T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

KRONİK ÜRTİKER HASTALARINDA SERUM ZONULİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Büşra SOLAK ESEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ERKAYMAN

(Bu tez Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2021-9509 proje numarası ile desteklenmiştir.)

ERZURUM-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
GRAFİKLER GİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Ürtiker 4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe 4
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Etiyoloji 5
2.1.4. Patogenez 13
2.1.5. Sınıflandırma 18
2.1.5.1. Kronik Spontan Ürtiker 19
2.1.5.2. Kronik Uyarılabilir Ürtiker 19
2.1.7. Tanı 22
2.1.8. Ayırıcı Tanı 24
2.1.9. Tedavi 25
2.2. Bağırsak ve Otoimmünite 30
2.2.1. Zonulin 33
3. GEREÇ VE YÖNTEM **37**
3.1. Etik Kurul 37
3.2. Çalışma Tasarımı ve Olgu Seçimi 37
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler 39
3.4. İstatiksel Analiz 39
3.5. Finansal Destek 40
5. BULGULAR **41**

4.2.Katılımcıların Serum Zonulin Düzeyleri 43
4.3. Hasta Grubunda Serum Zonulin Düzeyinin Diğer Verilerle İlişkisi 44
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 63
KAYNAKLAR 64
EKLER 78
EK-1. ETİK KURUL KARARI 78
EK-2. BENZERLİK RAPORU 80

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ürtiker sınıflandırması 19
Tablo 2.2. Kronik ürtiker tedavi algoritması 26
Tablo 3.1. Ürtiker Akvitite Skoru-7 (UAS-7) 39
Tablo 4.1. Çalışma Popülasyonun Özellikleri 41
Tablo 4.2. Vaka Grubunun Klinik ve Demografik Özellikleri 43
Tablo 4.3. Çalışma popülasyonunda serum zonulin düzeyleri 44
Tablo 4.4. Vaka grubunun serum zonulin düzeyi ile korelasyon analizleri 45
Tablo 4.5. UAS-7 kategorilerine göre serum zonulin düzeyi ilişkisi 45
Tablo 4.6. Hasta Grubunun Serum Zonulin Düzeyi ile Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması 47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Otoimmün hastalıkların bağırsakla ilişkisi 31
Şekil 2.2. Zonulinin etki mekanizması 34

GRAFİKLER GİZİNİ

Grafik 4.1. Vaka ve kontrol gruplarının serum zonulin düzeylerinin dağılımı.....44
Grafik 4.2. Uyarılabilir ürtiker bulunma durumlarına göre serum zonulin düzeylerinin dağılımı.....48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE : angiotensin converting enzyme

AH : antihistamin

ANA : anti nükleer antikor

AÜ : akut ürtiker

bnAH : birinci nesil antihistamin

CD : cluster of differentiation

COX : siklo-oksijenaz

^{51}Cr-EDTA : radyoaktif krom işaretli etilendiamin tetra-asetik asit

CRH : corticotropin releasing hormon

CRP : C-reaktive protein

C1-C9 : kompleman proteinleri

DNA : deoksiribo nükleik asit

dsDNA : double stranded DNA

EGFR : epidermal growth factor receptor

ESR : erythrocyte sedimentation rate

FVIIa : active factor VII

FcεRI : yüksek afiniteli IgE reseptörü

FcεRII : düşük afiniteli IgE reseptörü

HLA : human leucocyte antigen

H.pylori : Helicobacter pylori

IgE : immünglobulin E

IL : interlökin

ITAMs : immunoreseptör tirozin bağımlı aktivasyon motifi

IVIG : intravenöz immünglobulin

inAH : ikinci nesil antihistamin

KSÜ : kronik spontan ürtiker

KUÜ : kronik uyarılabilir ürtiker

KÜ : kronik ürtiker

LOX : lipo-oksijenaz

LTRA : lökotrien reseptör antagonisti

MHC : major histocompatibility complex

MMP : matrix metalloproteinase

MPV : mean platelet volume

NK : natural killer

NSAİİ : nonsteroid antiinflamatuar ilaç

OPDT : otolog plazma deri testi

OSDT : otolog serum deri testi

PAR : proteinase activating receptor

PEG : polietilen glikol

PI3K : fosfoinozitid-3 kinaz

PKC : protein kinase C

PTPN-22 : Protein tyrosine phosphatase -22

SHIP : Src homology 2 (SH2) içeren inositol phosphatase

ssDNA : single stranded DNA

SYK : spleen thyrosine kinase

TF : tissue factor (doku faktörü)

TGF : transforming growth factor

Th : T helper

TLR : toll like receptor

TNF : tumor necrosis factor

TPO : tiroid peroksidaz

ZOT : zonula occludens toksin

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana her konuda destek olarak eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer ve çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR, Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Mehmet MELİKOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN ve Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim yanında tez sürecimde de gösterdiği anlayış ve tecrübeleriyle her zaman her konuda desteğini hissettiğim çok kıymetli ve saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ERKAYMAN'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde biyokimyasal analizlerin değerlendirilmesinde yardımı ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi saygıdeğer hocam Doç. Dr. Onur ŞENOL'a da ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin başladığı günden beri yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, birlikte uyum içerisinde ve keyifle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine, ayrıca tezimle ilgili bana büyük desteği olan ve dostluğunu her zaman hissettiğim kliniğimizin başhemşiresi sayın Sultan ŞAHİN'e

Uzakta olsalar da sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm dostlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatım boyunca benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen, zorlu ve yorucu tez çalışma dönemimde her zaman yanımda olan ve beni yüreklendiren canım annem, babam ve kardeşime; ayrıca tez sürecimde tüm stresimi benimle beraber çeken, desteğini her zaman hissettiğim, varlığından her zaman güç aldığım canım eşim Dr. Muhammet Emre ESEN'e

Sonsuz sevgi, saygı, teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Büşra SOLAK ESEN

ÖZET

Kronik Ürtiker Hastalarında Serum Zonulin Düzeylerinin Araştırılması

Giriş: Kronik ürtiker 6 haftadan uzun süre devam eden ürtiker ve/veya anjiyoödem atakları ile seyreden, toplumun %0,5-5'ini etkileyen çok sık görülen bir hastalıktır. Etiyopatogenezde birçok neden suçlanmakla birlikte net olarak ortaya konan bir faktör bulunmamaktadır, en güçlü teori otoimmünite olarak düşünülmektedir. Otoimmün hastalıkların oluşumunda artmış bağırsak geçirgenliği son yıllarda öne çıkan bir araştırma konusu olmuştur. Yüksek serum zonulin düzeyleri artmış bağırsak geçirgenliğininin bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda kronik ürtiker ve bağırsak geçirgenliği ilişkisini serum zonulin düzeyi üzerinden değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'nde takipli 65 kronik spontan ürtiker tanılı hasta vaka grubuna, 65 sağlıklı gönüllü ise kontrol grubuna alındı. Serum zonulin düzeylerini etkileyebileceği için hasta grubunda rutin bakılan antinükleer antikor, anti-dsDNA, anti mikrozomal antikor, anti tiroglobulin antikor, anti endomysium antikor, doku transglutaminaz IgG, doku transglutaminaz IgA, anti-gliadin IgG, anti-gliadin IgA otoantikorlarından herhangi biri pozitif olanlar vaka grubu olarak çalışmaya dahil edilmedi. Vaka ve kontrol gruplarında serum zonulin düzeyi ELİSA yöntemi ile eş zamanlı çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 130 katılımcının ortalama serum zonulin düzeyi 107,3 ± 47,5 pg/mL idi. Ortalama serum zonulin düzeyi hasta grubunda 131,7 ± 49,7 pg/mL, kontrol grubunda ise 82,8 ± 29,4 pg/mL olarak hesaplandı ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda kronik spontan ürtiker tanılı hastalarda serum zonulin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuç kronik spontan ürtiker etiyopatogenezinde artmış bağırsak geçigenliğinin de rolü olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: bağırsak geçirgenliği, kronik ürtiker, otoimmünite, serum zonulin

ABSTRACT

Investigation of Serum Zonulin Levels in Chronic Urticaria Patients

İntroduction: Chronic urticaria is a very common disease characterized by urticaria and/or angioedema attacks lasting longer than 6 weeks, and affects 0.5-5% of the population. Although several theories have been claimed regarding the etiopathogenesis, there is no clearly defined factor. The strongest theory is considered to be the autoimmunity. Increased intestinal permeability in the development of autoimmune diseases has recently become an important research topic. High serum zonulin levels are considered a marker of increased intestinal permeability. The aim of this study is to investigate the relationship between chronic urticaria and intestinal permeability through serum zonulin levels.

Methods: Sixty-five patients with chronic spontaneous urticaria who have been followed up at the Department of Dermatology and Venereology of Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital and 65 healthy volunteers were included in the study. Patients who were positive for any of the antinuclear antibody, anti-dsDNA, anti microsomal antibody, anti thyroglobulin antibody, anti endomysium antibody, tissue transglutaminase IgG, tissue transglutaminase IgA, anti-gliadin IgG, anti-gliadin IgA autoantibodies, were not included in the study. Serum zonulin levels in the case and control groups were meausured simultaneously with the ELISA method.

Results: The mean serum zonulin level of the 130 participants was 107.3 ± 47.5 pg/mL. The mean serum zonulin levels were calculated as 131.7 ± 49.7 pg/mL and 82.8 ± 29.4 pg/mL in the patient and control groups respectively, with significantly higher in the patient group ($p<0.001$).

Conclusions: In our study, serum zonulin levels were found to be significantly higher in patients with a diagnosis of chronic spontaneous urticaria compared to the control group. This result suggests that increased intestinal permeability also plays a role in the etiopathogenesis of chronic spontaneous urticaria

Keywords: autoimmunity, chronic urticaria, intestinal permeability, serum zonulin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker; toplumda yaygın olarak görülen, aniden gelişen, anjiyoödemin eşlik ettiği veya etmediği, kızarık, kabarık, yer değiştiren, geçici, kaşıntılı ya da yanma duyusunun eşlik ettiği döküntüler olarak tanımlanır[1]. Ürtiker çoğunlukla 1 ya da 24 saat içerisinde tamamen geriler, deri çoğunlukla herhangi bir iz kalmadan eski haline döner[1, 2]. Ürtiker semptomlarının 6 haftadan kısa sürmesi akut ürtiker (AÜ), 6 haftadan uzun sürmesi ise kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanır[3]. KÜ, kronik uyarılabilir ürtiker (KUÜ) ve kronik spontan ürtiker (KSÜ) olarak iki alt grupta incelenir[3]. KUÜ tetikleyici bir dış faktör tarafından başlatılır[3]. KSÜ'de tanımlanan bir dış neden yoktur, etiyoloji net anlaşılamamakla birlikte altta yatan mekanizma otoimmünite olarak düşünülmektedir[4].

Yapılan son çalışmalarda kronik ürtiker prevalansı genel popülasyonda %0,5-1 olarak değerlendirilmiştir[5]. KSÜ, kronik ürtiker vakalarının 2/3'ünü oluşturmaktadır[6]. Bu kadar sık görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalık olmasına rağmen hala kronik ürtiker etiyopatogenezi net olarak aydıntılamamıştır[5, 7].

Kronik spontan ürtiker etiyopatogenezinde otoimmünitenin major rolü oynadığı ve altta yatan temel mekanizmalardan olduğu düşünülmektedir[8]. Otoimmün teoride yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcƐRI) veya immünglobulinE (IgE)'ye karşı oluşan fonksiyonel otoantikorların mast hücreleri ve bazofilleri aktive ederek çeşitli mediyatörleri açığa çıkardığı ve ürtiker-anjiyoödem tablosuna neden olduğu düşünülmektedir[8, 9]. KSÜ hastalarının serumunda tiroid peroksidaza (TPO), double stranded DNA'ya (dsDNA), single stranded DNA'ya (ssDNA) karşı dolaşan otoantikorların bulunması otoimmün teoriyi desteklemektedir[10]. Literatürde KSÜ ve otoimmünite ilişkisine dair yapılan çalışmalarda, KSÜ hastalarında kontrol gruplarına kıyasla daha fazla oranda hipertiroidizm, hipotiroidizm, Sjögren sendromu, çölyak hastalığı, tip1 diyabet ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar saptanmıştır[11]. KSÜ'de otoimmüniteyi in vivo olarak saptamak üzere otolog serum deri testi ve otolog plazma deri testi, in vitro olarak da bazofil histamin salınım testleri, bazofil aktivasyon testleri, mast

hücresi histamin salınım testleri kullanılmıştır[12]. İn vitro ve in vivo testlerle de yine KSÜ'nün otoimmünite ile olan bağlantısı netlik kazanamamıştır[13].

Otoimmün hastalıkların oluşum mekanizması olarak yeni gündeme gelmiş konulardan biri bağırsak geçirgenliğindeki artıştır. Bağırsak mukozasının görevlerinden biri çevresel antijenlerin dış ortamla insan vücudu arasındaki trafiğini kontrol etmektir. Bağırsak mikrobiyomundaki bozulma bağırsak bariyerini bozmakta ve bireyi çevresel antijenlere daha duyarlı hale getirmektedir[14, 15]. Otoimmünitenin oluşum mekanizmalarından biri olarak bozulmuş bağırsak geçirgenliği öne sürülmektedir.

Kronik spontan ürtikerin bağırsak mikrobiyomu ve bağırsak geçirgenliği ile ilişkisi daha önce birkaç çalışmada küçük hasta grupları üzerinden değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada bağırsak geçirgenliği sellobiyoz/mannitol geçirgenlik testi ile değerlendirilmiş ve KÜ hastalarında bağırsak geçirgenliği normal olarak saptanmıştır[16]. Başka bir çalışmada bağırsak geçirgenlik parametresi olarak sükroz-laktüloz/mannitol test kullanılmış; bağırsak geçirgenliği fazla olarak saptanan hastaların psödoalerjen içermeyen diyete yanıt verdikleri ve diyet sonrası hastaların bağırsak geçirgenliğinin azaldığını saptamışlardır[17]. KSÜ ve ince bağırsak mikrobiyal disbiyozis ilişkisini inceleyen çalışmalarda hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla oranda bağırsak mikrobiyal disbiyozis oranı saptanmıştır, aynı zamanda bağırsak mikrobiyal disbiyozisi belirgin olan hastaların ürtiker aktivite skorları daha yüksek olarak belirlenmiştir[18, 19].

Zonulin 2000 yılında keşfedilmiş, bağırsak epitelindeki sıkı bağları kontrol eden endojen bir moleküldür[20]. *Vibrio cholerae* tarafından üretilen zonula occludens toksinin (ZOT) paraselüler alandakı sıkı bağları geri dönüşümlü şekilde hasarlama mekanizması göz önüne alınarak insan vücudunda da aynı mekanizmada etkili bir endojen modülatörün olabileceği fikrinden yola çıkılarak keşfedilmiş bir moleküldür[15]. Zonulinin reseptörüne bağlanması ile birlikte sıkı bağlar açılmaktadır; zonulin, reseptöründen ayrıldığında ise sıkı bağlar başlangıçtaki formuna geri dönmektedir[15, 21]. Zonulin artmış bağırsak geçirgenliğinin bir göstergesi olarak düşünülmektedir ve yapılan çalışmalarda artmış serum zonulin

seviyeleri ile çölyak hastalığı, multipl skleroz, tip1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur[22]. Ancak daha önce KSÜ ve otoimmünite ilişkisini serum zonulin düzeyleri üzerinden değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Kronik spontan ürtiker ile otoimmünite ilişkisi üzerine şimdiye kadar yapılan çalışmalarda çoğunlukla güçlü bağlantılar saptanmıştır. Ancak literatürde KSÜ hastalarında otoimmünite ve artmış bağırsak geçirgenliği arasındaki ilişki ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu bağlamda, KSÜ etiyopatogenezinde artmış bağırsak geçirgenliğinin rolünü serum zonulin seviyeleri üzerinden değerlendirmek, serum zonulin seviyelerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini belirlemek ve KSÜ ile otoimmünite ilişkisinde yeni bir bağlantı oluşturmak amacı ile bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürtiker

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Ürtiker anjiyoödemin eşlik edebildiği hızla gelişen kabarık döküntüler olarak tanımlanır[1, 23]. Klinikte değişen derecede eritemin eşlik ettiği farklı boyutlarda seyredebilen derinin keskin sınırlı yüzeyel ödemi olarak görünen ürtikere kaşınma ya da yanma duyusu eşlik edebilir[1, 23]. Ürtiker 1 ila 24 saat içerisinde geriler ve deri eski haline döner[1, 23]. Anjiyoödem ise derin dermis ve subkutisin aniden ve belirgin şişmesidir. Anjiyoödeme kaşınmadan daha çok yanma duyusu eşlik eder, sıklıkla mukoza tutulumu da beklenir ve ürtikerden daha geç genellikle 72 saat içerisinde geriler[24]. Ürtiker atakları 6 haftadan kısa sürerse akut ürtiker, 6 haftadan uzun süre devam ederse kronik ürtiker olarak adlandırılır[25]. KÜ 2 alt grupta incelenmektedir. Tetikleyici bir dış faktör mevcut ise KUÜ, mevcut değilse KSÜ olarak adlandırılır.

Ürtiker çok yaygın bir hastalık olması sebebi ile Hippocrates zamanından beri bilinmektedir[26]. Ürtiker terimi; deride oluşan kızarıklık ve kabarıklık ısırgan otu temasından sonra oluşan lezyonlara benzediği için ısırgan otunun latincesi urtica dioica'dan gelmektedir. Ürtiker olarak ilk kez 1771 yılında isimlendirilmeye başlanmıştır[26].

2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik ürtiker çok sık görülen, yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren bir hastalıktır. AÜ olarak başlayan olguların %8 kadarının KÜ'ye ilerlediği saptanmıştır[27]. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda görülme sıklığı %0,5-5 arasında değişmektedir[25, 28]. Kadınlar erkeklerden neredeyse 2 kat daha sık etkilenmektedir[25, 27, 28]. KÜ vakalarının 2/3'ünü KSÜ oluşturmaktadır[6]. KSÜ'nün seyri tam olarak bilinmemekle beraber ortalama 2-5 yıl arası devam etmekte sonrasında remisyona girmektedir. Yüzde 11 kadarı 5 yılı aşkın süre devam

edebilmektedir[6]. Çocuklarda görülme sıklığı neredeyse erişkinler kadar sıktır, prevalansı %0,5-1,5 olarak tahmin edilmektedir[29]. Erkek ve kız çocuklarında eşit sıklıkta görülmektedir[29]. Hayatın genellikle 3. ve 4. dekatlarında başlamaktadır[8]. Çoğu çalışmada ortalama görülme yaşı 20-40 yaş arası saptanmıştır[30].

2.1.3. Etiyoloji

Akut ürtikerde vakaların %20'si ilaç ya da gıda gibi potansiyel bir alerjenden, %30'u özellikle solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere enfeksiyonlardan kaynaklanır[31]. AÜ'de %50 vakada tetikleyici neden net olarak saptanamamaktadır[31]. KÜ etiyolojik olarak fiziksel bir dış faktör tarafından oluşturuluyorsa KUÜ, herhangi bir tetkikleyici dış faktör yoksa kronik idiyopatik ya da kronik spontan ürtiker olarak adlandırılmaktadır[9]. KSÜ etiyolojisinde şimdiye kadar ortaya atılan faktörler; gıda alerjenleri, ilaçlar, otoimmünite, *Helicobacter pylori* enfeksiyonları, viral ya da diğer ajanlara bağlı enfeksiyonlar, paraziter enfestasyonlar, psikojenik faktörler, malignitelerdir[31-33].

Gıdalar

Gıdaları KÜ'de alerjen olarak tanımlamak zordur, yapılan çalışmalarda KSÜ'de gıda alerji prevalansı %1,1-2,8 olarak saptanmıştır[32]. IgE bağımlı gıda alerji semptomları genellikle şüpheli gıda alımından sonra 1 saat içerisinde meydana gelmektedir[33]. IgE bağımlı gıda alerjileri genellikle sadece ürtiker-anjiyoödem tablosuyla seyretmemekte, aynı zamanda ek olarak orofaringeal kaşıntı, hırıltılı solunum, kusma ve karın ağrısı gibi belirtiler de eşlik etmektedir[33]. Gıdalar KÜ'den daha çok AÜ ve anafilaksi etiyolojisinde ön plandadır[34]. Gıdalara bağlı olan ürtiker atakları genellikle günlerce sürmemektedir[33, 34]. Gıda alerjileri için deri testi KSÜ'de önerilmemektedir[3]. Ancak gıdalarda yer alan psödoalerjen olarak düşünülen düşük moleküler ağırlıklı maddelerin KÜ etiyolojisinde ve alevlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir[27]. Psödoalerjen olarak düşünülen maddeler; paketli gıdalarda yer alan gıda koruyucu maddeler, salisilatlar, gıda renklendiriciler ve histamindir[27, 35]. Histamin içeriği zengin olan peynir, balık, çikolata, alkol gibi gıdalar immünolojik yolakla değil; doz bağımlı şekilde

geçikmiş psödoalerjenik reaksiyon olarak isimlendirilerek KÜ'yü alevlendirebilmektedir[35]. KÜ hastalarının önemli bir bölümü düşük psödoalerjen diyetten fayda görmektedir[17, 35, 36]. Psödoalerjenlerin KÜ'yü hangi yolaklarla etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda psödoalerjenlerin bağırsak geçirgenliği artırdığı, düşük psödoalerjen içeren diyetten 24 gün sonra bağırsak geçirgenliğinin normale döndüğü gösterilmiştir[17, 35]. Psödoalerjenlerin hapten olarak davrandıkları gösterilememiştir, ancak mast hücrelerinde duyarlılık artışına neden olarak KÜ ataklarını alevlendirdikleri düşünülmektedir[27].

İlaçlar

İlaçlar IgE aracılı ya IgE aracılı olmayan yolaklarla mast hücrelerini uyararak KSÜ hastalarının üçte birinde hastalık alevlenmesine neden olmaktadır[37]. KSÜ'nün şimdiye kadar aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla (NSAİİ) alevlendiğine dair literatürde çalışmalar mevcuttur[9, 37]. Bazı hastalarda bu ilaçlarla görülen reaksiyonlar ciddi ve anafilaksi boyutundadır, hastaların %28 kadarında KSÜ atakları alevlenmektedir[37]. Ancak hastaların çoğu bu ilaçlarla ortaya çıkan alevlenmelerin farkedilecek boyutta olmadığını ifade etmektedir[9]. Bu ilaçlar siklo-oksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek kompensatuar olarak lipo-oksijenaz (LOX) yolağının aktifleşmesine, bu yolak son ürünleri olan proinflamatuar lökotrienlerin miktarının artmasına ve sonuçta ürtiker ataklarının alevlenmesine neden olurlar[38].

Ürtiker olmadan sadece anjiyoödem atakları olan hastalarda sorgulanması gereken önemli bir ilaç grubu angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörleridir[33]. ACE inhibitörleri anjiyoödeme artan bradikinin seviyeleri üzerinden yol açmaktadır[33, 38]. Eski zamanlarda ACE inhibitörleri ile tetiklenen anjiyoödem ataklarının sıklığı %0,1-0,2 gibi düşünülse de son yapılan çalışmalarda sıklık %0,68 olarak daha yüksek saptanmaktadır[33]. Çünkü artık bilinmektedir ki ACE inhibitörleri, başlandıktan yıllar sonra bile tekrarlayan anjiyoödem ataklarının sebebi olabilmektedir[38]. İlaçlarla meydana gelen KSÜ atakları alerjik yolaklarla değil, psödoalerjik mekanizmalarla açıklanmaktadır[38, 39].

