

Hastaların %13,5'i (n=52) tedaviye yanıtızsıdı. Hastaların %23,9'unda (n=76) ise tedavi kesildikten ortalama 68±50 gün sonra (15-365 gün) nüks görüldü.

Hastaların %44,8'inde (n=173) tedaviye devam edilirken, %55,2'si (n=213) tedaviyi bırakmış veya tedavisi kesilmişti. Tedaviye devam edilen hastaların %26'sı (n=45) tedaviyi bir dönem bırakmış veya tedavisi kesilmişti. Tedaviye devam etmeme/tedaviyi kesme nedenleri Tablo-9'da sunulmuştur. Tedaviye yan etki nedeniyle devam edilmeyen hastalarda bir olguda likenoid erüpsiyon, üç olguda grip-benzeri semptomlar ile baş ağrısı , bir olguda iştah artışı/kilo alımı, bir olguda şiddetli eklem ağrısı, bir olguda ekstremitelerde uyuşma ve güçsüzlük gelişmişti.

Tablo-9: Tedaviye devam etmeme/tedaviyi kesme nedenleri.

	N(%)
Remisyon	153 (59,3)
Takipsizlik	43 (16,6)
Tedavinin etkisiz olması	35 (13,5)
Ürtiker alevlenmesi	11 (4,2)
Yan etki	7 (2,7)
Gebelik planlaması	5 (1,9)
Tayin/sosyal güvenlik sorunları	4 (1,4)

Hastaların %17.4'ü (n=67) omalizumab tedavisi kesildikten sonra ilaçsız remisyonda iken, %13,2'si (n=51) antihistaminik ile remisyonda idi.

Numerik ve kategorik laboratuvar sonuçlarının istatistiksel analizinde, numerik ve kategorik değişkenlere göre benzer bulgular elde edilmesi nedeniyle, bulgular ve tartışma numerik değerlere göre sunulmuştur.

Omalizumab tedavisi ile total IgE seviyesinde istatistiksel anlamlı ($p<0,001$) artış izlenirken, CRP ($p<0,001$) ve D-dimer ($p=0,004$) seviyesinde anlamlı azalma izlendi. Bununla birlikte eozinofil, anti-TPO, anti-TG, MPV, C3 ve C4 seviyelerinde istatistiksel anlamlı değişim izlenmedi (Tablo-10).

Tablo-10: Omalizumab tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri.

	N	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		P
		M(IQR)	Ort ± SS	M(IQR)	Ort ± SS	
Eozinofil(mcl)	173	140 (162)	173 ±147	150 (130)	178±1	0,743
Anti-TPO(IU/mL)	188	0,5 (0,8)	43 ± 143	0,5 (1,1)	54 ± 84	0,271
Anti-TG(ng/mL)	153	1,2 (2)	18 ± 94	1,5 (4)	43 ± 160	0,074
Total IgE(IU/mL)	279	130 (240)	309 ± 694	257 (371)	476±911	<0,001
CRP(mg/L)	187	0,43 (0,83)	1,05±1,75	0,32 (0,33)	0,56±0,56	<0,001
MPV(fL)	332	7,9 (1,5)	8,0 ± 1,2	7,9 (1,4)	8,1 ± 1,2	0,672
D-dimer(g/ml)	56	0,56 (0,66)	0,96±1,11	0,32 (0,25)	0,56±0,83	0,004
C3(mg/dl)	144	128 (34)	127 ± 23	122 (33)	123 ± 23	0,666
C4(mg/dl)	162	22,5 (8,6)	24,5±18,9	24 (10)	29,1±32,4	0,820

Değerler median (IQR) şeklinde ifade edilmiştir. Analizler Wilcoxon testi ile gerçekleştirildi.

IQR: Çeyrekler arası aralık, Ort ± SS: Ortalama±standart sapma.

TPO: Tiroid peroksidaz, TG: Tiroglobulin, CRP: C-reaktif protein, C3: Kompleman 3, C4: Kompleman 4, MPV: Mean platelet volume, M: Median.

ÜAS7 skoruna göre tam yanıt ulaşılan ve ulaşılamayan hastalar karşılaştırıldığında, tam yanıt ulaşılan hastalarda omalizumab uygulama sayısı daha fazla idi ($p<0,001$). Tam yanıt, altı ay ve altında tedavi alanlarda daha az iken ($p=0,001$), on iki-yirmi dört ay ($p<0,001$) ve yirmi dört aydan uzun süreli ($p=0,049$) tedavi alanlarda daha fazlaydı. Tam yanıt ulaşılan hastalarda kombinasyon tedavisi daha azdı ($p<0,001$). Tam yanıt ulaşılamayan hastalarda tedaviyi bırakma oranları daha yüksekti ($p<0,001$). Tam yanıt alınan grupta tedavi sonrası ilaçsız remisyon oranı daha fazla idi ($p=0,013$) (Tablo-11(a) ve 11(b)).

Bununla birlikte iki grup arasında cinsiyet, komorbidite, aile öyküsü, ürtiker tipi, anjioödem varlığı, OSDT, ANA, *H.pylori* IgA pozitifliği, NSAİİ hipersensitivitesi, stres ile tetiklenme, hastalık süresi, VKİ, yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (Tablo-11(a) ve 11(b)). ÜKT skorlarına göre de benzer bulgular elde edilmiştir (EK-1 ve EK-2).

ÜAS7 skoruna göre iyi kontrolü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, komorbidite, ürtiker tipi, anjioödem varlığı, OSDT pozitifliği, ANA pozitifliği, *H.pylori* IgA pozitifliği, NSAİİ hipersensitivitesi, stress ile tetiklenme, hastalık süresi, VKİ ve nüks oranlarının gruplar arasında benzer olduğu görüldü. Bununla birlikte, iyi kontrollü hastalarda astım aile öyküsü daha az ($p=0,010$), tedavi süresi daha uzun ($p<0,001$), kombinasyon tedavisi daha azdı ($p<0,001$). İyi kontrollü hastalarda remisyon nedeniyle tedaviyi bırakma daha sıkken, etkisizlik ($p<0,001$), yan etki ($p=0,001$), alevlenme ($p<0,001$) ve takipsizlik ($p<0,001$) nedeniyle tedaviyi bırakma daha azdı. İlaçsız remisyonda olan hasta sayısı iyi kontrollü grupta daha fazlaydı ($p=0,011$) (Tablo-11(a) ve 11(b)).

ÜKT skoruna göre, iyi kontrollü olan ve olmayan hastalar ayrıldığında, gruplar arasında ÜAS7'ye benzer bulgular elde edildi. Farklı olarak gruplar arasında ilaçsız veya antihistaminikle remisyonda olanların sıklığının benzer olduğu görüldü. Ayrıca, iyi kontrollü hastalarda hastalık süresi daha kısa ($p=0,041$) idi (EK-4 ve EK-5).

Tablo-11(a): Ürtiker aktivite skoruna (ÜAS7) göre tam yanıt ve iyi kontrol elde edilen ve edilemeyen hastaların demografik ve klinik özellikleri.

		ÜAS7=0 (N=177)	ÜAS7≤6 (N=229)	ÜAS7>6 (N=157)	P
Yaş, median (IQR)		37 (22)	37 (20)	39 (21,5)	>0,05
Yaş, ort ± ss		40,5 ± 13,8	40,2 ± 13,6	41,3 ± 13,9	
Cinsiyet, n (%)*	Erkek	56 (31,6)	70 (30,6)	47 (29,9)	>0,05
	Kadın	121 (68,4)	159 (69,4)	110 (70,1)	
Komorbidite, n (%)*	(+)	82 (46,3)	115 (50,2)	83 (52,9)	>0,05
Tiroid hastalığı	(+)	23 (13,0)	29 (12,7)	27 (17,2)	>0,05
Astım	(+)	10 (5,6)	16 (7,0)	10 (6,4)	>0,05
HT	(+)	27 (15,3)	31 (13,5)	25 (15,9)	>0,05
DM	(+)	11 (6,2)	17 (7,4)	8 (5,1)	>0,05
Alerjik rinit	(+)	13 (7,3)	20 (8,7)	18 (11,5)	>0,05
Atopik/kontakt dermatit	(+)	1 (0,6)	3 (1,3)	3 (1,9)	>0,05
Vitiligo	(+)	1 (0,6)	1 (0,4)	3 (1,9)	>0,05
Aile öyküsü, n (%)*					
Atopi	(+)	19 (10,7)	22 (9,6)	24 (15,3)	>0,05
Ürtiker	(+)	11 (6,2)	13 (5,7)	7 (4,5)	>0,05
Astım	(+)	4 (2,3)	5 (2,2)	12 (7,6)	<0,05
Ürtiker tipi, n (%) *					>0,05
KSÜ		129 (72,9)	162 (70,7)	102 (65)	
KSÜ+KİÜ		28 (15,8)	39 (17)	35 (22,3)	
KİÜ		20 (11,3)	28 (12,2)	20 (12,7)	
Anjioödem, n (%)*	(+)	84 (47,5)	108 (47,2)	74 (47,1)	>0,05
OSDT, n (%)*	(+)	52 (83,9)	63 (84)	45 (80,4)	>0,05
ANA, n (%)*	(+)	31 (20,4)	37 (18,9)	29 (21,5)	>0,05
<i>H. pylori</i> IgA	(+)	62 (40,8)	80 (41,7)	43 (40,6)	>0,05
NSAİİ hipersensitivitesi	(+)	53 (29,9)	65 (28,4)	55 (35,3)	>0,05
Stress ile tetiklenme	(+)	69 (39,0)	92 (40,2)	64 (41,0)	>0,05
Hastalık süresi, median (IQR)**		24 (64)	24 (63,5)	24 (49,5)	>0,05
Hastalık süresi, ort ± ss		53,5 ± 69,0	49,2 ± 64,3	46,8 ± 55,0	
VKİ, median (IQR)**		28 (7)	27 (5)	27,5 (7)	>0,05
VKİ, ort ± ss		27,6 ± 4,6	27,5 ± 4,1	29,7 ± 7,1	

*Ki-kare testi **Mann-Whitney U testi.

IQR: Çeyrekler arası aralık, Ort±SS: Ortalama±standart sapma, ÜAS7: Ürtiker Aktivite Skoru (son 7 günlük), HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KSÜ: Kronik spontan ürtiker, KİÜ: Kronik indüklenbilir ürtiker, OSDT: Otolog serum deri testi, ANA: Antinükleer antikor, VKİ: Vücut kitle indeksi, NSAİİ:Nonsteroid antiinflatuvar ilaç.

Tablo-11(b): Ürtiker aktivite skoruna (ÜAS7) göre tam yanıt ve iyi kontrol elde edilen ve edilemeyen hastaların tedavi özellikleri.

	ÜAS7=0 (N=177)	ÜAS7≤6 (N=229)	ÜAS7>6 (N=157)	P	
Omalizumab doz sayısı, median (IQR)**	9 (10)	9 (7)	4 (6)	<0,05	
Omalizumab doz sayısı, ort ± ss	11,3 ± 8,0	10,6±7,7	6,2 ± 5,0		
Omalizumab tedavi süresi,n(%)*					
≤ 6ay altında	72 (40,7)	97(42,4)	108(68,8)	<0,05	
6-12 ay arasında	48 (27,1)	71 (31)	34 (21,7)	<0,05	
12-24 ay arasında	49 (27,7)	52(22,7)	13 (8,3)	<0,05	
>24 ay üzerinde	8 (4,5)	9 (3,9)	2 (1,3)	<0,05	
Kombinasyon tedavisi,n(%)*	(+)	34 (19,2)	50(21,8)	73 (46,5)	<0,05
Nüks, n(%)*	(+)	54 (31,6)	58(26,2)	18 (18,6)	<0,05
Tedaviyi bırakanlar, n(%)*					
Etkisiz	0	0	32 (20,8)	<0,05	
Yan etki	0	0	7 (4,5)	<0,05	
Remisyon	95 (53,7)	110 (48)	43 (27,4)	<0,05	
Alevlenme	0	0	11 (7)	<0,05	
Gebelik planı	5 (2,8)	5 (2,2)	0	<0,05	
Takipsizlik	8 (4,5)	13 (5,7)	30 (19,1)	<0,05	
İlaçsız remisyonda olanlar, n(%)*	41 (23,2)	49(21,4)	18 (11,5)	<0,05	
Anti-histaminikle olanlar, n(%)*	20 (11,3)	25(10,9)	26 (16,6)	>0,05	

*Ki-kare testi **Mann-Whitney U testi.

IQR: Çeyrekler arası aralık, Ort±SS: Ortalama±standart sapma, ÜAS7: Ürtiker Aktivite Skoru (son 7 günlük).

ÜAS7 skoruna göre tam yanıtla ulaşılan ve ulaşılamayan hastalar arasında tedavi öncesi veya tedavi sonrası eozinofil, anti-TPO, anti-TG, total IgE, CRP, MPV, D-dimer, C3 ve C4 seviyeleri farklılık göstermiyordu (Tablo-11(c)). ÜKT skorlarına göre de benzer bulgular elde edilmiştir (EK-3).

ÜAS7 skoruna göre iyi kontrollü olan ve olmayan hastalar arasında da tüm laboratuvar parametrelerinin benzer olduğu görüldü (Tablo-11(c)). ÜKT skorlarına göre de benzer bulgular elde edilmiştir (EK-6).

Tablo-11 (c) : Ürtiker aktivite skoruna (ÜAS7) göre tam yanıt ve iyi kontrol elde edilen ve edilemeyen hastaların laboratuvar sonuçları.

	ÜAS-7=0 (N=177)			ÜAS-7≤6 (N=229)			ÜAS-7>6 (N=157)		
	N	TÖ M (IQR)	TS M (IQR)	N	TÖ M (IQR)	TS M (IQR)	N	TÖ M (IQR)	TS M (IQR)
Eozinofil (mCL)	83	140(180)	140(120)	100	120(149)	150(130)	73	160(200)	175(150)
A-TPO (IU/mL)	88	0,5(0)	0,5(0,4)	110	0,5(0,2)	0,5(0,5)	78	0,5(3,1)	0,5 (4,6)
A-TG (ng/mL)	72	1,2(2,4)	1,6(5,9)	90	1,1(1,8)	1,6(5,5)	63	1,2(4,0)	1,5 (2,2)
T.IgE (IU/mL)	123	132(285)	249(335)	162	133(256)	274(335)	117	123(223)	246(433)
CRP (mg/L)	95	0,4(0,7)	0,3(0,1)	121	0,4(0,8)	0,3(0,1)	66	0,3(0,7)	0,3 (0,3)
MPV (fL)	150	8,1(1,5)	8,1(1,3)	193	8,1(1,5)	8,0(1,4)	139	7,7(1,4)	7,8 (1,5)
D-dimer (g/ml)	29	0,6(0,7)	0,3(0,2)	36	0,5(1,0)	0,3(0,2)	20	0,5(1,0)	0,3 (0,2)
C3 (mg/dl)	65	125(28)	121(32)	84	125(35)	120(32)	60	128(33)	124 (31)
C4 (mg/dl)	73	22(8)	24(9)	98	22(7,8)	21,5(8)	64	23,2(9,6)	26 (12,5)

Değerler median (IQR) şeklinde ifade edilmiştir. Analizler Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Tüm parametreler için $p>0,05$ saptanmıştır.

