

**İlaç Dışı Yollar ile (Beslenme Yolu ile)
Salisilat Maruziyeti ile Kronik Ürtiker İlişkisinin
in Vivo ve *in Vitro* Araştırılması**

Program Kodu: 1002

Proje No: 119S348

Proje Yürütücüsü: Uzm. Dr. SAİD İNCİR

Araştırmacı(lar):

Doç. Dr. Ayşe Bilge Öztürk

Prof. Dr. Aslı Gelincik

Doç. Dr. Ebru Arık Yılmaz

Doç. Dr. Tekin Nacaroğlu

Doç. Dr. Mustafa Arga

Diyetisyen Tuğba Gökçe

Danışman(lar):

Prof. Dr. Emirhan Nemutlu

Prof. Dr. Cansın Saçkesen

Şubat 2022

İSTANBUL

Önsöz

Hayat boyu kronik ürtiker hastalığı insidansı %15 olup, olguların %55'inde kronik ürtiker nedeni açıklığa konamamaktadır. Aspirin allerjisi ürtikerli hastaların yaklaşık %30-40'ında gözlenmektedir. Tüketilen besinlerin içinde bulunan doğal salisilat aspirin duyarlı bireylerde ürtiker yakınmalarının artışına sebep olabilir. Salisilat içeren besin tüketiminin azaltılması ürtiker ataklarının azalmasına neden olabilir. Bu çalışmanın temel amacı, yüksek salisilat içeren gıdalar ve ürtiker atakları arasındaki ilişkinin, ürtiker hastalarında zengin ve orta düzeyde salisilat içerikli gıdaları içermeyen 4-6 haftalık Psödoallerjen diyeti öncesi ve sonrası ürtiker aktivite skorları, yaşam kalitesi anketleri ve idrarda araşidonik asit metabolitlerindeki değişimin değerlendirilerek aydınlatılmasıdır.

TÜBİTAK 1001 Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı ile desteklenen **‘İlaç dışı yollar ile (Beslenme yolu ile) salisilat maruziyeti ile kronik ürtiker ilişkisinin in vivo ve in vitro araştırılması’** başlıklı ve No: 119S348 olan projede çocuk ve erişkin ürtiker hastalarının demografik özellikleri belirlenmiştir. Hastalara günlük temel ihtiyaçları doğrultusunda hazırlanmış zengin ve orta düzeyde salisilat içerikli gıdaları içermeyen 4-6 haftalık Psödoallerjen diyeti uygulanmıştır. Diyet öncesi ve sonrası CU-Q2oL ürtiker yaşam kalitesi anketi uygulanmış, ürtiker aktivite skoru ve idrarda LTE4 ve PGE2, PGF2α ve Thromboxane A2 ölçümü yapılmıştır. Psödoallerjen diyeti uygulayan hastalar 2-3 haftalık arınma (washout) dönemi sonrası 4-6 haftalık periyod 2 döneminde diyet konusunda serbest bırakılmıştır. Periyod 2 sonunda da ölçümler tekrar edilmiş ve elde edilen sonuçlar raporda sunulmuştur. Bazofil aktivasyon deneyleri aspirin duyarlılığı olmayan ürtikerli 5 hastadan taze kan alınarak çalışılmış ve deneylerde hastalardan elde edilen bazofiller sodyum salisilat ve lysine aspirin ile 40 dakika uyarılmıştır. Periyod 1 ve Periyod 2 döneminde ayrıca plazma salisilat ölçümleri de yapılarak rapora eklenmiştir.

İçindekiler

Başlık	Sayfa no
Önsöz	i
İçindekiler	ii
Tablo ve Şekil Listeleri	iii
Özet ve “Abstract”	v
Sonuç raporu ana metni	1

Tablo ve Şekil Listeleri

Tablo listeleri numaraları ve başlıkları	Sayfa no
Tablo 1: Ürtikeryal lezyon, etkilenmeyen deri bölgesi ve sağlıklı kontrollerin dermis dokusunda çeşitli sitokin, kemokin ve adezyon molekülü ekspresyonun karşılaştırılması	3
Tablo 2: Değişik diyet grupları ve günlük düzenli aspirin alanların serum salisilat konsantrasyonları açısından karşılaştırılması	5
Tablo 3: Dört Günlük Ürtiker Aktivite Skoru Değerlendirmesi	10
Tablo 4. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri ve bazal anket verileri	13
Tablo 5. Çalışmaya katılan tüm hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların ve ürtiker aktivite skorunun vizitler arası karşılaştırmalı ortanca ve/veya ortalama değerleri.	15
Tablo 6. Çalışmaya katılan tüm hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış hâliyle vizitler arası karşılaştırmalı ortanca ve/veya ortalama değerleri.	16
Tablo 7. Çalışmaya katılan tüm hastaların - Çocuk/Erişkin ayrımı yapılarak “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış hâliyle vizitler arası karşılaştırmalı ortanca ve/veya ortalama değerleri.	17

Tablo 8. Çalışmaya katılan tüm hastaların - Çocuk/Erişkin ayrımı yapılarak- “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların vizitler arası karşılaştırmalı ortanca ve/veya ortalama değerleri	23
Tablo 9. . ELISA testi yapılan tüm hastaların ELISA sonuçlarının ortalama ve ortanca değerleri	26
Tablo 10. ELISA testi yapılan çocuk hastaların ELISA sonuçlarının ortalama ve ortanca değerleri	31
Tablo 11. ELISA testi yapılan erişkin hastaların ELISA sonuçlarının ortalama ve ortanca değerleri	32
Tablo 12. ELISA testi yapılan tüm hastaların ELISA sonuçları ile “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış hâliyle korelasyon değerleri.	39
Tablo 13. Gradient elüsyon programı	41
Tablo 14. LC-MS/MS analizleri ile plazma örneklerinde belirlenen salisilik asit (salisilat) derişimlerinin vizitler arası farklıları	44
Tablo 15. Çalışmaya katılan tüm hastaların plazma salisilat ölçümü sonuçları	45
Tablo 16. Bazofil aktivasyon testleri kapsamında akım sitometrisinden alınan uyarıl原因 yüzdelik dağılımı.	52