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar daha çok akut ürtiker etiyolojisinde ön planda olsa da kronik ürtiker etiyolojisinde de gösterilmiştir[31]. KSÜ etiyolojisinde şimdiye kadar en çok tartışılan enfeksiyon *Helicobacter pylori* enfeksiyonudur[31]. KSÜ ile *H.pylori* ilişkisi, toplumda gaitada *H.pylori* antijen pozitifliğinin ve gastrik içerikte saptanma oranının çok yüksek olması sebebi ile net olarak gösterilememiştir[9, 40]. *H.pylori* pozitif olan kişilerin KÜ gelişimi açısından daha riskli olduğu yapılan birkaç çalışmada gösterilmiştir[41]. *H.pylori* enfeksiyonu için uygulanan antibiyoterapilerden sonra ürtiker ataklarının gerileme oranı hakkında çalışmalarda değişken sonuçlar mevcuttur[9]. Tedaviden sonra bazı hastaların atak sıklığının azaldığı hatta bazı hastaların tamamen remisyona girdiği gösterilmiştir[42]. Yakın zamanlı 22 çalışmayı içeren 1385 hastalık bir meta analizde *H.pylori* eradikasyonun KSÜ belirtilerini baskılamada etkili olduğu sonucuna varılmıştır[43]. Bu çalışmada *H.pylori* negatif KSÜ hastalarının spontan remisyon oranın *H.pylori* pozitif hastalara göre daha yüksek olduğu da saptanmıştır.

Kronik spontan ürtikerin bakteriyal, viral, fungal, protozoal ve parazitik enfeksiyonlarla ilişkisini gösteren anektodal raporlar ve küçük vaka serileri mevcuttur[27]. Yapılan bir çalışmada *Staphylococcus aureus* enterotoksinine karşı gelişen fonksiyonel IgE antikorları KÜ hastalarında kontrol gruplarına oranla daha yüksek bulunmuş, antikor seviyesi arttıkça ürtiker aktivitesinin arttığı saptanmıştır[6]. Streptokokal tonsiller enfeksiyonlarla ilişkili olarak KSÜ hastalarında tonsillektomiden ya da antibiyoterapiden sonra iyileşmeler bildirilmiştir[27]. KÜ'nün dental enfeksiyonlar ve sinüzit gibi yerel enfeksiyonlarla ilişkisi ise net değildir[44]. Hepatit A, B ve C enfeksiyonları ile KSÜ ilişkisi ise halen araştırılma konusu olup, yakın zamanda yapılan bir çalışmada genel popülasyona göre artmış bir sıklık gösterilememiştir[45]. Literatürde tinea pedis ile ilişkili KSÜ vakaları gösterilmiş ve antifungal tedaviden sonra hastaların düzelme kaydettikleri belirtilmiştir[44]. Yine literatürde malessezia enfeksiyonları ile ilişkili KSÜ vakaları gösterilmiş, bu vakalar da antifungal tedaviden sonra remisyona girmişlerdir[46]. Bağırsak parazitleri ile ilgili KSÜ hastaları ve kontrol gruplarını kıyaslayan çalışmalarda sonuçlar değişkendir, KSÜ hastalarında bağırsak parazit

sıklığında artış kimi çalışmalarda gösterilmiş, kimi çalışmalarda fark saptanmamıştır[47, 48]. Ancak çalışmaların çoğunda gösterilmiştir ki; KSÜ hastaları saptanan bağırsak parazitlerinin tedavisinden sonra iyileşme hali göstermektedir[47, 48].

Psikolojik Faktörler

Ürtiker ve anjiyoödem tablosu hastalarda büyük bir stres oluşturmakla beraber tam tersi olarak yani stresin hastalarda ürtiker-anjiyoödem tablosunu alevlendirdiği de bir gerçektir. Son zamanlarda yapılan bir meta analizde KÜ hastalarında herhangi bir psikopatoloji saptanma oranı %31,6 olarak tespit edilmiş ve sağlıklı kontrollere göre oldukça yüksek oranda olduğu saptanmıştır[49]. Mekanizma strese bağlı artan corticotropin releasing hormon (CRH) üzerinden meydana gelmekte, strese bağlı deride CRH sentezinde artış olmaktadır[33]. Artan CRH mast hücrelerinde degranülasyona neden olarak KÜ'de atakların aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır[33]. KÜ'de deride asıl sunulan CRH reseptörü olan corticotropin-releasing hormon receptor-1 (CRH-R1) miktarında bir artış söz konusudur[50, 51].

Farelerde yapılan bir çalışmada gösterilmiş ki; stres, düzenleyici T (Treg) hücrelerinin fonksiyonunu bozarak T helper1(Th1)/ T helper17(Th17) dengesinde bozulmaya neden olmakta, bu durum da otoimmüniteye yatkınlığı artırmaktadır[27]. Çocuklarda artan stresle beraber otoreaktif T ve B hücre miktarı ile IgG otoantikor miktarında artış gösterilmiştir[27]. Bu teorilerle otoimmün kronik ürtikerin ortaya çıkacağı ya da aktifleşeceği düşünülmektedir. Psikiyatrik durumların KÜ'yü ortaya mı çıkardığı yoksa sadece KÜ'ye eşlik eden bir morbidite olup seyrinde alevlenmelere mi neden olduğu halen net olarak anlaşılamamıştır[51].

Otoimmünite

Kronik spontan ürtiker ve otoimmünite ilişkisi ilk olarak 1983 yılında Leznoff ve arkadaşlarının 17 KSÜ hastasıyla kontrol grubunu karşılaştıran çalışmasında KSÜ hastalarında daha fazla oranda antimikrozomal antikorları

saptaması ile ortaya atılmıştır[52]. 1988 yılında Gruber ve arkadaşları KSÜ hastalarının serumlarında anti-IgE antikorlarını, sonrasında 1993 yılında Hide ve arkadaşları ise IgE reseptörü'ne (FcƐRI) karşı oluşan IgG otoantikorlarını ilk kez saptamışlardır[53, 54]. Sonrasında yapılan birçok çalışmada IgE ve IgE reseptörüne karşı oluşan otoantikorlar KSÜ hastalarında serumda %35-40 oranında saptanmıştır[9, 55, 56]. Bu otoantikorların bazofil ve mast hücrelerini aktive ederek histamin salınımına neden olduğu ve KSÜ'yü tetiklediği düşünülmektedir.

Otolog plazma ve otolog serum deri testleri otoimmün hastalıklarda kullanılabilen otoimmüniteyi in vivo olarak gösterebilen testlerdir. KSÜ'de otoimmüniteyi in vivo olarak saptamak üzere otolog serum deri testi (OSDT) ve otolog plazma deri testi (OPDT), in vitro olarak da bazofil histamin salınım testleri, bazofil aktivasyon testleri, mast hücresi histamin salınım testleri kullanılmıştır[12]. OSDT ve OPDT sırasıyla otolog serum ve otolog plazmanın intradermal enjeksiyonundan oluşan testlerdir[57]. OSDT ve OPDT birçok çalışmada KÜ hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek oranda pozitif saptanmıştır, ancak kontrol gruplarında daha yüksek pozitiflik oranları olan çalışmalar da mevcuttur[57, 58]. Yapılan çalışmalarda pozitiflik saptanma oranı çok değişken olup %4 ile 76 arasında değişmektedir[59]. Pozitif OSDT ve OPDT mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımına neden olan anti-FcεRI and anti-IgE otoantikorların varlığına dair kanıt oluşturmaktadır[57]. Otolog serum deri testleri ve fonksiyonel anti-FcεRI and anti-IgE otoantikorların ilişkisini araştıran geniş çaplı bir çalışmada; OSDT KÜ hastalarının %67'sinde pozitifken, bazofil histamin salınım testi in vitro olarak hastalarda sadece %16,5 oranında pozitif saptanmıştır[59]. Bazofil histamin salınım testi pozitif olan hastaların hepsinde ilginç olarak OSDT de pozitif olarak bulunmuş, ancak OSDT pozitif olan hastaların sadece %22'sinde bazofil histamin salınım testi pozitiftir[59]. Bu da göstermektedir ki, OSDT'de otoreaktivitede otoantikorlar harici başka serum faktörleri de etkili olmaktadır. Anti-FcεRI and anti-IgE otoantikorlara sahip KÜ hastalarında remisyon süresinin daha uzun ve hastalık şiddetinini daha fazla olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir[60, 61]. Otolog deri testleri KÜ'de otoimmüniteyi ve fonksiyonel otoantikorları saptamak için spesifik testler değildir,

tarama amaçlı kullanılabilir; doğrulama için bazofil ve mast hücresi histamin salınım testi gibi ayrıca testler gerekmektedir[62].

İn vitro testler olan bazofil ve mast hücresi histamin salınım testleri, atopik ya da atopik olmayan donör hücreler olarak mast hücreleri ve bazofillerin; KSÜ hastalarının serumları ile in vitro ortamda karşılaştırılması ile yapılmaktadır[13, 60, 63]. Bazofil histamin salınım testi ticari olarak piyasada bulunmaktadır. Mast hücresi histamin salınım testinde donör hücreler olarak yenidoğan prepisyumu kullanılmaktadır, rutin olarak kullanımı pratik değildir[13]. Bu testler KÜ hastalarının serumlarında mevcut fonksiyonel otoantikorları saptamada altın standart olarak kabul edilmektedir[56, 57]. Ancak bu testlerin de çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Bazofil histamin salınım testinde bazofil hücreleri elde etmek için donör kanına ihtiyaç vardır, ayrıca donör bazofil hücrelerine göre yanıt değişmektedir[13, 56, 62, 63]. Ayrıca bazofil histamin salınım testinde KÜ hastalarının serumundan ayrıştırılan fonksiyonel IgG yerine tüm serum kullanılmaktadır[13]. Bu da bazofillerden histamin salınımını serumda bulunan fonksiyonel otoantikorlar harici diğer faktörler olan sitokinlerin ve komplemanların etkilemesine yol açarak test sonuçlarında güvenirlik kaybına neden olmaktadır.

Bilindiği gibi herhangi bir otoimmün hastalığı olan kişide diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır[64]. Ronit ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan geniş çaplı bir popülasyon çalışmasında 17 yıl boyunca 12778 KÜ hastası otoimmün hastalıklar açısından takip edilmiş ve hasta popülasyonunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla oranda hipertiroidizm, hipotiroidizm, tiroid otoantikorları, romatoid artrit, Sjögren sendromu, çölyak hastalığı, tip1 diyabet ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıkların ortaya çıktığını tespit etmişlerdir[11]. Otoimmün hastalıklar ve KSÜ arasındaki ilişki açısından son yapılan çalışmalarda hastaların sistemik otoimmün hastalıklardan daha ziyade organ spesifik otoimmün hastalıklar sergilediği gösterilmiştir[65]. Bunun nedeni ise halen netlik kazanamamıştır[65]. KÜ'nün çocuklarda çölyak hastalığı, vitiligo, pernisyöz anemi ile ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur[66, 67]. Birçok çalışmada KSÜ hastalarının serumlarında tiroid otoantikorları yaklaşık %10-42,5 oranlarında saptanmış ve sağlıklı gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur[68].

Bazofil sayısı, total kan histamin seviyesi, bazofil aktivasyon belirteçleri şimdiye kadar KÜ'de otoimmüniteyi ortaya koymak için tanısal olarak değil ancak deneysel olarak kullanılabilen belirteçlerdir[13]. KÜ'de bazopeni ilk olarak 1961 yılında farkedilmiş sonrasında birçok çalışmada gösterilmiştir[13]. Bazofil histamin salınım testi pozitif olan hastalarda bazopeni daha belirgin saptanmaktadır[69]. Bazofil aktivasyon belirteçleri ise son zamanlarda otoimmün ürtikerde potansiyel bir belirteç olarak göze çarpmaktadır. CD63 (glikoprotein 53) bazofil aktivasyonu ile ekspresyonu artan bir belirteçtir[62]. Bazofil histamin salınım testi ve otolog serum deri testi pozitif olan KÜ hastalarında daha belirgin CD63 ekspresyonu saptanmıştır[62, 70]. Sağlıklı kontrollerle KÜ hastalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda da yine hasta grubunda daha belirgin CD63 ekspresyonu meydana gelmektedir[69]. CD63 ekspresyonu pozitif olan hastalarda KÜ şiddetinin daha fazla olduğu saptanmıştır[62, 69].

Kronik spontan ürtikerde tip1 ve tip2b olmak üzere iki tip otoimmünite tanımlanmıştır[71, 72]. Tip1 ve tip2b otoimmünite aynı hastada bir arada görülebilmektedir[71, 73]. Tip1 otoimmünitede etiyolojide otoalerjenlere karşı IgE otoantikorlarının etkili olduğu düşünülmektedir[71, 73]. Tip2b'de ise IgM ve IgG otoantikorları mast hücre reseptörlerini hedef alarak mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonuna neden olmaktadır[71, 73]. Tip2b otoimmün olan hastaların Tip1 otoimmün olan hastalardan çeşitli farklılıkları bulunmaktadır. Tip2b otoimmüniteye sahip KSÜ hastalarında diğer otoimmün hastalıklar daha sık görülmekte, aynı zamanda hastalık süresi daha uzun olmaktadır[71, 74]. Tip2b otoimmünitede C-reaktive protein (CRP) değerleri daha yüksek olmakta, bazofil ve eozinofil değerleri ise daha düşük saptanmaktadır[74]. Tip2b otoimmünitesi olanlarda aynı zamanda daha düşük total IgE seviyesi, pozitif antinükleer antikor (ANA) ve pozitif antitiroid peroksidaz (anti-TPO) IgG saptanmaktadır[74].

Malignite

Malignite ve kronik ürtiker ilişkisi iki yolla açıklanmaktadır; var olan tümör immün sistemde aktivasyona neden olarak, mast hücrelerini aktive eden sinyaller üretebilir ya da KÜ'nün immün sistemde meydana getirdiği değişim kanser

hücreleriyle olan etkin mücadelede başarısızlığa neden olabilir[75]. Tümörlerin kök hücre faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü, prostaglandinler, histamin, lökotrienler ve diğer kemoatraktanlar salgılayarak tümör yükünün etrafında mast hücre birikimine neden oldukları bilinmektedir[76]. Şimdiye kadar 25'ten fazla malignite ile birlikte seyreden KÜ vakası literatürde bildirilmiştir ve malignitelerin tedavisinden sonra remisyona giren KÜ olguları da mevcuttur[77]. 12720 Tayvanlı KÜ hastası ile yapılan retrospektif bir çalışmada başta hematolojik maligniteler olmak üzere kanser riski hasta popülasyonunda daha yüksek olarak saptanmıştır[78]. Yapılan çalışmalarda sonuçların değişken olması nedeniyle malignite ve KÜ arasındaki ilişki netlik kazanamamıştır, KÜ'de altta yatan maligniteler için rutin tarama önerilmemektedir[71, 79].

Genetik

Kronik ürtikerde altta yatan mekanizmalardan biri olarak genetik faktörler düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda otoimmün KÜ hastalarında major histokompatibilite kompleks (MHC) allelleriyle ilişki ispatlanmıştır[80]. O'Donnel ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada 100 KSÜ hastasında sağlıklı kontrollerle kaşılaştırıldığında human lökosit antijen (HLA)- DRB1*04 (DR4) alleli artan oranda saptanmıştır[81]. OSDT pozitif olan hastalarda yine bu allel daha fazla oranda gösterilmiştir[81]. Bu da bazı KÜ alt tiplerinde genetik faktörlerin etkili olabildiğini düşündürmektedir. KÜ'nün otoimmün olan alt tiplerinde yine diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili HLA allelleri yüksek oranda gösterilmiştir. Protein tirozin fosfotaz-22 (PTPN-22) insanda otoimmünite ile ilişkili en güçlü gen olarak düşünülmektedir[82]. Yapılan bir çalışmada PTPN-22 polimorfizmleri ile OSDT pozitif otoreaktif KÜ hastalığı arasında ilişki saptanmıştır[80]. KÜ genetik olarak karmaşık bir hastalık olarak düşünülmekte, KÜ'de genetik alt yapıyı ortaya koymak için halen detaylı analiz gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.4. Patogenez

Kronik spontan ürtikerde etiyopatogenez halen net olarak anlaşılamamıştır, ancak bilinmektedir ki mast hücre ve bazofil aktivasyonundaki dengesizlik ve bu hücrelerin degranülasyonu süreçte merkezi rol oynamaktadır[64]. KSÜ'de mast hücreleri primer efektör hücre olarak kabul edilmektedir[64, 72]. Lenfositler ve diğer polimorfonükleer lökositler de KSÜ'de inflamatuar infiltratta gösterilmiştir[64]. Histamin ve mast hücre/bazofil degranülasyonu ile ortaya çıkan lökotrienler, kemokinler ve sitokinler gibi diğer ürünler ürtiker oluşumda etkili mediyatörlerdir[64]. Mast hücre degranülasyonu deride meydana gelen değişimde ilk olay olarak kabul edilmektedir, sonrasında duyu sinirlerinde uyarım, vazodilatasyon ve ekstravazasyon, bazofil, eozinofil ve T hücrelerde toplanma meydana gelmektedir[72]. Bu da ürtikerin klinikteki görünümüne neden olmaktadır[64, 72]. Vasküler geçirgenlikteki artış histamin, triptaz, lökotrienler gibi önceden üretilmiş mediyatörlerle ya da sonradan üretimi gerçekleşen sitokinlerle meydana gelmektedir.

Mast hücreleri normalde kan dolaşımında bulunmazlar, gastrointestinal ve respiratuar sistemde mukozal yüzeylerde ve deride yerleşmişlerdir[83]. Ürtiker gelişiminde yüksek afiniteli IgE reseptörleri (FcεRI) önemli bir role sahiptir, bunun haricinde mast hücre yüzeyinde düşük afiniteli IgE reseptörleri (FcεRII ya da CD23), toll-like reseptörler (TLR), kompleman reseptörleri, kök hücre faktör reseptörleri yani c-kit reseptörleri de bulunur[83]. Bazofiller ise mast hücrelerine çok benzer bir yapıya sahiptir, aynı progenitör hücreden geldikleri düşünülmektedir. Bazofiller mast hücrelerinden farklı olarak kanda bulunmaktadır ve mast hücreleri gibi FcεRI reseptörü taşımaktadırlar.

Kronik spontan ürtiker hastalarında lezyonel deriden yapılan biyopsilerde histamin seviyesi artmış olarak saptanmıştır ancak hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride artmış mast hücre sayısı sağlıklı kontrollere kıyasla gösterilememiştir[31]. Total vücut mast hücre sayısının indirekt göstergesi olarak düşünülen serum triptaz seviyesi ise sağlıklı kontrollere kıyasla hafif oranda artmış olarak saptanmıştır[31]. Bu durum KSÜ patogenezinde deride bulunan mast hücrelerinin ya da kandan göçmüş bazofillerin histamin üretimindeki artışla etkili olduğunu göstermektedir[31].

KSÜ hastalarından elde edilen mast hücrelerinde in vitro olarak sağlıklı kontrollere kıyasla 48/80 maddesi ve kodeinle yapılan uyarım sonucu artmış bir spontan histamin salınımı gösterilmiştir[3, 31].

Mast hücrelerinin KSÜ'de nasıl aktive olduklarına dair halen çalışmalar sürmektedir. Şimdiye kadar KSÜ'de mast hücre aktivasyonuna neden olabilecek yabancı bir antijen kanda gösterilememiştir[13, 64]. Bu nedenle KSÜ vakaları çoğunlukla anjiyoödemle birlikte seyredebilir, ancak anafilaksinin eşlik ettiği bir vaka şimdiye kadar bildirilmemiştir[64].

Patogenez otoimmün ve otoimmün olmayan mekanizmalar şeklinde iki kısımda incelenebilir. Otoimmün olmayan mekanizmalardan ilki mast hücre ve bazofillerin hücre içi sinyal yolağında meydana gelen bozukluklardır[64, 83]. Ürtiker gelişiminde FcεR1 aktivasyonu önemli bir role sahiptir[83]. Bu reseptör α, β ve 2 adet γ alt ünitesinden oluşmaktadır, α alt ünitesi IgE ile bağlanmaktadır[64, 83]. β ve γ alt üniteleri ise immunoreseptör tirozin bağımlı aktivasyon motifi (ITAMs) içermektedir[83]. ITAMs fosforile olarak spleen tirozin kinaz (SYK) aktivasyonuna neden olmakta, bu da fosfoinozitid-3 kinaz (PI3K) aktivasyonunu uyarmaktadır[83]. Bu yolak mast hücrelerinin degranülasyonundan sorumludur ve bu yolakta meydana gelen düzensiz uyarılma patolojik mast hücre degranülasyonuna neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada SYK ekspresyonu fazla olan hastaların anti-IgE tedaviye daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir[84]. Bundan dolayı SYK ekspresyonu ve IgE aracılı degranülasyonun korelasyon gösterdikleri düşünülmektedir[84].

Mast hücre degranülasyonun negatif yönde düzenlenmesi fosfoinozitid lipid fosfotaz üzerinden gerçekleştirilmektedir[64]. Fosfoinozitid lipid fosfataz hematopoetik hücre proliferasyonun iyi bilinen bir negatif düzenleyicisidir[64]. Src homology 2 (SH2) içeren inozitol fosfataz (SHIP-1, SHIP-2) FcεR1 reseptörünün β alt ünitesi ile ilişkilidir, IgE ya da herhangi bir antijenin uyarımı ile aktive olmaktadır[84, 85]. SHIP proteinleri FcεR1 aracılıklı degranülasyonu inhibe etmektedir[85]. Bu yolağın bozukluğu düzensiz pozitif sinyalizasyona neden olarak mast hücre aktivasyonunu uyarmakta ve KSÜ patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. SHIP proteinleri anti-IgE tedaviye yanıt veren KSÜ hastalarının

mast hücrelerinde, anti-IgE yanıtsız hastalardan ve sağlıklı kontrollerden daha düşük düzeyde saptanmıştır[84].

Otoimmün olmayan mekanizmalardan biri koagülasyon yolağının aktivasyonudur. Birçok çalışmada artmış koagülasyon belirteçleri olan D-dimer, plazma protrombin faktör F1+2, aktive faktör VII (FVIIa); KSÜ hastalarında hem sağlıklı kontrol gruplarına göre hem de hastalıklarının aktif dönemlerinde aktif olmayan dönemlerine göre daha yüksek saptanmıştır[6]. D-dimer seviyesinin hastalığın remisyona girmesi ile normal seviyelere inmesi yine patogenezde pıhtılaşma yolağının etkili olduğunu göstermektedir[6]. Faktör VII (FVIIa) artmış seviyelerinin KSÜ hastalarında gösterilmesi patogenezde ekstrinsik pıhtılaşma yolağının daha etkin olduğuna dair kanıt oluşturmaktadır[86]. Doku faktörü (TF) ekstrinsik pıhtılaşma yolağının başlatıcı faktörüdür ve KSÜ'de TF ana kaynağı olarak eozinofiller düşünülmektedir[86]. Ekstrinsik pıhtılaşma yolağının aktivasyonu ile ortaya çıkan ürünler ya direkt endotel hücreleri üzerinde etki ederek ya da mast hücrelerinin üzerinde bulunan proteaz aktive reseptörleri (PAR-1 ve PAR-2) uyarıp mast hücrelerinde degranülasyona neden olarak vasküler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır[87].

Vitamin D anti-inflamatuar ve immün düzenleyici özellikleri olduğu çeşitli çalışmalarla ispatlanmış bir vitamindir. KSÜ patogenezinde etkisi yaklaşık 30 yıldır araştırılmaktadır. Birçok KSÜ hastasında ciddi derecede vitamin D eksikliği saptanmıştır[88]. 4-12 hafta boyunca yapılan vitamin D takviyeleri ile yine hastalık aktivitelerinde azalma gösterilmiştir[88]. Mast hücreleri üzerinde vitamin D reseptörleri mevcuttur ve vitamin D'nin mast hücrelerinde stabilizasyonu sağlayarak degranülasyonu engellediği düşünülmektedir[88].

