



# KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA BASAMAK TEDAVİSİNE YANIT VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

## RESPONSE TO LINE TREATMENT FOR CHRONIC URTICARIA AND PROGNOSTIC FACTORS: RETROSPECTIVE STUDY

✉Güzin Özden<sup>1</sup>, ✉Deniz Çetinküner<sup>2</sup>, ✉Ayşe Turan<sup>3</sup>

1 Adana Eğitim Araştırma ve Şehir Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Departmanı, Adana, Türkiye  
2 Acıbadem Hastanesi, Dermatoloji Departmanı, Adana, Türkiye  
3 Seyhan Devlet Hastanesi, Sigara Bırakma Ünitesi, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Güzin Özden E-mail: drkocamazguzin@hotmail.com  
Geliş Tarihi/Received: 01.07.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 30.08.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.08.2020  
Cite this article as: Özden G, Çetinküner D, Turan A. Kronik Ürtikerli Hastalarda Basamak Tedavisine Yanıt ve Prognostik Faktörler: Retrospektif Çalışma J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(2);94-104.  
Doi: 10.36516/jocass.2020.44

### Öz

**Giriş:** Bu çalışmada kronik ürtiker tanısı ile takip edilen hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi, uygulanan basamak tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastaların karşılaştırılması ve prognostik faktörlerin araştırılması planlandı.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamızda 27 Haziran 2016-27 Haziran 2017 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Kliniği'nde kronik ürtiker tanısı ile takip edilen 182 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, laboratuvar değerleri, deri prik test sonucu, otolog serum deri testi sonucu (OST) tedavi başlangıcında yapılan ürtiker kontrol testi, önerilen tedaviler ve yanıtları değerlendirilerek kayıt altına alındı. Hastalar antihistamin direnci pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı ve gruplar arasında farklılık olup olmadığı araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 18-72 yaş arasında ortalama yaş 40.56±13.02 olan 128 kadın 54 erkek hasta alındı. Kadınlarda hastalık süresi 25.72±29,85 ay, erkeklerde hastalık süresi 23.26±29.56 ay idi. 99 (70K, 29E) hastada antihistamin ilaç tedavisine direnç saptanmazken, 83 (58K,25E) 3. basamak tedavi uygulandı. Demografik özellikler ile atopi ve dermografizm varlığı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalık süresi daha uzun erkek hastalarda antihistamin grubu ilaçlara karşı direnç pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.031) Hastalık süresi ile dermografizm ve otolog serum testi (OST) arasında ilişki bulunmadı. (Sırasıyla p=0.640, p=0.075).

**Sonuç:** Kronik ürtiker tedavisinde antihistamin ilaç tedavisine direnci önceden anlamamızı sağlayacak klinik bulgular ve laboratuvar parametrelerinin saptanması tedavi seçiminde önemlidir. Çalışmamızda OST pozitifliği, kronik ürtikere eşlik eden anjiödem varlığı ve soy geçmişte alerjik hastalık olması, total IgE nin<1 IU/ml ile hastalık süresi uzun olan erkek olgularda antihistamin ilaç tedavisine dirençli olarak bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Kronik ürtiker, otolog serum testi, Total Ig E, anti histamin ilaç direnci

---

## Abstract

**Introduction:** In this study, it was planned to evaluate the general characteristics of the patients who were followed up with the diagnosis of chronic urticaria, to compare the patients who responded to the line treatment and who did not, and to investigate the prognostic factors..

**Material and Method:** In this study, we evaluated demographic features, laboratory values, skin prick test result, autologous serum skin test (AST) result, retrospectively from the files of 182 chronic urticaria patients who applied to Adana Numune Training and Research Hospital Allergy and Immunology Clinic between 27 June 2016 and 27 June 2017. Urticaria control test performed at the beginning of treatment, the recommended treatments and their responses were evaluated and recorded. Patients with chronic urticaria were divided into two groups as antihistamine resistance positive and negative and these groups were evaluated statistically.