IQR: Çeyrekler arası aralık, Ort±SS: Ortalama±standart sapma, M: Median, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, ÜAS7: Ürtiker Aktivite Skoru (son 7 günlük), A-TPO: Anti-tiroid peroksidad, A-TG: Anti-tiroglobulin, CRP: C-reaktif protein, C3: Kompleman 3, C4: Kompleman 4, MPV: Mean platelet volume.

ÜAS7 skoruna göre iyi kontrollü hastalık seviyesine bir ayda ulaşılan (hızlı yanıt) ve daha geç ulaşılan (geç yanıt) hastalar karşılaştırıldığında, grupların yaş, cinsiyet, komorbidite, aile öyküsü, ürtiker tipi, anjioödem, OSDT, ANA, *H.pylori* IgA, NSAİİ sensitivitesi, hastalık süresi, VKİ, nüks, tedaviyi bırakma nedenleri, ilaçsız veya antihistaminikle remisyonda olma sıklıklarının benzer olduğu görüldü. Geç yanıtılarda tedavi süresinin daha uzun ($p=0,019$), kombinasyon tedavisinin daha fazla ($p=0,003$) olduğu izlendi (Tablo-12(a) ve 12(b)).

Tablo-12 (a): Ürtiker aktivite skoruna (ÜAS7) göre hızlı ve geç yanıtılı hastaların demografik ve klinik özellikleri.

		> 1 AY (N=122)	≤1AY (N=107)	P
Yaş, median (IQR)		38 (20)	37 (21)	0,498
Yaş, ort ± ss		40,6 ± 13,4	39,7 ± 13,9	
Cinsiyet, n (%)*	Erkek	31 (25,4)	39 (36,4)	0,070
	Kadın	91 (74,6)	68 (63,6)	
Komorbidite, n (%)*	(+)	67 (54,9)	48 (44,9)	0,129
Tiroid hastalığı	(+)	19 (15,6)	10 (9,3)	0,157
Astım	(+)	10 (8,2)	6 (5,6)	0,443
HT	(+)	17 (13,9)	14 (13,1)	0,851
DM	(+)	7 (5,7)	10 (9,3)	0,299
Allerjik rinit	(+)	9 (7,4)	11 (10,3)	0,438
Atopik/kontakt dermatit	(+)	0	3 (2,8)	0,063
Vitiligo	(+)	0	1 (0,9)	0,285
Aile öyküsü, n (%)*				
Atopi	(+)	10 (8,2)	12 (11,2)	0,439
Ürtiker	(+)	5 (4,1)	8 (7,5)	0,270
Astım	(+)	3 (2,5)	2 (1,9)	0,761
Ürtiker tipi, n (%) *				0,121
KSÜ		82 (67,2)	80 (74,8)	
KSÜ+KİÜ		20 (16,4)	19 (17,8)	
KİÜ		20 (16,4)	8 (7,5)	
Anjiödem, n (%)*	(+)	53 (43,4)	55 (51,4)	0,229
OSDT, n (%)*	(+)	35 (81,4)	28 (87,5)	0,476
ANA, n (%)*	(+)	19 (17,9)	18 (20)	0,711
H. pylori	(+)	47 (46,1)	33 (36,7)	0,187
NSAİİ hipersensitivitesi	(+)	30 (24,6)	35 (32,7)	0,174
Stress ile tetiklenme	(+)	52 (42,6)	40 (37,4)	0,420
Hastalık süresi, median (IQR)**		24 (66,3)	24 (52)	0,550
Hastalık süresi, ort ± ss		55,1 ± 71,8	42,6 ± 54,2	
VKİ, median (IQR)**		27 (6)	28 (6)	0,489
VKİ, ort ± ss		27,3 ± 4,6	27,9 ± 3,4	

*Ki-kare testi **Mann-Whitney U testi.

IQR: Çeyrekler arası aralık, Ort±ss: Ortalama±standart sapma, ÜAS7: Ürtiker Aktivite Skoru (son 7 günlük), HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KSÜ: Kronik spontan ürtiker, KİÜ: Kronik indüklenebilir ürtiker, OSDT: Otolog serum deri testi, ANA: Antinükleer antikor, VKİ: Vücut kitle indeksi.

Tablo-12 (b): Ürtiker aktivite skoruna (ÜAS7) göre hızlı ve geç yanıtılı hastaların tedavi özellikleri.

	> 1 AY (N=122)	≤1AY (N=107)	P
Omalizumab doz sayısı, median (IQR)**	9,5 (7,3)	6 (7)	0,019
Omalizumab doz sayısı, ort ± ss	11,6 ± 8,6	9,4 ± 6,3	
Omalizumab tedavi süresi, n(%)*			
≤ 6ay altında	40 (32,8)	57 (53,3)	0,002
6-12 ay arasında	47 (38,5)	24 (22,4)	0,009
12-24 ay arasında	27 (22,1)	25 (23,4)	0,824
>24 ay üzerinde	8 (6,6)	1 (0,9)	0,029
Kombinasyon tedavisi, n(%)*	(+) 36 (29,5)	14 (13,1)	0,003
Nüks, n(%)*	(+) 32 (27,8)	26 (24,5)	0,578
Tedaviyi bırakanlar, n(%)*			
Etkisiz	0	0	
Yan etki	0	0	
Remisyon	57 (46,7)	53 (49,5)	0,671
Alevlenme	0	0	
Gebelik planı	2 (1,6)	3 (2,8)	0,547
Takipsizlik	7 (5,7)	6 (5,6)	0,966
İlaçsız remisyonda olanlar, n(%)*	22 (18,0)	27 (25,2)	0,185
Anti-histaminikle olanlar, n(%)*	14 (11,5)	11 (10,3)	0,772

*Ki-kare testi **Mann-Whitney U testi.

IQR: Çeyrekler arası aralık ,Ort±ss: Ortalama±standart sapma, ÜAS7: Ürtiker Aktivite Skoru (son 7 günlük).

ÜAS7 skoruna göre iyi kontrollü hastalık seviyesine bir ayda (hızlı yanıtılı) veya daha geç ulaşan (geç yanıtılı) hastalar arasında laboratuvar parametreleri açısından farklılık olmadığı görüldü (Tablo-12(c)).

Tablo-12 (c): Ürtiker aktivite skoruna (ÜAS7) göre hızlı ve geç yanıtılı hastaların laboratuvar sonuçları.

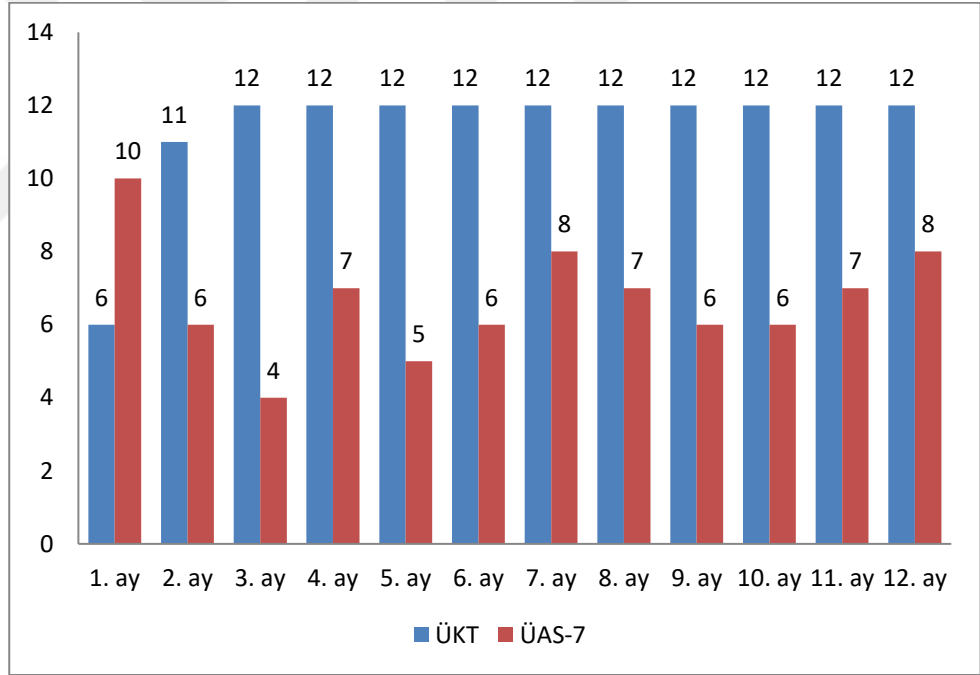
	≤ 1 AY(N=107)			> 1 AY(N=122)		
	N	TÖ M (IQR)	TS M (IQR)	N	TÖ M (IQR)	TS M (IQR)
Eozinofil (mcl)	44	140 (188)	150 (105)	56	115(145)	150(138)
Anti-TPO (IU/mL)	55	0,5 (0,3)	0,5 (0,6)	55	0,5 (0,1)	0,5 (0,5)
Anti-TG (ng/mL)	46	1,3 (3,1)	1,6 (5,6)	44	1,0 (0,9)	1,5 (4,8)
Total IgE (IU/mL)	77	131 (254)	262 (274)	85	140(264)	310(407)
CRP (mg/L)	62	0,4 (0,9)	0,3 (0,2)	59	0,5 (0,6)	0,3 (0,1)
MPV (fL)	92	8,1 (1,5)	8,2 (1,5)	101	8,1 (1,5)	7,8 (1,4)
D-dimer (g/ml)	18	0,4 (0,3)	0,3 (0,2)	18	0,6 (0,8)	0,3 (0,2)
C3 (mg/dl)	37	132 (32)	124 (37)	47	121 (38)	117 (30)
C4 (mg/dl)	43	21,6 (7,8)	23,5 (10,5)	55	22 (8)	20,5(7,5)

Analizler Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Tüm parametreler için p>0,05 saptanmıştır.

IQR: Çeyrekler arası aralık, M: Median, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, TPO; Tiroid peroksidaz, TG; Tiroglobulin, CRP; C-reaktif protein, C3; Kompleman 3, C4, Kompleman 4, MPV; Mean platelet volume.

Omalizumab tedavisi altında ÜKT ve ÜAS7 skorlarının zaman içerisindeki değişimi Şekil-2'de gösterilmiştir. ÜKT skorunda 2. ayda 1. aya

kıyasla ($Z=-11,402$, $p<0,001$), 3. ayda 2. aya kıyasla ($Z=-3,924$, $p<0,001$) anlamlı artış izlenirken, diğer aylar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. 1.aydaki ÜKT skoru 3. aydan ($Z=-12,303$, $p<0,001$), 6. Aydan ($Z=-10,689$, $p<0,001$), 9.aydan ($Z=-8,370$, $p<0,001$) ve 12. aydan ($Z=-6,262$, $p<0,001$) daha düşüktü. ÜAS7 skorunda, 2.ayda 1.aya kıyasla ($Z=-4,114$, $p<0,001$), 3. ayda 1. aya kıyasla ($Z=-2,311$, $p=0,021$), 5. ayda 4. aya kıyasla ($Z=-3,247$, $p=0,001$) anlamlı azalma izlenirken, 7. ayda 6.aya kıyasla ($Z=-2,891$, $p=0,004$) anlamlı artış, 8.ayda 7. Aya kıyasla anlamlı azalma ($Z=-2,004$, $p=0,045$), 9. ayda 8.aya kıyasla ($Z=-2,308$, $p=0,021$) tekrar anlamlı azalma izlendi. 1.aydaki ÜAS7 skoru 3. aydan ($Z=-5,067$, $p<0,001$), 6. Aydan ($Z=-4,681$, $p<0,001$) ve 9.aydan ($Z=-3,715$, $p<0,001$) daha büyüktü.



Şekil-2: Omalizumab tedavisi altında ÜKT ve ÜAS7 değişimi
 ÜKT: Ürtiker kontrol testi, ÜAS7: Ürtiker aktivite skoru (son 7 günlük)

Tedavi süresi ve ilişkili faktörler

Tedavi süresinin göstergesi olarak omalizumab doz sayısı kullanıldı. Tedavi süresiyle cinsiyet, komorbidite, aile öyküsü, ürtiker tipi, anjiödem,

OSDT, ANA, NSAİİ hipersensitivitesi, stres ile tetiklenme durumu değişim göstermiyordu. Tedavi süresi *H.pylori* IgA pozitifliği olanlarda olmayanlara kıyasla daha uzundu (p=0,029) (Tablo-13).

Tablo-13: Tedavi süresi ve sosyodemografik-klinik faktörlerin ilişkisi.

		OMALİZUMAB DOZ SAYISI		P	
		Median (IQR)	Ort ± SS		
Cinsiyet	Erkek	117	6 (9)	7,9 ± 5,9	0,151
	Kadın	269	6 (9)	9,2 ± 7,5	
Komorbidite	(+)	98	6 (9)	8,7 ± 7,1	0,687
	(-)	188	6 (9)	8,9 ± 7,0	
Tiroid hastalığı	(+)	56	6 (8)	9,9 ± 9,0	0,466
	(-)	330	6 (9)	8,6 ± 6,7	
Astım	(+)	26	8,5 (8,3)	8,1 ± 4,5	0,804
	(-)	360	6 (9)	8,8 ± 7,2	
HT	(+)	56	6 (8)	9,9 ± 9,1	0,378
	(-)	330	6 (9)	8,6 ± 6,6	
DM	(+)	25	6 (9,5)	9,5 ± 7,5	0,650
	(-)	361	6 (9)	8,7 ± 7,9	
Allerjik rinit	(+)	38	6 (8,3)	8,5 ± 6,1	0,999
	(-)	348	6 (9)	8,8 ± 7,1	
Aile öyküsü					
Atopi	(+)	46	6 (9,3)	8,9 ± 6,5	0,792
	(-)	340	6 (9)	8,8 ± 7,1	
Ürtiker	(+)	20	6 (8,5)	8,2 ± 5,1	0,893
	(-)	366	6 (9)	8,8 ± 7,1	
Astım	(+)	17	5 (8)	7,7 ± 6,0	0,391
	(-)	369	6 (9)	8,8 ± 7,1	
Ürtiker tipi*					0,698
KSÜ		264	6 (9)	8,9 ± 7,3	
KSÜ+KİÜ		74	6 (6)	8,1 ± 6,5	
KİÜ		48	7 (9)	9,1 ± 6,4	
Anjioödem	(+)	182	6 (9)	9,3 ± 8,4	0,559
	(-)	204	6 (8)	8,4 ± 5,6	
OSDT	(+)	108	9 (11)	10,4 ± 7,8	0,976
	(-)	23	7 (8)	10,2 ± 7,7	
ANA	(+)	66	6 (9)	8,3 ± 6,4	0,456
	(-)	265	6 (9)	9,0 ± 7,4	
<i>H. pylori</i> IgA	(+)	123	9 (11)	10,7 ± 8,8	0,029
	(-)	175	6 (9)	8,5 ± 6,4	
NSAİİ hipersensitivitesi	(+)	120	7 (12)	10,5 ± 9,3	0,141
	(-)	265	6 (9)	8,1 ± 5,6	
Stress ile tetiklenme	(+)	56	7 (8,8)	9,4 ± 6,7	0,069
	(-)	29	6 (9)	8,4 ± 7,3	

*Kruskal Wallis testi kullanılmıştır, diğer tüm analizlerde Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir, veriler median (IQR) şeklinde ifade edilmiştir.