Kompleman sistemi kanda ve doku sıvılarında etki eden 9 adet proteinden (C1-C9) oluşmaktadır. C3a inflamasyonu, C5a ise C5a reseptörlerine bağlanarak (C5aR) makrofajlar, nötrofiller, bazofiller ve mast hücrelerini aktive eder[89]. KSÜ'de aktive olduğu gösterilen ekstrinsik pıhtılaşma yolağı farklı yollardan kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olmakta, sonuçta C3a ve C5a üretimi artmaktadır[86, 89]. KSÜ'de kanda C5a seviyelerinin arttığı, aynı zamanda bazofil

ve mast hücrelerinden antijen ve IgE bağlanmasına gerek olmadan direkt histamin salınımını uyardığı gösterilmiştir[86, 89]. C5a'nın endotel hücrelerinde TF üretimini artırarak KSÜ'de koagulasyon sisteminin aktivasyonuna neden olduğu da bilinmektedir[89]. Yapılan çalışmalarda bazofillerdeki FcεRI ve bu reseptöre karşı oluşan otoantikorların karşılaştırılmasında, ortama plazma eklendiğinde histamin salınım aktivitesi artmaktadır, ancak C2 ve C5'ten yoksun plazma eklendiğinde histamin salınımı gözlenmemektedir[9]. Bu durum FcεRI'ne karşı oluşan otoantikorların fonksiyonun kompleman sistemine bağlı olduğunu göstermektedir.

Kronik spontan ürtiker patogenezinde bir diğer teori artmış sistemik inflamatuar aktivitedir. Farklı inflamasyon belirteçlerinin KSÜ'de arttığı gösterilmiştir. CRP ve tumor necrosis factor (TNF)α, transforming growth factor (TGF)β, interleukin-1β (IL-1β), IL-6, IL-17, IL-31 ve IL-33 gibi proinflamatuar sitokinler KSÜ hastalarında aktivitelerinin arttığı gösterilen sitokinlerdir[89]. Artan proinflamatuar sitokinler örneğin IL-6 gibi mast hücrelerini aktive etmektedir[27]. Artmış CRP, matriks metalloproteinaz 2 ve 9 (MMP-2 ve MMP-9) seviyeleri ile KSÜ aktivitesi arasında ilişki gösterilmiştir[90, 91]. Enfeksiyonların KSÜ patogenezinde nasıl rol aldıkları halen net olarak anlaşılamasa da, enfeksiyonlarla tetiklenen bu artmış sistemik inflamatuar aktivite bir neden olarak düşünülmektedir[27]. Mean platelet volume (MPV) artışı yine sistemik inflamatuar aktivitenin göstergesi olarak düşünülmektedir. 13000 KSÜ hastasının sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada MPV seviyesi hasta grubunda daha yüksek bulunmuş, aynı zamanda artan MPV seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında da ilişki saptanmıştır[91].

Kronik spontan ürtiker etiyopatogenezinde şimdiye kadar gösterilmiş en güçlü teori otoimmün teoridir. 1980'li yıllarda otoimmün tiroid hastalığının sağlıklı kontrollere göre KSÜ hastalarında daha sık görülmesi ile altta yatan neden olabilecek otoimmün teori gündeme gelmiş ve araştırılmaya başlanmıştır[3]. KSÜ'de tip1 ve tip2b olmak üzere iki tip otoimmünite olduğu düşünülmektedir[6]. Tip1 otoimmünitede IgE otoantikorları, tip2b'de IgG ya da IgM otoantikorları etkili olmaktadır[6]. Tip1 otoimmünite aynı zamanda otoalerji olarak isimlendirilmektedir[6]. Tip1 otoimmünitede mast hücreleri ve bazofillerdeki IgE'ye

otoantijenlerin bağlanması sonucu vazoaktif mediyatörler açığa çıkar[92]. Tip2b otoimmünitede ise IgG ya da IgM türündeki otoantikorlar IgE'ye karşı ya da yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) karşı oluşmuştur[92]. Tiroid peroksidaza karşı oluşan (IgE anti-TPO) ve dsDNA'ya karşı oluşan IgE otoantikorları (IgE anti-dsDNA) şimdiye kadar KÜ hastalarının serumlarında saptanan IgE tipinde otoantikorlardır[6, 64]. 2016 yılında Schmetzer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1062 KSÜ hastası protein mikrodizi analizi ile değerlendirilmiş ve hasta grubunda 200'den fazla otoantijene karşı gelişmiş IgE otoantikorları saptanmıştır[93]. Bu IgE otoantikorların hiçbiri sağlıklı kontrol grubunda gösterilememiştir. İlginç bir şekilde bu hastaların hepsinde IL-24'e karşı gelişmiş IgE otoantikorları saptanmıştır. Aynı zamanda anti-IL-24 IgE otoantikorları ve hastalık aktivitesi arasında ilişki gösterilmiştir. IL-24'ün KSÜ patogenezinde rolü halen net olarak ortaya konamamıştır. KSÜ patogenezinde diğer araştırılan sitokinlerden biri otoimmünitede rolü olduğu düşünülen, Th1 ve Th17 hücrelerinin baskılayıcısı IL-35'tir. IL-35 seviyeleri KSÜ hastaları, atopik dermatitliler ve sağlıklı kontrollerde araştırılmış, diğer gruplara göre KSÜ hastalarında seviyesi önemli ölçüde düşük saptanmıştır[94].

IgE ya da yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεR1) karşı dolaşımda bulunan IgG tipindeki otoantikorlar KSÜ patogenezinde şimdiye kadar kabul edilmiş en önemli teoridir. Yaklaşık olarak %40 KSÜ hastasının serumunda bu otoantikorlara rastlanmaktadır[64]. OSDT pozitif olan KSÜ hastalarında ise bu oran daha fazladır[95]. Bu otoantikorlardan daha ön planda olanı FcεR1'ne karşı olan otoantikorlardır ve IgE'ye karşı olanlardan daha yüksek oranda saptanmaktadır[9]. FcεR1 reseptörü hem dermal mast hücrelerinde hem de bazofillerin yüzeyinde bulunmaktadır ve bu reseptöre karşı gelişen otoantikorlar IgE bağımsız olarak bu hücrelerde kronik stimülasyona ve degranülasyona neden olmaktadır[96]. IgG tipinde anti-IgE otoantikorları ise mast hücreleri ya da bazofiller üzerinde bulunan reseptörlere bağlı IgE'ler ile bağlanarak yine bu hücrelerde kronik stimülasyon ve degranülasyona neden olmaktadır[64]. KSÜ patogenezinde otoantikorların rolü bu şekilde açıklansa da, bu otoantikorlar sağlıklı kişilerde ve diğer otoimmün hastalarda da gösterilmiştir. Bu otoantikorlar KSÜ hastaları harici diğer kişilerde histamin

salınımına neden olmamaktadır[97]. Bu durum KSÜ hastalarında mevcut olan IgG FcεR1 otoantikorlarının kompleman bağlayıcı IgG1 ve IgG3 tipinde, diğer otoimmün hastalarda ise IgG2 ve IgG4 tipinde olması ile açıklanmaktadır[97].

Kronik spontan ürtiker patogenezinde son zamanlarda gündeme gelen bir konu ise FcεRI α alt ünitesini hedef alan otoreaktif CD4+ T hücreleridir[6]. IgE ve FcεRI'ne karşı bulunan otoantikorların varlığı antijen özgül lenfositlerin de olduğunu işaret etmektedir. Bu lenfositlerden salınan sitokin profili Th1 hücre yanıtını göstermektedir ve salınan sitokinlerin büyük çoğunluğunu interferon-γ (INF-γ) oluşturmaktadır[64]. Tip1 diyabettekine benzer şekilde INF-γ yanıtı ve anti-FcεRI otoantikorları arasında ters bir ilişki saptanmıştır; KSÜ'de T hücre reaktivitesi ve otoantikor yanıtı arasındaki ilişki net olarak aydınlatılamamıştır[64]. Ancak gösterilmiştir ki FcεR1'ye karşı otoantikorları pozitif olan KSÜ hastalarında T hücre aktivasyon belirteçleri ve mast hücre degranülasyon belirteçleri arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır[64, 98]. KSÜ patogenezinde otoreaktif T hücrelerinin rolünü aydınlatacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.5. Sınıflandırma

Anjiyoödemin eşlik ettiği veya etmediği ürtiker belirtilerinin 6 haftadan kısa sürmesi akut ürtiker, uzun sürmesi ise kronik ürtiker olarak adlandırılmaktadır[99]. KÜ sıcak, soğuk, vibrasyon, güneş ışığı gibi bir dış faktör tarafından oluşturuluyorsa kronik uyarılabilir ürtiker, dış faktör olmaksızın oluşuyorsa kronik spontan ürtiker olarak iki kategoride incelenmektedir[99]. Kronik spontan ürtiker, kronik idiyopatik ürtiker ve kronik ürtiker terimleri genellikle birbirlerinin eş anlamlısı olarak kullanılmaktadır[99]. Kronik spontan ürtiker ve kronik idiyopatik ürtiker terimleri daha önceleri eş anlamlı olarak kullanılsa da günümüzde kronik idiyopatik ürtiker ifadesi pek tercih edilmemektedir[100]. Güncel ürtiker sınıflandırması tablo 2.1.'de gösterilmiştir[1].

Tablo 2.1. Ürtiker sınıflandırması[1]

AKUT ÜRTİKER	KRONİK ÜRTİKER	
<6 hafta	>6 hafta	
	KRONİK SPONTAN ÜRTİKER	KRONİK UYARILABİLİR ÜRTİKER
		Semptomatik dermografizm Kolinerjik ürtiker Soğukla indüklenen ürtiker Sıcakla indüklenen ürtiker Solar ürtiker Akuajenik ürtiker Gecikmiş basınç ürtikeri Vibrasyon ürtikeri Kontakt ürtiker

2.1.5.1. Kronik Spontan Ürtiker

Ürtiker ve/veya anjiyoödem ataklarının 6 hafta veya daha uzun süre tanımlanabilir bir dış faktör olmaksızın neredeyse her gün spontan olarak oluşması KSÜ olarak adlandırılmaktadır[101]. Hastaların 1/3'ü hem ürtiker hem anjiyoödem atakları ile seyretmekte, %30-40 civarı hasta sadece ürtikerle, %10'luk kısmı sadece anjiyoödemle seyretmektedir[102]. KSÜ zamanla spontan olarak sonlanmakta, tedaviden bağımsız olarak iyileşme hali göstermektedir[100].

2.1.5.2. Kronik Uyarılabilir Ürtiker

Tanımlanabilir belirli bir dış faktör tarafından oluşturulan ürtiker ve/veya anjiyoödem atakları kronik uyarılabilir veya indüklenebilir ürtiker olarak adlandırılır[96]. Semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, vibrasyon ürtikeri, gecikmiş basınç ürtikeri ve solar ürtiker fiziksel ürtiker olarak adlandırılır[103]. Kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtiker ise fiziksel olmayan uyarılabilir ürtikerler olarak adlandırılır[103].

Semptomatik dermografizm

Semptomatik dermografizm kaşıma, ovma, sürtme ve çizme uyarıları sonrası deride meydana gelen yanma ve kaşınma duyusunun eşlik ettiği ürtiker olarak tanımlanır[103]. Fiziksel uyarandan 5 dakika sonra döküntüler oluşur ve ortalama 30 dakika boyunca belirtiler devam eder[104]. En sık görülen ve KSÜ'ye en sık eşlik eden uyarılabilir ürtiker tipidir[103]. Provokasyon testleri ve klinik öyküye dayanarak tanı konulabilir. Tahta bir dil basacağı ile deriye çizme şeklinde belirli bir basınç uygulayarak 10 dakika kadar beklendiğinde meydana gelen palpe edilebilen eritemli plaklar provokasyon testinin pozitifliğini gösterir[103].

Sıcakla indüklenen ürtiker

Deriye temas eden ısıyla birlikte dakikalar içerisinde meydana gelen ürtikeryal döküntü ile karakterizedir[104]. Ön kol bölgesinde en düşük 44 °C sıcak su içeren test tüpünün 4-5 dakika kadar bekletilmesini takiben 10 dakika sonra temas alanında meydana gelen ürtiker plakları provokasyon testinin pozitifliğini gösterir[103].

Soğukla indüklenen ürtiker

Soğuk kontakt ürtikeri olarak da adlandırılan bu uyarılabilir ürtiker tipi soğukla temas ile ya da derinin önce soğutulup sonra tekrar ısıtılması ile ortaya çıkar[103]. Deriye temas eden soğuk hava, soğuk sıvılar, soğuk objeler ürtikeri dakikalar içerisinde tetikler ve belirtiler yaklaşık 1 saat kadar devam eder[104].

Gecikmiş basınç ürtikeri

Deriye uygulanan basınç uyarısı ile birlikte yarım saat ya da 12 saat arası bir süre sonra meydana gelen deride eritemli ve sıklıkla ağrılı şişlikler ile karakterizedir[104]. Belirtiler birkaç saat ya da birkaç gün kadar devam eder[105]. Sıkı kıyafetler giymek, sert bir zemin üzerinde uzun süre oturmak, ayak tabanlarını

etkileyecek şekilde uzun süre yürüyüşler, ağır çantalar taşımak tetikleyici durumlar olarak sayılabilir[103, 104].

Solar ürtiker

Solar ultraviyole radyasyonun belirli dalga boylarına maruziyet sonrası deride eritem ve bölgesel dermal ödem gelişmesi ile meydana gelmektedir[106]. Açıkta kalan deri bölgelerinin direkt güneş ışığı ile maruziyeti sonrası dakikalar içerisinde eritemli kabarık döküntüler meydana gelir[104]. Kaşınma ve yanma duyusu eşlik eder[104].

Vibrasyon Ürtikeri

Deriye uygulanan titreşim sonrası dakikalar içerisinde deride meydana gelen eritemli kabarık döküntüler ve kaşıntı ile karakterizedir[107]. Matkap kullanımı, mikser kullanımı, motorsiklet kullanımı lezyonları tetikleyebilir.

Kolinerjik ürtiker

Vücut sıcaklığının egzersiz, sıcak banyo, anksiyete, sıcak ve baharatlı yiyecekler tüketilmesi gibi durumlarla artması sonucu deride kaşınma ve yanma duyusunun eşlik ettiği eritemli 1-3 mm'lik papüler döküntü ile karakterizedir[104].

Akuajenik ürtiker

Oldukça nadir görülen akuajenik ürtiker distile, tuzlu ya da musluk suyu ile temas sonrası gelişen gelişen ürtikeryal döküntüler ile karakterizedir[108]. Ürtikerin gelişmesi suyun tuzluluk oranına bağlı olabilir[108]. Akuajenik ürtiker ve kolinerjik ürtiker klinik görünümleri benzerdir, ikisi de küçük 1-3 mm'lik eritemli papüler döküntüler ile karakterizedir[108].

Kontakt ürtiker

Kontakt ürtiker, herhangi bir dış ajanın deri ya da mukozalara teması sonrası sınırlı veya yaygın olarak gelişen ürtiker lezyonları ile karakterizedir[104]. Nonimmünolojik ve immünolojik kontakt ürtiker olmak üzere iki tipi mevcuttur[109]. Nonimmünolojik kontakt ürtiker daha sık görülen tipidir, kontakt ajana daha önce temas öyküsü gerekli değildir[109]. Belirtiler sadece temas alanında görülür[109]. İmmünolojik kontakt ürtiker IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonudur, tetikleyici ajana önceden duyarlanma durumunda gelişir[104].

2.1.6. Histopatoloji

Ürtikeryal plakların histopatolojisi incelendiğinde epidermis, üst ve orta dermiste ödem, üst dermiste postkapiller venüllerin ve lenfatik damarların vazodilatasyonu görülür[23]. Anjiyoödemde ise alt dermis ve subkutisde ödem ön plandadır[23].

KÜ'de rutin olarak histopatolojik tanı önerilmemektedir[102]. Çoğu vaka klinik bulgulara göre kolayca tanı alsa da, bazı vakalarda şüphe duyulduğunda histopatolojik tanıya gidilmektedir. Bütün ürtikeryal döküntülerde ortak histopatolojik bulgu dermal postkapiller venülleri çevreleyen mikst tipte selüler perivasküler infiltrattır[101, 102]. Vasküler hasar, fibrinoid nekroz, lökositoklastik vaskülit bulguları ürtikerde gözlenmez, eğer mevcutsa akla ürtikeryal vaskülit gelmelidir[101, 102].

2.1.7. Tanı

2021 yılında yayınlanan EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAACI klavuzu ürtiker tanım, sınıflandırma, tanı ve tedavi konusunda son yayınlanan uluslararası klavuzdur[101]. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), the Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), the European Dermatology Forum (EDF; EuroGuiDerm) ve the Asia Pacific Association

of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) 2021 tedavi rehberi 31 ülkeden, 50 ulusal ve uluslararası birlikten 64 katılımcıyla oluşturulmuştur[101].

Ürtiker tanısında ilk basamak detaylı bir anamnez almaktır. İkinci aşama fizik muayenedir. Döküntü ve anjiyödem gelip geçici olduğu için fizik muayene sırasında gözlenmeyebilir; ancak burada hastanın beyanı ve döküntülere ait fotoğraflar tanı aşamasında önemlidir. Üçüncü aşama basit temel laboratuvar testleridir. KSÜ tanısında temel testler kan sayımı, CRP ve/veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), total IgE, IgG anti-TPO'yu içerir[101]. Bu testlere ek olarak, hastanın anamnezi ve fizik muayesine dayanarak ileri tanısal testler yapılabilir[101]. KSÜ tanı aşamasında 7 majör amaç bulunmaktadır[101]. Bunlar ayırıcı tanıları dışlayarak tanıyı doğrulamak, altta yatan sebebi araştırmak, hastalık aktivitesini etkileyen ek faktörleri tanımlamak, komorbiditeleri ortaya koymak, KSÜ'nün sonuçlarını tanımlamak, hastalık seyrini ve tedaviye yanıtı tahmin edebilecek faktörleri değerlendirmek, hastalık aktivitesini ve etkilerini takip etmektir[101].

Tanıyı doğrulamak amacı ile sürekli ürtiker benzeri ataklarla seyreden ürtikeryal vaskülit, schnitzler sendromu gibi otoinflamatuar hastalıklar, kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar ayırıcı tanı olarak dışlanmalıdır. Ayrıca ürtiker değil ancak sürekli anjiyoödem atakları ile seyreden hastalarda bradikinin aracılı anjiyoödem durumları da yani ACE inhibitör kullanımına bağlı anjiyoödem ve herediter anjiyoödem dışlanmalıdır.

Tanı aşamasında KSÜ'de altta yatan nedenler halen net olarak ortaya konamasa da son zamanlarda çoğunlukla tip1 ve tip2b otoimmünite üzerinde yoğunlaşılmaktadır. Eozinofil ve bazofil seviyelerinde düşüş, CRP seviyesinde artış, düşük total IgE seviyesi, IgG anti-TPO seviyesindeki artış altta yatan neden olarak tip2b otoimmüniteye yönlendirmektedir. Altta yatan nedenler olarak tiroid hastalıkları, enfeksiyonlar, neden değil ancak alevlendiren faktörler olarak yiyecekler ve ilaçlar da değerlendirilebilir. Dünyanın farklı yerlerinde farklı ırklarda altta yatan nedenler değişkenlik gösterebilir, bununla ilgili ileri araştırmalar netlik kazanmamıştır[101].

Hastalığı aktive edici faktörler değerlendirilirken ilaçlar, yiyecekler, stres ve enfeksiyonlar sorgulanmalıdır. NSAİİ'ler, en sık alevlendiren ilaçlardır; hastaların 1/4'ü bu ilaçlarla alevlenme tarif etmektedir[101]. Bu durumda alternatif olarak COX-2 inhibitörleri ve parasetamol önerilebilir. Yiyecekler de yine sorgulanmalıdır, cevaplara göre hastalara psödoalerjen içermeyen ve düşük histamin diyetleri 3-4 hafta süre ile önerilebilir.

Kronik spontan ürtiker beraberinde uyku bozukluğu, cinsel fonksiyon bozukluğu, anksiyete, depresyon gibi komorbiditeleri getirebilir. Beraberinde otoimmün hastalıklar, alerjik rinit, astım, atopik dermatit gibi tip1 otoimmün durumlar değerlendirilmelidir.

Kronik spontan ürtikerde bazı parametreler değerlendirilerek kesin olmasa da hastalık süresi ve tedaviye yanıt hakkında öngörü elde edilebilir, bu durum hastalara da tanı aşamasında açıklanabilir[101]. Eşlik eden uyarılabilir ürtiker varlığı, hastalık aktivitesinin yüksek olması, serum CRP düzeyinin yüksek olması, anjiyoödemin eşlik etmesi antihistaminik tedaviye yanıtın düşük olacağını ayrıca hastalık süresinin uzun olacağını gösteren faktörlerdendir.

Hastalar tanı aşamasında ve devam eden takiplerde hastalık aktivitesi ve hastalığın etkileri açısından değerlendirilmelidir. Haftalık ürtiker aktivite skoru (UAS), ürtiker yaşam kalite anketi bu amaçlarla kullanılabilir.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Ürtiker birçok sendromun parçası olabilir, ürtiker benzeri semptomlar birçok deri hastalığında gözlenebilir. Mevcut ve eşlik eden deri lezyonlarının iyi değerlendirilmesi, sistemik belirtilerin varlığını sorgulamak doğru tanıya ulaşmada önemlidir. Anamnezde döküntülerin özellikleri, sıklığı, zamanlaması, süresi, lezyonların tekrarlama paterni, lezyonların şekil, boyut ve dağılımları, lezyonları tetikleyen faktörler, önceki tedavilere yanıt, kişisel ve ailesel atopi öyküsü sorgulanmalıdır[96]. Özellikle ürtikeryal vaskülit ve sistemik mastositoz ürtiker ile en sık karıştırılan durumlardır[96]. Ürtikeryal plaklar 24 saatten daha uzun süre

kalıcı, eşlik eden purpurik döküntüler mevcutsa ve solan ürtiker plaklarının yerinde postinflamatuar hiperpigmentasyon kalıyorsa ürtikeryal vaskülit öncelikli olarak düşünülmelidir[110]. Ürtikeryal vaskülit tanısı klinikopatolojik doğrulama gerektirir; atralji, artrit gibi kas-iskelet sitemi tutulumu, böbrek tutulumu, akciğer tutulumu, gastrointestinal sistem gibi iç organ tutulumları eşlik edebilir[110].

Kronik spontan ürtikerde hastaların yaklaşık %10 kadarı sadece anjiyoödem atakları ile seyretmektedir[111]. Sadece anjiyoödem atakları ile seyreden KSÜ, bradikinin aracılı anjiyoödem ile karışabilmektedir. Bradikinin aracılı anjiyoödem; ACE inhibitör kullanımına bağlı anjiyoödem, sartan kullanımına bağlı anjiyoödem, herediter anjiyoödem ve kazanılmış C1 inhibitör eksikliğine bağlı anjiyoödemi kapsamaktadır[111]. Bu tanıları dışlama açısından anamnez, aile öyküsü, ilaç kullanımı, ACE inhibitörleri ve sartanlar gibi şüpheli ilaçların kesilmesi, C1 esteraz inhibitör aktivitesine bakılması, C4 ve C1q düzeyinin çalışılması önemlidir[111].

