



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜRTİKER VE NÖTROFİLİK ÜRTİKERLİ (ÜRTİKERYAL VASKÜLİT)
HASTALARDA SERUM ENDOKAN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MESUT ÖNDEŞ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ŞENİZ DUYGULU

DENİZLİ - 2018



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜRTİKER VE NÖTROFİLİK ÜRTİKERLİ (ÜRTİKERYAL VASKÜLİT)
HASTALARDA SERUM ENDOKAN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MESUT ÖNDEŞ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ŞENİZ DUYGULU

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 27/12/2016 tarih ve 2016TIPF028 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2018

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Şeniz Duygulu danışmanlığında Dr.Mesut Öndeş tarafından yapılan "ÜRTİKER VE NÖTROFİLİK ÜRTİKERLİ (ÜRTİKERYAL VASKÜLİT) HASTALARDA SERUM ENDOKAN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı tez çalışması 14.07.2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN

Prof. Dr. Şeniz Duygulu 

ÜYE

Doç. Dr. Nida Kaşar 

ÜYE

Beygü Feriye 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../...

Pamukkale Üniversitesi
Doç. Dr. Şahin Fırat AKYER
Dekan a.
Tıp Fakültesi Dekanı V.
Dekan Yardımcısı



TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın oluőmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danıőmanım Prof. Dr. şeniz DUYGULU ve uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde birlikte çalıőtıęım değerli asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalıőanlarına teşekkür ederim.

Her zaman anlayıő ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili niőanlım Dr. Hafize KAN' a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ	X
ÖZET	XI
SUMMARY	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Ürtiker	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Tarihçe.....	4
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Sınıflama	4
2.1.4.1. Akut ürtiker	5
2.1.4.2 Kronik ürtiker	5
2.1.4.2.1 Kronik spontan ürtiker.....	6
2.1.4.2.2 İndüklenebilir ürtiker.....	6
2.1.4.2.2.1 Fiziksel ürtiker.....	6
2.1.4.2.2.1.1 Semptomatik dermografizm	6
2.1.4.2.2.1.2 Soğukla indüklenen ürtiker	6
2.1.4.2.2.1.3 Basınç ürtikeri	6
2.1.4.2.2.1.4 Solar ürtikeri.....	7
2.1.4.2.2.1.5 Sıcakla indüklenen ürtiker.....	7
2.1.4.2.2.1.6 Vibrasyonla indüklenen anjioödem.....	7
2.1.4.2.2.2 Kolinerjik ürtiker	7
2.1.4.2.2.3 Akuajenik ürtiker.....	8
2.1.4.2.2.4 Kontak ürtiker.....	8
2.1.5 Etiyoloji.....	8
2.1.5.1 İlaçlar.....	8
2.1.5.2 Gıdalar	9
2.1.5.3 Enfeksiyonlar	9
2.1.5.4 Böcek ısırıkları	10

2.1.5.5 Sistemik hastalıklar	10
2.1.5.6 Respiratuar allerjenler	10
2.1.5.7 Psikojenik faktörler	10
2.1.5.8 İdiyopatik	10
2.1.6. Patogenez	10
2.1.6.1 Ürtiker patogenezinde rol alan hücreler ve mediatörleri.....	10
2.1.6.1.1 Mast hücreleri.....	10
2.1.6.1.2 Bazofiller.....	12
2.1.6.2 Mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu	12
2.1.7 Histopatoloji.....	14
2.1.8 Tanı.....	14
2.1.8.1 Kronik ürtikerde gerekli incelemeler	15
2.1.9 Ayırıcı tanı.....	16
2.1.10 Tedavi.....	16
2.1.10.1 Etkenin saptanması.....	16
2.1.10.2 Antihistaminikler.....	17
2.1.10.3 Kortikosteroidler	18
2.1.10.4 Lökotrien antagonistleri (montelukast ve zafirlukast)	18
2.1.10.5 Siklosporin.....	19
2.1.10.6 Omalizumab.....	19
2.1.10.7 Fototerapi.....	19
2.1.10.8 Helicobacter Plori eradikasyonu.....	19
2.1.10.9 Psödoallerjen diet.....	19
2.1.10.10 Diğer Tedaviler.....	20
2.1.10.10.1 Tiroksin.....	20
2.1.10.10.2 D vitamini.....	20
2.1.10.11 Akut ürtiker tedavisi.....	20
2.2 Nötrofilik Ürtiker (Ürtikeryal vaskülit).....	20
2.2.1 Epidemiyoloji.....	22
2.2.2 Etyoloji ve ilişkili durumlar	22
2.2.3 Patofizyoloji	22
2.2.4 Klinik.....	23
2.2.5 Histopatoloji.....	26
2.2.6 Ürtikeryal vaskülitli hastaya yaklaşım	26
2.2.7 Ayırıcı tanı.....	27
2.2.8 Tedavi.....	28

2.3 Endokan.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Serumda Endokan Düzeyinin ELISA ile Ölçümü.....	31
3.2. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE: Angiotensin converting enzyme

AH: Antihistaminik

ANA: Antinükleer antikor

AÜ: Akut ürtiker

BH: Behçet Hastalığı

CRH: Cortikotropin releasing hormon

CRP: C- reaktif protein

C3, C4: Kompleman 3, 4

DİF: Direkt immünfloresan

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

ESM-1: Endotel spesifik molekül-1

FÜ: Fiziksel ürtiker

GM-KSF: Granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör

Hgb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

HÜVS: Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit sendromu

ICAM-1: Intercellüler adhezyon molecule -1

IL: İnterlökin

IM: İntramüsküler

IV: İntravenöz

IVIG: İntravenöz immunglobulin

KOÜ: Kronik otoimmün ürtiker

KSÜ: Kronik spontan ürtiker

KÜ: Kronik ürtiker

LFA-1: Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen -1

LT: Lökotrien

LV: Lökositoklastik vaskülit

NSAİİ: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar

NÜ: Nötrofilik ürtiker

NÜV: Normokomplementemik ürtikeryal vaskülit

OSDT: Otolog deri serum testi

PAF: Platelet activating factor

PG: Prostaglandin

RBC: Red blood cell

TNF: Tümör nekroz faktör

UV-A, B: Ultraviyole-A, B

ÜV: Ürtikeryal vaskülit

WBC: White blood cell

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	Ürtikerin Sınıflandırılması	5
Tablo 2	Mast hücre mediyatörleri	11
Tablo 3	Ürtikeryal Lezyonların Patolojik Mekanizmaları	13
Tablo 4	Kronik ürtikerde gerekli incelemeler	15
Tablo 5	Ürtikeryal Vaskülit ile Ürtikerin Deri Bulgularının Karşılaştırılması	24
Tablo 6	Ürtikeryal Vaskülit ve Ürtikerin Histopatolojik Bulgularının Karşılaştırılması	27
Tablo 7	Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri (cinsiyet)	32
Tablo 8	Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri (yaş)	32
Tablo 9	Ürtikeryal Vaskülit, Ürtiker Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Laboratuvar ve Endokan Değerleri Açısından Karşılaştırılması	34
Tablo10	Ürtikeryal Vaskülit, Ürtiker ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Endokanın Diğer Laboratuvar Değerleri İle Korelasyonu	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	Kronik Ürtiker Tedavi Basamakları	18
----------------	-----------------------------------	----

ÖZET

Giriş: Endokan, ya da endotel spesifik molekül-1 (ESM-1) 50 kd büyüklüğünde, dermatan sülfat yapısında bir proteoglikan olup, vasküler endotelden üretilir. Endokanın salınımı ile ilgili en çok üzerinde durulan mekanizma, endokan, lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA-1), ile etkileşim içerisinde olmasıdır. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), mast hücrelerindeki özellikle LFA-1'in majör reseptörlerinden Interselüler adezyon molekülü-1'i (ICAM-1) ve endotel hücre yüzeyinde bulunan E-selektini artırır, nötrofillerin ve eozinofillerin inflamasyon bölgesine migrasyonunda önemli rol oynar. Endokanın inflamatuvar hastalıklarda ve endotel bağımlı patolojik bozukluklarda arttığı çalışmalarda gösterilmiştir.

Ürtikeryal vaskülit (ÜV), 24 saatten uzun süren, ağrı ve/veya yanma hissi ile giden, tekrarlayıcı ürtikeryal döküntü ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Son yıllarda histopatolojik benzerlik, antihistaminik (AH) tedaviye yanıtızsızlık ve ürtikere kıyasla kaşıntının daha az olması gibi nedenlerden ötürü bazı otörlerce ÜV yerine nötrofilik ürtiker (NÜ) terminolojisinin kullanımı gündeme gelmiştir.

Bu klinikopatolojik benzerlik ilk kez Winkelmann ve ark. tarafından belirtilmiştir. Bu görüş ile; spektrumun bir ucunda az sayıda intravasküler ve perivasküler nötrofil bulunurken diğer ucunda lökositoklastik vaskülit bulgularının varlığından söz edilmektedir. Ek olarak bazı çalışmalarda hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (HÜV) vakalarındaki ürtikeryal lezyonların klinik özellikleri ve histolojik bulguları NÜ ile örtüştüğü görülmüştür.

ÜV patofizyolojisinde; damar duvarına biriken immun kompleksler aracılığıyla komplemanın klasik yolu aktive olmakta bu da başta TNF- α olmak üzere birçok sitokin ve kemokinin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Böylelikle inflamasyon bölgesine lökosit migrasyonu gerçekleşmiş olur. Yangı bölgesine gelen lökositler, hem mast hücrelerinden hem de diğer nötrofillerden salınan sitokinler ile aktive olur ve fagositoza uygun hale gelirler ve doku tahribatını daha da arttıran proteolitik enzimleri (kollajenaz, elastaz vb.) salgırlar. Neticede endotelyal damar hasarı meydana gelmiş olur. Ayrıca TNF- α nın vitro şartlarda, endokan üretimini arttırdığı gösterilmiştir.

Amaç: ÜV tanılı grup ile ürtikertanlı grupta sağlıklı kontrol grubuna göre serum endokan düzeyinin artıp artmadığı araştırmak amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya 18-65 yaş arası 30 (E/K) ÜV'li hasta, 30 (E/K) ürtiker hastası ve kontrol grubu olarak 30 (E/K) sağlıklı gönüllü alındı. Her üç grupta serum endokan, kompleman 3 ve 4 (c3, c4), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), total Ig E ve tam kan düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: ÜV grubunun yaş değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. WBC, CRP, total Ig E ve C3 değerleri hem ÜV hem de ürtiker grubunda kontrole göre yüksek bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı (Sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,002$, $p=0,006$, $p=0,0001$). ÜV hasta grubunda endokan değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,002$; $r=0,549$).

Ürtiker ve kontrol hasta gruplarında endokan ve diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı. ÜV grubu, ürtiker grubu ve sağlıklı grubun endokan düzeyleri değerlendirildiğinde üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tartışma: Çalışmamızda WBC, CRP, total Ig E ve C3 değerleri açısından yapılan karşılaştırmada üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. Bu değerler hem ÜV'de hem de ürtiker hastalarında kontrole kıyasla yüksekti. Ayrıca literatür ile uyumlu olarak ÜV'li hastalarda endokan ile CRP arasında korelasyon saptandı. Ancak ÜV grubu, ürtiker grubu ve sağlıklı grupta endokan düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda serum endokan düzeyinin ÜV'li hastalarda yüksek olmadığını saptadık. Yeni yapılacak olan çalışmalarda hasta sayısını artırmalı, endokanını ömrü ve salınımını etkileyen faktörler araştırılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELER: Nötrofilik ürtiker, Ürtikeryal Vaskülit, Endokan, Ürtiker, TNF- α

SUMMARY

Introduction: Endocan or endothelial-specific molecule 1 (the ESM-1) 50 kDa in size in the structure of dermatan sulfate proteoglycan is a vascular endothelium is produced. The most discussed mechanism of release of endocan is that the endocan interacts with antigen (LFA) -1, which is associated with leukocyte function. Tumor necrosis factor α (TNF- α) have an important role in the migration of neutrophils and eosinophils to the inflammatory zone by increasing the E-selectivity at the surface of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and the endothelial cell which is the major receptors of mast cells, particularly LFA-1. The studies have shown that endocan level increases in inflammatory diseases and endothelium-dependent pathologic disorders.

Urticarial vasculitis is a clinicopathological condition characterized by a recurring urticarial eruptions that lasts longer than 24 hours, with pain and/or burning sensation. In recent years, the use of neutrophilic urticaria terminology by some authors has come into play rather than UV, for reasons such as histopathological similarity, antihistamine treatment unresponsiveness, and less scariness compared to urticaria.

This clinicopathological similarity was first reported by Winkelmann et al. With this view; There is a small number of intravascular and perivascular neutrophils at one end of the spectrum and the presence of leukocytoclastic vasculitis at the other end. In addition, in some studies, clinical features of urticarial lesions in hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) cases and histological findings were found to overlap with NU.

Many cytokines and chemokines, especially TNF- α , are released depending on the usual pathway of the complex is activated via the immune complexes accumulate on the wall of the vessels. This leads to leukocyte migration to the inflammation zone. Leukocytes come the inflammatory area are activated by both cytokines released from mast cells and other neutrophils. Leukocytes are more convenient for phagocytosis and secrete proteolytic enzymes (collagenase, elastase, etc.) which further increase tissue destruction. Eventually, endothelial vascular damage occurs. In addition, TNF- α has been shown to increase endocrine production in vitro conditions.

Aim: The aim of this study was to investigate whether serum endocan levels were increased or not with UV, urticaria and healthy control groups

Methods: 30 (male / female) patients with UV, 30 (male / female) patients with urticaria and 30 (male / female) healthy volunteers between the ages of 18-65 were included in the study. Serum endocan, complement 3, 4 (c3, c4), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), total IgE and total blood count levels were evaluated in all three groups.

Results: The mean age of the UV group was statistically higher than the control group. In both UV and urticaria groups, WBC, CRP, total Ig E, and C3 values were higher than the control group, and this difference was statistically significant ($P = 0.0001$, $p = 0.002$, $p = 0.006$, $p = 0.0001$, respectively). It was found a positive and medium significant correlation between endocan values and CRP values in UV groups ($p=0,002$; $r=0,549$).

There was no correlation between endocan and other parameters in urticaria and control groups. No significant difference was found between the endocan level of UV group, urticaria group and healthy group ($p > 0.05$).

Discussion: There was a statistically significant difference between the three groups in terms of WBC, CRP, total Ig E and C3 values in our study. These values were higher in both UV and urticaria patients than control. In addition, there was a correlation between endocan and CRP in patients with UV consistent with the literature. However, no significant difference was found between the endocan level of UV group, urticaria group and healthy group.

Conclusion: We found that serum endocan levels were not higher in patients with UV in this study. In new studies, the number of patients should be increased, factors affecting half-life and release of endocardium should be investigated.

KEYWORDS: Neutrophilic urticaria, Urticarial Vasculitis, Endocan, Urticaria, TNF- α

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker, ciltte aniden ortaya çıkan, kaşıntı ve yanma ile giden 1-24 saat içinde kaybolan etrafi kabarık eritemli döküntüler ile karakterizedir. Ürtiker klinik olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Lezyonlar altı haftadan kısa ise akut, altıhafta veya daha uzun süre devam ediyorsa bu duruma kronik ürtiker (KÜ) denir (1).

Etiyolojisinde ilaçlar, enfeksiyonlar, inhalanlar, gıda ve gıda katkı maddeleri, böcek sokmaları, dâhili hastalıklar (tiroidin otoimmün hastalıkları da dâhil) ve maligniteler gibi birçokfaktör suçlanmıştır (2-4).

Patofizyolojisinde; mast ve bazofil hücre uyarımı sonucu açığa çıkan başta histamin olmak üzere birçok sitokin salınımı gerçekleşmektedir. Açığa çıkan bu mediyatörler sinir uyarımı, vazodilatasyon ve plazmanın damar çıkışına neden olur. Böylelikle ürtiker lezyonları oluşur. Histopatolojisinde orta ve üst dermiste ödem, üst dermisteki postkapiller venüllerde ve lenfatiklerde dilatasyon vardır. Perivasküler bölgede değişik yoğunlukta nötrofil ve/veya eozinofil, makrofaj ve T lenfositlerden oluşan miks bir infiltrasyon izlenir. Damar duvarında nekroz görülmez. Bu bulgu ürtikeryal vaskülit (ÜV) ayırımında önemlidir (5, 8).

ÜV; 24 saatten uzun süren, ağrılı ve/veya yanma hissi ile giden ürtikeryal döküntü ile karakterizedir. Purpura veya hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir (91). İlk olarak 1973 yılında McDuffie ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Lökositoklastik vaskülitin (LV) ürtiker kliniği ile seyreden bir formu olarak düşünülmüştür (92).

Son yıllarda histopatolojik benzerlik, antihistaminik (AH) tedaviye yanıtızlık ve ürtikere kıyasla kaşıntının daha az olması gibi nedenlerden ötürü bazı otörlerce ÜV yerine nötrofilik ürtiker (NÜ) terminolojisinin kullanımı gündeme gelmiştir (93, 96).

NÜ ile ÜV arasındaki klinikopatolojik benzerlik ilk kez Winkelmann ve ark. tarafından belirtilmiştir. Bu görüş ile; spektrumun bir ucunda az sayıda intravasküler ve perivasküler nötrofil bulunurken diğer ucunda lökositoklastik vaskülit bulgularının varlığından söz edilmektedir. Ek olarak bazı çalışmalarda hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (HÜV) vakalarındaki ürtikeryal lezyonların klinik özellikleri ve histolojik bulguları NÜ ile örtüştüğü görülmüştür (93, 94, 95).

ÜV etyolojisi genellikle idiyomatik olmakla birlikte bazı olgularda tetikleyiciler tanımlanmıştır (97, 99, 107).

Kliniğinde ürtiker bulguları ya da vaskülit bulguları baskın olabilir. Histopatolojik olarak ürtikere ait değişiklikler az ya da çok bulunabilir, ancak vaskülitin histolojik kriterleri olmazsa olmazdır (97).

Histopatolojisi lökositoklastik vaskülit (LV) ile karakterizedir. Histopatolojik olarak; endotel hasarı (özellikle venül endoteli), eritrosit ekstravazasyonu, lökosit çekirdeğinde parçalanma (lökositoklazi), venüllerin içinde ve etrafında fibrin depozitleri ve özellikle nötrofillerden oluşan bir perivasküler infiltrat görülür. ÜV'e hipokomplementemi eşlik ettiğinde sistemik tutulum olasılığı sözkonusu olabilir. Sistemik vaskülit sonucu tutulan organ ve sistemlere bağlı ciddi sonuçlar doğurabilir. En sık sistemik tutulum şekli artrit/artralji, kabarıklık ve anjiödem ile seyreder (98-101, 120).

