

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

**KRONİK SPONTAN ÜRTİKER İLE MİCRORNA-221,  
MİCRORNA-155 VE IL-31 İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Özge Sevil KARSTARLI BAKAY**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doc. Dr. BETÜL DEMİR**

**ELAZIĞ  
2018**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
.....

**Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

..... **Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan, eğitimimde büyük katkıları olan Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı ve verilerimin istatistiklerini yapan Prof.Dr. Demet Çiçek hocama, tez danışmanım ve yine eğitimimde büyük katkısı olan Yrd. Doç. Dr. Betül Demir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın önemli bir kesitini paylaşmış olduğum ve onlarla çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, servis hemşire ve personeline, tüm tıp eğitimim ve asistanlığım boyunca hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.



## ÖZET

Kronik spontan ürtiker (KSÜ) sık görülen inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etyopatogenezi çok iyi bilinmemektedir. MicroRNA'lar 19-25 nükleotid uzunluğunda RNA molekülleridir. Protein kodlayan mRNA'ların yaklaşık %30'nun ekspresyonunda düzenleyicidirler. Hücre farklılaşması, apoptoz, antiviral savunma, immün hücrelerin farklılaşması, antikor üretimi ve inflamatuvar mediatör salınımı gibi immün sistem fonksiyonlarında önemli rolleri gösterilmiştir. IL-31 ise kaşıntılı deri hastalıklarında tespit edilen yeni bir sitokindir. Son zamanlarda ürtiker patogenezindeki mast hücre degranülasyonunun microRNA-221 ve microRNA-155 ile ilişkili olabileceği yönünde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada KSÜ'lü hastalarda microRNA-221 ve microRNA-155'in genetik ekspresyonları ile KSÜ'lü hastaların serum IL-31 düzeyinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya KSÜ'lü 50 hasta ve 50 kontrol alındı. KSÜ'lü hastalara ürtiker aktivite skoru (ÜAS) anketi dolduruldu ve otolog serum deri testi (OSDT) yapıldı. Serum IL-31 ve total IgE seviyelerine bakıldı. MikroRNA-155 ve mikroRNA-221 ekspresyonu gerçek zamanlı real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) ile değerlendirildi. KSÜ'lü hastalarda hsa-microRNA-155-3p ve hsa-microRNA-221-3p'nin 2.2'nin üzerinde kat artışı tespit edildi. KSÜ'lü hastalarda ortalama total IgE düzeyi ( $129.08 \pm 14.06$ ) (IU/L) kontrollere ( $52.74 \pm 9.46$ ) (IU/L) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.01$ ). Tüm katılımcılarda microRNA-155 ile total IgE arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $r = 0.25$ ,  $p < 0.01$ ). KSÜ'lü hastaların ortalama serum IL-31 düzeyi ( $7.98 \pm 1.81$ ) (pg/ml) ile kontrollerin ortalama serum IL-31 düzeyi ( $5.26 \pm 0.28$ ) (pg/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ( $p > 0,05$ ). Serum CRP düzeyiyle microRNA-221 arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $r = 0.28$ ,  $p < 0.01$ ).

Sonuç olarak hem mast hücresi fonksiyonları hem de inflamatuvar mediatörler üzerindeki etkileri göz önüne alındığında microRNA-221 ve microRNA-155'in KSÜ patogenezinin ve yeni tedavi metotlarına ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik spontan ürtiker, microRNA-155, microRNA-221, IL-31.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA WITH MICRORNA-221, MICORNA-155 AND IL-31

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a common skin disease. However, the exact physiopathology remains unknown. MicroRNA is a family of non-coding RNAs, which consists of 19–25 nucleotides and regulates the expression of approximately 30% of human protein-coding mRNAs. Significant roles have been demonstrated in immune system functions such as cell differentiation, apoptosis, antiviral defense, differentiation of immunocytes, antibody production and inflammatory mediator release. IL-31 represents a novel cytokine involved in pruritic skin diseases including atopic dermatitis. recently, studies have been carried out that mast cell degranulation in the pathogenesis of urticaria may be associated with microRNA-221 and microRNA-155. We aimed to investigate the possible roles of microRNA-155, microRNA-221 and IL-31 in the clarification of pathogenesis of CSU.

We included 50 patients with CSU and 50 healthy controls. Patients with urticaria filled a questionnaire of disease activity (urticaria activity score – UAS) and done Autologous serum skin test (ASST) . Serum levels of IL-31 and total IgE were analysed. The expression of microRNA-155 and microRNA-221 was assessed by real time RT-PCR

Expression of microRNA-155 and microRNA-221 in patients was significantly higher than in controls (fold change >2.2). The mean total IgE level was found to be statistically higher in patients with CSU (129.08±14.06) (IU/L) compared to controls (52.74±9.46) (IU/L), (p<0.01). There was a positive correlation between microRNA-155 and total IgE in all subjects (r=0.25, p<0.01). The difference between the mean serum IL-31 level of the patients with CSU (7.98±1.81) (pg/ml) and the mean serum IL-31 level of the controls (5.26±0.28) (pg/ml) was not statistically significant (p>0,05). There was a positive correlation between serum CRP level and microRNA-221 (r=0.28, p<0.01).

In conclusion, considering microRNA-221 and microRNA-155 effects on both mast cell functions and inflammatory mediator, we think that it will guide the pathogenesis of CSU and novel methods of treatment.

**Keywords:** Chronic spontaneous urticaria, MicroRNA-155, MicroRNA-221,IL-31.



## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kronik ürtiker	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.1.3. Etiyoloji	3
1.1.1.4. Patogenez	4
1.1.1.4.1. İmmünolojik mekanizmalar	4
1.1.1.4.1.1. Otoimmünite	4
1.1.1.4.1.1.1. IgE bağımlı mekanizmalar	5
1.1.1.4.1.1.2. IgE bağımlı ürtikerde hücre ve mediyatörler	6
1.1.1.4.1.2. Kompleman ilişkili ürtiker oluşumu	8
1.1.1.4.2. Nonimmünolojik mekanizmalar	9
1.1.1.4.2.1. Doğrudan mast hücre salınımı	9
1.1.1.4.2.2. Araşidonik asit metabolizmasına bağlı değişiklikler	9
1.1.1.5. Sınıflandırma	9
1.1.1.6. Tanı	10
1.1.1.6.1. Otolog serum deri testi	11
1.1.1.7. Histopatoloji	12
1.1.1.8. Ayırıcı Tanı	12
1.1.1.9. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	13
1.1.1.10. Ürtiker şiddetinin değerlendirilmesi	14
1.1.1.11. Tedavi	14

1.1.1.11.1. Antihistaminikler	15
1.1.1.11.1.1. Pediatrik kullanım	16
1.1.1.11.1.2. Gebelikte ve süt emzirme döneminde kullanım	17
1.1.1.11.2. Sistemik kortikosteroidler	17
1.1.1.11.3. Lökotrien reseptör antagonistleri	17
1.1.1.11.3.1. Pediatrik kullanım	18
1.1.1.11.3.2. Gebelikte kullanım	18
1.1.1.11.4. Siklosporin	18
1.1.1.11.4.1. Pediatrik kullanım	19
1.1.1.11.4.2. Gebelikte kullanım	19
1.1.1.11.5. Omaluzimab	19
1.1.1.11.5.1. Pediatrik kullanım	20
1.1.1.11.5.2. Gebelikte kullanım	20
1.1.1.12. Prognoz	21
1.1.2. MicroRNA	22
1.1.2.1. Tanım	22
1.1.2.2. Tarihçe	22
1.1.2.3. Yapı ve oluşum	23
1.1.2.4. Fonksiyon	24
1.1.2.5. Otoimmün hastalıklarda microRNA katılımı	24
1.1.2.6. İmmün sistem fonksiyonu ve gelişiminde microRNA'nın rolü	24
1.1.2.7. MicroRNA ve mast hücresi	25
1.1.3. İnterlökin 31	25
1.1.3.1. Tanım	25
1.1.3.2. İnterlökin 31 fonksiyonları	26
1.1.3.3. İnterlökin-31 ve kutanöz hastalıklar	27
<b>2. MATERYAL VE METOD</b>	<b>28</b>
2.1. Otolog serum deri testinin değerlendirilmesi	28
2.2. Ürtiker aktivite skorunun (ÜAS) değerlendirilmesi	29
2.3. Plazma örneklerinden Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) analizi	29
2.3.1. Kandan plazma eldesi	29
2.3.2. Plazma örneklerinden microRNA eldesi	29
2.3.3. cDNA (kalıp, complementary DNA) eldesi	30

2.3.3.1. cDNA'nın zenginleştirilmesi	31
2.3.4. RT-PCR	32
2.3.5. $2^{-\Delta\Delta Ct}$ analizi ile kat değsimlerinin hesaplanması	32
2.4. İnterlökin IL31 analizi	33
<b>3. BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>39</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>44</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>59</b>



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Ürtiker etiyoloji ve patogenezinin mekanizmaları	4
<b>Tablo 2.</b>	Mast hücre mediyatörleri ve başlıca görevleri	8
<b>Tablo 3.</b>	Ürtikerin sınıflandırması	10
<b>Tablo 4.</b>	Kronik indüklenabilir ürtiker tipleri ve tetikleyici faktörler	10
<b>Tablo 5.</b>	Kronik ürtikerde tanısal testler	11
<b>Tablo 6.</b>	Kronik indüklenabilir ürtikerde deri testleri	11
<b>Tablo 7.</b>	Ürtiker ayırıcı tanısı	13
<b>Tablo 8.</b>	Ürtiker aktivite skoru	14
<b>Tablo 9.</b>	Ürtiker tedavisinde genel önlemler	15
<b>Tablo 10.</b>	H1 antihistaminiklerin yan etkileri	16
<b>Tablo 11.</b>	Ülkemizde bulunan pediatrik antihistaminikler	17
<b>Tablo 12.</b>	cDNA eldesi için bileşenler ve miktarları	31
<b>Tablo 13.</b>	cDNA'nın zenginleştirilmesi için bileşenler ve miktarları	31
<b>Tablo 14.</b>	cDNA'nın zenginleştirilme tepkime sıcaklıkları	31
<b>Tablo 15.</b>	RT-PCR için kullanılan bileşenlerin oranları	32
<b>Tablo 16.</b>	RT-PCR tepkime koşulları	32
<b>Tablo 17.</b>	Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	34
<b>Tablo 18.</b>	Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri	36

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Mast hücre sitokin ve mediyatörleri	7
<b>Şekil 2.</b> Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu tedavi algoritması	21
<b>Şekil 3.</b> İnflamasyonda anti-microRNA-155 aktivitesi	38
<b>Şekil 4.</b> Hastalarda total IgE düzeyleri	35
<b>Şekil 5.</b> Kadın ve erkek hastalarda total IgE düzeyleri	35
<b>Şekil 6.</b> Hastalarda serum CRP düzeyleri	50
<b>Şekil 7.</b> Hastalarda serum IL-31 düzeyi ile total IgE düzeyleri arasındaki ilişki	37
<b>Şekil 8.</b> Hsa-microRNA-155-3p ve hsa-microRNA-221-3p kat artışı grafiği	38



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>Ago2</b>	: Argonaute2
<b>Anti TPO</b>	: Antitroid peroksidaz
<b>AÖ</b>	: Anjioödem
<b>AÜ</b>	: Akut ürtiker
<b>C</b>	: Kompleman
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DC</b>	: Dendritik hücreler
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>ESR</b>	: Sedimantasyon
<b>FCAS</b>	: Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom
<b>FcεRI</b>	: Yüksek afiniteli IgE reseptörü
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit monosit koloni stimulan faktör
<b>gp130</b>	: Gastroprotein 130
<b>HF</b>	: Hageman faktör
<b>IgE</b>	: İmmunoglobulin E
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>JAK/STAT</b>	: Janus kinase/signal transducers and activators of transcription)
<b>KİÜ</b>	: Kronik indüklenebilir ürtiker
<b>KSÜ</b>	: Kronik spontan ürtiker
<b>KÜ</b>	: Kronik ürtiker
<b>Lökotrien-C4</b>	: LTC4
<b>LTRA</b>	: Lökotrien reseptör antagonistleri
<b>MAPK</b>	: Mitogen activated protein kinase
<b>NERDS</b>	: Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme
<b>NOMID</b>	: Yenidoğan başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
<b>ORF</b>	: Open reading frame
<b>OSDT</b>	: Otolog serum deri testi
<b>PAF</b>	: Trombosit aktive edici faktör
<b>PGD2</b>	: Prostaglandin D2

<b>PI3K/AKT</b>	: PhosphaIdilinositol 3-kinaz
<b>PUPPP</b>	: Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu
<b>RISC</b>	: RNA induced silencing complex:
<b>RT-PCR</b>	: Real-time polymerase chain reaction
<b>SLE</b>	: Kronik ürtiker sistemik lupus eritematosus
<b>SS</b>	: Sjögren sendromu
<b>Th</b>	: T helper
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz edici faktör- $\alpha$
<b>TRAPS</b>	: Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom
<b>TRBP</b>	: Trans-activator RNA binding prote
<b>TSH</b>	: Tiroid stimülan hormon
<b>ÜAS</b>	: Ürtiker Aktivite Skoru

## 1. GİRİŞ

Ürtiker vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artışına bağlı eritemli, ödemli ve kaşıntılı döküntü ile seyreden bir hastalıktır. Ürtikerde yüzeysel dermiste ödem olurken submukoza ve deri altı dokudaki ödeme anjiyoödem (AÖ) denir. Ürtiker ve AÖ birlikte görülebileceği gibi ayrı ayrı da meydana gelebilir (1). Altı haftadan kısa süren klinik tabloya akut ürtiker (AÜ), altı haftadan daha uzun süren ve haftada en az iki kez ürtiker/anjiyoödem ise kronik ürtiker (KÜ) olarak tanımlanır. KÜ, kronik spontan ürtiker (KSÜ) ve kronik indüklenebilir ürtiker (KİÜ) şeklinde alt gruplara ayrılmaktadır. KSÜ, bilinen veya bilinmeyen nedenlere bağlı en az altı haftadır süren ürtiker-anjiyoödem ataklarıyla karakterizedir. KİÜ başlığı altında fiziksel ürtikerler (soğuk ürtikeri, ısı ürtikeri, solar ürtiker, dermografik ürtiker, geç basınç ürtikeri, vibratuar ürtiker), kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker ve kontakt ürtiker yer almaktadır (2). KSÜ patogenezinde genetik yatkınlık, nöroendokrin disfonksiyon, otoimmünite, akut faz yanıtı, enfeksiyon-inflamasyon ve koagülasyon sistemindeki değişimler suçlanmıştır (3, 4).

MicroRNA'lar 19-25 nükleotid uzunluğunda RNA molekülleridir. İnsan proteini kodlayan RNA'ların yaklaşık %30'nun ekspresyonunda düzenleyici rol oynarlar (5). 2001 yılında insanlarda keşfedildiği günden beri 1420'den fazla tipi tanımlanmıştır. MicroRNA'ların hücre farklılaşması, apoptoz, anti-viral savunma, immün hücrelerin farklılaşması ve sağ kalımı, antikor üretimi ve inflamatuvar mediatör salınımı dahil olmak üzere immün sistem fonksiyonları üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. MicroRNA'ların anormal ekspresyonları (upregülasyonu veya downregülasyonu); kanser, kalp-damar bozuklukları, şizofreni, kas-iskelet bozuklukları, akciğer hastalıkları ve gelişim bozuklukları gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (6).

Son çalışmalar, ekstraselüler microRNA seviyelerinin deri hastalıklarının tanısı ve/veya hastalık aktivitesinin hesaplanması için yararlı olabileceğini göstermektedir (5). Farklı microRNA alt gruplarının skleroderma (7), dermatomyozit (8), psoriasis (9), toksik epidermal nekroliz (10), malign melanom (11), atopik dermatit (12) gibi deri hastalıklarındaki rolü araştırılmış ve microRNA'ların up veya downregülasyonunun bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığı tespit edilmiştir. MicroRNA'ların birçok farklı hücresel süreci düzenlediği

açıkken bireysel olarak microRNA fonksiyonlarının detaylarını anlamak zordur. MicroRNA-221, dinleme dönemindeki mast hücrelerinin, hücre döngüsü ve iskeletin düzenlenmesine katkıda bulunur. Bununla birlikte microRNA-221, mast hücre stimülasyonu, sitokin üretimi, degranülasyon, hücre adezyonu gibi FcεRI bağımlı mekanizmalarda hücre türüne spesifik düzenleyici rol oynar (13). MicroRNA-155'in ise FcεRI bağımlı mast hücre degranülasyonu ve sitokin salınımda negatif düzenleyici olduğu tespit edilmiştir (14).

Son zamanlarda interlökin-6 (IL-6) sitokin ailesinin yeni bir üyesi olarak interlökin-31 (IL-31) keşfedilmiştir (15). Atopik dermatit (16), KSÜ (17), alerjik kontakt dermatit (18), prurigo nodularis (19), primer kutanöz lenfoma (20) ve mastositoz (21) dahil olmak üzere miyeloproliferatif bozukluklarda (22) IL-31'in kronik inflamasyon ve kaşıntı patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. KÜ'lü hastaların tümü antihistaminik tedavisine cevap vermezken immünsüpresif ilaçlarla tedavi olması IL-31'in hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığını destekler (16).

Ürtiker patogenezinde yer alan mast hücre degranülasyonun microRNA-221 ve microRNA-155 ile ilişkili olabileceği yönündeki çalışmalar ve KSÜ ile IL31 ilişkisi bizi KSÜ'lü hastalarda microRNA-221, microRNA-155 genetik ekspresyonları ve KSÜ ile IL31'in serum düzeyini ilişkiyi incelemeye teşvik etmiştir.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Kronik ürtiker**

#### **1.1.1.1. Tanım**

Ürtiker vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artışına bağlı eritemli, ödemli ve kaşıntılı döküntü ile seyreden bir hastalıktır. Ürtikerde yüzeysel dermiste ödem olurken submukoza ve deri altı dokudaki ödeme anjiyoödem denir. Ürtiker ve anjiyoödem birlikte görülebileceği gibi ayrı ayrı da meydana gelebilir (23). “Urtica dioica” halk arasında bilindiği ismiyle ısırgan otunun deriye değdiği yerde benzer şekilde lezyonların oluşmasından hareketle hastalığa 1771 yılında John Peter Frank tarafından ürtiker adı verilmiştir (24).