Şekil listeleri numaraları ve başlıkları	Sayfa no
Şekil 1: Çalışma Tasarımı	8
Şekil 2: Psödoallerjen Diyeti (Düşük salisilat içeren diyet) (*metin sonuna eklenmiştir)	60
Şekil 3. Tüm hastaların Vizitler arası Kaşıntı, şişlik, günlük aktivite etkisi, uyku problemleri, engeller, görünüm kategorilerinin genel ortalamasındaki değişim	17

Şekil 4. Tüm hastalardaki Vizitler arası ürtiker yaşam kalitesi ve ürtiker aktivite 18 skoru ortalamasındaki değişim	
Şekil 5. Çalışmaya katılan çocuk hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi 19 Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış hâliyle vizitler arası karşılaştırılması	
Şekil 6. Çalışmaya katılan çocuk hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi 20 Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği yanıtların ve Ürtiker Aktivite skorlarının vizitler arası karşılaştırılması	
Şekil 7. Çalışmaya katılan erişkin hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi 24 Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği yanıtların ve Ürtiker Aktivite skorlarının vizitler arası karşılaştırılması	
Şekil 8. Çalışmaya katılan erişkin hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi 25 Anketi (CU-Q2oL)” ve Ürtiker Aktivite skorlarındaki vizitler arası değişim	
Şekil 9. Tüm hastalardaki vizitler arası idrardaki A) Thromboxane A2/Kreatinin 30 B) Prostaglandin E2/Kreatinin C) Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin D) Leukotriene E4/Kreatinin değişimi	
Şekil 10. Çocuk Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Thromboxane 32 A2/Kreatinin değişimi	
Şekil 11. Çocuk Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Prostaglandin 33 F2_alfa/Kreatinin değişimi	
Şekil 12. Çocuk Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Leukotriene 34 E4/Kreatinin değişimi	
Şekil 13. Erişkin Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Thromboxane 35 A2/Kreatinin değişimi	

Şekil 14. Erişkin Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin değişimi	36
Şekil 15. Erişkin Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Prostaglandin E2/Kreatinin değişimi	37
Şekil 16. Erişkin Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Leukotriene E4/Kreatinin değişimi	38
Şekil 17. Optimum koşullarda elde edilen standart SA (a) ve SA-d4 (b) (1.0 µg/mL) kromatogramları.	42
Şekil 18. Optimum koşullarda elde edilen temsili kromatogramlar a) plazma (P22) ve b) idrar (İ77) numunesi	43
Şekil 19. Plazma analizleri için elde edilen kalibrasyon eğrisi.	44
Şekil 20. Vizit 1 ve Vizit 2 'de ölçülen plazma salisilat değerlerindeki değişim	45
Şekil 21. Vizit 1 ve Vizit 3 'de ölçülen plazma salisilat değerlerindeki değişim	46
Şekil 22. Sağlıklı kişide lysin aspirin ve sodium salisilat uyarımı ile bazofil aktivasyon testi	47
Şekil 23. Ürtikerli hastada lysin aspirin ve sodium salisilat uyarımı ile bazofil aktivasyon testi	48
Şekil 24. Aspirin duyarlılığı olmayan Ürtikerli 5 hastada lysin aspirin ve sodium salisilat uyarımı ile bazofil aktivasyon testi sonuçları	52
Şekil 25. Bazofil aktivasyon testi toplu sonuçları.	53

Özet

Giriş: Hayat boyu kronik ürtiker hastalığı insidansı %15 olup, olguların %55'inde kronik ürtiker nedeni açıklığa konamamaktadır. Aspirin alerjisi ürtikerli hastaların yaklaşık %30-40'ında

gözlenmektedir. Tüketilen besinlerin içinde bulunan doğal salisilat aspirin duyarlı bireylerde ürtiker yakınmalarının artışına sebep olabilir. Salisilat içeren besin tüketiminin azaltılması ürtiker ataklarının azalmasına neden olabilir.

Metot: Sekiz farklı merkezden ürtiker hastaları incelendi. Gıdalar doğal salisilat içeriklerine göre zengin, orta ve az salisilat içeren şeklinde gruplandırıldı. Hastalara günlük temel ihtiyaçları doğrultusunda hazırlanmış zengin ve orta düzeyde salisilat içerikli gıdaları içermeyen 4-6 haftalık Psödoallerjen diyeti uygulandı (Periyod 1). Diyet öncesi ve sonrası CU-Q2oL ürtiker yaşam kalitesi anketi uygulandı, ürtiker aktivite skoru ve idrarda LTE4 ve PGE2, PGF2α ölçümü yapıldı. Psödoallerjen diyeti uygulayan hastalar 2-3 haftalık arınma (washout) dönemi sonrası 4-6 haftalık periyod 2 döneminde diyet konusunda serbest bırakıldı. Periyod 2 sonunda da ölçümler tekrar edildi. Diyet sonrası plazma salisilat seviyesi ölçüldü. Diyet öncesi bazofil aktiyasyon testi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 44 hasta dahil edildi. Bu hastaların 30'u çocuk, 14'ü ise erişkindi. Çalışmaya katılan hastaların bazal "Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket" skorlarının ortalaması 56.79 ± 2.89 idi. Periyod 1 (düşük psödoallerjen diyeti) sonrası bu değer 45.06 ± 3.41 'e geriledi. Periyod 2 (serbest diyet) sonrası ise bu değer 35.25 ± 2.43 olarak bulundu. Ürtiker aktivite skoru tüm hastalarda bazalde 14.88 ± 0.98 idi. Periyod 1 (düşük psödoallerjen diyeti) sonrası bu değer 10.30 ± 1.35 'e geriledi. Periyod 2 (Serbest diyet) sonrası ise 7.89 ± 1.19 olarak bulundu. Çocuk hastaların bazal "Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket" skorlarının ortalaması 47.80 ± 2.84 idi. Periyod 1 (düşük psödoallerjen diyeti) sonrası bu değer 37.24 ± 3.32 'e geriledi. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.001$). Periyod 2 (serbest diyet) sonrası ise bu değer 30.1 ± 2.42 olarak bulundu. Bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.001$). Erişkin hastaların bazal "Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket" skorlarının ortalaması 52.91 ± 5.13 idi. Periyod 1 (düşük psödoallerjen diyeti) sonrası bu değer 43.65 ± 6.18 'e geriledi. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.001$). Periyod 2 (serbest diyet) sonrası ise bu değer 32.3 ± 4.64 olarak bulundu. Bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.001$). Periyod 1 sonrasında plazma salisilat düzeyi anlamlı olarak düştü ($P=0.041$). Yüksek konsantrasyonda Sodyum salisilat ve lysine aspirin ile inkübasyon aspirin duyarlılığı olmayan ürtiker hastalarının bazofilerinde anlamlı bir stimülasyona yol açtı.

