**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ**
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

# KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA HİSTAMİN DÜZEYİ İLE SİTOKİNLER ARASINDAKİ KORELASYON

**Ibtihal Irzooqee ABBAS**

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇANKIRI**
**2021**

**Her hakkı saklıdır**

**TEZ ONAYI**

Ibtihal Irzooqee ABBAS tarafından hazırlanan **"Kronik Ürtikerli Hastalarda Histamin Düzeyi ile Sitokinler Arasındaki Korelasyon"** adlı tez çalışması 23/12/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

**Danışman** : Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL

**Eş Danışman** : Dr. Suad Almas BRAKHAS

**Jüri Üyeleri** :

**Başkan** : Doç. Dr. Fatih BAKIR
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Lokman Hekim Üniversitesi

**Üye** : Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

**Üye** : Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

**Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ**

**Enstitü Müdürü**

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Kronik Ürtikerli Hastalarda Histamin Düzeyi ile Sitokinler Arasındaki Korelasyon**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (23/12/2021).

**Ibtihal Irzooqee ABBAS**

# ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA HİSTAMİN DÜZEYİ İLE SİTOKİNLER ARASINDAKİ KORELASYON

Ibtihal Irzooqee ABBAS

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL
Eş Danışman: Dr. Suad Almas BRAKHAS

Ürtikerin kökeninin olası nedensel faktörlerini ve önemli yönlerini araştıran klinik öykü, tanının temelidir. Özellikle çocuklarda görülen depresyon, anksiyete, duygusal sıkıntı gibi ruhsal bileşenlerin ve psikiyatrik bozuklukların dikkate alınması gerekir. Belirgin bir neden yoksa hastayı veya çocuğun velisini bir diet günlüğü tutması, ilaç tüketimini takip etmesi ve aktivite kaydı tutması için yönlendirmek gereklidir. Tamamlayıcı testler her zaman klinik verilere dayalı olarak gerçekleştirmektedir. Klinik açısından, kalıtsal formu edinilmiş olandan ayıran tek şey, yaş tanıtımı ve bir aile öyküsünün varlığı veya yokluğudur. Kalıtsal formda normal olan ve edinilen formda düşük olan C1q'nin analitik belirlemeleri yapılmalıdır. Ancak normal C1q'lu bazı AEA vakaları vardır. Öte yandan, spontan mutasyonların aile öyküsü yoktur ve HAE hastalarının %25'ine kadar çıkabilmektedir. Gıda, kaplar, kokular, bitki ve hayvansal ürünler ve metaller gibi çeşitli kimyasallar ürtiker ile temas sendromuna yol açabilir. Neden olan kurdeşenlere maruz kalma, temas eden tahriş edici maddelere maruz kalmaya benzer olabileceğinden, hastanın işyeri ve ev içi maruziyetlerin araştırılmasına özen gösterilmelidir.

**2021, 65 sayfa**

**ANAHTAR KELİMELER:** Kronik ürtiker, Histamin düzeyi, Sitokinler, Irak

## ABSTRACT

Master of Science Thesis

THE CORRELATION BETWEEN HISTAMINE LEVEL AND CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA

Ibtihal Irzooqee ABBAS

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Asst. Prof. Dr. İlkay ÇORAK ÖCAL
Co-Advisor: Dr. Suad Almas BRAKHAS

The clinical history in search of the possible causal factors and significant aspects of the origin of urticaria is the basis of the diagnosis, being necessary to take into account the psychic components and psychiatric disorders such as depression, anxiety and emotional distress that are appreciated especially in children. If there is no apparent cause, it will be necessary to guide the patient or the child's guardian to make a food diary, keep track of the consumption of medications and record of activities; Complementary tests will always be carried out based on clinical data. It is important to consider that the underlying causes of chronic urticaria do not appear to be different between children and adults, except possibly in infants. Despite the need for more epidemiological studies in children, it is increasingly evident that the differences between the causes of urticaria in children and in adults are small. A range of chemicals, such as food, containers, scents, plant and animal products and metals may lead to the syndrome of contact with urticaria. Since exposure to causative hives may be like exposure to contact irritants, care must be taken that the workplace of the patient and domestic exposures are explored.



**2021, 65 pages**

**Keywords:** Chronic urticaria, Histamine level, Cytokines, Iraq

# ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

“Kronik Ürtikerli Hastalarda Histamin Düzeyi ile Sitokinler Arasındaki Korelasyon” adlı bu çalışma 2019-2021 yılları arasında Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne “Yüksek Lisans Tezi” olarak sunulmuştur. Bu çalışmanın amacı gen ifadesi düzenleyici elementlerle ürtikerin kökeninin olası nedensel faktörlerini ve önemli yönlerini araştıran klinik öykünün araştırılmasıdır. Özellikle çocuklarda görülen depresyon, anksiyete, duygusal sıkıntı gibi ruhsal bileşenlerin ve psikiyatrik bozuklukların dikkate alınması gerekir. Belirgin bir neden yoksa hastayı veya çocuğun velisini bir diet günlüğü tutması, ilaç tüketimini takip etmesi ve aktivite kaydı tutması için yönlendirmek gereklidir. Tamamlayıcı testler her zaman klinik verilere dayalı olarak gerçekleştirmektedir. Klinik açıdan, kalıtsal form edinilmiş olandan ayıran tek şey, yaş ve bir aile öyküsünün varlığı veya yokluğudur. Kalıtsal formda normal olan ve edinilen formda düşük olan C1q'nin analitik belirlemeler yapılmalıdır. Ancak normal C1q'lu bazı AEA vakaları vardır. Öte yandan, spontan mutasyonların aile öyküsü yoktur ve HAE hastalarının %25'ine kadar çıkabilmektedir. Gıda, plastik kaplar, kokular, bitki ve hayvansal ürünler ve metaller gibi çeşitli kimyasallar ürtiker ile temas sendromuna yol açabilir. Neden olan kurdeşenlere maruz kalma, temas eden tahriş edici maddelere maruz kalmaya benzer olabileceğinden, hastanın işyeri ve ev içi maruziyetlerin araştırılmasına özen gösterilmelidir. Tez çalışma konumun belirlenmesinde, planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocalarım Dr. Suad Almas BRAKHAS ve Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL, çalışmalarım anında manevi desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan annem ve babam ve erkek ve kız kardeşlerime saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım anında manevi desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan arkadaşlarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Ibtihal Irzooqee ABBAS**

**Çankırı, Aralık 2021**

# İÇİNDEKİLER

**ÖZET** ..... **i**
**ABSTRACT** ..... **ii**
**ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR** ..... **iii**
**İÇİNDEKİLER** ..... **iv**
**SİMGELER DİZİNİ** ..... **vi**
**KISALTMALAR DİZİNİ** ..... **vii**
**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **viii**
**ÇİZELGELER DİZİNİ** ..... **ix**
**1. GİRİŞ** ..... **1**
**2. LİTERATÜR ÖZETİ** ..... **4**
**2.1 Kronik Ürtiker (KÜ)** ..... **4**
**2.2 Kültür Ortamı Türleri** ..... **5**
**2.3 Ürtiker Nedenleri ve Belirtileri** ..... **6**
**2.4 Ürtiker Tanısı** ..... **7**
**2.5 Kronik Ürtiker** ..... **8**
**2.6 IgE Değerleri Yüksek Olan Hastalar** ..... **9**
**2.7 Alerjik Durumlarda Histaminin Rolü** ..... **10**
**2.8 İnterlökin-6 (IL6)/Kronik Ürtiker** ..... **12**
**2.9 IFN - / Kronik Ürtiker** ..... **12**
**2.10 IFN-γ ve Alerjik İnflamasyon** ..... **14**
**2.11 Ürtikerde Aşırı Duyarlılık Tip-1'in Rolü** ..... **16**
**2.12 Toplam IgE Seviyelerinin Tahmini** ..... **18**
**2.13 Alerjik Hastalıkların Teşhisi** ..... **19**
**2.14 Total IgE** ..... **19**
**2.15 Spesifik IgE** ..... **20**
**2.16 Kronik Ürtiker Tedavisi** ..... **20**
**2.17 Kronik Ürtikerin Önlenmesi** ..... **21**
**2.18 Yaygınlık** ..... **21**
**2.19 Fizyopatoloji** ..... **22**
**2.20 Histamin ve Alerji ve İltihaplanma Durumundaki Önemi** ..... **23**

**2.21 Histaminin Bağışıklık Tepkisini Değiştirmesi ..... 23**
**2.22 Kronik Ürtikerin Patofizyolojik Mekanizmaları ..... 24**
**2.23 Antitiroid Otoantikorların Yüksek Prevalansı ..... 25**
**2.24 Mast Hücreleri ..... 25**
**2.25 Bazofiller ..... 26**
**2.26 Eozinofiller ..... 28**
**2.27 Dentritik Hücreler ..... 28**
**2.28 Parazit Enfeksiyonları ile İlişki ..... 29**
**2.29 Kronik Ürtiker'in Aşamaları ..... 30**
**2.30 Histamin İlişkili Patoloji ..... 31**
**3. MATERYAL VE METOT ..... 34**
**3.1 Hastalar ..... 34**
**3.2 Laboratuvar Yöntemleri ..... 34**
**3.2.1 Spesifik IgE antikorunun değerlendirilmesi ..... 37**
**3.2.2 HIS (histamin) ELISA kiti ..... 39**
**3.2.3 İnsan IFN-y (interferon gamma) ELISA kiti reaktif hazırlama aşamaları ... 40**
**3.2.4 İnsan IL-6 (interlökin- 6) ELISA kiti ..... 42**
**3.3 İstatistiksel Analiz ..... 43**
**4. BULGULAR ..... 44**
**4.1 İmmünolojik Çalışma ..... 44**
**4.1.1 Toplam IgE seviyeleri ..... 44**
**4.1.2 Serum histamin seviyeleri ..... 45**
**4.1.3 Serum IL-6 seviyeleri ..... 46**
**4.1.4 Serum IFN-y seviyeleri ..... 47**
**4.2 İncelenen Parametrelerin Cinsiyete Göre Tahmini ..... 48**
**4.3 Çalışılan Parametrelerin Yaşa Göre Tahmini ..... 49**
**4.4 Korelasyon Sonuçları ..... 50**
**5. TARTIŞMA VE SONUÇ ..... 51**
**KAYNAKLAR ..... 57**
**ÖZGEÇMİŞ ..... 65**

## SİMGELER DİZİNİ

| | |
|---|---|
| °C | Santigrat |
| µg | Mikrogram |
| µL | Mikrolitre |
| µm | Mikrometre |
| µM | Mikromolar |

## KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---|---|
| ASST | Otolog serum cilt testi |
| CRD | Bileşen çözümlü teşhis |
| HIV | İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü |
| IFN | İnterferon |
| IgE | Immünoglobülin E |
| IL-6 | İnterlökin-6 |
| KÜ | Kronik ürtiker |
| RAST | Radyoallergosorbent testi |
| SLE | Sistemik lupus eritamatozus |
| TLR | Toll benzeri reseptör |
| VIP | Vazoaktif bağırsak peptidi |

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 EAACI/GA2LEN/WAO 2019 yönergesine göre ürtiker sınıflandırması (Zuberbier et al. 2018) ..... 6
Şekil 2.2 Histaminin inflamatuar ve düzenleyici işlevleri ..... 24
Şekil 3.1 Yıkayıcı ..... 35
Şekil 3.2 Elisa okuyucu ..... 35
Şekil 3.3 Elisa yazıcı ..... 35
Şekil 3.4 Santrifüj ..... 36
Şekil 3.5 Çalkalayıcı ..... 36
Şekil 3.6 Pipet ..... 36
Şekil 3.7 Okuyucu ..... 37
Şekil 4.1 Toplam IgE'de kontrol ve hasta songtr toplamaları arasındaki karşılaştırma ..... 45
Şekil 4.2 Histamin'de kontrol ve hasta grupları arasındaki karşılaştırma ..... 46
Şekil 4.3 IL-6'da kontrol ve hasta grupları arasındaki karşılaştırma ..... 47
Şekil 4.4 IFN-y'de kontrol ve hasta grupları arasındaki karşılaştırma ..... 48

# ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Sınıfların ayrıldığı konsantrasyonlar .....38
Çizelge 4.1 Kontrol ve hasta gruplarındaki faktörlerin sonucu .....44
Çizelge 4.2 Kontrol ve hasta gruplarındaki IgE karşılaştırması .....45
Çizelge 4.3 Hasta ve kontrol gruplarında histamin ortalama ± SE'si .....46
Çizelge 4.4 Hasta ve kontrol gruplarında IL-6'nın ortalama ± SE'si .....46
Çizelge 4.5 Hasta ve kontrol gruplarında IFN-y'nin ortalama ± SE'si.....47
Çizelge 4.6 Hasta grubundaki parametreler çalışmasında cinsiyetin etkisi.....48
Çizelge 4.7 Hasta grubundaki parametreler çalışmasında yaş gruplarının etkisi .....49
Çizelge 4.8 Hastalardaki fark değişkenleri arasındaki korelasyon katsayısı. .....50

# 1. GİRİŞ

Ürtiker, birkaç saat, gün veya ay süren dermisin geçici ve sınırlı vazomotor ödeminin neden olduğu kaşıntılı kaynaklarla karakterize deri ve mukozanın reaksiyonel bir sendromu olarak tanımlanır; tekrarlayıcı olabilir ve immünolojik, immünolojik olmayan veya kaynağı bilinmeyen olabilir; elemental lezyon dermal ödemli bir papüldür

Latince ürtiker veya ürtiker (tahriş edici bitki) kelimesinden gelen ürtiker, kurdeşen veya köstebek adı verilen, pembe, kırmızı veya beyaz, kaşıntılı, hafif kabartma ve sekel bırakmadan 24 saatten kısa sürede kaybolan geçici plaklarla karakterize bir deri hastalığıdır. Papiller veya yüzeyel dermiste lokal doku ödemi tarafından üretilen kurdeşen, yoğun kaşıntı (kaşıntı) veya yanma hissi üretirken hemen hemen her zaman eritem ile çevrilidir. Bu deri hastalığı, saatler veya dakikalar içinde yer değiştiren eritemli veya beyazımsı, sınırlı yükselmelerin varlığı ile karakterize edilen polimorfik bir döküntüdür; inflamatuar lezyonlar ciltte lokalize görünür ve ayrıca mukoz membranlarda belirli periyotlarla (Zuberbier *et al.* 2010). Ürtiker tek başına ortaya çıkabilir, üst dermiste veya papiller dermiste yer alan ödemler veya derin dermis ve hipodermis de etkilendiğinde anjiyoödem eşlik edebilir. Anjiyoödem, dudaklar veya göz kapakları gibi cildin gevşek bölgelerinin iltihaplanmasından oluşur ve çok yoğunsa yüzün tamamen deforme olmasına neden olabilir ve hatta daha az sıklıkla dil veya glottis iltihabı gözlenebilir ve acil serviste dikkat gerektiren solunum güçlüklerine neden olabilir. (Liutu *et al.* 1998).

Dakikalar, günler veya haftalarca sürebilen kurdeşen, değişken bir yapıya sahiptir, genellikle eritematözdür, elastik kıvamdadır, parmak ucunun basıncı altında kaybolan veya beyazlaşan ve mercimek büyüklüğündeki şişliklerden veya kurdeşenlerden farklı boyutlarda olabilir, kolinerjik ürtikerin tipik özelliği, sirkinat veya sınırları olan büyük plakların varlığı, yeme bozuklukları ve ayrıca ilaçlara, fiziksel ajanlara, otoimmün reaksiyonlara ve immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalara karşı toleranssızlık ve alerji ile ilişkilidir. Evrensel sınıflandırmaya göre, ürtikerde iki kategori

tanımlanmıştır. 6 haftadan kısa süreli akut ve haftaları aşan kronik olarak ayrılır. Kronik, hastaların refahını ve yaşam mükemmelliğini etkileyen ortak cilt bozukluklarıdır.

Antik çağlardan beri dış deride ortaya çıkması nedeniyle incelemesi, karakterizasyonu ve tedavi biçimleriyle ilgilenen bir hastalıkla karşı karşıya olduğumuz tartışılmazdır. Ürtikerin kısa bir tıbbi evrimsel tarihini araştırmak için, temel metin olarak Lennart'ın (2001) "Ürtiker ve anjiyoödem tarihi"ni kullanacağız. Ürtikerin en eski tanımı, Huang Di NNei Jing'in milattan önce 1000 ile 200 yıl arasında yazdığı "sarı imparatorun iç klasiği"nde bulunur. Gizli serpantin eritem anlamına gelir, şu anda Çince'de hastalığı tanımlamak için kullanılan bir isimdir. Çünkü başlangıçtan beri bunun deride sıvı tutulmasına neden olan Yin'in azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (Zeiger 2000).

Tıbbın babası sayılan Hipokrat (M.Ö. 460-377), Yunanca ısırgan anlamına gelen cnido kökünden ısırgan ve sivrisineklerin ürettiği deriye doğru çıkıntı yapan batma lezyonlarını tanımlamıştır. Buna ek olarak gastrointestinal bozuklukları olan hastalarda bulunabilir, ancak bu vakalarda kaşıntı daha az diye ısırgan otu anlamına gelen knidozdan bahsetmiştir. Ayrıca, Pliny (MÖ 23-79), Carl Von Linné gibi Latince konuşan doktorlar tarafından soluk kırmızı bir rengin belirli kaşıntılı döküntülerini tanımlamak için kullanılan bir kelime olan yanma anlamına gelen uredo adı verilmiştir. 10. yüzyılda Ali Ibu Al-Abba onlara Farsçada çıkıntı anlamına gelen essera adını vermiştir. Roma İmparatorluğu'nun çöküşüyle birlikte bu terim, Arap ve Avrupa dünyasında birkaç yüzyıl boyunca kullanılmıştır. Thomas More'un "Kral Richard III" adlı kitabında, 1480'de Kral Richard'ın taç giyme töreni sırasında meydana gelen, hastanın ölüme neden olan ilk ürtiker vakasını anlatarak hastalığın mükemmel bir tanımını yapmıştır. Padişahı memnun etmek isteyen lordların ona bir kase çilek ikram ettiğini ancak birkaç saat sonra kralın kırmızı, çıkıntılı ve kaşıntılı göğüs kafesini göstererek onu zehirlemeye çalıştıklarını ve bu yüzden hemen idam edildikleri söylenmektedir (Atkins *et al.* 1990). Zedler, "Grosses vollständige Universallexikon" (1734-1740) adlı çalışmasında uredo terimini urticatio olarak değiştirirken, ürtiker kelimesi ilk olarak William Cullen (1769) tarafından "Synopsiae Nosalogiae Methodica" adlı kitabında kullanılmıştır (Tamaoki *et al.* 1997).

Lennart'a (2001) göre, sözü edilen çalışmalar zamanın tıp camiası üzerinde büyük bir etkiye sahipti ve İngiltere'de lezyonların morfolojisine dayanan cilt hastalıklarının organizasyonunu mükemmelleştiren Robert Willan (1783) gibi yeni çalışmalara yol göstermiştir. Practical Synopsis of Skin Diseases adlı eserinde çeşitli ürtikerleri tanımlayan Baterman (1813) ve soğuk ürtikeri ve solar ürtikeri ilk kez tanımlayan Frank ve Borsch (1792) olmakla birlikte, bunu Veiel'in(1887) bir soba ya da mum ısısının değil, yalnızca güneş ışınlarının ürettiğini ileri sürmüştür. Geçen yüzyılda Duke (1924) ürtiker üzerine yaptığı çalışmalarda sıcaktan, zihinsel veya fiziksel bir hastalıktan kaynaklanan ürtikeri, Urbach ve Fasal (1929) basınç ürtikerini, Shelley ve Ramsey (1964) akuatik ürtikeri ve Shelley (1985) adrenerjik ürtikeri tanımlamıştır.

# 2. LİTERATÜR ÖZETİ

Literatür özeti kısmında kronik ürtiker ile ilgili literatür detaylı olarak verilecektir.

## 2.1 Kronik Ürtiker (KÜ)

Döküntü, ciltte kaşıntı veya yanma hissine neden olan kırmızımsı plakların oluşumu ile karakterize çok yaygın bir hastalıktır. Plaklar izole veya gruplar halinde olabilir ve vücudun herhangi bir yerinde oluşabilir. Birkaç saat içinde vücudun bazı bölgelerinde kendiliğinden kaybolurlar ve herhangi bir iz bırakmadan başka bir yerde ortaya çıkabilirler (Boehm *et al.* 1997).