#### **1.1.1.2. Epidemiyoloji**

Özgün bir coğrafya ve ırk ayırt etmeksizin ürtiker her toplumda görülmektedir. En sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir. Yaşamlarının

belirli bir dönemde insanların %8,8-20'sinin bir kez ürtiker atağı geçirdiği tespit edilmiştir (25). KSÜ'in nokta prevalansı %0,5-1 düzeyindedir. Olguların %40-50'sinde ürtiker ve anjioödem birliktelik gösterirken, %40'ında yalnız ürtiker, %10'nunda ise yalnızca anjioödem gelişir (26). Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülür (27).

### 1.1.1.3. Etiyoloji

Ürtiker etiyojisi halen net değildir. AÜ'de nedeni tespit etmek kolayken, KSÜ'de ise oldukça güçtür. AÜ'de etiyojide ilaçlar, gıdalar ve enfeksiyonlar (28, 29) başta olmak üzere inhale edilen allerjenler, böcek ısırıkları, penetre olan veya temas eden maddeler, bazı sistemik hastalıklar, kompleman aktivasyonu ve immünkompleksler, psikojen faktörler, genetik anomaliler, fiziksel ajanlar (dermografizm, basınç ürtikeri, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, kolinerjik ürtiker, güneş ürtikeri) sayılabilir (30). KSÜ'lü hastaların yaklaşık üçte birinde yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI), IgE'ye karşı dolaşan fonksiyonel otoantikolar veya mediyatörler vardır. Bu alt grup otoreaktif ürtiker olarak kabul edilir (31). KÜ'li hastaların %2-%3'ünde gıda intoleransı, %1-%5'inde IgE gıda allerjisi, %1-%50 oranında ise psödoallerjik reaksiyon vardır. IgE aracılıklı gıda allerjisi sıklıkla intermittan ataklar şeklinde gıda alımından sonraki 15 dakika içinde ortaya çıkmakta ve birkaç saat sürmektedir (32). Psödoallerjik reaksiyonun etiyojisinde gıda katkı maddeler ve doğal gıda içerikleri, özellikle sebze ve gıdalarda bulunan aromatik bileşikler etiyojide önemli rol oynar. Semptomlar gıda alımından 4 saat sonra ortaya çıkmakta ve klinik belirtiler gıda alımının kesilmesinden 10-14 gün sonra iyileşmeye başlar. Gelişiminde GİS'deki permeabilite artışının etkili olabileceği ve 3-4 haftalık psödoallerjen diyet ile permeabilite bozukluğunun düzeldiği gösterilmiştir (33). Ürtikere neden olabilecek pek çok ilaç vardır. En sık karşılaşılan ilaçlar antibiyotikler (penisilin, sulfonamidler), analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar (asetilsalisilik asit, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), opiatlar), ACE inhibitörleri, kan ürünleridir (34). Erişkin KÜ vakalarında etiyojide yer alabilen başlıca enfeksiyonlar sinüzit, diş ve dişeti enfeksiyonları (35) sistit, prostatit, kolesistit, dermatofit enfeksiyonları, intestinal parazitler (36), gastrit etiyojisinde yer alabilen *Helicobacter pylori* (37), hepatit virüsleri (38), mukokutanöz kandida enfeksiyonları (39) olarak bilinir. Depresyon, anksiyete, stres gibi faktörler de ürtiker

etyolojisinde suçlanır (40). KSÜ'lü hastalarda normal popülasyona göre iki kat fazla tiroid hastalığı görülür. Tiroid otoantikörlerinin (antiperoksidaz, antimikrozomal) normal popülasyona göre daha sık bulunduğu tespit edilmiştir (41).

#### 1.1.1.4. Patogenez

Ürtiker patogenezinde vazodilatasyon, vasküler permabilite artışı, çeşitli mediyatörlerin oluşumu, salınımı ve inflamatuvar hücrelerin göçü yer almaktadır. Bu zincirde primer sorumlu hücre mast hücresi, primer sorumlu mediyatörü de histamin olarak bilinmektedir. Ürtiker oluşum mekanizmalarına göre immünolojik, nonimmünolojik ve idiyopatik olarak gruplandırılmış (Tablo 1) (42). Ancak patogenez üzerine yapılan yeni çalışmalar ışığında, hastalığın endojen yönünün ağırlığını vurgulamak ve tanımsal bir birlik sağlamak açısından, kronik idiyopatik ürtiker ve kronik otoimmün ürtiker tanımlarından vazgeçilmiş bunların yerine KSÜ tanımı önerilmiştir (2).

**Tablo 1.** Ürtiker etiyojoloji ve patogenezinin mekanizmaları (42)

İdiyopatik	İmmünolojik	Nonimmünolojik
	Otoimmün (FcεRI ya da IgE'ye karşı otoantikör) <ul style="list-style-type: none"><li>. IgE bağımlı (Alerjik)</li><li>. İmmünkompleks (vaskülitik)</li><li>. Kompleman ve kinin bağımlı (C1 esterez inhibitör yetmezliği)</li></ul>	Doğrudan mast hücre salınımı yapan ajanlar <ul style="list-style-type: none"><li>. Vazoaktif uyaranlar (ısırgan sokmaları gibi)</li><li>. Aspirin ve diğer NSAİİ, antiinflamatuvar, diyete bağlı psodoallerjenler</li><li>. Anjiotensin-converting enzim inhibitörleri</li></ul>

#### 1.1.1.4.1. İmmünolojik mekanizmalar

##### 1.1.1.4.1.1. Otoimmünite

Kronik ürtiker sistemik lupus eritematosus (SLE), sjögren sendromu (SS), tip 1 diyabetes mellitus (DM), otoimmün tiroid hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla sık birliktelik gösterir (43). 1986 yılında Grottan serumdaki otoreaktifliği göstermek amacı ile otolog serum deri testi (OSDT)'yi tanımlamıştır (44). Bu tetkikte hastanın kendi serumu ön kola enjekte edilir. Kontrol olarak ön kola serum fizyolojik enjeksiyonu yapılır ve eritem ödem cevabının OSDT alanında kontrole göre 1.5 mm'den fazla olması otoimmünite varlığını düşündürür. OSDT'nin vivo mast hücre aktivasyon testi olarak da adlandırılır. Bu hastalarda otoimmün cevabın serumdaki otoantikörlerden mi yoksa diğer faktörlerden mi kaynaklandığı

bilinir. Mast hücrelerin izolasyonu ve kültürünün zor olması nedeni ile invitro mast hücre çalışması yapılamamaktadır. 1990 yılında Grattan ve ark. hasta serumunun intradermal enjeksiyonu ile enjeksiyon yerinde klinik olarak kaşıntı, kızarıklık histolojik olarak da mast hücre degranülasyonu oluştuğunu tespit etmiştir (45). Histamin salınımına neden olan faktörün IgG yapısında bir antikor olduğu, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan FcεRI'nın alpha (α) subunitine ve/veya IgE'ye karşı oluştuğu gösterilmiştir. Bu antikorun antijeni ile bağlanması sonucu mast hücre ve bazofiller degranüle olur ve ortama salınan mediatörler ürtiker semptomlarını oluşturur (46). KSÜ'lü hastaların %25-30'unda anti-FcεRIα, %5-7'sinde anti-IgE antikorları bulunur (47). Anti-IgE ve anti-FcεRIα otoantikorlarının tamamı fonksiyonel değildir. Kanda bulunmalarına rağmen mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımına neden olmazlar. OSDT ve bazofil histamin salınımı testi fonksiyonel otoantikorları ölçmede kullanılır. Western blot ve Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile fonksiyonel-nonfonksiyonel ayrımı yapmadan tüm otoantikorlar kantitatif olarak saptanır (48).

Otoimmün kaynaklı KÜ'nün altın standartları

- Bazofil histamin salınım testi veya bazofil aktivite göstergelerinin invitro olarak pozitif olması
- Pozitif otoreaktivitenin (OSDT) invivo olarak mast hücre degranülasyonu ve damar geçirgenliği ile ilgili olduğunun gösterilmesi
- IgG antikorlarının fonksiyonel olarak FcεRIα ve/veya IgE'ye karşı olduğunun gösterilmesi (49).

#### **1.1.1.4.1.1.1. IgE bağımlı mekanizmalar**

IgE, tip 1 anaflaktik reaksiyon da denilen aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu olan antikordur. Yarı ömrünün 3 gün olduğu bilinmekle birlikte antijen antikor kompleksi oluşup, FcεRI'ya bağlandığında 14 güne kadar uzadığı bildirilmiştir. İki IgE molekülü klasik olarak antijenle karşılaştığında antijen-antikor kompleksi oluştururlar. Bu antijen-antikor kompleksi mast hücrelerinin ve bazofillerin FcεRI'ya bağlanabilme yeteneğine sahiptir. FcεRI 1α, 1β, 2γ zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit yapısındadır. IgE'nin Fc bölgesi, α zincirine bağlanır. Bu antijen antikor kompleksi ve reseptörün çapraz bağlanmasıyla mast

hücreleri ve bazofiller aktive olur. Mast hücre zarında bulunan iki ya da daha fazla bitişik FcεRI'nın çapraz bağlanması, mast hücrelerinde depolanan granüllerin hücre membranı ile füzyonuna yol açan kalsiyum ve enerji bağımlı olayların başlamasına, granüllerin içeriklerini ekstraselüler alana boşalmasına (degranülasyon) neden olur (42).

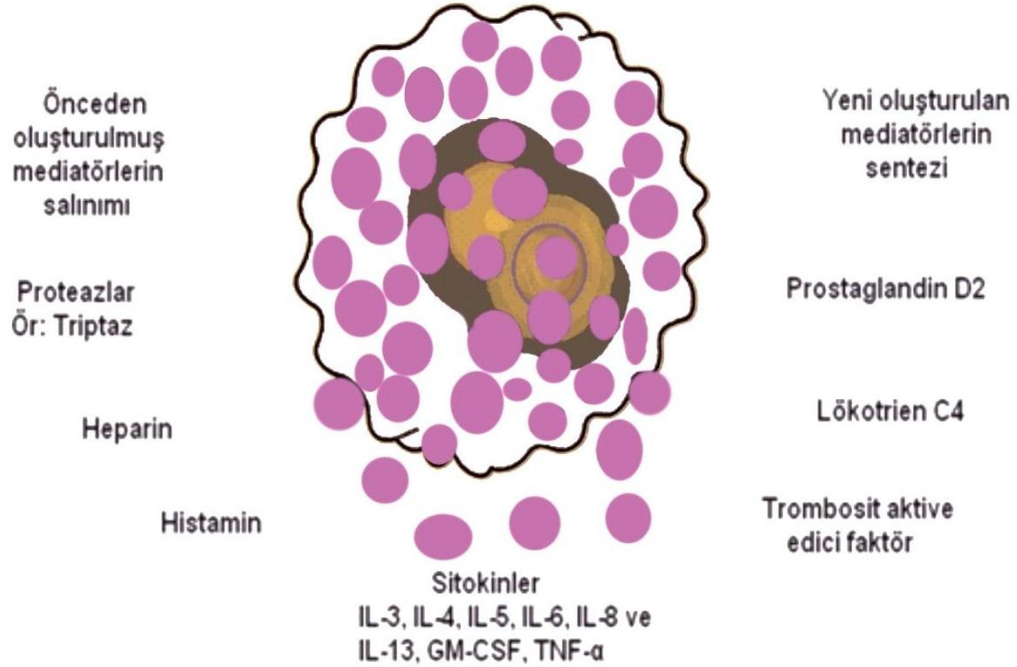
Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişim basamakları

- Membran aktivasyonu (antijen ve IgE etkileşimi): antijen iki komşu IgE molekülüne bağlanması ve bu iki molekül arasında köprü kurulması
- Postreseptör intersellüler olaylar (membran aktivasyonu ile sitoplazmik granüllerin atılması arasındaki biyokimyasal olaylar): antijenin mast hücreleri veya bazofillere bağlanması sonucu, bir esteraz aktivasyonu, glikoliz ve hücre içi kalsiyum akışı
- Mediyatör salınımı (50).

#### **1.1.1.4.1.1.2. IgE bağımlı ürtikerde hücre ve mediyatörler**

IgE aracılı ürtiker lezyonu oluşumunda primer sorumlu hücre mast hücresidir. Bazofiller de FcεRI reseptörü içerdiği için bu yolakta incelenir. Mast hücreleri pek çok dokuda bulunmalarına karşın en fazla deri, solunum yolları ve gastrointestinal kanalda yerleşir. Deride özellikle perivasküler ve perifoliküler yerleşim gösterirler. Mast hücreleri aktive olduklarında bir dizi sitokin salgılar. Ürtiker oluşturabilen pek çok mediyatör tanımlanmış olmasına rağmen ana mediyatör histamindir (51). Mast hücrelerinde depolanan ve uyarı sonrasında üretilen granüller, inflamatuvar kaskadı başlatan ve ilerleten bir takım mediyatör ve sitokinleri içerir. Başlıcaları histamin, trombosit aktive edici faktör (PAF), tümör nekroz edici faktör-α (TNF-α), interlökin-3,-4,-5,-6,-8,-13 (IL-3,-4,-5,-6,-8,-13), granülosit monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF), hücre membranındaki fosfolipidlerden oluşturulan prostoglandin ve lökotrienlerdir (Şekil 1). Prostoglandin D2 (PGD2) ve lökotrien-C4, -D4, -E4 (LTC4, -D4, -E4) inflamatuvar kaskadı ilerleten başlıca proinflamatuvar eikosanoidlerdir. Triptaz, kimaz gibi nötral proteazlar da kompleman ve kininojenleri parçalayarak inflamatuvar mediyatörlerin açığa çıkmasını sağlar (42). Mast hücre mediyatörleri ve başlıca görevleri Tablo 2'de özetlenmiştir (52). Histaminin intradermal enjeksiyonu eritemli, ödemli ve kaşıntılı bir papül oluşturur. Bu da ürtikeryal deri lezyonlarının

karakteristik bir özelliğidir. Histamin, H1 ve H2 reseptörlerine bağlanıp Lewis'in üçlü cevabı olarak bilinen bir dizi reaksiyona yol açar. Önce vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışına bağlı olarak eritem ve ödem gelişir. Daha sonra nöropeptit salınımı sonucu harekete geçen akson refleksi ile oluşan eritem genişler. Histamine bağlı oluşan kaşıntılı eritemin yalnızca H1 reseptörleri ile oluştuğu düşünülür. H3 reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde yer alırlar. Histamin sentezi üzerine negatif-feed back etki oluştururlar (53). H1 antihistaminiklerine olan klinik cevap ve histaminin gerek deri, gerekse doku sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmesi histaminin ürtiker oluşumunda rol oynayan en önemli mediatör olduğunu gösterir (54).



**Şekil 1.** Mast hücre sitokin ve mediyatörleri (42)

**Tablo 2.** Mast hücre mediyatörleri ve başlıca görevleri (52)

---

**Primer Mediyatörler (önceden üretilmiş mediyatörler)**

---

**Histamin:** Kaşıntı, vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, mukoz sekresyon, lökosit toplanması, PG yapımı, gastrik asit salınımı, immünregülasyon

**Nötral proteazlar:** Triptaz C3 parçalanması, fibrinoliz, yüksek molekül ağırlıklı kininojen aktivasyonu, kimaz Tip 4 kollajenin oluşumu, anjiotensin I inhibisyonu, karboksipeptidaz A enzimsel dönüşüm

**Heparin:** Antikoagulasyon, kompleman aktivasyonu

**Eozinofil kemotaktik faktör:** Eozinofil kemotaksisi

**Asit hidrolazlar:** Enzimsel dönüşüm

**Oksidatif enzimler:** Hücrel toksisite, LTC4 inaktivasyonu

---

**Sekonder Mediyatörler (sonradan üretilenler)**

---

**PGD2:** Vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, trombosit agregasyon inhibisyonu

**Lökotrienler:** LTC4, D4, E4 Damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, muköz sekresyon. LTB4: Nötrofil kemotaksisi, yapışması, aktivasyon ve degranulasyonu.

**PAF:** Damar geçirgenlik artışı, trombosit agregasyonu, mukoz sekresyon, düz kas kasılması, eozinofil ve nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu

**Trombaksan A2:** Düz kas kasılması, trombosit agregasyonu

**Oksijen metabolitleri:** Hücrel sitotoksisite

**Bradikinin:** Bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon

**Adenozin:** Düz kas kasılması

---

#### **1.1.1.4.1.2. Kompleman ilişkili ürtiker oluşumu**

Kompleman (C) aktivasyonu sonucu C3a, C4a ve C5a gibi anaflatoksinler ortaya çıkar. Bu anaflatoksinler doğrudan mast hücre degranülasyonuna neden olabilir. İçlerinde en potenti C5a'dır ve nötrofil, eozinofil ve mononükleer hücreler için de kemotaktiktir (55).

Bradikinin de ürtiker patogeneğinde mediyatör olarak rol alır. Vasküler permeabilite artışı sonucu plazma proteinleri vasküler bazal membran ve kollajen mukopolisakkaritler gibi yüzeylere temas eder ve Hageman faktör (HF) aktive olur. Aktive HF koagülasyon ve fibrinolizisi başlatır, prekallikreinden kallikrein oluşturur. Kallikrein de kininojenden vazoaktif etkili bir madde olan bradikinin yapımına yol açar. Ayrıca mast hücreleri ve bazofillerde bulunan heparin ve kondroitin sülfat gibi mukopolisakkaritler de allerjik olaylarda HF aktivasyonunu başlatabilir ve kinin oluşumunu sağlar. Allerjik reaksiyonun antijene yeniden maruz kalma sonrası saatler

içinde yenilemesine geç faz reaksiyonu denir. Bu reaksiyonun kemotaktik faktörlerin etkisiyle reaksiyon bölgesine gelen inflamatuvar hücrelerin histamin salgılatıcı etkisiyle oluştuğu düşünülmüştür. Nötrofil, trombosit, alveoler makrofaj, T ve B lenfosit ve monositlerin bu tip ürünler salgıladıkları tanımlanmıştır (56).