Atopik dermatit, bülloz pemfigoid, kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar, gebeliğin pruritik ürtikeryal papül ve plakları, eritema multiforme, sweet sendromu, Schnitzler sendromu ve böcek ısırıkları ürtiker ayırıcı tanısında düşünülebilecek diğer tanılardır[96, 102].

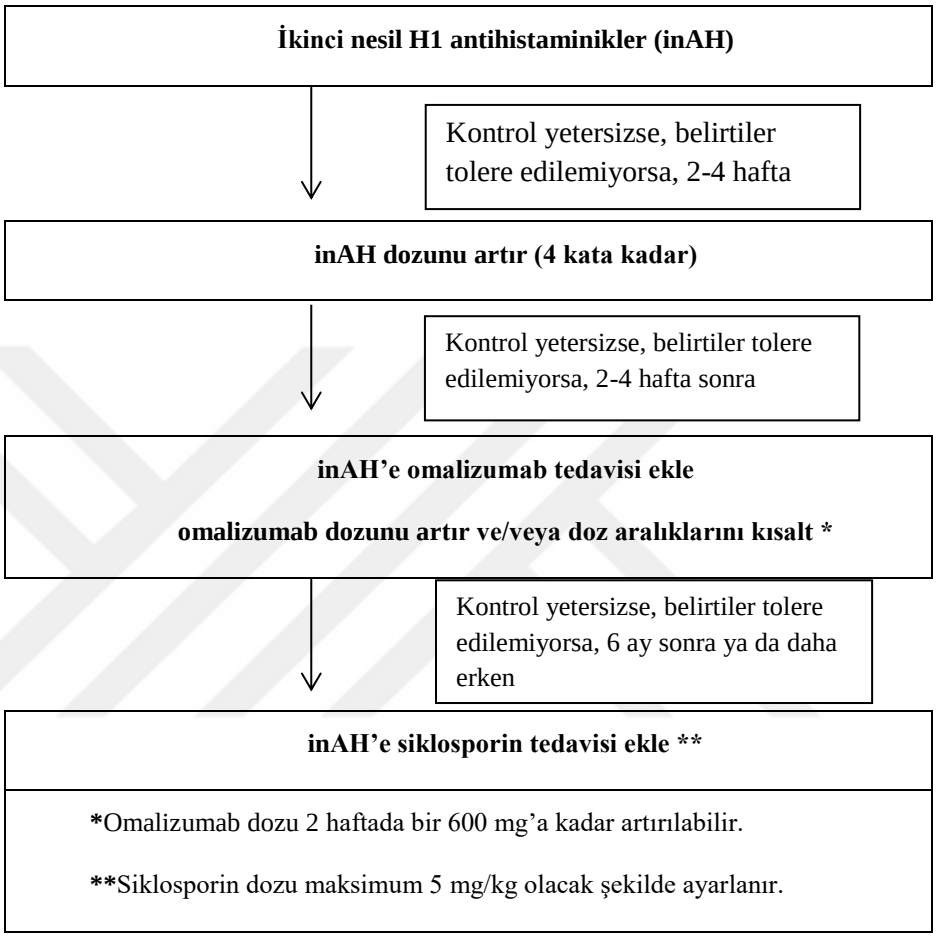
2.1.9. Tedavi

Kronik ürtiker tedavisinde primer ve öncelikli amaç belirtilerden tamamen yoksun dönem elde etmektir[111]. Hastalık tamamen kendiliğinden yok olana kadar tedavi ve takiplere devam edilir[111]. Tedavi yaklaşımı; olası tetikleyicileri ortadan kaldırmak ve semptomatik ilaç tedavisi şeklinde iki koldan oluşur[111]. KSÜ'de altta yatan otoimmünite ile ilişkili nedenleri ortadan kaldırılmak zordur. Ancak tetikleyici faktörlerden uzak durmak mümkündür. KSÜ'de örneğin stresi azaltmaya yönelik eylemler, NSAİİ'lerden kaçınmak hastalık kontrolü sağlayabilir[101].

Kronik uyarılabilir ve spontan ürtiker, anjiyoödemin eşlik edip etmemesinden bağımsız olarak aynı tedavi basamakları ile tedavi edilmektedir[111].

EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 son klavuzuna göre KÜ tedavi şeması Tablo 2.2'de gösterilmiştir[101, 111].

Tablo 2.2. Kronik ürtiker tedavi algoritması [101, 111]



Antihistaminler

Antihistaminler (AH) 1950 yılından beri ürtiker tedavisinde kullanılan ajanlardır[101]. Eski birinci nesil antihistaminler (bnAH) antikolinerjik ve sedatif etkileri olan; alkol, analjezikler, hipnotikler, sedatifler gibi birçok ilaçla etkileşimi olan ajanlardır[101]. Lipofilik yapılarından dolayı kan beyin bariyerini aşarak öğrenme ve mental performansta düşüşe neden olurlar[112]. İkinci nesil antihistaminler (inAH) bnAH'lerden farklı olarak hidrofilik yapıdadır, santral etkileri daha azdır[112]. Bu nedenle inAH'ler daha tercih edilebilir bir güvenlik profili

oluşturur, birçok klavuzda KSÜ tedavisinde ilk basamak tedavi ajanlarıdır[28, 101, 111].

İkinci nesil antihistaminlerle başlanan tedavi ile KSÜ'de 2-4 hafta sonra kontrol sağlanamadığında doz 4 kata kadar artırılabilir[111]. Artırılan dozlar standart dozlardan daha etkilidir[111]. EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI son klavuzuna göre standart doz inAH'lerden fayda görmeyen hastalarda dozun 2-4 kat artırılması önerilmektedir[101]. Amerikan klavuzlarında ise inAH'lerin dozunun 2-4 kat artırılması ya da inAH'lere farklı bir inAH, H2 antihistamin, lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), bnAH ekleyerek kombinasyon tedavileri önerilmektedir[113].

İkinci nesil antihistaminlerin güvenlik profili genel olarak iyi olmasına rağmen bu gruptan astemizol ve terfenadin; ketakonazol ve eritromisin gibi sitokrom P450 3A4 izoenzim inhibitörleri ile beraber kullanıldığında kardiyotoksik etkileri gözlenmiştir[101]. Astemizol ve terfenadin artık birçok ülkede kullanımda değildir, kullanımı son klavuzlarda bu etkilerinden dolayı önerilmemektedir[101].

Birçok inAH ürtiker tedavisinde denenmiştir. Kanıtlar bilastin, setrizin, levosetrizin, loratadin, desloratadin, feksofenadin ve rupatadinin kullanımını desteklemektedir[101]. Bu inAH'lerden hangisinin öncelikli olarak seçileceği ile ilgili bir öneri yoktur, bu antihistaminlerin güvenlik ve etkinlik profilini karşılaştıran klinik çalışmalar yetersizdir[101, 112]. Kanıtlar 4 kat doz artırımının farklı inAH kombinasyonundan daha etkili olduğunu göstermektedir, son yayınlanan 2021 klavuzunda standart dozlardan fayda görmeyen hastalarda bu yüzden 4 kata kadar doz artırımı öncelikle önerilmekte ve 4 kattan daha fazla doz artırımı ise bu konuda çalışma olmadığı için önerilmemektedir[101, 111].

Omalizumab

Dolaşımda bulunan serbest IgE molekülünün ağır zincirinde bulunan C3 parçasına bağlanan, IgE'nin mast hücreleri ve bazofillerde bulunan reseptörlerine bağlanmasını engelleyen, sonuç olarak dolaşımda bulunan serbest IgE miktarında ve

bu hücrelerin yüzeyinde bulunan IgE reseptörlerinde down regülasyona sebep olan rekombinan insan monoklonal antikorudur[6]. KSÜ'de mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonunu engelleyerek etki eder[6]. Antihistaminlere dirençli KÜ vakalarında 12 yaş ve üzeri onaylı tek biyolojik ajandır[6, 28]. Önerilen başlangıç dozu 4 haftada bir 300 mg şeklindedir ve total IgE seviyesinden bağımsızdır[101].

Omalizumabın KSÜ'de etkinliği ve güvenliği çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla ve meta analizlerle desteklenmiştir[28, 114]. KSÜ'de omalizumab tedavisi tekrarlayan ürtiker ve anjiyoödem ataklarını engeller, yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır, uzun dönem tedaviye uygundur ve kesildikten sonra bile nüksleri uzun dönem engeller[101]. Dört haftada bir 300 mg olacak şekilde standart doz omalizumab tedavisinden fayda görmeyen hastalarda daha yüksek dozlarda ya da daha kısa doz aralıkları ile tedavi önerilir[101]. Çalışmalar omalizumab dozunun 600 mg'a kadar çıkarılmasını ve 2 haftada bir olacak şekilde verilmesini desteklemektedir[101].

Kronik spontan ürtikerde spontan remisyon durumu göz önüne alındığında, hastalarda omalizumab tedavisi altındayken periyodik olarak omalizumab tedavisine ara verilen dönemler önerilmektedir[6]. Omalizumab tedavisine ara verilirken tedavinin ani olarak kesilmesi değil, öncelikle doz aralarının açılması tavsiye edilen uygulamadır[6].

Omalizumab ile genel olarak advers reaksiyonlar nadirdir ve iyi tolere edilebilir bir ajandır. Ancak çok nadiren de olsa omalizumab sonrası oluşan anafilaksi vakaları mevcuttur. Yüz otuz iki omalizumab sonrası anafilaksi vakasının incelendiği bir çalışmada; anafilaksinin çoğunlukla ilk 3 dozda ortaya çıktığı belirlenmiştir[115]. Bu yüzden hastaların omalizumab ilk 3 doz enjeksiyondan sonra 2 saat, sonraki enjeksiyonlarda ise yarım saat gözlemi önerilmektedir[6].

Siklosporin

Siklosporin T helper hücreleri inhibe ederek inflamatuar sitokinlerin salınımını engelleyen immünsupresif bir ajandır[28]. Siklosporin ve silofilin

kompleksi kalsinörin fosfotaz aktivitesini inhibe eder, bunun sonucunda mast hücreleri ve bazofillerden histamin, prostaglandin, lökotrienler ve çeşitli sitokinlerin salınımında inhibisyon meydana gelir[28]. Antihistaminlerden ve omalizumabtan fayda görmeyen %15-20 KSÜ hastasında çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiş en etkili anternatif tedavi seçeneğidir[116]. Ancak KSÜ'de kullanımı yüksek oranda advers etkilerinden dolayı standart tedavi olarak önerilmemektedir[101].

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA)

Standart doz inAH'lerden fayda görmeyen hastalarda bazı klavuzlarda inAH'lere lökotrien reseptör antagonistleri, H2 antihistaminleri ya da bnAH'lerin eklenmesi önerilmektedir[113]. Randomize kontrollü çalışmalarda KSÜ'de LTRA kullanımı değerlendirilmiştir. Genel olarak LTRA'ların etkinliği için kanıt düzeyi düşüktür[101]. Erişkin hastalarda KSÜ'de LTRA kullanımının son zamanlarda yayınlanan bir sistematik derlemede plasebo ya da antihistamin tedaviden üstün olmadığı belirtilmiştir[8]. Ancak LTRA ve antihistaminlerin kombinasyon şeklinde kullanımı tek başına standart doz antihistamin kullanımından daha etkili bulunmuştur[8]. KSÜ'de tek başına LTRA kullanımı önerilmemektedir[8].

Kanıt düzeyi düşük diğer tedaviler

Sistemik kortikosteroidler, yüksek doz ve uzun süre kullanımda ortaya çıkan yan etkiler dolayısıyla son yayınlanan EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI 2021 klavuzunda önerilmemektedir[101]. AÜ ve KÜ akut alevlenmelerinde maksimum 10 gün olacak şekilde kısa süreli kullanımı atakları bastırmada etkilidir.

H2 antihitaminler ve dapson eski klavuzlarda KSÜ'de kullanımı önerilen ajanlardı[101]. Tedavi algoritmasında bu ajanların önerilebilmesi adına kanıt düzeyi düşüktür, son yayınlanan klavuzlarda tedavi algoritmasında yer almamaktadır[101]. Sulfasalazin, metotreksat, interferon, plazmaferez, fototerapi, intravenöz immünglobulin (IVIG), mikofenolat mofetil, takrolimus, azatiopurin, hidroksiklorokin, antidepresanlar ve antifibrinolitiklerin KSÜ'de kullanımı ile ilgili

vaka serileri mevcut olup bazı vakalarda bu tedavilerle başarılı yanıtlar alınmıştır[6, 101]. Ancak bu tedaviler kanıt düzeyi düşük tedavilerdir [101]. KSÜ alt tiplerinde tedavi açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır[117].

Yeni tedavi seçenekleri

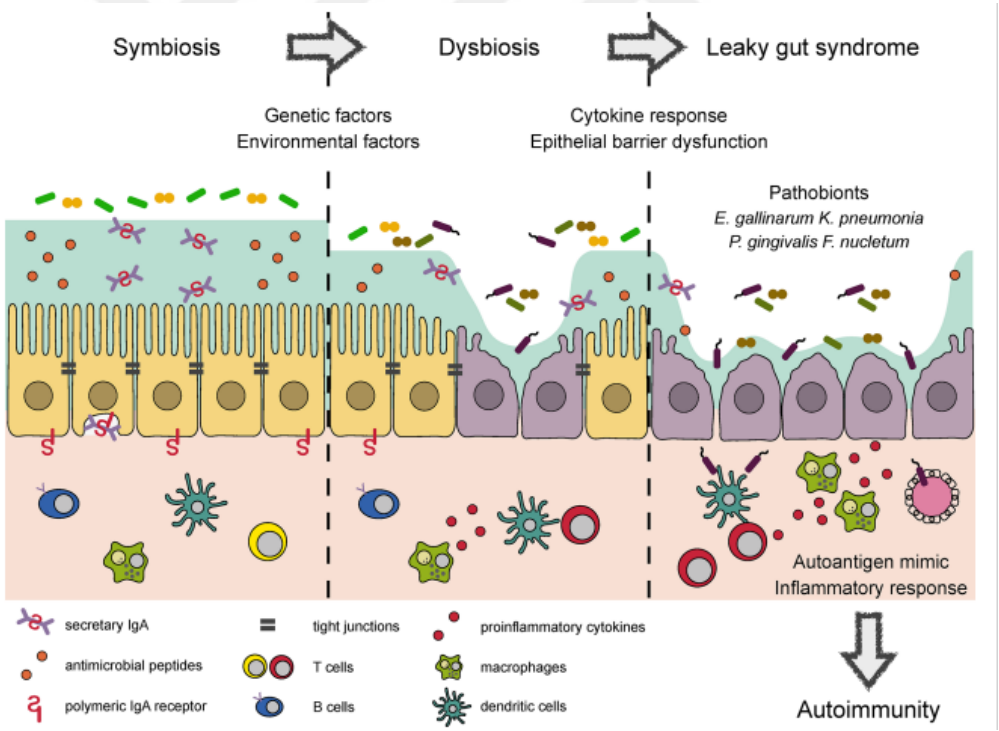
Şimdiye kadar bahsedilen tedavi ajanları KÜ'de belirtileri büyük ölçüde yatıştırır ve kontrol altına alır, ancak hiçbir tedavi seçeneği tek başına ya da kombinasyon şeklinde KÜ'yü tedavi etmez. KSÜ'de patogenezi aydınlatma aşamasındaki gelişmeler, yeni anahtar molekül ve immün mediyatörleri hedef alan yeni biyolojik ajan ve ilaçlar geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Ligelizumab (anti-IgE), dupilumab (antiIL-4/13Rα), mepolizumab (antiIL-5), reslizumab (antiIL-5), benralizumab (antiIL-5R) omalizumab dirençli KSÜ hastalarında yakın gelecekte immünsupresiflerden önce kullanılabilecek tedavi seçenekleri olarak görülmektedir[6, 118, 119].

2.2. Bağırsak ve Otoimmünite

Bağırsak mikrobiyomu, bağırsaklarda kolonize olarak insan sağlığına çeşitli faydaları olan bakteri, mantar gibi mikroorganizma topluluklarına verilen addır. Bağırsakta kolonize olan bakteriler yenidoğan döneminden itibaren bağırsak epitel hücreleri ve dendritik hücrelerde toll like reseptörleri (TLR) uyararak; makrofajlar, B hücreleri, natural killer (NK) hücreleri ve T hücrelerinde immün aktivasyona neden olmaktadır[19]. Bu durum immün sistemin regülasyonu ve evriminde önemli bir role sahiptir. İntestinal mikrobiyomda bir dengesizlik meydana geldiğinde immün sistemin gelişiminde, fonksiyonunda ve immün toleransta anormallikler meydana gelmekte, bu da kişiyi alerjik hastalıklara, inflamatuar hastalıklara ve otoimmün hastalıklara yatkın hale getirmektedir[19]. Atopik dermatitte, astımda ve gıda alerjilerinde bağırsak mikrobiyomunun önemi çalışmalarla gösterilmiştir[19].

Bağırsak yüzeyi gıda alerjenleri, gıda kaynaklı patojenler gibi yabancı çevresel antijenlere ve kommensal olarak yaşayan mikrobiyal ajanlara sürekli temas halindedir[120]. Bağırsak epiteli potansiyel olarak zararlı antijenlerle vücut arasında

bariyer görevi görmektedir. Bu epitel bariyerde meydana gelen bozukluk geçirgen bağırsak sendromu olarak isimlendirilmektedir[120]. Geçirgen bağırsak sendromunun tip1 diyabet, multipl skleroz, romatoid artrit ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklara yatkınlık oluşturduğu çalışmalarla gösterilmiştir[120]. Aynı zamanda bağırsakta yaşayan kommensal mikrobiyom bağırsak epitel bariyer fonksiyonunun düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. Bu kommensal mikrobiyomda meydana gelen anormallikler disbiyozis olarak isimlemdirilmektedir, bu durumun geçirgen bağırsak sendromunu tetiklediği düşünülmektedir[121]. Örneğin farelerle yapılan bir çalışmada SLE hastalarında yararlı *Lactobacillus* türlerinin azaldığı, *Lactobacillus* miktarının probiyotiklerle artırılması ile bağırsak geçirgenliğinin normale döndüğü ve lupus tedavisinde yarar sağladığı gösterilmiştir[122]. Otoimmün hastalıkların bağırsaklarla ilgili oluşum süreci Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Otoimmün hastalıkların bağırsakla ilişkisi[120]

Kronik spontan ürtiker ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar literatürde kısıtlı sayıdadır. KSÜ hastalarında bağırsak mikrobiyomunu inceleyen ilk çalışma 2017 yılında yapılmıştır[123]. *Akkermansia muciniphila, Faecalibacterium prausnitzii, Clostridium leptum* ve *Enterobacteriaceae*

bakterilerinde sağlıklı kontrol ve hasta grubunda miktar olarak farklılıklar saptanmıştır. KSÜ hastalarının dışkı örneklerinde *Enterobacteriaceae* ailesi sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede miktar olarak daha yoğun gözlenmiştir. 2019 yılında 10 KSÜ hastası ve 10 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada 392 bakteri türü incelenmiş ve KSÜ hastalarında bağırsak bakteri mikrobiyom çeşitliğinin daha az olduğu gözlenmiştir[19]. 2021 tarihli yakın zamanda yapılan bir çalışmada 25 KSÜ hastası ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve yine hasta grubunda bağırsak mikrobiyom çeşitliliğinin azaldığı gözlenmiştir[124]. Bu çalışmada hasta grubunda daha önceki çalışmalarla benzer şekilde *Firmicutes* ve *Bacteroides* miktarlarında azalma saptanmıştır, bu bakterilerin bağırsakta mikrobiyom çeşitliliğine katkıda bulunan mikrobiyom üyeleri olduğu düşünülmektedir. Bu faydalı bakteri türlerinin azalması sonuç olarak *Enterobacteriaceae* gibi patojen türlerde artışa neden olmakta bu patojen türlerin artışı bağırsakta inflamatuar süreci tetiklemekte ve bağırsak geçirgenliğni artırmaktadır[123, 124].

Kronik spontan ürtikerde bağırsak geçirgenliğini araştıran çalışmalar daha eskiye dayanmaktadır. Ancak bu konuda yapılmış çalışma sayısı azdır ve küçük hasta grupları değerlendirilmiştir. 1991 yılında 24 KSÜ hastası artraljisi olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırılmış ve inek sütünde bulunan beta laktoglobulin proteinin emilimine göre bağırsak geçirgenliği değerlendirilmiştir[125]. 24 hastanın 10'nunda normale göre artmış bağırsak geçirgenliği saptanmıştır. 2000 yılında Guida ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 10 KSÜ hastasının bağırsak geçirgenliği sellobiyoz/mannitol geçirgenlik testi ile değerlendirilmiş, kontrol grubuna kıyasla artış saptanmamış ve normal olarak değerlendirilmiştir[16]. Bu çalışmada 10 KSÜ hastasına psödoalerjen içermeyen ve düşük histamin diyeti uygulanmış hastaların 3'ünde tam remisyon, 3'ünde kısmi remisyon, 4'ünde ara ara olan nükslerle seyreden kısmi remisyon gözlenmiştir. Psödoalerjen ve histamin içeriği fazla diyetin bağırsaklarda mukozal yapıyı zedelediği, fonksiyonel bozukluğa neden olduğu, bağırsak geçirgenliğini arttığı ve bireyin sonuç olarak psödoalerjen ve yiyeceklerde olan histamine maruziyetinin arttığı düşünülmektedir[16, 126]. Buhner ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada 55 KSÜ hastası

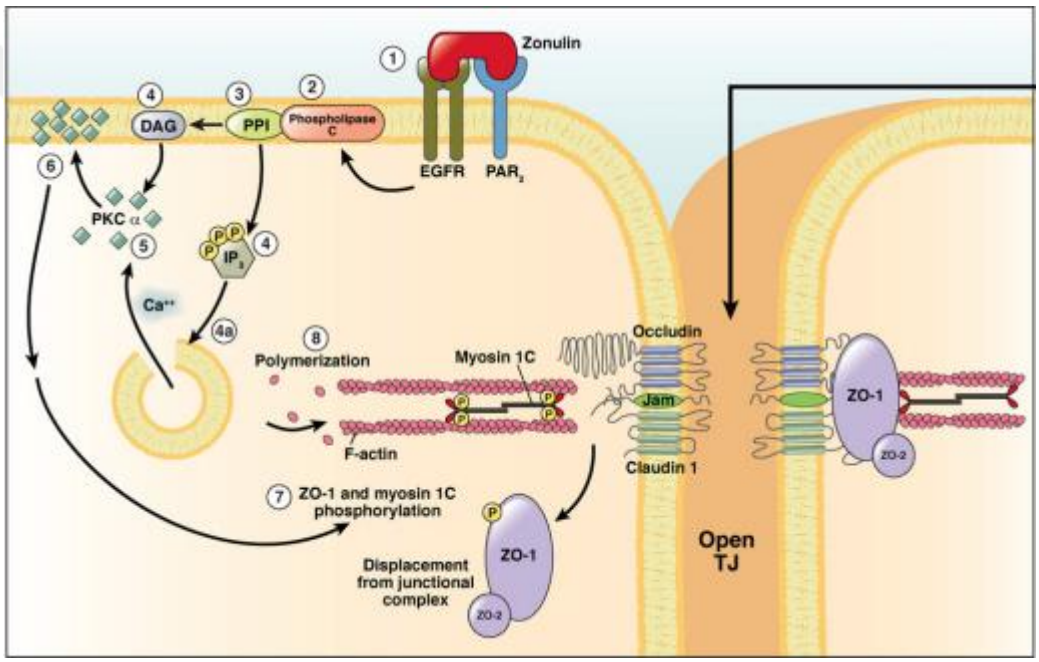
psödoalerjen içermeyen diyet öncesi ve diyetin 24. gününde sükroz-laktüloz/mannitol test ile bağırsak geçirgenliği açısından değerlendirilmiştir[17]. Hasta grubunda bazal bağırsak geçirgenliği kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Elli beş hastadan 29'unun psödoalerjen içermeyen diyetten fayda gördüğü, bu hastaların bağırsak geçirgenliğinin diyete yanıt vermeyen hasta grubuna kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diyete yanıt veren hasta grubunda diyetin 24. gününde bağırak geçirgenliğinin azaldığı gösterilmiştir.