Tetikleyici faktörler arasında ilaçlar, yiyecekler, solunan maddeler (parfümler, toz, böcek öldürücüler, deodorantlar), enfeksiyonlar ve fiziksel ajanlar (soğuk, sıcak veya basınç) bulunur. Her yaşta ortaya çıkabilir. Tetikleyici faktörler, semptomlardan sorumlu kimyasalları serbest bırakan mast hücrelerini (cildimizde bulunan özel bir hücre tipi) aktive eder. Bu maddelerin başında histamin gelmektedir. Kurdeşen, bir maddeye alerjik reaksiyon olduğunda ortaya çıkar. Vücut daha sonra histamin, sitokinler ve diğer maddeleri kan dolaşımına bırakır ve bu da kaşıntıya, şişmeye ve diğer semptomlara neden olur. Kurdeşen, özellikle alerjik kişilerde yaygın bir reaksiyondur (Farrar and Schreiber 1993). Kurdeşen, lezyonlar birkaç gün sonra kaybolduğunda akut veya birkaç hafta devam ettiğinde kronik olabilmektedir. Kronik ürtikerde resim daha az yoğundur, ancak uzun sürelidir. Lezyonlar küçük olma eğilimindedir ve sürekli olarak var olabilir veya daha sonra tekrar ortaya çıkmak üzere bir süre kaybolabilir. Ürtiker, duygusal stres, güneşe veya aşırı soğuğa maruz kalma, aşırı terleme, hastalıklar (diğer otoimmün ve onkolojik hastalıkların yanı sıra lupus dahil) ve mononükleoz gibi enfeksiyonlar gibi bazı klinik durumlarla birlikte de ortaya çıkmaktadır (Frucht *et al.* 2001). Ürtikeri tetikleyebilecek bazı maddeler; hayvanlardan (esas olarak kedilerden) gelen kepek, böcek ısırıkları, ilaçlar, polen, deniz ürünleri, balık, fındık, yumurta, süt, fındık ve diğer yiyecekler olabilir.

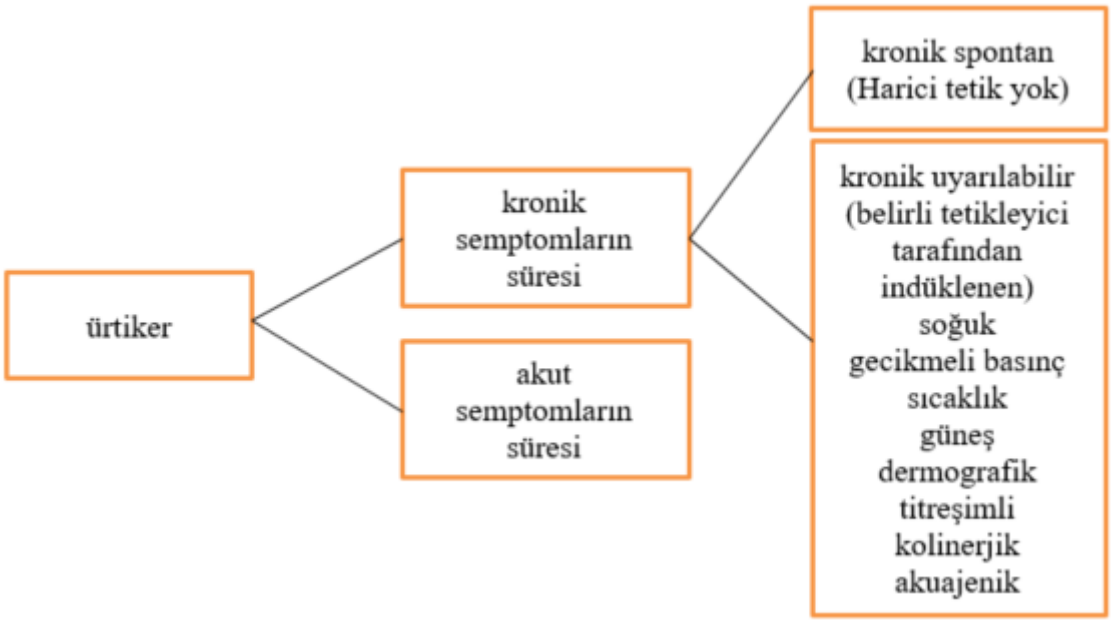
## 2.2 Kültür Ortamı Türleri

Kurdeşenlerin farklı nedenleri vardır. Alerjik atağın evrimine ve özelliklerine bağlı olarak bazı türlere ayrılabilir (Frandji *et al.* 1995). Şekil 2.1'de EAACI/GA2LEN/WAO 2019 yönergesine göre ürtiker sınıflandırması yer almaktadır. Akut ürtiker altı haftadan az sürer ve hiçbir iz veya yara izi bırakmayan, ancak daha sonra vücudun diğer bölgelerinde yeniden ortaya çıkabilen geçici ve kendi kendini sınırlayan tek bir bölümden oluşur. Kronik ürtiker altı haftadan uzun süre devam eden ve aylarca hatta yıllarca aktif kalabilen ürtikerdir. Ürtikerin kronik formu kendini iki farklı şekilde göstermektedir. İndüklenmiş kronik ürtiker sinyaller soğuk, sıcak, çok sıkı veya elastik giysiler için basınç, titreşimler, güneş, su, fiziksel egzersizler vb. bir dış etken tarafından tetiklendiğinde görülmektedir. Spontan / idiyopatik kronik ürtiker teşhis ve tedaviyi zorlaştıran bir kaynak faktör belirlemeden ortaya çıkar. Hastalığın bu formu kadınları erkeklerden daha fazla etkiler. Her yaştaki insanda kendini gösterebilse de en sık 20 ile 40 yaşları arasında görülmektedi (Kuna *et al.* 2017).

Bu tiplere ek olarak ürtiker nedenine göre de sınıflandırılabilir ve her birinin farklı bir tanı testi vardır. Soğuk ürtiker sadece vücudun soğuğa maruz kalması ile kabarcıklara neden olur. Tedavi antihistaminik ilaç ve düşük sıcaklıklara karşı koruma ile yapılmaktadır. Güneş ürtikeri doğal güneş ışığı, monokromatik ışık veya yapay güneş ışığı simülatörü ile 10 dakikalık bir süre boyunca (kabarcıkların görünmesi için yeterli süre) test edilmektedir. Isı teması ürtikeri 38 ºC ile 50 ºC arasında ısıtılan su içeren bir şişe bir ila beş dakika süreyle uygulanır. Uygulama yerinde birkaç dakika içinde kabarcıklar görünmektedir. Titreşimli anjiyoödem hastanın ön koluna 15 dakika süreyle titreşimli bir uyarıcının (tercihen bir laboratuvar vibratörü) uygulanır. Bu süreden sonra uygulama yerinde kabarcıklar görünmektedir.

Kolinerjik ürtiker fiziksel egzersiz ve sıcak banyolar gibi artan vücut ısısına alerjiden kaynaklanır. Teşhis için, hasta terleme noktasına kadar fiziksel egzersize tabi tutulur veya vücudun 42 °C'ye ısıtılmış suya 10 dakika kısmen daldırılır. Test, hızlı kabarcıkların ortaya çıkmasına neden olur. Test negatifse, onay için başka bir gün tekrarlanmalıdır. Sinir ürtikeri duygusal stresten kaynaklanır. Akuajenik ürtiker herhangi bir sıcaklıktaki

suyla temastan birkaç dakika sonra ürtiker lezyonlarının ortaya çıkmasıyla kendini gösterir. Su ile temasından kaçınmak zor olduğu için tedavi antihistaminiklerle yapılmaktadır (Kuna *et al.* 2017).




**Şekil 2.1** EAACI/GA2LEN/WAO 2019 yönergesine göre ürtiker sınıflandırması (Zuberbier *et al.* 2018)

## 2.3 Ürtiker Nedenleri ve Belirtileri

Bir kişi alerjik reaksiyon yaşadığında, vücut histamin ve diğer kimyasalları kan dolaşımına bırakır ve bu da kaşıntı, şişme ve diğer semptomlara neden olur. Ürtiker, diğerleri arasında gıda ürtikeri ve ilaç ürtikeri gibi çeşitli faktörlerin tetikleyebileceği alerjik bir reaksiyondur. Deniz ürünleri, balık, fıstık, fındık, yumurta ve süt gibi yemekler tetikleyici faktörler arasındadır. Penisilin, asetilsalisilik asit ve kan basıncı kontrol ilaçları da bu faktörlere dahildir. Polen, hayvan kılı ve böcek ısırıkları gibi yaygın alerjenler; sıcak, soğuk, güneş ışığı, su, cilt üzerindeki baskı, duygusal stres ve fiziksel egzersiz gibi çevresel faktörler, düşük bağışıklık, lupus ve diğer otoimmün hastalıklar, lenfomalar, tiroid bozuklukları, hepatit, mononükleoz ve HIV gibi tıbbi problemler diğer başlıca faktörlerdir (Kuna *et al.* 2017).

Risk faktörleriniz varsa kurdeşen alma olasılığınız daha yüksektir. Hastalığın önceki öyküsü de önemlidir. Kurdeşenlerin ana semptomu, cilt yüzeyindeki kaynakların (lezyonların) görünümüdür. Genellikle lezyonların görünümü kırmızı ve çıkıntılı, yoğun kaşıntılı, oval bir şekilde, Küçük ancak önemli bir mesafeden fark edilebilecek kadar büyüktür (Mastrorilli *et al.* 2019).

## 2.4 Ürtiker Tanısı

Ürtikerin kökeninin olası nedensel faktörlerini ve önemli yönlerini araştıran klinik öykü, tanının temelidir. Özellikle çocuklarda görülen depresyon, anksiyete, duygusal sıkıntı gibi ruhsal bileşenlerin ve psikiyatrik bozuklukların dikkate alınması gerekir. Belirgin bir neden yoksa hastayı veya çocuğun velisini bir diet listesi tutması, ilaç tüketimini takip etmesi ve aktivite kaydı tutması için yönlendirmek gereklidir. Tamamlayıcı testler her zaman klinik verilere dayalı olarak gerçekleşmektedir. Deri testleri ve egzersiz testleri gibi tanı testleri her zaman doktorun değerlendirmesine göre onun gözetiminde yapılmalıdır (Kowalski *et al.* 2016).

Kronik ürtikerin temel nedenleri, muhtemelen bebekler dışında, çocuklar ve yetişkinler arasında farklı görünmemektedir. Çocuklarda daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, çocuklarda ve yetişkinlerde ürtiker nedenleri arasındaki farkların küçük olduğu giderek daha belirgin hale gelmiştir. Bu nedenle tanı yaklaşımının her ikisi için de aynı olması gerektiğini göstermektedir. Şüpheli C1 eksikliği anjiyoödem teşhisi, karakteristik bir klinik öyküye dayanır, bu nedenle taraması C4 belirlenerek yapılır ve doğrulaması, saatte düşük antijenik C1 seviyeleri veya fonksiyonel aktivitesinde bir azalma ile verilir. Düşük C4 seviyeleri SLE'de veya karışık kriyoglobulinemi gibi diğer hastalıklarda mevcut olabilir; C4 sadece klasik yol aktive edildiğinde yok edilmektedir (Kowalski *et al.* 2016).

Klinik açısından, kalıtsal formu edinilmiş olandan ayıran tek şey, yaş ve bir aile öyküsünün varlığı veya yokluğudur. Kalıtsal formda normal olan ve edinilen formda düşük olan C1q'nun analitik belirlemeler yapılmalıdır, ancak normal C1q'lu bazı AEA

vakaları vardır. Öte yandan, spontan mutasyonların aile öyküsü yoktur ve HAE hastalarının %25'ine kadar çıkabilmektedir (Kowalski *et al.* 2016).

## 2.5 Kronik Ürtiker

Kronik ürtiker (KÜ) dünya çapında %0,1 ile %0,5 arasında değişen prevalansa sahiptir. Ancak Irak nüfusu için hala bu tahminler net değildir. Ürtiker, semptomların süresine göre akut veya kronik olarak sınıflandırılır; akut formda semptomlar altı haftaya kadar devam ederken, kronik varyantta sürenin bu süreyi aşan vakaları içermektedir. Başlangıçta IgE aracılı Astımı tedavi etmek için tasarlanmış olan Anti-IgE antikoru tarafından Kronik Ürtiker semptomlarının başarılı bir şekilde kontrol edilmesinden sonra bile yaygın aero ve gıda alerjenlerine karşı IgE duyarlılığının rolü hala bilinmemektedir (Büyüköztürk *et al.* 2012).

Zuberbier vd. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada Kronik Ürtiker hastalarında daha düşük bir insidans gözlemlenmiştir. Bu çalışmada kullanılan alerjen sayısı gıda alerjenleri için 20 ve aeroalerjenler için 20 ve kullanılan yöntem SPT yerine spesifik IgE kullanılmıştır. Ayrıca, Liutu vd. (1998) çalışmasında 91 KÜ hastanın %51,7'sinde 17 aeroalerjene karşı pozitif bir SPT bulmuştur. Zhou vd. (2018) çalışmasında 4-10 yaşları arasındaki KÜ'li çocukların %95,83'ünde duyarlılaşma bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, 10'dan fazla şüpheli alerjenin spesifik IgE için değerlendirilmesi gereken durumlarda ImmunoCAP ISAC ® endikasyonunu vurgulamaktadır (Zhou *et al.* 2018).

Alerji teşhisi, günlük uygulamada önlemlere rehberlik etmesi ve eliminasyon diyetleri, çevresel kontrol ve alerjene özgü immünoterapi yoluyla alerjenlerle özel olarak ilgilenmesi açısından önemlidir. Toplam serum IgE, IgE repertuarının karmaşıklığı ve alerjenlere karşı duyarlılığı değerlendirmek için çok yararlı olan spesifik IgE'nin (in vivo veya in vitro) ölçümü ile ilişkili görünmektedir. Birkaç yıl öncesine kadar, spesifik IgE'nin varlığını tespit etmek için mevcut olan tek in vitro laboratuvar testleri, birkaç eşzamanlı antijenden oluşan alerjen özütleri kullanılmıştır. Alerjenik proteinlerin her biri için azaltılmış özgüllük, pozitif sonuçlar için klinik önem oluşturmanın yanı sıra, birincil duyarlılaşma ve çapraz reaktiviteyi ayırt etme yeteneklerinin doğasında bulunan bir dizi

zorluğu beraberinde getirmektedir. Moleküler biyolojideki ilerlemeler, immünolojik olarak ilgili proteinlerin, farklı alerjen kaynaklarında düzenlenmiş benzer alerjenlerin ve ayrıca reaksiyonların şiddeti, hastalığın varlığı ve kalıcılığının belirteçlerinin bireysel olarak tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. "Teşhis için protein bileşenleri" (CRD - bileşen çözümlü teşhis) olarak bilinen, doğal veya saflaştırılmış rekombinant protein fraksiyonları, alerjik hastalıkların teşhisinde daha fazla doğruluk sağlayan klinik uygulamada kullanılabilir hale gelmektedir. Paralel olarak, moleküler bileşenlerin eş zamanlı olarak analiz edilmesini sağlayan mikrodiziler (veya multipleks platformlar) geliştirilir. "Minyatür çipler" şeklinde sunuldukları için yöntem, rekombinant protein üretme yükünü ve ayrıca test için gereken serum miktarını azaltmaktadır. 51 farklı alerjen kaynağından 112 protein bileşeni için IgE'yi tespit etmeye yönelik ticari olarak mevcut mikrodizi platformuna Immuno CAP ISAC adı verilir. Özellikle karmaşık durumlarda veya polisensitizasyonda alerjik hastaların profili hakkında kapsamlı ve ayrıntılı bilgi sağlayabilen yarı niceliksel bir yöntemdir. Kesin endikasyonu ve sonuçlarının makul bir şekilde yorumlanması, gereksiz ilaç tedavilerine ek olarak yetersiz ve gereksiz derecede kapsamlı diyet kısıtlamalarından kaynaklanan gereksiz bir yükü önlemeyi amaçlamaktadır (Greaves, 2003).

## 2.6 IgE Değerleri Yüksek Olan Hastalar

İmmünoglobulin E (IgE), esas olarak mukoza ile ilişkili lenfoid dokulardaki (MALT) plazma hücreleri tarafından üretilen bir izotiptir. Doğumda neredeyse tespit edilemez ve plazmada çok düşük seviyelerde bulunur. Genellikle astım, alerjik rinit ve hepsinden önemlisi atopik dermatit gibi atopik hastalıkların gelişimine genetik olarak yatkın hastalarda yükselir ve bu nedenle bu hastalıklar için bir belirteç olarak kabul edilir (Altrichter *et al.* 2021). Çocukluk çağındaki yüksek total plazma IgE seviyeleri, yaşamın ilerleyen dönemlerinde astım varlığı ile ilişkilendirilebilir ve ayrıca ergenlik çağındaki yüksek seviyeler, bronşiyal aşırı duyarlılık ile ilişkilendirilmektedir. Alerjik hastalıkların tanı algoritması, göstergebilim açısından diğer patolojilerden farklı değildir. Dikkatli klinik öykü, tam fizik muayene ve atopi şüphesi varsa, spesifik IgE'yi saptamaya yönelik testler, in vivo veya in vitro bu hastalıklara yeterli tanısal araştırma ve terapötik yaklaşım için adımlardır. Bununla birlikte, yüksek total IgE seviyelerine sahip hastaların (1U = 2,4

nanogram IgE olduğu düşünüldüğünde 5000 IU/mL'den fazla) spesifik serum IgE (Immuno CAP) kullanılarak analiz edildiğinde çeşitli alerjenler için pozitif sonuçlar vermesi beklenebilir (Altrichter *et al.* 2021).

Spesifik IgE'nin varlığı, bu alerjenlere karşı duyarlılığı gösterir, ancak bunlara veya hepsine karşı klinik reaktivite olması şart değildir. Son çalışmalar astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıkları olan hastalarda olduğunu göstermektedir. Özellikle çoklu duyarlılığa ve yüksek total IgE seviyelerine sahip olanlar moleküler bileşenlerle (Immuno CAP ISAC ®) spesifik IgE analizinden yararlanmaktadır. Bu metinde daha sonra ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, farklı alerjen bileşenlerinin özellikleri sensitizasyonun özgüllüğüne, çapraz reaktivitenin varlığına, reaksiyonların ciddiyetine ve prognozuna rehberlik edilir ve teşhis, ilaç tedavisi ve beslenme yönetiminde daha iyi doğruluğa katkıda bulunmaktır (Altrichter *et al.* 2021).

Deri testi veya kan dolaşımındaki alerjene özgü IgE antikorlarının tespiti, IgE aracılı süt alerjisi olan hastalar için doğru bir teşhis aracıdır. Akut ürtiker açısından yüksek risk altındaki bebeklerin belirlenmesine, genetik bağlantı, yenidoğan ve göbek kordonu IgE düzeyleri, alerjene özgü IgE düzeyleri ve Th1/Th2 sitokin profilleri (IFN oranı - γ /IL-4) dahil olmak üzere, potansiyel katkı sağlayan çeşitli risk faktörleri tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, bu belirteçlerin hiçbiri ailede atopi öyküsünden daha büyük bir prediktif değere sahip değildir (Zeiger 2000). Deniz ürünleri alerjisinin kalıcı olduğu görülür. Karidese aşırı duyarlılığı olan 11 kişide karidese özgü IgE seviyeleri, çalışmanın 24 ayı boyunca makul ölçüde tutarlı kaldı ve oral provokasyon testinden etkilenmemektedir (Ayuso *et al.* 2010).

## 2.7 Alerjik Durumlarda Histaminin Rolü

Histamin, öncelikle mast hücrelerinde ve bazofillerde depolanan alerjik bozukluğun önemli bir bileşenidir. Deri, burun ve solunum yollarının anafilaksi ve deneysel alerjik reaksiyonlarında plazma ve doku histamin düzeylerinin arttığını görülmektir. Histamin, H-1 reseptörü ve astımın dört ana belirtisinden (bronkospazm, ödem, iltihaplanma ve mukus üretimi) mukus salgılaması ile ilk ikisine aracılık etme yeteneğine sahiptir.

Histamin, alerjik rinitin beş ana göstergesinden (kaşıntı, mukus ödemi, hapşırma ve mukus üretimi ve geç faz inflamatuar reaksiyonlar) H1 reseptörü aracılığıyla ilk üçüne aracılık etme yeteneğine sahiptir. Burunda H1 ve potansiyel olarak H2 reseptörleri de mukus ayrılmasına aracılık eder. Kurdeşenlerin temel özellikleri, H1 reseptörünün uyarılmasıyla (vazodilatasyon, vasküler geçirgenlik ve kaşıntı) cildinizde aracılık edilmektedir. Anafilakside histamin H1-reseptör stimülasyonu vasküler sistem, düz kas tüpü ve taşikardi geçirgenliğine aracılık edilirken, H2-reseptör stimülasyonu mukus salınımına aracılık edilir. Her iki reseptör stimülasyonu vazodilatasyona neden olabilir ve vasküler periferik direnci azaltır. Histamin bu nedenle alerjik rinit, ürtiker, anafilaksi, astımda, bir dizi alerjik bozukluğun yalnızca bir aracısı olsa bile, ana rol oynamaktadır. Soğuk ürtiker hastalarında, buzlu su yüklemesi plazma histamininde 2 dakikada hızlı artışa, 5 dakikada zirveye ulaşmasına ve 15-30 dakikada başlangıç değerlerine dönmesine neden olur (Caffarelli *et al.* 2013).