#### **1.1.1.4.2. Nonimmünolojik mekanizmalar**

##### **1.1.1.4.2.1. Doğrudan mast hücre salınımı**

Radyokontrast maddeler (%5-8), opiyatlar, antibiyotikler, kürar gibi ilaçlar, yumurta, deniz ürünleri, çilek, peynir gibi bazı gıdaların inflamasyon oluşturmaksızın mast hücrelerinden doğrudan histamin salgılanmasına neden olduğu bilinmektedir (57).

##### **1.1.1.4.2.2. Araşidonik asit metabolizmasına bağlı değişiklikler**

Araşidonik asit metabolizmasındaki değişikliklerin ürtikere neden olduğu bildirilmiştir (58).

Diyet ve ilaç psödoalerjenlerinin araşidonik asit metabolizmasının prostoglandinden lökotrien sentezlemesi ile ürtikere neden olmalarıdır. Bunun ürtikere nasıl yol açtığı bilinmiyor. Ancak LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>'ün küçük kan damarlarına doğrudan etkisiyle, intradermal enjeksiyonda döküntülere neden olduğu biliniyor (42).

Ürtiker, AÖ ve anaflaktik reaksiyon aspirin ve NSAİİ'nin alımından sonra ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonda görülme sıklığı %1'dir ve ailesel yatkınlık gözlenmiştir. KÜ'lü hastalarda aspirin intoleransı %20-%50 arasında bildirilmiştir (58). Aspirin intoleransı olan hastalarda indometazine ve diğer NSAİİ, azo boyaları ve gıda koruyucu olarak kullanılan benzoatlara karşı da reaksiyon görülebilir. Sorumlu ajanın alınmasından 15 dakika-20 saat sonra klinik bulgular ortaya çıkabilir (59).

#### **1.1.1.5. Sınıflandırma**

Güncel sınıflamada KÜ KSÜ ve KIÜ olmak üzere iki ana başlığa ayrılır. KSÜ bilinen veya bilinmeye nedenlere bağlı en az altı haftadır süren ürtikerve/veya AÖ ataklarıyla karakterize tablodur (2). KSÜ erişkinlerde daha fazla görülür ve ortalama hastalık süresi 2-5 yıl arasında değişmektedir. Çocuklarda görülme sıklığı

%0,1-3 olarak bildirilmiştir (60). KIÜ semptomatik dermografizm, soğukla indüklenen ürtiker, basınç ürtikeri, solar ürtiker, sıcakla indüklenen ürtiker, vibrasyonla indüklenen anjioödem, kolinerjik ürtiker, akuajenik ürtiker, kontakt ürtikerden oluşan ürtiker alt sınıfıdır (Tablo 3) (2). KIÜ tipleri ve tetikleyici faktörler Tablo 4’de özetlenmiştir (61). Semptomatik dermografizm, KIÜ’nün en sık görülen tipidir (42). Basınç ürtikeri dışında gelişen diğer KIÜ tiplerinde, uyarıdan sonra dakikalar içinde kaşıntı ve ürtiker papüllerinin gelişimi ve uyarıcı stimulusun uzaklaşmasından sonra en geç iki saat içinde kaybolması karakteristiktir. KIÜ’nün tanısının provakatif testlerle doğrulanması önemlidir (54).

**Tablo 3.** Ürtikerin sınıflandırması (2).

Akut ürtiker (< 6 hafta)	
Kronik ürtiker (≥ 6 hafta)	Kronik spontan ürtiker
	<b>İndüklenebilir ürtiker</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Semptomatik dermografizm</li> <li>• Soğukla indüklenen ürtiker</li> <li>• Basınç ürtikeri</li> <li>• Solar ürtiker</li> <li>• Sıcakla indüklenen ürtiker</li> <li>• Vibrasyonla indüklenen anjioödem</li> <li>• Kolinerjik ürtiker</li> <li>• Akuajenik ürtiker</li> <li>• Kontakt ürtiker</li> </ul>

**Tablo 4.** Kronik indüklenebilir ürtiker tipleri ve tetikleyici faktörler (52)

İndüklenebilir ürtiker tipi	Tetikleyici faktör
Semptomatik dermografizm	Mekanik kuvvet
Kolinerjik ürtiker	Fiziksel egzersiz, baharatlı yiyecekler
Sıcak kontakt ürtiker	Lokalize ısı
Kontakt ürtiker	Ürtikaryojenik madde teması
Gecikmiş basınç ürtikeri	Vertikal basınç (3-12 saat)
Soğuk kontakt ürtiker	Soğuk cisim, hava, sıvı, rüzgâr
Egzersiz ile indüklenen ürtiker	Fiziksel hareket, egzersiz (± besin alımı)
Akuajenik ürtiker	Soğuk ya da sıcak su ile temas
Solar ürtiker	Ultraviyole veya görünür ışık ile temas
Vibratuvar	Vibratuvar alet kullanımı

### 1.1.1.6. Tanı

Ürtikere tanısal yaklaşımda amaç ürtiker tip ve alt tipini belirlemek ve özellikle uzun süreli veya şiddetli KSÜ’lü hastalarda altta yatan nedenleri ortaya koymaktır. Her ürtikerli hastada olası etken faktörlerle ilgili tüm tetkiklerin yapılması

gerekli değildir. Tanıda ilk basamak ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır. İkinci basamak hastanın dermatolojik ve sistemik muayenesidir. AÜ’de herhangi bir rutin tanısal tetkike gerek yoktur. KSÜ’de istenmesi gereken rutin tanısal tetkikler konusunda farklı görüşler olmasına karşın genellikle hasta öyküsüne göre sınırlı sayıda tetkik istenir (Tablo 5). KÜ’de öncelikle ürtiker alt tipi belirlenmelidir (2). KİÜ için yapılabilecek deri testleri Tablo 6’da özetlenmiştir (62, 63). Bu testler acil girişim şartlarının bulunduğu ortamlarda yapılmalıdır. Süresinden önce pozitif olan testlerde test sonlandırılır (64).

**Tablo 5.** Kronik ürtikerde tanısal testler (2).

	<b>Rutin tanısal tetkik</b>	<b>Öyküye dayalı ileri tanısal tetkik</b>
<b>Kronik ürtiker</b>	Tam kan Sedimantasyon C-reaktif protein Şüpheli ilaçların kesilmesi	- Enfeksiyon (H. pilori vs.) - Tiroid hormon ve otoantikör - KİÜ için deri testleri - Üç hafta psödoallerjensiz diyet - Otolog serum deri testi - Lezyonel deri biyopsisi

**Tablo 6.** Kronik indüklenabilir ürtikerde deri testleri (62, 63)

<b>Soğuk ürtikeri</b>	Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle ince plastik bir torbada eriyen buz küpü uygulanır ve 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
<b>Gecikmiş basınç ürtiker</b>	Omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne 7 kg ağırlık, 3 cm genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır. Altı saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
<b>Sıcak ürtikeri</b>	Ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle 44 °C sıcaklığında termofor uygulanır. On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
<b>Solar ürtiker</b>	Kalça bölgesine 6 J/cm <sup>2</sup> UVA, 60 mJ/cm <sup>2</sup> UVB ve görünür ışık (projektör) uygulanır. On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
<b>Semptomatik dermografizm</b>	Ön kol volar yüzü veya üst sırt derisi künt düzgün bir cisim (kapalı tükenmez kalem ucu, tahta spatula vs.) ile çizilir. On dakika sonra ürtika ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
<b>Titreşim anjiyoödem</b>	Ön kol volar yüzüne 10 dakika süreyle titreşim aleti (1000 rpm) uygulanır. On dakika sonra anjiyoödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
<b>Akuajenik ürtiker</b>	Yirmi dakika süreyle vücut ısısında ıslak giysi giydirilir. Otuz dakika içinde ürtiker gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
<b>Kolinerjik ürtiker</b>	Otuz dakika eforlu eksersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya 42 °C sıcak banyo provokasyonu yapılır. Testten 10 dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir
<b>Temas ürtikeri</b>	Deri provokasyon testi (lateks ve besinlerle yapılan ve 20. dakikada değerlendirilen açık-kapalı yama testi, deri delme testi)

#### 1.1.1.6.1. Otolog serum deri testi

Otolog serum deri testi, KSÜ’de otoimmün patogenezi önemli ölçüde ortaya çıkarabilen, tanı duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, uygulaması kolay, maliyeti düşük ve güvenli bir tanı yöntemidir. OSDT vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en

iyi gösteren in vivo testtir (44). OSDT hastaların serumlarında dolanan histamin salgılatan faktörlerin olduğunu ve bunun KSÜ'deki fonksiyonel anti-FcεRIα ve anti IgE otoantikörlerin varlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (46). Ancak diğer histamin salgılatan faktörler gözardı edilemez (49). Bu nedenle pozitif OSDT otoimmüniteyi akla getirir, fakat invitro testler ile antikör varlığı doğrulanmalıdır. KSÜ'lü hastalarda invitro olarak anti-FcεRIα ve/veya anti-IgE otoantikörlerin saptanma oranı %30-50'dir (29). OSDT pozitifliği ise KSÜ'li hastalarda %50-60 arasında değişmektedir (44). OSDT testi için hastalardan 5cc venöz kan alınır ve 30 dakika oda sıcaklığında bekletilir. 15 dakika 2000 devirde santrifüj edilir. Ayrılan serumdan 0.1 ml alınır. 5 cm aralıkla 0.1 ml otolog serum ve 0.1 ml serum fizyolojik ön kol volar yüze intradermal olarak enjekte edilir. Enjeksiyondan sonra 30 dakika içinde ortaya çıkan eritemli papülün çapı ölçülür. Eritemli papül çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 1.5mm'den fazla ise OSDT pozitif kabul edilir (65).

#### **1.1.1.7. Histopatoloji**

Kronik spontan ürtiker hastalarının biyopsilerinde CD4<sup>+</sup>T lenfosit, monosit ve granülosit (nötrofil, eozinofil ve bazofil) ağırlıklı perivasküler infiltrasyon, dermiste ödem gözlenir. Otoantikör pozitif ve negatif olguların biyopsi bulguları karşılaştırıldığında önemli bir fark saptanmamıştır (66) .

#### **1.1.1.8. Ayırıcı Tanı**

Ürtikeryal vaskülit ilk ayırt edilmesi gereken hastalıklardandır. Ürtikeryal vaskülitte lezyonlar 24 saatten daha uzun sürer ve iyileşirken yerlerinde purpura veya pigmentasyon bırakır. Hastalarda ateş, artralji, artrit, sedimantasyon artışı, hipokomplementemi, dolaşan immünkompleksler bulunabilir. Histopatolojide ise lökositoklastik vaskülit bulguları görülür (67, 68). Ürtiker sadece AÖ ile seyrediyor ve beraberinde karın ağrıları da eşlik ediyorsa mutlaka herediter veya kazanılmış AÖ dışlanmalıdır (64). Ürtikerin ayırıcı tanısında düşünülecek diğer önemli bir grup hastalık otoinflamatuvar hastalıklardır.

Otoinflamatuvar hastalıkları düşündüren bulgular

- Yirmi dört saate kadar süren ürtikeryal ve/veya makülopapüler döküntüler (kaşıntılı/kaşıntısız)
- Yirmi yaş öncesi başlangıç

- Ateş, eklem ağrısı, halsizlik gibi sistemik semptomlar
- Histopatolojide nötrofil baskınlığı
- Sistemik amiloidoz eğilimi (67, 68).

Ürtikerin ayırıcı tanısına giren hastalıklar Tablo 7’de özetlenmiştir (64).

**Tablo 7. Ürtiker ayırıcı tanısı (64)**

---

**Dermatolojik hastalıklar**

- Ürtikeryal vaskülit
- Herediter/kazanılmış/bradikinin aracılı AÖ
- Mastositozlar
- Hipereozinofilik sendrom
- Figüre eritemler
- Büllöz pemfigoid/Herpes gestasyones
- Eritema multiforme
- Anafilaksi
- Kutanöz ve sistemik lupus eritematozus
- Dermatitis herpetiformis
- Böcek ısırıkları
- Polimorf ışık erüpsiyonu
- Wells sendromu
- Otoimmün progesteron dermatiti
- PUPPP

---

**Otoinflamatuvar hastalıklar grubunda bulunan ürtikeryal sendromlar**

**Kalıtsal**

- Ailevi Akdeniz ateşi
- Hiper IgD sendromu
- TRAPS
- Kriyopirinopatiler
- FCAS
- Muckle-Wells sendromu
- NOMID

**Edinsel**

- Schnitzler sendromu

---

**Sitokinlerle ilişkili anjiyoödem sendromları**

- Eozinofilili epizodik anjiyoödem (Gleich sendromu)
- Eozinofilili epizodik olmayan anjiyoödem
- NERDS
- İdiyopatik kapiller sızıntı sendromu (Clarkson sendromu)

AÖ: Anjiyoödem

IgD: İmmüoglobulin D

PUPPP: Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu

TRAPS: Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom

FCAS: Ailevi soğuk otoenflamatuvar sendrom

NOMID: Yenidoğan başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık

NERDS: Nodüller, eozinofili, romatizma, dermatit, şişme

---

### 1.1.1.9. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Kronik spontan ürtikerin sosyal yaşamını etkileyen, uyku bozukluğu ve iş gücü kaybına neden olan bir hastalıktır (55, 69). Yaşam kalitesine olan olumsuz etkisi koroner bypass operasyonu bekleyen hastalarla benzer bulunmuştur (70). Uluslararası kılavuzlar ürtikerli hastalarda yaşam kalitesindeki bozulmayı

değerlendirmek için sağlığa dayalı yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılmasını önermektedirler (2). Kronik Ürtiker Yaşam Kalite Anketi (KÜYKA), KÜ'nün son iki haftada hastalar üzerindeki fiziksel, psikososyal ve gündelik etkilerini değerlendirmek üzere geliştirilmiş ve Türkçe geçerliliği kanıtlanmış olan bir ölçektir (71).

#### 1.1.1.10. Ürtiker şiddetinin değerlendirilmesi

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için yaygın olarak Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) kullanılmaktadır (72). ÜAS, hasta tarafından her gün doldurulur ve kabarıklık sayısını ve kaşıntı şiddetini içerir. Hastanın vizitler arasında nasıl olduğunu değerlendirebilmek için son 7 günü içeren ÜAS7 skorlamasının kullanılması önerilmektedir. ÜAS7'nin maksimum skoru 42'dir (Tablo 8) (2). ÜAS'ın dezavantajı uyarılabilir ürtiker ve AÖ değerlendirememesidir.

**Tablo 8.** Ürtiker aktivite skoru (2)

Skor	Kabarıklık	Skor	Kaşıntı
0	Yok	0	Yok
1	Hafif (<20/24 saat)	1	Hafif (var ama rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50/24 saat)	2	Orta (rahatsız edici ama günlük aktivite ya da uykuyu bozmuyor)
3	Şiddetli	3	Şiddetli (şiddetli kaşıntı, günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)

Ürtiker Aktivite Skor 7 toplamı (minimum 0-maksimum 42) (ÜAS7 skorunun  $\leq 6$  olması iyi kontrollü, 7-15 arası olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilebilir (73).

#### 1.1.1.11. Tedavi

Ürtiker tedavisinde temel iki hedef; nedenin ortadan kaldırılması ve semptomların giderilmesidir. KÜ'de nedenin saptanması veya ortadan kaldırılması güç olabilir. Fiziksel tetikleyiciler, NSAİİ ve aspirin başta olmak üzere bazı ilaçlar, bazı gıdalar ve stres gibi ürtikeri alevlendirebilecek etmenlerden sakınılması tüm hastalara önerilir. Genel önlemler hastalığın tedavisinde çok önemlidir (Tablo 9) (74). Etiyolojik araştırma yapılırken gecikmeden semptomatik tedavi başlanmalıdır (64).

**Tablo 9.** Ürtiker tedavisinde genel önlemler (74)

<b>Ürtiker tedavisinde genel önlemler</b>
Hasta eğitimi ve iyi bir diyalog
Stres ve fiziksel eksersizden kaçınma
Sıcak ortamlardan kaçınma
Yeterli uyku
Aşırı yorgunluktan sakınma
Dar ve sıkı giysiler giymeme
Alkol, ACE inhibitörleri, aspirin ve diğer NSAİİ'den kaçınma

#### **1.1.1.11.1. Antihistaminikler**

Ürtiker tedavisinde birinci seçenek ve en çok kullanılan ilaçlardır. Antihistaminikler 1950'lerden beri ürtiker tedavisinde kullanılmaktadır. Eski kuşak antihistaminiklerin antikolinergik ve merkezi sinir sistemi (MSS) yan etkileri mevcuttur. MSS üzerinde 12 saatten uzun süren sedatif etkilerine karşılık antipruritik etkileri sadece 4-6 saat sürmektedir. Bunun yanında analjezik, hipnotik, sedatif, antidepresan ilaçlarla ve alkolle etkileşim gösterebilirler. Eski kuşak antihistaminiklerin (prometazine, difenhidramin, ketotifen, klorfeniramin, hidroksizin ve doksepin) yan etkileri nedeni ile KÜ'nün rutin tedavisinde kullanılmaları önerilmemektedir (2). İkinci kuşak antihistaminikler güvenlidirler ve tedavideki etkinlikleri yüksektir, bu nedenle tedavide ilk basamakta yer alırlar (75).

İlk geliştirilen ikinci kuşak antihistaminikler genellikle sedatif antihistaminiklerin metabolitleri olan setirizin (hidroksizin metaboliti), loratadin ve feksofenadindir. Daha sonra akrivastin, azelastin, desloratadin (loratadin aktif metaboliti), ebastin, levosetirizin (setirizin aktif enantiyomeri), rupatadin listeye eklenmiştir. Pek çok antihistaminik geliştirilmesine karşın ürtiker tedavisinde detaylı olarak setirizin, desloratadin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, rupatadin çalışılmıştır (49). İkinci kuşak H1 antihistaminikler, H1 reseptörlerine yüksek oranda özgüllük göstermeleri ve düşük lipofilik özellikleri nedeniyle, daha az oranda kolinerjik, alfa-adrenerjik veya serotoninerjik reseptörlere bağlanmakta ve MSS'ye daha düşük oranda geçmektedirler. Bu açıdan antikolinergik ve sedatif etkileri de daha az oranda görülmektedir (76). Bu grupta sedasyon yapma ihtimali en düşük olan feksofenadin, en yüksek olanlar ise setirizin ve levosetirizindir. İlaç etkileşimleri minimaldir (77). H1 antihistaminiklerin yan etkileri Tablo 10'da gösterilmektedir (76).