Üst gastrointestinal sistemde olan inflamasyonun *H.pylori* enfeksiyonundan bağımsız olarak yine KSÜ atakları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[126, 127]. Üst gastrointestinal sistemde olan inflamasyon ya da gastritin artan bağırsak geçirgenliği nedeni ile ürtiker ataklarını alevlendirdiği düşünülmektedir. Diğer bir görüş ise peptik ülser ya da gastritte mast hücrelerinin artan degranülasyonu ile açığa çıkan histamindir. Kırk üç KSÜ hastası ve farklı etnik gruplardan sağlıklı kontrol grubunun oluşturulduğu bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla gastroduodenal mukozada mast hücre infiltrasyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir[128]. Çalışmada bu durum KSÜ hastalarının psödoalerjenlere daha duyarlı olması ile açıklanmıştır. KSÜ hastalarının psödoalerjenlere daha duyarlı olmalarının sebebi yine artmış bağırsak geçirgenliği olarak düşünülebilir.

2.2.1. Zonulin

Vibrio cholera için aşı çalışmaları sırasında bağırsakta paraselüler alanda sıkı bağları geri dönüşümlü olarak açan bir enterotoksin olan zonula occludens toksininin (ZOT) keşfedilmesi ile bağırsakta ZOT tarafından başlatılan sıkı bağları açan sinyal yolağı araştırılmaya başlanmıştır[129]. Bu sinyal yolağını etkileyen endojen bir molekülün de olabileceği düşünülerek aynı etki mekanizmasına sahip zonulin 2000 yılında keşfedilmiştir[20, 129]. İnsan serumunun proteomik analizi ile zonulin; prehaptoglobulin-2 olarak tanımlanmıştır, prehaptoglobulin-2 o zamana kadar haptoglobulin(HP)2 nin aktif olmayan öncülü olarak bilinmekteydi[21]. Hemoglobin-haptoglobulin komplekslerinin hemoglobine bağlı oksidatif stresi engellediği bilinmekteydi, ancak öncüllerinin bir fonksiyonunun olmadığı düşünülmekteydi[21].

Zonulin bağırsak epitelinde PAR2 (proteinase activated receptor) aracılığı ile epidermal growth factor receptor (EGFR) transaktivasyonuna neden olmakta; sırasıyla protein kinase-C (PKC-α) aktive olmakta, o da ZO-1 ve myosin 1c gibi hedef proteinlerin fosforilasyonunu uyararak aktinin polimerizasyonunu uyarmaktadır[15, 21]. Aktinin polimerizasyonu ile birlikte intestinal paraselüler sıkı bağlar açılmaktadır; zonulin, reseptöründen ayrıldığında ise sıkı bağlar başlangıçtaki formuna geri dönmektedir[15, 21]. Zonulinin etki mekanizması şekil 2.2'de gösterilmiştir[14]. Zonulin interselüler sıkı bağların şimdiye kadar bilinen tek fizyolojik modülatörüdür[21].



Şekil 2.2. Zonulinin etki mekanizması[14]

İntestinal bariyerden moleküllerin, iyonların ve sıvıların geçisi transselüler ve paraselüler olmak üzere iki yolla gerçekleşmektedir[130]. Transselüler yol kanallar ve taşıyıcılar aracılığı ile paraselüler yoldan daha seçici olarak çalışmaktadır[130]. Paraselüler alanda bulunan sıkı bağlar intestinal paraselüler geçirgenliği düzenleyen ana modülatördür[130]. Bu sıkı bağlar çevresel patojenler, toksinler ve antijenler için bariyer görevi görmektedir. Otoimmün hastalıkların gelişim mekanizması olarak genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi suçlanmaktadır. Genetik olarak otoimmüniteye yatkın kişilerin %10'nunda hastalık gelişimi olmakta, bu da çevresel

faktörlerin önemini ortaya koymaktadır[15]. Çölyak hastalığı, tip1 diyabet, multipl skleroz, ankilozan spondilit, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda bağırsak geçirgenlik parametresi olan zonulinin artan serum seviyeleri otoimmün hastalıklarda çevresel faktörlerin önemini göstermektedir[15, 120]. Sıkı bağların açılarak bağırsak geçirgenliğinin artması ile çevresel antijenler paraselüler alandan geçmekte; T hücreleri, B hücreleri ve antijen sunucu hücrelerle etkileşime geçmektedir. Bu durum genetik olarak yatkın kişilerde immün sistemin aktivasyonuna, self-antijenlere toleransın azalmasına, sonuçta otoimmün hastalıkların ve kronik inflamatuar hastalıkların gelişimine katkı sağlamaktadır.

Paraselüler alanda bulunan sıkı bağların açılması diyet, ilaçlar, humoral faktörler, nöronal ve inflamatuar belirteçler, mast hücre ürünleri, antimikrobiyal peptitler, bakteri ve virüslerin hedefi olan birçok yolak tarafından kontrol edilmektedir[120]. Zonulin seviyelerini artıran ve bağırsak geçirgenliğini etkileyen en önemli ve güçlü uyaranlar patojen mikroorganizmalar ve gluten olarak bilinmektedir[21, 130]. Yapılan bir çalışmada farklı hayvan türlerinde, çeşitli bakteriyel mikroorganizmalara maruziyet sonrası eş zamanlı paraselüler bağırsak geçirgenliğinde ve zonulin seviyesinde artış not edilmiştir[131]. Zonulin aktivasyonunun belki de patojen mikroorganizmaların bağırsak epiteline tutunup, kolonize olmasını engelleyen bir savunma mekanizması olabileceği; her zaman patolojik bir durum olarak yorumlanmaması gerektiği ve bağırsak homeostazında görevli spesifik olmayan bir cevap olabileceği düşünülmüştür. Gluten içerisinde bulunan gliadin ise CXCR3 reseptörüne bağlanarak bağırsak geçirgenliğini ve zonulin seviyesini artırmaktadır[120, 130]. Glutenin zonulin yolağı tarafından bağırsakta bulunan zararlı bir komponent olarak yanlış yorumlandığı düşünülmektedir[130].

Otoimmün hastalıklarda bağırsak geçirgenliğini gösteren başka parametreler de çalışılmıştır. Laktüloz/mannitol ve laktüloz/ramnoz testi bağırsaklardan emilen laktüloz ve emilemeyen mannitol ve ramnozun idrarda atılım oranlarını ölçerek bağırsak geçirgenliğini değerlendiren testlerdir[120]. Laktüloz yerine sellobiyoz ve sukraloz da kullanılabilmektedir[132]. Radyoaktif krom işaretli etilendiamin tetra-asetik asit (^{51}Cr-EDTA) ve polietilen glikolun (PEG) idrarda ölçümlerinin mannitol

ve ramnoz ile kıyaslanması da bağırsak geçirgenliği için kullanılabilen testlerdir[133]. Laktüloz/mannitol ve laktüloz/ramnoz oranları multipl skleroz, romatoid artrit, tip1 diyabet ve çölyak hastalarında artmıştır[120]. Liposakkaritlerin ve CD-14'ün serum konsantrasyonları da bağırsak geçirgenlik belirteçlerindendir. Serum liposakkarit konsantrasyonları ankilozan spondilit ve otoimmün hepatit hastalarında, serum CD14 konsantrasyonu ise SLE hastalarında artmış olarak gösterilmiştir[120].

Zonulinin negatif yönde regülasyonu ile intestinal bariyer fonksiyonunu düzenleyen yöntemler çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde denenmiştir. Zonulin inhibitörü larazotid asetat çölyak hastalığında potansiyel bir tedavi ajanı olarak denenmiş ve pozitif sonuçlar elde edilmiştir; ancak daha geniş hasta grupları üzerinde çalışmalara ihtiyaç vardır[134]. Kolostrum bovinum, elma pektini, vitamin A ve D serum zonulin seviyelerini düşürerek epitel bariyer fonksiyonunu düzenleyen besinsel içeriklerdir[130]. Probiyotikler uygun miktar ve oranda kullanıldığında faydalı canlı mikroorganizmalar içeren ürünlerdir, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* en önemli mikroorganizmalardır[130]. Probiyotikler bağırsak mikrobiyomundaki faydalı mikroorganizmaların artmasına, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun engellenmesine, bağırsak epitel geçirgenliğinin ve immün sistemin düzenlenmesine katkı sağlar. Probiyotik tüketiminin metabolik hastalıklar, kolon kanseri, inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi birçok hastalıktan korunmada etkili olduğu düşünülmektedir[130]. Probiyotik tüketiminin serum zonulin düzeyini düşürerek bağırsak geçirgenliğini düzenlediği çalışmalarla gösterilmiştir[135].

Kronik spontan ürtiker etiyopatogenezinde en önemli faktör olarak düşünülen otoimmünite şimdiye kadar birçok yoldan dolaylı olarak gösterilmiştir. Bağırsak geçirgenliği ve KSÜ arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Ancak KSÜ'nün otoimmünite ile ilişkisini ve KSÜ'de bağırsak geçirgenliğini serum zonulin düzeyi üzerinden inceleyen bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 25.03.2021 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00 Toplantı sayısı: 02 Karar No: 21 onayı ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.2. Çalışma Tasarımı ve Olgu Seçimi

Çalışmamız vaka kontrol türünde kesitsel bir çalışmadır. 01.04.2021 ve 25.09.2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası kronik spontan ürtiker tanılı 65 hasta vaka grubuna dahil edildi. Muayene sırasında belirli bir dış etkene bağlı olmaksızın en az 6 haftadır devam eden, haftada en az 2 kez ürtiker +/-anjiyoödem atakları olan hastalar kronik spontan ürtiker olarak kabul edildi. Benzer yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksine (VKİ) sahip, polikliniğe başka sebeplerle başvuran daha önce kronik ürtiker öyküsü olmayan, inflamatuar deri hastalığı dışında (seboreik keratoz, akrokordon, verrü gibi) tanılar almış 65 kişi ise sağlıklı kontrol grubuna dahil edildi.

Tüm katılımcılar için çalışmadan dışlanma kriterleri; herhangi bir otoimmün ya da otoinflamatuar hastalık sahibi olmak, alkol ve madde bağımlısı olmak, malignite tanısı, aktif enfeksiyon bulgusu, karaciğer ve böbrek hastalığı, psikoz ve nörolojik hastalık öyküsü, koroner arter hastalığı, tip1 ve tip2 diyabet öyküsü, sistemik immünsüpresif ilaç kullanımı ve 2 haftadan uzun süre sistemik steroid tedavisi almak, gebelik, son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanmak, takviye edici gıda olarak probiyotik kullanımı olarak belirlendi.

Çalışmaya vaka grubu olarak dahil edilen kronik spontan ürtiker tanılı hastalarda serum zonulin düzeyini etkileyebileceği için anamneze göre otoimmün hastalık öyküsü olanlar ve aynı zamanda laboratuvar testlerinde otoantikorları pozitif olanlar dışlandı. Deri ve zührevi hastalıklar polikliniğinde kronik spontan ürtiker hastalarında rutinde çalışılan otoantikorlardan; antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, anti mikrozomal antikor (anti-TPO), anti tiroglobulin antikor (anti-TG), anti endomysium antikor, doku transglutaminaz IgG, doku transglutaminaz IgA, anti-gliadin IgG, anti-gliadin IgA'dan herhangi biri pozitif olan hastalar böylelikle vaka grubuna dahil edilmemiş oldu. Kontrol grubunda ise rutin olarak otoantikorlar bakılmadı, sadece anamnez bugularına dayanarak otoimmün hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan 65 vaka ve 65 kontrol olmak üzere toplam 130 gönüllü çalışma hakkında hem sözlü hem de yazılı olarak bilgilendirildi. Çalışmaya katılmadan önce katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" imzalatılarak yazılı onam alındı. Gönüllülerin; Türkiye Cumhuriyeti kimlik numaraları, yaşları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksleri kaydedildi. Vaka grubuna alınan hastalar için bir veri formu hazırlanarak yaşadıkları yer, sigara kullanım öyküleri, özgeçmişleri, soygeçmişleri, kronik ürtiker ilaç öyküleri, varsa uyarılabilir ürtiker birlikteliği, eşlik eden anjiyoödem varlığı, hastalık süresi ve hastaların elektronik kayıtları incelenerek son 6 hafta içindeki total IgE düzeyi ve gaitada *H.pylori* antijen durumu veri formuna kaydedildi.

Çalışmaya alınan KSÜ hastalarında hastalık aktivitesi kan örneği ile eş zamanlı olarak ürtiker aktivite skoru-7 (UAS-7) ile değerlendirildi. UAS-7; 7 günlük yani 1 haftalık ardışık günlerde günlük ürtiker plak sayısını ve kaşıntı şiddetini değerlendiren, 0-42 arasında değişen sonuçlar veren ürtiker aktivite skorudur. Ürtikerle seyreden KSÜ hastalarında hastalık aktvitesini gösteren altın standart bir uygulamadır[72]. Tablo 3.1'de UAS-7 gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Ürtiker Akvitite Skoru-7 (UAS-7)[72]

Skor	**Ürtiker**	**Kaşıntı**
0	yok	yok
1	Hafif (kabarıklık sayısı <20/24saat)	Hafif (var ancak rahatsız edici değil)
2	Orta (kabarıklık sayısı 20-50/24saat)	Orta (rahatsız edici ancak günlük faaliyetleri ve uykuyu etkilemiyor)
3	Şiddetli (kabarıklık sayısı >50/24saat)	Şiddetli (rahatsız edici, günlük aktiviteleri ve uykuyu etkiliyor)
Not: UAS-7 için 7 günlük ürtiker ve kaşıntı skorları toplanır, maksimum skor 42'dir.		

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Biyokimyasal Analizler

Tüm katılımcılardan venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri en geç 2 saat içinde 15 dakika 1000xg 2-8°C'de santrifüj edilerek serum ayrıştırma işlemi gerçekleştirilmek üzere Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'na ulaştırıldı. Vaka ve kontrol grubu için alınan serumlar aynı gün çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı. Ayrıştırılan serumlarda analiz gününde bir kez çözünme sağlandıktan sonra serum örnekleri oda sıcaklığına (18-25°) getirilerek ticari kitin talimatları doğrultusunda 20 dakika bekletildi. Analizde human zonulin seviyeleri, serum örneklerinde sandwich-enzyme linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemi ile çalışıldı. Ticari kit olarak Sandwich-ELISA, SinoGeneClon Biotech Co., Ltd, Catalog No: SG-10802, Hangzhou, China çalışmamızda kullanıldı. Kitin sensitivitesi 10 pg/mL idi. Çalışma içi varyasyon katsayıları (intra-assay coefficient of variation, CV) %8'in altında, çalışmalar arası varyasyon katsayıları (inter-assay CV) % 10'nun altındaydı.

3.4. İstatiksel Analiz

Veriler Microsoft Excel programında toplanıp, SPSS versiyon 21 paket programında analiz edilmiştir. Sürekli verilerin normalliği Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testinden uygun olan ile, histogram ve Q-Q plot grafikleri ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene's testi ile değerlendirildi. Sürekli

veriler normal dağılıyorsa ortalama ± standart sapma, normal dağılım gözlenmedi ise ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans ve yüzde ile gösterildi. Sürekli verilerin iki grup karşılaştırmasında bağımsız gruplarda t test veya Mann Whitney U testinden uygun olan kullanıldı. Sürekli verilerin 3 grup karşılaştırmasında verileri normal dağılmadığı için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Pearson Ki kare testi kullanıldı. Tüm testler çift yönlü idi ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

3.5. Finansal Destek

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimince "Lisansüstü Tez Projeleri" kapsamında desteklenmiştir. Proje Numarası TTU-2021-9509'dur.

5. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 65 kronik spontan ürtiker tanılı hasta ve 65 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 130 katılımcı alındı**.** Yaş ve cinsiyet açısından vaka ve kontrol grupları birebir eşti. Her iki grupta da 23'er (%35,4) erkek, 42'şer (%64,6) kadın bulunmaktaydı. Vaka grubunda ortalama yaş 34,7 ± 11,4, kontrol grubunda ortalama yaş 34,7 ± 11,3 idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p=1,00). Vaka ve kontrol gruplarında ortalama VKİ değerleri sırasıyla 26,4 ± 4,5 kg/m^2 ve 26,4 ± 4,2 kg/m^2 olarak hesaplandı ve her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,952). Çalışma popülasyonunun özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma Popülasyonun Özellikleri

Kategoriler	Tüm katılımcılar (130)	Vaka (65)	Kontrol (65)	p
Yaş *Ortalama ± Std. Sapma*	34,7 ± 11,3	34,7 ± 11,4	34,7 ± 11,3	1,00[1]
Cinsiyet, *n(%)*				
Erkek	46 (%35,4)	23 (%35,4)	23 (%35,4)	1,00[2]
Kadın	84 (%64,6)	42 (%64,6)	42 (%64,6)	
VKİ *(kg/m^2)* *Ortalama ± Std. Sapma*	26,4 ± 4,3	26,4 ± 4,5	26,4 ± 4,2	0,952[1]

VKİ: *Vücut Kitle İndeksi, [1]Bağımsız gruplar t test, [2] Ki kare test*

Vaka grubunda 65 kişi incelendiğinde %58,5'inin (n=38) kentte, %41,5'inin (n=27) kırsalda yaşadığı saptandı. Vaka grubunun %21,5'i (n=14) sigara kullanırken, %72,3'ü (n=47) sigara kullanmıyordu. Yüzde 6,2'si (n=4) sigarayı daha önce kullanıp bırakmıştı. Vaka grubunda hiçbir hasta alkol kullanmamaktaydı. Yüzde 43,1'inin (n=28) uyarılabilir ürtikeri mevcutken, %56,9'unda (n=37) uyarılabilir ürtiker bulunmuyordu. Vaka grubunda uyarılabilir ürtikeri olan hastaların hepsinde semptomatik dermografizm saptanmıştı. Vakaların %84,6'sı (n=55) oral antihistaminik tedavisi kullanıyordu, %15,4'ü ise (n=10) omalizumab tedavisi kullanmaktaydı.

Vaka grubuna alınan hastaların %56,9'nda (n=37) ürtiker ve anjiyoödem atakları beraber bulunmaktaydı. Hastaların %43,1'inde (n=28) sadece ürtiker atakları mevcuttu, eşlik eden anjiyoödem atakları yoktu.

Çalışmaya vaka grubu olarak alınan 65 kronik spontan ürtiker hastasında ortalama serum total IgE düzeyi 188,6 ± 311,6 IU/Ml olarak hesaplandı (ortanca değer 88 IU/Ml). Total IgE düzeyi 14 IU/Ml ile 1605 IU/Ml arasında değişmekteydi. Hastaların %10,8'inin (n=7) gaitada *H.pylori* antijeni pozitifti, %89,2'sinin (n=58) ise negatif bulunmuştu. Gaitada *H.pylori* antijeni pozitif olarak saptanan hastalar eradikasyon tedavisi kullanmıyordu.

Hastaların elektronik kayıtlarına bakılarak kaydedilen serum total IgE ve gaitada *H.pylori* antijen durumları son 6 hafta içindeki sonuçlardı. 45 hastanın serum total IgE ve gaitada *H.pylori* antijen durumları serum zonulin düzeyi ile eş zamanlı olarak çalışılmıştı.

Hastaların ortalama UAS-7 skoru 17,6 ± 11,4 olup, ortancası 18 idi. Ortalama hastalık süresi 30,9 ± 54,2 ay olup ve ortancası 12 aydı. Hastalık süreleri 1,5 ay ile 20 yıl arasında değişkenlik göstermekteydi. Vaka grubunun klinik ve demografik özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

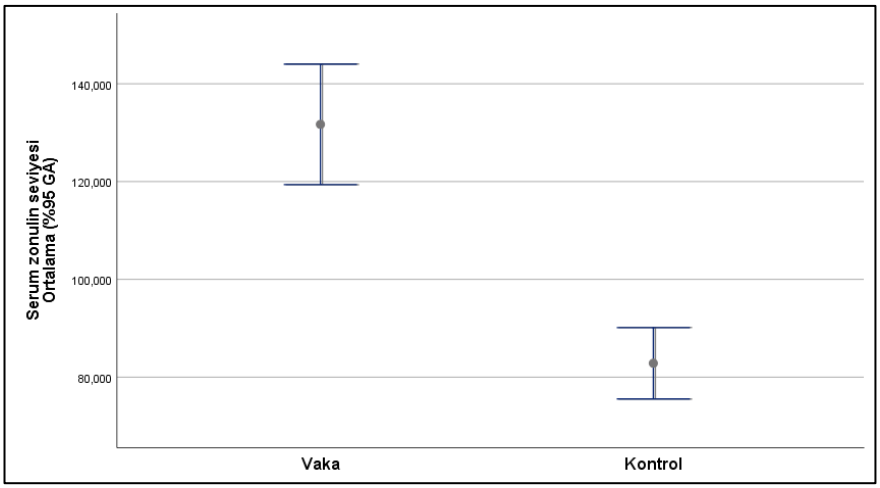
Tablo 4.2. Vaka Grubunun Klinik ve Demografik Özellikleri

Kategoriler	n (%)	Ortalama ± Std.Sapma	Ortanca (Min-Maks)
Total IgE *(IU/Ml)*		188,6 ± 311,6	88 (14-1605)
Dışkıda *H.pylori* antijeni			
Pozitif	7 (%10,8)		
Negatif	58 (%89,2)		
UAS-7		17,6 ± 11,4	18 (0-42)
Hastalık süresi *(ay)*		30,9 ± 54,2	12 (1,5-240)
Sigara			
Kullanıyor	14 (%21,5)		
Kullanmıyor	47 (%72,3)		
Bırakmış	4 (%6,2)		
Kullanılan ilaç			
Antihistaminik	55 (%84,6)		
Omalizumab	10 (%15,4)		
Yaşadığı yer			
Kent	38 (%58,5)		
Kırsal	27 (%41,5)		
Anjiyoödem			
Var	37 (%56,9)		
Yok	28 (%43,1)		
Uyarılabilir Ürtiker			
Var	28 (%43,1)		
Yok	37 (%56,9)		

UAS: Ürtiker Aktivite Skoru

4.2.Katılımcıların Serum Zonulin Düzeyleri

Çalışmaya dahil edilen 130 katılımcının ortalama serum zonulin düzeyi 107,3 ± 47,5 pg/Ml idi. Ortalama serum zonulin düzeyi hasta grubunda 131,7 ± 49,7 pg/Ml, kontrol grubunda ise 82,8 ± 29,4 pg/Ml olarak hesaplandı ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Grafik 4.1). Çalışma popülasyonunda serum zonulin düzeyleri tablo 4.3'de gösterilmiştir.