Kronik ürtiker hastalarında hayatta kalanlar, sağlıklı kişilerin cildine kıyasla, hem lezyonlarda hem de normal ürtiker derisinde yüksek miktarlarda histaminin bu alerjide anahtar aracı olduğunu göstermektedir. Ayrıca ürtikerli hastalarda histamine kutanöz yanıt da artmaktadır (Atkins *et al.* 1990). Histamin, alerjik hastalıkta H1 alıcıları ile etkileşime girer ve vasküler geçirgenlik, düz kas-iskelet sistemi kontraktürü ve vazodilatasyon ve kızarma, moleküler tecrit ve belirgin olarak veya birlikte astım bronş tıkanıklığına yol açan kaşıntı dâhil olmak üzere çok çeşitli klasik patofizyolojik etkilere aracılık eder. Histamin ayrıca merkezi sinir sisteminde H1 reseptörü aracılığıyla çalışan önemli bir nörotransmiterdir (Tamaoki *et al.* 1997). H2 reseptör aktivasyonu, öncelikle parietal hücrelerden mide asidi salgılanmasını teşvik etmek için çok önemli olmasına rağmen, aynı zamanda solunum sessizliği salgılanmasını, hava yolu burun direncini ve alt solunum yolu düz kas gevşemesini iyileştirmeye yardımcı olur (Knight *et al.* 1992). Buna karşılık, H3 reseptörleri ağırlıklı olarak otokrin histamin üretim düzenlemelerinde ve sinir dokusu salınımında yer alır. Bronşiyal insanlarda postganglionik kolinerjik nöronlarda H3 reseptörlerinin ekspresyonunun gösterilmesi, bu reseptörlerin uyarılmasının bronkokonstriksiyona karşı bir koruma mekanizması olarak işleyebileceği anlamına gelmektedir (Tedeschi *et al.* 2014).

Histamin, mast hücreleri, bazofiller ve trombositlerin granüllerinde bulunan vazoaktif bir amindir. Deri üzerindeki etkilerine histamin H1 ve H2 reseptörleri aracılık eder. H1 reseptörleri ürtikerde vazodilatasyona, artmış vasküler geçirgenliğe ve duyusal sinir stimülasyonuna aracılık etmektedir. Duyusal sinir uyarımı, Madde P, vazoaktif bağırsak peptidi (VIP) ve somatostatin gibi nöropeptidlerin salınımını belirler, bu da mast hücre aktivasyonunu ve histamin artışını indüklemektir. Vasküler endoteller önemli sayıda H2 reseptörü eksprese eder, bu nedenle KÜ'deki vasküler yanıt, monositlerden IL-1 ve IL-6 ve endotelyal hücrelerden IL-6, IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerin sentezindeki artışa, immünomodülatör bir etkiye bağlıdır (Altman and Chang 2013).

## 2.8 İnterlökin-6 (IL6)/Kronik Ürtiker

İnterlökin-6 (IL-6), hücre hasarına veya enfeksiyona yanıt olarak fizyolojik olarak üretilen bir sitokindir. Bu çok işlevli pleiotropik sitokin, akut faz yanıtı, ateş indüksiyonu ve anjiyogenez, B ve T hücre farklılaşması ve lipid ve demir metabolizmasında rol oynar. Üretimi düzenlenemediğinde ve kalıcı olduğunda, kronik ürtiker dâhil çeşitli hastalıkların gelişmesine yol açmaktadır (Zhang *et al.* 2021).

Hücrelerin immün ve immün olmayan sistemleri, homeostatik süreçleri değiştiren hormon benzeri niteliklere, pro- ve anti-inflamatuar olan interlökin 6'dan (IL-6) oldukça etkilenir. Hücreler ve diğer hücre türleri tarafından immünolojik ve inflamatuar süreçlerde üretilen bir sitokin olan IL-6'nın kritik düzenleyici rolüne ilişkin çok sayıda kanıt vardır. IL-6 sitokin ailesinin rolü, kronik spontan ürtiker patogenezinde rapor edilmektedir (Zhang *et al.* 2021).

## 2.9 IFN - / Kronik Ürtiker

Molekül, sitokin interferon gamma (IFN-) hücreleri viral enfeksiyona karşı savunma yetenekleriyle güçlü bir bağlantısı olan interferon ailesinin bir parçasıdır. IFN molekülleri birçok parametreye dayalı olarak iki farklı sınıfa ayrılır. Birinci sınıf IFN tipidir. IFN molekülleri, viral enfeksiyonların neden olduğu klasik interferondur. İkinci sınıf, sadece

tip IFN ile bağlantılı olmayan genetik ve protein seviyesi IFN-'den (tip II veya immün IFN olarak da adlandırılır) oluşur (Zhang *et al.* 2021).

IFN- diğer IFN için bahsedilen biyolojik aktivitenin çoğunu gösterirken, özel antiviral aktivitesi daha düşüktür, ancak tip I interferonlardan daha fazla immünomodülatör niteliklere sahiptir (Farrar and Schreiber 1993). 166 ve 134 tortuyu kodlayan benzersiz bir 1,2 Kb mRNA, hem insan genleri hem de fare tarafından üretilir (Boehm *et al.* 1997). İki antiparalel polipeptit zinciri, belirgin moleküler ağırlığı 34 kDa olan bir çift simetri ekseni gösteren bir molekül üretir. Belki de IFN-reseptörünün (IFN-R) dimerizasyonunu üretebilen tek moleküler şekil olduğu için sadece dimerdir (Farrar and Schreiber 1993). CD3+T helper-1 (Th1) çağrılarının ve CD8+T sitototoksik hücrelerin oluşumunun uzun süredir aktifleştirilmiş doğal öldürücü (NK) hücrelere özel olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu hücrelerin IFN'nin tek kaynağı değil, en güçlüleri olduğu bilinmektetir. Çeşitli araştırmalar, gd T hücreleri, NKT hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, saf CD4+ T hücreleri ve hatta B hücreleri de dâhil olmak üzere IFN salgılayan hücre tiplerini bulunmaktadır (Frucht *et al.* 2001).

IFN- y, bariz bir anti-viral, hücre içi ve anti-tümör etkisi olan tip II interferondur. Çeşitli otoimmün hastalıklarda bu sitokinin anormal ekspresyonu tarif edilmektedir. Birkaç bilim adamı, kronik ürtikerde artan sitokin gözlemlemiştir (Dos Santos *et al.* 2008, Raap *et al.* 2010).

IFN- γ gibi sitokinler, alerjik rinitin immün ve inflamatuar fonksiyonlarına aracılık eder ve bunları düzenler. Benson vd. (2000) için, IFN- γ, alerjik hastalıkta önemli bir rol oynar. Th2 yanıtını inhibe eden Th1 hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. Ve onun çalışmalarına göre, hipotetik olarak atopinin temel özelliği olan IFN- γ'nin eksik salınımı, alerjik rinit gelişimine izin vererek, Th2 yanıtının atopik hastalarda intranazal IgE seviyelerinde bir artışa neden olmasına izin verir. Bir grup çocuğu inceleyen Bottcher vd. (2002), alerjik rinit geliştirenlerin IFN-γ seviyelerinde azalma olduğunu gözlemlemiştir (Zhang *et al.* 2021).

## 2.10 IFN-γ ve Alerjik İnflamasyon

IFN-y'nin alerjik hastalıklar üzerindeki baskılayıcı etkilerine T lenfositlere alerjen sunumunun düzenlenmesi tarafından aracılık edildiği gösterilmektedir. Ayrıca saf T hücrelerinin Th1 fenotipine doğru farklılaşması ve/veya Th2 hücre alımı/farklılaşmasının inhibisyonu da dâhildir. Aktive edilmiş T hücrelerinden Th2 sitokin salınımının baskılanması, enflamasyon bölgesine efektör hücre alımının inhibisyonu, T hücrelerinde ve eozinofillerde apoptoz indüksiyonu, B hücrelerinde IgE izotip anahtarının bloke edilmesi ve nitrik oksit (NO) üretiminin uyarılması gibi çeşitli mekanizmalar da dâhildir. Aslında, IFN-y'nin bir dizi bağışıklık tepkisini indükleyen ve modüle eden bir pleiotropik sitokin olduğu bilinmektedir (Teixeira *et al.* 2005).

İmmün yanıtların oluşumu sırasında IFN- γ'nin önemli fizyolojik rollerinden biri, çeşitli hücre tiplerinde MHC sınıf I ve II proteinlerinin ekspresyonunu yukarı regüle etme yeteneğidir. Bu yukarı regülasyon, makrofajlarda antijen sunumunu arttırırken, IFN-γ'nin, alerjinin merkezi aracıları olan mast hücreleri tarafından antijenleri sunma kapasitesini neredeyse tamamen ortadan kaldırdığı gösterilmektedir. Th hücreleri hava yolu mukozasında aktive edilebildiğinden, mast hücreleri IFN-γ yokluğunda APC'ler gibi davranabilir ve önemli miktarlarda IL4 üretme yetenekleriyle Th2 tipi tepkileri indükler (Frandji *et al.* 1995).

Aslında, IFN-γ, son zamanlarda hematopoietik progenitör hücrelerden eozinofil farklılaşmasının önemli bir indükleyicisi olduğu gösterilen eotaksin reseptörünün (CCR3) ekspresyonunda bir azalmaya neden olur (Lamkhioued *et al.* 2003). Akciğer eozinofil alımı, atopik astımın ayırt edici özelliklerinden biridir ve IFN-γ'nin bu hücreler üzerinde önemli bir inhibitör rol oynadığı görülmektedir. Kemokin Mig'in (CXCL9) indüksiyonu yoluyla, IFN-γ, eozinofillerin akciğere eotaksine bağımlı alımını engeller (Boguniewicz *et al.* 1995). Alerjik inflamasyonun in vivo modelleri, IFN-γ'nin alerjen kaynaklı eozinofilik infiltrasyonu düzenleme özelliklerini de kanıtlamaktadır. Aerosolize edilmiş antijenin inhalasyonundan önce rekombinant IFN-γ tedavisi, duyarlılaştırılmış farelerin trakeasına eozinofil infiltrasyonu önlenir. IFN-γ reseptör geninin bozulması, alerjene yanıt olarak uzun süreli hava yolu eozinofilisi ile sonuçlanır, bu da IFN-γ sinyal

yolunun in vivo eozinofil alımını kontrol etmek için çok önemli olduğunu düşüdürmektedir. İnsan çalışmalarında, nebulize IFN-y, astımlı hastaların BAL'sindeki eozinofillerin sayısını da azaltır (Patel *et al.* 1999). Bununla birlikte, bu sitokinin inflamatuar dokulara infiltrasyonu sırasında doğrudan eozinofiller üzerinde etki etmesi olası değildir. Anlaşmalı olarak, birkaç rapor, IFN-y'nin alerjen kaynaklı CD4+ T hücre infiltrasyonunu doğrudan önlediği ve böylece aşağıdaki IL-5'e bağlı eozinofil alımını engellediği sonucuna vardır (Teixeira *et al.* 2005).

Ayrıca IFN-y bir NO sentezi olan iNOS'u indükleyerek nitrik oksit yolunda da rol oynar. NO üretiminin uyarılması yoluyla IFN-γ, mast hücrelerinin IgE aracılı degranülasyonunu inhibe eder. Ayrıca, NO'nun kendisi bir bronkodilatördür ve yüksek konsantrasyonlar da NO inhalasyonu astımlı hastalarda küçük bir bronkodilatör yanıtı ile sonuçlanır. NO ayrıca, solunum yolu düz kas hücrelerinde proliferasyon ve DNA sentezini inhibe etmede bir rol oynamaktadır. Hava yolu düz kasının hiperplazisi ve hipertrofisinin astım gibi hava yolu işlev bozukluklarına katkıda bulunduğu düşünüldüğünden, NO indüksiyonu bu hastalıkların önemli bir inhibitörüdür (Sehra *et al.* 2003).

IFN-γ'nin alerjik reaksiyonlardaki bir diğer kritik rolü, daha önce anlatıldığı gibi Th2 sitokinler tarafından indüklenen alerjik patolojilerin önemli bir aracısı olan immünoglobulin sınıfının IgE'ye geçişini inhibe etme yeteneğidir. IFN- γ, IgE sınıfı geçişi engellemenin yanı sıra, bunun yerine IgG üretimini indükler (Teixeira *et al.* 2005).

IgG, solunan alerjenleri nötralize eder ve Fcg reseptörleri (FcgR) ile etkileşim yoluyla, yardımcı hücrelerin aktivasyonunu teşvik ederek alerjen-IgG komplekslerinin FcgR aracılı endositozunu sağlamaktadı. Böylece alveolar makrofajlar gibi APC tarafından alerjen yakalanmasını teşvik eder. Bu, belirli Th alt kümelerinin, özellikle Th1 soyundan gelen hücrelerin aktivasyonu ile sonuçlanır, çünkü birçok çalışma, makrofajların APC aktivitesinin Th1 hücre hazırlama ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Desmedt *et al.* 1998).

IFN-γ'nin apoptotik olaylara dâhil olduğu da bildirilir. Alerjene maruz kalmanın neden olduğu inflamatuar yanıtlar, mevcut ve çoğalan epitel hücrelerinin mukus depolayan

hücrelere farklılaşmasıyla mukus hücre metaplazisine neden olur. IFN-γ, iki proapoptotik protein olan kaspazlar ve Bax'ın indüklenmesi yoluyla bu hücrelerin apoptozisini indüklemede rol oynar. Böylece hava yolu epitelindeki hücre tiplerinin orijinal oranlarını geri yükler. Buna göre, IFN-γ'nin sırasıyla kaspaz ve CD95/Fas aracılı mekanizmalar yoluyla T hücrelerinde ve eozinofillerde apoptozu indüklediği görülür. Ayrıca, alerjik hava yolu infiltratlarında artan IFN-γ üretimi ile eozinofillerin ve CD4+ T hücrelerinin artan apoptozisi arasında bir korelasyon olduğu gösterilmektedir. Bu nedenle, CD4+ T hücrelerinin ve eozinofillerin IFN-y aracılı apoptoz indüksiyonu, IFN-y'nin alerjik durumlarda bu hücrelerin doğrudan lokal alımı üzerindeki baskılayıcı etkileri için alternatif bir açıklama olabilmektedir (Kodama *et al.* 2003).

IFN-γ üreten hücrelerin alerjene duyarlı alıcılara adaptif transferi, antijen yüklemesinden sonra hava yolu eozinofilisinden de korunmaktadır. Aslında, alıcı farelere aktarıldığında, CD4+ Thl hücreleri, IFN-γR-/- farelerinde uzun süreli eozinofili olduğundan, IFN-γ üretimi yoluyla Th2 ile indüklenen eozinofili ve mukus salgılanmasını inhibe edilir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, adaptif olarak transfer edilen Th1 hücrelerinin, IFN-γ'nin proinflamatuar özelliklerinden dolayı astımda karşılaşılan bir inflamatuar yanıtı indükleyebileceğini öne sürmektedir. Hava yolunun yeniden şekillenmesi için önemli olan reaktif oksijen türlerini üretmek, akciğer makrofajlarını aktive etmek için gerçekten inflamatuar bir yanıtın gerekli olduğu görülmektedir. Akciğer makrofajları ayrıca solunan alerjene ikincil maruziyet sırasında Th1 yanıtlarını seçici olarak teşvik edebilir, böylece Th2 aracılı alerjik hava yolu iltihabını baskılar (Tanaka *et al.* 2014).

### 2.11 Ürtikerde Aşırı Duyarlılık Tip-1'in Rolü

Ürtiker, genellikle çok kaşıntılı, birkaç santimetreye yükselen kabarıklık ile ilişkili yaygın bir dermatolojik bozukluktur. Ürtiker, subkutan veya interstisyel dokunun çukurlaşmayan, ağrılı ve sıcak ödemi olan anjiyoödem ile gelişir. Güçlü kaşıntı, büyük bir bozulmaya neden olabilir ve gün boyunca uykuyu bozmaktadır. Ürtiker, anafilaksinin yaşamı tehdit eden bir semptomu olabilir, genellikle iyi huyludur ve kendi kendini sınırlar veya nadiren altta yatan önemli bir hastalığı gösterir. Kısa bir alevlenme reaksiyonu, varsayılan bir alerjene, kontakt ürtiker sendromuna cilt veya mukozal maruz kalma

yerlerinde 10-60 dakika sürer. 6 haftadan kısa sürer akut bir kurdeşen formudur, öncelikle lokal bir reaksiyon olsa da, anafilaksinin uzak etkileri olabilir. 1973'te Alexander Fisher, literatürde ilk kez Kontact ürtikerden bahsetmiştir (Fisher 1973). Daha sonra Maibach ve Johnson (1975) tarafından kontakt ürtiker sendromu tanımı yapılmıştır. Gıda, kaplar, kokular, bitki ve hayvansal ürünler ve metaller gibi çeşitli kimyasallar ürtiker ile temas sendromuna yol açabilir. Tip I Hipersensitivite

Tip I aşırı duyarlılık olarak da bilinir. Reaksiyon cilt (kurdeşen ve egzama), gözler (konjonktivit), nazofarenks (rinore, rinit), bronkopulmoner dokuları (astım) ve gastrointestinal sistemi (gastroenterit) içerebilir. Reaksiyon, küçük rahatsızlıklardan ölüme kadar çeşitli semptomlara neden olabilmektedir. Reaksiyon, antijene maruz kalma süresi boyunca genellikle 15 - 30 dakika sürer, ancak bazen başlaması daha uzun sürebilir (10-12 saat). Ani aşırı duyarlılığa IgE aracılık eder. Bu aşırı duyarlılıktaki birincil hücresel bileşen, mast hücresi veya bazofildir. Reaksiyon trombositler, nötrofiller ve eozinofiller tarafından amplifiye edilir veya değiştirilir. Reaksiyon bölgesinin biyopsisi öncelikle mast hücrelerini ve eozinofilleri göstermektedir (Abbas *et al.* 2021).

Reaksiyon mekanizması, belirli antijenlere (alerjenler) yanıt olarak tercihli IgE üretimini içerir. IgE, mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki reseptörü için çok yüksek afiniteye sahiptir. Aynı alerjene daha sonra maruz kalma, hücreye bağlı IgE ile çapraz reaksiyona girer ve farmakolojik olarak aktif birkaç maddenin salınımını tetikler. IgE Fc reseptörünün çapraz bağlanması, mast hücre stimülasyonu için önemlidir. Mast hücre degranülasyonundan önce, önemli bir süreç olan artan Ca++ akışı gelir. Sitoplazmik Ca++'ı artıran iyonoforlar degranülasyonu teşvik ederken, sitoplazmik Ca++'ı tüketen ajanlar degranülasyonu baskılar. Mast hücreleri, egzersiz, duygusal stres, kimyasal ajanlar (örn. fotoğraf geliştirme ortamı, kalsiyum iyonoforlar, kodein, vb.), anafilotoksinler (örn. C4a, C3a, C5a, vb.) gibi diğer uyaranlar tarafından başlatılabilir. IgE-alerjen etkileşimi olmayan ajanların aracılık ettiği bu reaksiyonlar, aynı semptomları üretmelerine rağmen aşırı duyarlılık reaksiyonları değildir (Abbas *et al.* 2021).

Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu tesadüfen değildir. Alerjene maruz kaldıktan sonraki 15 ile 30 dakika içinde vücut akut reaksiyonu tetiklemeye başladığından, ani olarak da

adlandırılır. Bu reaksiyon, cilt, gözler, nazofarenks, bronkopulmoner dokular ve gastrointestinal sistem bozukluğu gibi küçük rahatsızlıklardan ölüme kadar etkili olabilir. İlk temasta her şey antijene (alerjen) maruz kalma ile başlar.

Yeni üretilen IgE, mast hücrelerinin ve bazofillerin zarına yüksek afinite ile bağlanarak onları duyarlı hale getirir. Şimdiye kadar, reaksiyonlar sadece moleküler ve hücreseldir, semptomlara neden olmaz. İkinci temastan itibaren, kişinin vücudu o alerjenle her temas ettiğinde akut bir reaksiyon gösterecektir. Bu nedenle, aynı alerjene daha sonra maruz kalındığında, mast hücrelerine ve bazofillere bağlanan bu IgE antikorları ile çapraz reaksiyon oluşur. Bu hücreler degranülasyona uğrayarak farmakolojik olarak aktif birkaç maddeyi serbest bırakır.

En Yaygın Alerjenler şöyle sıralanabilir: İlaçlar: penisilin, sülfonamidler, salisilatlar ve anestezikler. Yiyecekler: fıstık, deniz ürünleri, yumurta, süt, bezelye. Böcekler: Arı sokması, yaban arısı, karınca, sivrisinek, hamamböceği parçacıkları, akar. Diğerleri: bitki poleni, hayvan kılı ve mantar sporları. Teşhis testleri arasında deri testleri (perforasyon ve intradermal), toplam IgE ölçümleri ve şüpheli alerjenlere karşı spesifik IgE antikorları bulunur. Histamin reseptörlerini bloke eden antihistaminikler kullanılır.

## 2.12 Toplam IgE Seviyelerinin Tahmini

Son yıllarda, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, dünya çapında alerjik hastalıkların prevalansında bir artış gözlemlenmiştir. Olağan antijenlere karşı spesifik E sınıfı antikorların (immünoglobulin E veya IgE) üretiminin artması bir bakıma alerjik hastalıkları karakterize eder ve bu parametre tanıyı doğrulamak için önemli bir destek sağlar. Atopinin, IgE üretmeye yönelik kişisel veya ailevi bir eğilim olduğunu belirtmekte fayda vardır. Alerji, başta IgE olmak üzere farklı immünolojik mekanizmalar veya hücresel mekanizmalar tarafından başlatılan farklı maddelere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır.

## 2.13 Alerjik Hastalıkların Teşhisi

Alerjik hastalık şüphesinde klinik öykünün büyük önem taşıdığı düşünülse de, alerjik hastalıkların teşhisi için sadece klinik öykü verileri kullanıldığında %22,6'ya varan yanlış pozitif oranları gözlemlenebilmektedir. Alerjik hastalıkların klinik belirtileri genellikle diğer hastalıklarda da yaygındır ve bu da tanıları zorlaştırır. Bu nedenle, doktor genellikle onu doğru bir şekilde tanımlayabilen bir laboratuvar testi kullanma ihtiyacı ile karşı karşıya kalır.