Endokan, endotel hücrelerinden salınan ve daha önce Endotel Spesifik Molekül-1 (ESM-1) olarak bilinen çözünebilen bir proteoglikandır. İnflamatuar bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda serum endokan düzeyinin çeşitli inflamatuvar hastalıklarda ve malignitelere artmış olduğu bulunmuştur (127, 129, 131, 133, 139).

Literatürde halen ürtiker ve ÜV hastalarında serum endokan düzeyi ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Behçet hasta grubunda yapılmış olan bir çalışmada eklem tutulumu ve göz tutulumu olan hastalarda serum endokan düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (139).

Psoriasis kardivasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Ülkemizde psoriasis hasta grubunda yapılmış bir çalışmada yüksek serum endokan seviyeleri, kardivasküler risk ve psoriasis hastalık şiddeti ile korele bulunmuş (144).

Literatürde sklerodermalı hastalarda yapılan bir çalışmada endokan seviyesi özellikle diffüz sklerodermalı hastalarda, sınırlı sklerodermalı hastalara kıyasla daha yüksek saptanmış. Ayrıca yüksek endokan düzeyleri digital ülser ve reynould fenomeni ile ilişkili bulunmuş (145). Bu nedenle endokan küçük damar vaskülitlerine özgü bir belirteç olabilir.

Görünen o ki, serum endokan düzeyi sadece malignite ve inflamatuvar hastalıklarda değil, endotel bağımlı patolojik bozukluklarda da anlamlı bir belirteç olabilir.

Bu nedenle ÜV'li hastalarda hastalık aktivasyonunu ve sistemik tutulumun şiddetini belirlemede, ÜV tanısını desteklemede ve ÜV'de tedaviye yanıtı takipte kullanılabilir bir parametre olabileceği görüşündeyiz.

Bu çalışmamızda ÜV tanılı hastalarla, sağlıklı kontrol grubuna ve ürtiker hastalarına göre serum endokan düzeyinin artıp artmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Ürtiker

2.1.1. Tanım

Ürtiker, ciltte aniden ortaya çıkan, kaşıntı ve yanma ile giden 1-24 saat içinde kaybolan etrafı kabarık eritemli döküntüler ile karakterizedir. Anjiödem ise daha çok ağrı hissi giden derin dermisi, mukozaları ve subkutan dokuları tutan ve gerileme süreci 72 saate kadar uzayabilen bir reaksiyondur (1).

2.1.2. Tarihçe

Ürtiker kelimesi, Latince Urtica Urens'den (ısırgan otu) gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca dikkat çeken bu hastalıktan Romalı Celsus, milattan önce 30 yıllarında 'Aspridito' adıyla bahsetmiştir (2). Hippocrates, Pliny ve Celsus, sık görülen hastalıklar içinde ürtikerden bahsetmişlerdir (3).

2.1.3. Epidemiyoloji

Ürtiker çok sık görülen bir hastalık olup, tahmini prevalansı % 0,5-5 arasındadır (4). Toplum bireylerinin yaklaşık %20-25 i hayatının bir döneminde ürtiker atağı geçirdiği ancak %3'ünde KÜ geliştirdiği düşünülmektedir. Sıklıkla akut olarak görülür. Akut form daha sık olarak çocuklarda ve genç erişkinlerde görülürken kronik ürtiker (KÜ) daha çok erişkinlerde görülmekte ve kadınları erkeklerden daha çok etkilemektedir (5, 6). KÜ tüm hayat boyunca görülme prevalansı %1-3 arasındadır (7).

2.1.4. Sınıflama

Şimdiye kadar ürtikerin etyoloji, süre ve patogeneze göre çok farklı sınıflamaları yapılmıştır ancak günümüzde en çok kabul göreni klinik sınıflama olup, Tablo 1'de gösterilmiştir (8).

Tablo 1: Ürtikerin sınıflandırılması (8)

I-Akut Ürtiker (< 6 hafta)
II-Kronik Ürtiker (≥ 6 hafta)
*Kronik Spontan Ürtiker
*İndüklenebilir Ürtiker
1. Fiziksel ürtikerler
-Semptomatik dermografizm*
-Soğukla indüklenen ürtiker**
-Basınç ürtikeri***
-Solar ürtiker
-Sıcakla indüklenen ürtiker****
-Vibrasyonla indüklenen anjioödem
2. Kolinerjik ürtiker
3. Akuajenik ürtiker
4. Kontakt ürtiker

Açıklama: Daha önceden ürtikerya faktitia veya dermografik ürtiker*,soğukla temasürtikeri**,gecikmiş basınç ürtikeri***, sıcakla temas ürtikeri**** olarak sınıflandırılırdı.

2141. Akut Ürtiker: Altı haftadan daha kısa süre içinde ortaya çıkan, deri ve mukozaları tutabilen, tek başına ya da anjioödemle eşlik ettiği bir hastalıktır. Ürtikeryal döküntüler, ani ortaya çıkan, farklı büyüklüklerde keskin sınırlı, santral kabarıklık ve etrafında refleks bir eritemle çevrili, çoğu zaman kaşıntılı, bazen yanma hissi veren, 24 saat içinde deride iz bırakmadan kaybolan papül ve plaklarla karakterizedir. Anjioödem ise ani olarak gelişen, derin dermis, subkutan doku ve sıklıkla müköz membranları tutan, deri renginde ya da eritemli, bazen kaşıntı yerine ağrı, uyuşukluk ve batma hissi veren ve genellikle ortalama 72 saat içerisinde gerileyen lezyonlarla karakterizedir (8).

2142 Kronik ürtiker: Kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve indüklenebilir ürtiker olmak üzere iki alt tipi vardır. İndüklenebilir ürtiker, fiziksel ürtiker, kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker ve kontakt ürtiker olmak üzere 4 alt guruba ayrılır. Fiziksel ürtikerler (FÜ)

ise semptomatik dermatografizm, soğukla indüklenen ürtiker, basınç ürtikeri, solar ürtiker, sıcakla indüklenen ürtiker ve vibrasyonla indüklenen anjiödem olarak sınıflandırılır.

2.1.4.2.1. Kronik spontan ürtiker (KSÜ): Altı hafta ve/veya daha uzun süreli devam eden ürtikeryal döküntüler ile karakterizedir. Tek başına ya da anjiödem ile birlikte ortaya çıkabilir. Erişkinlerde ortalama hastalık süresi 2-5 sene arasında değişmektedir. Hastaların %30-50' sinde 1 yıl içinde spontan gerileme olmakta, %20'sinde ise hastalık 5 yıldan daha uzun sürmektedir. KSÜ hastaların % 80-90'inde etyoloji bilinmemektedir (9). Ancak erişkinlerin önemli bir kısmında KSÜ ile otoimmün hastalıkların birlikte görüldüğü bilinmektedir (10).

2.1.4.2.2. İndüklenebilir ürtiker: Dış fiziksel etmenlerle ortaya çıkan ürtiker formlarıdır (11). Basınç ürtikeri dışında gelişen diğer FÜ tiplerinde, uyarı ile dakikalar içinde ürtikeryal döküntü gelişimi ve uyarının ortamdaki uzaklaşması ile iki saat içinde kaybolması karakteristiktir (10). Tanısında provakatif testlerle doğrulanması önemli yer tutar (12). Toplumun % 2-5'inde ve en sık genç erişkin popülasyonda görülür (13, 14).

2.1.4.2.2.1. Fiziksel Ürtiker

2.1.4.2.2.1. Semptomatik dermatografizm: Sert bir nesne ile çizilen deride lineer ürtiker papüllerinin gelişmesi ve beraberinde kaşıntı olması durumunda buna semptomatik dermatografizm denir. Hızlıca oluşup genelde 1 saat içinde kaybolurlar. En sık görülen FÜ tipi olup, toplumda görülme sıklığı %5 oranındadır (15).

2.1.4.2.2.2. Soğukla indüklenen ürtiker: Yaygın bir FÜ tipidir. Ataklar soğuk yiyecek ya da sıvıları aldıktan, buz ile temastan ya da ısı değişikliklerinden sonra dakikalar içerisinde meydana gelir. Uyarının şiddetine ve temas eden bölgenin büyüklüğüne göre lezyonlar lokalize kalabilir ve/veya anjiödeme kadar ilerleyebilir. Herhangi bir yaşta görülmekle birlikte çoğunlukla genç erişkinler daha sık görülmektedir (16). Daha nadir görülen atipik ve otozomal dominant geçiş gösteren tipleri de bulunmaktadır. Bu tiplerinde soğukla temastan saatler haftalar sonra şikâyetler ortaya çıkmaktadır (17, 18). Atakları önlemede öncelikle yüksek doz non-sedatif H1antihistaminikler (AH) kullanılmaktadır (19).

2.1.4.2.2.3. Basınç ürtikeri: Basınç ürtikeri, derinin basınca maruz kaldığı yerlerde, basınçtan 30 dakika-12 saatlik (ortalama 4-6 saat) gecikmeden sonra oluşur ve saatlerce, günlerce devam edebilir. Kaşıntıya ek olarak yanma, ağrı ve bazen artralji gibi semptomlar

eşlik edebilir. Lezyonlar genelde, dar elbiselerin sıkın yerlerinde (kemer ve çorapların lastik yerlerinde), ağır malzeme taşıyanların avuç içlerinde ve uzun süren egzersiz yapanların ayak tabanlarında görülür. Tedavide tek başına AH yeterli gelmeyebilir (20).

2142214. Solar ürtiker: Güneş ya da yapay ışığa maruz kaldıktan dakikalar sonra kaşıntı, eritem, ödem ve hatta bazı vakalarda bronkospazm, senkop, anjioödem oluşumu da gözlenebilmektedir. Sıklıkla idiopattiktir ayrıca sistemik lupus eritamatozus (SLE) ve eritropoetik porfiria ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Solar ürtikere neden olan dalga boyları 250-700 nm gibi geniş bir spektrum içindedir. Ultraviyole-A (UV-A), ultraviyole-B (UV-B) ve görünen ışığa maruz kalınmasından sonra kanda histamin, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktör artışı tespit edilmiştir (15, 21).

2142215. Sıcakla indüklenen ürtiker: Nadir görülen FÜ formlarından biridir. Etyopatogenezinde mast hücrelerinden serbest histamin salınımı vardır. Uygulama bölgesine sıcak temasından dakikalar içinde başlar. Sıcak su, ısı veya güneş ışığı döküntülerin nedeni olabilir. Baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Antihistaminik tedaviler ve oral kromolin genellikle etkili değildir. Bazı vakalarda H1 ve H2 AH kombinasyonları başarılı bulunmuş (20, 21).

2142216. Vibrasyonla indüklenen anjioödem: Nadir görülen FÜ formlarından biridir. Edinsel ve herediter tipleri vardır. Koşu, masaj, motosiklete binme ve çekiç kullanma gibi vibratuar bir uyarıyı takiben dakikalar içinde, hastada kaşıntı ve şişlik oluşur ve ortalama 30 dakika sürer (22, 23). Non sedatif AH birinci basamak tedavide kullanılır (24).

214222. Kolinerjik ürtiker: Çoğunlukla genç erişkinlerde görülür. KÜ olguların %5'ini, FÜ'li olguların % 30 unu oluşturmaktadır. Ataklar sıcak banyo, egzersiz ve emosyonel stres gibi tetikleyen uyarılardan sonra, 15 dakika içinde ortaya çıkar. Alkol, baharatlı yiyecekler, soğuk odadan sıcak odaya geçiş de kolinerjik ürtikeri tetikleyebilir. Karakteristik lezyonlar 2-3 mm çaplı etrafında geniş eritem alanı bulunan kaşıntılı monomorfik küçük papüllerdir. En sık vücut üst yarımında olmakla birlikte, kol ve bacaklarda ya da jeneralize olabilir. Bazı hastalarda sistemik semptomlar görülebilmektedir (25, 26). Patogenezi ile ilgili birçok teori vardır. Kolinerjik ürtikerli hastaların kanında histamin seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Tetikleyicilere maruziyeti engellemek tedavide birinci basamaktır (27).

214223 Akuajenik ürtiker: Derinin herhangi bir sıcaklıktaki su ile teması sonucu oluşur. Kaşıntı veya daha nadiren deürtikeryal döküntüler gelişebilir. Bu döküntüler kolinerjik ürtikeri anımsatır şekilde noktasaltardadır. Su ile temastan sonra dakikalar içinde başlayıp, 2 saatten daha kısa sürede kaybolurlar (23).

214224 Kontakt ürtiker: Kontakt ürtiker,deri ve mukozaların dışarıdan ısırğan otu ve hayvan tüyü gibi çevresel veya lâteks eldiven gibi mesleksel faktörlerin direkt deriye teması ile oluşan tabloyu tanımlar. IgE bağımlı immünolojik veya non-immünolojik mekanizma ile oluşabilmektedir. IgE bağımlı olduğunda döküntü dakikalar içinde görülebilir ve sistemik belirtiler eşlik edebilir. IgE aracılıklı olanlar genelde allerjik rinit, atopik egzema veya astımı olan atopik bünyeli çocuklarda besinlerle (fıstık ile dudaklarda), hayvanlarla (köpeğin yaladığı yerlerde) veya lâteks ile (eldiven giyildiğinde ellerde) temas sonucu görülebilir. İmmün aracılıklı olmayanlar ise besin koruyucuları veya tatlandırıcıları ile beraber görülebilmektedir (10, 15).

2.1.5. Etiyoloji

Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynamakla birlikte, AÜ ataklarından, çocuklarda özellikle gıdalar, erişkinlerde ise ilaçlar sorumludur. KÜ ise nedeni bulmak genellikle daha zordur (21).

Ürtikerde etiyolojik faktörler; ilaçlar, gıdalar ve gıda katkı maddeleri, infeksiyonlar, parazitler, böcek ısırılmaları, aşılarda kan ürünleri, penetre olan veya temas eden maddeler, inhalanlar, kollajen doku hastalıkları, maligniteler, bazı sistemik hastalıklar, emosyonel stres, basınç, vibrasyon, soğuk, sıcak, egzersiz, güneş ışınları, su, sürtünme gibi bazı fiziksel tetikleyiciler şeklinde özetlenebilir (21).

2.1.5.1. İlaçlar: Erişkinlerde daha sıktır. Genellikle ürtikeryal lezyonlar alım şekline bağlı olarak, dakikalar ya da saatler içinde ortaya çıkar. İlaç alımından sonra herhangi bir zamanda da başlayabilir. Ancak son iki hafta içinde kullanılmaya başlanan ilaçların olma ihtimali daha yüksektir (25, 28).

En sık suçlanan ilaçlar; aspirin ve diğer NSAİİ'ler, penisilin, sefalosporin, izoniyazid, sülfonamid, barbitüratlar, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörleri, opiat analjezikler, kas gevşeticileri, dekstran, kontrast maddeler vb. ilaçlardır. Bu ilaçlar daha çok AÜ neden olmakla birlikte, KÜ'in uzamasına da neden olabilirler (11, 21). İlaçlara bağlı KÜ

gelişme oranı %4,4 olup bu grup içinde en sık sorumlu olanlar aspirin, NSAİİ'lar, analjezikler ve kodeindir. Analjezikler KÜ'in doğrudan nedeni olmasa da % 7-50'sinde tetikleyici olarak rol oynar (29).

ACE inhibisyonu yapan ilaçlarla tedavi gören hastaların % 0,1-0,5'inde anjioödem görülebilmektedir. Daha nadir olarak ürtikere neden olurlar. ACE inhibitörü ile tetiklenen anjioödem ve ürtikerin endojen kininaz inhibisyonu ile bradikinin birikimine yol açarak oluştuğu düşünülmektedir (30). ACE inhibitörleri haricinde anjiyotensin II reseptör antagonistleri, fibrinolitik ajanlar, östrojen ve NSAİİ'larda anjiyoödem yapabilen ilaçlardır (31).

2.1.5.2. Gıdalar: Gıdalar genellikle direkt mast hücrelerinden histamin salınımı ile (psödoallerjenik mekanizma) ürtikere neden olmaktadır (21). Gıdaya bağlı IgE aracılı allerjik reaksiyon, sorumlu besinin alınımını izleyen 90 dakika içinde ürtikeryal döküntü ile birlikte genellikle orofarengeal kaşıntı, hırıltı, karın ağrısı ve kusma gibi semptomlarında eşlik ettiği bir durumdur (32).

En sık suçlanan gıda maddeleri arasında; süt ve süt ürünleri, yumurta, balık ve kabuklu deniz ürünleri, mantar içeren peynirler, fındık, ceviz, yer fıstığı, bezelye, çikolata, domates, tahıl, meyve (çilek, muz, kivi vb.), baharatlar sayılabilir (21).

Ürtikerin direk besin maddelerine değil, içerdikleri koruyucu maddeler ve renklendirici boyalara bağlı olarak da gelişebileceği dikkate alınmalıdır. En sık kullanılan katkı maddeleri mayalar, salisilatlar, tatrazin ve diğer azo boyaları, benzoat, hidroksibenzoat, sülfidler, sitrik asit, yumurta ve balık albüminidir (2, 33).

2.1.5.3. Enfeksiyonlar: Enfeksiyonlar özellikle çocuk hastalarda daha da ön plana çıkmaktadır. Enfeksiyonlara bağlı AÜ'nün oranı %28-60 olarak bildirilmektedir (34, 35). En sık rhinovirus ve rotavirus enfeksiyonlarına bağlı AÜ oluşmaktadır (34). Enfeksiyon etkenleri daha çok AÜ'e neden olmakla birlikte KÜ'e de yol açabilirler. Hepatit A, B, C, Epstein Barr Virus (EBV), koksakivirus, enterovirus, streptokoklar ve paraziter enfeksiyonlar başlıca etkenlerdir. Diş apsesi, idrar yolu enfeksiyonu ve Helicobacter Pylori (HP) varlığında da KÜ gelişebildiği gösterilmiştir. HP'nin ürtiker patogenezindeki rolü tam aydınlatılamamıştır. Çalışmalarda HP eradikasyonu ile gerileyen ürtiker vakaları olduğu gibi, sebat eden vakalarda görülmüş (36-38). Kandida enfeksiyonu çok nadir de olsa etyolojide tanımlanmıştır. İntestinal

parazitler nadiren ürtikere neden olurlar ve genellikle eozinofili ile birlikte dirler. En çok saptanan parazitler Giardia ve blastokistlerdir (21, 25).