IQR: Çeyrekler arası aralık, Ort±ss: Ortalama±standart sapma, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KSÜ: Kronik spontan ürtiker, KİÜ: Kronik indüklebilir ürtiker, OSDT: Otolog serum deri testi, ANA: Antinükleer antikor, NSAİİ:Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç.

Nüks görülen hastalarda ($p<0,001$) toplam tedavi süresi daha uzundu. Tedaviyi etkisizlik ($p<0,001$), yan etki ($p<0,001$), alevlenme ($p=0,001$) veya takipsizlik ($p<0,001$) nedeniyle bırakanlarda tedavi süresi daha kısayken, remisyon ($p<0,001$) ve gebelik planı ($p=0,014$) nedeniyle bırakan/ara verenlerde daha uzundu. Omalizumab tedavisi sonrası ilaçsız veya antihistaminikle remisyonda olanlarda tedavi süresi benzerdi. Hastalık kontrolü sağlanan hastalarda (ÜAS7 skoru "0" veya "6 ve altında", ÜKT skoru "16" veya "12'nin üzerinde") tedavi süresi daha uzundu ($p<0,001$) (Tablo-14).

Tablo-14: Tedavi süresi ve diğer tedavi özelliklerinin ilişkisi.

		N	OMALİZUMAB DOZ SAYISI	P
			Median(IQR)	Ort ± SS
Kombinasyon tedavisi	(+)	123	7 (9)	9,0 ± 7,4
	(-)	263	6 (9)	8,7 ± 6,9
Nüks	(+)	76	14,5(9)	16,5 ± 8,6
	(-)	242	6 (6)	7,5 ± 5,2
Tedaviyi bırakma nedeni				
Etkisiz	(+)	35	3 (4)	5,9 ± 4,5
	(-)	350	6 (8)	9,1 ± 7,2
Yan etki	(+)	7	2 (1)	2,4 ± 0,5
	(-)	379	6 (9)	8,9 ± 7,1
Remisyon	(+)	153	10 (8,5)	10,9 ± 6,6
	(-)	233	5 (6)	7,4 ± 7,0
Alevlenme	(+)	11	3 (1)	4,0 ± 3,3
	(-)	375	6 (9)	8,9 ± 7,1
Gebelik planı	(+)	5	25 (39)	30,4±21,1
	(-)	381	6 (9)	8,5 ± 6,3
Takipsizlik	(+)	43	3 (3)	4,5 ± 2,4
	(-)	343	7 (8)	9,3 ± 7,3
İlaçsız remisyonda olanlar	(+)	67	6 (9)	8,2 ± 6,0
	(-)	319	6 (9)	8,9 ± 7,2
Antihistaminikle remisyonda olanlar	(+)	51	9 (6)	8,3 ± 4,1
	(-)	335	6 (9)	8,9 ± 7,4
ÜAS7=0	(+)	177	9 (10)	11,3 ± 8,0
	(-)	209	5 (6)	6,7 ± 5,2
ÜAS7≤6	(+)	229	9 (7)	10,6 ± 7,7
	(-)	157	4 (6)	6,2 ± 5,0
ÜKT=16	(+)	113	11 (10)	11,7 ± 8,0
	(-)	273	6 (7)	7,6 ± 6,3
ÜKT≥12	(+)	258	9 (7)	10,4 ± 7,1
	(-)	128	3 (3)	5,5 ± 5,7

Tüm analizlerde Mann-Whitney U testi tercih edildi.

IQR: Çeyrekler arası aralık, Ort±SS: Ortalama±standart sapma, ÜKT: Ürtiker kontrol testi, ÜAS7: Ürtiker aktivite skoru (son 7 günlük).

Tedavi süresi ile yaş, hastalık süresi, VKİ, tüm laboratuvar parametreleri, 3-6-9-12. aydaki ÜKT ve ÜAS7 skorları arasında Spearman korelasyon analizine göre korelasyon olmadığı görüldü ($p>0,05$).

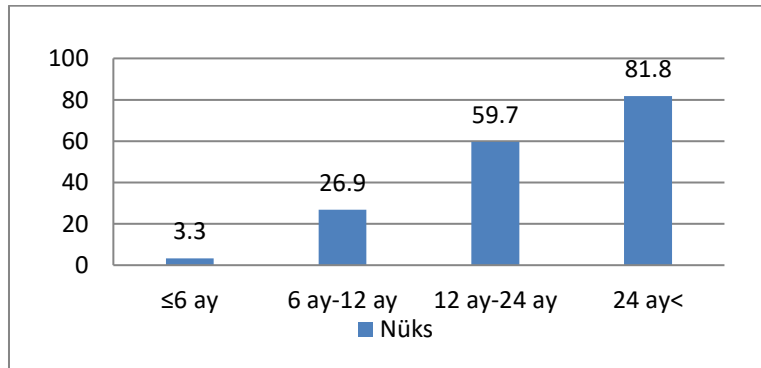
Omalizumab tedavisini altı ay ve altında alanlarda nüks daha azdı ($p<0,001$). 6-12 ay arasında tedavi alanlarda nüks açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,423$). Tedavi süresi 12-24 ay arasında ve 24 ay üzerinde olanlarda ise nüks daha fazlaydı ($p<0,001$).

Altı ay ve altında tedavi alanlarda 6-12 ay arasında ($p<0,001$), 12-24 ay arasında ($p<0,001$) ve 24 aydan uzun süreli alanlara ($p<0,001$) kıyasla nüks daha azdı ($p<0,001$). 6-12 ay arasında tedavi alanlarda 12-24 ay arasında ($p<0,001$) ve 24 aydan uzun süreli alanlara ($p<0,001$) kıyasla nüks daha azdı. 12-24 ay arasında tedavi alanlarla 24 aydan uzun süreli tedavi alanlar arasında nüks açısından istatistiksel farklılık izlenmedi ($p=0,161$) (Tablo-15) (Şekil-3). Tedavi süresinin uzaması nüks olasılığını azaltmamaktaydı.

Tablo-15: Omalizumab tedavi süresi ve nüks ilişkisi.

OMALİZUMAB TEDAVİ SÜRESİ		N	NÜKS N (%)	P*
≤ 6ay altında	(+)	(n=152)	5 (3,3)	<0,001
	(-)		71 (42,8)	
6-12ay arasında	(+)	(n=93)	25 (26,9)	0,423
	(-)		51 (22,7)	
12-24 ay arasında	(+)	(n=62)	37 (59,7)	<0,001
	(-)		39 (15,2)	
>24 ay üzerinde	(+)	(n=11)	9 (81,8)	<0,001
	(-)		67 (21,8)	

*Ki-kare testi



Şekil-3: Omalizumab tedavi süreleri ve nüks oranları.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik ürtiker, maksimum tedavi yanıtı elde edilebilmesi ve yaşam kalitesinin devamı açısından iyi tanımlanmış tedavi stratejileri gerektiren bir hastalıktır. Standart doz H1 antihistaminik tedavisine yanıt alınamayan kronik ürtikerli hastalarda omalizumabın etkinliği, güvenilirliği ve tolere edilebilirliği faz çalışmalarında gösterilmiştir (105). Omalizumabın KSÜ'de kullanım onayı aldığı 2014 yılından beri kliniklerde kullanımı yaygınlaşmış, etkinliği ve güvenilirliğine yönelik gerçek yaşam verileri sunulmaya başlanmıştır (82, 89, 101–104). Güncel literatürlerde omalizumab tedavisini optimize edebilmek, bireysel tedavi yanıtını önceden tahmin edebilmek adına klinik- laboratuvar belirteçlerinin belirlenmesi, optimal tedavi süresi, doz, tedavi aralıkları, remisyon sonrası yönetim, nüks sonrası tedavi etkinliği gibi sorulara cevap aranmaya çalışılmaktadır.

Kaplan ve ark.'nın (106) yaptığı randomize klinik çalışmada en yüksek omalizumab yanıt oranlarına (%58,1) 300 mg/ay dozunda ulaşıldığı gösterilmiştir. İyi kontrol median altıncı haftada, tam yanıt ise median 12-13. haftalarda elde edilmiştir. Bongiorno ve ark.'nın (101) gerçek yaşam verilerine dayalı çalışmasında hastaların %35,7'si tam yanıt (ÜAS7=0), %50,0'si ise iyi kontrol (ÜAS7≤4) cevabına 2-3 ay içinde ulaşmıştır. Ertaş ve ark.'nın (84) 93 olguluk prospektif gözlemsel çalışmasında, hastaların %47'sinde tam yanıt, %39'unda parsiyel yanıt elde edilmiştir. Ghazanfar ve ark.'nın (107) 117 hastalık prospektif çalışmasında, hastaların %41,9'u 'ÜAS7≤6' değerlerine, %34,2'si 'ÜAS7=0'a üç ayda ulaşmıştır. Metz ve ark.'nın (108) çalışmasında 30 KSÜ hastasının %83'ünde, 34 KIÜ hastasının %71'inde sekizinci haftada tam remisyon elde edildiği gözlenmiştir. Çalışmamızda pek çok literatür ile benzer şekilde, ÜAS7 skorlamasına göre hastaların %59,3'ünde iyi kontrol (ÜAS7≤6), %45,9'ünde ise tam yanıt (ÜAS7=0) median ikinci ayda elde edilmiştir. (78, 82, 84, 87, 89, 101, 102, 106, 108, 110, 111). Bu oran Bulur ve ark.'nın (103) bildirdiği %87,1 iyi kontrol, Nettis ve ark.'nın (111) 24.

haftada elde ettiği %84,2 iyi kontrol, %66,7 tam yanıt oranlarına göre ise düşüktür. Çalışmamızda ÜKT skorlamasına göre ise %66,8 iyi kontrol median ikinci, %29,3 tam yanıt median üçüncü ayda elde edilmiştir. Çalışmamızda tam yanıt oranının ÜKT skoru kullanılarak değerlendirilmesinde ÜAS7 skoruna göre düşüklük izlenmiştir. Bu durum ÜKT skorunun sadece hastalık aktivitesini değil, yaşam kalitesini de ölçmesi ile ilişkili olabilir. Bulgularımız antihistaminik ve diğer tedavilere yanıtızsız orta-şiddetli kronik ürtiker olgularında omalizumab tedavisinin hızlı ve etkili bir tedavi olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda olguların %13,5'inde tedaviye yanıtızsızlık gözlenmiştir. Bu oran literatür ile uyumludur. Bongiorno ve ark. (101) hastaların %14,3'ünde, Ertaş ve ark. (84) hastaların %14'ünde yanıtızsızlık bildirmişlerdir. Hastaların bir kısmında neden anti-IgE tedavisine yanıtızsızlık olduğu halen net değildir. Mast hücreleri ve bazofillerden histamin salgılanmasına yol açan birkaç farklı yolun hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği ve bu yolların kişiler arasında, hatta aynı bireyde hastalığın farklı evrelerinde değişebileceği belirtilmiştir. Tedavi yanıtındaki farklılıklar da bu duruma atfedilmiştir (112). Çalışmamızda tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında yanıtızsızlığı öngörebilecek bir parametreye rastlamadık.

Omalizumab tedavisi küratif olmayıp semptomatik rahatlama sağlayan bir ajandır. Hastalarda tedavi sonrası neredeyse her zaman nüks izlenmektedir (108). Metz ve ark.'nın (91) 25 hastalık retrospektif çalışmasında omalizumab tedavisi kesildikten sonra sadece hastaların %10'nun asemptomatik kaldığı belirtilmiştir. Bongiorno ve ark.'nın (101) çalışmasında, omalizumab tedavisi kesildikten sonra hastaların tamamında 1-4 ay içinde semptomlar tekrarlamıştır. Bunun sonucunda da omalizumabın altta yatan hastalığı modifiye etmede etkili olmadığı belirtilmiştir. Metz ve ark.'nın (108) çalışmasında, hastalık aktivitesini ölçmek ve nüksleri gözlemek adına omalizumab tedavisine her 6-12 ayda bir ara verilmiştir. Hem KSÜ hem de KİÜ hastalarında son dozdan 4-8 hafta sonra

nüks bildirilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak olgularımızın %23,9'unda tedavi kesildikten ortalama 68 ± 50 gün sonra nüks izlendi (101, 109).

Halen hangi faktörlerin omalizumab sonrası nüks ve nüks zamanı ile ilişkili olduğu belirsizdir (84). Ertaş ve ark. (84), yüksek serum bazal IgE seviyesi ile hızlı relaps arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, yüksek IgE seviyesi ve üretimi olan hastaların, omalizumab kesildikten sonra tekrar hızlı bir şekilde yüksek IgE seviyelerine ulaşmalarına bağlanmıştır. Ferrer ve ark. (113), yüksek bazal ÜAS7 skorları ve yavaş tedavi yanıtını hızlı nüks gelişimi ile ilişkilendirmiştir. Çalışmamızda ise hızlı ve geç yanıtlı hastalar arasında nüks gelişim oranı açısından farklılık saptanmamıştır. Faz 4, çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü, 48 haftalık takip içeren bir çalışmada 24 veya 48 hafta omalizumab tedavisi almış hastaların tedavi kesildikten sonraki 12 hafta içinde nüks oranlarının aynı olduğu, bu nedenle klinik iyi halin devamı için uzun tedavi süresinin daha faydalı olabileceği belirtilmiştir (93). Bulgularımızda toplam tedavi süresi daha uzun olan hastalarda nüks daha fazla idi ($p<0,001$). Literatür ile uyumlu olarak tedavi süresinin uzunluğu nüksü azaltmamaktaydı (93). Bu durum tedavi altında iyi yanıt elde edilmesine rağmen omalizumab tedavisinin hastalığın prognozunu değiştirmemesi ile ilişkili olabilir (115, 116).