**Tablo 10.** H1 antihistaminiklerin yan etkileri (76)

Sistem	Birinci kuşak	İkinci kuşak
(Merkezi sinir sistemi) MSS	Öğrenmede, hafızada, sensorimotor eylemlerde bozulma, sedasyon, baş ağrısı, konfüzyon, ajitasyon, distoni, diskinezi ve halüsinasyonlar	Minimal veya hiç yan etki yok
Kardiyovasküler	Doza bağımlı sinüs taşikardisi, refleks taşikardi, atriyal refraktif periyotta uzama ve supraventriküler aritmiler; doza bağımlı QTC intervalinde uzama ve ventriküler aritmiler	Yan etki yok
Toksik yüksek doz kullanım	Ciddi MSS ve kardiyak yan etkiler, tedavi edilmezse ölüme yol açabilir	Ciddi bir yan etki veya ölüm bildirilmemiş

İkinci kuşak antihistaminiklerin dirençli KÜ tedavisinde yüksek dozlarda kullanımlarıyla yapılmış çalışmalarda doz artışıyla etkinliğin arttığı, somnolans gibi yan etkilerin oranında ise artış olmadığı bildirilmektedir (78). İkinci kuşak H1 antihistaminiklerin KÜ tedavisinde ilk basamak olarak kullanılması, semptomların kontrol altına alınamaması durumunda dozun dört kata kadar arttırılması önerilmektedir. Önemli bir nokta ise tedavinin düzenli kullanılması ve gerekli en düşük dozun verilmesidir. Tedavide birkaç antihistaminin kombinasyonundan ziyade tek antihistaminik kullanımı ve gereğinde doz arttırılması önerilmektedir (2).

#### **1.1.1.11.1.1. Pediatrik kullanım**

Yeni kuşak H1 antihistaminiklerin uzun dönem güvenlik profilleri daha iyi olduğundan ürtiker tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Birinci kuşak H1-antihistaminikler sedasyon etkilerinin yüksek olması ve psikomotor işlev azalmasına yol açması nedeni ile kullanılmamalıdır (79). Çocuklarda önerilen ve ülkemizde onaylanmış antihistaminikler ve dozları Tablo 11’de verilmektedir (64).

Yetişkinlerde olduğu gibi, standart dozlara yanıt alınamayan durumlarda antihistaminik dozları hastanın yaş ve kilosu dikkate alınarak 2-4 katına kadar çıkılabilir. Çocuklarda buna yönelik güvenlik çalışmaları olmamakla birlikte bazı kılavuzlarda önerilmektedir (2).

**Tablo 11.** Ülkemizde bulunan pediatrik antihistaminikler (64)

<b>Setirizin</b>	Şurup/damla	2-12 yaş arası: 5 mg/gün	2 yaş ve üzeri: 10 mg/gün
<b>Loratadin</b>	Şurup	2-12 yaş arası: 5 mg/gün	2 yaş ve üzeri: 10 mg/gün
<b>Levosetirizin</b>	Şurup/damla	2-6 yaş arası: 2x1,25 mg	6 yaş üzeri: 5 mg/gün
<b>Desloratadin</b>	Şurup	6-11 ay arası: 1 mg/gün 1-5 yaş arası: 1,25 mg/gün	6-11 yaş arası: 2,5 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 5 mg/gün
<b>Feksofenadin</b>	Şurup	6 ay-2 yaş arası: 2x15 mg/gün 12 yaş ve üzeri: 120-180 mg/gün	2-11 yaş arası: 2x30 mg/gün
<b>Rupatadin</b>	Tablet	2 yaş ve üzeri: 10 mg/gün	

#### 1.1.1.11.1.2. Gebelikte ve süt emzirme döneminde kullanım

Hamilelerde ve süt veren annelerde loratadin, setirizin ve levosetirizin tercih edilmelidir. Bu ilaçlar Avrupa ve Amerika rehberlerinde B grubu olarak geçmektedir (2).

#### 1.1.1.11.2. Sistemik kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler KÜ tedavisinde kullanılırlar. Güncel rehberlerde AÜ'de ve KÜ akut atakta kısa süreli tavsiye edilmekle birlikte antihistaminiklere dirençli KÜ'de 20- 25 mg/günaşırı veya 10-12,5 mg/gün başlanıp tedaviye cevap alındığında doz haftada 1 mg azaltılarak 3 ay devam şeklinde protokol de önerilmektedir (55).

#### 1.1.1.11.3. Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Lökotrienler, mast hücresi aktivasyonu ve degranülasyonunun önemli ürünleridir. Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) ikinci kuşak antihistaminik tedavisine yanıt vermeyen kronik spontan ürtiker hastalarında kullanılmaktadırlar ve genellikle iyi tolere edilirler (75). Bildirilen yan etkiler (baş ağrısı, abdominal ağrı, dispepsi, öksürük, bulantı, diare, alanin aminotransferaz/aspartat aminotransferaz yükseklikleri) plaseboya eşdeğer ya da yakın düzeydedir (80). KSÜ tedavisinde zafirlukast ve montelukastın tek başlarına veya antihistaminikler ile kombine edildiklerinde etkili olabilecekleri bilinmektedir (81). Genel olarak etkinliklerinin antihistaminiklerden düşük bulunduğu, ancak aralarında en etkilisinin montelukast

olduğu bildirilmektedir. Basamak tedavisinde 3. basamakta ikinci kuşak H1 antihistaminiklere eklenebileceği belirtilmiştir (2).

Yetişkinlerde önerilen doz montelukast için 10 mg/gün, zafirlukast için 2x20 mg/gün'dür. Ürtikerde kullanım süresine ilişkin ortak bir görüş olmamakla birlikte, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına yönelik çalışmalarda iki yılı açan kullanım süreleri bildirilmiştir (80).

#### **1.1.1.11.3.1. Pediatrik kullanım**

Montelukast'ın 4 mg'lik pediatrik oral granül ve çiğneme tableti (2-5 yaş, 4 mg/gün) ile 5 mg'lik çiğneme tableti (6-14 yaş, 5 mg/gün) vardır. Astımlı çocuklarda 1 yaşından başlayarak kullanılabilir. Zafirlukast 12 yaş üzerindeki çocuklarda erişkin dozunda kullanılır. 12 yaş altında kullanımına ilişkin veri yoktur (82).

#### **1.1.1.11.3.2. Gebelikte kullanım**

Gebelik kategorisi B'dir. Var olan veriler gebelikte kullanımının, genel popülasyona oranla, belirgin bir risk oluşturmadığı yönündedir. Yalnızca bir çalışmada, anneleri gebelik döneminde montelukastla tedavi edilen bebeklerin belirgin olarak daha düşük doğum ağırlığına sahip olduğu saptanmıştır. Etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin daha geniş ve kapsamlı çalışmalar yapılana kadar gerekmedikçe gebelikte gelişen ürtikerlerde LTRA kullanılmamalıdır (83).

#### **1.1.1.11.4. Siklosporin**

Siklosporin A'nın, ürtiker tedavi algoritmasında H1-antihistaminiklere cevapsız vakalarda üçüncü basamakta tedaviye eklenebileceği bildirilmektedir (2). Siklosporinin KÜ tedavisindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak siklosporinin, mast hücrelerden ve benzer hücrelerden histaminin kalsiyum bağımlı salınımını ve bu mediatorlere yanıtı azalttığı gösterilmiştir (84). Ayrıca anti T lenfosit aktivitesi olduğu bilinmektedir. TNF- $\alpha$  ve nötrofil birikimini azalttığı da çalışmalarla gösterilmiştir (85). Siklosporin kullanımı ile etkinliğin genellikle ilk günlerde hızlıca ortaya çıkması beklenmektedir (86). Ancak kimi çalışmalarda uzun süreli düşük doz kullanım ile yavaş etkinlik ortaya çıkışından bahsedilmektedir. Siklosporin kullanım süresi ile ilgili literatürde net bir bilgi bulunmamaktadır. Etkinliğin tedavinin ilk aylarında elde edilebilir olmasına karşın bazı yayınlar uzun süreli düşük doz kullanımın, hastaları remisyonunda tutulması amacı ile sürdürülmesini

önermektedirler (87). Ancak yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Yan etkileri arasında renal toksisite, gastrointestinal semptomlar, nörolojik semptomlar, soğuk duyarlılığı, insomnia, hipertrikozis, gingival hiperplazi, parestezi ve bulantı bulunmaktadır.

Toplam 7 klinik çalışmada kullanılan doz 2,5-5 mg/kg/gün, tedavi süresi ise 1-3 ay aralığında değişmektedir. Bu hastalardan basıncı, renal fonksiyonlar, serum ilaç seviyesi ve diğer metabolik faktörler monitörize edilmelidir (75).

#### **1.1.1.11.4.1. Pediatrik kullanım**

Dokuz-on altı yaş arasında 7 çocuk hastanın retrospektif araştırmasında; 6'sında 1-4 haftada, 1'inde ise 8 hafta içinde remisyona sağlanmıştır. Ancak çocuklarda kullanımı dirençli olgularda ve deneyimli merkezlerde sınırlı kalmalıdır (88).

#### **1.1.1.11.4.2. Gebelikte kullanım**

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) gebelik kategorisi C olarak belirtmektedir (64).

#### **1.1.1.11.5. Omalizumab**

Omalizumab IgE'ye bağlanan rekombinant humanize monoklonal antikordur. IgE'nin Fc kısmını yüksek oranda bloke eden bir rekombinant insan monoklonal antikordur. Sirkülasyondaki serbest IgE'ye bağlanan bu antikor, mast hücre ve bazofile bağlanmış olan IgE'ye veya IgG'ye bağlanmaz. Böylece IgE'nin efektör hücreye bağlanmasını engelleyerek aktivasyonunu ve selüler medyatörlerin salınımını engellemektedir (89).

Omalizumabın etkisini serbest IgE seviyesininin %10'un altına inmesi; serbest IgE'deki hızlı düşüş ile mast hücre ve bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE resptörünün (FcεRI) down regülasyonu yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (90). Omalizumabın etkinliği sadece otoimmün ürtikerde değil, fiziksel, kolinerjik ve diğer ürtiker formlarında da gösterilmiştir. Hastaların %80'inden fazlasında etkilidir. Küratif bir tedavi ajanı değildir, tedavi kesildikten sonra 10 hafta içinde relaps sık görülür. Bundan dolayı hastalık devam ettiği sürece verilmelidir. Tedavi kesilmesi ile akut alevlenmelere rastlanmaz, klinik semptomların geri dönüşü yavaştır. Bu

durumda tekrar omalizumab başlanan hastaların %90'ında ilk 4 hafta içinde kontrol sağlanabilmektedir (91).

Omalizumabın KSÜ tedavisinde serum IgE düzeyine bakmaksızın 150-300 mg/ay dozlarında kullanılması önerilmektedir. Omalizumab 300 mg 6 ay süreyle verildikten sonra yanıt yoksa doz 450 mg ya da 600 mg'ye çıkarılır. Üç ay süreyle 600 mg verilmesine rağmen yanıt alınamayan olgular omalizumaba dirençli kabul edilir (92).

Omalizumab güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaç olarak görünmektedir. En yaygın görülen yan etkileri enjeksiyon yeri reaksiyonları (%40) (ağrı, şişlik, eritem ve kaşıntı) ve ürtikerdir (%4.9) (93). Allerjik astım hastalarında kullanımında %0,09 oranında anafilaksi bildirilmiştir. KÜ tedavisinde kullanımında böyle bir yan etkiye rastlanmasa da ilacın rutin donanımdaki muayene odalarında uygulanmaması önerilmektedir (94).

#### **1.1.1.11.5.1. Pediatrik kullanım**

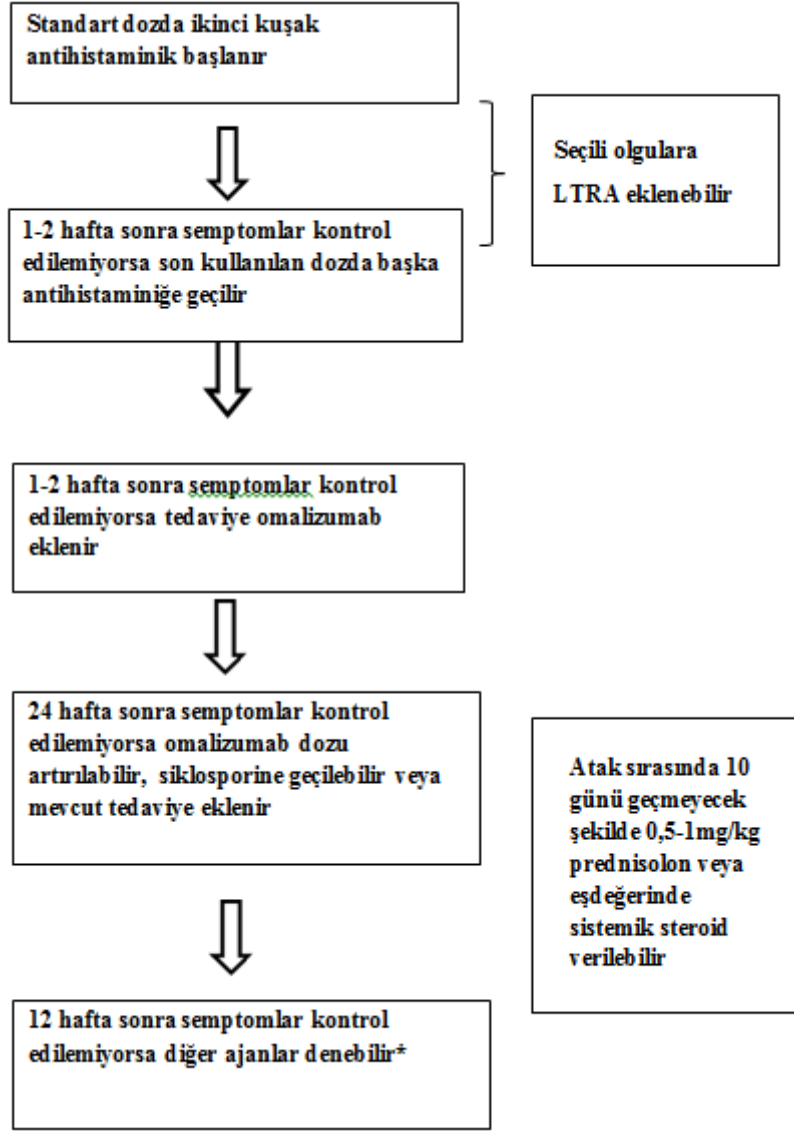
Yedi yaş üzeri çocuk hastalarda omalizumabın etkinliği ve güvenliğe dair kanıtlar artmaktadır. Pediatrik olgularda aylık 150-300 mg dozlarda uygulanmış ve iyi tolere edilmiştir (95).

#### **1.1.1.11.5.2. Gebelikte kullanım**

Bu endikasyonda gebelikte kullanımına dair deneyim yoktur. Ancak astım hastalarının takibinde kullanılan EXPECT kayıt sisteminde şimdiye kadar tedavi altında 169 gebelik bildirilmiş, ancak major anomalilerde artışa rastlanmamıştır. FDA gebelik kategorisini B olarak belirtmektedir (96).

Kocatürk Göncü ve ark. (64). Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzunda tedavi algoritması verilmiştir (Şekil 2) .

Literatürde standart dozlarda tedaviye yanıtız olgularda omalizumabın 600 mg'ye kadar güvenle yükseltilebileceği belirtilmekle beraber siklosporin tedavisi gibi endikasyon dışı bir uygulamadır.



**Şekil 2.** Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Kılavuzu tedavi algoritması

### 1.1.1.12. Prognoz

Kronik ürtikerde etyolojik ajanın çoğu zaman saptanamaması, hastalığın kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu nedenle hastalık uzun bir seyir göstermektedir. Semptomların başlangıcından sonraki 1-3 yıl içerisinde erişkin hastaların %30 ile %50'sinde remisyon görülmektedir (97). Hastaların %11 kadarında KÜ semptomları 5 yıldan daha uzun süre devam etmektedir. KÜ'de tedavi cevabını ve hastalık şiddetini belirleyen faktörler sınırlıdır. Şiddetli seyreden olgularda hastalığın daha uzun sürmesi olasıdır (98). Hastalık şiddeti ve süresi, AÖ, KIÜ'lerle birliktelik, ileri yaş ve pozitif tiroid antikoru olması ile de ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, OSDT pozitifliğinin de daha şiddetli semptomlarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar

vardır. Baskın olarak nötrofilik doku infiltrasyonu olan hastaların antihistaminlere daha az cevap verdiği ileri sürülmektedir. Ancak tedavi cevabını belirleyecek bir belirteç yoktur (99, 100).

## **1.1.2. MicroRNA**

### **1.1.2.1. Tanım**

Genomdaki DNA'nın büyük bir kısmının RNA'ya kaydedilmiş olmasına rağmen, sadece küçük bir miktarı (yaklaşık %2) fonksiyonel proteinlerin üretilmesi için kullanılır (101). Yakın zamana kadar genomun kalan kısmının öneminin daha az olduğu düşünülmekteydi. Fakat bu görüş, küçük RNA moleküllerinin keşfi ile ortadan kalkmış oldu. MicroRNA'lar, genom üzerinde protein kodlayan intron veya ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan, fakat proteine translasyonu gerçekleşmeyen, fonksiyonel RNA molekülleridir (102). MicroRNA'lar 'kodlanmamış RNA zincirleri' olarak adlandırılır ve çoğu temel hücrel süreçlerin regülasyonunda önemli rol oynarlar (103). İnsan genomunun %62'sini kapsayan ncRNA (kodlamayan RNA)'ların hücrel savunmada, gelişimsel süreçlerde, farklılaşmada, DNA replikasyonunda, transkripsiyonda ve posttranskripsiyonel susturmada görev aldıkları gösterilmiştir (104). MicroRNA'lar, proteinleri kendileri kodlamaz ancak tamamlayıcı hedef mRNA'lara bağlanarak hücredeki çoğu proteinin üretimini düzenlerler. Bu etkileşim, mRNA'nın yıkımına ya da mRNA'dan protein sentezinin inhibe olmasına yol açar. Her iki mekanizma da proteine dönüşümün baskılanmasına yol açar (105). MicroRNA'ların birden fazla mRNA'nın ekspresyonunu düzenleyebildiği ve mRNA'ların da birden fazla microRNA tarafından düzenlenebildiği bilinmektedir (106).