Grafik 4.1. Vaka ve kontrol gruplarının serum zonulin düzeylerinin dağılımı

Tablo 4.3. Çalışma popülasyonunda serum zonulin düzeyleri

Kategoriler	Tüm katılımcılar (130)	Vaka (65)	Kontrol (65)	p
Serum zonulin düzeyi (pg/ml) *Ortalama ± Std. Sapma*	107,3 ± 47,5	131,7 ± 49,7	82,8 ± 29,4	**<0,001[1]**

[1]Bağımsız gruplar t test, [2] Ki kare test

4.3. Hasta Grubunda Serum Zonulin Düzeyinin Diğer Verilerle İlişkisi

Hasta grubunda serum zonulin düzeyi ile cinsiyet ilişkisi incelendiğinde; ortalama serum zonulin düzeyi erkeklerde 117,8 ± 47,6 pg/Ml, kadınlarda ise 139,3 ± 49,7 pg/Ml idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,096). Hasta grubunda serum zonulin düzeyi ile yaş arasında ilişki incelendiğinde yine anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (p=0,701). Hasta grubunda VKİ ile serum zonulin düzeyi arasındaki ilişki araştırıldığında ise yine anlamlı korelasyon olmadığı saptandı (p=0,618).

Hasta grubunda serum zonulin düzeyi ile hastalık süresi, UAS-7 ve serum total IgE düzeyi arasında ilişki araştırıldığında, hiçbirinde anlamlı korelasyon olmadığı görüldü (sırasıyla p=0,276, p=0,433, p=0,935). Hasta grubunun serum zonulin düzeyi ile korelasyon analizleri Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Vaka grubunun serum zonulin düzeyi ile korelasyon analizleri

Kategoriler	Serum zonulin düzeyi	
	r	p
Yaş	0,049	0,701[1]
VKİ	0,063	0,618[1]
Hastalık Süresi	0,136	0,276[2]
UAS-7	-0,099	0,433[2]
Total IgE	0,010	0,935[2]

VKİ: *Vücut Kitle İndeksi, UAS-7: Ürtiker Aktivite Skoru, [1]Pearson korelasyon, [2] Spearman korelasyon*

Hasta grubunda UAS-7 skorları 0-6 iyi kontrollü hastalık, 7-15 hafif, 16-27 orta, 28-42 şiddetli hastalık aktivitesi olarak kategorilendirildiğinde ve serum zonulin düzeyi ile ilişki araştırıldığında; post hoc analizlerde 28-42 grubu ve 16-27 grubunda serum zonulin düzeyi diğer tüm gruplardan anlamlı olarak düşüktü (p<0,001). 0-6 ve 7-15 grupları arasında fark yoktu. UAS-7 skoru 0-15 olanların serum zonulin düzeyi, 16-42 olanlardan anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Tablo 4.5'te UAS-7 kategorilerine göre serum zonulin düzeyi ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.5. UAS-7 kategorilerine göre serum zonulin düzeyi ilişkisi

Kategoriler (n)	Serum zonulin düzeyi		p
	Ortalama ± std.sapma	Ortanca (min-maks)	
Ürtiker aktivite skoru			
0-6 (12) [a]	117,2 ± 59,0	114,9 (27,5-227,5)	<0,001[1]
7-15 (18) [a]	149,7 ± 41,6	139,2 (91,4-221,9)	
16-27 (22) [b]	134,8 ± 41,7	135,5 (58,5-217,6)	
28-42 (13) [c]	114,9 ± 58,2	93,3 (54,2-258,2)	
Ürtiker aktivite skoru			
0-15 (30)	136,7 ± 51,4	132,9 (27,5-227,5)	<0,001[2]
16-42 (35)	127,4 ± 48,6	128,9 (54,2-258,2)	

[1]Kruskal Wallis test, [2] Mann Whitney U,
Farklı harfler posthoc analizlerde birbirinden farklı grupları göstermektedir.

Hasta grubunda gaitada *H.pylori* antijeni pozitif ve negatif olanlarda ortanca serum zonulin düzeyleri sırasıyla 122 pg/mL (62,5-159), 132,9 pg/mL (27,5-258,2) olduğu görüldü. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,626).

Hasta grubunda ortanca serum zonulin düzeyi sigara kullananlarda 100,7 pg/mL (27,5-221,9), sigara kullanmayanlarda 135,8 pg/mL (58,5-258,2), sigarayı kullanıp bırakanlarda ise 130 pg/mL (94,9-212,3) idi. Hasta grubunda sigara kullanma durumuna göre serum zonulin düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,166).

Antihistaminik kullananların ortanca serum zonulin düzeyi 130,6 pg/mL (27,5-258,2), omalizumab kullananların ortanca serum zonulin düzeyi ise 140,7 pg/mL (65,5-227,5) idi. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,210).

Kentte yaşayan hastaların ortalama serum zonulin düzeyi 132 ± 49,6 pg/mL, kırsalda yaşayanların ise 131,2 ± 50,8 pg/mL idi, hastaların yaşadığı yere göre serum zonulin düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,947).

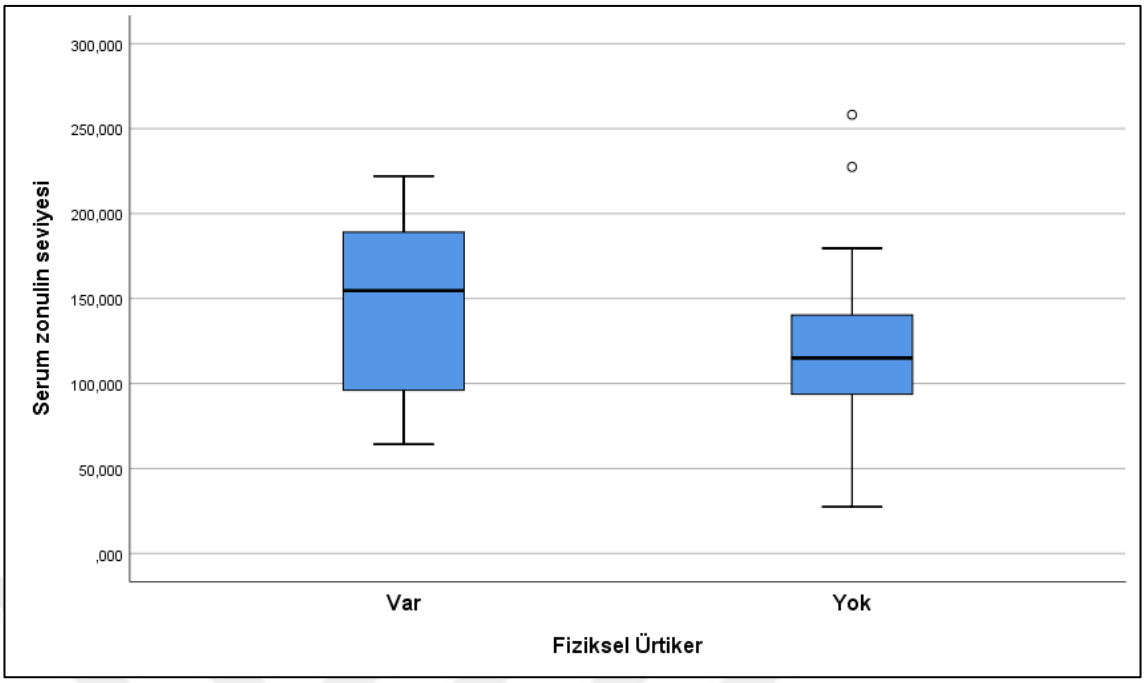
Anjiyoödem eşlik eden hastaların ortalama serum zonulin düzeyi 127,5 ± 54,6 pg/mL, anjiyoödem eşlik etmeyen hastaların ortalama serum zonulin düzeyi ise 137,3 ± 42,8 pg/mL idi. Hastaların eşlik eden anjiyoödem varlığına göre serum zonulin düzeyleri arasında istatiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,274).

Uyarılabilir ürtiker bulunan hastaların ortanca serum zonulin düzeyi 154,7 pg/mL (64,3-221,9), uyarılabilir ürtiker bulunmayanların ise 115,1 pg/mL (27,5-258,2) idi. Uyarılabilir ürtiker bulunan hastaların serum zonulin düzeyi, uyarılabilir ürtiker bulunmayanlardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,014) (Grafik 4.2). Hasta grubunda serum zonulin düzeyi ile klinik ve sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Hasta Grubunun Serum Zonulin Düzeyi ile Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Kategoriler	n (%)	Serum zonulin düzeyi (pg/mL) *Ortalama ± Std. sapma / Ortanca (min-maks)*	p
Cinsiyet			
Erkek	23 (%35,4)	117,8 ± 47,6	0,096[1]
Kadın	42 (%64,6)	139,3 ± 49,7	
Dışkıda *H. pylori* antijeni			
Pozitif	7 (%10,8)	122 (62,5-159)	0,626[2]
Negatif	58 (%89,2)	132,9 (27,5-258,2)	
Sigara			
Kullanıyor	14 (%21,5)	100,7 (27,5-221,9)	0,166[3]
Kullanmıyor	47 (%72,3)	135,8 (58,5-258,2)	
Bırakmış	4 (%6,2)	130 (94,9-212,3)	
Kullanılan ilaç			
Antihistaminik	55 (%84,6)	130,6 (27,5-258,2)	0,210[2]
Omalizumab	10 (%15,4)	140,7 (65,5-227,5)	
Yaşadığı yer			
Kent	38 (%58,5)	132 ± 49,6	0,947[1]
Kırsal	27 (%41,5)	131,2 ± 50,8	
Anjiyoödem			
Var	37 (%56,9)	127,5 ± 54,6	0,274[2]
Yok	28 (%43,1)	137,3 ± 42,8	
Uyarılabilir Ürtiker			
Var	28 (%43,1)	154,7 (64,3-221,9)	**0,014**[2]
Yok	37 (%56,9)	115,1 (27,5-258,2)	

[1]Bağımsız gruplar t test, [2]Mann Whitney U test, [3]Kruskal Wallis test



Grafik 4.2. Uyarılabilir ürtiker bulunma durumlarına göre serum zonulin düzeylerinin dağılımı

5. TARTIŞMA

Kronik ürtiker 6 haftadan uzun süre devam eden ürtiker ve/veya anjiyoödem atakları ile seyreden, çok yaygın görülen dermatolojik hastalıklardan biridir[6]. Hayat boyu görülme prevalansı %1,4 olarak düşünülmektedir; kronik spontan ürtiker, kronik ürtiker vakalarının 2/3'ünü oluşturmaktadır[6]. Kronik ürtikerin Türkiye'de görülme prevalansını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Asya kıtasında, Avrupa ve Kuzey Amerika'dan daha sık görülmektedir[136]. Son zamanlarda giderek sıklığı artan bir hastalık olarak göze çarpmaktadır[136]. Kronik ürtiker, aylar ve yılları bulan uzun süreçte ataklarla seyreden kronik bir hastalık olması sebebi ile hastaların yaşam kalitesini ciddi derecede etkilemektedir.

Kronik ürtikerin etiyopatogenezinde otoimmünitenin rolünü ortaya koyan en önemli adımlardan biri kronik ürtiker hastalarının serumlarında IgE ya da yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεR1) karşı oluşan IgG tipindeki otoantikorların saptanmasıdır[64]. KSÜ hastalarının yaklaşık olarak % 40'ında bu otoantikorlar gösterilmiştir[64]. Bu durumun kronik spontan ürtikerde dış faktörlerden bağımsız mast hücre ve bazofillerde meydana gelen sürekli degranülasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Daha sonraları KSÜ hastalarının serumunda sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede daha yüksek saptanan IgE tipindeki otoantikorlar (IgE anti-dsDNA, IgE anti-TPO) KSÜ'de otoimmüniteye yeni bir bakış açısı kazandırmıştır[137, 138]. Böylelikle KSÜ'de tip1 ve tip2b olmak üzere iki tip otoimmünite tanımlanmıştır[92].

Kronik ürtikerin otoimmünite ile ilişkisi şimdiye kadar birçok farklı yol ile dolaylı olarak gösterilmeye çalışılmıştır. Bilindiği üzere bilinen otoimmün hastalığı olan bir bireyde diğer otoimmün hastalıklar artan sıklıkta görülmektedir. Yakın zamanlı 14351 hastayı içeren bir meta analizde tiroid otoantikorlarından olan anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) kronik ürtiker hastalarında sağlıklı kontrollere göre 5-7 kat daha sık saptanmış ve kronik ürtiker hastalarında tiroid otoimmünitesi için rutin tarama önerilmiştir[139]. Birçok diğer otoimmün hastalığın yine kronik ürtiker hastalarında daha sık gözlendiği bildirilmiştir. Genel popülasyonda otoimmün hastalıkların tek başına saptanma oranı %1'den az iken, kronik ürtiker hastalarında

bu oran %1'den fazladır[65]. KSÜ hastalarında tip1 diyabet, romatoid artrit, psöriazis ve çölyak hastalığı %1'den fazla; Graves hastalığı %2'den fazla, vitiligo %3'den fazla, pernisyöz anemi ve Hashimato tiroiditi %5'ten fazla oranda saptanmaktadır[65]. Yapılan çalışmalarda KSÜ hastalarının ailelerinde de otoimmün hastalık saptanma oranı %15 olarak normal popülasyona göre daha yüksektir[65]. Çölyak hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı gibi birçok otoimmün hastalıkta kronik ürtiker görülme oranı yine sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir[65]. KSÜ aynı zamanda poliglandüler otoimmün sendromların (APS) parçası olarak da tanımlanmıştır. APS tip3C otoimmün tiroid hastalığı, alopesi, vitiligo; APS tip3B otoimmün tiroid hastalığı, pernisyöz anemi olarak tanımlanmış ve bu sendromlara eşlik eden kronik spontan ürtiker olguları da bildirilmiştir[140, 141].

Otoimmün hastalıkların oluşum mekanizmasında görev alan 3 önemli faktör; genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immündisregülasyon olarak düşünülmektedir. KSÜ ve otoimmünite ilişkisini genetik olarak ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur. HLA DR4 allelinin diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi KSÜ'de de artan sıklıkta gösterilmesi ve otoimmün hastalıkların oluşumunda en güçlü tetikleyici faktörlerden sayılan protein tirozin fosfataz-22 (PTPN22) gen polimorfizmlerinin KSÜ ile ilişkisini gösteren çalışmalar, kronik spontan ürtiker hastalarında genetik olarak otoimmüniteye yatkınlığı ortaya koymaktadır[64, 142]. Otoimmünitenin oluşumunu etkileyen çevresel faktörler olarak enfeksiyonlar, bağırsak mikrobiyomu, toksik kimyasallar ve beslenme şekli düşünülmektedir. İmmün sistemin vücudun kendi antijenlerine karşı olan toleransının kaybından ve sonuç olarak otoimmünitenin oluşumundan %70 bu çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır[143]. Çevresel faktörler otoimmünite oluşumunda moleküler taklit, çapraz reaksiyon, self antijenlere hapten olarak bağlanan moleküllerle neoantijen oluşumu, anormal hücre ölümü mekanizmaları ile etkili olmaktadır[144].

Çevresel faktörlere maruziyetimizi belirleyen en önemli bariyerlerden biri bağırsak epitelidir. Gastrointestinal sistemde yaşayan kommensal bakteriler konak için besin kaynaklı ürünleri sindirmede ve patojenleri elimine etmede faydalı olmaktadır. Bağırsakta yaşayan bu komensal bakterilerin aynı zamanda epitelyal bariyer bütünlüğünü sağlama, mukozal immün sistemi şekillendirme, konak immün

sistem savunmasını ve toleransını dengeleme gibi rolleri de bulunmaktadır[145]. Anormal immün sistem fonksiyonunu engelleme adına; bağırsak epitel hücreleri, kommensal bakteriler ve mukozal immün sistem hücrelerini kimyasal ve fiziksel bariyerlerle birbirinden ayırmaktadır. Bu şekilde konak ve kommensal bakteriler arasında mutualist bir yaşam biçimi oluşmaktadır. Kommensal bakterilerden oluşan mikrobiyomda ve/veya bağırsak geçirenliğindeki bir anormallik tüm dengeyi bozmakta, otoimmün ve kronik inflamatuar hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir[145]. Örneğin otoimmünitenin oluşum mekanizmalarından olan moleküler taklit mekanizması artan bağırsak geçirgenliğinin sonucu olarak meydana gelmektedir. Yabancı ve self peptitlerdeki benzer aminoasit dizileri otoreaktif B ve T hücrelerinin aktivasyonuna, sonrasında hem self peptitlerle hem de yabancı peptitlerle reaksiyona giren otoantikorların üretimine neden olmaktadır. Bu mekanizma moleküler taklit mekanizması olarak açıklanmaktadır[144]. Normalde yabancı peptitler bağırsakta sindirildikleri için dolaşıma katılamazlar ancak bağırsak geçirgenliğinde bir anormalik olduğunda yabancı peptitler dolaşımda saptanabilmektedir[144].

Hipokrat 2500 yıl önce “Bütün hastalıklar bağırsakta başlar, bağırsak hasta ise vücudun geri kalan kısmı da hastadır” demiştir. Hipokratın o zamanlar ortaya attığı bu hipotez son yıllarda yapılan çalışmalarla yeniden anlam kazanmaya başlamıştır. Bağırsak epitel bariyeri 8-9 metre uzunluğuyla ve 200 m^2 yüzey alanı ile çevresel faktörler ve insan vücudu arasında antijen trafiğini kontrol etmektedir[146]. Hücreler arası sıkı bağlar paraselüler alandaki antijen trafiğinin kontrolünden sorumludur ve oldukça dinamik bir yapıya sahiptir. Önceleri bu sıkı bağların geçirgen olmadığı ve statik bir yapıya sahip olduğu düşünülüyordu. 1993 yılında sıkı bağların keşfedilen ilk bileşeni zonula occludens (ZO-1) ile birlikte sıkı bağların yapısı aydınlatılmaya başlandı ve dinamik bir yapıya sahip olduğu farkedildi[146]. Sıkı bağların yapısını aydınlatan geniş çaplı çalışmalara rağmen hala fonksiyonunu düzenleyen mekanizmalar net olarak aydınlatılamamıştır. Sıkı bağları kontrol eden şimdiye kadar keşfedilmiş tek bağırsak geçirgenlik modülatörü olan zonulinin keşfi ile birlikte bağırsak geçirgenliğinin kronik inflamatuar hastalıklar ve otoimmün hastalıklardaki rolü daha net ortaya konmuştur[146].

Kronik spontan ürtikerde bağırsak geçirgenliği ve bağırsak mikrobiyomu üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır ve küçük hasta grupları üzerinde yapılmıştır. Bir çalışmada 55 KSÜ hastasının bağırsak geçirgenliği sükroz-laktüloz/mannitol test ile değerlendirilmiş, sağlıklı kontrollere göre hasta grubunda bazal bağırsak geçirgenliği anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur[17]. Hasta grubuna uygulanan 24 günlük psödoalerjen içermeyen diyet sonrası ürtiker aktiviteleri azalan ya da tamamen kaybolan hastalar diyete yanıt verenler olarak kabul edilmiştir. Diyete yanıt veren hastaların vermeyenlere göre bazal bağırsak geçirgenliğinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Literatüre bakıldığında 2004 yılında yapılan bu çalışma KSÜ'de bağırsak geçirgenliği ve diyet ilişkisini ortaya koyan en kapsamlı çalışma olarak göze çarpmaktadır[17].

Çalışmamızda kronik spontan ürtiker hastalarında literatürde yapılan çalışmalardan farklı olarak bağırsak geçirgenliğini değerlendirmek üzere, 65 hasta ve 65 sağlıklı bireyde yeni keşfedilmiş bir molekül olan zonulinin serum düzeyi çalışıldı. Hasta grubunda polikliniğimizde rutin olarak baktığımız antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, anti mikrozomal antikor (anti-TPO), anti tiroglobulin antikor (anti-TG), anti endomysium antikor, doku transglutaminaz IgG, doku transglutaminaz IgA, anti-gliadin IgG, anti-gliadin otoantikorlardan herhangi biri pozitif olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Sağlıklı kontrol grubunda ise sadece anamnez bulgularına göre otoimmün hastalığı olanlar dışlandı. Hasta grubunun ortalama serum zonulin düzeyi 131,7 ± 49,7 pg/mL, kontrol grubunun ortalama serum zonulin düzeyi 82,8 ± 29,4 pg/mL idi. Hasta grubunun serum zonulin düzeyi sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Hasta grubunda anamneze göre bilinen otoimmün hastalığı olmayan ancak rutin tetkiklerde herhangi bir otoantikoru pozitif saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmemesine rağmen yine de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek serum zonulin düzeyleri saptandı. Bu sonuç bazal bağırsak geçirgenliğinin KSÜ hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir. KSÜ hastalarında artmış bağırsak geçirgenliğinin serum zonulin düzeyleri üzerinden gösterilmesi, KSÜ ve otoimmünite arasında farklı bir bağlantı daha kurulması açısından önemli bir adımdır; çünkü daha önce tip1

diyabet, çölyak hastalığı, multipl skleroz, ankilozan spondilit gibi birçok otoimmün hastalıkta artmış serum zonulin düzeyleri gösterilmiştir[146].

Kronik spontan ürtiker ve kronik uyarılabilir ürtiker aynı hastada bir arada görülebilmektedir. KSÜ hastalarının tahmini %36,3'üne eşlik eden bir uyarılabilir ürtiker olabileceği bildirilmektedir[6]. Kronik spontan ürtikere en sık eşlik eden uyarılabilir ürtiker tipi semptomatik dermografizmdir[6]. İki yüz kırk beş KSÜ hastasının incelendiği bir çalışmada hastaların %24,8'ine semptomatik dermografizmin eşlik ettiği ve KSÜ'ye en sık eşlik eden uyarılabilir ürtiker tipinin semptomatik dermografizm olduğu gösterilmiştir[147]. Bizim çalışmamızda 65 KSÜ hastasının 28'ine semptomatik dermografizm eşlik ediyordu, semptomatik dermografizm eşlik etme oranı %43,1 olarak literatüre göre daha yüksek saptandı. Hastalarda semptomatik dermografizm harici uyarılabilir ürtiker tipi bulunmamaktaydı. Çalışmaya katılan hastalarda eşlik eden uyarılabilir ürtiker varlığı, hastaların semptomatik tedavi altında olmaları sebebiyle anamnez bulgularına göre araştırıldı. Eşlik eden semptomatik dermografizm varlığı aynı zamanda bazı hastalarda fotoğraflarla da teyit edildi. Literatüre göre saptanan bu yüksek oranın provokasyon testlerinin kullanılamamasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Kronik uyarılabilir ürtiker etiyopatogenezinde yine en önemli faktör otoimmünite olarak düşünülmektedir[103]. Uyarılabilir ürtikerde çevresel tetikleyiciler de novo olarak otoantijen oluşumu tetiklemekte, özgül IgE ile bağlanan bu otoantijenler mast hücre ve bazofillerdeki reseptörlere bağlanarak degranülasyona neden olmaktadır[103]. Uyarılabilir ürtikerde gösterilen artan total IgE düzeyleri etiyolojide daha çok tip1 otoimmüniteye işaret etmektedir[103]. KSÜ'ye eşlik eden uyarılabilir ürtiker varlığı uzun hastalık süresi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir[148]. Kozel ve arkadaşlarının yaptığı 220 hastayı içeren prospektif bir çalışmada; KSÜ'ye eşlik eden uyarılabilir ürtiker varlığında 1 yılın sonunda remisyon oranı %21 iken, sadece KSÜ ile seyreden hastalarda bu oran %47 olarak bildirilmiştir[149]. Aynı zamanda KSÜ'ye eşlik eden uyarılabilir ürtiker varlığının ikinci nesil antihistaminlere yanıtsızlıkla ve yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur[150].