2.1.5.4. Böcek ısırıkları: Böcek ısırıkları özellikle çocuklarda papüler ürtiker denilen sıklıkla ekstremitelerde ortasında pikür buluna kaşıntılı ürtikeryal papüllerle karakterize, bazen de buna eşlik eden vezikülo-büllöz lezyonlarla seyreden özel bir tablo oluşturabilir (9). Ayrıca bazı vakalarda yaygın ürtiker, anafilaksi veya serum hastalığı gelişebilmektedir (21).

2.1.5.5. Sistemik hastalıklar: Ürtikere neden olan hastalıklar arasında SLE ve diğer kollojen doku hastalıkları, otoimmün hastalıklar, sistemik vaskülitler, hipoparatiroidi ve hipertiroidi yer almaktadır. Lösemi, lenfoma gibi hematolojik maligniteler başta olmak üzere nadiren iç organ maligniteleri de ürtiker nedeni olabilmektedir (21, 33).

2.1.5.6. Respiratuar alerjenler: Küf sporları, polenler, tüylü hayvanların kepekleri ve diğer hava yoluyla gelen maddeler daha çok allerjik rinit ve astıma nedeni olmakla birlikte nadir olarak da AÜ ve KÜ oluşturabilirler. Bu tip ürtikerlerde rinit belirtileri yoktur veya çok azdır (15).

2.1.5.7. Psikolojik faktörler: Tek başına ürtiker nedeni olabildikleri gibi, diğer nedenlere bağlı ürtikeri agra ve edebilir (21). KÜ'li hastalarda corticotropin releasing hormon (CRH), CRH-R1 reseptörlerinde up-regülasyon olduğu, bunun da CRH'a bağlı deride mast hücre degranülasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (39).

2.1.5.8. İdyopatik: Özellikle KSÜ hastalarının %80'inde etyoloji bilinmemektedir (9).

2.1.6. Patogenez

Ürtikerin patogenezi günümüzde halen tam olarak anlaşılamamıştır. Ürtikerden sorumlu temel hücreler mast hücresi ve bazofil, sorumlu başlıca mediatör ise histamindir. Ürtiker plakları, başta histamin olmak üzere birçok mediatöre bağlı gelişen, vazodilatasyon, damar geçirgenlik artışı ve akson refleksi sonucu eritemin genişlemesi ile ortaya çıkmaktadır (22, 23, 40).

2.1.6.1. Ürtiker patogenezinde rol alan hücreler ve mediatörleri

2.1.6.1.1. Mast hücreleri: Mast hücreleri, çeşitli dokularda bulunmalarına rağmen özellikle deri, akciğer ve sindirim sisteminde daha yoğun olarak bulunurlar (41). Kimaz-triptaz içeren ve sadece triptaz içeren olmak üzere iki tür mast hücresi vardır. Her iki türün

IgE reseptörlerine yüksek afinitesi vardır ve bu nedenle IgE aracılı alerjik reaksiyonlarda rol alırlar (42). Derideki mast hücreleri kan damarları ve deri eklerinin etrafında bulunurlar (33, 41). İntestinal mukozadaki ve derideki mast hücrelerinin çoğunluğu triptaz ve kimaz içermektedir. Mast hücreleri aktive olduklarında, sekretuar granüller salgılamaktadırlar (12, 43). Bu granüllerde inflamasyonda rol oynayan öncül mediatörler bulunmaktadır.

Tablo 2. Mast hücre mediyatörleri

Primer Mediatörler (önceden üretilmişler)	
➤	Histamin
➤	Nötral proteazlar (Triptaz, Kimaz, Karboksipeptidaz A)
➤	Heparin
➤	Eozinofil kemotaktik faktör
➤	Nötrofil kemotaktik faktör
➤	Asit hidrolazlar
➤	Oksidatif enzimler
Sekonder Mediatörler (yeniden üretilenler)	
➤	Prostoglandin (PG) D2
➤	Lökotrienler: Lökotrien (LT) C4, D4, E4, LB4
➤	Platelet aktive edici faktör (PAF)
➤	Trombaksan A2
➤	Adenozin
➤	Oksijen metabolitleri
➤	Bradikinin

Histamin, mast hücre ve bazofillerden salınan ve ürtiker patogenezinde temel rol oynayan mediatördür. Etkilerini H1, H2 ve H3 adı verilen hücre spesifikreseptörler vasıtasıyla gerçekleştirmektedir (41). Histamin, önceden hazırlanmış önemli mediatördür. Yeni sentez edilen lökotrienler (LTC4, D4, E4), PAF, PGD2 devam etmekte olan inflamatuvar süreçlerde rol alırlar (43). Ayrıca interlökin (IL) 3, IL-4, IL-8 ve TNF- α ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-KSF) dâhil olmak üzere çok sayıda sitokin, farklı dokulardan insan mast hücrelerinde gösterilmiştir (44).

Degranülasyon ile salınan histamin ve diğer proinflamatuvar mediatörler, deride postkapiller venüller üzerindeki reseptörlere bağlanarak vazodilatasyona ve bunun neticesinde albümin ve diğer plazma proteinlerinin damar geçirgenliğinin artmasına neden olurlar. Ayrıca histamin, TNF- α ve IL-8 endotel hücreleri üzerindeki adezyon kuvvet moleküllerinin

ekspresyonunu arttırırlar. Dolayısı ile dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin kandan ürtikeryal lezyonun içine göçü kolaylaşmış olur (44).

KÜ'de mast hücre sayıları hakkında bir görüş birliği yoktur. Mast hücre sayısının konvansiyonel boyalar ile bakıldığında artmış olduğu; triptaz ile bakıldığında normal sayıda olduğu gösterilmiştir (45).

2.1.6.1.2. Bazofiller: Bazofiller de mast hücreleri gibi FcεRI ve sekretuar granüller içerir ve uyarılınca histamin ve LTC₄ salgırlar. Antijen uyarısından sonra kanda histamin salınımında iki aşamalı artış olmaktadır. Birinci artış ilk bir saat içerisinde olur ve mast hücre degranülasyonuna bağlı olduğu düşünölmektedir. İkinci artış ise yaklaşık 11-12 saat sonra gerçekleşmektedir (43). Bazofillerin ürtiker oluşumunun erken fazında rol almadığı düşünölmektedir. Ama geç faz reaksiyonlarında göröldüğü gibi, bazofiller dolaşımdan ürtiker lezyonlarına migrasyon yaparak bu lezyonları arttırmakta ve devamına neden olmaktadır (40).

2.1.6.2. Mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu

Ürtikerde en bilindik mekanizma IgE aracılı mast hücre degranülasyonudur. Mast hücreleri ve bazofiller FcεRI içerirler. Bu reseptörler 1α, 1β, 2γ zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit zinciridirler. IgE'nin Fab bölgesi antijene, Fc bölgesi ise FcεRI'nin α zincirine bağlanır. Antijene spesifik IgE ile FcεRI'nin çapraz bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır (2). Mast hücre zarında bulunan iki ya da daha fazla bitişik FcεRI'nin çapraz bağlanması, kalsiyum ve enerji bağımlı olayların başlamasına neden olur. Neticesinde mast hücrelerinde depolanan granüllerin hücre membranı ile füzyonu ve granüllerin içeriklerinin dışarı boşalması meydana gelir. Buna degranülasyon denir (44).

Mast hücreleri ve bazofillerden histamin (ve diğer mediatörler) salgılatan fonksiyonel IgG otoantikörleri, KÜ hastalarının serumlarında in vitro yöntemler kullanılarak yapılan ölçümlerde % 30-50 oranında tespit edilmiştir (46). Bu otoantikörlerin çoğunluğu FcεRI'nin ekstrasellüler alfa alt birimine bağlanırlar. Yaklaşık %10'u IgE'nin kendisinin Fc kısmına karşı yönetilen fonksiyonel otoantikörleri içerir. Otoantikörlerin mast hücrelerine bağlanması, degranülasyonu arttıran ya da kolaylaştıran C5a anaflatoksin ile kompleman aktivasyonunu başlatabilir (47). C5a anaflatoksin, kök hücre faktörü, opiatlar ve bazı nöropeptitlerden (substant p) oluşan diğer non-immünolojik uyarılar, FcεRI'dan bağımsız bir şekilde kendine özgü reseptörlerine bağlanarak mast hücre degranülasyonuna neden olabilir (46, 47). Ayrıca

somatostatin ve vazoaaktif intestinal peptitde mast hücrelerinden histamin salınımına neden olmaktadır (43).

Temel olarak ürtiker ve\veya anjioödem patogenezi; IgE bağımlı, otoimmun veya kompleman aracılı immünolojik durumlar, direkt mast hücre degranülasyonu veya araşidonik asit metabolizmasını etkileyen nonimmünolojik mekanizmalar ve idiopatik durumlar şeklinde sınıflandırılmaktadır (44).

Tablo 3. Ürtikeryal lezyonların patolojik mekanizmaları (44)

Ürtikeryal lezyonların patolojik mekanizmaları
İmmünolojik
<ul style="list-style-type: none">• Otoimmun (Fc RI ya da IgE ye karşı gelişen otoantikorlar)• IgE bağımlı (alerjik)• İmmunkompleks (vaskülitik)• Kompleman ve kinin bağımlı (C1 esteraz inhibitör yetmezliği)
Nonimmünolojik
<ul style="list-style-type: none">• Doğrudan mast hücre salımına neden olan ajanlar (opiadlar gibi)• Vazoaaktif uyarınlar (ısırgan sokmaları gibi)• Aspirin ve diğér NSAİİ, diyet psodoallerjenleri• Anjiotensin–konverting enzim inhibitörler
İdiyopatik

İlacı bağılı ürtiker, immünolojik veya nonimmünolojik mekanizmalarla oluşabilir. İmmünolojik ürtikeryal ilaç reaksiyonları IgE ya da antijen antikor kompleksine bağılı mekanizmalarla, non-immünolojik ilaç reaksiyonları ise direkt histamin salgılatan ilaçlara bağılı olarak gelişmektedir (48). Aspirin ve diğér NSAİİ’in ürtikere neden olma mekanizmalarını çok net olmamakla birlikte araşidonik asit metabolizmasında reaksiyonun PG yolağından LT yolağına doğru sapması ile damarlara direkt etki ve gecikmiş mast hücre degranülasyonu ile histamin salınımına neden olduğu düşünölmektedir. Aspirinle çapraz reaksiyon veren tüm NSAİİ’lar, KÜ’i agreve edebilmektedir (29). Morfin, kodein gibi opiatlar; D-tubakürarin, süksinilkolin ve tiopental gibi bazı anestezi maddeler, radyokontrast maddeler direkt mast hücrelerinden histamin salınımı ile ürtikere neden olmaktadır. Daha

az sıklıkla basitrasın ve polimiksinde nonimmünolojik mekanizma ile ürtikere neden olabilir (15, 23, 33, 48).

2.1.7. Histopatoloji

Histopatolojik olarak tipik bir ürtiker plağında üst ve orta dermis tutulur. Üst dermiste postkapiller venül ve lenfatik damarlarda genişleme görülür. Anjiyoödemde ise bu değişikliklere alt dermis ve subkutan dokuda rastlanılır. Ürtiker lezyonlarında perivasküler alanda nötrofil ve/veya eozinofil, makrofaj ve T hücrelerinin rol aldığı miks bir yangı gözlenir, endotel adezyon kuvvet moleküllerinde ise artış olduğu gözlemlenmiştir (49).

2.1.8. Tanı

Tanıda anamnez çok önemlidir. Hastalığın başlangıç zamanı, lezyonların sıklık ve süresi, eşlik eden anjiyoödem varlığı, sübjektif semptomlar, ailede ürtiker veya atopi hikayesi, alerji öyküsü, infeksiyonlar, sistemik hastalıklar, psikosomatik veya psikiyatrik hastalıklar, cerrahi implantlar, gastrointestinal rahatsızlıklar, fiziksel uyaran ya da egzersizle tetiklenme, ilaç kullanım öyküsü, yiyeceklerle ilişkisi, menstrual dönemle ilişkisi, meslek ve hobileri, stresle ilişkisi, ürtikerle ilişkili yaşam kalitesi ve önceki tedaviler ve tedaviye yanıt sorgulanmalıdır. İkinci basamak hastanın fizik muayenesidir. Sorgu doğrultusunda etyolojiye yönelik laboratuvar testleri planlanmalıdır (1).

Tablo 4. Kronik ürtikerde gerekli incelemeler (1)

<p style="text-align: center;"><u>Rutin Tanı Testleri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Tam kan sayımı➤ Eritrosit sedimentasyon hızı/ C-reaktif protein
<p style="text-align: center;"><u>Genis Tanı Testleri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Enfeksiyon hastalıkları (HP, hepatit virusları)➤ Tip 1 alerji➤ Fonksiyonel antikorlar➤ Tiroid hormonları ve Tiroid otoantikorları➤ Deri testleri (fiziksel testler)➤ OSDT (Otolog deri serum testi)➤ Deri biyopsisi (vaskülit şüphesinde yapılmalıdır)➤ Psödoallerjen serbest diyet (3 hafta)➤ Prick test➤ Gaytada parazit aranması

Yapılan tüm bu tetkikler ve ayrıntılı anemnez sonucunda herhangi bir neden saptanamayan hastalar KIÜ olarak değerlendirilir. Bu hastalarda otoimmün ürtiker tanısına yönelik otoantikorların değerlendirilmesi gerekmektedir.

KOÜ'ün değerlendirilmesinde günümüzde en sık kullanılan ve in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösterenin vivo test otolog serum deri testidir (OSDT). Testin sensitivitesi %65-81 ve spesifitesi % 71-78 aralığında değişmektedir. OSDT, KIÜ'de otoimmün patogenezi önemli ölçüde ortaya çıkarabilen, bazofil salınım testlerine göre uygulanımı son derece kolay, maliyeti düşük ve güvenli bir tanı yöntemidir (40, 50). Ayrıca ELISA ya da Western Blot yöntemleri ile serumdaki fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan total antikorlar ölçülebilmektedir. Fakat otoimmün bağ dokusu hastalıklarında da fonksiyonel olmayan antikorlar bulunduğu için bu testlerin özgüllüğü oldukça düşüktür (51). Bugün için en yararlı in vitro test, otoantikora bağlı bazofil ve deri mast hücrelerinden histamin salınımının gösterilmesidir (52). Bu testte anti-FcεRI antikorların saptanması için donör bazofilleri laktik asit ile muamele edilerek IgE'lerinden ayrılması sağlanır. Ayrıca bazofiller IgE ile duyarlılaştırılarak anti-IgE antikorları saptanmaya çalışılır (53). KOÜ'ün tanı, tedavi ve prognoza rehberlik edecek otoimmünite kanıtı için pozitif bir fonksiyonel test ve/veya pozitif bir OSDT yeterli kabul edilebilir (44).

Otoimmün tiroid hastalıkları, KÜ hastalığına eşlik eden en sık otoimmün durumdur (54). Tiroid otoantikörlerinin prevalansının KÜ hastalarında kontrollere göre yüksek saptanmış, bu nedenle günümüzde otoimmün ürtikerin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (44). Son zamanlarda antitiroid antikörlerin, histamin salgılatan otoantikörü bulunan hastalarda daha fazla bulunduğu üzerinde daha çok durulmaktadır (55). Otoimmün tiroid hastalığı ile KÜ arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Muhtemelen spontan ya da enfeksiyon sonrası tiroid dokusunda oluşan inflamasyon sonucunda açığa çıkan antijenlerin immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (56).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ürtiker ayırıcı tanısında düşünülecek hastalıklar; ürtikeryal vaskülit (ÜV), herediter ve edinsel anjiyoödem, ilaca veya viral enfeksiyonlara bağlı makülopapüler döküntüler, polimorf ışık erupsiyonu, büllöz pemfigoidin ürtikeryal lezyonları, eritema multiforme, eritema annulare sentrifugum, granuloma annulare, tinea corporis, sweet sendromu, Duhring'in ürtikeryal papülleri ve böcek ısırma larıdır (21, 40).

2.1.10. Tedavi

Hastalığın tedavisinde hastalığa neden olan ya da tetikleyen faktörlerden kaçınılması, patogeneizde rol alan mast hücrelerinden mediatör salınımının önlenmesi ve bu mediyatörlerin hedef dokudaki reseptörlerinin inhibisyonudur esastır (57).

2.1.10.1. Etkenin saptanması

Ürtikerin en ideal tedavisi hastalığa neden olan etkenin bulunup ortadan kaldırılmasıdır. Bu nedenle anamnez ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır (58). Öncelikle hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Özellikle ACE inhibitörleri, aspirin ve diğer NSAİİ yasaklanmalıdır. Analjezik olarak asetaminofen önerilebilir. NSAİİ'lerle oluşan psödoallerjik reaksiyon AÜ'in bir nedenidir ve bu anjiyoödem ve anaflaktoid reaksiyon olarak karşımıza çıkabilir (40).

Gıda ve gıda katkı maddelerinin ürtikeri tetikleyebileceği hastaya anlatılmalıdır. Hastadan diyet günlüğü tutması önerilmeli, şüpheli besinleri belirleyip ve eliminasyon diyeti

uygulamasý yararlı olabilir. Gıda maddeleri ile provakasyon testi yapılabilir ancak daha çok psödoallerjen içermeyen diyet önerilmektedir (21).

KÜ hastalarının genel olarak vazodilatasyona neden olabilecek durumlardan (sıcak banyo, alkollü içecekler, baharatlı yiyecekler) kaçınmaları gerekmektedir. Stres ve aşırı yorgunluk bu durumu etkileyen bir diğerk durumdur (59).

Hepatit A ve B gibi viral enfeksiyonlar, nazofarenks enfeksiyonları veya gastrointestinal kanalın HP enfeksiyonları, parazitik enfeksiyonlar gibi KÜ'le birlikteliğı saptanmış enfeksiyonların tedavi edilmesi gereklidir (60, 61).