### **1.1.2.2. Tarihçe**

MicroRNA'lar 1993 yılında Lee, Feinbaum ve Ambros adlı üç araştırmacı tarafından Victor Ambros laboratuvarında keşfedilmiştir. Nematod grubundan bir solucan olan *Caenorhabditis elegans* üzerinde yaptıkları bir genetik çalışma sırasında ilk microRNA bulunmuştur ve bu microRNA'ya lin-4 adı verilmiştir (107). O dönemde, bulunan bu yeni RNA türünün nematodlara özgü bir RNA olduğu düşünülmüş ve üzerinde durulmamıştır. Ancak, daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda microRNA'ların sadece nematodlarda değil, aynı zamanda insanlarda,

hayvanlarda, bitkilerde ve virüslerde de bulunduğu ve gen ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (108). Pasquenelli ve ark.(109) ve Reinhart ve ark. ( 110). 2000 yılında C. elegans'da let-7 olarak isim verdikleri 22 nükleotid uzunluğunda canlılarda gelişim basamaklarını düzenleyen farklı bir microRNA daha keşfetmişlerdir. İnsanlar ve bazı türler arasında let-7'nin kayda değer bir biyolojik fonksiyona sahip olmasından dolayı korunduğu gösterilmiştir. MicroRNA terimi ilk defa Ruvkun tarafından 2001 yılında yayınlanan makaleyle kullanıma girmiştir (111). 2001 yılında insanlardaki ilk keşfinden itibaren microRNA ile ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir. 2011 yılında Tomankova ve ark.'nın (6) çalışmasında 1420'den fazla microRNA tanımlanmıştır. MicRNA'ların insan genomunun yaklaşık %3'ünü teşkil ettiği tahmin edilmektedir (112). İnsan genlerinin %30 ile %92'si olasılıkla microRNA tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (113).

### **1.1.2.3. Yapı ve oluşum**

MicroRNA'lar önce pri-microRNA olarak sentezlenir. Pri-microRNA'dan pre-microRNA oluşur. Pre-microRNA'dan da olgun microRNA ortaya çıkar. Olgun (matür) microRNA, fonksiyonel olan microRNA'dır. Olgun microRNA, bir veya daha fazla mRNA ile etkileşime girer ve mRNA'nın translasyonunu engeller. Böylece gen ekspresyonunu negatif yönde düzenlemiş olur. MicroRNA'lar, primer transkript (pri-microRNA) olarak RNA polimeraz II enzimi tarafından genomik DNA'dan sentezlenir. Pri-microRNA (500-3000 baz), "cap" ve "poli A" kuyruğuna sahip sap-ilmik yapısındadır. Şekli saç tokasına benzediğinden "hairpin" adı da verilmektedir. Çekirdekte pri-microRNA, RNAaz III enzim ailesinin bir endonükleazı olan Drosha ve kofaktörü Pasha'in oluşturduğu 36 mikroişlemci kompleks (microprocessor complex) tarafından yaklaşık olarak 70-100 nükleotid uzunluğunda olan pre-microRNA'ya dönüştürülür. Pre-microRNA molekülü bir nükleer taşıma reseptörü olan exportin 5 ve nükleer bir protein olan ran-GTP'ye bağımlı şekilde nükleustan sitoplazmaya taşınır. Sonrasında, pre-microRNA'lar sitoplazmada RNAaz III enzim ailesinden Dicer adlı endonükleaz ve TRBP (trans-activator RNA binding protein) tarafından kesilerek 18-24 nükleotid uzunluğunda çift zincirli olgun microRNA (microRNA dubleksine) çevrilir. Dicer aynı zamanda RNA ile indüklenmiş susturma kompleksi (RNA induced silencing complex: RISC)

yapısı oluşumunu başlatır. RISC yapısı, microRNA ifadesi ve RNA interferanstan kaynaklanan gen susturulmasından sorumludur (114-117).

#### **1.1.2.4. Fonksiyon**

Olgun microRNA'lar hedef genlerin ekspresyonunu azaltarak protein sentezinin düzenlenmesine katılırlar. MicroRNA'lar kendi nükleotid dizilerine komplementer hedef genleri tanıma özelliğine sahiptir. MicroRNA, RISC ile kompleks oluşturur, baz eşleşme özelliği ile mRNA'ya bağlanır, sonrasında protein translasyonunun inhibisyonuna ve/veya mRNA'nın yıkımına neden olur (102).

MicroRNA, hedef mRNA'nın 3' ucundaki translasyona uğramayan bölgeye (untranslated region-UTR) veya hedef mRNA'nın ORF (open reading frame) bölgesine bağlanır. Bağlanma pozisyonu microRNA kompleksinin mRNA'ya nasıl komplementer olduğuna bağlıdır. 3' UTR bölgesine bağlanma kusurlu, tam olmayan, eksik komplementerliği ihtiva eder ve translasyonun baskılanması ile sonuçlanır. ORF bölgesi içine bağlanma ise kusursuz, tam komplementerliği gösterir ve Argonaute2 (Ago2) tarafından mRNA'nın yıkımı ile sonuçlanır (118). Ayrıca microRNA'ların her birinin birden fazla mRNA'nın ekspresyonunu düzenleyebildiği ve mRNA'ların her birinin de birden fazla microRNA tarafından hedeflenebildiği görülmektedir (119).

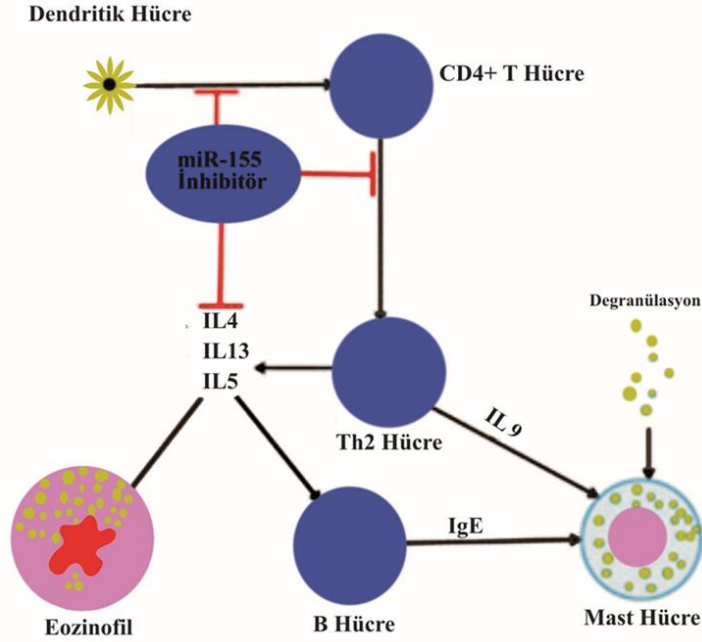
#### **1.1.2.5. Otoimmün hastalıklarda microRNA katılımı**

MicroRNA'ların otoimmünite ve bağışıklık fonksiyonları için olan önemi hücre kültürü ve hayvan çalışmalarıyla giderek netleşmektedir. Bununla birlikte, microRNA disregulasyonunun insanlarda otoimmün hastalık patogenezinde bir rolü olup olmadığı henüz anlaşılmış değildir. Son çalışmalar, özellikle romatoid artrit ve SLE olmak üzere otoimmünite ve romatizmal hastalıklarda, microRNA regülasyonunun olası rollerini ortaya çıkarmıştır (120).

#### **1.1.2.6. İmmün sistem fonksiyonu ve gelişiminde microRNA'nın rolü**

MicroRNA'lar, otoimmün hastalıklar ve kanser dahil olmak üzere birçok rahatsızlığı önlemede ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde hayati önem taşımaktadır. Son zamanlarda, microRNA'ların bağışıklık hücresi gelişimi gibi immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı belirgin hale gelmiştir. Bugün için nispeten az sayıda olan spesifik microRNA'lar bağışıklık sisteminde

önemli bir düzenleyici olarak ortaya konmuştur (121). İnflamatuvar yanıt, patojenleri temizleme ve patolojik sonuçlardan kaçınmayı hedefleyen, inflamasyon ile ilgili birçok genin indüksiyonu ve immün sisteminin aktivasyonunu içeren karmaşık bir süreçtir. MicroRNA-155'in bu karmaşık süreçte birden fazla fonksiyon gerçekleştiren ve normal bağışıklık fonksiyonu için de gerekli önemli bir düzenleyici olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3) (122).



**Şekil 3.** İnflamasyonda anti-microRNA-155 aktivitesi

### 1.1.2.7. MicroRNA ve mast hücresi

MicroRNA-221, düşük düzeylerde eksprese edildiği dinleme dönemindeki mast hücrelerinde, hücre döngüsüne ve hücre iskeleti düzenlenmesine katkıda bulunur. Bununla birlikte microRNA-221, mast hücre stimülasyonu üzerine transkripsiyonel olarak aktive olur ve sitokin üretimi, degranülasyon, hücre adezyonu gibi FcεRI bağımlı mekanizmalarda hücre türüne spesifik düzenlemelere de katkı sağlar (13). MicroRNA-155 ise FcεRI bağımlı mast hücre degranülasyonu ve sitokin salınımda negatif regülatör olarak rol oynamaktadır (14).

### 1.1.3. İnterlökin 31

#### 1.1.3.1. Tanım

İnterlökin 6 sitokin ailesine dahil olan IL31, primer olarak aktive Th2 hücreleri, CD45RO CLA+ T hücreleri ve mast hücreleri tarafından üretilir ve kronik

kutanöz inflamasyonunun indüksiyonunda önemli bir rol oynar. IL6 ailesindeki sitokinler, tip I sitokin reseptörleri aracılığıyla sinyal verirler. Bu reseptörler genellikle, gastroprotein 130 (gp130) içeren heteromerik komplekslerden oluşur. IL31 reseptörü, bu sitokin ailesindeki diğer sitokinlerden farklı olarak reseptör kompleksi gp130 içermez. IL31 reseptörleri, interlökin 31 reseptör alfa (IL-31RA) ve onkostatin M reseptörden oluşan bir heterodimerdir. IL31 reseptör kompleksi, aktive edilmiş monosit, makrofaj, eozinofil, bazofil, dorsal kök gangliyonları ve keratinositler üzerinde tespit edilmiştir (15). IL31 sinyal iletim yolları olarak MAPK (mitogen activated protein kinase), JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) PI3K/AKT (Phosphatidylinositol 3-kinaz ) kullanılmaktadır (123).

### **1.1.3.2. İnterlökin 31 fonksiyonları**

İnterlökin-31'in birçok hücre üzerinde farklı etkileri mevcuttur. Langerhans ve dendritik hücreler için bir kemokin olan C-C motifi kemokin 2'nin (CCL2) ekspresyonunu artırır (124, 125). Nöronlarda, IL-31 aşırı ekspresyonu veya enjeksiyonu, kaşıntıyı indükler ve selektif olarak küçük çaplı nöronların büyümesini teşvik eder, sinir büyüme faktörü ile aynı genlerin çoğunu aktive eder (126). IL-31proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve matriks metaloproteinazların salgılanmasını uyararak inflamasyonun ve immün yanıtın düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar (127). IL-31 reseptör alt birimleri IL-31 reseptör  $\alpha$  (IL-31RA) ve onkostatin M reseptörü  $\beta$  duyu nöronları üzerinde ortak eksprese edilmektedir ve yapılan son çalışmalar deriye infiltre Th2 lenfositlerinden salınan IL-31'in duyu nöronları ile iletişim kurabildiğini göstermiştir (128, 129). IL-31 inflamatuvar barsak hastalığında proinflamasyon gen ekspresyonunu teşvik etmekte ve intestinal epitel hücre bariyeri fonksiyonunu düzenlemekte rol almaktadır (130). Akciğerlerde bronşiyal, alveoler epitel hücreleri, pulmoner fibroblastlar ve makrofajlar IL-31'in hedef hücreleridir. IL-31 bronşiyal epitel hücrelerinde epidermal büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve monosit kemoatraktan protein 1'in gen ekspresyonunu arttırmaktadır (131). Yapılan çalışmalarda allerjik astımlı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede IL-31 yüksekliği saptanmıştır (132).

### 1.1.3.3. İnterlökin-31 ve kutanöz hastalıklar

Atopik ile ilişkili yeni tanımlanmış bir sitokin olan IL-31, atopik dermatit, astım, alerjik rinit ve mastositozda önemli bir rol oynamaktadır (21, 132, 133). Atopik dermatit hastalarından alınan deri biyopsi örneklerinde IL-31 düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (134). Serum IL-31 seviyelerinin atopik dermatit semptomlarının şiddeti ile korele olması önemli bir dermal kaşıntı uyarıcı olduğunu ortaya koymuştur (135). KSÜ'lü hastaların serum IL-31 düzeylerinin atopik dermatit kadar yüksek olmasa da, sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak ürtika plağının sayısı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (16). Yapılan bir çalışmada omalizumaba iyi yanıt veren 15 hastanın, hastaların tedavi başarısının sadece iyileşmiş klinik semptomlarla değil, aynı zamanda azalmış IL-31 serum seviyeleri ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (136). Bazofillerdeki IL-31 ile indüklenen kemotaksin artması, ürtiker gibi inflamasyonla seyreden hastalıklarda inflamatuvar hücrelerin düzenlenmesinde ve birikiminde rol oynamaktadır (137).

Psoriatik hastalarda IL-31 konsantrasyonunun, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde artmış bulunduğu, dar band ultraviyole B maruziyetinin IL-31 düzeylerinde belirgin bir düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir (138).

Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda IL31 seviyesi ile üremik kaşıntı ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada IL-31 düzeyi ile kaşıntı skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Diyaliz yeterliliği ile kaşıntı arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki gözlemlenmiştir. Üremide immünite ile ilgili paradoks iki durum yaşanmaktadır. İmmüdisfonksiyona bağlı artmış enfeksiyon duyarlılığı ve diyaliz sürecine bağlı sürekli immun sistemin stimülasyonu ile gelişen immünaktivasyon izlenmektedir. Üremik toksinlerin retansiyonu, kan ve diyalizör arasındaki etkileşim immün sistemi ve sitokin dengesini etkilemektedir (139).

Kutanöz T hücreli lenfoma hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla serum IL-31 düzeylerinde artış sergilemiştir. Serum IL-31 seviyeleri ayrıca kutanöz T hücreli lenfoma şiddetini yansıttığı ve bu hastalarda kaşıntıda rol oynadığı gösterilmiştir (140).

## 2. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 29.09.2016 tarih ve 02 sayılı karar ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (26.12.2016 tarihli TF.16.36 nolu proje).

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi dermatoloji polikliniğinde veya kliniğinde KSÜ tanısı alan ve çalışmaya katılmak isteyen 18 yaş üzeri 45 hasta ve 45 sağlıklı gönüllü kontrol olmak üzere toplam 90 katılımcı ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılımcılara gönüllü olur formu dolduruldu. Tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri, KSÜ'ye eşlik eden kendisinde veya ailesinde alerji öyküsü (alerjik astım, rinit, konjunktivit) sorgulanacak şekilde anamnezleri alındı. Tüm hastaların ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen KSÜ hastaları ve kontrol grubunda tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), tiroid stimulan hormon (TSH), antitroid peroksidaz (anti TPO), total IgE değerlerine bakıldı. Total IgE için <100 IU/ML olan hastanemizin laboratuvarında çalışılan referans değerler kabul edildi. Bütün olgulara ürtikerlerinin aktif olduğu dönemde OSDT uygulandı.

### 2.1. Otolog serum deri testinin değerlendirilmesi

Hastalardan 5cc venöz kan alındı ve 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. 15 dakika 2000 devirde santrifüj edilir. Ayrılan serumdan 0.1 ml alındı. En az 5cm. aralıkla 0.1 ml otolog serum ve 0.1 ml serum fizyolojik ön kol volar yüzde son 24 saat içinde ürtiker papülünün oluşmadığı bilinen bir alana insülin enjektörü ile intradermal olarak uygulandı. Enjeksiyondan sonra 30 dakika içinde ortaya çıkan eritemli papülün çapı ölçüldü. Eritemli papül çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 1.5mm'den fazla ise OSDT pozitif kabul edildi. Hastaların kullandığı kısa etkili antihistaminiklerin en az 3 gün, mast hücre stabilizatörleri ve uzun etkili antihistaminlerin en az 7 gün ve doksepin tedavisinin 2 hafta önce kesilmiş olmasına dikkat edildi. Ayrıca hastanın tetkiklerinin yapıldığı dönemde OSDT sonucunu etkileyebilecek tedavi almamasına dikkat edildi. Bütün OSDT 'leri tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

## **2.2. Ürtiker aktivite skorunun (ÜAS) değerlendirilmesi**

KIÜ hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla ÜAS kullanıldı. Kabarık plak sayısı (0, yok; 1, <20 plak; 2, 20-50 plak; 3, >50 plak), ve kaşıntı şiddeti (0, kaşıntı yok; 1, hafif; 2, orta; 3, şiddetli ) değerlendirmeye alındı. ÜAS skoru ile haftalık ÜAS7 olarak 0-42 puan arasında değerlendirildi (2).

## **2.3. Plazma örneklerinden Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) analizi**

### **2.3.1. Kandan plazma eldesi**

1. EDTA'lı tüpe kan alındı ve oda ısısında (15-25°C) veya 4°C'de saklandı. 1 saat içinde işlemlere başlandı.
2. 1900xg (3000 rpm) ve 4°C'de 10 dakika santrifüj edildi.
3. Üstteki sarı plazma fazı temiz bir tüpe aktarıldı (Alttaki pellete dokunmamaya dikkat edildi).
4. Plazma örneği 16.000xg ve 4 °C'de 10 dakika santrifüj edildi.
5. Üstteki süpernatant dikkatli bir şekilde yeni bir tüpe aktarıldı.
6. -80°C'de saklandı.