Daha önce omalizumab tedavisine cevap veren ancak tedavi kesildiğinde nüks gösteren kronik ürtiker hastalarında, tekrar omalizumab tedavisinin başlanması etkili olduğu gerçek yaşam verilerinde gösterilmiştir. Kulthanan ve ark. (90) 15 hastalık retrospektif çalışmalarında, tedavi kesildikten sonra iki hastada nüks görmüş ve tekrar aynı doz omalizumab tedavisi ile ikisinde de iyi yanıt elde etmişlerdir. Labrador-Horillo ve ark.'nın (116) 110 hastalık retrospektif, deskriptif çalışmasında, 41 hastada (%37,3) omalizumab tedavisinden 1-18 ay sonra tam yanıt elde edilmiş ve tedavi kesilmişti. Bu hastaların 20'sinde (%47,5) nüks izlenmiş ve omalizumab tedavisi tekrar başlanmıştı. Tekrar tedavi başlanmasından 1 hafta-2 ay sonra 18 hastada (%90) tam yanıt elde edilmişti. Eghrari-Sabet ve ark.'nın (104) retrospektif dekriptif çalışmasında da üç ay ve üzerinde tedaviye ara veren hastaların %21'inde tekrar tedaviye başlandığı

gösterilmiştir. Türk ve ark. (117), tam yanıt nedeniyle tedavisi kesilen hastaların %61'inde (n=11) nüks olduğunu, bu hastaların %91'ine (n=10) tekrar omalizumab tedavisi başlandığını ve bu hastaların yarısında 1-5 ay içinde tam veya iyi kontrol sağlandığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ÜAS7 skoruna göre iyi kontrol elde edilen 229 hastanın 127'sinde (%55) altıncı ay ve öncesinde tedavi kesilmişti. Bu hastaların 34'ünde (%26) nüks izlendi. Nüks izlenen 33 hastaya tekrar omalizumab tedavisi başlandı ve 31 hastada (%93) literatür ile uyumlu olarak tekrar iyi kontrol yanıtı sağlandı. Tekrar omalizumab başlanan iki hastada ise yanıt elde edilemediği görüldü. Bu sonuçlar omalizumab tedavisinin aralıklı tedavilerde de etkili olduğunu göstermekle birlikte daha önce yanıt elde edilen hastaların bir kısmında etki kaybı izlenmiştir. Bu durum omalizumaba karşı anti-ilaç antikolar gösterilmemiş olduğundan (118), aynı hastada farklı hastalık dönemlerinde farklı patojenik yolların işlemesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda iyi kontrol yanıtı elde edilen 229 hastanın 102'sinde (%44,5), tedaviye altı ayın üzerinde aralıksız devam edilmişti. 300 mg/28 gün dozunda tedaviye devam eden 83 hastanın 67'sinde (%80,7) iyi kontrol yanıtları devam ederken, 16 hastada (%19,2) iyi kontrol yanıtının devam etmediği görüldü. Vadasz ve ark.'nın (89) 280 hastalık çok merkezli retrospektif çalışmasında ise hastaların %63'ünde iyi kontrol yanıtı elde edilmiş ve üç aylık takip sürecinde hastaların iyilik halinin devam ettiği bildirilmiştir. Bu iki farklı sonuç Vadasz ve ark.'nın takip süresinin kısa olması ile ilişkili olabilir. Ancak aynı hastada tedavi yanıtlarında değişkenlik görülüp görülemeyeceği konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Klinik pratikte hastaların tedavi yanıtına göre bireysel doz ayarlamaları önerilmekte ve tercih edilmektedir (86, 109, 120–122). Literatürde tedaviye yanıtı olmayan hastalarda doz artırımının, iyi yanıtlılarda ise doz azaltımı veya uygulama aralıklarının açılması alternatiflerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (110). Biz de 19 hastamızda tedavi aralığını 300 mg/6 hafta olarak genişletebildik ve hastaların tamamında iyi kontrol yanıtlarının devam ettiğini gözlemledik.

Kronik ürtiker hastalarında omalizumab tedavisinin ne kadar süreyle devam edilmesi gerektiğine yönelik farklı görüşler mevcuttur. Her hasta için bireysel bir tedavi planı önerilmektedir (86, 121). Tedaviye yanıtta farklılıklar sadece farklı hastalarda değil, aynı hastada farklı hastalık dönemlerinde de görülebilmektedir (88). Daha uzun tedavi süresinin mi, yoksa aralıklı tedavinin mi daha erken remisyona sağlayacağı net değildir. Retrospektif bir çalışmada yazarlar, bir yıldan uzun süredir tedavi almakta olan ve tam yanıt elde edilmiş hastalarda spontan remisyona gelişme olasılığını göz önüne alarak, omalizumabı kesmeye yönelik aralıklı girişimlerde bulunulmasını önermişlerdir (114). Omalizumabın iki yıldan uzun süre verildiği başka bir çalışmada, omalizumabın hastalığın doğal seyrini değiştirmede sonucuna varılmış, hastaların tamamında tedavi kesildikten altı hafta sonra nüks yaşanmıştır. Omalizumabın tekrar başlanması ile ise hastaların tamamında tekrar semptom kontrolü sağlanmıştır (115). Omalizumab ile dört yıla kadar süren, etkinliği ve iyi tolerabilitesini gösteren yayınlar bildirilmiştir (122). KSÜ olgularında omalizumab ile aralıksız tedavi süresini, 17-112 ay arasında bildiren çalışmalar da mevcuttur (114). Biz de çalışmamızda iyi kontrol elde edilmesi nedeniyle altıncı ay ve öncesinde tedavisi kesilip tedaviye nüks halinde devam edilenler ile tedaviye altı ayın üzerinde aralıksız devam edilenler arasında tedavi yanıtlarının benzer olduğunu gördük. Bu bulgular, şiddetli kronik ürtiker hastalarında devamlı veya aralıklı tedavinin uygun alternatif tedavi seçenekleri olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan devamlı tedavi hasta yaşam kalitesinin devamlılığını sağlamak adına tercih edilebilir.

Hastalarımızın yaklaşık yarısı (%53,1) altı ay ve altında, dördte biri (%27,2) altı-12 ay arasında, %16,8'i 12-24 ay arasında, %2,8'i ise 24 ayın üzerinde omalizumab tedavisi almışlardı. Sussman ve ark.'nın (120) 68 hastalık gerçek yaşam verisinde de hastaların %53'ü altı ay ve altında, %24'ü altı-12 ay arasında, %15'i 12-24 ay arasında ve %7'si 24 ayın üzerinde tedavi kullanmıştı. Ghazanfar ve ark.'nın (119) 154 olguluk retrospektif çalışmasında ise, hastaların %44'ü bir yıl içinde farklı sebeplerden tedaviyi bırakmıştı. Bu hastaların %15,6'sı semptomatik remisyona, %13'ü

etkisizlik, %8,4'ü takipsizlik, %5,8'i yan etki, %1,3'ü ise gebelik nedeniyle tedaviyi bırakmıştı. Wang ve ark (123), en sık tedaviyi bırakma sebeplerini tedavi için yetersiz zaman, sağlık sigortası sorunları ve semptom kontrolü olarak belirtmişlerdir. Nettis ve ark.'nın (111) 322 hastalık retrospektif çalışmasında, 12 hastanın hastalık progresyonu, üç hastanın kişisel problemler, iki hastanın yan etkiler, iki hastanın da takipsizlik nedeniyle tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise olguların %59,3'ü remisyon, %16,6'sı takipsizlik, %13,5'u etkisizlik, %6,9'u yan etki/ürtiker alevlenmesi, %1,9'u gebelik planlaması, %1,4'ü ise tayin ve sosyal güvenlik (sağlık sigortası) sorunları nedeniyle tedaviyi bırakmışlardı.

Çalışmamızda tam yanıtı ulaşılan hastalarda omalizumab uygulama sayısı daha fazla, tedavi süresi daha uzundu ($p<0,001$). Omalizumab tedavisini 12 ay ve üzerinde alan hastalarda tam yanıt daha fazlaydı ($p<0,001$). Rottem ve ark. (102), çok merkezli, retrospektif çalışmalarında 12 aya kadar uzamış tedavi süresini daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkilendirmişlerdir. Vadasz ve ark. (89), 280 olguluk retrospektif çalışmalarında şiddetli hastalarda uzun süreli tedavi gerekliliğini belirtmişlerdir. Faz 4, çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü, 48 haftalık takip içeren bir çalışmada da 48 haftaya kadar uzamış ve devamlı omalizumab tedavisinin nüksü önlediği, hayat kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (93). Kaplan ve ark. (106), geç yanıtı hastalarda iyi tedavi yanıtına ulaşılması ve devamlılığının sağlanması adına omalizumab tedavisinin 24 haftaya kadar devam edilmesini önermişlerdir. Bulgularımız geç yanıtı hastaların uzun tedavi süresi sayesinde tedaviden fayda görmeleri ile de ilişkili olabilir.

Bazı KSÜ hastalarının omalizumab tedavisine diğerlerine göre daha çabuk yanıt vermesi "hızlı yanıtı" ve "geç yanıtı" hasta kategorileri olduğunu düşündürmüştür. Hızlı yanıtıların tedaviye 4-6 hafta içinde , geç yanıtıların ise 12-16 hafta arasında yanıt verdikleri düşünülmektedir (106). Omalizumabın hızlı etkisi, monomerik olmayan IgE'lerin hızlı sekestrasyonu ve mast hücre degranülasyonu ile açıklanmaktadır. Ayrıca bazofiller üzerindeki FcεRI'ye karşı IgE bağlanmasının önlenmesi de bir diğer mekanizma olarak sunulmaktadır (77). Geç yanıtıllarda ise tiroid peroksidaz

gibi otoantijenlere karşı IgE otoantikörlerinin sürekli bağlanması, mast hücrelerinde FcεRI downregülasyonuna neden olması patogeneizde suçlanmaktadır (32). Downregülasyon yavaş bir süreç olduğu için geç yanıt ile ilişkilendirilmiştir (124). Omalizumab tedavisine yanıt paternini anlamak klinik pratikte de hekime yardımcı olmaktadır. Bazı hastaların geç yanıtı olduğu bilindiğinden, yanıtız görünen olgularda omalizumab tedavisinin süresini uzatmak alternatif bir tedaviye geçmekten akılcı olabilir (88). Omalizumab tedavisinin değıştirilmeden en az altı ay devam edilmesini öneren yayınlar da mevcuttur (107). Üçüncü ayda omalizumab tedavisine yanıtız hastaların ürtiker tanılarının doğruluğuna yönelik tekrar değerlendirilmesi de önerilmektedir (88).

Vadasz ve ark. (89) çalışmalarında, geç yanıtlı hastaların hastalık süresinin daha uzun olduğunu belirtmişlerdir. Biz ise çalışmamızda hastalık süresi ile hızlı ve geç yanıtlı hastalar arasında ilişki saptamadık. Bulgularımızda geç yanıt veren hastalarda tedavi süresi daha uzun ($p=0,019$), kombinasyon tedavisi ise daha fazla idi ($p=0,03$).

Çalışmamızda ÜAS7 ve ÜKT skorları üçüncü aya kadar azalma gösterirken, üçüncü aydan sonra plato çizmekte ve dönemsel değışkenlikler göstermekteydi. Ghazanfar ve ark.'nın (107), 117 hastalık prospektif çalışmasında da tedavi yanıtları (ÜAS7, ÜKT, Dermatolojik yaşam kalite indeksi) ilk üç ay belirgin düzelme gösterirken 3-6 ay arasındaki dönemde stabil seyretmiştir. Vadasz ve ark.'nın (89) çalışmasında da benzer şekilde tedavi yanıtlarının 4-5 ayda platoya ulaştığı görüldü. Bulur ve ark.'nın (103), 132 olguluk retrospektif çalışmalarında ise ÜAS7 skorlarında ilk 1-2 ayda belirgin azalma izlenirken iki ve altıncı aylar arası stabil seyrettiği gözlenmiştir. Sussman ve ark.'nın (120) 68 hastalık 24 ay takipli çalışmasında ise hastaların ÜAS7 skorlarında progresif bir azalma (tedavi öncesi ortalama ÜAS7=24,4, 18. ay ÜAS7=2,2) mevcuttu. Çalışmamızda tedavi yanıtları aylık olarak gruplanmış olsa da bazı hastalarda birkaç gün içinde yanıt izlenmiştir. Omalizumab mast hücresi üzerindeki serbest IgE seviyelerini düşürmekte ve FcεRI'lerini 12-16 hafta içinde downregüle etmektedir (32, 107). Çalışmamızda skorların üçüncü aydan sonra plato

çizmesi ve dönemsel değişiklikler izlenmesi bu mekanizma ve araya giren çalışmamızda kesin olarak belirtilmemiş faktörler (NSAİİ, ACEİ kullanımı, enfeksiyonlar, stres gibi) ile açıklanabilir diye düşünmekteyiz.

Omalizumab serbest serum IgE'ye bağlanarak etki gösterir ve omalizumab tedavisi, serbest IgE'nin hızlı bir şekilde azalmasıyla sonuçlanırken, total IgE seviyeleri 2-11 kat artmaktadır. Omalizumab ile tedavi edilen hastalarda total IgE düzeylerindeki bu artış, total serum IgE'nin serbest (omalizumab tarafından bağlanmayan) IgE ve daha uzun bir yarılanma ömrüne sahip IgE/omalizumab komplekslerinden oluşmasıyla açıklanabilir. Konvansiyonel IgE analizleri hem serbest hem de omalizumab kompleksli IgE'yi ölçmektedir (82, 125, 126). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak omalizumab tedavisi ile total IgE seviyelerinde ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı artış izlendi.