Alerjik hastalıklar genellikle erken çocukluk döneminde başlar ve bu da etiyolojik tanılarını daha da zorlaştırır. Alerjene özgü serum IgE antikorlarının varlığı alerjik etiyolojiyi düşündürür. Bu tür antikorlar, in vivo testler veya in vitro biyolojik analizlerle belgelenebilir. IgE, normal bireylerin plazmasında en düşük konsantrasyona sahip immünoglobulindir. İki ağır epsilon zinciri ve iki hafif, kappa veya lambda zincirinden oluşan bir tetramerdir. Sağlıklı bireylerde IgE üretimi, intrauterin yaşamda başlar ve giderek artar, 10-14 yaşlarında zirveye ulaşır, sonra azalmaya başlar ve 75 yaşından sonra en düşük seviyelerine ulaşır. Genetik yatkınlık, cinsiyet, ırk, çevresel faktörler ve alerjik hastalık varlığı gibi çeşitli faktörler serum IgE düzeylerindeki artışa etki etmektedir (González-Buitrago *et al.* 2007).

## 2.14 Total IgE

IgE'nin alerjik hastalıklarla ilişkisinin iyi bilinmesine rağmen, diğer hastalıkların yokluğunda, normal bireylerde bilinmeyen nedenlerle total IgE de yükselebilir. Bununla birlikte, çeşitli klinik durumlar yüksek IgE seviyeleri ile ilişkilendirilebilir. Bunlar arasında alerjik bronkopulmoner aspergilloz, konjenital immün yetmezlikler (örneğin, Hyper-IgE Sendromu ve Wiskott-Aldrich), aktif sigara kullanımı, bazı ilaçların kullanımı, enfeksiyonlar ve paraziter hastalıklar, kutanöz, romatolojik ve neoplastik hastalıklar vurgulanmaktadır (Altman and Chang 2013).

Bazı araştırıcılar, olası atopik hastalığın teşhisi için 100 IU/mL'lik keyfi toplam serum IgE değerlerini benimsemiştir. Hamilton vd. (2014)'e göre, sınır noktası 333 IU/mL

olacaktır. Ulusal bir çalışma, yaşamın ilk yılında bebeklerde serum total IgE seviyeleri için normal değerler belirlemeye çalışmıştır. Kordon kanında 1,0 UI/mL'den daha düşük değerler bulunmuştur. Elde edilen değerlerin geniş bir dağılımına, ilerleyen yaşla birlikte total IgE'nin artan serum konsantrasyonlarının çoğu 500 UI/mL'nin üzerindedir. Bu da serum total IgE seviyeleri için ulusal bir normallik standardını imkansız hale getirmektedir.

## 2.15 Spesifik IgE

Allergoloji terminolojisi içinde, aşırı duyarlılık yanıtı oluşturan antijenlere alerjenler denir. Bu aşırı duyarlılık reaksiyonu, bu proteinin ilk temasta vücuda yabancı bir madde olarak tanınmasını içermektedir. Daha sonra bağışıklık sistemi vücudun homeostazını değiştiren ve alerji semptomlarına neden olan maddeler salarak tepki verir. TCHI tarafından in vivo veya in vitro olarak tanımlanmaktadır. Spesifik serum IgE seviyeleri orijinal olarak kemilüminesans (ışık emisyonu) testi ile ölçülmektedir. İmmünoenzimatik ELISA testi (Enzime bağlı immünosorbent tahlili), tüm antikor sınıflarının saptanmasına izin verir. RAST (radyoalergosorbans), uzun süredir kullanılan ELISA'nın bir varyasyondur(Altman and Chang 2013).

20. yüzyılın sonunda yeni moleküler biyoloji teknolojileri, yeni alerjenlerin klonlanmasını mümkün kılmıştır. Alerjik hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan rekombinant, doğal ve saflaştırılmış proteinlerin üretimi için yeni bir dönem açmaktadır. Spesifik IgE ölçümü tekli veya çoklu testler ile gerçekleştirilebilir (Hide 2012).

## 2.16 Kronik Ürtiker Tedavisi

Ürtiker tedavisi başlangıçta histaminin etkisinin neden olduğu semptomlarla mücadele etmeyi amaçlar ve bu nedenle antihistaminikler tercih edilen ilaçlardır.

Kronik ürtiker durumunda, semptomları hafifletmek için semptomatik tedaviye ek olarak, ürtikere neyin sebep olduğunu bulmak önemlidir. Bununla birlikte, neden genellikle belirsiz kalır. Duygusal değişimlerin bile hastalığı tetikleyebileceğini veya

uzatabileceğini belirtmekte fayda vardır. İdeal olan, tetikleyici ajanın tespit edilmesi ve bu nedenle durumun kesin olarak iyileştirilmesiyle ortadan kaldırılabilmesidir.Ancak çoğu zaman sebep bilinmemektedir. Çok sayıda konsültasyon, hastanın maruz kaldığı yaşam alışkanlıklarının ve ajanların (kimyasal, fiziksel, duygusal) dikkatli ve uzun süreli gözlemi gereklidir. Durumun ortaya çıkması için birkaç faktör aynı anda işbirliği yapabilir ve aynı hastada birden fazla faktör rol oynayabilmektedir (Bottcher *et al.* 2002).

## 2.17 Kronik Ürtikerin Önlenmesi

Kurdeşenleri önlemenin en iyi yolu, kendinizi reaksiyona girdiğiniz maddelere maruz bırakmaktan kaçınmaktır. Herhangi bir yeni ürün kullanırken alerji, kaşıntı veya "yanma" belirtileri fark ederseniz, kullanmayı bırakıp maddeyle bir daha temas etmemek gerekir (Perera and Sinclair 2014).

Ürtikerin en yaygın nedeni ilaçlardır, özellikle ağrı kesiciler ve hormonal olmayan anti-inflamatuar ilaçlardır. Yiyecekler de ürtikeri tetikleyebilir, bazı alerjik kişiler bunları çok küçük miktarlarda bile yiyemez. Çünkü bu reaksiyonlar bazı durumlarda şiddetli olabilir (Naggar *et al.* 1998). Ürtikeri önlemenin bir başka yolu da alerjik bir hastalıktan sonra çok dar giysilerden ve çok sıcak banyolardan kaçınmaktır. Bazı durumlarda, bu tür alışkanlıklar semptomların geri dönmesine neden olabilmektedir.

## 2.18 Yaygınlık

Ürtiker, evrimsel seyrine göre akut veya kronik olarak ve etiyolojik kökenine göre alerjik, spontan ve fiziksel olarak sınıflandırılır. Çoğu ürtiker genellikle ürtiker ve anjiyoödem, diğerleri anjiyoödemsiz ürtiker ve daha az ölçüde ürtikersiz anjiyoödem olarak ortaya çıkmaktadır. Nüfusun yaklaşık %25'ini hayatlarının bir noktasında etkileyen ürtiker, çocuklar da yaşam kalitelerini büyük ölçüde etkileyebilecek kronik bir duruma dönüşebilir.

Tüm yaş grupları etkilenebilse de, maksimum insidans 20 ila 40 yaşları arasında görülür ve prevalans %0,5 ile 1,0 arasında kabul edilmektedir. Alman toplumunda, yakın zamanda yapılan ankete dayalı bir çalışmada, tüm ürtiker için prevalans oranı %8,8 ve kronik ürtiker için %1,8'dir. Hintli öğrencilerde kolinerjik ürtiker prevalansı %4,16'dir. Tropikal bir ülkede üçüncü basamak bir hastaneden taburcu edilen hastalarda ürtikerin doğal seyrinde Weller vd. (2010), fiziksel ürtiker prevalansının (%7,2), en sık görülen semptomatik dermografizm (%40,7), basınç ürtikeri (%12,8), kronik spontan ürtiker (%13,9) ve enfeksiyonlara bağlı ürtiker (%4,6) olduğunu bildirmiştir.

## 2.19 Fizyopatoloji

Patolojiyle ilgili olarak, ürtiker hastaları, kutanöz kapillerlerin ve postkapiller venlerin artan lokal geçirgenliği nedeniyle klinik olarak merkezi ödem ile karakterizedir. Papülün eritemi, histaminin post-kapiller venüllerdeki doğrudan etkisinin neden olduğu vazodilatasyondan kaynaklanır ve çevreleyen eritem, aksonik refleksin sonucudur, bu reaksiyon Lewis tarafından tanımlanır (Lewis'in üçlü reaksiyonu). Lezyonlar genellikle artan kan akışına bağlı olarak lokal bir artış gösterir ve kaşıntı ürtikerin bir özelliğidir. Anjiyoödem, göz kapakları ve dudaklar dahil olmak üzere mukokutanöz bileşkeyi tercih ederek mukozayı ve daha ince cildi etkiler (Carey 2020).

KÜ'nin patofizyolojisi hala iyi bilinmemektedir. Mast hücresi, ürtiker ve bazı anjiyoödem türlerinin patofizyolojisindeki en önemli hücredir. Bu hücre, terminal arteriyollere ve venüllere yakın tüm bağ dokusunda dağılır. Aktive edildiğinde, diğerleri arasında histamin, prostaglandinler, lökotrienler gibi proinflamatuar ve inflamatuar aktivitelere sahip birkaç maddeyi serbest bırakır. Bu uygunsuz degranülasyona yol açabilecek birkaç faktör "tetikleyiciler" olarak rapor edilmiştir. Ancak bu mekanizmaların açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (Abdulelah *et al.* 2012).

Mast hücrelerinin aktivasyonu, hastalığın patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar. Dolaşımdaki otoantikorlarla ilişkili olabilir. Ancak hastaların yaklaşık %50'sinde bir neden belirlenmemektedir. Tanı klinik öyküye ve hedeflenen laboratuvar testlerine dayanır. KÜ'nin patofizyolojisini anlamadaki ilerleme, hastalığın yönetimini geliştirmeye

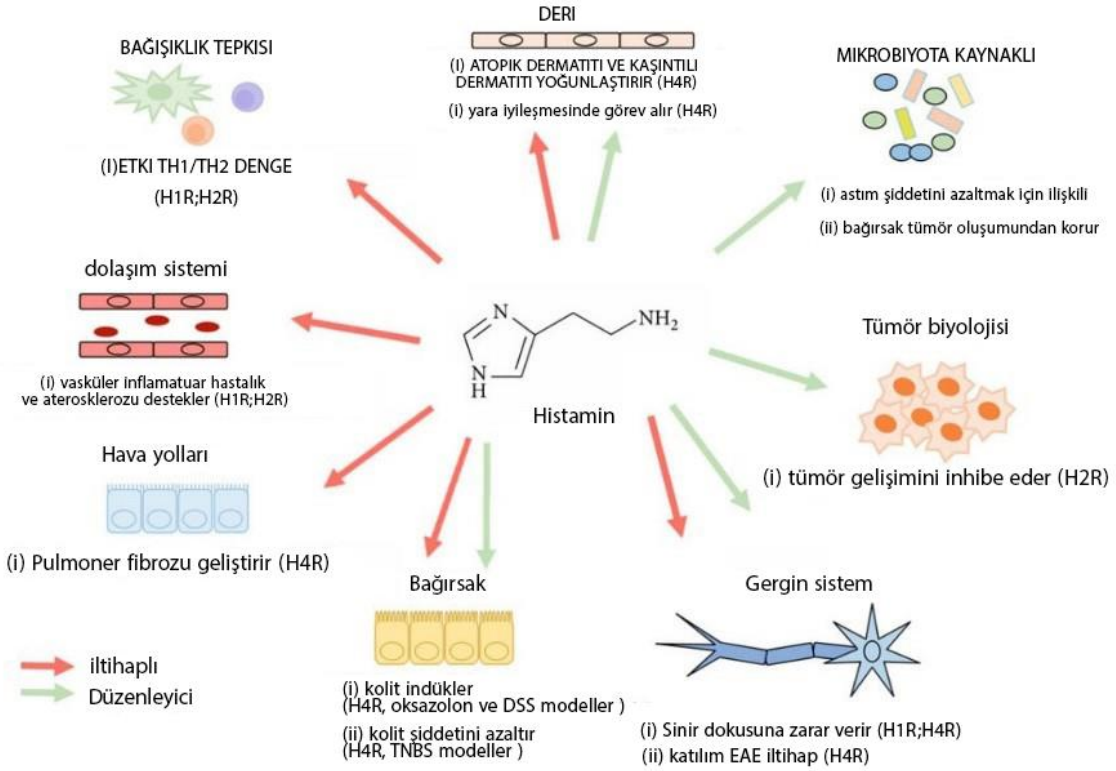
ve iyileştirmeye yardımcı olur. Anti-IgE monoklonal antikoru (omalizumab) tedavide büyük bir atılımdır. Bununla birlikte, psikosomatik bir görünümle kişiselleştirilmiş bakımla ilişkili biyobelirteçlerin incelenmesiyle hastalığın daha geniş bir şekilde anlaşılması, hastanın yönetiminde büyük değer sağlayacaktır (Kaplan *et al.* 2009).

## 2.20 Histamin ve Alerji ve İltihaplanma Durumundaki Önemi

Mevsimsel alerjilerden, çevredeki polenlerden, akarlara kadar aşırı duyarlılıktan, kurdeşen, burun akıntısı, aşırı mukus ve alerjik iltihaplanma ile ilgili birçok sürecin arkasındaki madde olan histamine ulaşılmaktadır (Greaves 2003). 1920'lerin sonlarında, bir grup araştırmacı, organlarımızın çeşitli dokularında bu bileşiği bulmuşlardır. Yunanca "doku" anlamına gelen histos buradan türemiştir (Maurer *et al.* 2012). Histaminin bağışıklık sistemimizin hücrelerinde, özellikle mast hücreleri ve bazofillerde doğal olarak bulunduğunu ve yapılan araştırmalara göre alerjik yanıtın temelini oluşturduğunu söyleyebiliriz.

## 2.21 Histaminin Bağışıklık Tepkisini Değiştirmesi

Bağışıklık sistemi ve histamin salınımı ile ilgili diğer bulgular Şekil 2.2'de gösterilmektedir. H1, H2 ve H4 reseptörlerinin aktivasyonu, histamin salınımının bağışıklık tepkisini değiştirebileceği enflamatuar süreçlere ve bağışıklık tepkisine katılır. H1 reseptörlerininki, Thl yanıtını artırmanın yanı sıra T ve B hücrelerinin çoğalmasını da destekler. H1 reseptörleri aktive olduğunda, hümoral bağışıklık azalır ve immünoglobulin E (IgE) üretimini uyarır. Şekil 2.2'deki kırmızı oklar bir proinflamatuar eylemi gösterirken, yeşil oklar düzenleyici eylemi yansıtır (Ananthula and Vidyasagar 2020).




**Şekil 2.2** Histaminin inflamatuar ve düzenleyici işlevleri

## 2.22 Kronik Ürtikerin Patofizyolojik Mekanizmaları

Dermal ödem, vazodilatasyon ve esas olarak CD4 + T hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, monositler ve bazofilleri içeren nekrotizan olmayan perivasküler infiltrat ürtiker kovanlarında görülür. Dermal nötrofili, kabarıklığın 60 dakika içinde belirginleşir. Uygun olmayan mast hücre aktivasyonu, hastalığın erken evrelerinde karakteristiktir ve hücre içeriğinin salınması, inflamasyonun ani fazını işaret eder. Daha sonra, kabarıklıklar olarak ortaya çıkan bir lenfosit ve granülosit aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana gelir. İnflamatuar hücreler, yanıtı güçlendiren artan hücre alımı ile daha fazla proinflamatuar sitokin salgılamaktadır (Niepomniszcze and Amad 2001). Daha sonra, hastalık sırasında gözlenen olayların sırasını açıklamak için önerilen farklı patofizyolojik mekanizmalar tarif edilmektedir. Bununla birlikte, bu mekanizmaların birkaçının bir arada var olabileceği varsayılmaktadır. Otoimmün orijin, ürtikerde mast hücrelerinin aktivasyonunu ve değişmiş degranülasyonunu açıklamak için en çok kabul edilen hipotezdir. Bu mekanizmalar aşağıdaki bulgular ve hipotezlerle desteklenmektedir.

## 2.23 Antitiroid Otoantikorların Yüksek Prevalansı

Çeşitli çalışmalar, kronik spontan ürtikerli hastalarda tiroid peroksidaz ve anti-hemoglobulin otoantikorlarının, hastalarda intradermal otolog serum enjeksiyonundan sonra ürtikerin reaktif veya alevlenmesi olan sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek prevalansı ve negatif serumun sağlıklı kontrollere aktarılmasıyla tekrarlanabilirliğini göstermektedir. Otolog serum cilt testi (ASST), antikorların varlığını test etmez, ancak test edilen serumdan histamin salınımının özelliklerini gösterir, bu da otoimmüniteden ziyade kendi kendine tepki verme mekanizmasını açıklar (Qais 2020).

Kronik spontan ürtikerli hastalarda antikorların saptanması için bu intradermal testin duyarlılığı ve özgüllüğü, in vitro bazofil histamin salınım testiyle karşılaştırıldığında %80'dir. Bununla birlikte, sağlıklı popülasyonda, IgE α-FcεRI'ye karşı IgG antikorlarının tanımlanması vakaların %30'unda ASST pozitif olabilir (Bottcher *et al.* 2002, González-Buitrago *et al.* 2007).

İmmünoglobulin E'nin (IgE) Fc epsilon bölgesi (FcεRI) için yüksek afiniteli reseptörün a alt birimine yönelik otoantikorların varlığı, kronik spontan ürtikerli hastaların %26'sında gösterilmektedir. Bu otoantikorlar, G tipi (IgG) immünoglobulinler, IgG1 ve IgG3 alt tipleri olup, histamin salma ve komplemanı aktive etme yeteneğine sahiptir. Daha az sıklıkta olmalarına rağmen immünoglobulin M (IgM) tipinde de olabilirler. Öte yandan, hastaların %15'inde immünoreaktif olan ancak işlevsel olmayan yani histamin salınımını indüklemeyen anti-FceRI antikorları bulunmaktadır (Rai *et al.* 2000).

## 2.24 Mast Hücreleri

Mast hücresi, kronik spontan ürtiker patofizyolojisinde rol oynayan ana hücredir. Bununla birlikte, ürtiker lezyonu olan veya olmayan derideki hücre sayısı, kronik spontan ürtikerli hastalar ve sağlıklı denekler arasında farklılık göstermemektedir. Mast hücreleri, yüzeylerinde, özellikle PAR-1 ve PAR-2 olmak üzere, proteazla aktive olan reseptörleri (PAR'lar) eksprese eder (Konstantinou *et al.* 2013).

Pıhtılaşma yolunun aktivasyonu ile oluşan trombin, PAR-1 aracılığıyla mast hücresini aktive edebilirken, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu sırasında oluşan doku faktörü /faktör VIIa kompleksi ve faktör Va /faktör Xa kompleksi, PAR-2 ile etkileşir ve hücrenin degranülasyonuna yol açar. Benzer şekilde, mast hücreleri tarafından salınan triptaz, inflamatuar yanıtı güçlendiren protrombinin doğrudan aktivasyonu yoluyla trombin üretimini indükler (Bossi *et al.* 2011).

Önceden, mast hücrelerinin, muhtemelen yüzeylerinde eksprese edilen ve IgG, peptitler, mikrobiyal türevler ve vazoaktif maddelerin sentezini ve önceden oluşturulmuş aracıların salınımını indükleyecek olan aktive edilmiş kompleman fragmanları gibi farklı ligandlar tarafından uyarılabilen çeşitli membran reseptörleri nedeniyle, kronik spontan ürtiker patogenezinde doğrudan bir rolü olduğu tahmin edilmektedir. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), interlökin-6(IL-6), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit aktive edici faktör Tas (PAF) gibi de novo sentez aracıları, mast hücreleri tarafından bağımsız olarak salgılanır ve ürtiker kovanlarının gelişimini kolaylaştıran geçirgenleştirici faktörlerdir (Abdulelah *et al.* 2012).

Hücre içi düzeyde, IgE reseptörü uyarıldıktan sonra, mast hücrelerinin hücresel aktivasyonu için yayılma veya inhibisyon sinyallerinden sorumlu moleküllerin anormal bir ifadesi olabilir. Dalak tirozin kinaz (Syk) olarak adlandırılan kinaz, FcεRI yoluyla sinyalleşmenin pozitif bir düzenleyicisidir ve seviyeleri, normal mast hücresi tarafından histamin salınımı için ana belirleyicilerden biridir. Buna karşılık, inositol fosfatazlar -1 ve -2 (SHIP-1 ve SHIP-2) içeren Src-2 (SH2) homoloji alanı olarak bilinen iki fosfat, histamin aktivasyonu ve salınımı için Mast hücre yayılma sinyalinin negatif düzenleyicileri olarak işlev görür. Spontan kronik ürtikerde spontan histamin salınımında artışa neden olan düzenleyici mekanizmaların olmaması nedeniyle hücre aktivasyonunu sürdüren SHIP-1 ve SHIP-2 seviyeleri azalır ve Syk seviyeleri yükselir (Schocket 2006).