Sonuç: Kronik idiopatik ürtiker hastalarında 4-6 hafta süre ile uygulanna düşük salisilik asit içeren psödoallerjen diyet hayat kalitesi ve ürtiker aktivitesi olumlu yönde etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: Aspirin, hayat kalitesi, lökotrien, prostaglandin , salisilat, ürtiker.

Abstract

Introduction: The lifetime incidence of chronic urticaria is 15%. The specific cause of chronic urticaria cannot be identified in 55% of the cases. Aspirin allergy is observed in approximately 30-40% of patients with urticaria. Dietary salicylate may increase the incidence of urticaria in aspirin-sensitive individuals. Reducing salicylate-containing food consumption may decrease frequency of urticaria attacks.

Method: Urticaria patients from eight different centres were examined. Patients were on a 4–6-week pseudoallergen diet in Period 1, which was prepared based on their basic daily needs with low salicylate-containing foods. CU-Q2oL urticaria quality of life questionnaire was measured before and after diet. Urticaria activity score and urine LTE4 and PGE2, PGF2 α levels were also measured. Patients were free for were with high salicylate-containing foods for 4-6 week (Period 2) after the 2-3 week washout period. At the end of period 2, all measurements were repeated. Plasma salicylate level was measured after diet. Basophil activation test was performed before diet.

Results: 44 patients were included. 30 of them were children and 14 of them were adults. The mean baseline “Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire” scores of the patients was 56.79 ± 2.89 . This value decreased to 45.06 ± 3.41 and 35.25 ± 2.43 after Period 1 (low pseudoallergen diet) and r Period 2 (free diet), respectively. At the baseline, the urticaria activity score was 14.88 ± 0.98 . After period 1 (low pseudoallergen diet) it decreased to 10.30 ± 1.35 . It was 7.89 ± 1.19 after period 2 (free diet). Mean baseline “Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire” score of pediatric patients was 47.80 ± 2.84 . After the 1st period (low pseudoallergen diet), it decreased to 37.24 ± 3.32 with a statistically significant difference ($P < 0.001$). After the 2nd period (free diet) it was 30.1 ± 2.42 , which was also statistically significant ($P < 0.001$). Mean baseline “Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire” scores of adult patients was 52.91 ± 5.13 . After the 1st period (low pseudoallergen diet), it decreased to 43.65 ± 6.18 with a statistically significant difference ($P < 0.001$). After the 2nd period (free diet) it was 32.3 ± 4.64 , which was also statistically significant ($P < 0.001$). Plasma salicylate level wa significantly decreased after period 1 ($P = 0.041$). Incubation with sodium salicylate and lysine aspirin at high concentration resulted in significant stimulation in the basophils of aspirin-insensitive urticaria patients.

Conclusion:. A pseudo allergen diet consisting of low natural salicylic acid for 4-6 weeks positively affects the quality of life and urticaria activity in patients with chronic idiopathic urticaria.

Keywords: Aspirin, life quality, leukotriene, prostaglandin, salicylate, urticaria.

Sonuç Raporu Ana Metni

1. Giriş

Aspirin alerjisi ürtikerli hastaların yaklaşık %30-40'ında gözlenmektedir. Diyet ile alınan salisilat aspirin duyarlı bireylerde ürtiker yakınmalarının artışına sebep olabilir. Bu hipotez doğrultusunda planlanan bu çalışmada hasta alımına Eylül 2019'da başlanmıştır. Ancak beklenmeyen COVID salgını dolayısıyla hasta alımı yavaşlamış ve hedeflenen hasta sayısına ulaşılamamıştır. Bu nedenle projemiz 6 (altı) ay süre ile durdurulmuştur. Hedeflediğimiz hasta sayısını arttırmak amacıyla B planı olarak Ege Tıp Fakültesi ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin alerji merkezleri ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bölümü ile görüşülerek bu merkezler proje konusunda bilgilendirilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak COVID döneminde Göğüs Hastalıkları ABD'na bağlı pek çok erişkin alerji merkezi aktif olarak COVID poliklinik ve kliniklerinde çalıştığı için, Alerji merkezlerine gelen hasta sayısında genel bir azalma olduğu için, bazı kliniklerde COVID döneminde alerji poliklinik hizmetleri geçici olarak durdurulduğu için çalışmaya Ege Tıp Fakültesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin merkezleri ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bölümü dışındaki merkezler dahil edilememiştir ve mevcut merkezlerdeki dahil edilen hasta sayısı da 6 ay süresi içinde hedeflenen hasta sayısının altında kalmıştır.