Curto-Barredo ve ark. (87), 57 yaş ve üzerindeki hastaların omalizumab 300 mg/28 gün tedavisine kısmi yanıt verdiğini, daha yüksek dozlarda ise daha iyi tedavi yanıtı izlendiğini bildirmişlerdir. Ancak burada doz artımını gerektirecek mekanizmaya bir açıklık getirmemişlerdir. Ghazanfar ve ark.'nın (108, 120) iki ayrı çalışmasında yaş ve tedavi yanıtları arasında ilişki saptanmamıştır. Asero ve ark. (112), Uysal ve ark. (127) da tedavi yanıtı ile yaş arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda da tedavi yanıtı ile yaş arasında bir ilişki bulunmamıştır. Gericke ve ark. (128), hızlı ve geç yanıtı hastalarda ilişkili faktörleri incelemişler, yaş ile ilişki gözlemlememişlerdir. Çalışmamızda da yaş ile hızlı ve geç yanıtı hastalar arasında ilişki saptamadık. Literatürde ve çalışmamızda omalizumab tedavisine yanıt ile ilişkisi değerlendirilmiş olan demografik ve klinik özellikler ile laboratuvar parametreleri Tablo-16 ve 17'de özetlenmiştir.

Ertaş ve ark.'nın (84) 93 hastalık prospektif gözlemsel çalışmasında, omalizumab tedavisine yanıtızlığın kadınlarda (%18) erkeklere (%7) göre fazla olduğu bildirilmiştir. Ghazanfar ve ark.'nın (107) 117 hastalık, Asero ve ark.'nın (112) 32 hastalık prospektif çalışmasında ise cinsiyet ve tedavi yanıtları arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda da tedavi yanıtı ile cinsiyet arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Hastalık süresi ve tedavi yanıtlarına yönelik yayınlar çelişkilidir. Ghazanfar ve ark.'nın (119) 154 olguluk retrospektif çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kısa hastalık süresi ve geç başlangıç yaşı daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir. Ghazanfar ve ark.'nın (107) 117 hastalık prospektif çalışmasında ise hastalık süresi ve tedavi yanıtları arasında ilişki saptanmamıştır. Asero ve ark (112), Bulur ve ark. (103) da hastalık süresi ve tedavi yanıtı arasında ilişki bildirmemişlerdir. Çalışmamızda tam yanıtı ulaşılan (ÜAS7=0, ÜKT=16) hastalar ile ulaşılamayanlar arasında hastalık süresi ile bir ilişki saptanmamıştır. Ancak ÜKT skoruna göre incelendiğinde iyi kontrollü (ÜKT≥12) hastalarda hastalık süresi daha kısa bulunmuştur (p=0,041). ÜKT skoruna göre gözlenen bu farklılığı açıklamaya yardımcı olacak yeterli literatür verisi yoktur. Gericke ve ark. (128), hızlı ve geç yanıtli hastalar ile hastalık süresi arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda da hastalık süresi ile hızlı ve geç yanıtli hastalar arasında ilişki saptamadık.

Ghazanfar ve ark.'nın (107) çalışmasında, başta atopik dermatit, inhalan ve gıda alerjileri ile astım olmak üzere hastaların %53,8'inde eşlik eden komorbidite bildirilmiştir. Ancak eşlik eden komorbiditeler ve tedavi yanıtları arasında ilişki saptanmamıştır. Bulur ve ark. (103), 132 olguluk retrospektif çalışmalarında hastaların %13,2'sinde eşlik eden atopi öyküsü bildirmiş ancak bu durumun tedavi yanıtı ile ilişkisini saptamamışlardır. Nebiolo ve ark. (129), 228 olguluk çalışmalarında kullanılan antihipertansiften bağımsız olarak hipertansiyon varlığı ile uzamış hastalık süresi arasında ilişki saptamıştır. Bu durumu da damar duvarı hasarı ve koagülasyon sistem aktivasyonu ile ilişkilendirmişlerdir. Uysal ve ark. (127) ise eşlik eden komorbiditeler ve tedavi yanıtları arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda da tedavi yanıtı ile eşlik eden komorbiditeler arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde astımı olan kronik ürtiker hastalarının antihistaminik tedavisine daha dirençli olduğu bildirilmiştir (130). Ancak ailede astım varlığı ve kronik ürtiker tedavi yanıtları ilgili bir çalışma yayınlanmamıştır. Çalışmamızda iyi kontrollü hastalarda astım aile öyküsü anlamlı ölçüde daha az saptanmıştır (p=0,010).

Curto-Barredo ve ark. (131), KİÜ varlığını kronik ürtikerde uzun hastalık süresi ile ilişkilendirmiş ve kötü prognostik faktör olarak belirtmişlerdir. Ghazanfar ve ark.'nın (107) çalışmasında, hastaların %26,2'sinde KSÜ beraberinde KİÜ mevcuttu. KİÜ varlığı ve tedavi yanıtları arasında ise ilişki saptanmamıştır. 154 olguluk farklı bir çalışmada, 17 hastada eşlik eden KİÜ saptanmış ve bu hastaların %53'ünde iyi kontrol/tam yanıt elde edilmiş, KİÜ varlığının tedavi yanıtı ile ilişkisi ise saptanmamıştır (119). Metz ve ark.'nın (108) çalışmasında da KİÜ ve KSÜ hastalarında benzer tedavi yanıtları elde edilmiştir. Ancak KİÜ alt gruplarında basınç ürtikeri ve semptomatik dermografizm olgularının, soğuk ürtikeri ve kolinerjik ürtikere göre tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu vurgulanmıştır (108). Damiani ve ark. (132), 127 olguluk çalışmalarında hastaların %69,3'ünde KSÜ, %26,8'inde KSÜ ve KİÜ birlikteliği, %3,9'unda KİÜ varlığını belirtmiş ve KİÜ eşlik etsin-etmesin omalizumabı etkili bir tedavi olarak sunmuşlardır. Çalışmamızda da tedavi yanıtı ile KİÜ varlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Ertaş ve ark. (82) 113 hastalık prospektif çalışmalarında anjioödem eşlik eden KSÜ hastalarında ilk 12 hafta içinde tedavi yanıtının daha az olduğunu saptamışlar, bunu yüksek hastalık aktivitesi ve otoreaktivite ile ilişkilendirmişlerdir. Başka bir literatürde de anjioödem yokluğu daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (119). Nettis ve ark. (111), anjioödem hikayesi ve varlığını omalizumab tedavisine kötü yanıt ile ilişkili bulmuştur. Ghazanfar ve ark. (107), Asero ve ark. (112) ile Bulur ve ark. (103) ise çalışmalarında eşlik eden anjioödem varlığı ve tedavi yanıtları arasında ilişki saptamamıştır. Ferrer ve ark. (113) ise anjioödem varlığı ile nüks ilişkisini değerlendirmiş ve korele olmadıkları sonucuna ulaşmıştır. Çalışmamızda da tedavi yanıtı ile anjioödem varlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Omalizumab tedavisi, anjioödem eşlik etsin veya etmesin kronik ürtiker tedavisinde etkili olarak değerlendirilmiştir.

Curto-Barredo ve ark. (131), kronik ürtiker hastalarında fonksiyonel serum otoreaktivitesini şiddetli hastalık ile ilişkilendirmişlerdir. Deza ve ark. (34), OSDT pozitif KSÜ hastalarının, negatif olanlara göre omalizumab tedavi

yanıtının daha az olduğunu belirtmişlerdir. Metz ve ark. (108) ile Bulur ve ark. (103) ise OSDT pozitifliği ile tedavi yanıtı arasında ilişki gözlemlememişlerdir. Rottem ve ark. (102) da otoimmün ürtiker olsun veya olmasın omalizumabın etkili bir tedavi olduğunu belirtmiştir. Gericke ve ark. (128), Nettis ve ark. (111) OSDT pozitifliğini daha yavaş tedavi yanıtı ile ilişkilendirmişler ve bu sonucu omalizumabın bu hastalarda FcεRI ekspresyonunu azaltarak çalışmasına bağlamışlardır. Çalışmamızda tedavi yanıtı ve hızlı-geç yanıtlı hastalar ile OSDT pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Türk ve ark. (117), çalışmalarında ANA pozitifliği ile tedavi yanıt ilişkisine bakmamış ancak, nüks izlenen hastalarda ANA pozitifliğinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Asero ve ark. (112) ile Bulur ve ark. (103) ise çalışmalarında ANA pozitifliği ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmamışlardır. Çalışmamızda da tedavi yanıtı ile ANA pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde *H.pylori*'nin kronik ürtiker etiolojisindeki rolü vurgulanmıştır (51). Wedi ve ark.'nın (50) derlemesinde, kronik ürtiker remisyon oranı *H.pylori* eradike edildiğinde %61,5 iken, edilmediğinde %33,6 saptanmıştır. Abdou ve ark. (52), *H.pylori*-pozitifliğini kronik ürtikerde şiddetli hastalık ile ilişkilendirmiştir. Nebiolo ve ark. (129) ise *H.pylori* enfeksiyonu ile uzamış hastalık süresi arasında ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda tedavi yanıtı ile *H.pylori* IgA pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak tedavi süresi *H.pylori* IgA pozitifliği olan hastalarda anlamlı ölçüde uzun bulunmuştur ($p=0,029$).

Asero ve ark. (112) ile Bulur ve ark. (103) çalışmalarında NSAİİ hipersensitivitesi ile tedavi yanıtı arasında ilişki bildirmemişlerdir. Çalışmamızda da tedavi yanıtı ile NSAİİ hipersensitivitesi varlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Nöroendokrinoimmünolojik bağlantıların açıklanması ile ürtikerde stresin rolü daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Klinik uygulamalarda hastalar stres ile tetiklenme belirtmeler de KSÜ ile ürtiker arasındaki ilişki net değildir. İyi kontrollü kanıta dayalı çalışmalar yetersizdir. Stresin kendisi bir kolaylaştırıcı olabileceği gibi KSÜ'nün varlığı da stresi tetikliyor olabilir (5).

KSÜ hastalarında yaşamsal olaylara bağlı stresin fazla olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (133). Çalışmamızda semptomlarında stres ile tetiklenme belirten hastalarda mevcut durumun tedavi yanıtı ile ilişkisi ise saptanmamıştır.

Visseral yağın potansiyel bir proinflamatuvar sitokin kaynağı olmasından dolayı obezite, kronik düşük dereceli enflamatuvar bir durum olarak kabul edilmektedir. Psoriasis gibi inflamatuvar kutanöz hastalıklarda biyolojik tedavilerin uzun süreli etkinliğinin VKİ'den etkilenmesi bu durumun KSÜ hastalarında omalizumab tedavisi için de söz konusu olabileceğini akla getirmektedir (87). Curto-Barredo ve ark. (87), obeziteyi (VKİ>30) omalizumab 300 mg/28 gün tedavisine parsiyel, doz artımında ise iyi tedavi yanıtıyla ilişkili bulmuşlardır. Kocatürk ve ark. (134), yüksek VKİ olan hastaların (VKİ>30) daha yüksek omalizumab dozuna ihtiyaç duyabileceğini bildirmişlerdir. Uysal ve ark. (127) ise VKİ ile tedavi yanıtları arasında ilişki saptamamıştır. Bizler de çalışmamızda VKİ ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptamadık. Gericke ve ark. (128), hızlı ve geç yanıtı hastalarda VKİ ile ilişki saptamamışlardır. Bizler de benzer şekilde VKİ ile hızlı ve geç yanıtı hastalar arasında ilişki saptamadık.

Orta-şiddetli astım tedavisinde omalizumab dozunun serum IgE seviyeleri ve kiloya bağımlı olması, benzer tablonun ürtiker için de geçerli olup olmadığı sorusunu doğurmuştur (135). Ertaş ve ark. (82), 113 hastalık prospektif çalışmalarında, omalizumaba yanıtı olmayan hastaların, kısmi ve tam yanıt verenlere göre anlamlı derecede düşük, bazal ve dördüncü hafta serum IgE seviyelerine, düşük (4.Hafta)/(bazal)IgE oranlarına sahip olduklarını bildirmişlerdir. Omalizumab'a yanıtı olmayan hastaların (4.Hafta)/(bazal)IgE oranları ile belirlendiğini vurgulamışlardır. Bu durumu omalizumaba yanıtı olmayan hastalarda daha düşük IgE/omalizumab kompleksi varlığına, böylece IgE'nin hızlı klirensine bağlamışlardır. Cugno ve ark. (136), Marzano ve ark (137), Weller ve ark. (138) ile Nettis ve ark. (111) da serum bazal IgE seviyeleri ile tedavi yanıtı arasında pozitif ilişki bildirmişlerdir. Ghazanfar ve ark.'nın (107), Metz ve ark.'nın (108), Rottem ve ark.'nın (102), Bulur ve ark.'nın (103) gerçek yaşam verilerine dayalı çalışmalarında ise

serum IgE düzeyleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda serum IgE seviyeleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptamadık. Serum IgE düzeyleri ve tedavi yanıtlarının ilişkisiz olduğuna dair literatürlerle birlikte, omalizumab tedavisinin spesifik olmayan 'mast hücresi stabilizasyonu' yaparak etkidiği öne sürülmüştür. Ancak non-immünolojik mast hücresi degranülasyonuna neden olan kodeine ve histamin ile prick testine deri yanıtının değişmemesi bu hipotezi zayıflatmaktadır (108). Gericke ve ark. (128), hızlı ve geç yanıtı hastalarda serum IgE düzeyi ile ilişkiyi araştırmış ve ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da serum IgE düzeyi ile hızlı ve geç yanıtı hastalar arasında ilişki saptamadık (P=0,952).

İnflamatuvar süreçlerin bir belirteci olan CRP düzeylerinin koagülasyon faktörleri gibi kronik ürtikerde hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (41, 139). Kasperska ve ark. (40) CRP yüksekliğini daha şiddetli hastalık ile ilişkilendirmişlerdir. Kronik ürtikerde hastalık kontrolü ile CRP düzeylerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (34). Ghazanfar ve ark. (107) ile Asero ve ark. (112) ise çalışmalarında serum CRP düzeyleri ve tedavi yanıtları arasında ilişki saptamamışlardır. Acer ve ark. (140), omalizumab tedavisi ile CRP değerlerinde belirgin düşme saptamışlar ve bunun omalizumabın anti-inflamatuvar etkisinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Ancak CRP seviyelerindeki düşmenin tedavi yanıtı ile ilişkisini incelememişlerdir. Bizler de çalışmamızda serum CRP seviyelerinin omalizumab tedavisi ile belirgin azalma gösterdiğini (p<0,001) gözlemledik, ancak tedavi yanıtı ile ilişki saptamadık.