**Results:** A total of 128 female and 54 male patients, aged 18-72 years, with an average age of  $40.56 \pm 13.02$  were evaluated. Disease duration in women is  $25.72 \pm 29.85$  months, disease duration in men is  $23.26 \pm 29.56$  months. 99 (70 women, 29 men) patients were not resistant to antihistamine drug therapy and 83 (58 women, 25 men) patients were applied to third-line therapy. There was no statistically significant difference between the groups according to demographic features, presence of atopy and dermatographism, skin test result. In male patients with long disease duration, antihistamine group drug resistance was found statistically significant ( $p = 0.031$ ). There was no relationship between disease duration and dermatographism and AST. ( $p = 0.640$ ,  $p = 0.075$ , respectively).

**Conclusion:** Determination of clinical findings and laboratory parameters that will enable us to understand the resistance to antihistamine drug treatment in chronic urticaria is important in the selection of treatment. In our study, OST positivity, the presence of angioedema accompanying chronic urticaria, an allergic disease in the past, male patients with a long disease duration and total Ig E  $<1$  IU/ml was found to be associated with resistance to antihistamine drug therapy.

**Keywords:** Chronic urticaria, autologous serum test, Total Ig E, anti-histaminic drugs resistance

---

## Giriş

Ürtiker dermisin üst tabakasını tutan deriden kabarık, basmakla solan, kırmızı renkte, sınırları belirgin ve çevresinde eritem oluşabilen ödematöz papül veya plaklarla karakterize lezyonlardan oluşan cilt hastalığıdır. Lezyonlar kaşıntılı olup kaşıntı şikâyeti gece artış gösterir. Lezyonların 24 saatten uzun sürmemesi tipik özelliklerinden biridir<sup>1</sup>. Patofizyolojisinde genellikle akut inflamasyonda rol alan proteazlar ve sitokinler gibi histamin mediyatörlerinin kutanöz mast hücre ve basofillerden salınımı rol oynamaktadır<sup>2</sup>. Ürtiker klinik olarak akut ve kronik ürtiker olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kronik ürtikerde (KÜ) lezyonlar 6 hafta ve daha uzun süre devam ederken, akut ürtikerde lezyonlar 6 haftadan kısa sürede kaybolmaktadır. KÜ

de kronik spontan ve kronik uyarılabilir ürtiker olarak ikiye ayrılmaktadır. KÜ tüm hayat boyu insidansı %7,8-22,3 olan bir hastalıktır. Ürtiker tedavisinde kullanılan kılavuzlar birinci basamak tedavide ikinci kuşak H1 antihistamin ilaçların kullanımını önermektedir. Tedaviye yanıt alınmaması durumunda ikinci basamak tedavide ilaçların dozu 4 katna çıkarılmaktadır. İkinci basamak tedaviye cevap vermeyen hastalarda 3. basamakta omalizumab ve 4. basamakta siklosporin tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır<sup>3, 4</sup>. Omalimumab Ig E'nin yüksek afiniteli reseptörüne (FcεR1) bağlanma yerine karşı geliştirilmiş rekombinant DNA türevi, insan monoklonal Ig G antikorudur<sup>3</sup>. Bu çalışmada kronik ürtikerli hastalarda, dermatografik özellikler, atopi sıklığı, laboratuvar parametreleri değerlendirilmesi ve 1. ve 2. basamak tedaviden fayda gören hastalar ile

antihistamin tedavisine dirençli olup 3. basamak tedavi uygulanan hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır

## Materyal ve Metod

Bu çalışma için Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi'nden onay alındı (77/28.06.2017). Bu çalışmada 27 Haziran 2016-27 Haziran 2017 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Alerji ve İmmünoloji Kliniği'ne başvurmuş olan 182 kronik ürtiker hastalarının dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların dosyasından, cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek, sigara öyküsü, soy geçmiş, alerjik hastalık varlığı, hastalık süresi, deri prick test (DPT) sonucu ve dağılımları, otolog serum deri testi (OST) sonucu, phadiatop (immunoCAP 100), eozinofil sayısı, total IgE düzeyi, ek hastalık, tedavi başlangıcında yapılan ürtiker kontrol testi, önerilen tedaviler ve yanıtları değerlendirilerek kayıt altına alındı. Çalışmaya; 18 yaşından küçük olan, gebe ve emziren kadınlar, malign hastalığı olanlar ve immünsüpresif tedavi alan hastalar dâhil edilmemiştir.