## 2.25 Bazofiller

Özellikle ilgi çeken bazofilik değişikliklerden biri, kronik spontan ürtikerli hastaların lezyonları olan ve olmayan deride bunların varlığı ile kısmen açıklanan bazopenidir.

Sağlıklı ciltte bulunmamaktadır (Liutu *et al.* 1998, Dos Santos *et al.* 2008). Bazopeni derecesi ile ürtikerin şiddeti arasında ve ayrıca bazopeni ile otoantikorların varlığı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Kronik spontan ürtikerden mustarip hastaların bazofillerinin yüzeyinde IgE FceRI'nin artan ekspresyonu ve aktivasyonunu indükleyen IL-13'e artan bir yanıt da gösterilmektedir.

Bazofil hücre aktivasyonunun belirteçleri olarak kullanımları için büyük ilgi gören hücre yüzeyinde bulunan iki protein, CD63 ve CD203c'dir. CD63 molekülü, intrasitoplazmik granüller ve plazma zarı arasındaki füzyonun bir sonucu olarak mast hücrelerinde olduğu kadar bazofillerde de eksprese edilir. Bu nedenle hücre degranülasyonunun güçlü bir göstergesi olarak kabul edilir (Saini 2014).

Bazofillerde ekspresyon, degranülasyondan bağımsız olarak hücre aktivasyonundan sonra gerçekleşir. Mast hücrelerinde olduğu gibi, spontan kronik ürtikerde, histamin salınımının düzenlenmesinde Syk'in egemen olduğu bir paradigma kayması vardır. Çünkü normal bazofillerden farklı olarak, anti-IgE tarafından uyarılan histamin salınımı modeliyle ilişkili olan SHIP-1 ve SHIP-2 seviyeleri azalır. Böylece, kronik spontan ürtikerli hastalarda farklı bazofil degranülasyon fenotipleri olduğu doğrulanmaktadır. Bunların %50'si, artan SHIP-2 seviyelerine bağlı olarak anti-IgE ile stimülasyon ile bazofilik histamin salınımında önemli bir azalma gösterir ve anti-IgE yanıt vermeyenler olarak bilinir. Deneklerin geri kalanı, anti-IgE ile stimülasyondan sonra histamin içeriğinin %10'undan fazlasını salan bazofillere ve ayrıca düşük SHIP-1 seviyelerine sahiptir ve anti-IgE yanıt verenler olarak bilinmektedir.

Bu değişiklik, hücre, PAF, bradikinin ve kemotaktik protein monosit etik-1 (MCP-1) gibi IgE reseptöründen bağımsız yollardan hareket eden uyaranlara normal bir şekilde yanıt verdiğinden, bazofil hücre içi sinyallemesindeki işlev bozukluğundan kaynaklanır. Ayrıca hem otoimmün hem de otoimmün temelli olmayan spontan kronik ürtiker mevcut olduğundan, otoantikorların varlığından veya düzeylerinden bağımsız gibi görünmektedir. Son olarak, düzenleyici proteinler Syk, SHIP-1 ve SHIP-2'nin seviyeleri veya ekspresyonu, hastalığın remisyonu sırasında normalleşir. Bu bazofillerin anormal

fonksiyonunun, hastalığın patogenezinde anahtar bir faktör olabileceğini yeniden doğrulamaktadır (Kaplan and Greaves 2009)

## 2.26 Eozinofiller

Kronik spontan ürtikerli hastalardan alınan deri biyopsilerinde en bol hücre olmasına rağmen, çok az ilgi görmektedir. Bu hücrelerin, kronik spontan ürtikerli hastaların yaklaşık %70'inde mevcut olduğu bulunan IgE FcεRII'ye (CD23) karşı IgG antikorları tarafından aktive edilebildiği bilinmektedir. Bu nedenle, bu mekanizma yoluyla hücre aktivasyonu, mast hücresini doğrudan aktive edebilen ve degranülasyonunu indükleyebilen miyelin bazik proteinin (PBM) salınımını indüklediğinden, hastalığın patogenezinde rolleri olduğuna inanılmaktadır (Tedeschi *et al.* 2014).

Ayrıca, eozinofiller, interlökin-5 (IL-5), TNF-a, PAF ve eotaksin gibi mast hücreleri tarafından salınan sitokinler ve kemokinler gibi diğer faktörler tarafından aktive edilebilir ve alınabilir. Eozinofiller ayrıca kronik ürtikerde ekstrinsik pıhtılaşma yolunun ana aktivatörü olan doku faktörünü (TF) en fazla eksprese eden hücrelerdir.

In vitro, trombosit aktive edici faktör ve granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi sitokinlerin uyarılması ekspresyonlarını arttırır. Bu hücre aynı zamanda anjiyogenezi düzenleyen vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) önemli bir kaynağıdır. VEGF'nin etkileri artmış vasküler geçirgenliğe ve vazodilatasyona yol açar. Özellikle şiddetli kronik spontan ürtikerli hastalarda hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabilir. Spesifik olarak, yüksek VEGF seviyeleri, plazmadaki pro-trombin fragmanı F1 + 2'nin artan seviyeleriyle ve dolayısıyla pıhtılaşma kademesinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca, hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (Aitella *et al.* 2018).

## 2.27 Dentritik Hücreler

Plazmasitoid dendritik hücreler, kronik spontan ürtiker patogenezinde önemli rol oynayan, proinflamatuar yanıtı tetikleyen sentetik veya doğal ligandlar tarafından aktive

edilen Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) eksprese eder. Plazmasitoid dendritik hücreler tarafından interferon alfa (INF-a) salgılanması, kronik spontan ürtikerde değiştirilir. TLR-9'un azalmış ekspresyonu ile ilişkilidir, bu da hücre bozulmasını gösterir ve kronik spontan ürtikerde bağışıklık sisteminin düzensizliğini desteklemektedir.

Uyarıldıktan sonra plazmasitoid dendritik hücrelerde TLR-9 ekspresyonundaki düşüşü açıklamak için birçok hipotez önerilmektedir. Anti-IgE ve anti-FceRI otoantikorları ile immatür plazmasitoid dendritik hücrelerin FceRI'si arasındaki etkileşimin, INF-α üretimini baskılayarak bağışıklık fonksiyonunun bozulmasına neden olması muhtemeldir (Tamaoki *et al.* 1997).

TLR-9'daki azalmaya bağlı olarak plazmasitoid dendritik hücrelerin işlevinin değişmesinin bir sonucu olarak kronik spontan ürtikerde doğal immün yanıtın disfonksiyonu, diğerlerinin yanı sıra, artan serum IL-1, IL-4, IL-13, IL-18, TNF-α, B-lenfosit aktive edici faktör seviyelerine sahip IL-17A ve IL-10 olmak üzere T lenfositler tarafından sitokinlerin üretimini değiştirir. Bu da inflamatuar sürecin kronik spontan ürtiker gelişimi için uygun bir ortam oluşturduğunu düşündürmektedir.

### 2.28 Parazit Enfeksiyonları ile İlişki

Spontan kronik ürtiker ve parazit enfeksiyonu arasındaki bağlantı birkaç yıldır literatürde tanımlanmaktadır (Greaves 2001). Paraziter enfeksiyonlara sekonder kronik spontan ürtikerin prevalansını, immünolojik mekanizmalarını ve davranışını netleştirmek için çalışmalar yapılmaktadır. Bununla birlikte, parazitlerin dünya çapındaki geniş dağılımı, klinik uygulamada tekrarlanabilir ve uygulanabilir bilgilere sahip olmayı zorlaştırmaktadır. Bunun temel nedeni, bulguların parazit türlerine ve konakçının buna yanıt olarak bağışıklık mekanizmalarına göre değişiklik göstermesidir. Parazitler, intertropik bölgelerde daha sık görülür. Bununla birlikte, tüm dünyada oldukça yaygındır ve hatta dünya nüfusunun %24'ünden fazlasının bağırsak parazitozu gösterdiği tanımlanmaktadır.

## 2.29 Kronik Ürtiker'in Aşamaları

Alerjik sürecin duyarlılaşma aşaması, alerjen fragmanlarının antijen sunan hücreler (APC) tarafından yardımcı T lenfositine işlenmesi ve sunulmasıyla başlar. Bu süreç, alerjene özgü IgE üreten plazma hücrelerinde IL-4 üretimi, B lenfositlerinin aktivasyonu ve farklılaşması ile lenfositlerin aktivasyonunu içerir. IgE antikorları, esas olarak mast hücreleri ve bazofillerde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine ve eozinofiller, monositler ve trombositler üzerindeki düşük afiniteli IgE reseptörlerine bağlanmaktadır (Altman and Chang 2013).

Alerjen moleküllerinin nazal mukozanın mast hücrelerine bağlı IgE antikorlarına bağlandığı, önceden oluşturulmuş kimyasal aracıların (histamin) ve sentezlenen (lökotrienler, prostaglandinler) salınımı ile degranülasyona neden olduğu bilinmektedir. Histamin, hassas sinir uçlarındaki H1 reseptörlerini uyarır ve alerjik rinitin başlıca semptomlarından sorumlu olan C sinir liflerini uyarır. Göğüs kafesi, burun kaşıntısı ve burun akıntısı, bu tarz hastaların %90'ında görülmektedir. Histaminin semptomları vazodilatasyon, artan damar geçirgenliği, salgı ve sinir uçlarının uyarılmasıdır. Prostaglandinlerin semptomları artan damar geçirgenliği, kaşıntı ve trombosit agregasyonu ve aktivasyonudur. Lökotrienlerin semptomları eozinofillerin aktivasyonu, eozinofil apoptozunun azaltılması, IL-4, IL-5 ve GM-CSF sitokinlerinin artan üretimi, vazodilatasyo, ödem ve goblet hücreleri tarafından artan mukus sekresyonudur.

Temastan yaklaşık 4 ila 6 saat sonra, ani fazdan sonra semptomlar geri döner ve bu yeni periyoda geç faz denir. Semptomlar yeni alerjenik stimülasyon olmadan bile yeniden ortaya çıkar ve bunun nedeni, ani fazda bile, inflamatuar hücrelerin (eozinofiller, bazofiller, nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar) reaksiyon bölgesine akışına neden olan kemotaksis mediatörleri adı verilen mediyatörlerin salınması nedeniyle oluşmaktadır. Bu hücreler kendi mediatörlerini salmaya başlar. Bu hücrelerin nazal mukozaya penetrasyonu, damar endotelinde eksprese edilen belirli reseptörlere yapışmalarına bağlıdır.

Alerjik rinitte potansiyel olarak yer alan nöronal yollar sempatik, parasempatik sinir sistemi ve periferik duyu sinirlerini içerir.

IFN- ana makrofaj aktive edici sitokindir ve doğuştan gelen bağışıklıkta ve hücre aracılı adaptif bağışıklıkta kritik bir rol oynar. IFN-, CD4+ T hücrelerinin Th1 alt popülasyonuna farklılaşmasını destekler ve Th2 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir. Bu IFN aktivitelerinin nihai etkisi, makrofajlardan zengin inflamatuar reaksiyonları teşvik etmek ve aynı zamanda IgE'ye bağımlı eozinofiller açısından zengin reaksiyonları inhibe etmektir. Özellikle huş ağacına maruz kalan yirmi bir çocuk, ikinci ile yedinci polen mevsimi arasında takip edilmiştir. Bu çalışmada, hem atopik hem de atopik olmayan bireylerde IFN- ve IL-10 üretimi yaşla birlikte artmaktadır.

## 2.30 Histamin İlişkili Patoloji

Histamin ve metabolizması, immüno-inflamatuar hastalıklar: psoriatik artrit, idiyopatik aplastik anemi, otoinflamatuar soğuk aile sendromu, Muckle- Wells, nörolojik kutanöz artiküler infantil sendromu, sistemik jüvenil idiyopatik artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, nörolojik hastalıklar katapleksili narkolepsi, la tourette sendromu, kalıtsal esansiyel tremor, miyoklonik distoni, nadir görülen nöroinflamatuar hastalıklar (myastenia gravis), tip IV ve tip V kalıtsal duyusal otonomik nöropati, multipl skleroz, neoplazmalar (akut miyeloid lösemi), Zollinger-Ellison sendromu, mastositoz gibi hastalıklar çeşitli patolojilerle ilişkilidir.

Alerjik reaksiyon, vücudun dışındaki bir molekül tarafından uyarıldıktan sonra meydana gelir. Herhangi bir kökene sahip olabilen bu molekül, bağışıklık sistemi tarafından yabancı ve zararlı bir şey olarak tanınır. Daha sonra, mast hücreleri ve triptaz, lökotrienler, prostaglandinler, trombosit aktive edici faktör ve diğer aracılar gibi bazofiller tarafından üretilen endojen histamin, diğer sitokinler ve enflamatuar moleküllerin büyük bir salınımına yol açan bir dizi IgE immünoglobulin güdümlü reaksiyon tetiklenmektedir.

Histaminin kutanöz mast hücreleri tarafından salınması, akut ürtiker patogenezi ile ilişkiliyken, kronik ürtikerli hastalarda bazofiller ve immünoglobulin E (IgE) de önemli bir rol oynayabilir. Kabarıklığın oluşumundaki ana efektör hücre, aktivasyonundan sonra bir granülasyon fenomeni, histamin ve diğer vazoaktif ve proinflamatuar mediatörlerin salınımını sunan kutanöz mast hücresidir. Opioidler, IgE (mast hücresinin membranında IgE FcεR1 için yüksek afiniteye sahip bir reseptörü vardır), tamamlayıcı faktörler (C5aP) veya P maddesi, diğerleri arasında potansiyel mast hücre aktivatörleridir. 16 Aktive edildikten sonra mast hücresi, başlıca histamin ve trombosit aktive edici faktör, TNF alfa, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 gibi diğer inflamatuar aracıları içeren granülleri serbest bırakır. GM-CSF, PGD-2 ve lökotrienler. 16 Aktive edildikten sonra mast hücresi, esas olarak histamin ve trombosit aktive edici faktör, TNF alfa, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, PGD-2 ve lökotrienler (LTC4, LTD4, LTEA) gibi diğer inflamatuar aracıları içeren granülleri serbest bırakır. Histamin, TNF alfa ve IL-8 ayrıca endotelyal adezyon moleküllerini uyararak eozinofillerin, monositlerin ve nötrofillerin kan dolaşımından cilde göçünü teşvik etmektedir (Fricke *et al.* 2020).

Mast hücreleri ve bazofiller, patojenler ve antijenler tarafından doğrudan aktive edilerek hücre zarlarının yüzeyindeki reseptörler (TLR) ve proteazlar (PAR) tarafından aktive edibilir. PAR tipi reseptörler, doğrudan pıhtılaşma yolunun aktivasyonundan türetilen protrombinin, eozinofillerden türetilen doku faktörü tarafından parçalanmasıyla oluşturulan trombin tarafından da aktive edilebilmektedir (Lapi *et al.* 2016). Bu hücrelerin yüzeyindeki tamamlayıcı reseptörleri, ilaçlar (lipozomal ilaçlar, protamin ve heparin kondroitin sülfat) ve antitiroperoksidaz antikorları (TPO) ile otoimmün ürtiker tarafından semptomların gelişmesiyle ilişkilendirilmektedir. Hastaların %35-50'si, IgE'nin FcεR1'inin α zincirine veya IgE'nin kendisine karşı otoantikorları olan bir otoimmün mekanizmaya sahiptir. UC hastaları, sağlıklı kontrollere kıyasla ortalama olarak daha yüksek toplam IgE seviyeleri göstermektedir (Broder *et al.* 2015).

KÜ vakalarının yaklaşık %45'inde, otolog serum cilt testi aracılığıyla, hastanın plazması kullanılarak veya bazofillerde ve mast hücrelerinde eksprese edilen FcεR1'e karşı otoantikorların saptanmasıyla otoimmünite belirtileri saptanabilmektedir. Ancak sadece bazı hastalarda FcεR1'e veya IgE'nin kendisine karşı otoantikorların varlığı gösterilebilir.

KÜ hastalarının %50'sinden fazlasında TPO'ya karşı yüksek IgE antikor seviyeleri olabilir. Bu anti-TPO IgE otoantikorları, mast hücre yüzeyini aktive eder ve mast hücresi veya mast hücresi granülasyonuna neden olur (Zuberbier *et al.* 2010). SHIP-1 ve SHIP-2 düzenleyici proteinlerin ifadesindeki transkripsiyon sonrası mutasyonların tespiti şu anda kullanılmaktadır. Sky ve Lyn tirozin kinazların aktivasyonu için gereklidir. Bu hücrelerin hücre içi sinyal mekanizmasını aktive etmede önemlidir (Balp *et al.* 2018).

# 3. MATERYAL VE METOT

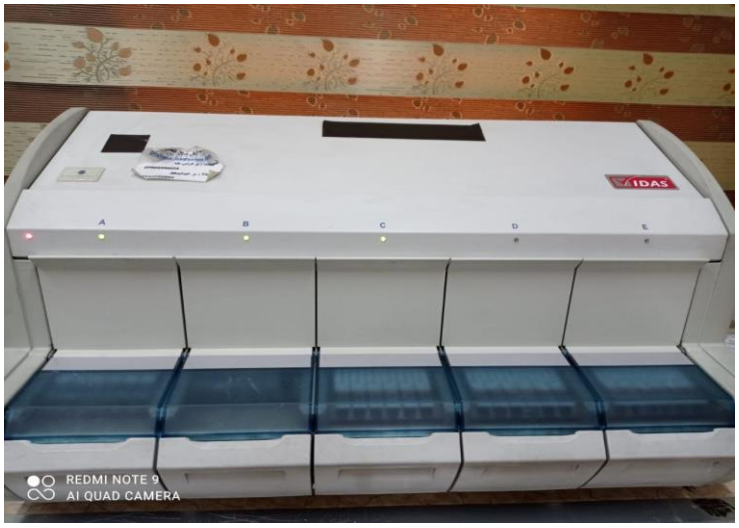
Bu çalışmanın başlıca üç amacı bulunmaktadır. İlk olarak KÜ'lü hastalarda gıda alerjen profili için toplam IgE ve spesifik IgE'ye göre değerlendirmek istenmektedir. İkinci olarak kronik ürtikerli bireylerde IL-6 ve IFN-'nin Histamin ve sitokin profillerini analiz etmek amaçlanmaktadır. Son olarak KÜ hastalarında histamin düzeyleri ve sitokinler arasındaki korelasyon bulmaya çalışılmaktadır.

## 3.1 Hastalar

Bağdat / Ressafa'nın alerji ihtisas merkezinden, yaşları 20-60 yaş arasında olan kronik ürtikerli hasta (125) ve sağlıklı kontrol (75) olmak üzere iki gruba ayrılan toplam 200 hastadan örnek alınmıştır. Her gruptan 10 mL kan alınmıştır. Serum immünolojik testler için 4 parçaya bölünerek, Total IgE, gıda alerjenleri için spesifik IgE, histamin, Il-6, IFN-gamma testleri yapılcaktır. Tüm hastalara ayrıntılı bir ürtiker (ürtiker öyküsü, lezyonların süresi, boyutu, rengi, yeri ve sıklığı, tetikleyici fiziksel uyaranlar, ilişkili semptomlar ve tetikleyiciler) öyküleri sorulmuştur.

## 3.2 Laboratuvar Yöntemleri

Bu çalışmada ilk olarak, spesifik IgE antikoru (anti-alerjen tipi) için KÜ hastalarının serumlarının pozitifliği değerlendirilmiştir. Daha sonra hasta ve kontrol gruplarında serum total IgE, Histamin, IL-6 ve IFN-y düzeyleri belirlenmiştir. Şekil 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 ve 3.7'de laboratuvarda kullanılan makinelerin resimleri yer almaktadır.




**Şekil 3.1** Yıkayıcı




**Şekil 3.2** Elisa okuyucu




**Şekil 3.3** Elisa yazıcı




**Şekil 3.4** Santrifüj




**Şekil 3.5** Çalkalayıcı




**Şekil 3.6** Pipet




**Şekil 3.7** Okuyucu

### 3.2.1 Spesifik IgE antikorunun değerlendirilmesi

Spesifik IgE antikorunun değerlendirilmesi, Alerji İhtisas Merkezi (Alresafa, Bağdat, Irak) laboratuvarlarında yapılmıştır. KÜ hastalarının serumları, bir multipleks immünoblot kiti (Polychek, Almanya) kullanılarak spesifik IgE antikoru için kalitatif olarak test edilmiştir (seronegatif veya seropozitif). Spesifik IgE antikorlarını tespit eden kalitatif ve kantitatif test kitidir. Kit, 20 farklı gıda alerjeni ile önceden kaplanmış leke şeritleri ile sağlanmaktadır. Stripler, birinci reaksiyon adımında hastaların serumları ile inkübe edilmiştir. Bu serumlar spesifik IgE antikorları içeriyorsa, kaplanmış alerjenlere bağlanacaklardır. Bağlı antikorlar, bir renk reaksiyonu üreten bir konjuge enzim (enzim etiketli anti-insan IgE) kullanılarak tespit edimiştir.