Şiddetli KSÜ hastalarında D-dimer plazma seviyeleri sıklıkla yükselmektedir. Asero ve ark. (112) omalizumab tedavisine yanıt veren hastaların tamamında plazma D-dimer seviyelerinde anlamlı azalma izlenirken, yanıtızlarda ise değişim olmadığı veya artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Bu durum, omalizumabın eozinofil apoptozunu indüklemesi, böylece koagülasyon aktivasyonu ve fibrin degradasyonu üzerindeki olası negatif etkisine bağlanmıştır (113, 141). Başka bir yayında da D-dimer seviyelerinin ürtiker hastalık şiddeti ile paralellik gösterdiği belirtilmiştir (139). Tedavi yanıtı ile D-dimer seviyelerinde düşme ilacın koagülasyon kaskadı

üzerindeki doğrudan etkisinden çok hastalıktaki inflamasyonun azalmasına bağlanmıştır (85). Cugno ve ark. (136) çalışmalarında tedaviye yanıtız hastalarda bazal D-dimer seviyelerini belirgin düşük, yanıtılılarda ise yüksek bulmuşlardır. Marzano ve ark. (137) ise, 470 olguluk retrospektif çalışmalarında serum D-dimer seviyeleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda omalizumab tedavisi ile plazma D-dimer seviyelerinde literatür ile uyumlu olarak anlamlı azalma izlendi ($p=0,004$). Ancak D-dimer seviyeleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmadı.

Bazı literatürlerde, KSÜ hastalarında tiroid otoantikörlerinin varlığı uzamış hastalık süresiyle ilişkilendirilmiştir (34). Bu bilgi ile çelişen yayınlar da mevcuttur (129). Kessel ve ark. (71) ise tiroid otoantikör pozitifliği ile kronik ürtiker şiddeti arasında ilişki saptamışlardır. Asero ve ark. (112), Bulur ve ark. (103), Marzano ve ark. (137) ise çalışmalarında tiroid otoimmünitesi ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptamamışlardır. Biz de çalışmamızda tiroid otoantikör pozitifliği (anti-TPO ve anti-TG) ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptamadık.

Literatürde astımlı hastalarda omalizumab tedavisi sonrası eozinofil değerlerinde belirgin düşme bildirilmiştir (142). Çildağ ve ark. (143), KSÜ hastalarında omalizumab tedavisi sonrası eozinofil seviyelerinde değişim veya tedavi yanıtı ile ilişki saptamamışlardır. Bizler de çalışmamızda eozinofil seviyeleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptamadık.

Cohen ve ark. (26), MPV değerini kronik ürtiker hastalarında anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Platelet reaktivitesinin ve inflamasyonun potansiyel bir göstergesi olması nedeniyle kronik ürtikerde aktif hastalık ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (26, 144). Ancak literatürde MPV değeri ile tedavi yanıtı arasında ilişkiyi inceleyen bir yayın mevcut değildir. Bizler çalışmamızda MPV seviyeleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptamadık.

Kompleman sisteminin mast hücre aktivasyonundaki rolü bilinmektedir. Orta-şiddetli kronik ürtikeri olan hasta serumlarında, sağlıklı kontroller ve hafif kronik ürtikeri olanlara göre yüksek C3 ve C4 seviyeleri tespit edilmiş ve hastalık şiddetini gösteren olası biyomarkerlar olarak öne sürülmüşlerdir (40). Ancak Kasperska ve ark. (40), bu çalışmalarında C3 ve

C4 serum konsantrasyonlarının hastaların sadece %5-10'unda normal aralığın üstüne çıktığını, hastaların çoğunda normal aralıktaki seyrettiğini ve bu nedenle klinik pratikte kullanımlarının sınırlı olabileceğini de vurgulamışlardır. Bizler çalışmamızda serum kompleman seviyeleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptamadık.

Büyüköztürk ve ark.'nın (145) 14 olguluk gerçek yaşam verisinde omalizumab tedavisi ile birlikte hastaların kombine tedavi ihtiyacının kalmadığı bildirilmiştir. Labrador-Horillo ve ark.'nın (116) 110 olguluk gerçek yaşam verisinde de hastaların %60'ı kombine tedaviyi keserek omalizumab monoterapisi ile asemptomatik seyri devam ettirmiştir. Xuehua ve ark. (123) da 298 hastalık gerçek yaşam verilerini yansıtan çalışmalarında omalizumab tedavisi ile kombine tedavi ihtiyacının azaldığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da iyi kontrol elde edilen hastalarda kombinasyon tedavisi ihtiyacı anlamlı ölçüde daha azdı ($p<0,001$).

Vadasz ve ark. (89), 280 olguluk retrospektif çalışmalarında iyi kontrol sağlanan 177 hastanın sadece sekizinin tedavi kesildikten sonra altı aylık takipte tam remisyonda kaldığını belirtmiştir. Çalışmamızda omalizumab tedavisi kesildikten sonraki altı aylık takipte hastalarımızın %17,4'ü ilaçsız, %13,2'si ise antihistaminik tedavisi altında (hastaların toplam %30,6'sı) remisyondaydı. Türk ve ark.'nın (117) yapmış olduğu retrospektif çalışmada benzer şekilde omalizumab tedavisi kesildikten sonra hastaların %39'unun remisyonda olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ayrıca tam yanıt elde edilen hastalarda ilaçsız remisyon halinin tam yanıtı ulaşamayanlara göre daha fazla olduğunu gördük ($p=0,013$). Tedavi yanıtı tedavisiz dönemde ilaçsız remisyonu da etkilemekteydi.

Omalizumab klinik çalışmaları KSÜ hastalarında plaseboya benzer güvenlik verileri sunmaktadır (105). Bir yıl ve üzerinde kullanımı gösteren gerçek yaşam deneyimlerinde de omalizumab güvenli bir tedavi olarak kabul edilmiştir (102, 103, 115, 116). Faz III çalışma verilerinde plaseboya göre sinüzitte, viral üst solunum yolu enfeksiyonu, artralji, baş ağrısı ve öksürükte artış bildirilmiştir (146). Ghazanfar ve ark.'nın (107) çalışmasında, üç hastada geçici saç kaybı, altı hastada artralji, iki hastada çarpıntı, iki hastada baş

ağrısı ve bir hastada halsizlik olmak üzere hastaların %12,8'inde yan etki bildirilmiştir. Başka bir 154 olguluk çalışmada, alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal semptomlar, enjeksiyon yeri reaksiyonları, ürtikerin kötüleşmesi, baş ağrısı, baş dönmesi, eklem ağrısı, halsizlik olmak üzere 14 hastada yan etki bildirilmiştir (119). Vadasz ve ark. (89) ise 270 olguluk retrospektif çalışmalarında hastalarının %10'unda hafif yan etkiler bildirmiştir. Mandel ve ark (147), 18 olguluk çalışmalarında bir olguda trombositopeni bildirmişler, tedaviye ara verildikten sonra semptom rezolüsyonu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda ise 11 olguda ürtiker alevlenmesi, bir olguda likenoid erüpsiyon, üç olguda grip-benzeri semptomlar ile baş ağrısı, bir olguda iştah artışı/kilo alımı, bir olguda şiddetli eklem ağrısı, bir olguda ekstremitelerde uyuşma ve güçsüzlük gözlemlendi. Olgularımızın hiçbirinde yaşamı tehdit edici yan etki izlenmemiştir.

EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Klavuzu, KSÜ hastalarında hastalık aktivitesi belirtilirken ÜAS7 skorunun kullanılmasını önermektedir (59). Bununla birlikte, yetersiz tedavi edilmiş KSÜ'lü hastaları içeren sistematik bir derlemede analiz edilen 26 randomize kontrollü çalışmanın sadece altısı ÜAS7 kullanılarak rapor edilmiştir. Bazı çalışmalar skorların başlangıcında gözlenen değişikliği, bazıları çalışma sonu skorları ve bazıları iyileşme gösteren hastaların yüzdesini bildirmişlerdir. KSÜ'lü hastalarda hastalık aktivitesinin ölçülmesinde hala heterojenite mevcuttur (148). Çalışmamızın da tedavi öncesi ÜAS7 skorlarının mevcut olmaması zayıf yönlerinden biriydi.

Klinik pratikte omalizumab tedavisi kullanımına dair pek çok cevaplanmamış soru vardır. Bu sorular cevaplanırken bölgesel ve kişisel deneyimler de göz önüne alınmalıdır. Tedaviye yanıtı öngörebilmek adına güvenilir biyomarkere ve hasta spesifik faktörlere dair daha fazla bilgi ve çalışmaya, bölgesel ve global uzman görüşlerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak;

- Bulgularımız antihistaminik ve diğer tedavilere yanıtız orta-şiddetli kronik ürtiker olgularında (KİÜ olsun veya olmasın) omalizumab tedavisinin hızlı ve etkili bir tedavi olduğunu desteklemektedir.

- Omalizumab tedavisini 12 ay ve üzerinde alan hastalarda tam yanıt oranı daha fazlaydı.
- İyi kontrol elde edilen hastalarda kombinasyon tedavisi daha azdı.
- Tam yanıt ulaşılan hastalarda tedavi sonrası ilaçsız remisyon hali daha fazlaydı.
- Toplam tedavi süresi daha uzun olan hastalarda nüks oranı daha fazlaydı. Literatür ile uyumlu olarak tedavi süresinin uzunluğu nüks oranını azaltmamaktaydı.
- Omalizumab tedavisini devamlı veya aralıklı alan hastalar arasında tedavi yanıtlarının benzer olduğu görüldü. Bu bulgular, devamlı veya aralıklı omalizumab tedavisinin şiddetli kronik ürtiker hastalarında uygun alternatif tedavi seçenekleri olduğunu düşündürmektedir. Devamlı tedavi hasta yaşam kalitesinin devamlılığını sağlamak adına tercih edilebilir.
- Literatür ile uyumlu olarak omalizumab tedavisi ile total IgE seviyelerinde anlamlı artış, D-dimer ve CRP seviyelerinde ise anlamlı azalma izlendi.
- Tedaviye tam yanıt ile cinsiyet, komorbidite, aile öyküsü, ürtiker tipi, anjioödem varlığı, OSDT, ANA, *H.pylori* IgA pozitifliği, NSAİİ hipersensitivitesi, stres ile tetiklenme, hastalık süresi, VKİ, yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı arasında ilişki saptanmadı.
- İyi kontrollü hastalarda astım aile öyküsü daha azdı.
- İyi kontrollü hastalarda ÜKT skoruna göre hastalık süresi daha kısaydı.
- Tedaviye yanıt ile tedavi öncesi veya tedavi sonrası eozinofil, anti-TPO, anti-TG, total IgE, CRP, MPV, D-dimer, C3 ve C4 seviyeleri arasında ilişki saptanmadı.
- Hızlı ve geç yanıtı hastalar arasında yaş, cinsiyet, komorbidite, aile öyküsü, ürtiker tipi, anjioödem, OSDT, ANA, *H.pylori* IgA, NSAİİ sensitivitesi, hastalık süresi, VKİ, nüks,

tedaviyi bırakma nedenleri, ilaçsız veya antihistaminikle remisyonda olma sıklıklarının benzer olduğu görüldü.

- Geç yanıtı hastalarda tedavi süresinin daha uzun, kombinasyon tedavisinin daha fazla olduğu görüldü.
- Tedavi süresi *H.pylori* IgA pozitifliği olanlarda daha uzundu.



Tablo-16: Literatürde ve çalışmamızda omalizumab tedavisine yanıt ile demografik ve klinik parametrelerin ilişkisi.

	Tedavi yanıtı ile ilişkili	Tedavi yanıtı ile ilişkisiz	Çalışmamız
Yaş	Yaşı ≥ 57 olan hastalarda 300 mg/4 hafta tedavisine parsiyel, doz artımında ise iyi tedavi yanıtı (87).	(108, 112, 120, 113, 117, 127, 128, 134, 150)	İlişkisiz
Cinsiyet	Tedavi yanıtı yanıtı kadınlarda > erkeklerde (84).	(87, 108, 112, 113, 117, 128, 134, 150)	İlişkisiz
Komorbidite	HT varlığı uzamış hastalık süresi ile ilişkili, tedavi ile ilişkiye ise bakılmamış (129).	Atopik dermatit, inhalan-gıda alerjileri, astım (107). Atopi öyküsü (103). Astım, alerjik rinit, ilaç alerjisi, anafilaksi, DM, hipotiroidi (127). Tiroid hastalığı, astım, diğer (149).	İlişkisiz
Ailede atopi öyküsü	-	-	İyi kontrollü hastalarda astım aile öyküsü daha az.
Ürtiker tipi	KİÜ; uzun hastalık süresi ile ilişkili ve kötü prognostik faktör (131).	KİÜ varlığı (87, 91, 108, 109, 117, 120, 132, 134).	İlişkisiz
Anjioödem varlığı	Kötü tedavi yanıtı (82, 112, 120, 150).	(87, 103, 108, 112, 113, 134)	İlişkisiz
OSDT pozitifliği	Kötü tedavi yanıtı (34). Yavaş tedavi yanıtı (112, 128).	(102, 103, 108, 109, 117)	İlişkisiz
ANA pozitifliği	Nüks izlenen hastalarda ANA pozitifliği fazla (117).	(108, 103, 113, 117)	İlişkisiz
<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> -pozitifliği kronik ürtikerde şiddetli hastalık ile ilişkili (52). Omalizumab ile tedavi ilişkisi bakılmamış.	Nüks ile ilişkisiz (117). Tedavi yanıtına bakılmamış (117).	Tedavi yanıtı ile ilişkisiz. Tedavi süresi <i>H. pylori</i> IgA pozitifliği olan hastalarda daha uzun.
NSAİİ hipersensitivitesi	-	(103, 113)	İlişkisiz
Stress ile tetiklenme	-	-	İlişkisiz
Hastalık süresi	Kısa hastalık süresi; iyi tedavi yanıtı (119).	(103, 108, 112, 113, 117, 128, 134)	Tam yanıtli hastalarda ilişkisiz. ÜKT skoruna göre iyi kontrollü hastalarda hastalık süresi daha kısa.
VKİ	Obezite (VKİ > 30) omalizumab 300 mg/4 hafta tedavisine parsiyel, doz artımında ise iyi tedavi yanıtıyla ilişkili (87). Yüksek VKİ (VKİ > 30) daha yüksek omalizumab dozu ihtiyacı (134).	(127, 128)	İlişkisiz

OSDT: Otolog serum deri testi, ANA: Antinükleer antikor, NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, VKİ: Vücut kitle indeksi.

Tablo-17: Literatürde ve çalışmamızda omalizumab tedavisine yanıt ile laboratuvar parametrelerinin ilişkisi.