Bize verilen süre dolduğu için, mevcut kitlerimizin son kullanma tarihleri içerisinde deneysel çalışmalarımızı tamamlamamız gerektiği için ve ek süre içinde Türkiye sağlık sistemindeki genel durumda çok hızlı bir değişiklik olmayacağını öngördüğümüz için projenin tekrar yürürlüğe alınmasını talep ederek, projenin kalan süresi içerisinde yeni dahil edilen hastalarla birlikte hasta sayımız toplamda 44'e ulaşmıştır. Çalışma başlangıcında %20'lik bir kayıp da eklendiğinde dahil edilecek tahmini hasta sayısı 50 hasta olarak hedeflenmiştir. Ancak mevcut hasta sayısı ile de istatistiksel analizlerinin yapılabileceğini ön gördüğümüz için tekrar başlatılan projemiz Temmuz 2021'de tamamlanmış ve ELISA çalışmaları Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi KUTTAM (Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi) laboratuvarlarında yapılmış ve yeni bilgiler elde edilmiştir.

Kan ve idrardaki salisilik asit miktarını ölçmek için standart olarak kullanılacak olan Salicylic acid-D4 (Kat no: S-042-1ML, Merck) ürünü radyoaktif D4 atomu bağlı olduğundan dolayı çeşitli "atom izni" süreçlerinden geçerek satın alınabilmektedir. Söz konusu ürünün üretimi İngiltere'de yapılmakta ve distribütör firma (İnterlab), ürünü Almanya üzerinden sipariş açarak Türkiye'ye getirmektedir. Fakat İngiltere'nin Brexit ile Avrupa Birliği'nden ayrılmasından ötürü

İngiltere/Almanya arasındaki ithalat izinlerinde çeşitli sorunlar yaşanmış ve ürün sipariş verilmesine rağmen İngiltere'den çıkışına izin verilememiştir. Konuyla ilgili Merck firmasının Türkiye temsilcileri ile de görüşülmüştür. Çözüm olarak ürünün siparişi Almanya'daki depo üzerinden değil de Türkiye'den verilmiş ve tüm izinler alınmıştır. Ürün İngiltere'den Türkiye'ye Ocak 2022'de gelmiş ve Şubat 2022'de kan ve idrar örneklerinde HPLC yöntemi ile ölçülmesi planlanan kan ve idrarda salisilat ölçümleri tamamlanmıştır.

Bazofil aktivasyon testinde hastadan alınan taze kan örneklerinin salisilat ile uyarılmaya vereceği yanıtın araştırılması planlanmıştır. Bu test için taze kan gerektiğinden bazofil aktivasyon testinin Koç Üniversitesi Erişkin ve Çocuk Alerji Kliniklerine başvuran hastalardan yapılması planlanmıştır. Ancak Koç Üniversitesine COVID pandemisi sırasında başvuran hasta sayısı çok az olmuştur. Bir sağlıklı kontrolde bazofil aktivasyon testleri (BAT) çalışılarak deneylerin setup'ı oluşturulmuştur. Ayrıca çalışmaya dahil edilen 5 hastada da BAT deneyleri yapılmıştır. Anketler, ELISA, kan ve idrar salisilat ölçümlerini içeren değerlendirme parametreleri sonuçlarıyla yeni bilgiler elde edilmiş ve bu yeni bilgiler doğrultusunda da TÜBİTAK sonuç raporumuz ayrıntılı bir şekilde hazırlanmıştır.

2. Literatür özeti

Ürtiker vücudun çeşitli yerlerinde oluşan, değişik şekil ve boyutlarda deriden kabarık, eritemli, kaşıntılı lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Olguların %40'ında ürtikere anjiyoödem de eşlik eder [1]. Akut ve kronik olarak iki gruba ayrılır. Akut ürtikerde semptomlar 6 haftadan kısa sürelidir. Hemen hergün ortaya çıkan ve 6 haftadan uzun süren ürtiker ise kronik ürtiker olarak adlandırılır [1]. Hayat boyu kronik ürtiker insidansı %15'tir ve hastaların yarısında yakınmalar 1 yıldan uzun süre devam etmektedir [2]. Yakınmaları bir yıldan uzun süreli devam eden hastaların yaklaşık %20'sinde de semptomlar 1-5 yıl sürmektedir [2]. Kronik ürtikerin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastaların yaklaşık %45'inde otoimmün etyoloji varlığı belirlenmişken, bu alandaki çalışmalar hala devam etmektedir. Geri kalan %55'inde ise etyolojik neden bilinmemektedir ve bu grup idiyopatik ürtiker olarak adlandırılmaktadır [3]. Patogeneizde mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımı bilinmektedir. Dermiste bulunan mast hücrelerinden salınan histamin ve platelet activating factor (PAF) gibi çeşitli mediyatörler duysal sinirlerin aktivasyonuna, vazodilatasyona, plazma ekstrasvazasyonuna ve hücrelerin ürtikeryal alana göçüne sebep olmaktadır. Mast hücre sayısında artış bildirilmemekle birlikte, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler ve T hücreleri inflamasyonda yer almaktadır. Yardımcı T hücreleri 1 (T helper 1; Th1) ve Th2 cevabına bağlı interlekin-4 (IL-4), IL-5 ve

interferon-gamma (IFN- γ) sitokinleri dermal dokuya salınmaktadır. Etkilenmeyen deri bölgesinde de inflamasyon bulguları görülmektedir (Tablo 1) [4].

Tablo 1: Ürtikeryal lezyon, etkilenmeyen deri bölgesi ve sağlıklı kontrollerin dermis dokusunda çeşitli sitokin, kemokin ve adezyon molekülü ekspresyonun karşılaştırılması

	Ürtikeryal lezyon	Etkilenmeyen Deri Bölgesi	Sağlıklı kontroller
Sitokinler			
IFN- γ	Yüksek	Düşük	Yok
IL-4	Yüksek	Düşük	Yok
IL-5	Yüksek	Düşük	Yok
IL-8	Orta düzeyde	Orta düzeyde	Yok
Kemokinler			
CXCR 3/CCR 3	Kontrollerle benzer	Yüksek ekspresyon	Lezyon bölgesi ile benzer
Adezyon Molekülleri			
Hücrel adezyon molekülü	Yüksek	Yoğun	Lezyon bölgesi ile benzer