### **2.3.2. Plazma örneklerinden microRNA eldesi**

MicroRNA izolasyonu, Qiagen miScript RNeasy Mini Kiti (Hilden, Almanya) kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Bu kit hücredeki miRNA'lar dahil tüm RNA'ları izole etmektedir. İşlem basamakları aşağıdaki gibidir:

1. Plazmalar -80°C'den çıkarılarak 4°C'de çözünmesi beklendi.
2. 16.000xg ve 4°C'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant yeni bir tüpe aktarıldı.
3. 200 µl serum örneği alınarak 2 ml tüpe konuldu ve üzerine 5 volüm (1000 µl) Qiazol Lysis Reagent eklenerek vortekslendi.
4. Örnekler 5 dakika oda sıcaklığında (15-25°C) bekletildi.
5. Başlangıç materyali kadar (200 µl) kloroform eklendi. 15 saniye boyunca iyice vortekslendi (Çalkalama işleminin iyi yapılmış olması faz ayırımına avantaj sağlamaktadır).
6. 2-3 dakika oda sıcaklığında hafif alt üst edilerek beklendi.
7. 12.000xg ve 4°C'de 15 dakika santrifüj edildi.

8. Oluşan üç fazdan üstte olanından 600 µl alınarak yeni bir toplama tüpüne transfer edildi. Ara fazdan alınmamasına dikkat edildi.
9. Üzerine 900 µl %100'lük saf etanol eklendi ve alt üst edilerek iyice karışması sağlandı.
10. Bu karışımdan 700 µl örnek alınarak RNaz Mini kolonun içine konuldu. Kapağı kapatılarak 8000xg ve oda sıcaklığında 15 saniye santrifüj edildi. Örneğin tamamı bitinceye kadar bu basamak tekrarlandı.
11. 700 µl RWT tampondan RNaz mini kolona eklendi ve 15 saniye oda sıcaklığında 8000xg'de santrifüj edildi.
12. Toplama tüpünde kalan kısım atıldı. 500 µl RPE tamponundan RNaz Mini kolonun üstüne eklendi ve 15 saniye oda sıcaklığında 8000xg'de santrifüj edildi.
13. Toplama tüpünde kalan kısım atıldı. 500 µl %80 etanol RNaz Mini kolona eklendi ve 2 dakika 8000xg'de santrifüj edildi.
14. RNaz Mini kolon, yeni bir 2 ml'lik koleksiyon tüpüne yerleştirildi. Kolon kapakları açık bırakılarak membran kuruyana kadar 1 dakika en yüksek hızda (16.000xg) santrifüj edildi (kapaklar dönme yönünün tersi yönde açık olmalıdır).
15. RNaz Mini kolon, yeni bir 1.5 ml'lik toplama tüpüne yerleştirildi. 14 µl RNaz içermeyen su, spin kolonunun merkezine direkt olarak eklendi.
16. 5 dakika oda sıcaklığında beklendi ve maksimum hızda 1 dakika santrifüj edildi.
17. Elde edilen RNA'ların saflığı ve miktarı nanodrop cihazında ölçüldü.
18. Elde edilen RNA'lar -80°C'de saklamak üzere kaldırıldı.

### **2.3.3. cDNA (kalıp, complementary DNA) eldesi**

cDNA eldesi için Qiagen miScript Reverse Transcription (RT) Kit II (Hilden, Almanya) kiti kullanıldı. -80°C'den çıkarılan RNA'ların soğuk blok üzerinde çözümleri beklendi. RNA'nın miktarı 20 µl hacim içerisinde 200ng/µl olacak şekilde ayarlandı. cDNA eldesi için bileşenler ve miktarları Tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 12.** cDNA eldesi için bileşenler ve miktarları

Bileşenler	Tepkime Hacmi
5x miScriptHiSpec tamponu	4 µl
10x miScript Nükleik asit karışımı	2 µl
miScript Reverse Transcriptase Mix	2 µl
Kalıp RNA	12 µl
Toplam Hacim	20 µl

Hazırlanan miks iyice pipetaj yapıldı ve 8 µl olarak her bir tüpe paylaştırıldı. Üzerlerine her bir tüpe sırasıyla 12 µl RNA eklendi. Pipetaj yapılarak PCR cihazına konuldu. 37°C’de 60 dk, ve 95°C’de 5 dk olan tepkime koşullarına göre cDNA sentezi gerçekleştirildi. Sonrasında cDNA miktarları 20 µl’de 50 ng/µl olacak şekilde ayarlandı. cDNA zenginleşmesi için 5 µl cDNA kullanıldı.

### 2.3.3.1. cDNA’nın zenginleştirilmesi

cDNA’lar, Qiagen miScript PreAMP PCR Kit (Hilden, Almanya) kullanılarak zenginleştirme işlemi yapıldı. Tablo 13’de cDNA’nın zenginleştirilmesi için bileşenler ve miktarları, Tablo 14’de ise cDNA’nın zenginleştirilme tepkime sıcaklıkları verilmiştir.

**Tablo 13.** cDNA’nın zenginleştirilmesi için bileşenler ve miktarları

Bileşenler	Tepkime Hacmi
5x miScript PreAMP Buffer	5 µl
HotStarTaq DNA Polimeraz	2 µl
miScript PreAMP Primer Miks	5 µl
miScript PreAMP Universal Primer	1 µl
RNaz-içermeyen su	7 µl
Dilue edilmiş cDNA	5 µl
Toplam Hacim	25 µl

**Tablo 14.** cDNA’nın zenginleştirilme tepkime sıcaklıkları

Sıcaklık (°C)	Zaman (dk)	
95	15dk	} 12 döngü
94	30sn	
60	3dk	

### 2.3.4. RT-PCR

cDNA eldesi tamamlandıktan sonra microRNA-155 ve microRNA-221'in ekspresyon düzeylerine bakmak için RT-PCR aşamasına geçildi. RT-PCR için tepkime bileşenleri Qiagen miScript SYBR Green PCR kiti kullanılarak hazırlandı. Tablo 15'de bileşenlerin tepkime hacimleri verilmiştir.

**Tablo 15.** RT-PCR için kullanılan bileşenlerin oranları

Bileşenler	Hacim
2x QuantiTect SYBR Green PCR Toplam Karışım	10 µl
10x miScript Universal Primer	2 µl
10x miScript Primer Assay (Related miRNA primer)	2 µl
RNaz içermeyen su	1 µl
Zenginleştirilmiş cDNA	5 µl
Toplam hacim	20 µl

Buz üzerinde referans gen ile birlikte toplam 3 adet miRNA'ya özgü 3 ayrı miks hazırlanarak 15 µl olarak dağıtıldı. Üzerlerine 5 µl zenginleştirilmiş cDNA eklendi. Hsa-miR-155-3p, hsa-miR-221-3p mikro RNA primerleriyle beraber referans olarak SNORD61 ifade seviyelerine tespit etmek için RT-PCR Rotor-Gene Q (Qiagen) kullanılmıştır. Tablo 16'da RT-PCR tepkime koşulları verilmiştir.

**Tablo 16.** RT-PCR tepkime koşulları

Sıcaklık (°C)	Zaman(dk)	
95	15 dk	
94	15 sn	} 40 döngü
55	30 sn	
70	30 sn	

### 2.3.3. $2^{-\Delta\Delta Ct}$ analizi ile kat değişimlerinin hesaplanması

MicroRNA-155 ve microRNA-221 microRNA'larının gen ekspresyonlarında meydana gelen değişiklikler hesaplandı. Real Time analizinde verilen Ct değerlerinin Excel programına veri girişi yapılarak tüm miRNA'ların  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  analizleri GeneGlobe Data Analysis Center (Qiagen) online analiz programıyla istatistiği yapıldı. SNORD61 referans miRNA kabul edilerek öncelikle deltaCt değerleri hesaplandı.

#### **2.4. İnterlökin IL31 analizi**

Hastaların ve kontrol grubunun serum örnekleri santrifüj edildikten sonra IL31 düzeyi çalışılması için -80 derecede saklandı. IL31 düzeyleri ELİSA kiti (Human IL-31, kit markası: Elabscience, katalog no:E-EL-H5469) ile ölçüldü. Örneklerin absorbanları 450 nm'de Grifols Triturus tam Otomatik Elisa Analizörü ile ölçüldü. IL31 seviyeleri pg/mL olarak belirtildi.



### 3. BULGULAR

Bu çalışmaya 47 KSÜ'lü hasta, 45 sağlıklı gönüllü kontrol alındı. Hastalar 19-55 yaş arası olup ortalama yaş  $35.6 \pm 6.8$ , kontrol grubu 18-59 yaş arasında olup ortalama yaş  $33.5 \pm 9.0$  olarak saptandı. Hastaların 32'si kadın, 15'i erkek iken K/E oranı 2.1 idi. Kontrol grubunun 34'ü kadın, 11'i erkek K/E oranı 3.0 idi. Cinsiyet ve yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Demografik özellikler Tablo 17'de sunulmuştur.

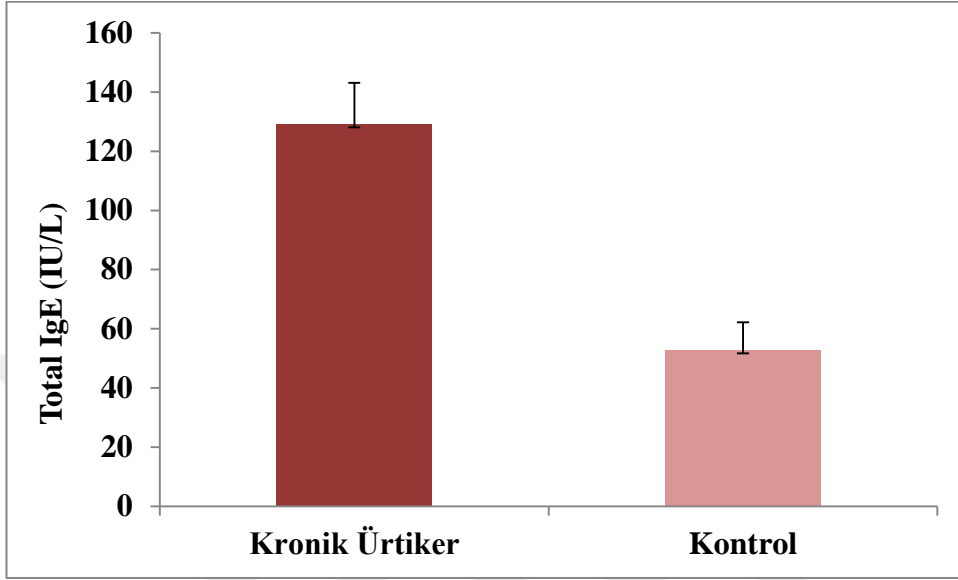
**Tablo 17.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	<b>Kronik Spontan Ürtiker</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
<b>N</b>	47	45	
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	15/32	11/34	p>0.05
<b>Yaş* (yıl)</b>	$35.6 \pm 6.8$	$33.5 \pm 9.9$	p>0.05

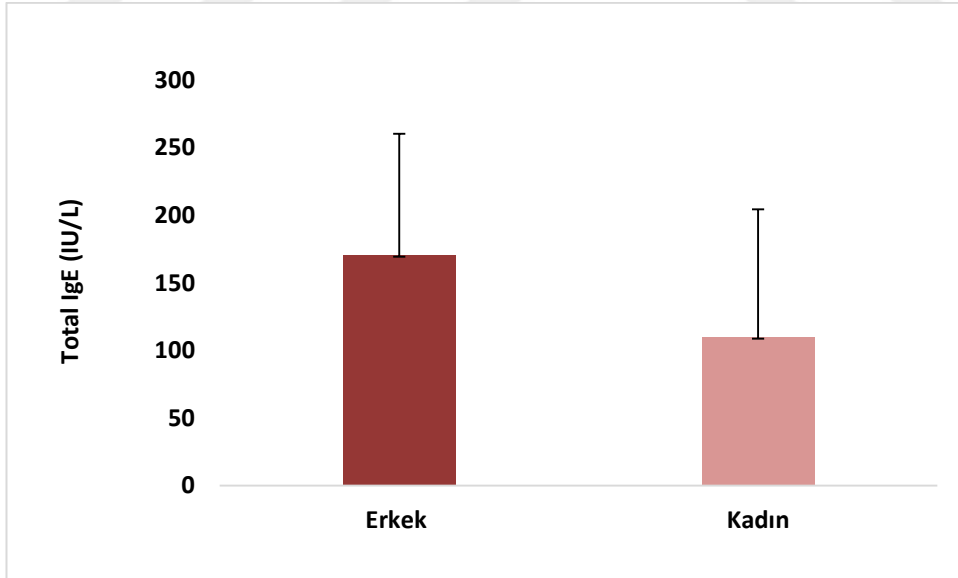
Hastaların 26'sında (%55.3) hastalık süresi 1 yılın altında, 11 hastada (%23.4) 1-5yıl arasında, 6 hastada (%12.8) 6-10 yıl arasında, 4 (%8.5) hastada ise 10 yılın üzerinde idi. Hastalar ÜAS'a skoruna göre değerlendirildiğinde 6'sı (%12.8) hafif, 20'si (%42.6) orta ve 21'i (%44.7) şiddetli gruptaydı. Hastaların 43'ü (%91.5) antihistaminik, 3'ü (%6.4) omalizumab, 1'i (%2.1) siklosporin kullanmaktaydı. 9 (%19.1) hastada OSDT pozitifliği saptandı. Total IgE üst düzeyi erişkinler için 100 IU/L kabul edildi. Bu açıdan değerlendirildiğinde 24 (%51.4) hastada total IgE >100 IU/L idi. Total IgE arasında değerlendirildiğinde KSÜ'lü hastalarda ortalama IgE düzeyi  $129.08 \pm 14.06$  (IU/L) kontrol grubuna  $52.74 \pm 9.46$  (IU/L) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.01$ ) (Şekil 4). Hasta grubunda cinsiyete göre ortalama total IgE düzeyleri karşılaştırıldığında erkeklerde  $170.27 \pm 90.0$  kadınlarda  $109.78 \pm 94.54$  olup istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p = 0.04$ ) (Şekil 5). Anti TPO değeri (normali 0-35 IU/ml) açısından değerlendirildiğinde 5 (%10.6) hastada normalin üzerindeydi. Kontrol grubunda ise 8 (%17.8) kişinin total IgE skoru yüksek, 2 (%4.4) kişinin anti TPO değeri yüksek tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubu IL-31 açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda ortalama serum IL-31 düzeyi  $7.98 \pm 1.81$  (pg/ml) kontrol grubunda  $5.26 \pm 0.28$  (pg/ml) tespit edildi. Hastalarda serum IL-31 düzeyi kontrol grubundan yüksekti ancak iki grup arasında IL-31 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi.

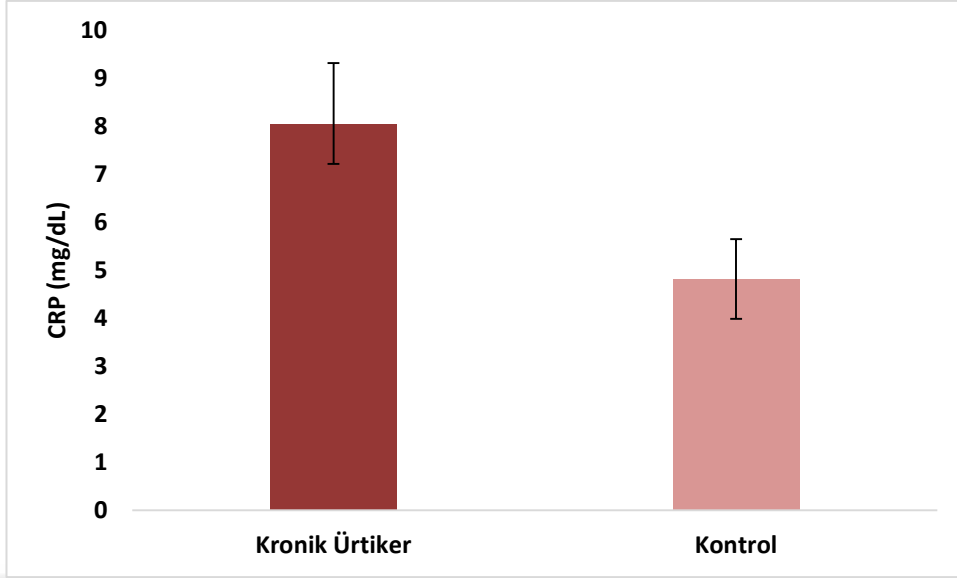
( $p > 0,05$ ). Benzer şekilde hasta grubunda serum CRP düzeyi  $8.05 \pm 1.27$  (mg/L) kontrol grubunda  $4.82 \pm 0.83$  (mg/L) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0.03$ ) (Şekil 6). Diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo18).