2.1.10.2. Antihistaminikler

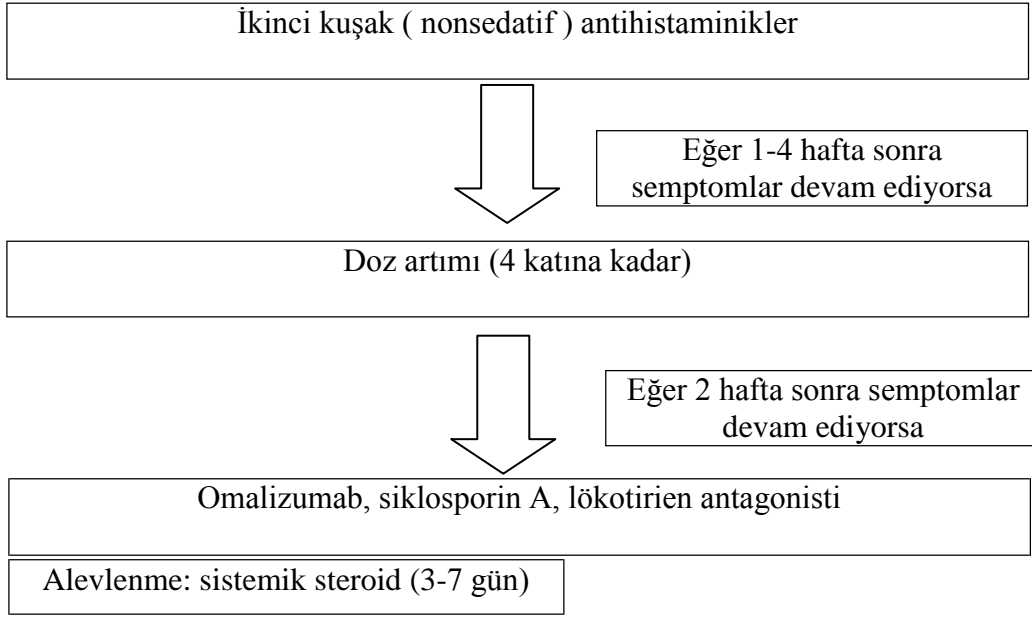
H1 ve H2 reseptör antagonistleri olarak ikiye ayrılırlar. H1 AH; birinci sınıf (klasik) AH, ikinci sınıf AH ve türevleri olarak sınıflandırılabilirler (44).

2.1.10.2.1. Klasik (sedatif) AH (hidroksizin, difenhidramin): Sedasyon ve antikolinergik yan etkileribulunur. Bu nedenle monoterapi olarak kullanılmazlar. Etkinlikleri ikinci kuşak AH'lerden üstün değildir (63, 64). KÜ'de özellikle uyku bozukluğu durumunda, non sedatif bir AH ile kombine edildiğinde çok değerlidir (44, 59). Daha çok hidroksizin gibi kısa etkili olanları tercih edilmektedir (44).

2.1.10.2.2. İkinci Kuşak (nonsedatif) AH'ler: (setirizin, loratadin, fexofenadin, desloratadin, levosetirizin, rupatadin, ebastin) İkinci kuşak AH'ler, daha az lipofilik olduğundan kan beyin bariyerinden minimal düzeyde geçer ve öncelikli olarak periferik H1 reseptörlerine bağlanır. Yarı ömürleri uzundur. Kardiyotoksisiteleri, sedatif ve kolinerjik yan etkileri minimaldir. Birçok randomize kontrollü çalışma ile etkinlikleri gösterilmiştir (60, 65). Hem mast hücre mediatörlerini bloke eder hem de mast hücrelerinden sitokin salımını engeller (65). Etkileri doza bağımlıdır ve yüksek dozlar genellikle iyi tolere edilir (66). Farklı gruplardan iki AH'in kombine edilmesi günümüzde pek önerilmemektedir. Çünkü AH'lerin plazma konsantrasyonu artacağı için yan etkileri de artmaktadır (67).

KÜ tedavisinde çok sayıda öneri ve yaklaşım bulunmaktadır. En güncel tedavi rehberi 2012 yılında Berlin'de düzenlenen alanında uzman kişilerin katılımı ile belirlenen ve 2014'de geniş bir konsensusla kabul edilen rehberine göre ürtiker tedavisi basamak tedavisi esasına dayanmaktadır (8, 62) (Şekil 1).

Sekil-1:Kronik ürtikerde tedavi rehberi



H2 reseptör antagonistleri (Simetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin): H2 reseptör antagonistleri ile H1 reseptör antagonistlerinin kombinasyonu eskiden beri önerilmekle olup, son çalışmalarda bu birlikteliğin belirgin bir yarar sağlamadığı görülmüştür. Birlikte etkilerinin sinerjiktan ziyade farmakokinetik olduğu düşünülmektedir (67-69).

AH etkili diğer ilaçlar: Hem H1 hem de H2 reseptör antagonisti özelliklerine sahip bir trisiklik antidepresan olan doksepin de dirençli olgularda kullanılabilir (67).

2.1.10.3. Kortikosteroidler: Sistemik kortikosteroidler ürtikerin hemen hemen tüm formları için etkilidir (44). Son tedavi klavuzlarında, atakları kontrol etmek amacıyla kısa süreli tedavi önerilmektedir (62). KÜ’de uzun süreli kullanımında tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle kısa süreli ve minimal etkin dozda kullanımı tavsiye edilmektedir.

2.1.10.4. Lökotrien antagonistleri (montelukast ve zafirlukast): Patogenezinde LT’lerin rol aldığı aspirin ve diğer NSAİİ ile psödoallerjenlere ve gıda katkı maddelerine bağlı KÜ olgularında daha etkilidir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalara göre AH’e dirençli KÜ’de tedaviye LT antagonistlerinin eklenmesi genellikle başarısız olmaktadır (70, 71). 2014 yılında Berlin’de alanında uzmanların görüş birliği çerçevesinde hazırlanan rehberde LT antagonistleri dirençli KÜ tedavi basamağında yer almaktadır (57). Sonuç olarak LT antagonistlerinin etkinlikleri sınırlıdır, ancak mükemmel güvenlik profilleri nedeni ile AH’lere dirençli hastalarda denenebilir.

2.1.10.5. Siklosporin: Siklosporin, yüksek doz AH ve/veya AH+ anti LT tedavilerine yanıt vermeyen olgularda ilk seçenektir. Optimal doz ve süreye ilişkin yaygın kabul görmüş bir yaklaşım yoktur. Ortalama 4-20 hafta ve 2,5-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Genelde uzun etkili AH'lerle kombine edilir (72). Tedavi süresince özellikle kan basıncı ve böbrek fonksiyonları düzenli takip edilmelidir. Tedavi bitiminde belirgin relaps eğilimi olan hastalarda düşük doz siklosporin, uzun süre (2 yıla kadar) önerilmektedir (73).

2.1.10.6. Omalizumab: Rekombinant humanize IgG1 yapısında, anti IgE monoklonal antikorudur. AH'lere dirençli KÜ olgularında kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Güncel kılavuzlarda üçüncü basamak tedavide yer almaktadır. Omalizumab tedavisinin akabinde serum IgE düzeyindeki azalmayı takiben mast hücresi ve bazofillerde FcεRI ekspresyonu azaldığı gözlemlenmiştir (74, 75). Omalizumab subkutan dokudan yavaşça emilir, ortalama 7-8 günde pik serum düzeyine ulaşır. Genellikle iyi tolere edilir. En sık gözlenen yan etkiler ishal, üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofaranjit ve baş ağrısıdır. Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyon ise en ciddi yan etkisidir (76, 77).

Omalizumab, hem otoimmün hem de otoimmün olmayan KÜ formlarında etkilidir (78, 79). Etkinliği doza bağımlıdır ve en iyi cevap 300 mg dozda gözlenmiştir (80). Ancak yapılan çalışmalarda, genellikle ilaç kesildikten sonra 10 haftalık bir süre içerisinde belirtiler kademeli olarak ortaya çıkmıştır (79).

2.1.10.7. Fototerapi: Fototerapi üst dermisteki mast hücre sayısını azaltır. Bu nedenle KSÜ ve semptomatik dermografizm kaşıntısının tedavisinde 1-3 ay süreyle AH tedaviye, UV-A ve UV-B eklenebilir (65).

2.1.10.8. HP eradikasyonu: KÜ' de HP taranması ve eradike edilmesi oldukça tartışmalıdır. Bu alanda yapılmış sınırlı sayıda metaanaliz bulunmaktadır. Yetersiz kanıta rağmen HP'nin araştırılması ve eradike edilmesinde fayda vardır (81, 82).

2.1.10.9. Psödoalerjen diyet: KSÜ'de psödoallerjen içermeyen özel diyetlerin etkinliğine ilişkin tartışmalar sürmektedir. Magerl ve ark. 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada; tedavilere dirençli 140 KSÜ hastası, 3 haftalık psödoallerjen içermeyen diyetle alınmış ve 48'i bu diyetten fayda görmüştür. Araştırmacılar yalnızca beslenmeye ilişkin yaklaşımlarda her 3 olgudan birinde yakınmaların belirgin bir biçimde azaltılabileceğini

vurgulamaktadırlar. Yine başka çalışmalarda da KSÜ tedavisinde psödoallerjik diyetin % 27-95 oranında etkili olduğu gösterilmiştir (83).

2.1.10.10. Diğer tedaviler

2.1.10.10.1. Tiroksin: Tiroid otoimmunitesi ile birliktelik görülen KÜ olgularında tiroksin tedavisi birçok çalışmada kullanılmıştır. Ancak tiroksinin etkinliği konusunda sonuçlar tartışmalıdır. Çalışmaların bir kısmında tiroksin tedavisi etkili olmuşken, bir kısmında bu etki gözlenmemiştir (84-86).

2.1.10.10.2. D Vitamini: D vitamininin eksikliğinin KSÜ patogenezinde rolü üzerine yapılan çalışmalarda bulunan anlamlı sonuçlar, KSÜ tedavisinde D vitaminin kullanılabilceğini düşündürmüştür. Goetz'in yaptığı retrospektif bir çalışmada, 57 KSÜ'li hastanın % 70'inde, önce günlük sonra haftalık 50.000 ünite D vitamini tedavisi ile şikâyetlerinde belirgin düzelmeye saptanmıştır (87). Rorie ve ark. yaptıkları çift-kör randomize çalışmada, düşük doz (600 IU) ve yüksek doz (4000 IU) D vitamini ile 12 hafta boyunca tedavi edilen 42 KSÜ hastasının UAS'nun yüksek dozla tedavi edilen grupta 1. haftadan 12. haftaya doğru azalma oranını daha yüksek bulmuşlardır (88).

2.1.10.11. Akut ürtiker (AÜ) tedavisi

AÜ'e neden olanın eliminasyonu ve genel önlemler tedavinin başarısında önemli yer tutar. AÜ'in farmakolojik tedavisinde ilk basamakta oral H1 AH'lerin 1-4x1/gün şeklinde 3 hafta süre ile kullanılır. Eğer klinik tablo gürültülü ise oral H1 AH yanına 3-5 gün süre ile 20-50 mg/gün veya 0,5 mg/kg/gün dozunda prednizolon eklenir. Anjioödemle eşlik ettiği çok şiddetli olgularda ve/veya anafilaksi durumunda ise 1/1000'lik adrenalin 0,3-0,5 mg dozunda deltoid kasına intramüsküler (IM) olarak uygulanmalıdır. İntravenöz (İV) kortikosteroid ve İV ya da İM antihistaminik tedavisi adrenalinle birlikte verilmelidir. Şiddetli olgular hospitalize edilmeli, entübasyon ihtiyacı açısından temkinli olunmalıdır (1, 89, 90).

2.2. Nötrofilik Ürtiker (Ürtikeryal Vaskülit)

Ürtikeryal vaskülit (ÜV) ; 24 saatten uzun süren, ağrı ve/veya yanma hissi ile giden, tekrarlayıcı ürtikeryal döküntü ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur (91). İlk olarak 1973 yılında McDuffie ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Lökositoklastik vaskülitin (LV) ürtiker kliniği ile seyreden bir formu olarak düşünülmüştür (92).

Son yıllarda nötrofilik ürtiker (NÜ) tanımı gündeme gelmiştir. NÜ ile ÜV arasındaki klinikopatolojik benzerlik ilk kez Winkelmann ve ark. tarafından belirtilmiştir. Bu görüş ile; spektrumun bir ucunda az sayıda intravasküler ve perivasküler nötrofil bulunurken diğer ucunda lökositoklastik vaskülit bulgularının varlığından söz edilmektedir. Ek olarak bazı çalışmalarda hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (HÜV) vakalarındaki ürtikeryal lezyonların klinik özellikleri ve histolojik bulguları NÜ ile örtüştüğü görülmüştür (93, 94, 95).

NÜ ile ilgili yapılmış çalışmalarda hastalığın histopatolojisinde derin dermiste nötrofil baskınlığının, postkapiller venüllerin duvarında nötrofil birikimi, endotelial şişme ve vazodilatasyon olması gösterilmiştir. Ayrıca klinik olarak diğer ürtiker tiplerine göre daha şiddetli inflamasyon olması, klasik ürtikere göre daha az kaşıntılı olup, yanma hissini ön planda olması ve AH tedaviye yanıtız olması bu benzerliği destekleyen kriterlerdendir. Llamas-Velasco ve ark. yapmış olduğu çalışmada 47 NÜ hastalarının % 22,9 da vazodilatasyon, % 37,5'unda damar duvar hasarı, % 6,3'ünde fibrinoid nekroz olmadan vasküler hasar ve % 33,3 ise hiçbir damar hasarı saptanmamıştır. NÜ'li hastaların % 19'unda intravasküler, % 17,9'unda dermal intersisyal alan, % 11,9'unda venül duvarı ve % 8,3'ünde mix olarak nötrofil infiltrasyon saptanmıştır. Ayrıca NÜ'li hastalara eşlik eden romatizmal hastalıkların yüzdesinin klasik ürtiker hastalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır (93, 96).

Troppe ve ark. yapmış olduğu çalışmada NÜ'li hastalarda diğer ürtiker tiplerine kıyasla ESH ve lökosit yüksekliği saptamışlar (96). Sonuç olarak NÜ ve ÜV hem klinik hem histopatolojik açıdan büyük ölçüde benzeşmektedir. Ama halen bununla ilgili tam bir konsensus sağlanamamıştır.

ÜV; histopatolojik açıdan, minimal vaskülitli ürtiker tablosu ile minimal ürtikerle beraber şiddetli sistemik vaskülit tablosu arasında değişen yelpazede farklı klinik antitelerle seyredebilir. Histopatolojik olarak ürtikere ait değişiklikler az ya da çok bulunabilir, ancak vaskülitin kriterleri olmazsa olmazdır. En sık küçük damar vaskülitini görülür ve özellikle kutanöz postkapiller venülleri tutar. Vaskülit çok yaygın olduğunda hipokomplementemi ile ilişkili olabilir ve bu durumda hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (HÜV) olarak adlandırılır (97).

2.2.1. Epidemiyoloji

ÜV nadir görülen bir tablodur (98). KÜ’i olanlarda insidansı %5-10 arasındadır. AH’e dirençli olgularda %15’ e kadar arttığı görülmüştür. Olguların %57-70’i kadındır ve dördüncü dekatta daha sık görülür (99-103). Çocukluk çağında nadiren de olsa gözlenir. Pediatrik yaş grubunda ürtikerin yanısıra bazı sistemik tutulumların da var olması (glomerülonefrit ve artrit gibi) HÜV’i akla getirmelidir (99, 104, 105). Hastalığın iyileşme süresi oldukça değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 3 yıldır (98, 99, 106).

2.2.2. Etyoloji ve İlişkili Durumlar

ÜV genellikle idiopatiktir. Ancak bazı olgularda tetikleyici etmenler tanımlanmıştır. Antidepresanlar (fluoksetin, paroksetin), antifolat ajanlar (metotreksat, pemetreksat), iştah baskılayıcılar, infliksimab, prokainamid, simetid, trimetoprim-sulfometoksazol gibi ilaçların yanısıra bitkiler, kokain, formaldehit gibi maddelere bağlı olarak bildirilmiştir. Nadir olarak UV ışınları, egzersiz ve soğuk gibi fiziksel uyaranlarla tetiklenen olgular da bildirilmiştir (97). Hepatit B ve C enfeksiyonu, Lyme hastalığı ve enfeksiyöz mononükleoz ÜV ile ilişkili enfeksiyonlar arasında sayılabilir (99, 107, 108). Bağ dokusu hastalıkları (özellikle SLE, Sjögren sendromu, sistemik skleroz, paraneoplastik dermatomyozit) en sık eşlik eden hastalık grubunu oluşturur (97). ÜV’li 132 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların % 2’sinin SLE tanısı kriterlerini tamamladığını, değerlendirme sadece hipokomplementemik olan hastalar üzerinden yapıldığında ise bu oranın % 50’ye çıktığı bulunmuştur. Ayrıca Sjögren hastalığında ve mikst kriyoglobulinemide de ürtiker benzeri purpurik döküntüler görülebilmektedir (99).

Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit sendromu (HÜVS); SLE ile benzer şekilde ürtikeryal plaklar, anjioödem, peteşi/purpura ile seyreden hemorajik deri lezyonları, hipokomplementemi, dolaşımda bulunan immünkompleksler ve iç organ tutulumları ile seyreden bir tablodur (92, 99).

2.2.3. Patofizyoloji

ÜV oluşumundan diğer kutanöz vaskülitlerde olduğu gibi damar duvarlarında biriken immün kompleksler sorumlu tutulmaktadır. Olguların % 30-75’inde dolaşan immün kompleksler saptanır. Bu otoantikörlerin oluşum nedeni pek bilinmemektedir (99, 111). ÜV’li hastalarda yapılan çalışmalarda, immün komplekslerin plazmaferez ile dolaşımdan

uzaklaştırılması sonucunda ürtikeryal plakların hızlı bir şekilde gerilediği görülmüştür. Bu durum da immün komplekslerin ÜV patofizyolojisinde önemli rol üstlendiğini göstermektedir (99, 106, 107, 109).

İmmünkompleks oluşumunda ilaçlar etkin rol oynadığı gibi otoantikolar ve enfeksiyonlar da etkin rol oynarlar. Yapılan bir çalışmada ÜV'li hastaların damar duvarlarından hepatit B ve C virüslerinin yüzey antijenleri izole edilmiştir (99, 106, 107, 110). Bazı ÜV'li hastalarda kompleman fragmanı C1q'ya karşı gelişen otoantikolar tespit edilmiştir (98, 106). Damar duvarında biriken bu immünkompleksler sonucunda kompleman sisteminin klasik yolu aktive olur, C3a ve C5a üretilir. Üretilen C3 ve C5, mast hücrelerinde degranülasyona ve başta TNF- α olmak üzere kemokin ve sitokin salınımına neden olur. TNF- α , mast hücrelerindeki ICAM-1'i ve endotel hücre yüzeyinde bulunan E-selektini artırır. Artmış ICAM-1 düzeyleri nötrofillerin ve eozinofillerin inflamasyon bölgesine migrasyonunda önemli rol oynar. Bu kemokin ve sitokinler damar geçirgenliğini arttırmakla, nötrofil kemotaksisi ve immünkompleks birikiminde artışa neden olmaktadır. Yangı bölgesine gelen nötrofiller, hem mast hücrelerinden hem de diğer nötrofillerden salınan sitokinler ile aktive olarak fagositoza uygun hale gelirler ve doku tahribatını daha da arttıran proteolitik enzimleri (kollajenaz, elastaz vb.) salgırlar (99, 106, 109).