Polycheck alerji kasetleri, 1 mL yıkama tamponu ile nemlendirilmiştir. Ardından yıkanan tampon, kasetler ters olarak emici kâğıt üzerine vurularak çıkarılmıştır. Daha sonra alerji kasetleri 250 µL Polycheck başlangıç solüsyonu ile kaplanarak 60 saniye inkübe edilmiştir. Kasete 200 µL ilgili hastanın serumu eklenerek bir çalkalayıcıda 60 dakika inkübe edilmiştir. 1 mL Polycheck yıkama tamponu ile kasetler dökülerek üç kez yıkanmış, sonra kasetler emici kâğıt üzerine baş aşağı dikkatlice vurulmuştur. Yıkama tamponu (250 µL) eklenmiş ve çalkalayıcıda 5 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra yıkama tekrarlanmıştır. Polycheck anti-IgE antikoru (250 µL) pipetlenecek, ardından bir çalkalayıcı üzerinde 45 dakika inkübe edilmiştir. Kasetler dökülmüş ve üç kez 1 mL

yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Polycheck enzim etiketli anti-ligand (250 µL) ilave edildikten sonra karanlıkta 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Kasetler boşaltılmış ve önceki adımda olduğu gibi yıkanmıştır. Polycheck substrat solüsyonu (250 µL) pipetlenerek kasetler karanlıkta 20 dakika inkübe edilmiştir. Bundan sonra kasetler dekante edilmiş ve önceki adımda olduğu gibi yıkanmıştır. Membran havayla kurutulmuş ve Polycheck alerji kasetleri bir tarayıcı ve Biocheck Görüntüleme Yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir (Polycheck 2016). Çizelge 3.1'de görülmektedir.

**Çizelge 3.1** Sınıfların ayrıldığı konsantrasyonlar

| Sınıf | Consantrasyon (Ku\l) | Sonuç |
|---|---|---|
| 0 | <0,35 | Spesifik antikor |
| 1 | 0,35 < slgE < 0,7 | Çok düşük antikor titresi, duyarlılığın mevcut olduğu durumlarda sıklıkla klinik semptom yoktur. |
| 2 | 0,7 < slgE <3,5 | Önemli antikor titresi, mevcut duyarlılık, sıklıkla bir üst sınıf aralığında klinik semptomlar. |
| 3 | 3,5 < slgE <17,5 | Önemli antikor titresi, klinik semptomlar genellikle mevcuttur. |
| 4 | 17,5 slgE < 50 | Neredeyse her zaman klinik semptomlarla birlikte yüksek antikor titresi. |
| 5 | 50 < slgE < 100 | Çok yüksek antikor titresi. |
| 6 | >100 | Çok yüksek antikor titresi. |

Toplam serum IgE, toplam IgE ELISA kiti kullanılarak immün-enzimetrik tahlil ile belirlenmektedir. Testte, IgE içeren seyreltilmiş serum eklenirken, IgE'ye karşı poliklonal Ab ile kaplanmış mikro kuyucuklar kullanılmıştır. Daha sonra inkübasyon süresi ve yıkama döngüsünden sonra Anti-IgE ile bağlanmaktadır. Substratlı konjugat, renk reaksiyonu olarak görünen bir enzim konjugatı kullanılarak bağlı IgE'nin saptanması ve son olarak eğri kalibrasyonu kullanılarak IgE konsantrasyonunun belirlenmesi için eklenmektedir.

İlk olarak tüm serumlar, numune seyreltici tamponu (100 uL serumdan 900 uL seyrelticiye) ile seyreltilmiştir. Daha sonra 100 µL kalibratör, pozitif kontrol ve

seyreltilmiş numuneler kuyucuklara aktarılarak oda sıcaklığında plak 30 dakika inkübe edilmiştir. İkinci olarak inkübasyondan sonra, tampon solüsyonu ile plaka üç kez yıkanmıştır. Daha sonra her kuyucuğa 100 µL enzim konjugatı eklenmiş, oda sıcaklığında otuz dakika inkübasyon yapıldıktan sonra ELISA yıkayıcı ile yıkama aşamasına geçilmiştir. Üçüncü olarak her kuyucuğa substrat/kromojen (100 µL) eklenerek plak oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edilmiş, daha sonra her kuyucuğa stop solüsyonu (100 µL) eklenmiştir. Dördüncü olarak renk yoğunluğunun fotometrik analizi, 450 nm dalga boyunda ve 620 ile 650 nm arasında bir referans dalga boyunda, 5 dakika durdurma solüsyonu ilave edildikten sonra yapılmıştır. Toplam IgE'nin hesaplanması ve yorumlanması Antikor konsantrasyonu, standartların absorbansı Y ekseninde ve konsantrasyonlar (IU/mL) X ekseninde aynı grafik eğrisinde çizilerek tahmin edilmiştir. Standart eğriden test edilen numunelerin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

### 3.2.2 HIS (histamin) ELISA kiti

Reaktif hazırlama aşamasında kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir. Kurulum için Mikroplaka okuyucu kılavuzunu izlenecek ve OD ölçümünden önce 15 dakika önceden ısıtılacak. Yıkama Tamponu için 30 mL Konsantre Yıkama Tamponu, 750 mL Yıkama Tamponu hazırlamak için 720 mL deiyonize su ile seyreltilmiştir. Standart seyreltme yöntemi için 7 EP tüpünde, her tüpe 500 µL Referans Standardı eklenmiştir. İlk tüpe 100 ng/mL çalışma solüsyonundan 500 µL pipetlenerek 50 ng/mL çalışma solüsyonu üretmek için karıştırılmıştır. Bu adımlara göre önceki tüpten ikinci tüpe çözeltiden 500 µL pipetlenmiştir.

Biyotinlenmiş algılama Ab çalışma çözümü için deneyden önce gerekli miktarı hesaplanmıştır (50 µL/kuyu). Hazırlanırken hesaplanandan biraz daha fazla hazırlanmıştır. Konsantre Biyotinlenmiş Saptama Ab'yi 800xg'de 1 dakika boyunca santrifüjlenecek, ardından 100x Konsantre Biyotinlenmiş Saptama Ab'yi Biyotinlenmiş Saptama Ab Seyreltici ile 1x çalışma solüsyonuna seyredilmiştir. HRP Konjugat çalışma çözümü için deneyden önce gerekli miktarı hesaplanmıştır (100 uL/kuyu).

İlk olarak uygun kuyucuklara 50 µL standart, boş ve numuneler eklenmiştir. Ardından her kuyucuğa 50 uL Biyotinlenmiş Saptama Ab ilave edilmiştir. Plakayı kapatıcı ile örtülerek, 37°C'de 45 dakika inkübe edilmiştir. İkinci olarak her kuyucuğa 350µL yıkama tamponu eklenmiş, 1-2 dakika beklenerek solüsyonu her kuyudan aspire edilecek veya boşaltarak temiz emici kâğıda hafifçe vurarak kurutuluştur. Bu yıkama adımını toplamda 3 kez tekrarlanmıştır. Üçüncü olarak her kuyucuğa 100 µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plaka kapatıcı ile örtülerek 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Dördüncü olarak çözeltiyi her kuyudan boşaltacak, yıkama işlemini 2. adımda olduğu gibi beş kez tekrarlanmıştır. Beşinci olarak her bir kuyucuğa 90 µL Substrat Reaktifi eklenmiş ve yeni bir plaka kapatıcı ile örtülerek karanlıkta 37°C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edilmiştir. Her kuyucuğa 50 µL Stop Solution eklenmiştir. Son olarak 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu kullanarak her kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlenmiştir.

Standart konsantrasyon x ekseninde ve OD değerleri y ekseninde olacak şekilde log-log grafik kağıdına dört parametreli bir lojistik eğri çizilmiştir. Numunenin OD'si standart eğrinin en alt sınırının altındaysa, uygun bir seyreltme ile tekrar test edilmesi gerekir. Gerçek konsantrasyon, seyreltme faktörü ile çarpılan hesaplanan konsantrasyondur.

### 3.2.3 İnsan IFN-y (interferon gamma) ELISA kiti reaktif hazırlama aşamaları

Yıkama Tamponu için seyreltilmiş 30 mL Konsantre Yıkama Tamponu, 750 mL Yıkama Tamponu hazırlamak için 720 mL deiyonize veya damıtılmış su ile seyreltilmiştir. Standart çalışma çözümü için standardı 10000xg'de 1 dakika santrifüjlenmiş, 1,0 mL referans standardı ve numune seyreltici eklenmiş, 10 dakika beklenerek birkaç kez yavaşça ters çevrilmiştir. Tamamen eridikten sonra pipetle iyice karıştırılmıştır. Bu sulandırma, 1000 pg/mL'lik bir çalışma solüsyonu üretecek veya 1,0 mL Referans Standard & Numune Seyreltici eklenerek 1-2 dakika beklenmiş ve ardından düşük hızda bir vorteks metre ile iyice karıştırılmıştır. Girdap sırasında oluşan baloncuklar, nispeten düşük bir hızda santrifüj edilerek uzaklaştırılmış, daha sonra gerektiği gibi seri seyreltmeler yapılmıştır. Önerilen seyreltme derecesi 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,63. pg/mL olarak belirlenmiştir.

Biyotinlenmiş algılama Ab çalışma çözümü için Konsantre Biyotinlenmiş Tespit Ab'yi 800 g'de 1 dakika boyunca santrifüjlenmiş, ardından 100x Konsantre Biyotinlenmiş Tespit Ab'yi Biyotinlenmiş Tespit Ab Seyreltici (Konsantre Biyotinlenmiş Tespit Ab: Biyotinlenmiş Tespit Ab Seyreltici = 1: 99) ile 1x çalışma solüsyonuna seyreltilmiştir. Konsantre HRP Konjugat çalışma çözümü için Konsantre HRP Konjugatını 800xg'de 1 dakika boyunca santrifüjlenmiş, ardından 100x konsantre HRP Konjugatını HRP Konjugat Seyreltici (Konsantre HRP Konjugat: HRP Konjugat Seyreltici- 1: 99) ile 1x çalışma solüsyonuna seyreltilmiştir.

İlk olarak 100 µL standart, boş ve numune dilüsyonları uygun kuyucuklara eklenmiştir (Tüm numunelerin ve standartların iki kopya halinde test edilmesi önerilir). Plakayı kapatıcı ile örtülerek 37'C'de 90 dakika inkübe edilmiş ve çözeltiyi her kuyudan boşaltıp yıkanmıştır. Hemen her kuyucuğa 100 uL Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu eklenmiş ve plaka kapatıcı ile örtülerek 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir.

Daha sonra çözeltiyi her kuyudan boşaltacak, her kuyucuğa 350 uL yıkama tamponu ilave edilmiş ve 1-2 dakika bekletip solüsyonu her kuyudan aspire edilecek veya boşaltıp temiz emici kâğıda hafifçe vurarak kurutulmuştur. Bu yıkama adımı toplamda 3 kez tekrarlanmıştır. Sonra her kuyucuğa 100 µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenmiş ve plaka kapatıcı ile örtüleyip 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Sonra çözelti önbellek kuyusundan boşaltılmış ve yıkama işlemini 3. adımda gerçekleştirildiği gibi beş kez tekrarlanmıştır. Son olarak her kuyucuğa 90 µL Substrate Reaktifi eklenmiştir. Yeni bir plaka kapatıcı ile örtüleyip Karanlıkta 37°C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edilmiş ve her kuyucuğa 50 uL Durdurma Solüsyonu eklenmiştir. Not: Durdurma solüsyonunun eklenmesi, substrat solüsyonuyla aynı sırada yapılmalıdır. Son olarak 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak her kuyunun optik yoğunluğunu (OD değeri) bir kerede belirlenecektir.

Log-log grafik kâğıdına dört parametreli bir lojistik eğri çizilerek x ekseninde standart konsantrasyon ve y ekseninde OD değerleriyle, örneğin OD'si standart eğrinin üst sınırını aşarsa, uygun bir seyreltme ile tekrar test edilmesi gerekir. Gerçek konsantrasyon, seyreltme faktörü ile çarpılan hesaplanan konsantrasyondur.

### 3.2.4 İnsan IL-6 (interlökin- 6) ELISA kiti

Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına (18-25°C) getirilmiştir. Kurulum için Mikroplaka okuyucu kılavuzunu takip edilmiş ve OD ölçümünden önce 15 dakika önceden ısıtılmıştır. Yıkama Tamponu için seyreltilmiş 30 mL Konsantre Yıkama Tamponu, 750 mL Yıkama Tamponu hazırlamak için 720 mL deiyonize su ile seyreltilmiştir. Standart çalışma çözümü için standardı 10000xg'de 1 dakika santrifüjlenmiş, 1,0 mL Referans Standardı ve Örnek Seyreltici eklenmiştir. 10 dakika beklenmiş ve birkaç kez yavaşça ters çevrilmiştir. Tamamen eridikten sonra pipetle iyice karıştırılmıştır. Bu sulandırma, 500 pg/mL'lik bir çalışma solüsyonu üretmiştir. (veya 1,0 mL Referans Standard & Numune Seyreltici ekleyerek 1-2 dakika beklenecek ve ardından düşük hızda bir vorteks metre ile iyice karıştırılacak. Girdap sırasında oluşan baloncuklar, nispeten düşük bir hızda santrifüj edilerek uzaklaştırılabilir).

Daha sonra gerektiği gibi seri seyreltmeler yapılmıştır. Önerilen seyreltme derecesi aşağıdaki gibidir: 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,63, 7,81, O pg/mL. 7 EP tüpü alarak, her tüpe 500 µL Referans Standardı ve Örnek Seyreltici eklenmiştir. İlk tüpe 500 pg/mL çalışma solüsyonundan 500 µL pipetlenerek 250 pg/mL çalışma solüsyonu üretmek için karıştırılmıştır. Bu adımlara göre önceki tüpten ikinci tüpe solüsyondan 500 uL pipetlenmiştir.

Biyotinlenmiş algılama Ab çalışma çözümü için deneyden önce gerekli miktarı hesaplanmıştır (100 µL/kuyu). Hazırlanırken hesaplanmasından biraz daha fazla hazırlanmalıdır. Konsantre biyotinlenmiş tespit Ab'yi 800xg'de 1 dakika boyunca santrifüjlemiş, ardından 100x konsantre biyotinlenmiş tespit Ab'yi biyotinlenmiş tespit Ab seyrelticisi (Konsantre Biyotinlenmiş Tespit Ab: Biyotinlenmiş Tespit Ab Seyreltici= 1: 99) ile 1x çalışma solüsyonuna seyreltilmiştir. Konsantre HRP Konjugat çalışma çözümü için Deneyden önce gerekli miktarı hesaplanmıştır (100 µL/kuyu). Hazırlanırken hesaplanmasından biraz daha fazla hazırlanmalıdır. Konsantre HRP Konjugatını 800 g'de 1 dakika boyunca santrifüjlenmiş, ardından 100x Konsantre HRP Konjugatını HRP Konjugat Seyreltici (Konsantre HRP Konjugat: HRP Konjugat Seyreltici- 1:99) ile 1x çalışma solüsyonuna seyreltilmiştir.

İlk olarak uygun kuyucuklara 100 µL standart, boş ve numune eklenmiştir. Plakayı kapatıcı ile örterek 37'C'de 90 dakika inkübe edilmiştir. İkinci olarak çözeltiyi her kuyudan boşaltarak yıkanmıştır. Hemen her kuyucuğa 100 mL Biotinylated algılama Ab çalışma solüsyonu eklenmiş, plaka kapatıcı ile örtülerek 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir. Üçüncü olarak çözeltiyi her kuyudan boşaltacak ve her kuyucuğa 350 µL yıkama tamponu ilave edilmiş, 1-2 dakika beklenerek solüsyonu her kuyudan aspire edilecek veya boşaltacak ve temiz emici kâğıda hafifçe vurarak kurutulmuştur. Bu yıkama adımını toplamda 3 kez tekrarlanmıştır. Dördüncü olarak her kuyucuğa 100 µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenmiş, plaka kapatıcı ile örtülerek 37°'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Her kuyudan solüsyonu kapatarak yıkama işlemini 3. adımda gerçekleştirildiği gibi beş kez tekrarlanmıştır. Her kuyucuğa 90 µL Substrate Reaktifi eklenmiş, yeni bir plaka kapatıcı ile örtülerek karanlıkta 37°C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edilmiştir. Her kuyucuğa 50 µL Stop Solution eklenmiş ve son olarak 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu kullanarak her bir kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) bir kerede belirlenmiştir.

Standart konsantrasyon x ekseninde ve OD değerleri y ekseninde olacak şekilde log-log grafik kağıdına dört parametreli bir lojistik eğri çizilmiştir. Numunenin OD'si standart eğrinin üst sınırını aşarsa, uygun bir seyreltme ile tekrar test etmesi gerekir. Gerçek konsantrasyon, seyreltme faktörü ile çarpılan hesaplanan konsantrasyondur.

### 3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışma parametrelerinde farklılık faktörlerinin etkisini tespit etmek için İstatistiksel Analiz Sistemi-SAS (2012) programı kullanılmıştır. Ortalamalar arasında anlamlı karşılaştırma yapmak için t-testi ve en az önemli fark –LSD testi (Varyasyon Analizi-ANOVA) kullanılmaktadır. Yüzde (0,05 ve 0,01 olasılık) arasında anlamlı karşılaştırma yapmak için ki-kare testi kullanılmaktadır. Bu çalışmada değişkenler arasındaki korelasyon katsayısının tahminidir.

# 4. BULGULAR

Deney grubu 125 KÜ'lü hastadan, kontrol grubu ise 75 sağlıklı kişiden oluşmaktadır. Deney grubundaki 125 hastanın 60'ı erkek, 65'i kadındır. Kontrol grubundaki 75 sağlıklı katılımcının 34'ü erkek, 41'i kadındır. Hasta grubunun yaş ortalaması 32,64 ± 1,16 olarak bulunur. Kontrol grubunun yaş ortalaması Çizelge 4.1'de gösterildiği gibi 28,33 ± 0,92 olarak bulunmaktadır.

**Çizelge 4.1** Kontrol ve hasta gruplarındaki faktörlerin sonucu

| **Faktörler** | | **Kontrol** | **Hastalar** | ***P*-değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet: No (%)** | **Erkek** | 34 (45,33%) | 60 (48,00%) | 0,207 NS |
| | **Kadın** | 41 (54,67%) | 65 (52,00%) | |
| **Yaş (yıl)** | **Ortalama ± SE** | 28,33 ± 0,92 | 32,64 ± 1,16 | 0,0141* |
| *** (P≤0,05), NS: Önemsiz.** | | | | |

## 4.1 İmmünolojik Çalışma

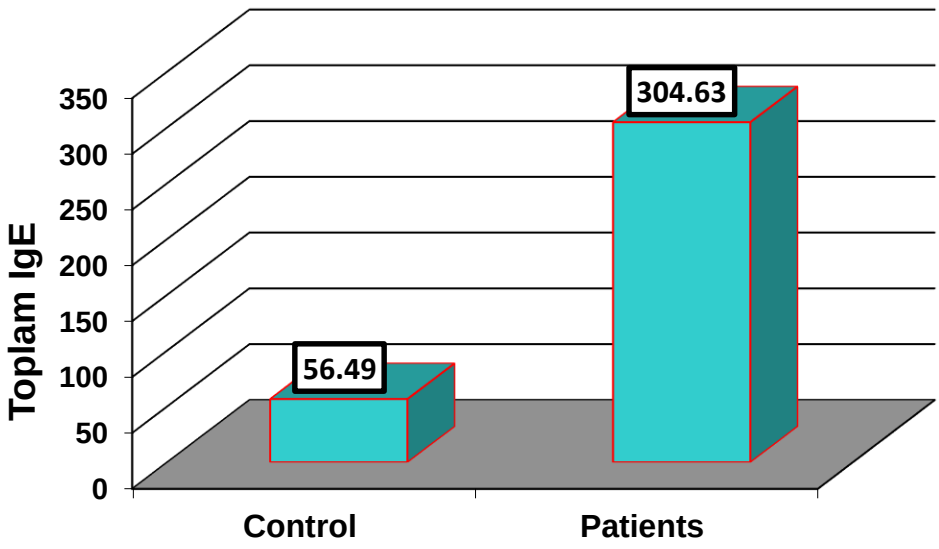
Sağlıklı kontrol grubu ve KÜ'lü hastalarda total ve spesifik IgE, Histamin, IL-6 ve IFN-y düzeyleri araştırılmaktadır.

### 4.1.1 Toplam IgE seviyeleri

Sonuçlar Çizelge 4.2 ve Şekil 4.1'de görülmektedir. KÜ hastaları ve kontroller arasında oldukça anlamlı bir fark (P <0,01) vardır. Toplam serum IgE düzeylerinin ortalaması, kontrollerde 56,49 ± 4,95 kU/L iken hastalarda 304,63 ± 27,09 kU/L 'dir (Welch düzeltmesi olmadan Student t-testi, p = 0,0001).