## İstatistiksel yöntem

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows paket programı ile yapılmıştır. İstatistiksel parametreler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken kategorik değişkenler Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Olasılık testi ile sürekli değişkenler için Paired Samples t testleri kullanılmış ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

*Atopi testleri:* Atopi solunum sindirim veya temas yoluyla alınan bazı çevresel masum antijenlere karşı spesifik Ig E üretimi sağlayan genetik yatkınlıktır. Klinik

pratikte antijen duyarlılığının tespiti deride prick testi ve kanda spesifik Ig E (phadiatop) analizi ile yapılmaktadır<sup>5</sup>. 1987 yılında kullanılmaya başlayan Phadiatop; çevresel yaygın bulunan inhalan alerjenlere karşı gelişen multi-spesifik Ig E olup alerjen duyarlılık tanısı için değerli bir tarama yöntemidir<sup>6</sup>.

*Deri prick testi:* Hastanemizde uygulanan DPT'i hastaların son 10 gün içerisinde antihistamin içeren ilaçlar, lokal ve sistemik kortikosteroidler ve immünsüpresif ilaç kullanmadıkları ve akut bir enfeksiyon olmadığı belirlendikten sonra günün aynı saatinde ve aynı kişi tarafından yapıldı. Test için mite, alternata, kedi, köpek, hamamböceği, çimen, hububat, ağaç polenleri, yabancı ot karışımı antijenleri kullanıldı. Bu işlem sonrasında değerlendirme için 15 dk. hasta bekletildi. Değerlendirmede endürasyon olup-olmadığı ve çapı incelendi. Milimetrik cetvel ile uygulamadan endürasyonun birbirini dik kesen en uzun iki çapı ölçüldü. Çıkan sonuç; negatif kontrole göre  $\geq 3$  mm fazla ise test pozitif kabul edildi<sup>7</sup>.

*Otolog Serum Deri Testi:* Hastalardan 5cc venöz kan alınarak 30 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldı. 15 dakika sürede 500g' de santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. İnsülin ya da tüberkülin enjektörüyle 45 derecelik açı oluşturarak, 0,05 ml serum intradermal yolla verildi. Antijenle birlikte, negatif kontrol olarak (aynı dozda) steril serum fizyolojik aynı şekilde uygulandı. Enjeksiyondan 30 dakika sonra eritemli papülün çapı ölçülerek, negatif kontrolden 1,5 mm ya da daha büyük ve kırmızı (eritemli) bir ürtikeryal papül oluşumu pozitif olarak değerlendirildi<sup>8</sup>.

Deri prick testleri ve otolog serum testi, antihistamin ilaç kullanmayan hastalardan aydınlatılmış onamı alındıktan sonra yapıldı.

*Dermografizm Testi:* Hastanın ön koluna ya da sırt üst bölgesine dil basacağına künt

kısmı ile çizgi şeklinde basınç uygulandıktan veya dermografometre ile çizildikten 10 dakika sonra aynı bölgede lineer ürtiker plağının gelişmesi pozitif test sonucu olarak kabul edildi.

**Ürtiker kontrol testi (ÜKT):** Ürtiker hastalarında klinik kontrolün değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. 4 sorudan oluşan ÜKT hasta uyumunu arttırmaktadır. Her soruda bulunan 5 cevap 0-4 arası puanlandırıldı. Toplam 12 puan alan hastanın klinik kontrolü iyi olarak kabul edildi<sup>3,9,10</sup>.