Şekil 4. Hastalarda total IgE düzeyleri



Şekil 5. Kadın ve erkek hastalarda total IgE düzeyleri



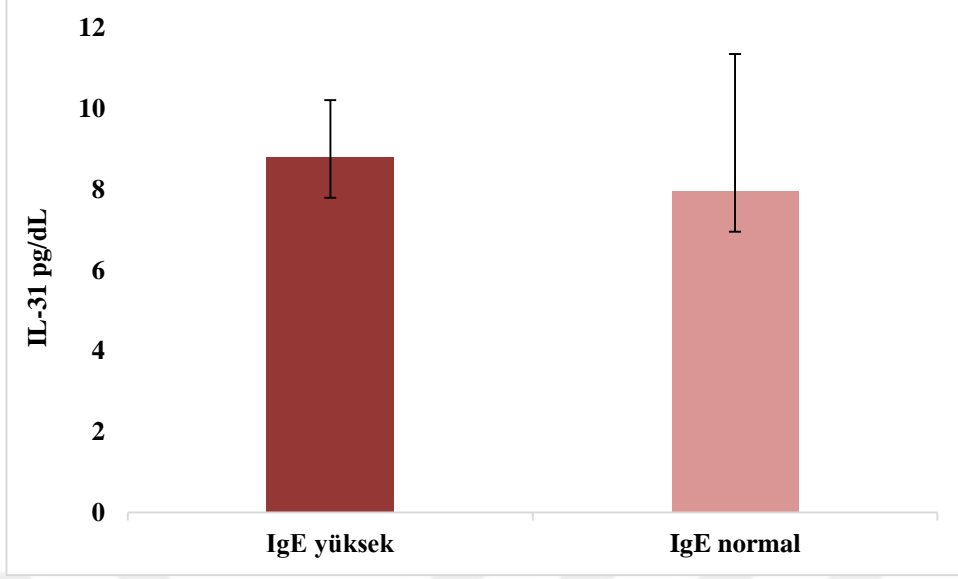
Şekil 6. Hastalarda serum CRP düzeyleri

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri

	Hasta Grubu (n=47)	Kontrol Grubu (n=45)	P
Hemoglobin* (g/dL)	13.5±2.14	13.7±1.59	p>0.05
Hematokrit* (%)	41.8±4.25	41.1±4.28	p>0.05
TSH (IU/mL)	1.84±1.24	1.66±0.69	p>0.05
ESR (mm/h)	14.6±10.52	11.9±10.81	p>0.05
CRP (mg/L)	8.05±1.42	4.82±3.4	<b>P=0.03</b>
Total IgE (IU/L)	129.08±14.06	52.74±9.46	<b>p&lt;0.01</b>
IL-31 (pg/mL)	7.98±1.81	5.26±0.28	p>0.05

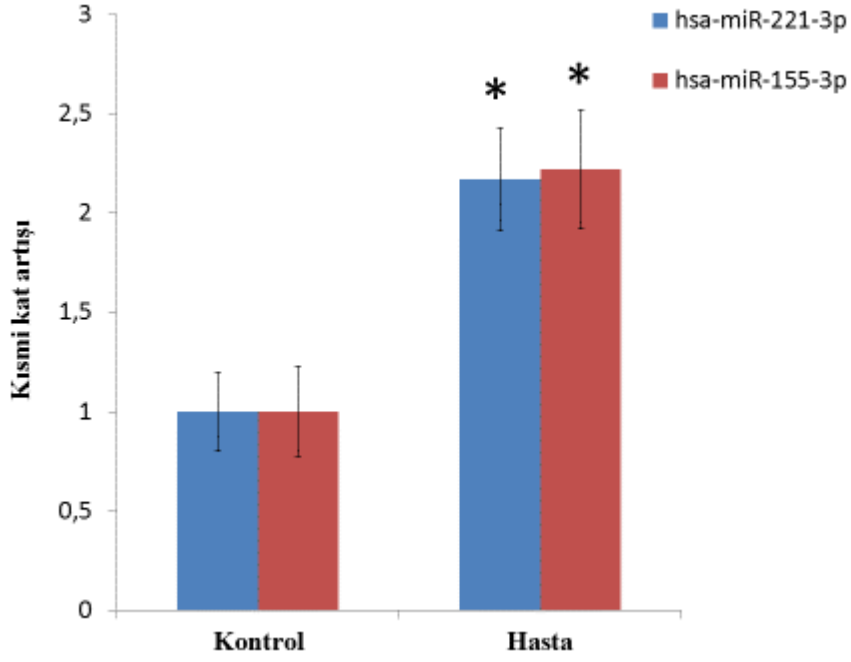
\*(Ort±SD) TSH: Tiroid stimulan hormon ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı CRP: C-reaktif protein

Kronik spontan ürtikerli hasta grubunda serum IgE düzeyiyle serum IL-31 düzeyi ilişkisi incelendiğinde; IgE düzeyi yüksek olanlardaki IL-31 (8.80±1.42) (pg/dL) düzeyi ile normal olanlardaki IL-31 (7.96±3.4) (pg/dL) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( p=0.008).(Şekil 7).



**Şekil 7.** Hastalarda serum IL-31 düzeyi ile total IgE düzeyleri arasındaki ilişki

Hastalar hastalık süresine göre 4 ayrı gruba ayrıldığında hastalık süresiyle IL-31 düzeyleri arasında ilişki tespit edilemedi. Hasta grubunda OSDT pozitif olanlar ve negatif olanlar arasında IL-31 ve IgE açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi. ÜAS ile total IgE ve IL-31 düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi. ÜAS hafif olan hastalarda IL-31 düzeyi  $18.08 \pm 13.01$ , orta olanlarda  $7.15 \pm 1.74$ , şiddetli olanlarda ise  $5.88 \pm 0.61$  olmasına rağmen aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilemedi. ÜAS hafif olan hastalarda total IgE düzeyi  $103.5 \pm 100.32$ , orta olanlarda  $127.33 \pm 88.90$  şiddetli olanlarda ise  $138.07 \pm 105.28$  olmasına rağmen aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilemedi (Şekil 8). Veri ortalaması  $\pm$  standart sapma olarak verildi.  $p < 0.05$  anlamlı olarak değerlendirildi.



**Şekil 8.** Hsa-microRNA-155-3p ve hsa-microRNA-221-3p kat artışı grafiği

Hastalarda serum ESR ile CRP düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu ( $r=0.34$ ,  $p<0.05$ ). Tüm gruba bakılınca ortalama serum ESR ile CRP düzeyleri pozitif yönde koreleydi ( $r=0.44$ ,  $p<0.01$ ). Aynı zamanda tüm grupta serum IL-31 düzeyi ile CRP arasında pozitif korelasyon ( $r=0.21$   $p<0.05$ ) benzer şekilde serum IL-31 düzeyi ile ESR arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $r =0.24$ ,  $p<0.05$ ). Serum CRP düzeyiyle microRNA-221 arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0.28$ ,  $p<0.01$ ). Benzer şekilde tüm gruba bakıldığında microRNA-155 ile total IgE arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0.25$ ,  $p<0.01$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Kronik spontan ürtiker %0,5-1 prevalans düzeyiyle oldukça sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojik araştırmaların büyük oranda başarısızlıkla sonuçlanması, semptomatik tedavinin ötesine geçilememesi, hastalığın uzun sürmesi, doktorları ve hastaları çoğu zaman çaresiz bırakmaktadır (26).

Son zamanlarda inflamasyonla ilişkisinden dolayı bazı allerjik ve inflamatuvar hastalıklarda microRNA ekspresyon çalışmaları yapıldığı dikkat çekmektedir. Atopik dermatit, allerjik kontakt ekzema, toksik epidermal nekrolizis gibi bazı inflamatuvar deri hastalıklarında microRNA'ların akut veya kronik inflamasyona düzenleyici olarak etki ettiği düşünülmüş ve deneysel modellerde tedavi etkinliği gösterilmiştir (141). Benzer şekilde deneysel astım modelinde microRNA-221'in aşırı eksprese edildiği ve microRNA-221 blokajının solunum yolu inflamasyonunu baskıladığı tespit edilmiştir (142). Diğer taraftan microRNA-221'in, şiddetli astımlı hastalarda solunum yolundaki düz kas hücrelerinin hiperproliferasyonunu ve IL-6 salımını düzenlediği bildirilmiştir (143).

Literatür incelendiğinde ürtikerle ilgili 12 kişilik KÜ'lü hasta grubundaki microRNA çalışması dikkati çekmektedir Ching-Kow ve ark. KÜ hastalarında 16 adet microRNA ekspresyonunda değişiklik olduğunu özellikle de microRNA 2355-3p, 2355-5p, 29c-5p, 361-3p ve 4264 ekspresyonlarının belirgin arttığını tespit etmişler ve potansiyel hedef genlerini de liste olarak sunmuşlardır (144). Bizim çalışmamız inflamasyonun önemli düzenleyicileri olduğu bilinen microRNA-221 ve microRNA-155'in KSÜ'deki rolünü inceleyen klinik bir çalışmadır. Burada maliyet artışı nedeniyle sadece 2 adet microRNA düzeyi incelenebildi. Ancak çalışmaya dahil edilen hasta sayısının fazla olması, ilave klinik ve laboratuvar parametrelerinin de çalışmada yer alması açısından bu çalışmanın özgün olacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmada KSÜ'lü hastalarda kontrol grubuna göre hsa-microRNA-221-3p ve hsa-microRNA-155-3p'nin kat artışının 2.2'nin üzerinde olduğu tespit edildi. MicroRNA-221'in düşük seviyede eksprese edildiğinde dinlenme dönemindeki mast hücrelerinin hücre döngüsü ve hücre iskeletinin düzenlenmesine katkıda bulunduğu, uyarıldığında ise sitokin üretimi, degranülasyon ve hücre adezyonu gibi hücre tipine özgü FcεRI'ye bağlı mekanizmaları düzenlediği bildirilmiştir (13, 145). Transwell göç deneylerinde, miRNA-221'in mast hücrelerinin kök hücre faktörü veya antijenine

doğru adezyon ve göçüyle birlikte IgE-antijen komplekslerine yanıt olarak sitokin üretimi ve degranülasyonunu katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca microRNA-221 ekspresyonunun degranülasyon ve sitokin üretimine sekonder olarak arttığına dair çalışmalar da mevcuttur (145). Bizim alışmamızda KS' hastalarda ortalama IgE düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. KS'de IgE ykseklіđi beklenen bir bulgudur. Ancak IgE aracılı mast hücreleri aktivasyonunda microRNA-221'in upregüle olduğunu, microRNA-221 overekspresyonu ile da IgE aracılı mast hücrelerinin degranülasyonunun arttığını tespit edilmesi (146) KS'deki IgE ykseklіđini microRNA ile ilişkilendirebilecek olası bir mekanizmayı da akla getirmektedir. KS' hastalarda microRNA-221'in ekspresyonunun mast hücre degranulasyonu ve/veya ortama salınan sitokinlere reaksiyonel olarak artması muhtemeldir ve KS patogenezi de önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Başka bir bulgu da hasta grubunda cinsiyete göre ortalama total IgE düzeylerinin erkeklerde anlamlı yüksek olmasıydı. Epidemiyolojik alışmalarda IgE'nin erkeklerde yüksek olduğunun belirtilmiş olması bizim bulgumuzu destekler niteliktedir (148, 149).

Astımı ve allerjik riniti olan hastalarda çalışılan ve allerji ile ilişkilendirilen diğer bir microRNA ise MicroRNA-155'tir (150). MicroRNA-155'in upreglasyonun allerjik astım gelişimi ile ilişkilendirilmesi, Th2 ve Th2 ile ilişkili hastalıklarda microRNA-155 fonksiyonunun araştırılmasını sağlamıştır (122, 151). Uzun süre, microRNA-155'in Th1 yolaklarında anahtar rol oynadığı ve Th2'ye bağlı aktivitelere katıldığı kabul edilmiş ancak son zamanlarda, allerjen verilen farelerde microRNA-155'in yok edilmesinin, Th2 aktivitesini teşvik etmek yerine baskıladığını ortaya koymuştur. MicroRNA-155'in inhibe edilmesi ile dendritik hücrelerin antijen sunumunu nlenmesi, Th2 hücre farklılaşmasının inhibisyonu ya da Th2 hücrelerden sitokin (IL-4,5 ve IL-13) salınımını azaltması gibi bazı mekanizmalarla Th2 inflamasyonunu düzenlediği düşünülmüştür (152). MicroRNA-155 eksikliğinin, kronik allerjene bağlı eozinofilik inflamasyona karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir (153). Ma ve ark. yaptığı çalışmada, microRNA-155'in atopik dermatitte hem periferik CD4<sup>+</sup> T hücrelerinde hem de perilezyonel deriyi de içeren deri örneklerinde yüksek oranda eksprese edildiğini bildirmiştir (154). Diğer taraftan microRNA-155'in FcεRI bağımlı mast hücre degranülasyonu ve sitokin salınımında negatif düzenleyici rolü de mevcuttur (14). Bizim alışmamızda microRNA-155

ekspresyonu artmış olarak saptandı. Bu durum microRNA-155 azalmasının neden olacağı negatif düzenleyici etkinin ortadan kalkmasına yol açarak hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmekteydi.

Yapılan çalışmalarda KSÜ'lü hastaların IgE düzeyleri sağlıklı bireylere göre belirgin yüksek tespit edilmiştir. Ancak IgE yüksekliğin hastalık şiddetiyle ilişkisine dair yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir (155, 156). Bizim çalışmamızda KSÜ'lü hastalarda total IgE düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti. ÜAS ile total IgE düzeyi arasında ilişki bulunamadı. Hasta grubunda microRNA-155 ile total IgE düzeyi ve hastalık şiddetiyle bir korelasyon olmamakla beraber tüm katılımcılar dahil edildiğinde microRNA-155 ile total IgE arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bu sonuç hastalıktan bağımsız olarak serum IgE yüksekliği ve microRNA-155 arasında bir ilişki olabileceğini düşündürdü.

C-reaktif protein, inflamasyonu çok iyi kantite eden, akut veya kronik inflamatuvar olay sonucunda artmış olan sitokinlerin (özelikle IL-6) etkisi ile başlıca karaciğerden salınan akut faz proteinlerinden biridir (157). Serum CRP düzeyinin KSÜ'de artmış olduğu gösterilmiştir (158). Bu çalışmada da KSÜ'lü hastalarda serum CRP düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Serum CRP düzeyiyle microRNA-221 ve IL-31 arasındaki pozitif korelasyon her ikisinin de inflamatuvar belirteç olmalarından kaynaklanmaktadır.

Yeni keşfedilen bir sitokin olan lenfospesifik IL-31'in overekspresyonuyla transgenik farelerde şiddetli kaşıntının indüklendiği gösterilmiştir (159). IL-31 reseptörleri olan IL-31 reseptörü A (IL-31RA) ve onkostatin M reseptörü, keratinositler ve dorsal kök gangliyonları (IL-31RA) da dahil olmak üzere epitelyal hücreler üzerinde eksprese edilir (129). Atopik dermatitte, IL-31 serum seviyelerinin belirgin şekilde arttığı ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (17). Ayrıca, yapılan doku çalışmalarında IL-31 mRNA, kaşıntılı atopik dermatit ve kaşıntılı akut allerjik kontakt dermatitte kaşıntı olmayan sağlıklı deriye göre aşırı eksprese edildiği tespit edilmiştir (129, 160). Atopik fare modelleri (NC/Nga) ile yapılan bir çalışmada kaşıntı davranışının indüklenmesiyle birlikte IL-31 mRNA düzeylerinin arttığı ve bu artışın ekzemanın henüz oluşmadığı erken evrede dahi gözlemlendiği rapor edilmiştir (161). Başka bir çalışmada da kaşıntı davranışının atopik

dermatit şiddetinin yanısıra derideki IL-31 ekspresyon artışı ile de korele olduğu tespit edilmiştir (162).

Bizim çalışmada KSÜ'lü hastalarda IL-31'in serum düzeyleri de incelendi. Hasta grubunda ortalama serum IL-31 düzeyi kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi. Raap ve ark. yaptığı çalışmada KSÜ'lü ve atopik dermatitli hastaların serum IL-31 düzeyi kontrollere göre, atopik dermatitli hastaların serum IL-31 düzeyi de KSÜ'lü hastalara göre belirgin yüksek tespit edilmiştir. KSÜ'lü hastalar arasında OSDT pozitif olanlarla negatif olanların serum IL-31 düzeyinin benzer olduğu bulunmuştur. IL-31 serum düzeyiyle ÜAS arasında korelasyon görülmemiştir (17). Ioana ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde KÜ'lü hastalarda serum IL-31 düzeyi yüksek iken OSDT ile aralarında ilişki bulunamadığı bildirilmiştir (163). Bu çalışmada da diğerlerine benzer şekilde OSDT ve ÜAS'ın serum IL-31 düzeyi ile anlamlı bir ilişkisi tespit edilemedi.

Raap ve ark. (17) çalışmasında atopik dermatitte IL-31 düzeylerinin KSÜ'dekinden daha yüksek saptanması, Takaona ve ark. çalışmasında kaşıma hareketiyle IL-31 seviyelerinin korelasyon gösterdiğini raporlaması birbirini destekler niteliktedir (17, 161). KSÜ'lü ve atopik dermatitli hastalardaki kaşınma davranışı farklılık göstermektedir. KSÜ'lü hastalarda ovalama şeklinde bir kaşıma davranışı vardır.

Çalışmada ayrıca serum IL-31 düzeylerinin hastalık süresinden bağımsız seyrettiği de görüldü. Ioana ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum IL-31 seviyelerinin serum total IgE ve CRP düzeyi ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (163). Ancak astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada IL-31 ve total IgE arasında pozitif korelasyon olduğu rapor edilmiştir(164). Bizim çalışmamızda da serum total IgE düzeyi yüksek olan KSÜ'lü hastalarda serum IL-31 düzeyi de yüksekti. Ancak hastalık şiddet skoruyla serum total IgE ve IL-31 seviyeleri arasında ilişki görülmedi. Tüm hasta ve kontrol grubu bir arada değerlendirildiğinde ise serum IL-31 düzeyi serum CRP ve ESR gibi akut faz reaktanları ile pozitif korelasyon göstermesi, IL-31'in inflamasyonla ilişkisini destekler nitelikteydi.

Sonuç olarak bu çalışmada KSÜ'lü hastalarda microRNA-221 ve microRNA-155'in ekspresyonu hasta grubunda belirgin şekilde artmıştı. Hasta grubunda ortalama serum IL-31 düzeyi kontrol grubundan yüksekti ancak istatistiksel

anlamlılık tespit edilemedi. Hem mast hücresi fonksiyonları hem de inflamatuvar mediatörler üzerindeki etkileri göz önüne alındığında microRNA-221 ve microRNA-155'in KSÜ patogeneze ve yeni tedavi metotlarına ışık tutacağı düşünüldü.



## 5. KAYNAKLAR

1. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 631-650.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-687.
3. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 665-672.
4. Cugno M, Tedeschi A, Asero R, Meroni PL, Marzano AV. Skin autoimmunity and blood coagulation. *Autoimmunity* 2010; 43: 189-194.
5. Jinnin M. Various applications of microRNAs in skin diseases. *J Dermatol Sci* 2014; 74: 3-8.
6. Tomankova T, Petrek M, Gallo J, Kriegova E. MicroRNAs: Emerging Regulators of Immune-Mediated Diseases. *Scand J Immunol* 2012; 75: 129-141.
7. Maurer B, Stanczyk J, Jünger A, Akhmetshina A, Trenkmann M, Brock M, et al. MicroRNA-29, a key regulator of collagen expression in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1733-1743.
8. Inoue K, Jinnin M, Yamane K, Makino T, Kajihara I, Makino K, et al. Downregulation of miR-223 contributes to the formation of Gottron's papules in dermatomyositis via the induction of PKC $\epsilon$ . *Eur J Dermatol* 2013; 23: 160-167.
9. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, Sääf A, Lundeberg L, Tengvall-Linder M, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PLoS One* 2007; 2: 610.