Anti-C1q antikoları başlıca HÜV olmak üzere SLE, hepatit C, romatoid artrit ve özellikle glomerulonefrit ile de ilişkili bulunmuştur. Bu antikoların aktif renal tutulumun göstergesi olduğu bildirilmektedir (97).

Anti-C1q antikoları pozitif olan ÜV'li hastalarda kronikobstrüktif akciğer hastalığı sık olarak görülmektedir ve artrit/artralji, rekürren karın ağrısı üveit/episklerit ve glomerulonefrit sık olarak bulunmaktadır. Bu bulgular kompleksi HÜVS denilen farklı bir antite olarak tanımlanmıştır (92, 106, 111).

2.2.4. Klinik

ÜV'li hastalarda lezyonlar tipik olarak purpura ya da hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir. Lezyonların kaybolma süresi ürtikere göre daha uzundur; birçok çalışmada plakların 24 saatten uzun süre kaldığı, çoğunun 48-72 saat sürdüğü bildirilmektedir. Lezyonlar ağrılı ya da hassastır, kaşıntılı da olabilir (99). Ama bazı ÜV vakalarında deri bulguları klasik ürtiker

lezyonlarından ayırt edilemeyebilir (99, 109). Tablo 3’de ise ÜV ile klasik ürtikerin deri bulguları karşılaştırılmıştır (99).

Tablo 5. Ürtikeryal vaskülit ile ürtikerin deri bulgularının karşılaştırılması

Tanım	Ürtikeryal Vaskülit	Ürtiker
Semptom	Ağrı, batma, yanma hissi veya kaşıntı	Başlıca kaşıntı
Süre	24-72 saat arası	Genellikle 24 saatten kısa
İyileşme sonrası belirtiler	Hiperpigmentasyon	Yok
Yerleşim	Her hangi bir yer	Genellikle ekstremiteler

Ayrıca bir ürtiker plağının ortasına diaskopi yapıldığında, solmayan violemsi-kırmızı veya kahverengi makül varsa altta yatan purpuraya işaret eder ve bu bulgu ÜV’in klasik ürtikerden ayırımında değerlidir (112). ÜV şüphesi olan hastanın lezyonunun işaretlenerek ne kadar süre kaldığının izlenmesinde klinikte yardımcı olur (98, 99).

ÜV’de ürtikeryal lezyonların yanı sıra, eritema multiforme benzeri döküntü, livedo retikularis, çok nadiren de bül ve raynaud fenomeni geliştiği bildirilmiştir (99). Anjiyoödem, ÜV’li hastaların % 40’ında görülen bir klinik tablodur. Bu durum vaskülitin dermisteki kapillerleri ve submukozadaki derin tabakaların postkapiller venüllerini tuttuğu durumlarda ortaya çıkar (99, 109).

ÜV, kandaki kompleman düzeylerine göre iki gruba ayrılır: Normokomplementemik ÜV (NÜV) ve HÜV. Bu iki tip birbirinden oldukça farklı klinik özellikler gösterir. HÜV, özellikle kadınlarda görülür, lezyonlar gerileyince yerinde purpura ya da hiperpigmentasyon bırakması ve SLE ile güçlü ilişkisinin bulunmasıyla, NÜV’den ayrılır (97). HÜV’li hastalarda ciddi sistemik tutulum sık gözlenir. Özellikle bu durumdan hipokomplementemi sorumlu tutulmaktadır (98, 99, 106, 109). Buna karşılık NÜV’lü hastalarda sistemik tutulum çok nadirdir, sistemik bulgular ve antinükleer antikor (ANA) pozitifliği izlense de SLE kriterlerinin karşılayan olgulara nadiren rastlanır (97, 102, 113).

Kas-iskelet sistemi en sık tutulan sistem olmakla birlikte görülme sıklığı % 50-70 civarındadır. ÜV'nin en sık sistemik tutulum şekli; artrit/artralji, anjiyoödem ve kabarıklıkla seyreden "AHA Sendromu"dur. Bu semptomlar egzersiz, anksiyete, emosyonel stres ve aşırı alkol tutulumu gibi durumlarda alevlenme gösterebilir. En sık tutulan eklemler dirsek ve ellerdir. Eklem şikâyetleri genellikle migratuvar tarzdadır ve tedavi ile sekel bırakmadan iyileşir. Ayrıca romatoid artritteki eklem deformasyonlarına benzer şekilde subluksasyonlar, kuğu boynu deformasyonları, parmakların ulnar deviasyonu ve kalp kapak hastalıklarının görüldüğü Jaccoud artropatisinde de ÜV tablosu gözlenmiştir (98, 99, 106, 109).

Gastrointestinal sistem tutulumu ikinci sıklıkta tutulur. Karın ağrısı, diyare, kusma ve ciddi olabilen gastrointestinal kanama gözlenebilir (98, 99, 105, 106, 109).

Böbrek tutulumu, hastalarda % 5-10 oranında görülür. Proteinüri ve mikroskopik hematüri tespit edilir. Histopatolojisinde proliferatif glomerülonefrit, kresentik glomerülonefrit ve tübülointerstisyel nefrit dâhil olmak üzere çeşitli böbrek tutulumu bulguları gözlenir. Eğer altta yatan SLE gibi bir romatolojik hastalık varsa tutulum daha da agresif olabilir ve son dönem böbrek hastalığına kadar gidebilir (98, 99, 105, 106, 114).

Akciğer tutulumu da özellikle sigara içen HÜV'lü hastalarda daha şiddetli seyredir. En sık prezentasyon şekli KOAH olmakla birlikte plevral efüzyon, restriktif paternde ve çocuklarda pulmoner siderozis ve hemoraji şeklinde de bildirilmiştir (97, 101, 111, 113, 115, 116).

Episklerit, konjunktivit ve üveit en sık tespit edilen hastalıklardır (98, 99, 105, 106). Optik disk ya da retinal vaskülit ise daha nadir olarak bildirilmiştir (97, 113). Hatta ÜV'li bir hastada serpijinöz koroidopati gelişimi sonucu kalıcı görme kaybı geliştiği bildirilmiştir (117).

HÜV'lü hastalarda kardiyak tutulum nadir görülmesine rağmen kardiyak muayene gereklidir. Bu hastalarda Jaccoud artropatisinden bağımsız olarak; rekürren perikardit, perikardial efüzyon, kapak hastalığı veya tamponat şeklinde ya da kalp kasında miyozit gelişebilir (97, 99, 109).

Nörolojik komplikasyonlar HÜV'lü hastalarda nadir görülür; psödötümör serebri, transvers miyelit, epilepsi, alt kranial sinir palsileri veya periferik nöropati şeklinde bulgu verebilir (97). Ateş, artralji ve bitkinlik gibi genel semptomlar da ÜV'e eşlik edebilir ancak ateşin görülme oranı azdır (99).

2.2.5. Histopatoloji

ÜV tanısında aktif lezyonlardan alınan biyopsi gold standarttır. LV'de görülen histopatolojik bulgular ÜV'de de izlenir. LV'de; endotelial hücrelerin şişmesi, lökositlerin parçalanması ve çekirdeklerinin inflamasyon bölgesine dağılması (lökositoklazi), eritrositlerin ekstrasvazasyonu, damarsal yapılarda fibrin depozitlerinin birikmesi (fibrinoid dejenerasyon) ve nötrofillerden oluşan perivasküler hücre infiltrasyonu gözlenir (98, 103, 106, 118, 119).

Lökositoklazi ve fibrinoid dejenerasyonun, direkt damar duvarı hasarını gösterdiğinden ötürü bazı otörler histopatolojide en önemli kriter olarak kabul etmektedirler (99, 103, 118, 119). Ancak bu kriterleri minimal kriterler olarak kabul edenler de vardır (99, 101, 120).

Bu sebeple ÜV'deki histopatolojik özellikler geniş bir yelpazede değerlendirilmiştir. Yelpazenin bir ucunda sadece hafif mononükleer infiltrat gözlenirken orta düzeyde yoğun perivasküler infiltrat ve minimal lökositoklazi görülür ama fibrinoid dejenerasyon yoktur. Yelpazenin diğer ucu olan ileri düzeydeki histopatolojik değişikliklerde, yoğun perivasküler infiltratın yanı sıra fibrinoid dejenerasyon ve serbest lökositoklazide izlenir (102, 121).

Aktif lezyonlardan yapılan direkt immünfloresan (DİF) incelemede hipokomplementemik ÜV'li hastaların yaklaşık % 87-100, normokomplementemik ÜV'li hastalarda yaklaşık % 29 oranında damarlar çevresinde kompleman, immünglobülin veya fibrinojen birikimi izlenir (98). IgG ve/veya C3 ile DIF pozitifliği özellikle HÜV'lü hastalarda daha sık izlenmiştir (101, 102, 121).

2.2.6. Ürtikeryal Vaskülitli Hastaya Yaklaşım

Tanının doğrulanması için yapılması gereken ilk işlem aktif lezyonlardan biyopsi almaktır. Tanıyı koyabilmek için histopatolojik incelemede lökositoklazi ve bazen de fibrinoid dejenerasyonun tespit edilmesi gerekir. İmmün kompleks birikimi açısından da DİF boyama yapılmalıdır. Kapillerlerdeki immünglobülin ve C3 birikimi hipokomplementemi ile ilişkilidir (98, 99, 109).

Sistemik tutulum için ayrıntılı tetkik yerine semptomlara yönelik araştırma önerilir. Hepatit C virüsü ile ilişkili ÜV'de antikardiyolipin antikor ve anti-Ro pozitifliği saptanmış (107). Yapılan tetkiklerde en yaygın saptanan bulgular; sedimantasyon yüksekliği,

hipokomplementemi (özellikle C3, C4) ve ANA (+)' liğidir. Özellikle sedimantasyon yüksekliği hastaların %75'inde gözlenir. Sedimantasyon değerinin sensitivitesi ve spesivitesi düşüktür. Bu yüzden hastalığın şiddeti ile korele değildir (98, 99, 109). Hipokomplementemi ise sedimantasyona kıyasla sistemik tutulum açısından daha değerli bir parametredir ve sistemik komplikasyonlarla bağlantılıdır. Özellikle C1, C2, C3, C4 ve CH50/100 proteinlerinin düzeylerinde düşüklük saptanır (98, 99, 106, 109). ANA (+)' liği ve kronik hastalık anemisi de ÜV'e spesifik olmayan laboratuvar bulgularındandır (99, 105, 106, 109).

2.2.7. Ayırıcı Tanı

ÜV'in ayırıcı tanısında başlıca AÜ, KÜ vepalpabl purpuralarla seyreden vaskülitler yer alır. Bu hastalıkları ayırt etmek için, klinikopatolojik korelasyon gereklidir (98, 99, 105, 106).

Tablo 4: Ürtikeryal vaskülit ve ürtikerin histopatolojik bulgularının karşılaştırılması

	Ürtikeryal Vaskülit	Kronik Ürtiker	Akut Ürtiker
Baskın hücre tipi	Nötrofil, T lenfosit, makrofaj	Eozinofil	Az sayıda nötrofil
Yerleşim	Damar duvarı ve perivasküler	Perivasküler	Perivasküler
Endotel hücre şişmesi	Var	Az	Yok
Lökositoklazi ve fibrinoid dejenerasyon	Var	Yok	Yok
Eritrositekravazynu	Var	Nadir	Yok
İF*pozitifliği	Var	Yok	Yok

Açıklama: *immun floresan

Yapılan bir çalışmada klinik olarak KÜ tanısı alan hastaların histopatolojik örneklerinin % 52'sinde vaskülit saptanmıştır (122). ÜV'de lenfohistiyositik infiltrat seyrek olarak gözlenir. Lökositoklazi olmaksızın fibrinoid dejenerasyon varlığı ile ÜV teşhisi konulabilir. Klinik olarak tipik LV ile ÜV genellikle ayırt edilebilir. Histopatolojik olarak ise tipik LV'de eritrosit ekstrevasyonu ÜV'den daha fazladır (121).

2.2.8. Tedavi

Tedavi hastalığın şiddetine ve sistemik tutulumuna göre değişmektedir. Yalnızca deri tutulumu varsa AH tedavide ilk seçenektir. Ancak AH sadece semptomatik kontrolü sağlarlar ve immünkompleks birikimi ile ilişkili yangıyı kontrol altına alamazlar ve hastalığın gidişatını değiştiremezler, bu nedenle genellikle diğer ilaçlarla kombine edilirler (99).

İndometazin, tedavide en sık kullanılan NSAİİ'tir. Hastaların yaklaşık yarısında iyi sonuç verdiği bildirilmiştir. En sık gözlenen yan etkisi gastrointestinal sistem rahatsızlıklarıdır (91, 99, 109).

HÜV'lü ya da sistemik tutulumu olan hastalarda sistemik steroidler tedavinin temelini oluşturur. Genellikle 1 mg/kg prednizolon başlanır ve semptomlar baskılanınca doz kademeli olarak azaltılır. Hastalarda dozun azaltılmasıyla sıklıkla rekürrens görülmesi nedeniyle steroid koruyucu bir ajanla idame tedavisi gerekir (109).

Dapson, sülfon yapılu bir ajan olup ÜV'de kalıcı kür sağladığı yayımlarla gösterilmiştir. Dapson tek başına ya da kombine olarak seçilecek ilk ilaçtır; özellikle SLE-benzeri tutulum gösteren ÜV hastalarında daha etkilidir. Etki mekanizması polimorfonükleer lökosit miyeloperoksidaz enzim sistemini inhibe edilmesi, nötrofilik lizozomal etkinliğinin azaltılması, aktif oksijen radikallerinin üretilmesi, nötrofil kemotaksisi ve adhezyonu baskılanması şeklindedir. Genetik olarak glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda kullanıldığında advers etki olarak şiddetli hemoliz gözlenebilir, bu nedenle tedavi öncesi mutlaka bu enzimin serum düzeyine bakılmalıdır (91, 97-99, 105, 106, 109).

Kolşisin kutanöz vaskülit tedavisinde etkili olan ilaçlardan biridir. Fakat gastrointestinal ile hematolojik yan etkileri bulunduğu için dikkatli kullanılmalıdır. Bu ilaç lizozomal membranları stabilize eder, lizozomal degranülasyonu azaltır ve nötrofil kemotaksisini yavaşlatır (91, 99, 101, 109, 123).

Hidroksiklorokin, IL-1'in salınmasını ve in vivo lizozomal enzimlerin engelleyerek ÜV tedavisinde başarılı bulunan antimalaryal bir ilaçtır. En ciddi yan etkisi retinopattir. Oldukça nadir görülür. Yılda bir kez göz taraması yapılması faydalı görülmüştür (99, 106, 109, 124).

Mikofenolat mofetil de etkilidir ve idame tedavisi olarak kullanılabilir. Metotreksat çok etkili olarak bildirilmese de bazı olgularda denenebilir. ÜV ve hepatit C birlikteliği varsa interferon-alfa tedavide başarılı olabilir. Diğer tedaviler arasında siklosporin, steroidle birlikte azatioprin, pulse steroidle birlikte siklofosamid, IVIG, ritüksimab, plazmaferez ve anakinra bildirilmektedir (97).

2.3. Endokan

Endokan ya da ESM-1 ilk olarak 1996 yılında, insan endotel hücresi DNA'sından çoğaltılmıştır (125). Endokan 50 kd büyüklüğünde dermatan sülfat yapısında bir proteoglikan olup, vasküler endotelden üretilir. Endokanın vücuttaki kaynağı vasküler endotel hücreleri, böbrek distal tübüleri döşeyen epitelyum hücreleri, bronş ve akciğer submukozal bezleridir (126, 127). Sağlıklı bireylerin kan dolaşımında serbest halde tespit edilmiştir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda endokanın, enflamatuvar hastalıklarda ve tümör gelişiminde hücre adezyonunun regülasyonunda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (126).

Endokanın salınımı ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. En çok üzerinde durulan mekanizma, endokanın lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1 ile etkileşim içerisinde olmasıdır. LFA-1, α 1 alt-birimi (CD11a) ve β 2 alt-birimi (CD18) olmak üzere iki subnitten oluşan heterodimerik bir transmembran glikoproteinidir. LFA-1'in hücrelere arası adezyon molekülü (ICAM)-1, ICAM-2 ve ICAM-3 olmak üzere üç majör reseptörü bulunmaktadır. Endokan, yangı alanlarına lökosit göçünün düzenlenmesinde ilişkili olabilir. Çünkü lenfosit ve monositlerin adezyonu esnasında ICAM-1 / LFA-1 etkileşimlerinin rolü büyüktür (128). Bu nedenle endokan organ spesifik inflamasyonda ve endotel bağımlı patolojik bozukluklarda vasküler hasara katkıda rol oynayabilir (127, 129).

Endokan üretimi birçok büyüme faktörleri ve sitokinler ile düzenlenir. TNF- α ve interlökin-1 β in vitro şartlarda endokan ekspresyonunu indüklediği, interferon- γ ise TNF- α ile indüklenen upregülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (126, 130, 131).

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF)-A ve VEGF-C; anjiyogenez, lenfanjiyogenezin ve kanser progresyonunda kritik rolleri olan büyüme faktörleridir. Bu mediyatörlerin varlığında endokan üretimi upregülasyonunun daha çok arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (131). Bu nedenle endokan anjiyogenezin yeni bir belirtecidir ve dolayısıyla endotelial hasarın da yeni bir göstergesi olabilir (130, 132, 133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

'Ürtiker ve Nötrofilik Ürtikerli (Ürtikeryal Vaskülit) Hastalarda Serum Endokan Düzeyinin Araştırılması' adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair onay alındı.