**Eozinofil sayısı:** Eozinopeni (düşük eozinofil sayısı) ve eozinofili (yüksek eozinofil sayısı) için diğer çalışmalarla uyumlu tanımlamalar kullanıldı. Eozinofil sayısının  $0,05 \cdot 10^9/L$  altı eozinopeni ve  $0,5 \cdot 10^9/L$  üstü eozinofili olarak kabul edildi<sup>11,12</sup>.

## Bulgular

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de yer almaktadır. Alerjik hastalık tanısı alan hastaların dağılımı incelendiğinde 40 kişide (%22) alerjik rinit, 31 kişide (%17) astım, 18 kişi de (%9,9) ilaç alerjisi, 7 kişide (%3,8) gıda alerjisi, 5 kişide (%2,7) dermatit ve 2 kişide ise (%1,1) arı/böcek sokma alerjisi olduğu bulundu. Olguların 75’inde (%41,2) en az bir alerjik hastalık olduğu saptandı. Kronik ürtikerde hastalık süresi 2 ay ile 130 ay arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi  $25.00 \pm 29,70$  ay olarak bulundu. Kadınlarda hastalık süresi  $25.72 \pm 29,85$  ay, erkeklerde hastalık süresi  $23.26 \pm 29.56$  aydır. Hastaların %45,6 ‘sında (83) 2. basamak ilaç (4 kat antihistamin ilaç) tedavisine direnç geliştiği ve 3. basamak tedaviye geçildiği görüldü. Kronik ürtikerli hastalar antihistamin direnci pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılarak gruplar arasında farklılık olup olmadığı araştırıldı. Demografik özellikler, alerjik hastalık varlığı, dermografizm varlığı, phadiatop sonucu, sigara kullanma durumu, spesifik

Ig E, otoantikör, deri prick testi sonucu ile iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 2). Antihistamin ilaca karşı dirençli olan grupta, istatistiksel olarak anlamlı şekilde OST pozitifliği, soy geçmişte alerjik hastalık öyküsü ve anjioödem gelişiminin daha fazla olduğu belirlendi. (Sırasıyla p değerleri; 0.006, 0.001, 0,041).

**Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri**

Özellikler	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	128	70.3
Erkek	54	29.7
<b>Medeni Durum</b>		
Evli	137	75.3
Bekâr	37	20.3
Boşanmış/Dul	8	4.4
<b>Eğitim Düzeyi</b>		
Okur-Yazar Değil	5	2.7
Okur-Yazar	13	7.1
İlkokul	76	41.8
Ortaokul	36	19.8
Lise	36	19.8
Üniversite	16	8.8
<b>Meslek</b>		
Çalışmıyor/İşsiz	111	61.0
İşçi	20	11.0
Serbest Meslek	25	13.7
Memur	26	14.2
<b>Soy geçmiş</b>		
Alerjik Hastalık Yok	141	77.5
Alerjik Hastalık Var	41	22.5
<b>Alerjik Hastalık Tanısı</b>		
Yok	107	58.8
Var	75	41.2
<b>Dermografizm</b>		
Negatif	125	68.7
Pozitif	57	31.3
<b>OST</b>		
Negatif	54	29.7
Pozitif	44	24.2
Yapılamadı	84	46.2
<b>Anjioödem</b>		
Yok	95	52.2
Var	87	47.8
<b>Eozinofil <math>\mu/l</math></b>		
0-50 eozinopeni	34	18.7
51-499 normal	141	77.5
500 ve üzeri eozinofili	7	3.8

<b>Total IgE IU/ml</b> 100≤ 100>	54 128	29.7 70.3
<b>Phadiatop KU/L</b> Negatif Pozitif	137 45	75.3 24.7
<b>Deri Prick Testi</b> Negatif Pozitif Yapılamadı	72 42 68	39.6 23.1 37.4
<b>Spesifik Ig E</b> Negatif Pozitif Yapılamadı	69 29 84	37.9 15.9 46.2
<b>Otoantikör</b> Negatif Pozitif Yapılamadı	148 20 14	81.3 11.0 7.7
<b>Sigara</b> İçmiyor İçiyor	137 45	75.3 24.7
<b>Yaş*</b>	40.56±13.0 2*	18-72*