Çalışmamızda dahil edilen 65 KSÜ hastasının 28'ine uyarılabilir ürtiker eşlik etmekteydi ve eşlik eden uyarılabilir ürtiker tipi bütün hastalarda semptomatik dermografizm idi. Uyarılabilir ürtiker eşlik eden KSÜ hastalarında ortanca serum zonulin düzeyi 154,7 pg/mL (64,3-221,9), uyarılabilir ürtiker eşlik etmeyen KSÜ hastalarında ise 115,1 pg/mL (27,5-258,2) idi. Uyarılabilir ürtiker eşlik eden hastalarda etmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek serum zonulin düzeyi saptandı(p=0,014). Eşlik eden uyarılabilir ürtiker varlığında artan serum zonulin düzeyi, çalışmalarla daha önce gösterilen bu hastalardaki uzun hastalık süresi ve artan hastalık aktivitesini açıklayabilir. Kronik uyarılabilir ürtiker etiyopatogenezinde net olarak ortaya konamasa da önemli rol oynadığı düşünülen otoimmünitenin rolü artan serum zonulin düzeyi üzerinden gösterilebilir.

Kronik spontan ürtiker vakalarının yaklaşık %40-60'ının anjiyoödem ile ilişkili olduğu düşünülmektedir[148]. Anjiyoödem sıklıkla elleri, ayakları, yüzü, dudakları; nadiren farinks ve dili etkileyebilir ancak larinksi etkilemez. Bu yüzden bradikinin aracılı anjiyoödemlerde görülen asfiksasyon KSÜ'de gözlenmez[9]. Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde hastaların %56,9'unda ürtikere eşlik eden anjiyoödem atakları da bulunmaktaydı.

Çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte bazı çalışmalarda anjiyoödem ve ürtikerin birlikte seyrettiği KSÜ hastalarında remisyon süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir[149]. Remisyon süresi uzun olan KSÜ hastalarında hastalık şiddetinin daha fazla olduğu ve anjiyoödem eşlik eden hastalarda da yine benzer şekilde hastalık şiddetinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[151]. Aynı zamanda anjiyoödem varlığı KSÜ hastalarında antihistaminlere yanıtsızlıkla ve yaşam kalitesinin daha fazla etkilenmesi ile ilişkili bulunmuştur[148]. Bu bulgulardan yola çıkarak anjiyoödem ve ürtiker atakları birlikte olan KSÜ hastalarında serum zonulin düzeyinin daha yüksek saptanması beklenen bir bulguydu ancak bu sonuca ulaşılamadı. Çalışma popülasyonumuzun küçüklüğü bu sonucu etkileyebilecek kısıtlayıcı bir faktör olarak düşünülmektedir.

Kronik ürtiker için yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında prevalansın erişkin çağda kadınlarda daha yüksek saptandığı gözlenmektedir[136].

Kronik ürtiker kadınlarda neredeyse 2 kat daha sık saptanmaktadır[148, 152]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadın oranı (%64,6) erkek oranından (%35,4) daha fazlaydı ve kadınlar erkeklerin neredeyse 2 katını oluşturmaktaydı. Kronik ürtikerin erişkin kadınlarda daha sık gözlenmesi, otoimmün hastalıkların da benzer şekilde kadınlarda daha sık gözlenmesi ile açıklanmaktadır[153]. Çocuklarda ise erkek ve kızlarda kronik ürtiker prevalansı eşit olarak saptanmaktadır, bu durum cinsiyet hormonlarının otoimmün etiyolojide rol oynadığını göstermektedir[153].

Kadın bireylerin genel olarak otoimmüniteye yatkınlıkları düşünüldüğünde, kadınlarda serum zonulin düzeyinin erkeklere göre daha yüksek saptanması beklenen bir bulgudur. Bu konuda literatür incelendiğinde çalışmalar küçük hasta grupları üzerinde yapılmıştır ve sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda hem hasta grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda, erkek ve kadınlarda serum zonulin düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı. Ortalama serum zonulin düzeyi, hasta grubunda erkeklerde 117,8 ± 47,6 pg/mL, kadınlarda 139,3 ± 49,7 pg/mL (p=0,096); kontrol grubunda ise erkeklerde 85 ± 31,2 pg/mL, kadınlarda 81,6 ± 28,7 pg/mL idi (p=0,663).

Kronik ürtiker çoğunlukla genç ve orta yaşlı kişileri etkilemektedir. Ortalama başlangıç yaşı 20-40 yaş arası düşünülmektedir[148]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kronik ürtiker ortalama başlangıç yaşı 32 idi. Yaşlılıkla birlikte değişen metabolik durum ve inflamasyon hali, artan bağırsak geçirgenliğinin bir sonucu olarak düşünülmektedir[146]. Meyve sinekleri ile yapılan bir çalışmada artan bağırsak geçirgenliği ile değişen metabolik durum ve inflamasyon hali yaşlılıktakine benzer şekilde olmuştur ve erken ölümün habercisi olarak değerlendirilmiştir[154]. İnsanlarda da yapılan birçok çalışmada yaşla birlikte serum zonulin düzeyinin arttığı gösterilmiştir[155]. Ancak bizim çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunda yaş ve serum zonulin düzeyi arasında bir ilişki saptanamamıştır(p=0,701). Bu durumun sadece 18-65 yaş arası gönüllerin çalışmaya katılmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Kronik spontan ürtikerde hastalık seyri çok değişkendir. Hastaların %80'inde 1 yıl içinde spontan remisyon beklenmektedir[152]. Yüzde 10 hastada ise hastalık 5

yıldan fazla süre devam edebilmektedir[152]. Bizim çalışmamıza katılan hastalarda ortalama hastalık süresi 30,9 ± 54,2 ay idi ve ortancası 12 aydı. Hastalık şiddetini, süresini ve remisyon oranlarını etkileyen birçok faktör araştırılmıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda OSDT pozitif olan hastalarda, tiroid otoantikorları pozitif olan hastalarda, hastalık aktivitesi fazla olan hastalarda, anjiyoödem varlığında hastalık süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir[100]. Yapılan çalışmalarda OSDT pozitifliği, OPDT pozitifliği, tiroid otoantikorlarının pozitifliği KSÜ etiyolojisinde tip 2 otoimmüniteyi işaret etmektedir ve uzun hastalık süresi ile ilişkilidir[37, 156]. Çalışmamızda artan hastalık süresi ile otoimmünite arasında ilişki kurabilecek serum zonulin düzeyinin artması beklenen bir bulguydu, ancak bu sonuca ulaşılamadı (p=0,276). Çalışmamızda serum zonulin düzeyini etkileyebileceği için hem otoimmün hastalık öyküsü olanlar hem de otoantikorları pozitif olan hastaların çalışmadan çıkarılmasının bu sonucu etkileyebileceği düşünülmüştür.

Kronik ürtiker için yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda kırsal ve şehir yaşamında görülme sıklığını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Hijyen hipotezine göre bebeklik ve erken çocukluk çağında düşük seviyelerde mikrobiyal ve paraziter patojenlere devam eden maruziyet, immün sistemin gelişiminde ve inflamasyon kontrol kapasitesinde önemli bir role sahiptir[157]. Bu çevresel mikrobiyal ve paraziter patojenler "eski arkadaş" olarak da isimlendirilmektedir[157]. Hijyen seviyesinin modern çağda artması ile birlikte çocukların atopik, alerjik ve otoimmün hastalıklara yatkınlıklarının arttığı düşünülmektedir[157]. Bu hipoteze göre kronik ürtikerin kent yaşamında daha sık görülmesi beklenmektedir, bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğu kentte (%58,5) yaşamaktaydı. Ancak çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlılığı ve günümüz nüfusunun neredeyse yarısından fazlasının kentlerde yaşaması nedeni ile bu konuda herhangi bir sonuca varmak zordur. Bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren geniş epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum zonulin düzeyi kent (132 ± 49,6 pg/mL) ve kırsalda (131,2 ± 50,8 pg/mL) yaşayan hastalarda karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı(p=0,947). Zonulin düzeyine etki eden birçok faktörün olması sebebi ile bu konuda küçük hasta grupları üzerinden yorum yapmak zordur. Kent yaşamında

hijyen hipotezinden dolayı otoimmün hastalıklara yatkınlığın ve psödoalerjen maruziyetinin fazla olabileceği düşünüldüğünde, serum zonulin düzeyinin kentte yaşayanlarda daha yüksek olması beklenir[17, 146]. Kırsal yaşamda paraziter enfeksiyonlar ve *H.pylori* enfeksiyonunun daha sık gözlendiği düşünüldüğünde ise kırsal yaşamda daha yüksek olması beklenir[146]. Bu konuda daha doğru sonuçlara varılabilmesi için daha geniş hasta popülasyonları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kronik spontan ürtiker etiyopatogenezinde enfeksiyöz faktörlerden en önemlisi olarak görülen ve en çok çalışma yapılan ajan *Helicobacter pylori* enfeksiyonudur. Yakın zamanlı 1320 kronik ürtiker hastasını içeren bir meta analizde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu saptanma oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir[158]. Bu meta analize dahil edilen çalışmalarda kronik ürtiker hastalarında *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun saptanması açısından birçok farklı yöntem kullanılmıştır. Bu çalışmada hasta popülasyonunda pozitif olanların oranı %16,1 ile %18 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 65 KSÜ hastasının sadece 7 tanesinde (%10,8) gaitada *Helicobacter pylori* antijeni pozitifti. Çalışmamızda *H. pylori* eradikasyon tedavisi almakta olan hastalar çalışma dışı kaldığından, gaitada *H. pylori* pozitif olan hastaların oranı literatüre göre görece düşük saptanmış olabilir.

Helicobacter pylori enfeksiyonu pozitif saptanan hastalarda bağırsak geçirgenlik parametresi olan serum zonulin düzeyinin artması beklenen bir bulgudur. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun gastrointestinal sistemde yarattığı inflamasyon halinin bağırsak geçirgenliğini artırması beklenir[14]. Kronik ürtiker hastalarında *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun sağlıklı kontrollere göre daha fazla görülmesi belki de *Helicobacter pylori* enfeksiyonun artan bağırsak geçirgenliğine neden olması ve sonuçta kronik ürtikeri tetiklemesi ile açıklanabilir. Ancak bizim çalışmamızda *Helicobacter pylori* pozitif olan hastalar ve olmayan hastalar arasında serum zonulin düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı (p=0,626). Bütün hastalarda serum zonulin düzeyi ve gaitada *Helicobacter pylori* antijen durumu eş zamanlı olarak çalışılmadı. 20 hastanın gaitada *Helicobacter pylori* antijen sonucu; serum zonulin için venöz kan örnekleri alınan tarihte elektronik kayıtlarda son 6 hafta içerisinde olması nedeniyle tekrarlanmadı, yakın

tarihli olan bu sonuç veri formuna kaydedildi. Bu durum çalışmamızda gaitada *Helicobacter pylori* antijen durumu ve serum zonulin düzeyi ilişkisini etkileyebilecek kısıtlayıcı bir faktördür. Aynı zamanda çalışma popülasyonunun küçüklüğü ve *Helicobacter pylori* pozitif olan hasta sayısının beklenenden az saptanması diğer kısıtlayıcı faktörler olarak değerlendirilebilir.

Bağırsak geçirgenliği obeziteden etkilenen bir faktördür, obezite ile birlikte serum zonulin düzeyinin artması beklenmektedir[146]. Obezite vücutta kronik inflamatuar bir durum yaratmaktadır, bu da serum zonulin düzeyinde artışa neden olmaktadır. Literatürde otuzdan fazla çalışmada obez kişilerde obez olmayan kişilere göre artmış serum zonulin düzeyi saptanmıştır[146]. Ancak bizim çalışmamızda hem hasta hem kontrol grubunda serum zonulin düzeyi ve VKİ arasında bir ilişki saptanamadı. Bu durum çalışmaya katılanlar arasında hem hasta hem de kontrol grubunda VKİ 35'ten yüksek olan kişi bulunmaması, VKİ 30'dan yüksek olan katılımcıların sayıca az olması (hasta grubunda 15 (%23), kontrol grubunda 19 (%29,2)) ve VKİ hesaplamasının sözel bilgiler doğrultusunda yapılması ile açıklanabilir.

Yapılan çalışmalarda kronik spontan ürtiker hastalarında metabolik sendrom ve obezitenin sağlıklı kontrollere göre daha sık gözlendiği saptanmıştır[159, 160]. Yine kronik spontan ürtikerde uzun hastalık süresi ile obezite ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur[161]. Bu durum obezitede meydana gelen adipokin aracılı kronik düşük dereceli inflamasyon neticesinde antijenlere immün toleransın azalması ve sonuçta alerjik ve otoimmün hastalıklara yatkınlıkla açıklanmaktadır[159]. Bu durumlar göz önüne alındığında, obezite ile KSÜ arasındaki ilişki artan serum zonulin seviyeleri üzerinden açıklanabilir. Obezite ile artan bağırsak geçirgenliği, obezite ve KSÜ ilişkisini açıklayabilecek bir diğer gösterge olarak düşünülebilir. Her ne kadar çalışmamızda KSÜ hastalarında obezite ve serum zonulin düzeyleri arasında bir ilişki kurulamamış olsa da daha geniş hasta gruplarında daha kapsamlı çalışmalar ile bu ilişki gösterilebilir.

IgE ve onun yüksek afiniteli reseptörü olan FcεRI, kronik ürtiker patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda total

IgE; KSÜ'de hastalık aktivitesi, tedaviye yanıt ve KSÜ alt tiplerini belirlemede önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir[162]. KSÜ hastalarında total IgE seviyesinin rutin olarak çalışılması önerilmektedir[162]. Yüksek total IgE seviyesi; yüksek hastalık aktivitesi, uzun hastalık süresi, omalizumab tedavisine görece iyi yanıt, omalizumab tedavisinin kesilmesinden sonra hızlı nüks gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir[162]. Standart doz ve yüksek doz antihistamin tedavilere yanıt hakkında ise bir belirteç değildir. Kronik spontan ürtiker hastalarının %50'sinde artmış total IgE seviyesi saptanmaktadır, ancak bazı hastalarda normal ya da düşük değerler de saptanabilmektedir[162]. KSÜ'de total IgE seviyesinin yüksekliği Tip1 otoimmünite, düşüklüğü ise tip2b otoimmünite alt tiplerine işaret etmektedir[72].

Çalışmamızda literatürde önerildiği şekilde polikliniğimizde takip edilen KSÜ hastalarında rutin olarak çalışılan serum total IgE seviyeleri değerlendirilmiştir. Hastanemiz laboratuvarında referans aralığı X-100 IU/mL olarak belirtilmiştir. 100 IU/mL üzeri yüksek olarak kabul edilmektedir. Üst sınır laboratuvar testleri arasında farklılık göstermektedir. Çalışmaya alınan 65 hastanın %44,6'sında (n=29) serum total IgE seviyesi 100 IU/mL üzerinde saptanmıştır. Literatüre benzer şekilde hastalarımızın yaklaşık yarısında total IgE seviyesi yüksektir. Hastaların ortalama serum total IgE seviyeleri 188,6 ± 311,6 IU/mL olarak hesaplanmıştır, değerlerin ortalaması 100 IU/mL üzerindedir.

Kronik spontan ürtiker hastalarında total IgE seviyelerinin atopik ve alerjik hastalıklarda olduğu kadar yükselmediği bilinmektedir[162]. Atopik ve alerjik hastalıklarda total IgE 1000 IU/mL seviyelerinin üzerine çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda 65 hastadan sadece 3 tanesinde serum total IgE seviyesi 1000 IU/mL üzerinde idi ve bu hastalardan sadece biri aylık subkutan omalizumab tedavisi kullanıyordu, diğer ikisi oral antihistaminik tedavisi altındaydı.

Çalışmamızda hastaların serum total IgE seviyeleri ve serum zonulin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanamadı (p=0,935). Yüksek total IgE seviyesinin yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olması sebebiyle total IgE seviyesinin artması ile serum zonulin düzeyinin artması beklenen bir bulguydu ancak böyle bir sonuca ulaşılamadı. Serum zonulin düzeyi ve total IgE seviyeleri bütün

hastalarda eş zamanlı olarak çalışılmadı. 20 hastanın serum total IgE seviyesi, serum zonulin için venöz kan örnekleri alınan tarihte elektronik kayıtlarda son 6 hafta içerisinde çalışılmış olması nedeniyle tekrarlanmadı, yakın tarihli bu sonuç veri formuna kaydedildi. Bu durum çalışmamızda kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendirilebilir. Ayrıca çalışmamızda omalizumab kullanan hastaların bulunması, total IgE seviyelerini bu hastalarda düşürebileceği için total IgE ve zonulin düzeyi ilişkisini etkileyebilecek diğer bir kısıtlayıcı faktör olabilir.

Total IgE seviyesi bilindiği üzere tip1 otoimmünitede yükselen bir parametredir, tip1 otoimmünite otoalerji olarak da isimlendirilmektedir[64]. Çalışmamızda yukarda sayılan kısıtlayıcı faktörler nedeniyle total IgE seviyesi ve serum zonulin düzeyi arasındaki ilişki açısından net bir kanıya varılamamaktadır. Kronik spontan ürtikerde otoimmünite tipleri ile ilgili ileri yorum serum zonulin düzeyi üzerinden bu haliyle yapılamamaktadır. Bu nedenle serum zonulin düzeyinin tip1 ve tip2b otoimmünite ayrımında kullanılabilecek bir parametre olup olamayacağını göstermek için daha kapsamlı ve geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ürtiker aktivitesini klinik olarak değerlendiren bir parametre olan ürtiker aktivite skoru-7 (UAS-7) ile serum zonulin düzeyleri arasında da benzer şekilde herhangi bir ilişki saptanamamıştır (p=0,433). Otoimmün etiyolojiyi gösteren OSDT ve OPDT pozitifliği KSÜ'de artan hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak gösterilmiştir[152, 156]. Tip2b otoimmüniteye işaret eden bulgular olan eozinopeni ve bazopeni yine artan hastalık aktivitesi ile ilişkilidir[150]. Çalışmalarda ortaya konan bu durumdan yola çıkarak artan UAS-7 skorları ile birlikte serum zonulin düzeyinin artması beklenen bir bulguydu ancak çalışmamızda artan UAS-7 skorları ile serum zonulin düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanamadı.

Hastalarda UAS-7 skorları 0-6 iyi kontrollü hastalık, 7-15 hafif, 16-27 orta, 28-42 şiddetli hastalık aktivitesi olarak kategorilendirildiğinde, serum zonulin düzeyleri 0-15 grubunda, 16-42 grubuna göre istatiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. 0-15 grubunda 30 hasta, 16-42 grubunda 35 hasta bulunmaktaydı. Beklenenin aksine hastalık aktivitesi orta ve şiddetli olan hastalarda serum zonulin

düzeylerinin, iyi kontrollü ve hafif şiddette hastalığı olanlara göre daha düşük saptanmasının nedeni hastaların semptomatik tedavi altında olması ve omalizumab kullananlarda hastalık kontrolünün daha iyi olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda omalizumab kullananlarda (140,7 pg/mL (65,5-227,5)) antihistaminik kullananlara (130,6 pg/mL (27,5-258,2)) göre daha yüksek serum zonulin düzeyleri saptandı, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kronik spontan ürtikerin sigara kullanımı ile ilişkisini araştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Sigaranın gastrointestinal sistemde mukozal hasara neden olduğu, mukozal immün sistemi etkilediği bilinmektedir. Gastrointestinal sistemde chron hastalığı, peptik ülser ve birçok kanser için büyük bir risk faktörüdür[163]. İlginç bir şekilde ülseratif kolitte ise sigara kullanımı koruyucu bir faktördür[163]. İtalya'da 14859 kronik spontan ürtiker hastasının 2002-2013 yılları arasında takip edildiği epidemiyolojik bir çalışmada sigara kullanımı, KSÜ için koruyucu bir faktör olarak değerlendirilmiştir[159]. Büyük popülasyon bazlı kesitsel bir çalışmadan ve gözlemsel prospektif bir çalışmadan elde edilen bilgilere göre sigara otoimmün tiroid hastalıkları için de koruyucu bir faktör olarak değerlendirilmiştir[164]. Sigaranın inflamatuar ve immün aracılı hastalıklarda rolü karmaşık ve çok yönlü olarak düşünülmektedir. Sigara içerisinde bulunan nikotin ve diğer zararlı maddelerin immün sistem üzerindeki etkileri farklı olarak değerlendirilmektedir. Aktif ülseratif kolitte, nikotin ve metaboliti kotinin faydalı maddeler olarak düşünülmektedir[163].

Çalışmamızda serum zonulin düzeyi ve sigara kullanımı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (p=0,166). Sigara kullanımının bağırsak geçirgenliğini artırması sebebi ile sigara içenlerde serum zonulin düzeyinin artması beklenen bir bulguydu[165]. Çalışmamızda 65 hastadan 14'ü sigara kullanıyordu, 4'ü ise kullanıp bırakmıştı; sigara kullananların oranı %21,5 ile düşüktü. Sigaranın otoimmün ve kronik inflamatuar hastalıklardaki rolünün değişken olması sebebiyle kronik ürtikerde rolünü anlamak ve patogenezini aydınlatmaya yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamız, kronik spontan ürtiker ve kronik spontan ürtikere eşlik eden uyarılabilir ürtikeri olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede

daha yüksek saptanan serum zonulin düzeyleri ile kronik ürtiker etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen otoimmünite için literatürden farklı bir kanıt oluşturmaktadır. Çalışmamız kronik ürtiker hastalarında bağırsak geçirgenliğinin serum zonulin düzeyleri üzerinden değerlendirildiği ilk çalışmadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik spontan ürtiker son zamanlarda görülme sıklığı artan, etiyopatogenezi net olarak ortaya konamasa da halen araştırılmakta olan yaşam kalitesini bozan kronik bir rahatsızlıktır. Tedavisi semptomatik olup küratif bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Kronik spontan ürtiker hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek saptanan serum zonulin düzeyleri, kronik spontan ürtikerde bağırsak geçirgenliğinin önemli bir etiyolojik etken olabileceğini göstermiştir. Aynı zamanda otoimmünite ve kronik spontan ürtiker arasında literatürde daha önce yapılan çalışmalardan farklı bir bağlantı oluşturmuştur.

Hasta bireylerde serum zonulin düzeyinin daha yüksek saptanmasının nedeni yine farklı bir araştırma konusu olabilir. Hasta bireylerin beslenme düzeni, gluten ağırlıklı beslenme, bağırsak mikrobiyomundaki anormallikler, genetik faktörler gibi serum zonulin düzeyini etkileyen birçok faktör olabilir. Kronik ürtiker hastalarında bağırsak mikrobiyomunu düzenlemeye yönelik eylemler, zonulin inhibitörü olan larazotid asetat'ın kronik spontan ürtiker tedavisindeki rolü gelecekteki araştırmaların konusu olabilir. Yine kronik spontan ürtiker alt tipleri ve kronik uyarılabilir ürtikerde serum zonulin düzeylerinin önemine ilişkin farklı çalışmalar planlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Radonjic-Hoesli, S., et al., *Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis.* Clin Rev Allergy Immunol, 2018. **54**(1): p. 88-101.
2. Schaefer, P., *Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment.* Am Fam Physician, 2017. **95**(11): p. 717-724.
3. Saini, S.S. and A.P. Kaplan, *Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(4): p. 1097-1106.
4. Balp, M.-M., et al., *The impact of chronic urticaria from the patient's perspective: a survey in five European countries.* The Patient-Patient-Centered Outcomes Research, 2015. **8**(6): p. 551-558.
5. Westby, E.P., C. Lynde, and G. Sussman, *Chronic Urticaria: Following Practice Guidelines.* Skin Therapy Lett, 2018. **23**(3): p. 1-4.
6. He, L., et al., *Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management.* Clinical reviews in allergy & immunology, 2021: p. 1-25.
7. Dabija, D. and P. Tadi, *Chronic Urticaria*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
8. Hon, K.L., et al., *Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents.* Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2019. **13**(1): p. 27-37.
9. Kaplan, A.P., *Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria.* Allergy Asthma Proc, 2018. **39**(3): p. 184-190.
10. Riccardo, A., et al., *Chronic urticaria: a focus on pathogenesis.* F1000Research, 2017. **6**.
11. Confino-Cohen, R., et al., *Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study.* J Allergy Clin Immunol, 2012. **129**(5): p. 1307-13.
12. Stitt, J.M. and S.C. Dreskin, *Urticaria and autoimmunity: where are we now?* Curr Allergy Asthma Rep, 2013. **13**(5): p. 555-62.