**Çizelge 4.2** Kontrol ve hasta gruplarındaki IgE karşılaştırması

| **Grup** | **Örnek Sayısı** | **IgE Ortalama ± SE (kU/L)** |
|---|---|---|
| **Kontrol** | 75 | 56,49 ± 4,95 |
| **Hasta** | 125 | 304,63 ± 27,09 |
| **T-testi** | --- | 69,456 ** |
| ***P*-değeri** | --- | 0,0001 |
| ** ($P \leq 0,01$) | | |



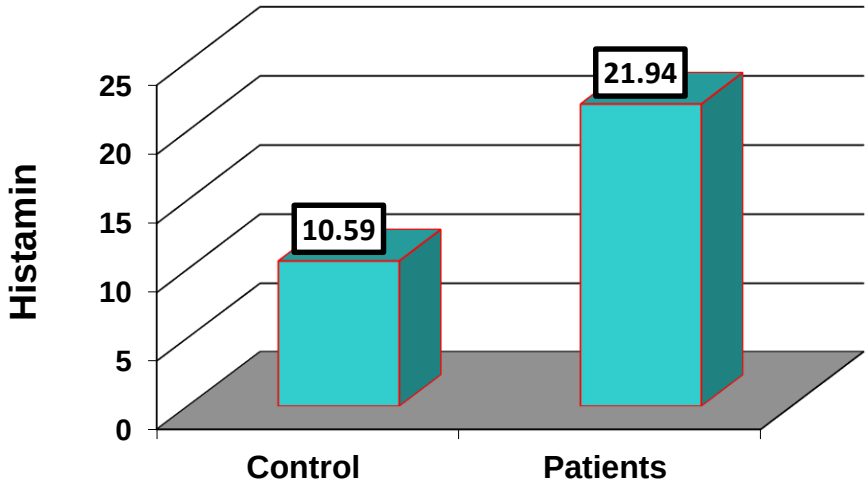

**Şekil 4.1** Toplam IgE'de kontrol ve hasta songtr toplamaları arasındaki karşılaştırma

### 4.1.2 Serum histamin seviyeleri

Sonuçlar Çizelge 4.3 ve Şekil 4.2'de görülmektedir. Tüm katılımcılar iki gruba ayrılmaktadır. 125 katılımcı, serum histamin seviyeleri için analiz edilen KÜ hastalarıdır ve sağlıklı kontrol 10,59 ± 0,48 ng/mL ile karşılaştırıldığında, ortalama histamin seviyesinde oldukça anlamlı bir artışın 21,94 ± 0,62 ng/mL olduğu görülmektedir.

**Çizelge 4.3** Hasta ve kontrol gruplarında histamin ortalama ± SE'si

| Grup | Örnek Sayısı | Histamin Ortalama ± SE (ng/mL) |
|---|---|---|
| **Kontrol** | 75 | 10,59 ± 0,48 |
| **Hasta** | 125 | 21,94 ± 0,62 |
| **T-testi** | --- | 1,752 ** |
| ***P*-değeri** | --- | 0,0001 |
| ** ($P \leq 0,01$) | | |




**Şekil 4.2** Histamin'de kontrol ve hasta grupları arasındaki karşılaştırma

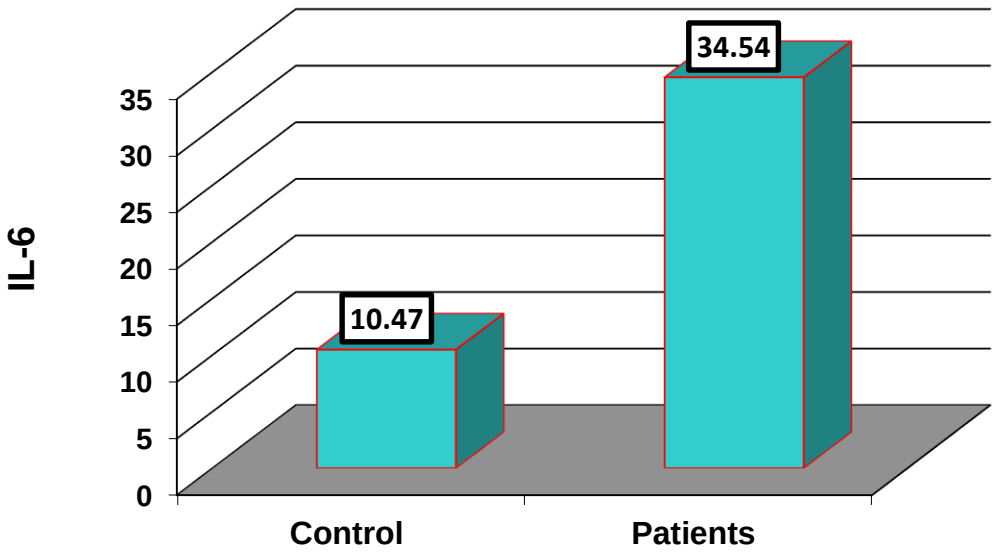
### 4.1.3 Serum IL-6 seviyeleri

Sonuçlar Çizelge 4.4 ve Şekil 4.3'de görülmektedir. Mevcut sonuçlar, KÜ hastaları (34,54 ± 4,68 ng/mL) grubunda kontrol (10,47 ± 0,30 ng/mL) ile karşılaştırıldığında serum IL-6 düzeyinin oldukça yüksek oranda arttığını göstermektedir.

**Çizelge 4.4** Hasta ve kontrol gruplarında IL-6'nın ortalama ± SE'si

| Grup | Örnek Sayısı | IL-6 Ortalama ± SE (ng/mL) |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| **Kontrol** | 75 | 10,47 ± 0,30 |
| **Hasta** | 125 | 34,54 ± 4,68 |
| **T-testi** | --- | 11,941 ** |
| ***P*-değeri** | --- | 0,0001 |
| ** (*P*≤0,01) | | |



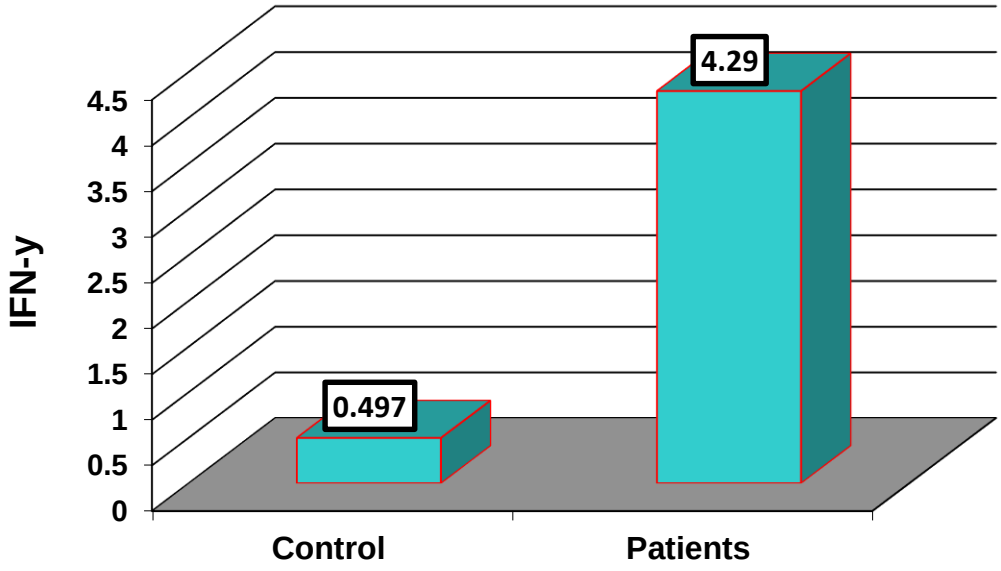

**Şekil 4.3** IL-6'da kontrol ve hasta grupları arasındaki karşılaştırma

### 4.1.4 Serum IFN-y seviyeleri

Şekil 4.4 ve Çizelge 4.5'te gösterildiği gibi, kontrol grubuna (0,497 ± 0,04 ng/mL) kıyasla KÜ hastaları (4,29 ± 1,09 ng/mL) grubunda serum IFN-y düzeyi oldukça önemli ölçüde artmaktadır.

**Çizelge 4.5** Hasta ve kontrol gruplarında IFN-y'nin ortalama ± SE'si

| Grup | Örnek Sayısı | IFN-y Ortalama ± SE (ng/mL) |
|---|---|---|
| **Kontrol** | 75 | 0,497 ± 0,04 |
| **Hasta** | 125 | 4,29 ± 1,09 |
| **T-testi** | --- | 2,801 ** |
| ***P*-değeri** | --- | 0,0081 |
| ** (*P*≤0,01) | | |




**Şekil 4.4** IFN-y'de kontrol ve hasta grupları arasındaki karşılaştırma

## 4.2 İncelenen Parametrelerin Cinsiyete Göre Tahmini

Cinsiyete göre, çalışılan parametrelerin serum seviyeleri, Çizelge 4.6'da gösterildiği gibi erkek ve kadın arasında anlamlı olmayan farklılık göstermektedir. Cinsiyet değişkeni açısından KÜ tespiti için çalışılan 125 örnekte, IgE, Histamin, IL-6, IFN-y gibi immünolojik parametreler, erkek kategorisinde, kadın kategorisine göre nispeten daha yüksek tIgE ve IFN-y değerleri incelenmektedir**.**

**Çizelge 4.6** Hasta grubundaki parametreler çalışmasında cinsiyetin etkisi

| Cinsiyet | Ortalama ± SE | | | |
|---|---|---|---|---|
| | IgE | Histamin | IL-6 | IFN-y |
| Erkek | 333,67±42,18 | 21,65 ±0,96 | 28,65 ±2,94 | 5,07 ±1,53 |
| Kadın | 277,83 ±34.59 | 22,21 ±0,82 | 39,97 ±8,56 | 3,57 ±1,57 |
| T-testi | 107,15 NS | 2,485 NS | 18,15 NS | 4,38 NS |
| NS: önemsiz. | | | | |

## 4.3 Çalışılan Parametrelerin Yaşa Göre Tahmini

Çizelge 4.7'de gösterildiği gibi, yaş gruplarına göre, çalışılan parametrelerin serum seviyeleri üç yaş grubu arasında anlamlı olmayan farklılık göstermektedir.

**Çizelge 4.7** Hasta grubundaki parametreler çalışmasında yaş gruplarının etkisi

| Yaş grupları (yıl) | Ortalama ± SE | | | |
|---|---|---|---|---|
| | IgE | Histamin | IL-6 | IFN-y |
| 30 yıldan az. | 342,35 ±39,64 | 21,79 ±0,84 | 24,21 ±1,41 | 4,02 ±1,30 |
| 30-40 yıl | 242,05 ±43,82 | 23,23 ± 1,47 | 41,06 ±10,42 | 5,88 ±3,44 |
| 40 yıldan fazla | 277,85 ±56,60 | 20,96 ±1,12 | 52,85 ±17,23 | 3,29 ±1,28 |
| LSD değeri | 142,36 NS | 3,291 NS | 24,193 * | 5,815 NS |
| * (P≤0,05), NS: Önemsiz. | | | | |

Yaş grubu açısından KÜ tespiti için çalışılan 125 örnekte, incelenen IgE, Histamin, IL-6, IFN-y gibi biyokimyasal parametreler, yaş grubu >40Yıl kategorisinde (<30 yaş, 30-40 yaş kategorisinde IgE & IFN-y dışında, sırayla IgE değerleri <30Yıl grubunda, Histamin değerleri 30-40 yaş grubunda %95 GA ile daha yüksek ( P≤0,01) olan hastalarda nispeten daha yüksek değerler almaktadır.

## 4.4 Korelasyon Sonuçları

Spearman'ın katsayıları, ilgili beslenme parametrelerinin IL-6, IgE, Histamin ve IFN-y ile orta düzeyde, ters, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu ortaya çıkarmaktadır. KÜ'lü hastalarda, farklı klinik ebeveynler (IgE & Histamine, IgE & IL- 6, IgE & TNF-α, Histamine & IL-6, Histamine & TNF-α, ve IL-6 & TNF-α) arasındaki korelasyon Çizelge 4.8'de bulunmaktadır. Toplam IgE için geometrik ortalama da, KÜ için spesifik IgE'si pozitif olan hasta grubunda, negatif spesifik IgE'si (201,63 ± 17,01 kU/L) olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir (304,63 ± 27,09kU/L); ($p < 0,0001$; Bağımsız örnekler için Student t testi).

**Çizelge 4.8** Hastalardaki fark değişkenleri arasındaki korelasyon katsayısı.

| Parametreler | Korelasyon katsayısı-r | Önem |
|---|---|---|
| IgE & Histamin | 0,36 | ** |
| IgE & IL-6 | 0,29 | ** |
| IgE & IFN-y | 0,15 | * |
| Histamin & IL-6 | 0,20 | ** |
| Histamin & IFN-y | 0,06 | NS |
| IL-6 & IFN-y | 0,02 | NS |
| * ($P \leq 0,05$), ** ($P \leq 0,01$), NS: önemsiz. | | |

# 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik ürtiker (KÜ), 6 haftadan uzun süren geçici kabartılar ve kaşıntıların tekrarlaması ile karakterize yaygın bir deri hastalığıdır. KÜ vakalarının %50'den fazlasına anjiyoödem adı verilen derin bir deri altı veya submukozal ödemin eşlik ettiğine bilinmektedir (Silvares *et al.* 2007). Kronik ürtiker (KÜ) prevalansı üzerine meta-analizler içeren yakın zamanda yayınlanmış bir sistematik derleme, üç ana görüşü ortaya çıkarmıştır: (1) KÜ, yetişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da yaygındır; (2) KÜ prevalansı artmaktadır; (3) coğrafi bölgeler arasında KÜ prevalansında önemli farklılıklar vardır (Raciborski *et al.* 2018, Poulos *et al.* 2007).

Verileri ayrıca, çocuklarda KÜ prevalansının yetişkinlerden daha yüksek olduğunu ve ortalama olarak %1 olarak tahmin edildiğini göstermektedir. Hem çocukları hem de yetişkinleri içeren üç çalışmada, prevalans her iki yaş grubu arasında anlamlı farklılık göstermiştir (Auyeung *et al.* 2016, Augey *et al.* 2011). Daha yakın tarihli bir çalışmada, Avrupa'daki çocuklarda yaygınlık %1,1 olarak tespit edilmiştir (Kessel *et al.* 2010).

Jadhav vd. (2021) araştırmasında, erkek-kadın oran oranının yaklaşık 3:4 olduğunu bulmuşlardır. Silvares vd. (2007) kronik ürtiker anjiyoödem için 1:3 oran bildirmiştir. Diğer birçok çalışma, ürtikerin kadınlarda erkeklere göre çok daha yaygın olduğunu bildirmiştir. Polonya'da yapılan bir araştırma, akut ürtiker insidansının kadınlarda erkeklere kıyasla daha olası olduğunu göstermiştir (Gao *et al.* 2019). Avustralya'da yapılan bir araştırma, 1993–1994 ve 2004–2005 yılları arasında hastaneye anjiyoödem ve ürtiker nedeniyle başvuran toplam vaka sayısının %43 ve %45'inin erkek olduğunu göstermiştir (Kayıran and Akdeniz 2019). Aynı çalışma, anjiyoödem ve ürtiker nedeniyle hastaneye yatışların erkeklerde, kadınlardan daha yaygın olduğunu gösterdi.

Hastalardan alınan kan örnekleri ve kontrollerde IgE, histamin ve IL-6 ve IFN-y dahil sitokinler açısından test edilmiştir. Kronik ürtiker, bilinen bir tetikleyici olmaksızın en az 6 hafta süreyle dermisin yüzeysel kısmını tutan eritematöz ödematöz kaşıntılı papüler lezyonların tekrarlamasıdır. Genellikle iyi huylu bir durum olarak kabul edilse de yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkiler (Zuberbier *et al.* 2018). Anjiyoödemle birlikte

veya onsuz ortaya çıkabilir. İlgili sitokinlerle ilgili araştırmaları gerektiren önemli ancak bilinmeyen bir immünolojik profile sahip bir hastalıktır. İki grup arasında, KÜ hastaları ve görünüşte sağlıklı kontroller arasında oldukça anlamlı bir fark vardır ($P < 0,001$).

Çalışmamızda KÜ hastalarının kontrollere göre serum tIgE düzeylerinin daha yüksek olduğunu gözlemlemektedir. IgE'nin dermatolojik hastalıklardaki rolü daha çok atopik dermatit (AD), alerjik kontakt dermatit ve ürtiker gibi alerjik hastalıklarda incelenmektedir.

Kronik ürtikerli hastalarda yüksek IgE seviyeleri daha önce not edilmiştir. Önceki çalışmalar, KÜ hastalarının serumunda sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında toplam IgE (tIgE) seviyesinin yukarı doğru düzenlendiğini göstermektedir. Bu da serum tIgE seviyesinin KÜ'nün patogenezi ile ilişkili olabileceğini ve hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Akdis and Blaser 2003). 2006 ve 2008 yılları arasında Fransa'da, Augey vd. (2011) KÜ'lü 128 yetişkin hastayı IgE sensitizasyonu ve alerjisi açısından incelediler. Araştırmacılar aşağıdaki durumlarda KÜ'i alerjik bir hastalık olarak kabul etmişlerdir: i) hastanın tıbbi öyküsünde klinik olarak ilgili olan bir alerjenle pozitif prick testleri (deri ponksiyon testleri) arasında yüksek bir korelasyon varsa , ii) alerjen çıkarıldıktan iki ay sonra ilk ürtikerde tam bir remisyon meydana geldiyse. Yorumlanabilir ponksiyon testleri olan 105 hastanın %46,7'si IgE tarafından duyarlı hale getirilmiştir. İki hastada klinik olarak ilgili ponksiyon testleri bulunmaktadır, ancak KÜ'larında başka birçok tetikleyici faktör bulunmaktadır ve alerjen maruziyetinin kesilmesinden sonra remisyon olmamıştır. Bu çalışmada, genel yetişkin popülasyona kıyasla KÜ'lü hastalarda IgE duyarlılık oranının daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Bununla birlikte, bu KÜ vakaları, IgE aracılı alerjilerin bir ifadesi olarak değil, IgE'ye duyarlı kişilerde daha sık görülen ve aralarında IgE aracılı alerjinin en az görüleni olduğu birçok faktör tarafından indüklenen kronik inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilir.

Gao vd. (2019) çalışmasında, KÜ hastalarının serumundaki tIgE seviyeleri ile bu hastaların antihistaminik tedavilere duyarlılığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve ayrıca serum tIgE seviyesinin potansiyel bir biyo belirteç olarak rolünü araştırmışlardır. Akut

spontan ürtiker, mast hücreleri ve bazofillerde bulunan reseptörlere bağlanan İmmünoglobulin E (IgE) antikorlarının oluşumuyla sonuçlanan alerjenlere karşı aşırı duyarlılıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığı. Yeniden maruz kalma üzerine alerjen, hücreye bağlı spesifik IgE tarafından tanınır ve reseptör çapraz bağlanmasına yol açar. Bu olay, cildin üst dermal tabakasında şişme şeklinde sunulan kılcal geçirgenliğin artmasına neden olan başta histamin olmak üzere birçok bağışıklık aracılı enzimin salınmasına yol açar (Stojković *et al.* 2015).

Mast hücrelerinin ürtikerdeki birincil efektör hücreler olduğu iyi bilinmektedir. Bunların degranülasyonu, histamin, triptaz, kimaz ve proteazlar gibi önceden oluşturulmuş granüler aracıların hemen salınmasına yol açar. Aktive edilmiş mast hücreleri ayrıca prostaglandin, (PG-) D2, tromboksanlar, lökotrienler (LT'ler) ve trombosit aktive edici faktörü (PAF) çok hızlı bir şekilde sentezleyebilir ve serbest bırakabilir. Bu aracılar, vazodilatasyondan, artan vasküler geçirgenlikten ve derideki duyusal sinir uçlarının uyarılmasından sorumludur. Bu da şişlik, kızarıklık ve kaşıntıya neden olur (Guida *et al.* 2000).

Histamin, tip I hipersensitivite reaksiyonlarındaki baskın rolüne ek olarak çeşitli immün/inflamatuar ve efektör fonksiyonları etkiler. Histamin, ana efektör hücreleri seçici olarak doku bölgelerine toplayabilir ve olgunlaşmalarını, aktivasyonlarını, polarizasyonlarını ve kronik inflamasyona yol açan diğer işlevleri etkileyebilir. Histamin ayrıca monositleri, dendritik hücreleri, T hücrelerini ve B hücrelerini ve ayrıca ilgili antikor izotip yanıtlarını düzenler. Histaminin immün regülasyonu üzerindeki çeşitli etkileri, dört tip histamin reseptörünün farklı ekspresyonu ve regülasyonu ve bunların farklı hücre içi sinyalleri nedeniyle görünmektedir. Ayrıca bu reseptörlerin histamine afinitelerindeki farklılıklar, histamin ve histamin reseptörlerini hedef alan ilaçların biyolojik etkileri için oldukça belirleyicidir (Caproni *et al.* 2005, Kasperska-Zajac *et al.* 2011).

Guida vd. (2000) çalışmasında, KIÜ hastalarında kontrollere kıyasla serbest diyette daha yüksek histamin plazma seviyeleri bulmuşlardır. Oligoantijenik ve histamin içermeyen bir diyetten sonra, plazma histamin düzeylerinin kontrol grubu ile aynı seviyelere

düştüğünü, kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda histamin plazma düzeylerinin diyete bağlı olduğunu öne sürdüler.

Bu çalışmada, IL-6'nın serum seviyeleri, kontrollerle karşılaştırıldığında KÜ hastalarında anlamlı artış gösterdi. İnterlökin 6 (IL-6), hormon benzeri özellikleri ile homeostatik süreçleri etkiler, bağışıklık ve bağışıklık dışı sistemlerin hücrelerini büyük ölçüde etkiler. Pro- ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Mast hücreleri ve diğer hücre tipleri tarafından immünolojik ve inflamatuar süreçlerde üretilen bir sitokin olan IL-6'nın önemli düzenleyici rolü hakkında çok sayıda bilgi vardır (Kasperska-Zajac *et al.* 2012). Kronik spontan ürtiker patogenezinde IL-6 sitokin ailesinin rolü hakkında çalışmalar vardır. Sitokin profili, IL-4, IL-5 ve interferon-y'de (IFN-y) bir artış ile karakterize edilir, bu da karışık bir Th1/Th2 yanıtını düşündürür (Hunter and Jones 2015).