Çalışmaya 2015-2016 yılları arasında yaşları 18-65 arasında olan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvurarak klinik ve histopatolojik olarak tanı alan 30 ÜV hastası (aktif şikâyeti olan yeni ve eski tanılı hasta), klinik olarak yeni tanı almış 30 ürtiker hastası ile birlikte 30 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edildi. Dışlama kriterlerine uymayan arteriyel hipertansiyon varlığı, anemi varlığı, diyabetis mellitus varlığı, sol ventrikül disfonksiyonu ve hipertrofi (ef < %50) varlığı, akut koroner sendrom öyküsü varlığı, kalp kapak hastalığı varlığı, konjenital kalp hastalığı varlığı, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk, renal yetmezlik (kreatin > 1,5) varlığı, hepatik yetmezlik (alt ve ast de 2 kattan fazla artış) varlığı, bilinen malignite varlığı, son 3 ay içinde lokal veya sistemik enfeksiyon geçirilmiş olması, ek inflamatuvar hastalık olması, potansiyel endokan ve endotel disfonksiyonu ölçümü engelleyebilir herhangi bir ilaç (ACE inhibitörleri, statinler), çalışmadan rızasını çekmiş olması gibi durumlarda olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Tüm hasta ve kontrol gruplarından serum endokan, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, C3, C4 ve total IgE düzeyleri için kanları 12 saat açlık sonrası sabah 8-10 arasında alındı. CRP, C3 ve C4 İmmünotürbidimetrik, total IgE Elektrokemilüminesans, hemogram Peroksidaz boyama ve sedimentasyon İnfrared Barrier yöntemleriyle çalışıldı. Parametrelerin referans aralığı Hgb için 12-18 g/dL, c3 için 90-180 mg/dl, c4:10-40 mg/dl, yetişkinler için total Ig E 20,4-87 IU/ml, WBC için 4-10,8 K/uL, ESH için (erkek y <50 ise ESH <15 K/μL, yaş >50 ise ESH <20 K/μL, kadın y <50 ise ESH <20 K/μL, yaş >50 ise ESH <25), CRP için (<0.5mg/dL) idi. Endokanın normal aralığı ise 31,2-2000 pg/mL idi.

Çalışmamızın laboratuvar bulguları, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Fizyoloji Anabilim Dallarında yapılan incelemeler sonucunda elde edildi. Hastaların demografik özellikleri ise dosya bilgileri taranarak incelemeye alındı.

3.1. Serumda Endocan Düzeyinin ELISA ile Ölçümü

Endocan (BOOSTER, Pleasanton, CA 94566) elisa kiti ile yapılan çalışmada öncelikle toplanan bütün örnekler ve kit oda sıcaklığına getirildi. Çalışmada kullanılan kitin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler konuldu. 37 °C de 1,5 saat örnekler kit içerisinde inkübe edildi. Biotinlenmiş anti-Human ESM1/Endocan antibody çalışma solüsyonu her bir örneğe eklendi ve yine 37 °C de 1 saat inkübasyon sağlandı. İnkübasyonun ardından 3 kez PBS ile örneklerin yıkaması yapıldı. Ardından ABC çalışma solüsyonu her bir örneğe eklendi ve 37 °C de yarım saat inkübasyon sağlandı. 5 kez PBS ile örneklerin yıkaması yapıldı. Yıkamanın ardından her bir örneğin TMB color developing agent ile karanlık ortamda 25-30 dakika bekletilerek renklenmesi sağlandı. TMB stop solüsyonu ile reaksiyonun durdurulması sağlandı ve 450 nanometrede (nm.) Kayto RT – 2100c Microplate reader kullanılarak örneklerin absorbans değerleri okundu ve sonuçların çıktısı alındı. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Bulunan değerler endocan için pg/ml. şeklinde hesaplandı.

3.2. İstatiksel Analiz

Veriler SPSS paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en küçük ve en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında varyans analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğunda ikili karşılaştırmalar için Tukey testi ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. <0.05 'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 ÜV'li hastanın 20'si (% 66,7) kadın, 10'u (% 33,3) erkekti. ÜV grubunun yaş aralığı 20-68 olup, yaş ortalaması ve standart sapması $39,37 \pm 12,59$ idi. Çalışmaya alınan 30 ürtikerli hastanın 17'si (% 56,7) kadın, 13'ü (% 43,3) erkekti. Ürtiker grubunun yaş aralığı 19-57 olup, yaş ortalaması ve standart sapması $32,27 \pm 10,28$ idi. Çalışmaya alınan 30 kontrolün 16'sı (% 53,3) kadın, 14'ü (% 46,7) erkekti. Kontrol grubunun yaş aralığı 22-47 olup, yaş ortalaması ve standart sapması $31,03 \pm 7,38$ idi (tablo 5, tablo 6).

ÜV grubunun yaş değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,017$). Ürtiker grubunda ise anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Cinsiyet açısından yapılan kıyaslamada her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri (cinsiyet)

Değişkenler	grup			p
	Ü.vaskülit	ürtiker	Kontrol	
cinsiyet	kadın Sayı	20 (%66,7)	17(%56,7)	0,551
	erkek Sayı	10(%33,3)	13(%43,3)	
Toplam	Sayı	30(%100)	30(%100)	30(%100)

Tablo 8: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri (yas)

		A.O. \pm S.S	Med (min-maks)	p	İkili farklılıklar	p
yaş	Ü.vaskülit	$39,37 \pm 12,59$	39,5 (20 - 68)	0,017*	kontrol-ürtiker :	1
	ürtiker	$32,27 \pm 10,28$	28 (19 - 57)		kontrol-vaskülit:	0,032*
	kontrol	$31,03 \pm 7,38$	29 (22 - 47)		vaskülit-ürtiker:	0,052

Açıklama : * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik Ortalama; S.S: Standart Sapma; Med: Medyan; min-maks: En küçük ve en büyük değerler

ÜV grubunda 7 kişide, serum endokan düzeyi yok denecek kadar azdı ve kit tarafından sıfır olarak ölçüldü. Bu 7 kişinin 3'ü kadındı. Bu grubun serum endokan ortalama değeri $124,86 \pm 168,43$ pg/ml, ortanca değeri ise $82,16$ pg/ml (0 - 895,5) olarak hesaplandı. Ürtiker grubunda 1 kişide, serum endokan düzeyi yok denecek kadar azdı ve kit tarafından sıfır olarak ölçüldü. Bu grubun serum endokan ortalama değeri $82,2 \pm 58,76$ pg/ml, ortanca değeri ise

73,03 pg/ml (0- 224,62) olarak hesaplandı. Kontrol grubunda 5 kişide, serum endokan düzeyi yok denecek kadar azdı ve kit tarafından sıfır olarak ölçüldü. Bu 5 kişinin 1'i kadındı. Bu grubun serum endokan ortalama değeri $74,03 \pm 61,61$ pg/ml, ortanca değeri ise 65,28 pg/ml (0 - 228,37) olarak hesaplandı. Serum endokan düzeyi açısından yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (tablo 7).

WBC, CRP, total Ig E ve C3 değerleri açısından yapılan karşılaştırmada üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. WBC, CRP, total Ig E ve C3 değerleri hem ÜV'de hem de ürtiker hastalarında kontrole kıyasla yüksekti (Sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,002$, $p=0,006$, $p=0,0001$) (tablo 7).

ÜV grubunda 5 hastanın Hgb değerleri 11,4-12, ürtiker grubunda 3 hastada 10,5-12, sağlıklı kontrol grubunda ise 3 hastada 11,5-12 arasında seyretmekteydi. Bu değerler istatistiksel açıdan farklı oluşturacak derecede olmadığından çalışmadan çıkarılmadı. Hgb, ESH ve C4 değerleri açısından yapılan kıyaslamada üç grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (tablo 7).

ÜV hasta grubunda endokan değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,002$; $r=0,549$). Endokan ile (CRP hariç) diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı (tablo 8).

Ürtiker ve kontrol hasta gruplarında endokan ve diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı (tablo 8).

Tablo 9: Ürtikeryal Vaskülit, Ürtiker Grubu ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Laboratuvar ve Endokan Değerleri Açısından Karşılaştırılması

		A.O ± S.S	Med (min – maks)	p	İkili farklılıklar p
C3	vaskülit	123,62 ± 28,06	120,5 (87 - 243)	0,0006*	Kontrol-vaskülit: 0,015*
	ürtiker	126,54 ± 34,3	119 (93,8 - 256)		Kontrol-ürtiker: 0,017*
	kontrol	106,4 ± 16,69	107,5 (79 - 136)		Ürtiker-vaskülit: 1
C4	vaskülit	27,37 ± 8,31	25,5 (14 - 49)	0,807	
	ürtiker	27,1 ± 10,1	24 (15 - 68)		
	kontrol	27,17 ± 12	25 (11 - 61)		
T IgE	vaskülit	196,33 ± 230,27	105 (9,7 - 1120)	0,0001*	Kontrol-vaskülit: 0,001*
	ürtiker	191,3 ± 277,63	91,6 (1 - 1397)		Kontrol-ürtiker: 0,004*
	kontrol	65,7 ± 114,44	18,8 (2 - 557)		Ürtiker-vaskülit: 1
WBC	vaskülit	9,74 ± 3,29	8,45 (5,8 - 18,1)	0,0001*	Kontrol-vaskülit: 0,0001*
	ürtiker	8,94 ± 2,35	9,05 (4,6 - 14,2)		Kontrol-ürtiker: 0,003*
	kontrol	6,85 ± 1,87	6,6 (3,7 - 11,3)		Ürtiker-vaskülit: 1
Hgb	vaskülit	13,8 ± 1,55	13,8 (11,4 - 16,6)	0,811	
	ürtiker	13,72 ± 1,28	13,55 (10,5 - 15,9)		
	kontrol	13,95 ± 1,35	14 (11,5 - 16,3)		
ESH	vaskülit	16,17 ± 10,83	14,5 (2 - 44)	0,219	
	ürtiker	15,03 ± 8,09	13,5 (3 - 29)		
	kontrol	13,2 ± 11,77	9 (2 - 50)		
CRP	vaskülit	0,58 ± 0,98	0,35 (0,01 - 4,7)	0,002*	Kontrol -vaskülit: 0,004*
	ürtiker	0,35 ± 0,34	0,18 (0,04 - 1)		Kontrol-ürtiker: 0,014*
	kontrol	0,2 ± 0,37	0,09 (0,01 - 1,9)		Ürtiker-vaskülit: 1
Endokan	vaskülit	124,86 ± 168,43	82,16 (0 - 895,5)	0,613	
	ürtiker	82,2 ± 58,76	73,03 (0 - 224,62)		
	kontrol	74,03 ± 61,61	65,28 (0 - 228,37)		

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; A.O: Aritmetik Ortalama; S.S: Standart Sapma; Med: Medyan; min-maks: En küçük ve en büyük değerler

Tablo10: Ürtikeryal Vaskülit, Ürtiker ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Endokanın Diğer Laboratuvar Değerleri İle Korelasyonu

grup		CRP	ESH	C3	C4	T Ig E	WBC	HGB	YAŞ
Ü.vaskülit	r	0,549*	-0,011	-0,068	-0,210	-0,205	-0,032	-0,238	0,108
	p	0,002	0,952	0,722	0,264	0,277	0,867	0,204	0,568
Ürtiker	r	-0,032	-0,090	-0,049	-0,057	0,056	0,084	0,153	-0,154
	p	0,866	0,637	0,799	0,765	0,770	0,660	0,421	0,418
Kontrol	r	-0,349	0,164	-0,565*	-0,271	-0,043	0,015	-0,067	-0,190
	p	0,059	0,387	0,001	0,147	0,823	0,938	0,727	0,314

Açıklama: *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki (korelasyon)

5. TARTIŞMA

Ürtiker, ciltte aniden ortaya çıkan, kaşıntı ve yanma ile giden 1-24 saat içinde kaybolan etrafı kabarık eritemli döküntüler ile karakterizedir. Ürtiker klinik olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Lezyonlar altı haftadan kısa ise akut, altı hafta veya daha uzun süre devam ediyorsa bu duruma KÜ denir (1).

Etiyolojisinde ilaçlar, enfeksiyonlar, inhalanlar, gıda ve gıda katkı maddeleri, böcek sokmaları, dâhili hastalıklar (tiroidin otoimmün hastalıkları da dâhil) ve maligniteler gibi birçok faktör suçlanmıştır (2-4).

Patofizyolojisinde; mast ve bazofil hücre uyarımı sonucu açığa çıkan başta histamin (temel mediatör) olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin (LT, PAF, PGD₂, IL-3, IL-4, IL-8, TNF- α vs.) salınımı gerçekleşmektedir (41, 43). Açığa çıkan bu mediyatörler sinir uyarımı, vazodilatasyon ve plazmanın damar çıkışına neden olur. Böylelikle ürtiker lezyonları oluşur. Ayrıca histamin, TNF- α ve IL-8 endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırırlar. Dolayısı ile dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin kandan ürtikeryal lezyonun içine göçünü kolaylaştırmış olurlar (44, 49).

Histopatolojisinde orta ve üst dermiste ödem, üst dermisteki postkapiller venüllerde ve lenfatiklerde dilatasyon vardır. Perivasküler bölgede değişik yoğunlukta nötrofil ve/veya eozinofil, makrofaj ve T lenfositlerden oluşan miks bir yangı ve endotel adezyon moleküllerinin sayısında artma gözlenmiştir (49).

NÜ diğer adıyla ÜV, ilk olarak 1973 yılında McDuffie ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tekrarlayan ürtiker atakları ile seyreden, histopatolojik olarak LV ile karakterize bazı vakalarda sistemik tutulumunda izlendiği klinikopatolojik bir durumdur (91, 92).

Son yıllarda nötrofilik ürtiker (NÜ) tanımı gündeme gelmiştir. NÜ ile ÜV arasındaki klinikopatolojik benzerlik ilk kez Winkelmann ve ark. tarafından belirtilmiştir. Bu görüş ile; spektrumun bir ucunda az sayıda intravasküler ve perivasküler nötrofil bulunurken diğer ucunda lökositoklastik vaskülit bulgularının varlığından söz edilmektedir. Ek olarak bazı çalışmalarda HÜV vakalarındaki ürtikeryal lezyonların klinik özellikleri ve histolojik bulguları NÜ ile tamamen örtüştüğü görülmüştür (93, 94, 95).

NÜ ile ilgili yapılmış çalışmalarda hastalığın histopatolojisinde derin dermiste nötrofil baskınlığının, postkapiller venüllerin duvarında nötrofil birikimi, endotelial şişme ve vazodilatasyon olması gösterilmiştir. Ayrıca klinik olarak diğer ürtiker tiplerine göre daha şiddetli inflamasyon olması, klasik ürtikere göre daha az kaşıntılı olup, yanma hissinin ön planda olması ve AH tedaviye yanıtız olması bu benzerliği destekleyen kriterlerdendir (93, 96). Bu nedenle NÜ ve ÜV büyük ölçüde örtüştüğü için ÜV ile birlikte NÜ terminolojisine de yer verilmiştir.

ÜV'de klinik olarak ürtiker bulguları ya da vaskülit bulguları ön planda olabilir. Histopatolojik olarak ürtikere ait değişiklikler az ya da çok bulunabilir, ancak vaskülitin kriterlerinin tamamını ya da bir kısmını karşılamalıdır. ÜV; histopatolojik açıdan, minimal vaskülitli ürtiker tablosu ile minimal ürtikerle beraber şiddetli sistemik vaskülit tablosu arasında değişen yelpazede farklı klinik antitelerle seyredebilir (97).

ÜV oluşumundan diğer kutanöz vaskülitlerde olduğu gibi damar duvarlarında biriken immün kompleksler sorumlu tutulmaktadır. Olguların % 30-75'inde dolaşan immün kompleksler saptanır. Bu otoantikörlerin oluşum nedeni pek bilinmemektedir (97, 109). ÜV'li hastalarda yapılan çalışmalarda, immün komplekslerin plazmaferez ile dolaşımdan uzaklaştırılması sonucunda ürtikeryal plakların hızlı bir şekilde gerilediği görülmüştür. Bu durum da immün komplekslerin ÜV patofizyolojisinde önemli rol üstlendiğini göstermektedir (99, 105, 106, 109).

İmmünkompleks oluşumunda ilaçlar etkin rol oynadığı gibi otoantikörler ve enfeksiyonlar da etkin rol oynarlar. Yapılan bir çalışmada ÜV' li hastaların damar duvarlarından hepatit B ve C viruslarının yüzey antijenleri izole edilmiştir (99, 106, 107, 110). Bazı ÜV'li hastalarda kompleman fragmanı C1q'ya karşı gelişen otoantikörler tespit edilmiştir. Bu antikörler başlıca HÜV olmak üzere SLE, hepatit C, romatoid artrit ve özellikle glomerulonefrit ile de ilişkili bulunmuştur (97, 98, 106). Biz çalışmamızda ÜV hastalarını eşlik eden hepatit B, hepatit C ve romatizmal hastalıklar (SLE ve RA gibi) açısından değerlendirmedik.

Hastalığın patogeneğinde; damar duvarında biriken immünkompleksler kompleman sisteminin klasik yolunu aktive eder, sonucunda C3a ve C5a üretilir. Üretilen C3a ve C5a, mast hücrelerinde degranülasyona ve başta TNF- α olmak üzere kemokin ve sitokin salınımına neden olur. TNF- α , mast hücrelerindeki ICAM-1'i ve endotel hücre yüzeyinde

bulunan E-selektini artırır. Artmış ICAM-1 düzeyleri nötrofillerin ve eozinofillerin inflamasyon bölgesine migrasyonunda önemli rol oynar. Bu kemokin ve sitokinler damar geçirgenliğini arttırmakla, nötrofil kemotaksisi ve immünkompleks birikiminde artışa neden olmaktadır. Yangı bölgesine gelen nötrofiller, hem mast hücrelerinden hem de diğer nötrofillerden salınansitokinler ile aktive olarak fagositoza uygun hale gelirler ve doku tahribatını daha da arttıran proteolitik enzimleri (kollajenaz, elastaz vb.) salgırlar (99, 106, 109).

ÜV'nin histopatolojisi LV ile benzerdir. LV' de; endotelial hücrelerin şişmesi, lökositlerin parçalanması ve çekirdeklerinin inflamasyon bölgesine dağılması (lökositoklazi), eritrositlerin ekstrasvazasyonu, damarsal yapılarda fibrin depozitlerinin birikmesi (fibrinoid dejenerasyon) ve nötrofillerden oluşan perivasküler hücre infiltrasyonu gözlenir (98, 103, 106, 118, 119).

Lökositoklazi ve fibrinoid dejenerasyonun, direkt damar duvarı hasarını gösterdiğinden ötürü bazı otörler histopatolojide en önemli kriter olarak kabul etmektedirler (99, 103, 118, 119). Ancak bu kriterleri minimal kriterler olarak kabul edenler de vardır (99, 101, 120). Bu sebeple ÜV' deki histopatolojik özellikler geniş bir yelpazede değerlendirilmiştir (102, 121).