Histamine bağlı perivasküler inflamasyon patogenezi önemli rol oynamakla birlikte, hastaların çoğunluğunda semptomlar antihistaminik tedavi altında da devam etmektedir. Kronik ürtikerde direkt tetikleyici olmamakla birlikte asetil salisilik asit (aspirin) ve diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİ) ve psödoalerjenler hastalığın alevlenmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle salisilat içeren ilaçların alımı sonrası hastaların %30'unda ürtiker atakları bildirilmiştir [2]. Atak geçiren hastaların yaklaşık %22'sinde ise salisilata bağlı ürtiker alevlenmesi sonrası hospitalizasyon gereksinimi olmaktadır [2]. Ürtiker sadece salisilat içeren ilaçlarla değil, aspirin dışı NSAİD ilaçlarla da gelişebilmektedir. Ürtiker atakları asetil salisilik asit alımından ortalama 1-

4 saat içinde meydana gelmekte ve genellikle 2 gün içinde gerilemektedir. Bazen bu süre 2 haftaya kadar da uzayabilmektedir [5]. Hastalarda sıklıkla otolog serum testi pozitif bulunmakla beraber, aspirin ile yapılan cilt testi ve aspirin spesifik immünoglobülin (Ig) E ölçümleri negatiftir [5].

Psödoallerjenler gıda katkı maddeleri, doğal salisilatlar ve aromatik komponentleri tanımlamaktadır. Psödoallerjen alımı ile de ürtiker atakları arasında bir ilişki belirlenmiştir. Bir çalışmada çeşitli gıda katkı maddeleri ve 100 mg asetil salisilik asit içeren kapsüllerle oral provokasyon yapılan kronik ürtikerli hastaların %19'unda ağır ürtiker atağı geliştiği gösterilmiştir [6]. Psödoallerjenlerin özellikle salisilat duyarlı kronik ürtikerlilerde yakınmaları arttıracak düşünülmekle birlikte bu konuda şu ana dek yapılmış randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Gıda katkı maddeleri ile ürtiker alevlenmeleri olan hastalarda bu maddelere karşı spesifik IgE ölçümleri genellikle negatiftir [7]. Ürtiker hastalarının bir kısmında antihistaminiklere yanıtızsızlık ve IgE aracılıklı olmayan aspirin ve gıda katkı maddesi duyarlılığı, kronik ürtiker semptomlarının oluşmasında histamin dışında kininler, prostaglandinler ve lökotrienler gibi farklı birtakım mediyatörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Katkı maddelerine ve/veya salisilata allerjik olan ürtiker hastalarında lökotrien reseptör antagonisti montelukast tedavisinin ürtiker semptomları üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir [8]. Bu çalışma bulguları da dolaylı olarak salisilat içeren katkı maddelerinin aspirin gibi lökotrien mekanizması üzerinden etki edebileceğini ve salisilat allerjik hastalarda bu gıdaların alımının reaksiyona neden olabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda yayınlanan pek çok çalışma sonucu araşidonik asit metabolizmasının salisilat duyarlı kronik ürtikerde önemine dikkat çekilmektedir (Şekil 1) [9]. Bilindiği üzere araşidonik asit metabolizmasında görev alan iki tip siklooksijenaz (COX) enzimi vardır. Klinik çalışmalar özellikle COX₁'in inhibisyonunun kronik ürtikerli hastalarda deri lezyonlarını arttırdığını göstermiştir [5]. Prostaglandin D₂ (PGD₂) mast hücrelerinde araşidonik asitin temel metabolitidir. Ürtikerli hastalarda asetil salisilik asit provokasyonu sonrası sağlıklı kontrollere göre kan PGD₂ düzeylerinde artış saptanmıştır. Özellikle salisilat duyarlı olanlarda duyarlı olmayanlara göre PGD₂ artışı daha belirgin olarak gösterilmiştir. Potansiyel inflamatuvar olan lökotrien C₄ (LTC₄), LTD₄, LTE₄ vb sisteinil lökotrienler araşidonik asitten 5-lipooksijenaz yolağı ile sentezlenmektedir. Nötrofiller, makrofajlar ve epitel hücreleri hücre duvarındaki fosfolipitlerden 5-lipooksijenaz yolağı aracılığı ile lökotrienlerin oluşumunu sağlamaktadır. *In vitro* olarak mast hücre/bazofil hücre dizilerinin salisilat ile inkübasyonunun sisteinil lökotrien salınımına yol açtığı gösterilmiştir [5]. Sisteinil lökotrienlerin son metaboliti olan LTE₄ eozinofiller, mast hücreleri ve bazofiller tarafından

üretilmektedir. Tüm bu hücreler sisteinil lökotrienler için zengin bir kaynak oluşturur ve kronik ürtiker patogenezinde önemli rol alır [9]. Salisilat ilişkili ürtikeri olan hastalarda, salisilat allerjisi olmayan kronik ürtikerlilere ve sağlıklı kontrollere göre idrar lökotrien seviyesi asetil salisilik asit provokasyonu sonrası belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur [10]. Çalışmalar, sisteinil lökotrienlerin salisilat ilişkili ürtikerin ana mediyatörlerinden biri olduğunu göstermektedir [9-13].