	Tedavi yanıtı ile ilişkili	Tedavi yanıtı ile ilişkisiz	Çalışmamız
Eozinofil	-	(143)	İlişkisiz
Anti-TPO	-	(103, 108, 112, 113, 117, 137)	
Anti-TG	-	(103, 108, 112, 113, 117, 137)	
Total IgE	Düşük bazal ve dördüncü hafta serum IgE seviyeleri, düşük (4.Hafta)/(bazal)IgE oranları; kötü tedavi yanıtı (82). Serum bazal IgE seviyeleri ile tedavi yanıtı arasında pozitif ilişki (112, 136, 137, 138).	(87, 102, 103, 108, 109, 117, 128, 134, 143)	
CRP	-	(108, 113)	
MPV	-	-	
D-dimer	Plazma D-dimer seviyelerinde azalma; iyi tedavi yanıtı (85, 113). Yüksek bazal D-dimer seviyeleri; iyi tedavi yanıtı (136).	(87, 137)	
Kompleman	-	-	

TPO: Tiroid peroksidaz, TG: Tiroglobulin, CRP: C-reaktif protein, MPV: Mean platelet volume.

KAYNAKLAR

1. Grattan C, Black A. Urticaria and angioedema. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L(eds) *Dermatology*. 4th ed. London: Elsevier; 2018. p. 304–19.
2. Kaplan A. Urticaria and Angiodema. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz IS, Gilchrest B, Paller AS, Leffell D(eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. Newyork: McGraw-Hil; 2008. p. 330–42.
3. Grattan C, Black A. Urticaria. In: Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, Griffiths CEM et al(eds) *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2010. p. 949–84.
4. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: A representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:869–73.
5. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66:317–30.
6. 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.
7. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:214–20.
8. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23(2):147–69.
9. Caproni M, Giomi B, Volpi W, et al. Chronic idiopathic urticaria: Infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol*. 2005;114(3):284–92.
10. Vonakis BM, Sora R, Langdon JM, Casolaro V, MacDonald SM. Inhibition of cytokine gene transcription by the human recombinant histamine-releasing factor in human T lymphocytes. *J Immunol*. 2003;171:3742–750.
11. Leznoff A, RG J, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983;119:636–40.
12. Hide M, Francis DM, Grattan C, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the High-Affinity IgE Receptor as a Cause of Histamine Release in Chronic Urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328:1599–604.
13. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):777–87.
14. Fagiolo U, Kricek F, Rufb C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):567–72.
15. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 Years on. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):813–9.
16. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy*

- Asthma Proc. 2008;29(5):433–8.
17. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(5):408–12.
 18. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεR1α autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest.* 1998;101:243–51.
 19. Cherrez Ojeda I, Vanegas E, Felix M, et al. Etiology of chronic urticaria: The Ecuadorian experience. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):1–8.
 20. Grattan CEH, Wallington N TB, Warin RP, Kennedy CTC, Lbradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol.* 1986;114:583–90.
 21. Sabroe R, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black , Greaves MW. The autologous serum skin test: A screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 1999;140(3):446–52.
 22. 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(6):754–8.
 23. Fusari a, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2005;60(2):256–8.
 24. Lapolla W, Desai N, English JC. Clinical utility of testing for autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):83–8.
 25. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;133(5):1270–77.
 26. 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.
 27. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: Association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 2003;88(6):517–9.
 28. Aamir IS, Tauheed S, Majid F, Atif A. Frequency of autoimmune thyroid disease in chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010;20(3):158–61.
 29. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus Jr. JL. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol.* 2001;21:335–47.
 30. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1772–81.
 31. Bagnasco M, Minciullo PL, Schiavo M, Saraceno G, Gangemi S, Benvenga S. Urticaria and Thyroid Autoimmunity. *Thyroid.* 2011;21:401–10.
 32. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against

- thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:202–9.
33. Concha L, Chang C, Szema A, Dattwyler R, Carlson H. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25(5):293–6.
 34. Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1108–17.
 35. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood*. 2004;103:2096–104.
 36. Yazici S, Yazici M, Erer B, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: Mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets*. 2010;(21):122–5.
 37. Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, Venegoni L, Asero R. Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148:170–74.
 38. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):705–10.
 39. Kolkhir P, André F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):19–36.
 40. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Machura E, Misiolek M, Mazur B, Jochem J. Increased serum complement C3 and C4 concentrations and their relation to severity of chronic spontaneous urticaria and CRP concentration. *J Inflamm*. 2013;10(1):22.
 41. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2010;65(5):649–56.
 42. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, et al. The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016. *Turkderm*. 2016;50(3):82–98.
 43. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):387–91.
 44. Mathelier-fusade P. Drug-Induced Urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30(2):19–23.
 45. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1095–8.
 46. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:57–63.
 47. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food allergy in Korean patients with chronic urticaria. *Ann Dermatol*. 2016;28:562–8.
 48. Atkins FM, Steinberg SS, Metcalfe DD. Evaluation of immediate

- adverse reactions to foods in adult patients. I. Correlation of demographic, laboratory, and prick skin test data with response to controlled oral food challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:348–55.
49. Hsu ML, Li LF. Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):747–52.
 50. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(5):387–96.
 51. Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine-resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:7–12.
 52. Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. *Int J Dermatol.* 2009;48(5):464–69.
 53. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: Evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2010;10(4):362–9.
 54. Malhotra S, Mehta V. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(6):594–9.
 55. Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;68(2):131–41.
 56. Caliskaner Z, Ozturk S, Turan M, Karaayvaz M. Skin test positivity to aeroallergens in the patients with chronic urticaria without allergic respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14:50–4.
 57. Chen Y-J. Cancer Risk in Patients With Chronic Urticaria. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):103.
 58. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Dermatol.* 1990;123(4):453–6.
 59. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(7):1393–414.
 60. Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(3):184–90.
 61. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol.* 2007;34(5):294–301.
 62. Magerl M, Borzova E, Grattan CEH, Lawlor F, Metz M, Maurer M. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI / GA 2 LEN / EDF / UNEV consensus panel recommendations. 2009;64:1715–21.
 63. Kim E, Maibach H. Changing paradigms in dermatology: Science and art of diagnostic patch and contact urticaria testing. *Clinics in*

- Dermatology. 2003. p. 346–52.
64. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S. Physical Urticarias and Cholinergic Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:73–88.
 65. Jorge S, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):464–70.
 66. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:241–5.
 67. Chong WS, Khoo SW. Solar urticaria in Singapore: An uncommon photodermatosis seen in a tertiary dermatology center over a 10-year period. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20(2):101–4.
 68. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. *Allergy*. 1997;52(2):504–13.
 69. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part I. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):541–55.
 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.
 71. Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panassof J, et al. Elevated serum total IgE - A potential marker for severe chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(3):288–93.
 72. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Original article Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59:869–73.
 73. Giménez-Arnau AM, Grattan C, Zuberbier T, Toubi E. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29:3–11.
 74. Stull D, McBride D, Georgiou P, Zuberbier T, Grattan C, Balp M. Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative? *Allergy*. 2014;69:317–317.
 75. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1365–72.
 76. Church M, Church D. Pharmacology of Antihistamines. *Indian J Dermatol*. 2013;58(3):219–24.
 77. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(4):519–33.
 78. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, 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.
 79. Maurer M, Metz M, Brehler R, 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.
80. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(8):1135–44.
 81. Larenas-Linnemann DES, Parisi CAS, 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. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(5):33.
 82. 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 Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(3):705–12.
 83. Deza G, Bertolín-Colilla M, Pujol R, et al. Basophil FcεRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A Potential Immunological Predictor of Response to Omalizumab Therapy. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(6):698–704.
 84. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E, et al. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1749–51.
 85. Asero R. Serial D-dimer plasma levels in a patient with chronic spontaneous urticaria developing resistance to omalizumab. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(6):667–9.
 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, et al. Omalizumab updosing 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 Dermatology Venereol*. 2016;30:25–32.
 89. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, et al. Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1743–5.
 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. *J Dermatol*. 2018;45(1):17–23.
 91. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatology*. 2014;150(3):288–90.
 92. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407–12.

93. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1138–39.
94. Konstantinou GN, Chioti AG, Daniilidis M. Self-reported hair loss in patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab: an under-reported, transient side effect? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48(5):205–7.
95. 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):560-67.
96. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):119–25.
97. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):586–99.
98. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol*. 2007;150:509–18.
99. Galindo Bonilla PA, Borja Segade J, Gómez Torrijos E, Feo Brito F. Urticaria and cyclosporine. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2002;57:650–1.
100. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: A systematic review. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):1–6.
101. Bongiorno MR, Crimi N, Corrao S, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria in clinical practice. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2016;117(6):703–7.
102. Rottem M, Segal R, Kivity S, et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(8):487–90.
103. Bulur I, Baskan EB, Ozdemir M, et al. The efficacy and safety of Omalizumab in refractory chronic spontaneous urticaria: Real-life experience in Turkey. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*. 2018;27(3):121–6.
104. Eghrari-Sabet J, Sher E, Kavati A, et al. Real-world use of omalizumab in patients with chronic Idiopathic/Spontaneous urticaria in the United States. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):191–200.
105. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101–9.
106. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):474–81.
107. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*.

- 2018;32(10):1761–7.
108. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73(1):57–62.
 109. Giménez Arnau A, Valero Santiago A, Bartra Tomás J, et al. Therapeutic strategy according to the differing patient response profiles to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;29(5):1–33.
 110. de Montjoye L, Herman A, Dumoutier L, Lambert M, Tromme I, Baeck M. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: A real-life experience of dose and intervals adjustments in Belgium. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2018;121(5):620–2.
 111. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Lodi Rizzini F, Detoraki A, Canonica GW. Omalizumab chronic spontaneous urticaria: Efficacy, safety, predictors of treatment outcome, and time to response. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2018;121(4):474–8.
 112. Asero R, Marzano A V., Ferrucci S, Cugno M. D-Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(1):40–4.
 113. Ferrer M, Giménez-Arnau A, Saldana D, et al. Predicting Chronic Spontaneous Urticaria Symptom Return After Omalizumab Treatment Discontinuation: Exploratory Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1191–97.
 114. Har D, Patel S, Khan D. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:126–29.
 115. Silva PM, Costa AC, Mendes A, Barbosa MP. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:68–173.
 116. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(9):1225–8.
 117. Türk M, Yılmaz İ, Bahçecioğlu SN. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergol Int*. 2018;67(1):85–9.
 118. Baker DL, Nakamura GR, Lowman HB, Fischer SK. Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis. *AAPS J*. 2016;18(1):115–23.
 119. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):404–6.
 120. Sussman G, Hébert J, Barron C, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2014;112(2):170–4.
 121. Türk M, Maurer M, Yılmaz İ. How to discontinue omalizumab in chronic spontaneous urticaria? *Allergy*. 2018;11:0–2.

122. Al-Ahmad M. Long-term efficacy of omalizumab in patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):128.
123. Wang L, Ke X, Kavati A, et al. Real-world treatment patterns and outcomes of omalizumab use in patients with chronic idiopathic urticaria. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(1):35–9.
124. Niemeyer-van der Kolk T, van Maaren MS, van Doorn MBA. Personalized omalizumab treatment improves clinical benefit in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;(December):1992–4.
125. Corne J, Djukanovic R, Thomas L, et al. The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *J Clin Invest.* 1997;99:879–87.
126. Bochner B, Saini S. Introduction: anti-IgE. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29:1–2.
127. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: Dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):914–15.
128. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):1059–61.
129. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, et al. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2009;103(5):407–10.
130. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, González-Aveledo L. Biomarkers of treatment efficacy in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018;50(1):5–9.
131. Curto-Barredo L, Riba Archilla L, Roura Vives G, 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.
132. Damiani G, Diani M, Conic RRZ, et al. Omalizumab in Chronic Urticaria: An Italian Survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;
133. Chung M, Symons C, Gilliam J, Kaminski E. Stress, psychiatric comorbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Heal.* 2010;25:477–490.
134. Kocatürk E, Deza G, Kızıllıtaç K, Giménez-Arnau AM. Omalizumab Updosing for Better Disease Control in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(4):360–4.
135. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: Clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2011;6(1):27–40.
136. Cugno M, Genovese G, Ferrucci S, Casazza G, Asero R, Marzano AV. IgE and D-dimer baseline levels are higher in responders than nonresponders to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):776–7.

137. Marzano A V., Genovese G, Casazza G, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;11: 0–2.
138. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;5–7.
139. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(5):649–56.
140. Acer E, Kaya Erdogan H, Yüksel Çanakçı N, Saracoglu ZN. The effect of omalizumab on hematological and inflammatory parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018;2(10):1–4.
141. Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(6):1493–9.
142. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1715–21.
143. Çildağ S, Şentürk T. The effect of omalizumab treatment on IgE and other immunoglobulin levels in patients with chronic spontaneous urticaria and its association with treatment response. *Postep Dermatol Alergol.* 2018;35(5):516–9.
144. Aleem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of mean platelet volume levels with severity of chronic urticaria. *J Dermatology Dermatologic Surg.* 2015;19(1):9–14.
145. Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, Kocaturk E, Çolakoğlu 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.
146. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, et al. Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):743–50.
147. Mandel VD, Guanti MB, Liberati S, Demonte A, Pellacani G, Pepe P. Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria Refractory to Conventional Therapy: An Italian Retrospective Clinical Analysis with Suggestions for Long-Term Maintenance Strategies. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018;8(2):291–301.
148. Mitchell S, Balp M, Samuel M, McBride D, Maurer M. Systematic review of treatments for chronic spontaneous urticaria with inadequate response to licensed first-line treatments. *Int J Dermatol.* 2015;54:1088–104.
149. Gamze S, Mehmet U, Çiğdem DA, Ebru Ç. Angioedema is an unfavorable factor for the response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria: a retrospective study. *Dermatol Ther.* 2018;10(7):127.

EKLER

EK-1: Ürtiker kontrol testine (ÜKT) göre tam kontrol sağlanan ve sağlanamayan hastaların demografik ve klinik özellikleri.