Derideki inflamatuar aracıların artmasının yanı sıra, birkaç bağımsız çalışma, KSÜ hastalarının dolaşımında proinflamatuar sitokinlerde bir artış olduğunu göstermektedir. Enflamasyonun akut faz yanıtının ana indükleyicilerinden biri olan IL-6, CSU hastalarının plazmasında artar ve hastalığın klinik aktivite skoru ile korelasyon gösterir. Ek olarak, spontan remisyonda plazma IL-6 konsantrasyonu önemli ölçüde daha düşüktür, bu da bu sitokinin hastalık aktivitesinin bir belirteci olabileceğini düşündürür (Rasool *et al.* 2014).

KÜ'da, lenfositler tarafından sitokin üretiminin dengesizliği ile kanıtlanan immünolojik değişiklikler olduğunu göstermektedir (Dos Santos *et al.* 2008) ve mevcut çalışma, IL-6 ve IFN- arasındaki bağlantıyı incelemektedir. Herhangi bir pozitif ilişki olması durumunda serum göstergeleri olarak işlev görürler. Çalışmalar, IL-6'nın trans-sinyalleme yeteneği ile kronik ürtiker gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu kalıcı enflamasyonun bir sonucu olarak, hastalık aktivitesi böylece açıklanabilir. Geleneksel antihistaminik tedaviye dirençli akut ürtikerde özellikle IL-6 salgılayan IL6 kaynağı Mast hücreleri, monositler, bazofiller, eozinofiller, T aktif hücreler ve nötrofiller olarak belirtilmiştir. Yüksek IL-6 plazması, immünolojik aktivasyon ve inflamasyonun sistemik bir semptomudur. IL-6'daki artışlar yine de viral ve bakteriyel

ürünler açısından göz ardı edilmemelidir. IL-6 için, kronik ürtikerde hastalık tipi ve ciddiyeti için bir biyobelirteç olarak, olası bir işlev bu nedenle varsayılabilir.

Yükselmiş plazma IL-6 seviyeleri, immün aktivasyon ve inflamasyonun sistemik bir tezahürüdür. Ancak IL-6 artışlarında viral ve bakteriyel ürünlerin rolü göz ardı edilmemelidir. Serum IL-6 seviyeleri ile pozitif ASST sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon (P=0,015) buldular. Bu korelasyon ASST negatif olan hastalarda anlamlı değildi (P=0,054). Bu nedenle, kronik ürtikerde hastalık tipi ve şiddeti için bir biyobelirteç olarak IL-6 için potansiyel bir rol önerilebilir (Kasperska-Zajac *et al.* 2015).

Kasperska-Zajac vd. (2015), KSÜ'lu hastalarda IL-6 ve onun çözünür reseptörlerinin konsantrasyonlarının önemli ölçüde yükseldiği sonucuna varmıştır, bu da hastalıkta IL-6 trans-sinyallemesinin yukarı regülasyonunu düşündürmektedir. Ek olarak, sonuçlarımız, sistemin KSÜ hastalarında sistemik inflamatuar aktivasyonun patogenezinde rol oynayabileceği kavramını desteklemektedir.

IFN-y ve IL-6, otoimmünite ile güçlü bir şekilde ilişkili olan proinflamatuar sitokinlerdir. İnterferon-gama (IFN-ϒ), viral enfeksiyonlara ve hücre içi bakterilere ve ayrıca antitümör etkilere karşı net bir etkiye sahip bir tip II interferondur. Bu sitokinin anormal ekspresyonu, bazı otoimmün hastalıklarda tanımlanmıştır (Grieco *et al.* 2020).

Bu sitokinin artan seviyeleri, kronik ürtikerde bildirilmiştir (Alasandagutti *et al.* 2014, Dos *et al.* 2008). Kontrol grubunda gözlenenlere kıyasla KSÜ'lu hastalarda daha yüksek IL-6 ve IFN-y seviyeleri bulundu (Raap *et al.* 2010). Başka bir çalışma, IFN-y ve IL-6'nın sitokin seviyelerinde, hastalık gelişiminde düzenleyici rollerini vurgulayarak önemli bir artış olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak, ilişkilendirme çalışmaları, IFN-γ +874 T/A'nın TT genotipinin ve IL-6-174 G/C'nin GG genotipinin CIU'ya duyarlı olduğunu ortaya koymuştur.

Mevcut çalışma şu sonuca varmıştır:

1- KÜ hastaları ve kontroller arasında toplam serum IgE, histamin, IL-6 ve IFN-y ortalamaları arasında oldukça anlamlı fark vardır.

2- Korelasyon sonuçlarına göre IgE ile Histamin arasında, IgE ile IL-6 arasında, IgE ile INF-y arasında ve Histamin ile IL-6 arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

3- Histamin ile IFN-y arasında ve IL-6 ile IFN-y arasında zayıf pozitif korelasyon vardır.

## KAYNAKLAR


Abdulelah, A. H., Kubaisi, T. and AlMashhadani, N. 2012. Laboratory Findings in Acute Ordinary Urticaria in AL-Ramadi City. Tikrit Journal of Pure Science, 17: 34-36.

Aitella, E., De Bartolomeis, F., Savoia, A., Fabiani, M., Romano, M. and Astarita, C. 2018. The overlap syndrome of urticaria and gastroesophageal reflux disease., PLoS One. 20: 13-17.

Akdis, C. A. and Blaser K. 2003. Histamine in the immmune regulation of allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol, 112: 15-22.

Alasandagutti, M. L., Ponnana, M., Sivangala, R., Thada, S., Joshi, L., Hussain, H., Ansari, S., Valluri, V. and Gaddam S. 2014. Role of IFN-γ and IL-6 Cytokines and Their Association in Determining Susceptibility to Chronic Idiopathic Urticaria. Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 18: 12-20.

Ananthula, D. and Vidyasagar, D. 2020. A study on validity of autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. International Journal of Dermatology, Venereology and Leprosy Sciences, 3: 9-15.

Atkins, P. C., Von Allmen, C., Valenzano, M., Olson, R., Shalit, M. and Zweiman, B. 1990. Determinants of in vivo histamine release in cutaneous allergic reactions in humans. J Allergy Clin Immunol, 57: 371– 379.

Augey, F., Gunera-Saad, N., Bensaid, B., Nosbaum, A., Berard, F., Nicolas, J. F. 2011. Chronic pontaneous urticaria is not an allergic disease. Eur. J. Dermatol., 21: 349-353.

Auyeung, P., Mittag, D., Hodgkin, P. D. and Harrison, L. C. 2016. Autoreactive T cells in chronic spontaneous urticaria target the IgE Fc receptor Iα subunit. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 138(3): 761-8.

Ayuso, R., Sánchez-Garcia S., Lin J., Fu Z., Ibáñez M. D. and Carrillo T. 2010. Greaterepitope recognition of shrimp allergens by children than by adults suggests thatshrimp sensitization decreases with age. J. Allergy Clin Immunol, 125(6): 1286–1293.

Balp, M. M., Weller, K., Carboni, V., Chirilov, A., Papavassilis, C. and Severin, T. 2018. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. Pediatr Allergy Immunol, 29(6): 630–6.

Bateman, T. A. 1813. Practical Synopsis of Cutaneous Diseases. Longman, Hurst, Rees, Orme and Brown: London.

Benson, M., Strannegard, I. L., Wennergren, G. and Strannegard, O. 2000. Low levels of interferon- gamma in nasal fluid accompany raised levels of T-helper 2cytokines in children with on going allergic rhinitis. Pediatr Allergy Immunol, 11(1): 20-8.

Boehm, U., Klamp, T., Groot, M. and Howard, J. C. 1997. Cellular responses to interferong. Annu Rev Immunol, 15: 749-795.

Boguniewicz, M., Martin, R. J., Martin, D., Gibson, U., Celniker, A., Williams, M. and Leung, D. Y. 1995. The effects of nebulized recombinant interferon-gamma in asthmatic airways. J Allergy Clin Immunol, 95: 133-135.

Bottcher, M. F., Jenmalm, M. C. and Bjorksten, B. 2002. Immune responses to birch in young children during their first 7 years of life. Clin Exp Allergy, 32(12): 1690-1698.

Broder, M. S., Raimundo, K., Antonova, E. and Chang, E. 2015. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. Am J Clin Dermatol, 16(4): 313–21.

Büyüköztürk, S., Gelincik, A., Demirtürk, M., Kocaturk, E., Colakoğlu, B. and Dal, M. 2012. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. The Journal of dermatology, 39(5): 439-42.

Caproni, B., Giomi, W. and Volpi, E. 2005. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. Clinical Immunology, 114(5), 284–292.

Carey, B. 2020. The Literary Gilbert White. In: Carey B., Greenfield S., Milne A. (eds) Birds in Eighteenth-Century Literature. Palgrave Studies in Animals and Literature. Palgrave Macmillan, Cham.

Daniluk, U., Alifier, M., Kaczmarski, M., Stasiak-Barmuta, A. and Lebensztejn, D. 2015. Longitudinal observation of children with enhanced total serum IgE. Ann Allergy Asthma Immunol, 114: 98-103.

Desmedt, M., Rottiers, P., Dooms, H., Fiers, W. and Grooten J. 1998. Macrophages induce cellular immunity by activating Th1 cell responses and suppressing Th2 cell responses. J Immunol, 160(11): 5300-8.

Dos Santos, J. C., Azor, M. H., Nojima, V. Y., Lourenço, F. D, Prearo, E. and Maruta, C. W. 2008. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. International Immunopharmacology, 8(10): 1433-40.

Duke, W. W. 1924. Urticaria caused specifically by the action of physical agents. J Am Med Ass, 83: 3-5.

Farrar, M. A. and Schreiber R. D. 1993. The molecular cell biology of interferon-g and its receptor. Annu Rev Immunol, 11: 571-611.

Fisher, A. A. 1973. Contact dermatitis. Philadelphia: Lea and Fibiger.

Frandji, P., Tkaczyk, C., Oskéritzian, C., Lapeyre, J., Peronet, R., David, B., Guillet, J-G. and Mécheri, S. 1995. Presentation of soluble antigens by mast cells: upregulation by interleukin- 4 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and downregulation by IFN-g. Cell Immunol, 163: 37-46.

Frank, J. P. 1792. De curandis hominum morbis epitome. 3, 104. Mannheim.

Fricke, J., Ávila, G., Keller, T., Weller, K., Lau, S. and Maurer, M. 2020. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. Allergy, 75(2): 423–32.

Frucht, D. M., Fukao, T., Bogdan, C., Schindler, H., O'Shea, J. J. and Koyasu, S. 2001. IFN-g production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. Trends Immunol, 22: 556-560.

Gao, Y. X., Han, Y. and Yao, X. 2019. Elevated Serum Total IgE Levels in Patients with Chronic Urticaria Indicate Insensitivity to Antihistamine Treatment. Int J Dermatol Venereol, 2: 3-6.

Giri, U., Kayastha, B. and Shakya, N. 2020. A Hospital Based Study of Association of Chronic Spontaneous Urticaria with Autologous Serum Skin Test. Nepal Journal of Dermatology, Venereology & Leprology, 18: 9-14.

González-Buitrago, J. M., Ferreira, L., Isidoro-García, M., Sanz, C., Lorente, F. and Dávila, I. 2007. Proteomic approaches for identifying new allergens and diagnosing allergic diseases. Clin Chim Minutes, 385(1-2): 21-7.

Greaves, M. 2001. Chronic idiopathic urticaria (CIU) and Helicobacter pylori - Not directly causative, but could there be a link? Allergy and Clinical Immunology International, 13: 23-26.

Greaves, M. 2003. Chronic idiopathic urticaria. Current opinion in allergy and clinical immunology, 3: 363-8.

Grieco, T., Porzia, A., Paolino, G., Chello, C., Sernicola, A., Faina, V., Carnicelli, G., Moliterni, E. and Mainiero, F. 2020. IFN-γ/IL-6 and related cytokines in chronic spontaneous urticaria: evaluation of their pathogenetic role and changes during omalizumab therapy. Int J Dermatology, 59(5): 590-594.

Guida, B., De Martino, C., De Martino, S., Tritto, G., Patella, V., Trio, R., Agostino, C. D., Pecoraro, P. and D'Agostino, L. 2000. Histamine plasma levels and elimination diet in chronicidiopathic urticarial. European Journal of Clinical Nutrition, 54: 155-158.

Hamilton, J. D., Suárez-Fariñas, M. and Dhingra, N. 2014. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 134: 1293–1300.

Hide, M. 2012. Pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: from definition, etiology and treatments. The Journal of Dermatology, 39: 2-2.

Hon, K., Leung, A., Ng, W. and Loo, S. 2019. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery, 13: 21-27.

Hunter, C. A. and Jones, S. A. 2015. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Nature Immunology, 16(5): 448-57.

Jadhav, R., Alcala, E., Sirota, S. and Capitman, J. 2021. Risk Factors for Acute Urticaria in Central California. Int. J. Environ. Res. Public Health, 18: 3728-3731.

Kaplan, A. P. and Greaves, M. 2009. Pathogenesis of chronic urticaria, Clin Exp Allergy, 39(6): 777-87.

Kasperska-Zajac, A. 2012. Acute-phase response in chronic urticaria. Journal European Academy Dermatolology Venereololgy, 26(6): 665–672.

Kasperska-Zajac, A., Grzanka, A. and Damasiewicz-Bodzek, A. 2015. IL- 6 Transsignaling in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. PLoS One, 10(12): e014575.

Kasperska-Zajac, J., Sztylc, E., and Machura G. 2011. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. Clinical Experimental Allergy, 41(10): 1386–1391.

Kayıran, M. A. ve Akdeniz, N. 2019. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. North Clin Istanb, 6(1): 93-99.

Kessel, A., Helou, W. and Bamberger, E. 2010. Elevated serum total IgE: apotential marker for severe chronic urticaria. Int Arch Allergy Immunol, 153(3): 288–293.

Knight, D. A., Stewart, G. A. and Thompson, P. J. 1992. Histamine tachyphylaxis in human airway smooth muscle. The role of H2 receptors and the bronchial epithelium. Am Rev Respir Dis, 57: 137– 140.

Kodama, T., Kuribayashi, K., Nakamura, H. and Fujita, M. 2003. Role of interleukin-12 in the regulation of CD4+ T cell apoptosis in a mouse model of asthma. Clin Exp Immunol, 131(2): 199-205.

Lamkhioued, B., Abdelilah, S. G., Hamid Q., Mansour, N. and Delespesse, P. M. 2003. The CCR3 receptor is involved in eosinophil differentiation and is up-regulated by Th2 cytokines in CD34+ progenitor cells. J Immunol, 170: 537-547.

Lapi, F., Cassano, N., Pegoraro, V., Cataldo, N., Heiman, F. and Cricelli, I. 2016. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from anationwide, population-based study in Italy. Br J Dermatol, 174(5): 996–1004.

Lennart, J. 2001. Alternative treatments for severely affected patients with urticaria. J Investig Dermatol Symp Proc, 6(2): 157-9.

Liutu, M., Kalimo, K., Uksila, J. and Kalimo H. 1998. Etiologic aspects of chronic urticaria. International journal of dermatology, 37(7): 515-9.

Maibach, H. I. and Johnson, H. L. 1975. Contact urticaria syndrome. Contact urticaria to diethyltoluamide (immediate type hypersensitivity). Arch Dermatol, 111: 726–730.

Maurer, M., Bindslev-Jensen, C. and Gimenez, A. 2012. Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update!. The British journal of dermatology, 168: 55-61.

Naggar, M. M., Ukai, K. and Sakakura, Y. 1998. Expression of Interferon-gamma, Interleukin-4and Interleukin-5 mRNA in the Nasal Mucosa Membrane of Rats with Allergic Rhinitis. Scand J Immunol, 47: 554-60.

Niepomniszcze, H. and Amad, R. 2001. Skin disorders and thyroid disease. Journal of endocrinological investigation, 24: 628-38.

Patel, H. J., Belvisi, M. G., Donnelly, L. E., Yacoub, M. H., Chung, K. F. and Mitchell, J. A. 1999. Constitutive expression of type I NOS in human airway smooth muscle cells: evidence for an antiproliferative role. FASEB J, 13: 1810-1816.

Polycheck, 2016. Multiparameter Technology for Human and Veterinary Diagnostics. Polycheck-Diagnostics, Germany.

Poulos, L. M., Waters, A. M., Correll, P. K., Loblay, R. H. and Marks, G. B. 2007. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993–1994 to 2004–2005. J. Allergy Clin. Immunol., 120: 878–884.

Qais, M. 2020. Studying Some Immunological And Physiological Changes on Blood from patients with Urticaria. Unpublished manuscript, https://www.researchgate.net/publication/340515662_Studying_Some_Immunological_And_Physiological_Changes_on_Blood_from_patients_with_Urticaria. Erişim tarihi 21.10.2021.

Raap, U., Wieczorek, D., Gehring, M., Pauls, I., Ständer, S., Kapp, A. and Wedi, B. 2010. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria. Experimental Dermatology, 19(5): 464-6.

Raciborski, F., Kłak, A., Czarnecka-Operacz, M., Jenerowicz, D., Sybilski, A., Kuna, P., Samolinski, B. and Wg, E. 2018. Epidemiology of urticaria in Poland—nationally representative survey results. Postepy Dermatol. Alergol., 35: 67–73.

Rai, D., Wahid, Z. and Zaidi, A. N. 2000. Cutaneous manifestations of thyroid disease. Journal of Pakistan Association of Dermatologists, 11: 8-11.

Rasool, R., Ashiq, I., Shera, I. A., Yousuf, Q. and Shah, Z. A. 2014. Study of serum Interleukin (IL) 18 and IL-6 levels in relation with the clinical disease severity in chronic idiopathic urticaria patients of Kashmir (North India). Asia Pacific Allergy, 4(4): 206-11.

Rubio, L., Pérez, M. and Díaz, J. 2019. Approach to Chronic Urticaria From Primary Care and Emergency Services: Case Reports in Spain. 10.5772/intechopen.88369.

Schocket, A. L. 2006. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. Allergy Asthma Proc, 27(2): 90-5.

Sehra, S., Pynaert, G., Tournoy, K., Haegeman, A., Matthys, P., Tagawa, Y., Pauwels, R. and Grooten, J. 2003. Airway IgG counteracts specific and bystander allergen-

triggered pulmonary inflammation by a mechanism dependent on FcgR and IFN-g. J Immunol, 171: 2080-2089.

Silvares, M. R. C., Coelho, K .I. R., Dalben, I. and Lastória, J. C. 2007. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. Sao Paulo Med. J., 125: 281–285.

Stojković, N., Cekić, S., Ristov, M., Ristić, M., Đukić, D., Binić, M. and Virijević, D. 2015. Histamine and Antihistamines. Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš, 32(1): 7-22.

Tamaoki, J., Nakata, J., Takeyama, K., Chiyotani, A. and Konno, K. 1997. Histamine H2 receptor-mediated airway goblet secretion and its modulation by histamine-degrading enzymes. J Allergy Clin Immunol, 57: 233– 238.

Tanaka, A., Jinno, M., Hirai, K., Miyata, Y., Mizuma, H. and Yamaguchi, M. 2014. Longitudinal increase in total IgE levels in patients with adult asthma: an association with poor asthma control. Respir Res, 15: 144-149.

Valk, P. G. M., Moret, G. and Kiemeney, L. A. 2002. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. The British journal of dermatology, 146: 110-3.

Veiel, T. 1887. Über einen Fall von Eczema solare. Arch Derm Syph, 19, 1113, Berlin.

Weller, K., Altrichter, S., Ardelean, E., Krause, K. and Magerl, M. 2010. Chronic urticaria: prevalence, course, prognostic factors and impact. Hautarzt, 61: 750–757.

Willan, R. 1808. On Cutaneous Diseases. J Johnson; St Paul's Church-Yard, London.

Zeiger, R. S. 2000. Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 30: 77-86.

Zhou, Y., Sheng, M. and Chen, M. 2018. Detection and allergen analysis of serum IgE in pediatric patients with chronic urticaria. Pak J Med Sci, 34: 385-9.

Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Latif, A. H., Baker, D. and Ballmer-Weber, B. 2018. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy, 73: 1393–414.

Zuberbier, T., Balke, M., Worm, M., Edenharter, G. and Maurer, M. 2010. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. Clinical and experimental dermatology, 35(8): 869-873.

Zuberbier, T., Greaves, M. and Juhlin, L. 2001. Definition, Classification, and Routine Diagnosis of Urticaria: A Consensus Report1. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, 6: 123-127.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Ibtihal Irzooqee ABBAS

### Eğitim

| | | |
|---|---|---|
| Yüksek Lisans | Çankırı Karatekin Üniversitesi<br>Fen Bilimleri Enstitüsü<br>Biyoloji Anabilim Dalı | 2019-2022 |
| Lisans | Bağdat Üniversitesi<br>Temel Bilimler Fakültesi<br>Biyoloji Bölümü | 2003-2008 |