\*ort±sd, min-max

Kadınlarda ürtiker hastalık süresi ortalamaları, antihistamin grubu ilaç direnci negatif ve pozitif olanlarda benzer olarak bulundu. Hastalık süresi uzun süren erkek hastalarda ise antihistamin

**Tablo 2. İki grubun demografik özelliklerinin ve sonuçlarının karşılaştırılması**

	<u>Antihistamin direnci yok</u>		<u>Antihistamin direnci var</u>		p
	sayı	%	sayı	%	
kadın	70	70.7	58	69.9	0.516
erkek	29	29.3	25	30.1	
Evli	75	75.8	62	74.7	
Bekar	21	21.2	16	19.3	
Boşanmış/Dul	3	3.0	5	6.0	

grubu ilaçlara karşı direnç pozitifliği tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0.031). ÜKT ortalamaları yüksek olan olguların antihistamin direnci negatif bulunarak istatistiksel yüksek düzeyde anlamlı kabul edilmiştir (p=0.0001) (Tablo 3).

Antihistamin dirençli olan ve olmayan grupta Eozinofil ve IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0.275, p= 0.940).

Hastalık süresi ile dermografizim ve OST arasında ilişki bulunmamaktadır (sırasıyla p=0.640, p=0.075).

Çalışmamızda kronik ürtikere en sık eşlik eden hastalıkların; %75 B 12 eksikliği, % 37 demir eksikliği anemisi, % 26 D vitamini eksikliği, % 22 Hipertansiyon, % 12 Diyabetes Mellitus ve % 18 tiroid hastalığı olduğu saptandı.

Ig E üç gruba ayrılarak hastalık süresi ve ÜKT ortalamaları arasında farklılık araştırılmış ve hastalık süresi ile fark saptanmazken (p=0.071), IgE<1 IU/ml olan olguların ÜKT ortalamaları diğerlerine göre anlamlı kabul edilmiştir (p=0.032) (Tablo 4).

Çalışmıyor/İşsiz	59	59.6	52	62.7	
İşçi	13	13.1	7	8.4	0.752
Serbest Meslek	14	14.1	11	13.3	
Memur	13	13.1	13	15.7	
Soy geçmişte alerjik hastalık					
Yok	86	86.9	55	66.3	<b>0.001</b>
Var	13	13.1	28	33.7	
Alerjik hastalık yok					
Alerjik hastalık yok	58	58.6	49	59.0	0.536
Alerjik hastalık var	41	41.4	34	41.0	
Anjioödem yok					
Anjioödem yok	58	58.6	37	44.6	<b>0.041</b>
Anjioödem var	41	41.4	46	55.4	
Sigara içmiyor					
Sigara içmiyor	77	77.8	60	72.3	0.247
Sigara içiyor	22	22.2	23	27.7	
Dermografizm yok					
Dermografizm yok	65	65.7	60	72.3	0.212
Dermografizm var	34	34.3	23	27.7	
Phadiatop negatif					
Phadiatop negatif	73	73.7	64	77.1	0.363
Phadiatop pozitif	26	26.3	19	22.9	
Spesifik Ig E negatif*					
Spesifik Ig E negatif*	30	66.7	39	73.6	0.299
Spesifik Ig E pozitif	15	33.3	14	26.4	
Deri Prick Testi negatif*					
Deri Prick Testi negatif*	40	58.0	32	71.1	0.110
Deri Prick Testi pozitif	29	42.0	13	28.9	