10. Ichihara A, Wang Z, Jinnin M, Izuno Y, Shimozone N, Yamane K, et al. Upregulation of miR-18a-5p contributes to epidermal necrolysis in severe drug eruptions. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 26: 11-20.
11. Yamashita J, Iwakiri T, Fukushima S, Jinnin M, Miyashita A, Hamasaki T, et al. The rs2910164 G>C polymorphism in microRNA-146a is associated with the incidence of malignant melanoma. *Melanoma Res* 2013; 23: 13-20.
12. Zeng YP, Nguyen GH, Jin HZ. MicroRNA-143 inhibits IL-13-induced dysregulation of the epidermal barrier-related proteins in skin keratinocytes via targeting to IL-13R $\alpha$ 1. *Mol Cell Biochem* 2016; 416: 63-70.
13. Mayoral RJ, Deho L, Rusca N, Bartonicek N, Saini HK, Enright AJ, et al. MiR-221 influences effector functions and actin cytoskeleton in mast cells. *PLoS One* 2011; 6: 26133.
14. Biethahn K, Orinska Z, Vigorito E, Goyeneche-Patino DA. miRNA-155 controls mast cell activation by regulating the PI3Kc pathway and anaphylaxis in a mouse model. *Allergy* 2014; 69: 752–762.
15. Cornelissen C, Lüscher-Firzllaff J, Baron JM, Lüscher B. Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol* 2012; 91: 552–566.
16. Sokołowska-Wojdyło M, Gleń J, Zabłotna M, Rębała K, Sikorska M, Florek A, et al. Association of distinct IL-31 polymorphisms with pruritus and severity of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 662–664.
17. Raap U, Wieczorek D, Gehring M et al. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria. *Exp Dermatol* 2010; 19: 464–466.
18. Schulz F, Marenholz I, Fölster-Holst R, Chen C, Sternjak A, Baumgrass R, et al. A common haplotype of the IL-31 gene influencing gene expression is associated with nonatopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1097–1102.
19. Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, Yokoi H, Tominaga M, Takamori K, et al. Antimicrobial peptides human  $\beta$ -defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells. *J Immunol* 2010; 184: 3526-3534.

20. Malek M, Gleń J, Rębała K, Kowalczyk A, Sobjanek M, Nowicki R, et al. IL-31 does not Correlate to pruritus related to early stage Cutaneous T-cell lymphomas but is involved in pathogenesis of the disease. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 283–288.
21. Hartmann K, Wagner N, Rabenhorst A, Pflanz L, Leja S, Förster A, et al. Serum IL-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 232–235.
22. Ishii T, Wang J, Zhang W, Mascarenhas J, Hoffman R, Dai Y, et al. Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2009; 113: 5942–5950.
23. Soter NA. Urticaria and angioedema. Freedberg IM, Fitzpatrick TB, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999: 1409–1419.
24. Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* 1988; 119: 427-436.
25. Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T. Chronic urticaria as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32: 420-423.
26. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J at al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-430.
27. Onder M, Taskapan O. Ürtiker ve serum hastalığı. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatolojide*. 3. Baskı. Cilt 1, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 255-268
28. Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983; 51: 161-165.
29. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007; 34: 294-301.
30. Tüzün Y: Ürtiker. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir E.H, Baransü O. 2'nci Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994: 280-291.

31. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-Fc $\alpha$ RI- $\alpha$  autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243–251.
32. Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 132-134.
33. Bülbül Başkan E. Kronik idiyopatik ürtikerde tanısal yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012; 5: 1-10.
34. Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: A systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 268-272
35. Goga D, Vaillant L, Pandraud L, Mateu J, Ballon G, Beutter P. The elimination of dental and sinusal infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1988; 89: 273–275.
36. Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, D'Amato G, Silvestri C, Del Prete MS, Scalise G. Prevalence of intestinal parasites among individuals with allergic skin diseases. *J Parasitol* 2003; 89: 490–492.
37. Greaves MW. Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) and *Helicobacter pylori*. *ACI International* 2001; 13: 23-26.
38. Pawlotsky JM, Dhomeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1185-1193.
39. Ergon MC, ilknur T, Yucesoy M, Ozkan S. *Candida* spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 740–743.
40. Sheehan-Dare RA, Henderson MJ, Cotteril JA. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol* 1990; 123: 769-774.
41. Sebik F, Kokuludağ A, Terzioğlu E, Alper S, Sin A, Kabakçı T. İdiyopatik Kronik Ürtiker-Anjioödemli Hastalarda Troid Otoimmunitesi. *Ege Tıp Dergisi* 1993; 32: 1-3.

42. Grattan CEH. Urticaria and angioedema. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*, 3rd edition. Elsevier, 2012: 291-306.
43. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1307-1313.
44. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *The British Journal of Dermatology* 1986; 114: 583-90.
45. Grattan CEH, Boon AP, Eady RAJ, Winkelmann RK. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles Ig-E mediated late phase reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 93: 198- 204.
46. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N England J Medicine* 1993; 328: 1599-604.
47. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell B, Hide M. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1001-1006.
48. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. The autologous serum skin test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446-452.
49. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68: 27-36.
50. James WD, Berger TG, Elston DM. Erythema and urticaria. *Andrews' Diseases of the Skin*. 11th edition Philadelphia: WB Saunders Co, 2011: 138-154.
51. Schwartz LB: Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 190-204.
52. Charlesworth EN. Urticaria and anjioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 484 -489.

53. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1003-1008.
54. Greaves MW. Chronic urticaria. *New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1967-1772.
55. Kaplan AP. Urticaria and anjioedema. *Allergy Principles and Practice*. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson EF, Yunginger JW, Buse W (Ed.), 4'ncü Baskı. Mosby Yearbook Inc, 1993: 1553-1580.
56. Kaplan AP. Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 326-333.
57. Grattan CEH, Black AK. Urticaria and mastocytosis. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th edition Oxford. Wiley-Blackwell Publications, 2010: 1-22.
58. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2003; 148: 501-506.
59. Soter NA. Acut and chronic urticaria and anjioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 146-154.
60. Kaplan AP. Clinical practice: chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-179.
61. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-1426
62. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M: Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 73-88
63. Hide M, Hiragun M, Hiragun T: Diagnostic tests for urticaria. *Immuno Allergy Clin North Am* 2014; 34: 53-72.
64. Kocatürk G. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016 *Turkderm Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50: 82-98.

65. Tüzün B, Hasman D: Otoimmün ürtiker ile otolog serum testi ve tiroid hastalığı ilişkisi. *Dermatose* 2002; 3: 46-51.
66. Sabroe RA, Poon EP, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 484-493.
67. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno MM: Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150: 41-50.
68. Zuberbier T, Maurer M: Urticarial vasculitis and Schnitzler syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 141.
69. Robbins SL, Kumar V: İmmünite bozuklukları. *Patoloji*. Ed. Robbins SL, Kumar V 4'ncü Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi, 1990: 162-231.
70. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T: Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy* 2009; 64: 581-588.
71. Kocaturk E, Weller K, Martus P. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 419-425.
72. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777-780
73. Stull D, McBride D, Georgiou P, Zuberbier T, Grattan C, Balp MM. Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative? *Allergy* 2014; 69: 317-320.
74. Utaş S. Kronik İdiyopatik Ürtikerde Tedavi Prensipleri. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012; 5: 11-15.
75. Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nic-klas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-1277.

76. Cömert EA. Ürtiker ve Antihistaminler. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2015; 8: 67-75.
77. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. World Allergy Organ J 2008; 1: 145-155.
78. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with non-sedating antihistamines: is there evidence for up-dosing? J Invest Allergol Clin Immunol 2013; 23: 141-144.
79. Simons FE, Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study G: H1-antihistamine treatment in young atopic children: effect on urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99: 261-266.
80. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D'Orazio N: Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. Curr Med Chem 2007; 14: 1966-1977.
81. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 484-488.
82. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 106: 518-522.
83. Maurer M, Church MK, Goncalo M, Sussman G, Sanchez-Borges M: Management and treatment of chronic urticaria (CU). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 16-32.
84. Marone G, Triggiani M, Cirillo R. Cyclosporin A inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C4 from human lung mast cells. Ric Clin Lab 1988; 18: 53-59.
85. Wershil BK, Furuta GT, Lavigne JA. Dexamethasone and cyclosporin A suppress mast cell-leukocyte cytokine cascades by multiple mechanisms. Int Arch Allergy Immunol 1995; 107: 323-324.
86. Iltis N, Gurer MA, Akkoca MA. Short-term oral cyclosporine for chronic idiopathic urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999; 12: 67-69.

87. Toubi E, Bamberger E, Kessel A. Prolonged cyclosporin-A treatment for severe chronic urticaria. *Allergy* 2003; 58: 535-536.
88. Doshi DR, Weinberger MM: Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 409-413.
89. Akyol ve ark. Kronik ürtikerde omalizumab *Türkderm* 2015; 49: 180-183.
90. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 406-411.
91. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 288-290.
92. Gimenez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 25-32.
93. Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Omalizumab in the Treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 45-52.
94. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, SchwartzLB, Simons FE, Wallace DV, et al. AmericanAcademy of Allergy, Asthma & Immuno-logy/American College of Allergy, Asthma andImmunology Joint Task Force Report on oma-lizumab associated anaphylaxis. *J Allergy ClinImmunol* 2007; 120: 1373-1377.
95. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 428-432.
96. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-412.
97. Erdem T: Ürtikerli hastaya yaklaşım. *Turk J Dermatol* 2014; 3: 178-182.

98. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013; 68: 229-235.
99. Engstrom J, Neher JO, St Anna L. Clinical Inquiry. What is the prognosis for patients with chronic urticaria? *J Fam Pract* 2011; 60: 168.
100. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM: Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 492-499.
101. Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet* 2006; 15: R17–R29.
102. Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28: 369-378.
103. Claverie JM. Fewer genes, more noncoding RNA. *Science* 2005; 309: 1529–1530.
104. Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigo R, Gingeras TR, Margulies EH, et al Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot Project. *Nature* 2007; 447: 799–816.
105. Wijnhoven BP, Michael MZ, Watson DI. MicroRNAs and cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 23-30.
106. Pillai RS. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA* 2005; 11: 1753–1761.
107. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854.
108. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281–297.
109. Pasquinelli EA, Reinhart JB. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature* 2000; 408: 86-89.
110. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403: 901–906.

111. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1998; 391: 806–811.
112. Bentwich I, Avniel A, Karov Y. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nat Genet* 2005; 37: 766–770.
113. Berezikov E, Guryev V, van de Belt J, Wienholds E, Plasterk RH, Cuppen E. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. *Cell* 2005; 120: 21–24.
114. Lee Y, Ahn C, Han J. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003; 425: 415-419.
115. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269.
116. Lund E, Guttlinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 2004; 303: 95-98.
117. Zhang H, Kolb FA, Brondani V, Billy E, Filipowicz W. Human Dicer preferentially cleaves dsRNAs at their termini without a requirement for ATP. *Embo J* 2002; 21: 5875-5885.
118. Meister G, Landthaler M, Patkaniowska A, Dorsett Y, Teng G, Tuschl T. Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs. *Mol Cell* 2004; 15: 185-197.
119. Pillai RS, Bhattacharyya SN, Artus CG, Zoller T, Cougot N, Basyuk E, et al. Inhibition of translational initiation by let-7 microRNA in human cells. *Science* 2005; 309: 1573–1576.
120. Rujuan D, Ansar AS. MicroRNA, A new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation and autoimmune diseases. *Translational Research* 2011; 157: 163–179.
121. Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell* 2008; 132: 9–14.

122. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007; 316: 608–611.
123. Diveu C, Lelièvre E, Perret D, Lak-Hal AH, Froger J, Guillet C, et al. GPL, A Novel Cytokine Receptor Related to GP130 and Leukemia. Inhibitory Factor Receptor. *J Biol Chem* 2003; 278: 49850–49859.
124. Shaio YM, Chung HJ, Chen CC. MCP-1 as an effector of IL-31 signaling in familial primary cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol.* 2013; 133: 1375–1378.
125. Koch S, Kohl K, Klein E. Skin homing of Langerhans cell precursors: Adhesion, chemotaxis, and migration. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 163–168.
126. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 500–524.
127. Yagi YA, Andoh A, Nishida M, Shioya T, Nishimura T, Hashimoto T, et al. Interleukin-31 stimulates production of inflammatory mediators from human colonic subepithelial myofibroblasts. *Int J Mol Med* 2007; 19: 941-946.
128. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 448–460.
129. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117: 411–417.
130. Dambacher J, Beigel F, Seiderer J, Haller D, Göke B, Auernhammer CJ, Brand S. Interleukin 31 mediates MAP Kinase and STAT1/3 activation in Intestinal epithelial cells and its expression is upregulated in inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; 56: 1257–1265.
131. Ip WK, Wong CK, Li ML, Li PW, Cheung PF, Lam CW. Interleukin-31 induces cytokine and chemokine production from human bronchial epithelial cells through activation of mitogen-activated protein kinase signalling pathways: implications for the allergic response. *Immunology* 2007; 122: 532–541.

132. Lei Z, Liu G, Huang Q, Lv M, Zu R, Zhang GM, Feng ZH, Huang B. SCF and IL-31 Rather Than IL-17 and BAFF are potential indicators in patients with allergic asthma. *Allergy* 2008; 63: 327–332.
133. Liu W, Luo R, Chen Y, Sun C, Wang J, Zhou L, et al. Interleukin-31 promotes helper T cell type-2 inflammation in children with allergic rhinitis. *Pediatr Res* 2015; 77: 20-28.
134. Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, and Gaob W. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 347–356.
135. Raap U, Wichmann K, Bruder M. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 421–423.
136. Altrichter S, Hawro T, Hanel K. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 454–455.
137. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rudrich U, Eiz-Vesper B, Haas H, et al. Basic Mechanisms in Allergic Disease. *Clinical & Experimental Allergy*, 2016; 47: 499–508.
138. Narbutt J. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 191–195.
139. Ko MJ, Peng YS, Chen HY, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, et al. Interleukin-31 is Associated With Uremic Pruritus in Patients Receiving Hemodialysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 1151-1159.
140. Ohmatsu H. Serum IL-31 levels are increased in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 282-283.
141. Mannucci C, Casciaro M, Minciullo PL. Involvement of microRNAs in skin disorders: A literature review. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 9–15.
142. Qin HB, Xu B, Mei JJ. Inhibition of miRNA-221 suppresses the airway inflammation in asthma [J]. *Inflammation* 2012; 35: 1595–1599.

143. Perry MM, Baker JE, Gibeon DS. Airway smooth muscle hyperproliferation is regulated by microRNA-221 in severe asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 50: 7–17
144. Ching-Kow EL, John S, Kaptein JS. Differential expression of microRNAs and their possible roles in patients with chronic idiopathic urticaria and active hives. *Allergy Rhinol* 2017; 8: 67–80.
145. Ramon JM, Lorenzo D, Nicole R, MiR-221 Influences Effector Functions and Actin Cytoskeleton in Mast Cells. *PLoS One* 2011; 6: 26133.
146. Hong Xu, Li-Na G, Qian-Yuan Y, De-Yu Z, Feng L. MiR-221 promotes IgE-mediated activation of mast cells degranulation by /Akt/PLC $\gamma$ /Ca $^{2+}$  pathway *J Bioenerg Biomembr* 2016; 48: 293–299.
148. Hye Jung P, Eun-Jin K, Dankyu Y. Prevalence of Self-reported Allergic Diseases and IgE Levels: A 2010 KNHANES Analysis *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 329–339.
149. Paula Couto TA, Falsarella N, Mattos Cde C. Total IgE plasma levels vary according to gender and age in Brazilian patients with allergic rhinitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014; 69: 740-744.
150. Panganiban RP, Wang Y, Howrylak J. Circulating microRNAs as biomarkers in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1423–1432.
151. Banerjee A, Schambach F, DeJong CS, Hammond SM, Reiner SL. Micro-RNA-155 inhibits IFN- $\gamma$  signaling in CD4 $^{+}$  T cells. *Eur J Immunol* 2010; 40: 225–231.
152. Zech A, Ayata CK, Pankratz F, Meyer A, Baudiss K, Cicko S, et al. MicroRNA-155 modulates P2R signaling and Th2 priming of dendritic cells during allergic airway inflammation in mice. *Allergy* 2015; 70: 1121–1129.
153. Johansson K, Malmhäll C, Ramos-Ramirez P, Ra°dinger M. MicroRNA-155 is a critical regulator of type 2 innate lymphoid cells and IL-33 signaling in experimental models of allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 48: 26-34.

- 154.** Ma L, Xue H-B, Wang F, Shu C-M, Zhang J-H. MicroRNA-155 may be involved in the pathogenesis of atopic dermatitis by modulating the differentiation and function of T helper type 17 (Th17) cells. *Clin Exp Immunol* 2015; 181: 142–149.
- 155.** Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, et al. Elevated serum total IgE-a potential marker for severe chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 288-293.
- 156.** Baek YS, Jeon J, Kim JH, Oh Ch. Severity of acute and chronic urticaria correlates with d-dimer level, but not c-reactive protein or total IgE. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 785-800.
- 157.** Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 34-38.
- 158.** Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41; 1386-1391.
- 159.** Dillon S R, Sprecher C, Hammond A. *Nat Immunol* 2004; 5: 752–760.
- 160.** Neis M, Peters B, Dreuw A. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 930–937.
- 161.** Takano N, Arai I, Kurachi M. Analysis of the spontaneous scratching behavior by NC/Nga mice: a possible approach to evaluate antipruritics for subjects with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol*. 2003; 471: 223–228.
- 162.** Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, Yamaguchi A, Tanaka M, Nakaike S. Expression of IL-31 gene transcripts in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol* 2005; 516: 180–181.
- 163.** Ioana G. Crişan, Corina I. Bocşan, Ştefan C. Vesa, Victor Cristea Correlations between serum levels of IL-17, IL-4, IL-31, IFN-gamma and etiological factors in patients with chronic spontaneous urticaria uman & *Veterinary Medicine* 2014; 6: 25-29.
- 164.** Lai T, Wu D, Li W, Chen M, Yi Z, Huang D. Interleukin-31 expression and relation to disease severity in human asthma. *Sci Rep* 2016; 6: 22835.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

29.03.1989 tarihinde Kars'ta doğdum. İlk orta ve lise öğretimimi Kocaeli'de tamamladım. 2007 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2013 yılında mezun oldum. 2014 Ocak ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ihtisasında göreve başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.