İlaç olarak alınan salisilatın ürtiker alevlenmesine sebep olduğu bilinmekle birlikte, besinlerle alınan salisilatın ürtiker alevlenmesine neden olabileceği spekülatiftir. Salisilat özellikle alkollü içecekler, baharatlar, meyveler, domates içerikli soslar ve sebzelerde yüksek oranda bulunmaktadır [14]. Baharatlar özellikle nane ve kırmızıbiber sırasıyla 54.20 mg/kg ve 28.25 mg/kg olmak üzere en yüksek oranda doğal salisilat içermektedir [14]. Et ürünlerinde hemen hemen hiç salisilat bulunmamaktadır [14]. Yapılan bir çalışmada İskoç popülasyonunda günlük salisilat alımı kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla 3.2 mg/gün ve 4.4 mg/gün olarak bulunmuştur [15]. Günlük salisilat alımı diyet içeriğine bağlı olarak 0.4-200 mg/gün arasında değişebilmektedir. Batı tarzı diyet günlük ortalama 10-200 mg salisilat sağlamaktadır [16,17]. Akdeniz tipi ve vejetaryen diyet ile beslenen kişilerden alınan serum örneklerindeki salisilat düzeyleri, günlük 75 mg aspirin alan kişilerin serum salisilat düzeyleriyle kıyaslandığında daha düşük saptanmıştır (Tablo 2) [20]. Ancak hücre kültür çalışmalarında 0.1 µmol/litre gibi oldukça düşük konsantrasyonlarda bile salisilik asitin COX₂ inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir [18, 19]. Klinik çalışmalarda ise günlük 75 mg asetil salisilik asidin COX inhibisyonuna neden olmaktadır. Ancak psödoallerjenlerin hangi dozda alındığında COX inhibisyonuna ve ürtiker atağına sebep olduğu net olarak bilinmemektedir [20].

Tablo 2: Değişik diyet grupları ve günlük düzenli aspirin alanların serum salisilat konsantrasyonları açısından karşılaştırılması

Gruplar	Median konsantrasyon (µmol/l)	Aralık (µmol/l)
Vejetaryen olmayanlar	0.07	0.02-0.20
Vejetaryenler	0.11	0.04-2.47
Akdeniz diyeti ile beslenenler	0.12	0.03-0.29
Günlük 75 mg aspirin alanlar	10.03	0.23-25.44

Kronik  rtiker hayat kalitesini bozan önemli bir hastalıktır ve pek çok ürtiker hastasında antihistaminik tedavi ile semptomlar kontrol edilememektedir [2]. Kronik  rtikeri tetikleyen ya da kolaylaştıran etiyolojik faktörlerin ve immünolojik mekanizmaların bilinmesi ürtiker fenotiplerinin belirlenmesinde ve ürtiker fenotiplerine uygun farklı tedavi modellerinin geliştirilmesinde oldukça önemlidir. Ps doallerjenden fakir diyet; salisilat ve histamin gibi maddeleri doğal olarak içeren gıda maddelerinin tüketiminin kısıtlandığı bir diyet türüdür. Çeşitli  alışmalar ps doallerjenden fakir beslenmenin ürtikerde olumlu sonuçları olduğunu göstermiştir [21-23]. Gıda katkı maddeleri provokasyon testine pozitif yanıt veren kronik ürtikerli hastaların %63'ünde salisilata da reaksiyon gözlenmiştir. [24]. Ps doallerjenlerin salisilat ile benzer mekanizma üzerinden etki ettiği düşünülmekle birlikte, salisilat allerjisinin gıda katkı maddeleri allerjisi için prediktif değeri olduğunu gösterir yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır. Ps doallerjenden fakir diyetin araşidonik asit metabolizması üzerine etkisini değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma vardır. Dört haftalık psödoallerjen diyetinin ürtiker aktivitesinde ve idrar LTE4 düzeylerinde azalma sağladığı gösterilmiştir [25-28]. Ancak kronik idiyopatik ürtiker hastalarında yüksek salisilat içeren gıdaların ürtiker semptomları, kan salisilat düzeyi ve araşidonik asit metabolizması üzerine olan etkisi henüz net olarak bilinmemektedir. Ürtiker hastalarında salisilat içeren gıdaların aspirin allerjisine katkısı literatürde şu ana dek çalışılmamıştır.

Ürtiker hastaları dahiliye, dermatoloji ve allerji polikliniğine başvuran hastaların büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bu hastaların ataklar nedeniyle pek çok kez acil başvuruları da olmaktadır. Bu atakları önlemede etkinliği en yüksek ilaç şu an için antihistaminiklerdir. Ancak hastaların önemli bir kısmında antihistaminik tedavi altında ataklar devam etmektedir. Ürtiker tedavisinde kullanılan ikinci kuşak ajanlar çeşitli immünsüpresif tedavileri içermektedir. İkinci kuşak tedavilere yanıt oranı antihistaminik tedavilere göre daha düşük, yan etki oranı ise daha yüksektir. Bu nedenle ürtiker etyopatogenezinin aydınlatılabilmesi ve ürtiker ataklarını azaltıcı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, bu hastaların hayat kalitesinin arttırılması ve sağlık merkezlerindeki iş yükünün azaltılması açısından çok önemlidir. Bu çalışmanın temel amacı, yüksek salisilat içeren gıdalar ve ürtiker atakları arasındaki ilişkinin, ürtiker hastalarında zengin ve orta düzeyde salisilat içerikli gıdaları içermeyen 4-6 haftalık Psödoallerjen diyeti öncesi ve sonrası ürtiker aktivite skorları, yaşam kalitesi anketleri ve idrarda araşidonik asit metabolitlerindeki değişimi değerlendirerek aydınlatılmasıdır.

Çalışmamızın hipotezine göre:

- Kronik  rtikerlilerin %55'inde ürtikere sebep olan neden açıklanamamaktadır. Sebze, meyve ve baharatlarda doğal olarak bulunan ve diyetle alınan salisilat  rtikerlilerde hastalık ağırlığını ve aktivitesini etkileyebilir.
- Diyet ile salisilat içeren gıdaların tüketimi ürtiker hastalarının semptomlarının ortaya çıkmasında etkin bir role sahip olabilir.
- Salisilat ilişkili ürtiker alevlenmelerinin altında yatan temel mekanizma araşıdonik asid metabolizmasındaki bozukluk olabilir. Salisilat içeren gıdaların tüketimi lökotrienler, prostaglandin E2 (PGE2) ve tromboksan A2 (TxA2) gibi araşıdonik asit metabolitlerinde değişikliğe yol açabilir.
- Psödoallerjen diyeti gibi salisilat içeren gıdaların eliminasyonuna yönelik diyetler ürtikerin medikal tedavisine ek katkı sağlayabilir.