OST negatif*	38	66.7	16	39.0	<b>0.006</b>
OST pozitif	19	33.3	25	61.0	
Otoantikor negatif*	82	92.1	66	83.5	0.070
Otoantikor pozitif	7	7.9	13	16.5	
<b>Eosinofil <math>\mu</math>/l*</b>					
0-50 eosinopeni	18	18.2	16	19.3	0.357
51-499 normal	79	79.8	62	74.7	
500 ve üzeri eozinofili	2	2.0	5	6.0	
<b>Total Ig E IU/ml*</b>					
<1	1	1	4	4.8	0.225
<100	31	31.3	21	25.3	
>100	67	67.7	58	69.9	

**Tablo 3. Cinsiyet, Hastalık Süresi ve ÜKT' nin Tedavi gruplarına göre karşılaştırılması**

Özellik	Antihistamin ilaç direnci yok	Antihistamin ilaç direnci var	p
Hastalık Süresi			
Erkek	14.93±19.74	33.0±35.96	<b>0.031</b>
Kadın	25.95±31.33	25.44±28.22	0.924
ÜKT	7.69±2.05	4.90±2.23	<b>0.0001</b>

**Tablo 4. ÜKT ve hastalık süresinin Ig E düzeyleri ile ilişkisi**

	1<IgE (ORT±SD)	100<IgE (ORT±SD)	100>IgE (ORT±SD)	p
Hastalık süresi	46.80±51.17	18.90±25.57	26.67±29.95	0.071
ÜKT	3.80±2.38	6.84±2.60	6.35±2.48	<b>0.032</b>

## Tartışma

KÜ anjioödem ile veya anjioödemsiz 6 haftadan uzun süren ürtiker olarak tanımlanır. Hastalık sıklıkla sosyal yaşamı ve iş yaşamını etkileyen, uykusuzluğa neden olabilen ataklar ile karakterizedir<sup>10</sup>. Mevcut tedavi kılavuzlarında da ürtikerin birinci tedavisi uyarıcı/tetikleyicilerin eliminasyonu, altta yatan hastalıkların tedavisidir. İkincisi ise semptomatik tedavidir. Semptomatik tedavinin 1. basamak tedavisinde, ikinci kuşak H1 antihistamin grubu ilaçların kullanılması önerilmektedir. 1. Basamak tedaviye yanıt alınamaması durumunda 4 katına dozaj artımı yapılarak 2. Basamak tedavisine geçilir<sup>3, 4</sup>. Antihistamin ilaç tedavisine yanıtızsızlık sebepleri ve tedavi öncesinde antihistamin ilaç direncini gösteren parametreler ile ilişkili literatürde farklı çalışmalar vardır. Mast hücrelerinden salınan histaminin ürtiker semptomlarında esas medyatör olduğuna inanılsa da sitokinler, kemokinlerin de etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir<sup>10</sup> Bu durum kronik ürtikerli hastaların antihistamin grubu ilaçlara yanıtızsız olmalarının bir sebebi olabilir.

KÜ kadınlarda daha sık görülür, ancak hastalığın şiddeti ile cinsiyet arasında ilişki net olarak bilinmemektedir<sup>13</sup>. Greroriou ve arkadaşları (ark.) çalışmalarında kadın cinsiyet ile remisyona girme süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit etmişlerdir<sup>14</sup>.

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %70,3'ü kadın, %29,7'si erkek idi ancak 2.basamak ilaç tedavisine karşı dirençli olma açısından;

hastalık süresi uzun erkek olgularda antihistamin grubu ilaçlara karşı direnç pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda hastalarımızın %47,8 de eşlik eden anjioödem vardı. Hastaların eşlik eden anjioödeminin olması ile antihistamin ilaç tedavisine dirençli olmaları istatistiksel olarak ilişkili bulundu. Çalışmamızla benzer olarak Marín-Cabañas ve ark. çalışmada<sup>14</sup> eşlik eden anjioödem varlığı ile antihistamin ilaç tedavisine dirençli olma arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yayınlanmış farklı çalışmalarda anjioödem eşlik ettiği ürtikerde hastalığın ortalama zamanının uzun olduğu ve remisyona daha geç girildiği bildirilmiştir<sup>13</sup>. Ancak farklı olarak Curto-Barredo ve ark. yaptıkları çalışmada kronik spontan ürtikerli hastaların %16,2' sinde anjioödem eşlik ettiği gösterilmiş olup antihistamin ilaç tedavisine direnç ve hastalığın süresi arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir<sup>15</sup>.