Endokan ya da ESM-1 (endothelial cell specific molecule 1) ilk kez endotelial hücre kültürlerinde bulunmuştur. 1996 yılında Lassella ve ark. tarafından endokan insan endotel hücrelerinden kopyalanmıştır. Yapısal olarak endokan ser137'ye kovalent bağlı tek bir dermaton sülfat zincirine sahip 16 aminoasit polipeptidten oluşan 50 kDa'lık çözünebilen bir proteoglikandır (125, 126).

Endokanın vücuttaki kaynağı vasküler endotel hücreleri, böbrek distal tübüleri döşeyen epitelyum hücreleri, bronş ve akciğer submukozal bezleridir (127). Sağlıklı bireylerin kan dolaşımında serbest halde tespit edilmiştir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda endokanın, enflamatuar hastalıklarda, sepsiste ve tümör gelişiminde hücre adezyonunun regülasyonunda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (126, 129).

Endokanın salınımı ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. En çok üzerinde durulan mekanizma, endokan, lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen LFA-1 ile etkileşim içerisinde olmasıdır. LFA-1, α 1 alt-birimi (CD11a) ve β 2 alt-birimi (CD18) olmak üzere iki subünitten

oluşan heterodimerik bir transmembran glikoproteinidir. LFA-1'in ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3 olmak üzere üç majör reseptörü bulunmaktadır. Endokan, yangı alanlarına lökosit göçünün düzenlenmesinde ilişkili olabilir. Çünkü lenfosit ve monositlerin adezyonu esnasında ICAM-1 / LFA-1 etkileşimlerinin rolü büyüktür (128). Bu nedenle endokan organ spesifik inflamasyonda ve endotel bağımlı patolojik bozukluklarda vasküler hasara katkıda rol oynayabilir (127, 129).

Endokan üretimi birçok büyüme faktörleri ve sitokinler ile düzenlenir. TNF- α ve IL-1 β 'nın in vitro şartlarda endokan ekspresyonunu indüklediği, interferon- γ ise TNF- α ile indüklenen upregülasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (126, 130, 131).

VEGF-A ve VEGF-C; anjiyogenez, lenfanjiyogenez ve kanser progresyonunda kritik rolleri olan büyüme faktörleridir. Bu mediyatörlerin varlığında endokan üretimi upregülasyonunun daha çok arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (131). Bu nedenle endokan anjiogenezin yeni bir belirtecidir ve dolayısıyla endotelial hasarın da yeni bir göstergesi olabilir (130, 132, 133).

Ürtiker patogenezinde daha önceden bahsedildiği üzere mast ve bazofillerin çeşitli uyaranlarla aktive olup degranüle olması sonucu açığa çıkan mediyatörler (başta histamin) çeşitli sitokinleri salgılanmasını artırıp inflamatuvar bir yanıt oluşturmaktadırlar. Ayrıca histamin, TNF- α ve IL-8 endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırıp dolaşımdaki nötrofil eozinofil makrofaj ve T lenfositlerin kandan yangı alanına göçünü kolaylaştırmış olurlar. Endokanın inflamatuvar durumlarda ve TNF- α varlığında arttığı bilinmektedir. Bu nedenle ürtiker patogenezinde rolü olabilir.

ÜV patofizyolojisinde yukarıda anlatıldığı üzere immun kompleksler aracılığıyla komplemanın klasik yolu aktive olmakta; bu da başta TNF- α olmak üzere birçok sitokin ve kemokinin açığa çıkmasına neden olmaktadır. TNF- α 'nın in vitro şartlarda endokan üretimini tetiklediği yukarıda bahsedilmişti. Ayrıca ÜV patogenezinde endotelial damar hasarı görülebilmesinden dolayı endokanın bu süreçte rolü olabilir.

Endokanın LFA-1 ile etkileşim içinde bulunduğu bilinmektedir. TNF- α , mast hücrelerindeki özellikle LFA-1'in majör reseptörlerinden ICAM-1'i ve endotel hücre yüzeyinde bulunan E-selektini artırıp, nötrofillerin ve eozinofillerin inflamasyon bölgesine

migrasyonunda önemli rol oynar. Sitokin ve kemokinler ile fagositoza daha elverişli olan nötrofil ve eozinofiller salgıladıkları enzimlerle daha çok doku ve organ hasarına neden olurlar.

Görüldüğü üzere ÜV ve ürtiker patogeneğinde endokanın rolü olabilir. Endokan ile ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur. Fakat ÜV ve ürtiker hastalarında serum endokan seviyesi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda amacımız, ÜV tanılı hastalarla, sağlıklı kontrol grubuna ve ürtiker hastalarına göre serum endokan düzeyinin artıp artmadığını araştırmaktır.

Endokanın inflamatuvar hastalıklardaki rolü hala tam olarak bilinmemektedir. Bu durum şöyle açıklanmaktadır. VEGF; nötrofiller, makrofajlar ve vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen ve Behçet hastalığının (BH) patogeneğinde rol oynayan bir mediyatördür. Enflamatuvar reaksiyonlarda VEGF sentezini uyaran bir durumdur. VEGF'nin yükselmesi inflamatuvar sürece yani lökositlerin yangıalanına göçü şeklinde katkı sağlar. VEGF düzeylerinde artış ise birçok otoimmün ve bulaşıcı inflamatuvar hastalıklarda görülür. Önceki yapılan çalışmalar Behçet hastalarında anlamlı derecede yüksek VEGF seviyeleri olduğu tespit edilmiş. Buna ek olarak, aktif hastalığı olan hastalarda da VEGF yüksek bulunmuştur (134-138). Bu nedenle endokan endotel hasarı ve inflamatuvar durumlarda dolayısıyla BH patogeneğinde ve hastalık aktivasyonunu gösterme de faydalı bir biyomarker olabilir.

Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada hastalığın aktif olduğu hastalarda endokan seviyesi yüksek bulunmuştur. Behçet hastalarında serum endokan düzeyleri hsCRP, ESR ve hastalık aktivitesi ile orta düzeyde ancak belirgin pozitif korelasyon saptanmış (139).

Yapılan başka bir çalışmada ise psoriasisli hastalarda serum endokan seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Özellikle kardiyovasküler hastalığı olan, hsCRP'si yüksek ve aktif hastalığı olan olgularda pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Psoriasisli hastalarda, endokanın kardiyovasküler riskle olan (endotel disfonksiyonu) ilişkisi henüz kesin olarak bilinmemekle beraber psoriasisin inflamatuvar bir süreç olması, psoriasisin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olması, endokanın inflamatuvar durumlarda artması, anjiyogenezisin ve VEGF artışının hem psoriasis hem de aterosklerozda görülebilmesi nedeniyle, psoriasisin ve aterosklerozun patogeneğinde endokanın aktif rolü olabileceğini düşündürmektedir. VEGF-A ve VEGF-C endokan için tetikleyici faktördür. Sonuçta endokan psoriasisli hastalarda kardiyovasküler riskin bir göstergesi olabilir (131, 140-144).

Literatürde sklerodermalı hastalarda yapılan bir çalışmada endokan seviyesi özellikle diffüz sklerodermalı hastalarda, sınırlı sklerodermalı hastalara kıyasla daha yüksek saptandı. Ayrıca yüksek endokan düzeyleri dijital ülser ve reynould fenomeni ile ilişkiliydi (145). Anlaşılan o ki endokan küçük damar vaskülitlerine özgü bir belirteç olabilir. Ama bununla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Biz çalışmamızda endokan düzeyi ortalaması hem ÜV hem de ürtiker grubunda kontrole grubuna kıyasla yüksek saptadık. Ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bunun nedeni olarak da hasta sayımızın kısıtlı oluşu, endokanın salınımı etkileyen faktörler (sitokinler, ilaçlar vs.) ile ilgili yeterince çalışma olmayışı ve endokanın yarılanma ömrü ile ilgili kısıtlı data oluşu gösterilebilir. Ayrıca çalışmamızda endokan ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmedi. Sonraki çalışmalarda değerlendirilebilir.

Balta ve ark. psoriasis ve behçet hasta grubunda yaptığı çalışmalarda serum endokan düzeyi ile hsCRP arasında anlamlı ilişki saptanmış. Bizim çalışmamızda da ÜV'li hastalarda endokan değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,002$; $r=0,549$). Bu literatürle uyumluydu (139, 144). Ancak endokan ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca ürtiker ve kontrol grubunda da serum endokan düzeyi ve diğer parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Behçet hasta grubunda yapılan çalışmamızda serum endokan düzeyi ile ESH arasında orta derecede korelasyon saptanmış (139). Fakat bizim çalışmada ÜV'li hastalarda serum endokan düzeyi ile ESH arasında korelasyon saptanmadı. Daha çok olgunun olduğu geniş serili çalışmalar yapılmalı ve endokanın patogenezi ile ilgili çalışmalar arttırılmalıdır.

ÜV, kadınlarda daha sık görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kadın hastaların tüm vakaların % 60 ile % 80'ini oluşturduğu gözlenmiştir (99, 101). Çalışmamızda ÜV'li hastaların % 33,3'i erkek, % 66,7'i kadındı ve bu cinsiyet dağılımı literatür ile uyumluydu. Ürtiker kadınlarda daha sık görülmektedir. KÜ' de bu oran K/E 2:1'dir. Ancak diğer FÜ tiplerinde bu oran farklılık gösterebilir (44). Bizim çalışmamızda hastaların % 56,7'si kadın, % 43,3 ise erkekti. Cinsiyet açısından yapılan kıyaslamada her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bu sonuçlar literatürle uyumluydu.

ÜV insidansı genellikle hayatın 4. dekadında zirve yapmaktadır (99, 103, 106, 109, 118). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz ÜV'li hastaların yaşı en düşük olan 20, en yüksek olan 68 yaşındaydı. Çalışmamızda ÜV'li hastaların yaş ortalaması $39,37 \pm 12,59$ olarak saptandı ve bu literatür ile uyumluydu. Ürtiker sıklıkla akut olarak bulunur. Akut form daha çok çocuklarda ve genç yetişkinlerde, kronik form orta yaşlı kadınlarda görülür (5, 21). Çalışmamızda hastaların çoğunluğunu AÜ'li hastalar oluşturmaktaydı. Çalışmadaki ürtikerli hastaların yaş değerleri ortalaması $32,27 \pm 10,28$ olarak saptandı. Bu değerler literatürle uyumluydu. ÜV grubunun yaş değerleri ortalaması, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,017$). Ürtiker grubunda ise kontrole göre anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

ÜV'de etyolojide birçok neden suçlanmaktadır. İlaçlar, gıda ürünleri, enfeksiyonlar, maligniteler, bağdokusu hastalıkları en sık suçlanan etyolojik ajanlardır (91, 98, 99, 105, 106). Ürtikerde ise etyolojide çok sayıda faktör rol oynamakla birlikte, en sık rastlanılanlar arasında ilaçlar, gıdalar ve gıda katkı maddeleri, enfeksiyonlar, parazitler, böcek ısırılmaları vb. sayılabilir (21). Biz çalışmamızda ÜV ve ürtikerli hastaları etyolojik açıdan değerlendirmedik. Daha sonraki çalışmalarda bu değerlendirilebilir.

ÜV'de bazı laboratuvar tetkiklerinde anormal sonuçlar ile karşılaşılabilir. Literatürde yapılan çalışmalarda en sık tespit edilenler anormal laboratuvar bulguları arasında anemi, düşük kompleman düzeyleri, ESH'da yükselme, dolaşımda bulunan immün kompleksler ve otoantikörler vardır (98, 99, 109, 121, 146).

Artmış ESH, ÜV'de sıklıkla bulunur ama hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olmayabilir (99, 121). Bizim çalışmamızda 30 ÜV'li hastanın 9'unda (% 33,3) ESH yüksekliği saptandı. Bunların 8'ini (% 88) kadınlar oluşturmaktaydı. Çalışmaya alınan 20 kadının 8'inde (% 40), 10 erkeğin 1'inde (% 10) ESH yüksekliği saptandı. Bizim çalışmamızda da sonuçlar literatür ile uyumluydu. Fakat ESH, hastalık şiddeti ile kıyaslanmadı. AÜ ve KÜ'de ESH değişmediği bilinmektedir. Ancak KÜ'de altta yatan paraproteinemi, vaskülit ve kronik enfeksiyon durumlarında arttığı görülmüş (44, 149). Bizim çalışmamızda ürtiker hastalarında altta yatan herhangi bir hastalık bulunmamaktaydı ve olguların çoğunluğu AÜ'li hastalardan oluşmaktaydı. ESH değerleri normal aralıkta saptandı.

Literatürde kompleman düşüklüğü, ÜV'nin şiddeti ve sistemik tutulumuna dair bir gösterge olarak kabul edilmektedir (121, 146). Mehregan ve ark. yaptıkları bir çalışmada 72

hastanın 23'ünde (% 31,94) hipokomplementemi tespit ettiler (101). Tosoni ve ark. 47 ÜV'li hasta ile ilgili yaptıkları çalışmada 5 (% 10,63) hastada hipokomplementemi tespit etmişler (103). Davis ve ark. ÜV'le yaptığı bir çalışmada 132 hastanın 24'ünde (% 18,18) hipokomplementemi saptamışlardır (121).

Bizim çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız 10'u erkek, 20'si kadın 30 ÜV'li hastanın 1'inde (% 3) hipokomplementemi saptandı. Hipokomplementemi saptanan hastanın yaşı 39 ve cinsiyeti kadındı. Literatür ile kıyasladığımızda bu oran düşüktü. Hasta sayımızın azlığı nedeniyle düşük saptanmış olabilir. Bir sonraki geniş olgu serili çalışmalarda literatür ile uyumlu değerler elde edilebilir. Ayrıca çalışmamızda kompleman düşüklüğü ile ÜV'nin şiddeti ve sistemik tutulumu arasındaki ilişki değerlendirilmedi.

Ürtiker hasta grubunda isekompleman düzeyi ile ilgili yapılmış çok az çalışma mevcuttur. Ayrıca hipokomplementemi, altta yatan bir sistemik hastalık olmadığı müddetçe ürtiker veya anjiyoödemli olan hastalarda alışıldık bir durum değildir. 1972 yılında 152 ürtiker hastasında yapılan çalışmada sadece 4 hastada C3 ve C4 düşüklüğü saptanmış. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte düşüklüğün bir kollajen doku hastalığı veya vasküler bir hastalığın prodromal evresine bağlı olabileceği düşünülmüş (147). Zhu ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada (40 hasta-20 sağlıklı kontrol) KÜ'li hastalarda C4 seviyesi istatistiksel olarak sağlıklı kontrole göre yüksek saptanmış. C3 seviyesinde ise kontrol gruba kıyasla belirgin fark saptanmamış. Bu, C3 yokluğunda trombin tarafından üretilen C5a'nın klasik yolda C5 dönüştürücünün yerini aldığı yeni bir tamamlayıcı aktivasyon yolunu gösterdiğini ve trombin, kompleman ve patojenik IgG üretimini, KÜ'nin patogeneğinde önemli rol oynayabileceği varsayımı üzerinde durulmuş (148). Bizim çalışmamızda ürtiker grubunda hipokomplementemi saptanmadı. Çünkü hastalarımızın çoğunluğu AÜ'li olgulardan oluşmaktaydı. Altta yatan herhangi bir ek hastalıkları yoktu.

C3 ve C4 değerleri ortalaması hem ürtiker hem ÜV grubunda normal aralıkta saptandı. Ayrıca C3 seviyeleri hem ÜV'de hem de ürtiker grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Bununla ilgili literatürde kısıtlı veri olduğundan kıyaslanamadı.

Literatürde yapılan çalışmalarda ÜV'li hastalarda WBC yüksekliği olabileceği gösterilmiştir (99, 102, 109, 121). Çalışmamızda değerlendirilen 30 ÜV'li hastanın 10'unda

(% 33,3) WBC değeri normal değerlerden yüksek saptandı. Yükseklik saptanan 10 ÜV'li hastanın 3'ü erkek, 7'si kadındı. Bu değerler literatür ile uyumluydu.

Değerlendirilen hastalarda bulunan WBC değerindeki bu yükseklik, hastaların hastalığın aktif olduğu dönemde kullanmış oldukları ilaçlara (sistemik steroid vb.) ve ÜV'te görülen sistemik enflamasyona bağlı olabilir. Ürtiker hastalarında özellikle KÜ'li hastalarda sistemik inflamatuvar hastalığı ekarte etmek için tam kan tetkiki araştırılmaktadır (149). Bizim çalışmamıza son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyonu olanlar dâhil edilmedi ayrıca hastalarımızın büyük çoğunluğu AÜ idi. WBC değerleri ortalaması normal sınırlardaydı. Ayrıca WBC değerleri hem ÜV hem de ürtikerli hastalarda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. Bununla ilgili literatürde kısıtlı veri olduğundan kıyaslanamadı.

Literatürde yapılan çalışmalarda ÜV'li hastalarda RBC, Htc, Hgb düşüklüğü saptanmıştır (99, 102, 109, 121). Biz çalışmamızda RBC ve Htc açısından kıyaslama yapmadık. Hgb değerleri açısından kıyasladığımızda erkek hastalarda anemi saptanmazken, 20 kadın hastanın 5'inde (% 25) Hgb değeri normal değerlerden düşük olarak saptandı. Bu sonuçlara göre toplam 30 hastanın 5'inde (% 16,6) anemi tespit edildi. Bu değerler literatürle uyumlu değildi.

Hastalarımızda tespit ettiğimiz Hgb düşüklüğünün sebebi ÜV'de karşılaşılabilen kronik hastalık anemisiyle, kadın hastalarda menstrual siklusa bağlı görülen kan kaybı ve anemi yapacak diğer faktörler (inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı, maligniteler, ilaçlar vb.) ile ilişkili olabilir.

Ürtikerde eğer altta yatan bir kronik, inflamatuvar ve sistemik hastalık olmadığı müddetçe Hgb normal aralıkta saptanmaktadır. Hgb değerleri açısından kıyasladığımızda erkek hastalarda anemi saptanmazken, 17 kadın hastanın 2'sinde Hgb değeleri normal değerlerden düşük olarak saptandı. Bu sonuçlara göre toplam 30 hastanın 2'inde (% 6) anemi tespit edildi. Hgb dğerleri ortalaması normal aralıkta saptandı ($13,72 \pm 1,28$).

CRP, akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin (özellikle IL-6) etkisi ile başlıca karaciğerden salınan akut faz proteinlerinden biridir. Serum CRP düzeyi enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonda artar (150, 151).