13. Di Lorenzo, G., et al., *Chronic spontaneous urticaria: an autoimmune disease? A revision of the literature.* Clin Exp Med, 2013. **13**(3): p. 159-64.
14. Fasano, A., *Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(10): p. 1096-100.
15. Caviglia, G.P., et al., *Physiopathology of intestinal barrier and the role of zonulin.* 2019.
16. Guida, B., et al., *Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria.* Eur J Clin Nutr, 2000. **54**(2): p. 155-8.
17. Buhner, S., et al., *Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability.* Allergy, 2004. **59**(10): p. 1118-23.
18. Campanati, A., et al., *Role of small intestinal bacterial overgrowth and Helicobacter pylori infection in chronic spontaneous urticaria: a prospective analysis.* Acta Derm Venereol, 2013. **93**(2): p. 161-4.
19. Lu, T., et al., *Altered Gut Microbiota Diversity and Composition in Chronic Urticaria.* Dis Markers, 2019. **2019**: p. 6417471.
20. Wang, W., et al., *Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions.* J Cell Sci, 2000. **113 Pt 24**: p. 4435-40.
21. Fasano, A., *Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases.* Ann N Y Acad Sci, 2012. **1258**(1): p. 25-33.
22. Fasano, A., *Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer*. Physiol Rev, 2011. **91**(1): p. 151-75.
23. Zuberbier, T., et al. *Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report*. in *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2001. Elsevier.
24. LoVerde, D., D.C. Files, and G. Krishnaswamy, *Angioedema.* Crit Care Med, 2017. **45**(4): p. 725-735.
25. Wang, E.A. and S.K. Chan, *Chronic Urticaria in Children: an Update on Diagnosis and Treatment.* Curr Allergy Asthma Rep, 2020. **20**(8): p. 31.
26. Champion, R., *Urticaria: then and now.* British Journal of Dermatology, 1988. **119**(4): p. 427-436.

27. Bansal, C.J. and A.S. Bansal, *Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria.* Allergy Asthma Clin Immunol, 2019. **15**: p. 56.
28. Sánchez-Borges, M., et al., *The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations.* World Allergy Organ J, 2021. **14**(6): p. 100546.
29. Chang, J., et al., *Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A Review of Current Evidence and Guidelines.* J Asthma Allergy, 2021. **14**: p. 187-199.
30. Dias, G.A., et al., *Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital.* An Bras Dermatol, 2016. **91**(6): p. 754-759.
31. Saini, S.S., *Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis.* Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 33-52.
32. Cherrez Ojeda, I., et al., *Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience.* World Allergy Organ J, 2018. **11**(1): p. 1.
33. Powell, R.J., et al., *BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema.* Clin Exp Allergy, 2015. **45**(3): p. 547-65.
34. Andreozzi, L., et al., *Hypersensitivity reactions to food and drug additives: problem or myth?* Acta Biomed, 2019. **90**(3-s): p. 80-90.
35. Cornillier, H., et al., *Effect of Diet in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review.* Acta Derm Venereol, 2019. **99**(2): p. 127-132.
36. Liutu, M., et al., *Etiologic aspects of chronic urticaria.* International journal of dermatology, 1998. **37**(7): p. 515-519.
37. Metz, M., et al., *The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria—What to Test and Why.* The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2021.
38. Greaves, M.W. and S.H. Hussein, *Drug-induced urticaria and angioedema: pathomechanisms and frequencies in a developing country and in developed countries.* Int Arch Allergy Immunol, 2002. **128**(1): p. 1-7.

39. Gregoriou, S., et al., *Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: nonrandomized, prospective, descriptive study.* J Cutan Med Surg, 2009. **13**(4): p. 198-203.
40. Alfahaad, H.A., *Chronic urticaria and dyspepsia: Association and treatment, an experimental study.* Journal of Pakistan Association of Dermatology, 2019. **28**(4): p. 443-448.
41. Dennis, M.F., et al., *Association between Chronic Urticaria and Helicobacter pylori Infection among Patients Attending a Tertiary Hospital in Tanzania.* Dermatol Res Pract, 2020. **2020**: p. 5932038.
42. Federman, D.G., et al., *The effect of antibiotic therapy for patients infected with Helicobacter pylori who have chronic urticaria.* J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(5): p. 861-4.
43. Kim, H.J., et al., *Systematic review and meta-analysis: Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic spontaneous urticaria.* Helicobacter, 2019. **24**(6): p. e12661.
44. Cribier, B. and G. Noacco. *Chronic urticaria and infectious diseases*. in *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 2003.
45. Kolkhir, P., et al., *Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review.* Allergy, 2018. **73**(10): p. 1946-1953.
46. Zawar, V., M. Pawar, and S. Kumavat, *Malassezia infection associated with chronic spontaneous urticaria without angioedema: a report on five cases.* Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat, 2018. **27**(2): p. 65-69.
47. Dilek, A.R., et al., *The role of protozoa in the etiology of chronic urticaria.* Dermatologica Sinica, 2012. **30**(3): p. 90-92.
48. Vezir, S., et al., *Evaluation of intestinal parasites in patients with chronic spontaneous urticaria in a territory hospital in Turkey.* J Infect Dev Ctries, 2019. **13**(10): p. 927-932.
49. Konstantinou, G.N. and G.N. Konstantinou, *Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis.* Clin Transl Allergy, 2019. **9**: p. 42.

50. Papadopoulou, N., et al., *Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria.* J Invest Dermatol, 2005. **125**(5): p. 952-5.
51. Konstantinou, G.N. and G.N. Konstantinou, *Psychological Stress and Chronic Urticaria: A Neuro-immuno-cutaneous Crosstalk. A Systematic Review of the Existing Evidence.* Clin Ther, 2020. **42**(5): p. 771-782.
52. Leznoff, A., et al., *Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity.* Arch Dermatol, 1983. **119**(8): p. 636-40.
53. Gruber, B.L., et al., *Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes.* J Invest Dermatol, 1988. **90**(2): p. 213-7.
54. Hide, M., et al., *Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria.* N Engl J Med, 1993. **328**(22): p. 1599-604.
55. Cho, C.B., et al., *Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2013. **110**(1): p. 29-33.
56. Konstantinou, G.N., et al., *EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria.* Allergy, 2013. **68**(1): p. 27-36.
57. Boonpiyathad, T. and A. Sangasapaviliya, *Autologous serum and plasma skin test to predict 2-year outcome in chronic spontaneous urticaria.* Asia Pac Allergy, 2016. **6**(4): p. 226-235.
58. Guttman-Yassky, E., et al., *The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007. **21**(1): p. 35-9.
59. Asero, R., E. Pinter, and A. Tedeschi, *35 years of autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know.* Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2021.
60. Sabroe, R.A., et al., *Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies.* J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(3): p. 443-50.

61. Sabroe, R.A., et al., *The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria.* Br J Dermatol, 1999. **140**(3): p. 446-52.
62. Szegedi, A., et al., *Significant correlation between the CD63 assay and the histamine release assay in chronic urticaria.* Br J Dermatol, 2006. **155**(1): p. 67-75.
63. M, H.O.Z.A., et al., *The CD63 basophil activation test as a diagnostic tool for assessing autoimmunity in patients with chronic spontaneous urticaria.* Eur J Dermatol, 2019. **29**(6): p. 614-618.
64. Bracken, S.J., S. Abraham, and A.S. MacLeod, *Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria.* Front Immunol, 2019. **10**: p. 627.
65. Kolkhir, P., et al., *Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review.* Autoimmun Rev, 2017. **16**(12): p. 1196-1208.
66. Caminiti, L., et al., *Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study.* Pediatr Allergy Immunol, 2005. **16**(5): p. 428-32.
67. Sabroe, R., et al., *Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcϵRI or anti-IgE autoantibodies.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1999. **40**(3): p. 443-450.
68. Gonzalez-Diaz, S.N., et al., *Chronic urticaria and thyroid pathology.* World Allergy Organ J, 2020. **13**(3): p. 100101.
69. De Swerdt, A., et al., *Detection of basophil-activating IgG autoantibodies in chronic idiopathic urticaria by induction of CD 63.* J Allergy Clin Immunol, 2005. **116**(3): p. 662-7.
70. Vasagar, K., et al., *Evidence of in vivo basophil activation in chronic idiopathic urticaria.* Clin Exp Allergy, 2006. **36**(6): p. 770-6.
71. Metz, M., et al., *The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. **9**(6): p. 2274-2283.
72. Maurer, M., et al., *Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020.* Int Arch Allergy Immunol, 2020. **181**(5): p. 321-333.

73. Asero, R., et al., *Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria.* Clin Exp Immunol, 2020. **200**(3): p. 242-249.
74. Kolkhir, P., et al., *Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2020. **8**(1): p. 318-325.e5.
75. Larenas-Linnemann, D., et al., *Very rarely chronic urticaria can be caused by cancer and if so, resolves with its cure.* Allergy, 2018. **73**(9): p. 1925-1926.
76. Varricchi, G., et al., *Are Mast Cells MASTers in Cancer?* Front Immunol, 2017. **8**: p. 424.
77. Larenas-Linnemann, D., et al., *Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure.* Allergy, 2018. **73**(7): p. 1562-1566.
78. Chen, Y.J., et al., *Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study.* Arch Dermatol, 2012. **148**(1): p. 103-8.
79. Zuberbier, T., et al., *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update.* Allergy, 2014. **69**(7): p. 868-87.
80. Brzoza, Z., et al., *PTPN22 polymorphism presumably plays a role in the genetic background of chronic spontaneous autoreactive urticaria.* Dermatology, 2012. **224**(4): p. 340-5.
81. O'Donnell, B.F., et al., *Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria.* Br J Dermatol, 1999. **140**(5): p. 853-8.
82. Hewagama, A. and B. Richardson, *The genetics and epigenetics of autoimmune diseases.* J Autoimmun, 2009. **33**(1): p. 3-11.
83. Altman, K. and C. Chang, *Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema.* Clin Rev Allergy Immunol, 2013. **45**(1): p. 47-62.
84. Saini, S.S., et al., *Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: Relationship to expression of Syk and SHIP-2.* Clin Immunol, 2009. **132**(3): p. 342-8.
85. Gimborn, K., et al., *SHIP down-regulates FcepsilonR1-induced degranulation at supraoptimal IgE or antigen levels.* J Immunol, 2005. **174**(1): p. 507-16.

86. Zhu, H., et al., *Activation of coagulation, anti-coagulation, fibrinolysis and the complement system in patients with urticaria.* Asian Pac J Allergy Immunol, 2013. **31**(1): p. 43-50.
87. Asero, R., et al., *Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007. **119**(3): p. 705-710.
88. Tuchinda, P., et al., *Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria: a systematic review.* Clin Transl Allergy, 2018. **8**: p. 51.
89. Yanase, Y., et al., *The Role of Coagulation and complement factors for mast cell activation in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria.* Cells, 2021. **10**(7): p. 1759.
90. Cugno, M., et al., *Inflammation and coagulation in urticaria and angioedema.* Curr Vasc Pharmacol, 2012. **10**(5): p. 653-8.
91. Folci, M., et al., *Cutting Edge: Biomarkers for Chronic Spontaneous Urticaria.* J Immunol Res, 2018. **2018**: p. 5615109.
92. Kolkhir, P., et al., *Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know.* J Allergy Clin Immunol, 2017. **139**(6): p. 1772-1781.e1.
93. Schmetzer, O., et al., *IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria.* J Allergy Clin Immunol, 2018. **142**(3): p. 876-882.
94. Ensina, L.F., A.P. Cusato-Ensina, and R. Cardona, *Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria.* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2019. **19**(3): p. 193-197.
95. Ulambayar, B., et al., *Detection of circulating IgG autoantibody to FcεRIα in sera from chronic spontaneous urticaria patients.* J Microbiol Immunol Infect, 2020. **53**(1): p. 141-147.
96. Kanani, A., S.D. Betschel, and R. Warrington, *Urticaria and angioedema.* Allergy Asthma Clin Immunol, 2018. **14**(Suppl 2): p. 59.
97. Fiebiger, E., et al., *Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship.* J Clin Invest, 1998. **101**(1): p. 243-51.

98. Hidvégi, B., et al., *Correlation between T-cell and mast cell activity in patients with chronic urticaria.* Int Arch Allergy Immunol, 2003. **132**(2): p. 177-82.
99. Dabija, D. and P. Tadi, *Chronic Urticaria*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
100. Balp, M.M., et al., *Clinical Remission of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU): A Targeted Literature Review.* Dermatol Ther (Heidelb), 2021.
101. Zuberbier, T., et al., *The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria.* Allergy, 2021.
102. Antia, C., et al., *Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up.* J Am Acad Dermatol, 2018. **79**(4): p. 599-614.
103. Maurer, M., J.W. Fluhr, and D.A. Khan, *How to Approach Chronic Inducible Urticaria.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(4): p. 1119-1130.
104. Pozderac, I., et al., *Chronic inducible urticaria: classification and prominent features of physical and non-physical types.* Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat, 2020. **29**(3): p. 141-148.
105. Kulthanan, K., et al., *Delayed Pressure Urticaria: A Systematic Review of Treatment Options.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2020. **8**(6): p. 2035-2049.e5.
106. McSweeney, S.M., et al., *Pathogenesis of solar urticaria: Classic perspectives and emerging concepts.* Exp Dermatol, 2021.
107. Sánchez-Borges, M., et al., *Review of Physical Urticarias and Testing Methods.* Curr Allergy Asthma Rep, 2017. **17**(8): p. 51.
108. Laiseca García, J., et al., *Salt-dependent aquagenic urticaria, challenge test and histological features. Case report.* J Investig Allergol Clin Immunol, 2021: p. 0.
109. Gimenez-Arnau, A.M. and H. Maibach, *Contact Urticaria.* Immunol Allergy Clin North Am, 2021. **41**(3): p. 467-480.
110. Davis, M.D.P. and J.C.H. van der Hilst, *Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(4): p. 1162-1170.

111. Bauer, A., et al., *Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria.* Allergo J Int, 2021. **30**(2): p. 64-75.
112. Phinyo, P., et al., *Comparative Efficacy and Acceptability of Licensed Dose Second-Generation Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria: A Network Meta-Analysis.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. **9**(2): p. 956-970.e57.
113. Bernstein, J.A., et al., *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update.* J Allergy Clin Immunol, 2014. **133**(5): p. 1270-7.
114. Metz, M., et al., *Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence.* Clin Rev Allergy Immunol, 2020. **59**(1): p. 38-45.
115. Lieberman, P.L., et al., *Anaphylaxis associated with omalizumab administration: Risk factors and patient characteristics.* J Allergy Clin Immunol, 2017. **140**(6): p. 1734-1736.e4.
116. Vena, G.A., et al., *Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* J Am Acad Dermatol, 2006. **55**(4): p. 705-9.
117. Asero, R., A. Tedeschi, and M. Cugno, *Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study.* Int Arch Allergy Immunol, 2010. **152**(4): p. 384-9.
118. Johal, K.J. and S.S. Saini, *Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2020. **125**(4): p. 380-387.
119. Errichetti, E. and G. Stinco, *Recalcitrant chronic urticaria treated with dupilumab: Report of two instances refractory to H1-antihistamines, omalizumab and cyclosporine and brief literature review.* Dermatol Ther, 2021. **34**(2): p. e14821.
120. Kinashi, Y. and K. Hase, *Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity.* Front Immunol, 2021. **12**: p. 673708.
121. De Luca, F. and Y. Shoenfeld, *The microbiome in autoimmune diseases.* Clin Exp Immunol, 2019. **195**(1): p. 74-85.

122. Mu, Q., H. Zhang, and X.M. Luo, *SLE: Another Autoimmune Disorder Influenced by Microbes and Diet?* Front Immunol, 2015. **6**: p. 608.
123. Nabizadeh, E., et al., *Association of altered gut microbiota composition with chronic urticaria.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2017. **119**(1): p. 48-53.
124. Liu, R., et al., *Biomarkers of Gut Microbiota in Chronic Spontaneous Urticaria and Symptomatic Dermographism.* Front Cell Infect Microbiol, 2021. **11**: p. 703126.
125. Paganelli, R., et al., *Intestinal permeability in patients with chronic urticaria-angioedema with and without arthralgia.* Ann Allergy, 1991. **66**(2): p. 181-4.
126. Chu, C.Y. and T. Zuberbier, *Urticaria and the gut.* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2020. **20**(4): p. 381-385.
127. Zheleznov, S., et al., *Gastritis Can Cause and Trigger Chronic Spontaneous Urticaria Independent of the Presence of Helicobacter pylori.* Int Arch Allergy Immunol, 2018. **175**(4): p. 246-251.
128. Minnei, F., et al., *Chronic urticaria is associated with mast cell infiltration in the gastroduodenal mucosa.* Virchows Arch, 2006. **448**(3): p. 262-8.
129. Sturgeon, C. and A. Fasano, *Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases.* Tissue Barriers, 2016. **4**(4): p. e1251384.
130. Serek, P. and M. Oleksy-Wawrzyniak, *The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity.* Int J Mol Sci, 2021. **22**(21).
131. El Asmar, R., et al., *Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure.* Gastroenterology, 2002. **123**(5): p. 1607-15.
132. Khoshbin, K., et al., *Development and Validation of Test for "Leaky Gut" Small Intestinal and Colonic Permeability Using Sugars in Healthy Adults.* Gastroenterology, 2021. **161**(2): p. 463-475.e13.
133. Camilleri, M., *Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans.* Gut, 2019. **68**(8): p. 1516-1526.

134. Khaleghi, S., et al., *The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate.* Therap Adv Gastroenterol, 2016. **9**(1): p. 37-49.
135. Ramezani Ahmadi, A., et al., *The Effects of Probiotic/Synbiotic on Serum Level of Zonulin as a Biomarker of Intestinal Permeability: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Iran J Public Health, 2020. **49**(7): p. 1222-1231.
136. Fricke, J., et al., *Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis.* Allergy, 2020. **75**(2): p. 423-432.
137. Altrichter, S., et al., *IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria?* PLoS One, 2011. **6**(4): p. e14794.
138. Hatada, Y., et al., *Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients.* Int Arch Allergy Immunol, 2013. **161 Suppl 2**: p. 154-8.
139. Tienforti, D., et al., *Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a meta-analysis of case-control studies.* J Endocrinol Invest, 2022.
140. Kolkhir, P., D. Pogorelov, and N. Kochergin, *Chronic spontaneous urticaria associated with vitiligo and thyroiditis (autoimmune polyglandular syndrome IIIC): case series.* Int J Dermatol, 2017. **56**(5): p. e89-e90.
141. De Marchi, S.U., E. Cecchin, and S. De Marchi, *Autoimmune spontaneous chronic urticaria and generalized myasthenia gravis in a patient with polyglandular autoimmune syndrome type 3.* Muscle Nerve, 2015. **52**(3): p. 440-4.
142. Sadr, M., et al., *Association of PTPN22 single nucleotide polymorphisms with chronic spontaneous urticaria.* Allergol Immunopathol (Madr), 2021. **49**(2): p. 40-45.
143. Floreani, A., P.S. Leung, and M.E. Gershwin, *Environmental Basis of Autoimmunity.* Clin Rev Allergy Immunol, 2016. **50**(3): p. 287-300.

144. Vojdani, A., L.R. Gushgari, and E. Vojdani, *Interaction between food antigens and the immune system: Association with autoimmune disorders.* Autoimmun Rev, 2020. **19**(3): p. 102459.
145. Kayama, H., R. Okumura, and K. Takeda, *Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine.* Annu Rev Immunol, 2020. **38**: p. 23-48.
146. Fasano, A., *All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases.* F1000Res, 2020. **9**.
147. Sánchez, J., et al., *Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2017. **5**(2): p. 464-470.
148. Gonçalo, M., et al., *The global burden of chronic urticaria for the patient and society.* Br J Dermatol, 2021. **184**(2): p. 226-236.
149. Kozel, M.M., et al., *Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients.* J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(3): p. 387-91.
150. Fok, J.S., et al., *Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria.* Allergy, 2021. **76**(10): p. 2965-2981.
151. Sánchez-Borges, M., et al., *Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(6): p. 964-971.
152. Sánchez-Borges, M., et al., *The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management.* World Allergy Organ J, 2021. **14**(6): p. 100533.
153. Bernstein, J.A., et al., *Hormonal Effects on Urticaria and Angioedema Conditions.* J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. **9**(6): p. 2209-2219.
154. Rera, M., R.I. Clark, and D.W. Walker, *Intestinal barrier dysfunction links metabolic and inflammatory markers of aging to death in Drosophila.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(52): p. 21528-33.
155. Qi, Y., et al., *Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging.* J Am Med Dir Assoc, 2017. **18**(9): p. 810.e1-810.e4.

156. Chanprapaph, K., et al., *Thyroid Autoimmunity and Autoimmunity in Chronic Spontaneous Urticaria Linked to Disease Severity, Therapeutic Response, and Time to Remission in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria.* Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 9856843.
157. Ajdacic-Gross, V., et al., *A step beyond the hygiene hypothesis-immune-mediated classes determined in a population-based study.* BMC Med, 2019. **17**(1): p. 75.
158. Cui, Y.L., B.Y. Zhou, and G.C. Gao, *A systematic review and meta-analysis of the correlation between Helicobacter pylori infection and chronic urticaria.* Ann Palliat Med, 2021. **10**(10): p. 10584-10590.
159. Lapi, F., et al., *Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy.* Br J Dermatol, 2016. **174**(5): p. 996-1004.
160. Shalom, G., et al., *Chronic urticaria and the metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study of 11 261 patients.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(2): p. 276-281.
161. Zbiciak-Nylec, M., et al., *Overweight and obesity may play a role in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria.* Clin Exp Dermatol, 2018. **43**(5): p. 525-528.
162. Altrichter, S., et al., *Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria.* Allergy Asthma Immunol Res, 2021. **13**(2): p. 206-218.
163. Berkowitz, L., et al., *Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.* Front Immunol, 2018. **9**: p. 74.
164. Dong, Y.H. and D.G. Fu, *Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014. **18**(23): p. 3611-8.
165. Wang, H., et al., *Smoking induces the occurrence of colorectal cancer via changing the intestinal permeability.* J buon, 2021. **26**(3): p. 1009-1015.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL KARARI

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/ 113
Konu : Etik Kurul Kararı

25.03.2021

Sayın:Dr.Öğr.Üy.Merve Hatun ERKAYMAN
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Kronik Ürtiker Hastalarında Serum Zonulin Düzeylerinin Araştırılması"** isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. Dr.Öğr.Üy.Merve Hatun ERKAYMAN
2.

Yardımcı Araştırmacı :
1- Arş.Gör.Dr.Büşra SOLAK
2- Doç.Dr.Onur ŞENOL

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Dr.Öğr.Üy.Merve Hatun ERKAYMAN**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Kronik Ürtiker Hastalarında Serum Zonulin Düzeylerinin Araştırılması**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 02 Karar No: 21**	**Tarih:**25.03.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

EK-2. BENZERLİK RAPORU

Tezin Geneli

ORİJİNALLİK RAPORU

%6	%5	%3	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
3	kongre.akademikiletisim.com İnternet Kaynağı	<%1
4	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<%1
5	Www.mdedge.com İnternet Kaynağı	<%1
6	9lib.net İnternet Kaynağı	<%1
7	journal.turkderm.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1