%18 kronik ürtikerli hastada tiroid hastalığı tespit edilmiş olup Curto-Barredo ve ark<sup>15</sup> yaptıklarının sonucu (%15,5) ile benzerdir. Vitamin D nin patogeneizde aktif rol oynadığını ve uzun süren hastalık ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>16-18</sup>. Hasta sayımızın kısıtlılığından nedeni ile hastalık süresi ile de anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastaların %31,3 ünde dermografizm saptandı ve 2. basamak ilaç tedavisine direnç ile ilişkili bulunmadı. Literatürde çalışmamızla uyumlu olarak kronik ürtikerde eşlik eden semptomatik



dermografizm varlığında hastalığı kontrol edebilmek için daha yüksek doz antihistamin ilaç gerektiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada dermografizmin uzun hastalık süresi ile de ilişkili olduğu bulunmuş olup<sup>13, 15, 19</sup> çalışmamızda saptanmadı.

Otolog serum deri testi; yüksek afiniteli IgE reseptörünün alfa ünitesine veya IgE 'e karşı dolaşan fonksiyonel otoantikörlerin varlığını gösterir ve bazofil-histamin salınım aktivitesinin in vivo en iyi gösterim şeklidir<sup>20</sup>. Çalışmamızda hastaların %24,2' de OST pozitif, %29,7'sinde negatif saptandı, %46,2'sinde test yapılmadı. OST pozitif olan hastalarda 2. Basamak tedaviye direncinin olması anlamlı saptandı. Bu sonuçla uyumlu olarak literatürde 2. Basamak tedavi direnci olan kronik ürtiker hastalarında OST'nin pozitifliğinin daha yüksek olduğu ve pozitif otolog serum testi ile 2. Basamak tedaviye dirençli yanıtın ilişkili bulunduğu çalışmalar bildirilmiştir<sup>13, 21, 22</sup>.

Çalışmamızda hastaların %3,8'inde eozinofili, %18,7 sinde eozinopeni saptandı ve eozinofil sayısı ile antihistamin ilaç tedavisine direnç arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Farklı olarak Kolkhir ve ark<sup>23</sup>'nün yaptığı çalışmada kronik ürtikerli hastalarda eosinopeni ile hastalık aktivitesi ve tedaviye cevapsızlık arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. Çalışmalar arasındaki farklılık 2. basamak tedaviye dirençli hastaların sıklıkla eosinopeniye neden olan steroid tedavisi almalarından kaynaklanabilmektedir.

Total IgE düzeyinin hastalığın şiddeti ve verilen tedaviye yanıtı ile ilişkisi yönünde sonuçlar farklılık göstermektedir. Kessel ve ark<sup>217</sup> hastada yaptıkları çalışmada Ig E yüksekliğinin uzun hastalık süresi ve OST pozitifliği ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir<sup>24</sup>. Çalışmamızda IgE düzeyi ile antihistamin ilaç tedavisine

direnç arasında ilişki saptanmadı. Montjoye ve ark.<sup>25</sup> yaptıkları çalışmada Ig E düzeyi ile 2. basamak ilaç tedavisine yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hastalarımızın IgE düzeyleri üç gruba ayrılarak hastalık süresi ve ÜKT ortalamaları (sırasıyla 3.80±2.38, 6.84±2.60, 6.35±2.48) arasında farklılık araştırıldı. 2. Basamak tedaviye dirençli olan hastalarda, hastalık süresi ile anlamlı ilişki saptanmazken; IgE<1 IU/ml olan olguların ÜKT ortalaması düşüklüğü (3.80±2.38) diğerlerine göre anlamlı kabul edildi (p=0.032) ve bu olguların tedaviye dirençli olduğu saptandı. Ancak total Ig E değerinin çok düşük olduğu hasta sayılarının arttırılarak yapılması gereken çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