Literatürde ÜV'li hastalarda CRP yüksekliği olabileceği söylenmektedir. Ama bununla ilgili net bir oran verilememektedir (99, 103). Yapılan bir çalışmada 47 hastada CRP düzeyleri bakılmış ve hiçbir hastada CRP yüksekliği tespit edilmemiştir (103). Çalışmamızda CRP düzeylerini incelediğimiz 30 hastanın 7'sinde (% 23,33) CRP yüksekliği tespit ettik. CRP yüksekliği tespit ettiğimiz 7 hastanın hiç birinde enfeksiyon odağı saptamadık. Belki hastalığın aktif olduğu dönemde CRP salınımını etkileyen endojen (hormonlar, sitokinler) ve ekzojen nedenler (ilaçlar) detaylıca araştırılabilir. Bunun için geniş olgu serili kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulabilir. Tedeschi ve ark. Kasperska-Zajac ve ark. KÜ ile ilgili yapmış oldukları çalışmalarda serum CRP düzeyini yüksek bulmuşlar (152, 153). Çalışmamızda ise CRP değerleri ortalaması $0,35 \text{ mg/dL} \pm 0,34$, medyan değeri ise 0,18 (0,04 - 1) olarak saptandı ve bu değerler normal aralıktaydı. Çünkü hastaların çoğunluğunun AÜ olması, altta yatan herhangi bir geçirilmiş enfeksiyon olmaması ve hastaların ürtiker atağı sonrası kullanmış olduğu ilaçlar CRP düzeyini etkilemiş olabilir. Ayrıca CRP değerleri hem ÜV hem de ürtikerli hastalarda kontrole kıyasla anlamlı farklılık göstermekteydi. Bununla ilgili literatürde kısıtlı veri olduğundan kıyaslanamadı.

Literatürde ÜV'li hastalarda total IgE değerleri ile ilgili kısıtlı data mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise ÜV'li hastaların total IgE değerleri ortalaması $196,33 \pm 230,27$, medyan değeri ise 105 (9,7-1120) olarak normalden yüksek saptandı. Ürtiker etiyolojisinde total Ig E bağımlı allerjik reaksiyonlarda total Ig E yüksekliği olabilmektedir. Ancak total Ig E bağımlı olmayan reaksiyonlarda ise normal saptanabilir (2, 3, 5, 15). Çalışmamızda ürtiker hastalarını etyolojik açıdan bu şekilde sınıflandırmadık. Çalışmamızda da total Ig E değerleri normalden yüksek saptandı. Ayrıca total Ig E değerleri hem ÜV hem de ürtikerli hastalarda kontrole kıyasla anlamlı farklılık göstermekteydi. Bununla ilgili literatürde kısıtlı veri olduğundan kıyaslanamadı.

Özetle çalışmamızda üç grup arasında serum endokan seviyesi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat ÜV hasta grubunda endokan ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı. Ürtiker ve sağlıklı kontrol grubunda endokan ile diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. İlerleyen zamanlarda kanda endokanın yarıömrü ve seviyesini etkileyen faktörler ile ilgili çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca hasta popülasyonunun daha yüksek olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız. Endokan ile hastalık şiddeti ilişkisi ve tedaviye yanıt takibi açılarından değerlendirilememesi, çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

6. SONUÇ

1. ÜV grubunun yaş değerleri ortalaması, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,017$). Ürtiker grubunda ise kontrole göre anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Cinsiyet açısından yapılan kıyaslamada her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

2. Serum endokan düzeyi açısından yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (tablo 9).

3. WBC, CRP, total Ig E ve C3 değerleri açısından yapılan karşılaştırmada üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. WBC, CRP, total Ig E ve C3 değerleri hem ÜV'de hem de ürtiker hastalarında kontrole kıyasla yüksekti (Sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,002$, $p=0,006$, $p=0,0001$) (tablo 9).

4. HGB, ESH ve C4 değerleri açısından yapılan kıyaslamada üç grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (tablo 9).

5. ÜV hasta grubunda endokan değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($p=0,002$; $r=0,549$). Endokan ile (CRP hariç) diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı (tablo 10).

6. Ürtiker ve kontrol hasta gruplarında endokan ve diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı (tablo 10).

7. KAYNAKLAR

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1417-26.
2. İşçimen A, Göksüğü N. Ürtiker ve anjiödem I etyoloji ve patogenez. *Dermatose* 2002;1:43-51.
3. Champion R.H. Urticaria: Thenandnow. *Br J Dermatol* 1988;119:427-436.
4. Viswanathan RK, Biagtan MJ, and Mathur SK. The role of autoimmunetesting in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:337–341.
5. Amar SM, Dreskin SC. Urticaria. *Prim Care* 2008;35(1):141-57
6. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(3):214-20.
7. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a Randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(4):376-382.
8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid- Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization (The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO). Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-887

9. Saini S. Chronic urticaria: Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and natural history 2014. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-urticaria-clinical-manifestations-diagnosis-pathogenesis-and-natural> 10 Şubat 2017 tarihinde ulaşılmıştır.
10. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2009;10: 9-21
11. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6: 306-17
12. Greaves MW. The Immunopharmacology of skin inflammation: the future is already here! *British Journal of Dermatology* 2000; 143: 47-52.
13. Dice JP. Physical Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(2):225-246.
14. Dibbern DA, Dreskin SC. Urticaria and angioedema: an Overview. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:141-162.
15. Soter AN, Kaplan AP. Urticaria and anjioedema. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. 6th Ed. McGraw- Hill, New York 2003:1129-1143.
16. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, et al. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:417–23.
17. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, et al. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiaryreferral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1405–11.
18. Nakamura Y, Kambe N, Saito M, et al. Mast cells mediate neutrophil recruitment and vascular leakage through the NLRP3 inflammasome in histamine-independent urticaria. *J Exp Med* 2009;206:1037–46
19. Weinstein ME, Wolff AH. Bielory L Efficacy and tolerability ofsecond- and third-generation antihistamines in the treatment of acquired cold urticaria: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:518–22.

20. John P Dice, Erika Gonzalez Reyes. Physical urticarias 2016. <https://www.uptodate.com/contents/physical-urticarias?> 12 Şubat 2017 tarihinde ulaşılmıştır.
21. Önder M, Taşkapan O. Ürtiker ve Serum Hastalığı. İçinde: Dermatoloji. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz Aksungur VL, ed. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2008:265-268.
22. Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Vibratory angioedema. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:750–2.
23. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer 2000:431-456.
24. Abajian M, Mhynek A, Maurer M. Physical Urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12(4):281–287
25. Black AK and Champion RH. Urticaria. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. In: Champion H, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. 6th ed. London: Blackwell Science Ltd. 1998:2113-2139
26. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999;140(4):667-71.
27. Soter NA, Wasserman SI, Austen KF, McFadden ER Jr. Release of mast cell mediators and alterations in lungfunction in patients with cholinergic urticaria. *N Engl J Med* 1980;302(11):604-8.
28. Beltrani VS. Urticaria and anjioedema. *Dermatologic Clinics* 1996;14:171-198.
29. Grattan CEH. Aspirin sensitivty and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 123-127.
30. Ducroix JP, Outurquin S, Benabes JB, Gras U, Chaby G, Strunski V, Salle U, Smail A, Lok C, Andrejak M. Anjioedema and anjiotensin converting enzyme inhibitors a report of 19 cases. *Rev Med Interne* 2004;25:501-506.
31. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001; 24(8):599-606.

32. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA. BSAIC guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37: 631-650.
33. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrews Disease of the Skin: Clinical Dermatology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2000:160-171.
34. Frigas E, Park MA. Acute urticaria and angioedema: diagnostic and treatment considerations. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(4): 239-50
35. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, Chang YJ, Wu HP. First attack of acute urticaria in pediatric emergency room. *Pediatr Neonatol* 2008;49(3):58-64.
36. Burova GP, Mallet AI, Greaves MW. Is *H.pylori* a cause of chronic urticaria? *Br J Dermatol* 1998;139:42.
37. Bakos N, Fekete B, Prohaszka Z, Fust G, Kalabay L. High prevalence of IgG and IgA antibodies to 19-kDa *Helicobacter pylori*-associated lipoprotein in chronic urticaria. *Allergy* 2003;58:663-667.
38. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Papo M, Quer JC, Richard C. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double blind study. *Allergol Immunopathol* 2002;30: 255-258.
39. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianeas NG, Tiblalex D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2005;125(5):952-955.
40. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-657.
41. Schwartz LB. Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:190-204.
42. Church M, Lichtenstein LM, Simon H-U, et al. Effector cells of allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, eds. *Allergy*. 2nd Ed. London: Mosby 2001:303-324.

43. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-1008.
44. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Urticaria and angioedema. *Dermatology*. Third Ed. Elsevier Ltd. 2012:291-306.
45. Kılıç G, Güler N, Tamay Z. Alerjinin bilinmez sorununa tanısal yaklaşım: Kronik ürtiker ve anjiödem. *Çocuk Dergisi* 2009;9(2):68-75
46. Grattan CEH. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:163-181.
47. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:169-172.
48. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Ürtiker ve anjiödem. *Dermatoloji*. 3'üncü baskı. İstanbul: Nobel 2008:255-262.
49. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115(3):210-4.
50. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:363-8.
51. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006;154:813-19
52. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 201;107:1056-62.
53. Ferrer M, Luquin E, Kaplan AP. IL-3 effect on basophils histamine release upon stimulation with chronic urticaria sera. *Allergy* 2003;58:802-7.
54. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3):465-74

55. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc epsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(3):443–50.
56. Rumbryt JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:215-23.
57. Erdem T. Ürtikerli Hastaya Yaklaşım. *Turk J Dermatol* 2014;3:178-82
58. Aydın F, Yüksel Pancar E. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012;5(2):16-19.
59. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):105-16.
60. Maurer M. Chronic urticaria. In: Zuberbier T, Grattan C, Maurer M, eds. Berlin: Springer 2010:45-56.
61. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58(12):1224-34.
62. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;19:971-978.
63. Grant JA, Bernstein DI, Buckley CE, et al. Double-blind comparison of terfenadine, chlorpheniramine, and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;81:574–9.
64. Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann Pharmacother* 1996;30:1075–9.
65. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica G, Church MK, et al. EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427–1443.
66. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Merk H, Stingl G, Henz BM. Management of urticaria: A consensus report. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6(2):128-31.

67. Utaş S. Treatment principles chronic idiopathic urticaria. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(2):11-5.
68. Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, et al. Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1981;117:404-7.
69. Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double blind study. *Br J Dermatol* 1987;117:81-8.
70. Kosnik M, Subić T. Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Respiratory Medicine* 2011;105: 84-88
71. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4: 326- 331.
72. Trojan TD, Khan DA. Calcineurin inhibitors in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:412-420.
73. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010;65:1478-82.
74. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):569-73.
75. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(2):190-3.
76. Erdem T. Omalizumab. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014;7: 102-107
77. Segal M, Stokes JR, Casale TB. Anti-immunoglobulin E therapy. *WAO Journal*. 2008;1(10):174-83.
78. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti- IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1415-8.

79. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria patients symptomatic despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101–9.
80. Maurer M, Rose'n K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924–35.
81. Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp E. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):10.
82. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):362-369.
83. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a Prospective trial. *Allergy* 2010;65(1):78-83.
84. Bangash SA, Bahna SL. Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26(5):415-7.
85. Kirkpatrick CH. A mechanism for urticaria/angioedema in patients with thyroid disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):988-90.
86. Rumbyrt JS, Katz JL, Schocket et al. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:901-5.
87. Goetz DW. Idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema merit serum vitamin D evaluation: a descriptive case series. *W V Med J* 2011;107(1):14-20.
88. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a Randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(4):376-382.
89. Taşkapan O. Akut ürtiker ve anjioödem. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*2006;2(3):1-5.

90. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-1277.
91. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol* 1988; 27(7):468-72.
92. McDuffie FC, Mitchell Sams W, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementia with cutaneous vasculitis and arthritis: Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc* 1973;48:340-348.
93. Llamas-Velasco M, Fraga J, Requena L, Sánchez-Pérez J, Ovejero-Merino E, García-Diez A. Neutrophilic Urticaria or Urticaria With Predominantly Neutrophilic Inflammatory Infiltrate: Study of Its Clinical and Histopathologic Characteristics and Its Possible Association With Rheumatic Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Jul-Aug;103(6):511-9.
94. Jones RR, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. *British Journal of Dermatology* (1983) 108, 695-703.
95. Johnston RB. *Weedon's Skin Pathology Essential*. Urticarial vasculitis. Third edition. Florida; Elsevier Ltd.p:207-208.
96. Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. *Br J Dermatol*. 1998;138(2):248-253.
97. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):557-70.
98. Grant-Kels JM Ed. *Color Atlas Of Dermatopathology*. New York: Informa Healthcare 2007: 7
99. Black AK. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17:565-569.
100. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(2):183-213.

101. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(3 Pt 2):441-8.
102. Dincy CV, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):789-94.
103. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, Pasolini G, Venturini M, Sinico RA, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(2):166-70.
104. Agras IP, Güveloglu M, Razi HC, Cörüt N, Yılmaz G. Çocuklarda ürtikeryal vaskülit. *Türkiye Çocuk Hast. Derg* 2008;2:23-27.
105. Chang S, Carr W. Urticarial vasculitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:97-100.
106. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:24-31.
107. Sanli H, Ozdemir E. IgM class anticardiolipin antibody and anti-Ro/SS-A positivity in urticarial vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol*. 2002; 41:930-932.
108. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-672.
109. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23(2):201-16.
110. Dienstag JL, Rhodes AR, Bhan AK, Dvorak AM, Mihm MC Jr, Wands JR. Urticaria associated with acute viral hepatitis type B: studies of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1978;89(1):34-40.
111. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 1982;57(4):231-8.
112. Vazquez-Lopez F, Maldonado-Seral C, Soler-Sanchez T, Perez-Oliva N, Marghoob AA. Surface microscopy for discriminating between common urticaria and urticarial vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1079-1082.

113. Brown NA, Carter JD. Urticarial vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9(4):312-9.
114. Balsam L, Karim M, Miller F, Rubinstein S. Crescentic glomerulonephritis associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2008;52: 1168-1173
115. Yuksel H, Yilmaz O, Savas R, Kirmaz C, Sogut A, Ozalp S. Pulmonary hemosiderosis with normocomplementemic urticarial vasculitis in a child. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007;67(1):63-6.
116. Martini A, Ravelli A, Albani S, De Benedetti F, Massa M, Wisnieski JJ. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome with severe systemic manifestations. *J Pediatr* 1994;124(5 Pt 1):742-4.
117. Bielory L, Noble KG, Frohman LP. Urticarial vasculitis and visual loss. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:819-821.
118. Lee JS, Loh TH, Seow SC, Tan SH. Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:994-1005.
119. Gupta S, Handa S, Kanwar AJ, Radotra BD, Minz RW. Cutaneous vasculitides: clinico-pathological correlation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:356-362.
120. Monroe EW. Urticarial vasculitis: an updated review. *J Am Acad Dermatol* 1981;5(1):88-95.
121. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers RS. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:899-905.
122. Phanuphak P, Kohler PF, Standford RE, Schocket AL, Carr RI, Claman HN. Vasculitis in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:436-444.

123. Asherson RA, Buchanan N, Kenwright S, Fletcher CM, Hughes GR. The normocomplementemic urticarial vasculitis syndrome report of a case and response to colchicine. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:424-427.
124. Werder M, Truniger B. Hypocomplementaemic urticarial vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1278-1279.
125. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996;271:20458-64.
126. Sarrazin S, Adam E, Lyon M et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765:25–37.
127. Zhang SM, Zuo L, Zhou Q, Gui SY, Shi R, Wu Q, et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem* 2012;87: 172-8.
128. Bechard D, Scherpereel A, Hammad H et al. Human endothelial-cell-specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 2001;167:3099–106.
129. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:532-7.
130. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* 2008;112:2318-26.
131. Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, Vives RR. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol* 2013;2013:705027.
132. Aitkenhead M, Wang S-J, Nakatsu MN et al. Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: induction of ESM-1, (beta) ig-h3, and NrCAM. *Microvasc Res* 2002;63:159–71.

133. Liu N, Zhang L, Du H et al. Overexpression of endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2628–39.
134. Grutzkau A, Kruger-Krasagakes S, Baumeister H, Schwarz C, Kogel H, Welker P, et al. Synthesis, storage, and release of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) by human mast cells: implications for the biological significance of VEGF 206. *Mol Biol Cell* 1998;9: 875-84.
135. Ozturk MA, Unverdi S, Oktar SO, Bukan N, Gulbahar O, Ureten K, et al. Vascular endothelial growth factor and carotid intima-media thickness in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2008;27:961-6.
136. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
137. Cekmen M, Evereklioglu C, Er H, Inaloz HS, Doganay S, Turkoz Y, Ozerol IH. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 2003;42:870-5.
138. Ekiz O, Balta I, Sen BB, Rifaioglu EN, Ergin C, Balta S, Demirkol S. Mean platelet volume in recurrent aphthous stomatitis and Behcet disease. *Angiology* 2014;65(2):161-5.
139. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Cakar M, Kucuk U, Eksioglu M, and Kurt YG. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behcet disease *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):291-6.
140. Sabat R, Philipp S, Höflich C et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007;16:779–98.
141. Balta I, Balta S, Demirkol S et al. Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology* 2014;65(1):74-8.

142. Troitzsch P, Paulista Markus MR, Dörr M et al. Psoriasis is associated with increased intima-media thickness the Study of Healthin Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis* 2012;225:486–90.
143. Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J et al. Prognosis following first time myocardial infarction in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011;270:237–44.
144. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol* 2013;169(5):1066-70.
145. Balanescu P, Ladaru A, Balanescu E, Voiosu T, Baicuș C, Dan GA. Endocan, novel potential biomarker for systemic sclerosis: results of a pilot study. *J Clin Lab Anal* 2016;30(5):368-73
146. Wisnieski JJ, Baer An, Christensen J, Cupps TR, Flagg DN, Jones JV et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:24-41.
147. Zhu H, Liang B, Li R, Li J, Lin L, Ma S and Wang J. Activation of coagulation, anti-coagulation, fibrinolysis and the complement system in patients with urticaria *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;31: 43-50.
148. Ballow M, Ward GW Jr, Gershwin ME, Day NK. C1 bypass complement activation pathway in patients with chronic urticaria and angioedema. *Lancet*. 1975 Aug 9;2(7928):248-50.
149. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of a history based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; 134:1575-1580.
150. Bennett A. Akut faz reaktanları. *Cecil essentials of medicine*. 1995:564.

151. Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000;46:34-38.

152. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clin Exp Allergy* 2010;40:875–881.

153. Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1386–1391