		ÜKT<16 (N=273)	ÜKT=16 (N=113)	P
Yaş, median (IQR)**		39 (21,5)	37 (20,5)	0,216
Yaş, ort ± ss		41,2 ± 13,9	39,2 ± 13,3	
Cinsiyet, n (%)*		83 (30,4)	34 (30,1)	0,951
	Erkek			
	Kadın	190 (69,6)	79 (69,9)	
Komorbidite, n (%)*	(+)	146 (53,5)	52 (46,0)	0,182
Tiroid hastalığı	(+)	36 (13,2)	20 (17,7)	0,252
Astım	(+)	19 (7,0)	7 (6,2)	0,785
HT	(+)	40 (14,7)	16 (14,2)	0,900
DM	(+)	19 (7,0)	6 (5,3)	0,549
Alerjik rinit	(+)	29 (10,6)	9 (8,0)	0,425
Atopik/kontakt dermatit	(+)	5 (1,8)	1 (0,9)	0,494
Vitiligo	(+)	3 (1,1)	1 (0,9)	0,850
Aile öyküsü, n (%)*				
Atopi	(+)	29 (10,6)	17 (15,0)	0,222
Ürtiker	(+)	11 (4,0)	9 (8,0)	0,112
Astım	(+)	14 (5,1)	3 (2,7)	0,281
Ürtiker tipi, n (%) *				
KSÜ		181 (66,3)	83(73,5)	0,169
KSÜ+KİÜ		54 (19,8)	20 (17,7)	0,163
KİÜ		38 (13,9)	10 (8,8)	0,170
Anjioödem, n (%)*	(+)	126 (46,2)	56 (49,6)	0,542
OSDT, n (%)*	(+)	71 (83,5)	37 (80,4)	0,657
ANA, n (%)*	(+)	43 (18,5)	23 (23,5)	0,297
<i>H. pylori</i> IgA	(+)	87 (42,2)	36 (39,1)	0,615
NSAİİ hipersensitivitesi	(+)	85 (31,2)	35 (31,0)	0,957
Stress ile tetiklenme	(+)	110 (40,4)	46 (40,7)	0,961
Hastalık süresi, median (IQR)**		24 (48)	24 (64)	0,966
Hastalık süresi, ort ± ss		46,2 ± 55,5	53,2 ± 71,6	
VKİ, median (IQR)**		27,5 (6)	27 (7)	0,433
VKİ, ort ± ss		28,9 ± 6,1	27,5 ± 4,4	

*Ki-kare testi, **Mann-Whitney U testi.

Ort±ss: Ortalama±standart sapma, IQR: Çeyrekler arası aralık.

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KSÜ: Kronik spontan ürtiker, KİÜ: Kronik indüklenebilir ürtiker, OSDT: Otolog serum deri testi, ANA: Antinükleer antikor, VKİ: Vücut kitle indeksi.

EK-2: Ürtiker kontrol testine (ÜKT) göre tam kontrol sağlanan ve sağlanamayan hastaların tedavi özellikleri.

	ÜKT<16 (N=273)	ÜKT=16 (N=113)	P
Omalizumab doz sayısı, median(IQR)**	6 (7)	11 (10)	<0,001
Omalizumab doz sayısı, ort ± ss	7,6 ± 6,3	11,7 ± 8,0	
Omalizumab tedavi süresi,n(%)*			
≤ 6ay altında	162 (59,3)	43 (38,1)	<0,001
6-12 ay arasında	76 (27,8)	29 (25,7)	0,662
12-24 ay arasında	31 (11,4)	34 (30,1)	<0,001
>24 ay üzerinde	4 (1,5)	7 (6,2)	0,011
Kombinasyon tedavisi, n(%)*	(+) 105 (38,5)	18 (15,9)	<0,001
Nüks, n(%)*	(+) 34 (16,2)	42 (38,9)	<0,001
Tedaviyi bırakanlar, n(%)*	163 (59,7)	50 (44,2)	0,005
Etkisiz	34 (12,5)	0	<0,001
Yan etki	6 (2,2)	1 (0,9)	0,379
Remisyon	86 (31,5)	67 (59,3)	<0,001
Alevlenme	11 (4,0)	0	0,030
Gebelik planı	2 (0,7)	3 (2,7)	0,129
Takipsizlik	36 (13,2)	7 (6,2)	0,047
İlaçsız remisyonda olanlar,n(%)*	39 (14,3)	28 (24,8)	0,013
Antihistaminikle olanlar, n(%)*	41 (15,0)	10 (8,8)	0,103

*Ki-kare testi, **Mann-Whitney U testi .

Ort±ss: Ortalama±standart sapma, IQR: Çeyrekler arası aralık.

EK-3: Ürtiker kontrol testine (ÜKT) göre tam kontrol sağlanan ve sağlanamayan hastaların laboratuvar sonuçları.

	ÜKT<16 (N=273)			ÜKT=16 (N=113)		
	N	TÖ M (IQR)	TS M (IQR)	N	TÖ M (IQR)	TS M (IQR)
Eozinofil(mcl)	122	130 (163)	150 (140)	51	160 (180)	160 (125)
Anti-TPO(IU/mL)	134	0,5 (0,9)	0,5 (1,7)	54	0,5 (1,0)	0,5 (0,4)
Anti-TG(ng/mL)	108	1,0 (1,8)	1,5 (2,4)	45	1,5 (6,1)	2,0 (8,0)
Total IgE(IU/mL)	202	136 (260)	297 (438)	77	98 (188)	238 (245)
CRP(mg/L)	133	0,43(0,80)	0,32(0,25)	54	0,41(0,68)	0,32(0,22)
MPV(fL)	236	7,9 (1,5)	7,9 (1,5)	96	8,1 (1,5)	8,0 (1,5)
D-Dimer(g/ml)	41	0,56(0,60)	0,31(0,24)	15	0,53(0,98)	0,33(0,27)
C3(mg/dl)	100	128 (37)	122 (35)	44	125 (26)	120 (29)
C4 (mg/dl)	114	22,9 (8,4)	23,0 (10)	48	21,8 (10)	25 (9)

Değerler median (IQR) şeklinde ifade edilmiştir. Analizler Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Tüm parametreler için p>0,05 saptanmıştır.

IQR: Çeyrekler arası aralık; Ort±ss: Ortalama±standart sapma, M: Median, ÜKT: Ürtiker kontrol testi, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, TPO: Tiroid peroksidaz, TG: Tiroglobulin, CRP: C-reaktif protein, C3: Kompleman 3, C4: Kompleman 4, MPV: Mean platelet volume.

EK-4: Ürtiker kontrol testine (ÜKT) göre hastalığı iyi kontrollü olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri.

		ÜKT<12 (N=128)	ÜKT≥12 (N=258)	P
Yaş, median (IQR)		40 (22,5)	37 (20)	0,278
Yaş, ort ± ss		41,8 ± 14,4	40,1 ± 13,4	
Cinsiyet, n (%)*	Erkek	35 (27,3)	82 (31,8)	0,372
	Kadın	93 (72,7)	176 (68,2)	
Komorbidite, n (%)*	(+)	71 (55,5)	127 (49,2)	0,248
Tiroid hastalığı	(+)	20 (15,6)	36 (14)	0,661
Astım	(+)	9 (7)	17 (6,6)	0,870
HT	(+)	20 (15,6)	36 (14,0)	0,661
DM	(+)	9 (7)	16 (6,2)	0,755
Allerjik rinit	(+)	9 (7)	29 (11,2)	0,191
Atopik/kontakt dermatit	(+)	3 (2,3)	3 (1,2)	0,377
Vitiligo	(+)	2 (1,6)	2 (0,8)	0,472
Aile öyküsü, n (%)*				
Atopi	(+)	18 (14,1)	28 (10,9)	0,359
Ürtiker	(+)	6 (4,7)	14 (5,4)	0,758
Astım	(+)	10 (7,8)	7 (2,7)	0,022
Ürtiker tipi, n (%) *				0,918
KSÜ		86 (67,2)	178 (69)	
KSÜ+KİÜ		26 (20,3)	48 (18,6)	
KİÜ		16 (12,5)	32 (12,4)	
Anjiödem, n (%)*	(+)	69 (53,9)	113 (43,8)	0,061
OSDT, n (%)*	(+)	41 (83,7)	67 (81,7)	0,775
ANA, n (%)*	(+)	25 (23,8)	41 (18,1)	0,230
H. pylori	(+)	36 (40)	87 (41,8)	0,769
NSAİİ hipersensitivitesi	(+)	38 (29,9)	82 (31,8)	0,711
Stress ile tetiklenme	(+)	54 (42,2)	102 (39,7)	0,638
Hastalık süresi, median (IQR)**		27 (57)	24 (65)	0,041
Hastalık süresi, ort ± ss		49,1 ± 51,2	47,9 ± 64,9	
VKİ, median (IQR)**		30 (5)	27 (6)	0,064
VKİ, ort ± ss		30,3 ± 6,7	27,2 ± 4,4	

*Ki-kare testi **Mann-Whitney U testi.

IQR: Çeyrekler arası aralık ,Ort±ss: Ortalama±standart sapma, ÜKT: Ürtiker kontrol testi.

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KSÜ: Kronik spontan ürtiker, KİÜ: Kronik indüklenebilir ürtiker, OSDT: Otolog serum deri testi, ANA: Antinükleer antikor, VKİ: Vücut kitle indeksi.

EK-5: Ürtiker kontrol testine (ÜKT) göre hastalığı iyi kontrollü olan ve olmayan hastaların tedavi özellikleri.

	ÜKT<12 (N=128)	ÜKT≥12 (N=258)	P
Omalizumab doz sayısı, median (IQR)**	3 (3)	9 (7)	<0,001
Omalizumab doz sayısı, ort ± ss	5,5 ± 5,7	10,4 ± 7,1	
Omalizumab tedavi süresi, n(%)*			
≤ 6ay altında	98 (76,6)	107 (41,5)	<0,001
6-12 ay arasında	24 (18,8)	81 (31,4)	0,009
12-24 ay arasında	4 (3,1)	61 (23,6)	<0,001
>24 ay üzerinde	2 (1,6)	9 (3,5)	0,284
Kombinasyon tedavisi, n(%)*	(+) 60 (46,9)	63 (24,4)	<0,001
Nüks, n(%)*	(+) 8 (10,8)	68 (27,9)	0,003
Tedaviyi bırakanlar, n(%)*			
Etkisiz	0	0	
Yan etki	6 (4,7)	1 (0,4)	0,003
Remisyon	35 (27,3)	118 (45,7)	0,001
Alevlenme	11 (8,6)	0	<0,001
Gebelik planı	2 (1,6)	3 (1,2)	0,744
Takipsizlik	18 (14,1)	25 (9,7)	0,199
İlaçsız remisyonda olanlar, n(%)*	20 (15,6)	47 (18,2)	0,527
Anti-histaminikle olanlar, n(%)*	22 (17,2)	29 (11,2)	0,104

*Ki-kare testi **Mann-Whitney U testi.

IQR: Çeyrekler arası aralık , Ort±ss: Ortalama±standart sapma, ÜKT: Ürtiker kontrol testi.

EK-6: Ürtiker kontrol testine (ÜKT) göre hastalığı iyi kontrollü olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçları.

	ÜKT<12 (N=128)			ÜKT≥12 (N=258)		
	N	TÖ M (IQR)	TS M (IQR)	N	TÖ M (IQR)	TS M (IQR)
Eozinofil(mcl)	60	145 (194)	160 (150)	113	120 (152)	145 (128)
Anti-TPO(IU/mL)	70	0,5 (1,7)	0,5 (1,7)	118	0,5 (0,3)	0,5 (1,1)
Anti-TG(ng/mL)	59	1,3 (2,4)	1,6 (2,7)	94	1,1 (2,4)	1,5 (5,6)
Total IgE(IU/mL)	98	131 (245)	297 (461)	181	129 (240)	248 (322)
CRP(mg/L)	63	0,3 (0,6)	0,3 (0,2)	124	0,4 (0,9)	0,3 (0,2)
MPV(fL)	116	7,8 (1,4)	8 (1,4)	216	8 (1,6)	7,9 (1,4)
D-Dimer(g/ml)	14	0,5 (1,0)	0,3 (0,3)	42	0,5 (0,3)	0,3 (0,2)
C3(mg/dl)	52	128 (35)	199 (35)	92	127 (33)	122 (34)
C4 (mg/dl)	57	23 (7,7)	24,5 (11,2)	105	22 (9,1)	23 (10,2)

Analizler Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Tüm parametreler için p>0,05 saptanmıştır.

IQR: Çeyrekler arası aralık; Ort±ss: Ortalama±standart sapma, M: Median, ÜKT: Ürtiker kontrol testi, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, TPO: Tiroid peroksidaz, TG: Tiroglobulin, CRP: C-reaktif protein, C3: Kompleman 3, C4: Kompleman 4, MPV: Mean platelet volume.

EK-7: Kısaltmalar ve simgeler

ACEİ: Anjiotensin converting (dönüştürücü) enzim inhibitörü

ANA: Antinükleer antikor

Anti-TG: Anti-tiroglobulin

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz otoantikoru

Ark.: Arkadaşları

C: Kompleman

CAPS: Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar

CD: Cluster of differentiation

COX: Siklooksijenaz enzimi

CRP: C-reaktif protein

CsA: Siklosporin-A

DM: Diabetes mellitus

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

FcεRI: Yüksek affiniteli IgE reseptörü

FXIIa: Faktor XIIa

Ig: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

KİU: Kronik idiyopatik ürtiker

KSU: Kronik spontan ürtiker

LT: Lökotrien

LTRA: Lökotrien reseptör antagonistleri

MPV: Ortalama platalet hacmi

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

OSDT: Otolog serum deri testi

PG: Prostaglandin

REM: Rapid eye movement

SCFR: Kök hücre faktör reseptörü

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SP: Substans P

TF: Doku faktörü

TNF- α : Tümör nekroz faktör- α

UV: Ultraviyole

AS: Ürtiker Aktivite Skoru

AS7: Yedi günlük rtiker Aktivite Skoru

KT: Ürtiker kontrol testi

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

VKI: Vücut kitle indeksi



TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde, tezimin oluŐmasında bŸyŸk emeği olan hocam ve tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Emel BŸLBŸL BAŞKAN'a; mesleki eğitimimde bŸyŸk katkıları bulunan ve eğitimim boyunca bana her zaman destek olan hocam Sayın Prof. Dr. Hayriye SARICAOĞLU'na; bilgisinden ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım hocam Sayın Prof. Dr. Kenan AYDOĞAN'a; bilgi ve tecrŸbelerini hiÇbir zaman esirgemeyen, birlikte ھاalıŐmaktan bŸyŸk keyif aldığım Sayın Dr. Őđr. Ÿyesi Serkan YAZICI'ye , birlikte ھاalıŐmaktan bŸyŸk keyif aldığım sevgili araŐtırma gŸrevlisi arkadaşlarıma ve tŸm Dermatoloji Anabilim Dalı ھاalıŐanlarına, mesleki geliŐimime katkıda bulunan tŸm hastalarıma teŐekkŸr ederim.

Beni yetiŐtirip bugŸnlere getiren, hiÇbir zaman sevgilerini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili anne ve babama, her zaman yanımda olarak sevgisiyle bana gŸç veren sevgili ağabeyime teŐekkŸr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

04.05.1989'da Bursa'da doğdum. İlkokulu Bursa Yunus Emre İlköğretim Okulu'nda ve lise öğrenimimi Bursa Ulubatlı Hasan Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2007 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2009 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yatay geçiş yaptım. 2013 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 07.07.2014'te Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. 03.10.2016 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na geçiş yaptım ve halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.