KÜ'li hastalarda antihistamin grubu ilaç tedavisine direnci önceden anlamamızı sağlayacak klinik bulgular ve laboratuvar parametrelerinin saptanması tedavi seçiminde önemlidir. Çalışmamızda OST pozitifliği, KÜ'e eşlik eden anjioödem varlığı ve soy geçmişte alerjik hastalık olması total Ig E nin<1 IU/ml ile antihistamin ilaç tedavisine direnç ile ilişkili bulunmuştur.

## Finansal destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

## Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Saini SS. Urticaria and anjiodema. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AV, Middleton, s Allergy Principles and Practise. Vol.1, Ch.36 8 th edition. Elsevier Inc Philedelphia, USA, 2014. p575-587.
2. Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1978;61(6):350-4.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-414.
4. Kocaturk GE, Aktan Ş, Atakan N, Bulbul BE, Erdem T, Koca R. Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Klavuzu-2016. *Turkderm Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50:82-98.
5. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haachtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813-24.
6. Merrett J, Merrett TG. Phadiatop--a novel IgE antibody screening test. *Clin Allergy.* 1987;17(5):409-16.
7. Pepys J. Skin tests for immediate, type I, allergic reactions. *Proc R Soc Med.* 1972;65(3):271-2.
8. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy.* 2009;64(9):1256-68.
9. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1365-72, 72 e1-6.
10. Marrouche N, Grattan C. Update and insights into treatment options for chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(3):397-403.
11. Karakonstantis S, Kalemaki D, Tzagkarakis E, Lydakis C. Pitfalls in studies of eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio. *Infect Dis (Lond).* 2018;50(3):163-74.
12. Shah AD, Denaxas S, Nicholas O, Hingorani AD, Hemingway H. Low eosinophil and low lymphocyte counts and the incidence of 12 cardiovascular diseases: a CALIBER cohort study. *Open Heart.* 2016;3(2):e000477.
13. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, Gonzalez-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(6):964-71.
14. Marin-Cabanas I, Berbegal-de Gracia L, de Leon-Marrero F, Hispan P, Silvestre JF. Management of Chronic Spontaneous Urticaria in Routine Clinical Practice Following the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(4):346-53.
15. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and

- Refractoriness to Standard Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(7):641-7.
16. Woo YR, Jung KE, Koo DW, Lee JS. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol.* 2015;27(4):423-30.
  17. Rasool R, Masoodi KZ, Shera IA, Yosuf Q, Bhat IA, Qasim I, et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):15.
  18. Movahedi M, Tavakol M, Hirbod-Mobarakeh A, Gharagozlou M, Aghamohammadi A, Tavakol Z, et al. Vitamin D deficiency in chronic idiopathic urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14(2):222-7.
  19. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):387-91.
  20. Kumar YH, Bhaskar S, Shankar K. Comparative Study of Positive Versus Negative Autologous Serum Skin Test in Chronic Spontaneous Urticaria and its Treatment Outcome. *N Am J Med Sci.* 2016;8(1):25-30.
  21. Huilan Z, Bihua L, Runxiang L, Jiayan L, Luyang L, Zhenjie L. Features of Antihistamine-Resistant Chronic Urticaria and Chronic Urticaria During Exacerbation. *Indian J Dermatol.* 2015;60(3):323.
  22. Staubach P, Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology.* 2006;212(2):150-9.
  23. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):318-25 e5.
  24. Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panassof J, et al. Elevated serum total IgE--a potential marker for severe chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153(3):288-93.
  25. de Montjoye L, Darrigade AS, Gimenez-Arnau A, Herman A, Dumoutier L, Baeck M. Correlations between disease activity, autoimmunity and biological parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020.