3. Gereç ve Yöntem

Hastalar:

Araştırma kapsamında toplam 8 merkezde ürtiker yakınmalarıyla başvuran hastalar çalışmaya davet edilmiştir. Bu merkezler sırası ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Erişkin Alerji Bilim Dalı (BD), İstanbul (Dr. Aslı Gelincik, Dr. Semra Demir), Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Alerji BD, Kırıkkale (Dr. Ayşe Bacceoğlu), Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Alerji BD, İzmir (Dr. Reyhan G m şburun), Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Alerji Bölümü, İstanbul (Dr. Ayşe Bilge  zt rk), Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi  ocuk Alerji BD, İstanbul (Dr. Cansın Saçkesen, Dr. Ayşe Betül Büyüktiryaki), Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  ocuk Alerji BD, Denizli (Dr. Ebru Arık), Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  ocuk Alerji BD, İstanbul (Dr. Mustafa Arga, Dr. Özlem Cavkaytar), Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  ocuk Alerji BD, Aydın (Dr. Pınar Uysal). Çalışma merkezlerinden biri olan Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi  ocuk Alerji BD, İstanbul (Dr. Tekin Acar) 'dan çalışmaya hasta alımı olmamıştır. Çalışmaya uygunluk kriterleri taşıyan hastalar yazılı aydınlatılmış onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma takvimi süresince başvuran ve çalışmaya alım kriterlerini taşıyan hastalara demografik özelliklerini (yaş, cins, meslek, BMI), hastalığın klinik detaylarını, eşlik eden hastalıklarını, sigara içme durumlarını, allerjen duyarlılıklarını, hastalık ağırlık şiddetini, kullanmakta olduğu tedavilerini, o ana dek yapılmış laboratuvar değerlendirmelerini ve ailesel alerjik hastalık hikayelerini içeren bir anket formu doldurulmuştur.

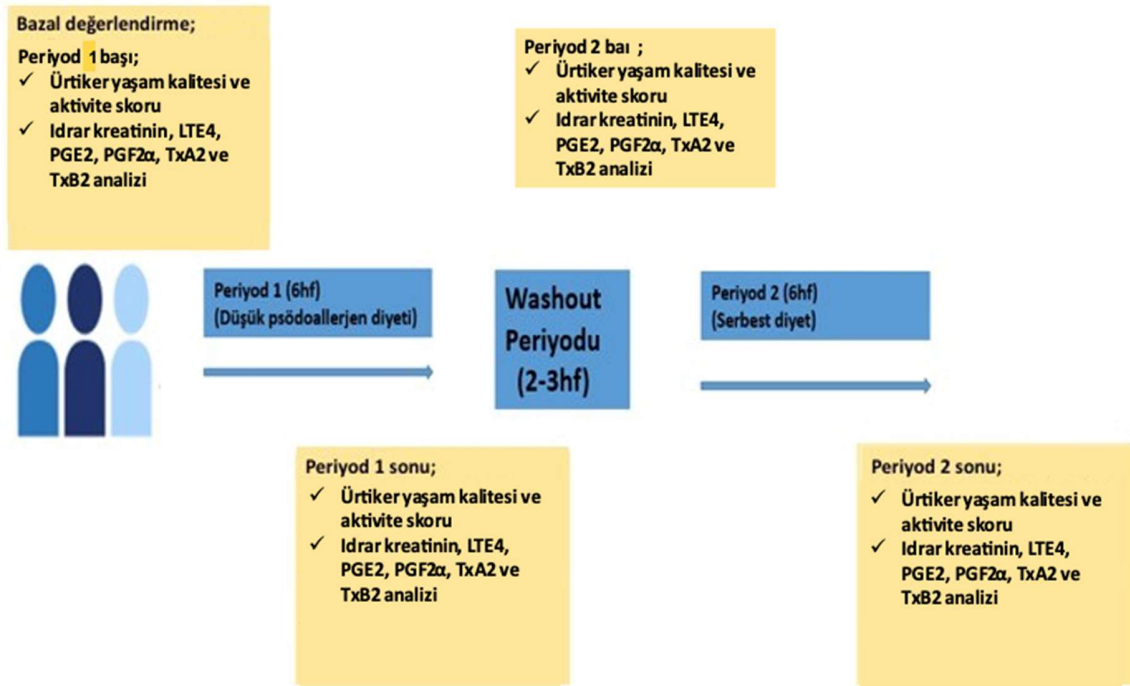
Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Spontan kronik ürtikeri olup günlük olarak semptomları devam edenler

Çalışma dışı bırakma kriterleri

- 6 yaş altı olmak
- Kontrolsüz kalp yetmezliği, hipertansiyon, astım gibi ciddi kardiyopulmoner hastalığı, immün sistemle ilgili tüm kronik hastalıkları (kronik enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, hematolojik hastalıklar, kanser vb) ve immün sistemik etkileyen ilaçları (sistemik steroid, siklosporin...) düzenli kullanıyor olmak
- Fiziksel  rtiker, soğuk ürtikeri, kolinerjik ürtikeri olanlar
- Bilinen gıda allerjisi olanlar
- Çalışma katılımından en az 7 gün önce aspirin ya da NSAID ilaç kullananlar
- Hamileler veya emzirenler

Çalışma tasarımı şekil 1'de özetlenmiştir.



şekil 1: Çalışma Tasarımı

Literatürde belirlenmiş yüksek salisilat içerikli gıdalar diyetten çıkarılmış ve psödoallerjen diyeti bu doğrultuda modifiye edilmiştir. Hastalara günlük temel ihtiyaçları doğrultusunda

hazırlanmış salisilat içerikli gıda içermeyen bir diyet uygulanmıştır. Bu diyet hasta yaş gruplarına uygun olarak bir diyetisyen tarafından hazırlanmıştır. Diyet örneği Şekil 2’de verilmiştir. Hastalara salisilat içeren kozmetik ürünler, kremler, jeller, ilaçlar ve bitkisel yağlar vb ürünler konusunda da bilgi verilmiş, her ürünün içeriğinin kullanım öncesi kontrol edilmesi ve salisilat içeren gıda dışı ürünlerden de kaçınılması önerilmiştir. Dört- altı haftalık psödoallerjen diyeti uygulayan hastalar 2-3 haftalık arınma (washout) dönemi sonrası başlayacak 6 haftalık periyod 2 döneminde diyet konusunda serbest bırakılmışlardır. Hastalara günlük verilerek her hastanın sıklıkla tükettikleri gıdaları, kullandıkları kozmetik ürünleri ve bitkisel içerikli yağları, kozmetik ürünleri vb salisilat açısından yüksek riskli olabilecek ürünleri kaydetmeleri istenmiştir. Hastalar almakta oldukları tedavilerine çalışma dönemi boyunca devam etmişlerdir. Hastaların diyet öncesi ayrıntılı fizik muayeneleri yapılmıştır. Teste uygun hastalarda otolog serum testi (N=36) ve her hastada (n=44) bazal ürtiker yaşam kalitesi ve aktivite skoru değerlendirmesi yapılmıştır. Dört-Altı haftalık diyet sonunda (Periyod 1) hastalar tekrar değerlendirilmiştir. Ürtiker yaşam kalitesi ve aktivite skoru anketleri tekrarlanmıştır. Ayrıca idrar kreatinin, LTE4, PGE2, PGF2α, TxA2 ve TxB2 düzeyi ölçümü de yapılmıştır ve LTE4, PGE2, PGF2α, TxA2 ve TxB2 düzeyleri idrar kreatinin ve pH düzeylerine göre düzeltilmiştir. Periyod 2 dönemi başında ve sonunda da tüm analizler yeniden tekrar edilmesi planlanmış ancak covid19 pandemisi nedeniyle hastaların çoğunluğu period 2 başında gelememiş ama period 2 sonunda gelebilmiştir .

Psödoallerjen Diyeti:

Hastaların günlük beslenmelerindeki kalori içeriği ve dağılımını etkilemeyen, doğal salisilik asit içeriği düşük besinlerden oluşan bir beslenme programıdır ve bu programa uygun örnek menüler hazırlanmıştır. Hastalar düşük psödoallerjen diyeti periyodu boyunca bu diyete uygun olarak beslenmeyi kabul ettikleri takdirde çalışmaya katılacaklardır. Çalışma ekinde beslenme programı ve örnek menüler sunulmuştur (Ek 1).

Ürtiker aktivite skoru ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi:

Ürtiker aktivite skoru değerlendirilmesi kılavuzların önerdiği şekilde aşağıdaki şema doğrultusunda yapılmıştır. [2]. Plaklar ve kaşıntı için verilen puanlar toplanmış ve her gün için 0-6 arasındaki puan hesaplanmıştır. Bir haftalık maksimum skor 24’tür.

Tablo 3: Dört Günlük Ürtiker Aktivite Skoru Değerlendirmesi

4 GÜNLÜK ÜRTİKER AKTİVİTE SKORU		
Puan	Plaklar (Kabartı)	Kaşıntı
0	Hiç yok	Hiç yok
1	Hafif (<20 plak/24 saatte)	Hafif (var ama rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50 plak/24 saatte)	Orta (rahatsız edici ama normal günlük işlere veya uykuya engel olmuyor)
3	Yoğun (>50 plak/24 saatte veya birleşen plaklardan oluşan büyük alanlar)	Yoğun (şiddetli kaşıntı, normal günlük işlere veya uykuya engel olacak kadar)

Yaşam Kalitesi değerlendirmesi için Türkçe validasyonu yapılmış CU-Q2oL ürtiker yaşam kalitesi anketi kullanılarak yapılmıştır [29].

İdrarda ph, kreatinin, LTE4, PGE2, PGF2α, TxA2 ölçümü:

İdrarda LTE4 ve PGE2, PGF2α ölçümü Cayman (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, U.S.A.) marka, idrarda TxA2 ölçümü; USCNK (1304 Langham Creek Dr, Houston, U.S.A.) marka ticari Elisa kitleri kullanılarak Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi KUTTAM (Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi) laboratuvarında yapılmıştır.

İdrarda kreatinin ölçümü Cobas 6000 otoanalizöründe (Roche, Mannheim, Germany) enzimatik yöntemle yapılmıştır.

Otolog Serum Testi:

Otolog serum testi kronik ürtikerde otoreaktiviteyi ölçmek için kullanılan bir testtir. Çalışmaya katılan gönüllülerden 7 ml'lik kırmızı kapaklı biyokimya tüplerine (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) 5 ml kan alınmış, oda havasında 30 dakika pıhtılaşmak üzere bırakılmıştır. Ardından kan 500 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Alkolle silinip temizlenmiş ön kol iç yüzeyine insülin enjektörüyle 0.05 ml otolog serum intradermal yoldan verilmiş ve negatif kontrol olarak aynı dozda steril serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak

histamin kullanılmıştır. Uygulamadan 30 dakika sonra, negatif kontrolden 1.5 mm ya da daha büyük ve kırmızı (eritemli) bir ürtikeryal plak oluşumu pozitif olarak kabul edilmiştir [2].

Bazofil Aktivasyon Testi:

Bazofil Aktivasyon Testi (BAT), üreti firmanın talimatlarına göre Flow CAST® kiti (BUHLMANN Laboratories AG, Schönenbuch, İsviçre) ile gerçekleştirilmiştir. BULHMANN allerjenleri olarak Lysine Aspirin 1/1 (570 ug/ml), ½ (285 ug/ml) ve ¼ (143 ug/ml) konstrasyonlarda ve Sodium salisilat 1/1 (227 ug/ml), ½ (114 ug/ml) ve ¼ (57 ug/ml) konstrasyonlarda hazırlanmıştır. Homojenize 50 µL EDTA tam kan, 20 µL boyama reaktifi (anti-CD63 – floresein izotiyosiyanat ve anti-CCR3 – fikoeritrin mAbs) eklenmiş olarak stimülasyon maddeleri ve uyarıcılar ile birlikte 15 dakika süreyle 37°C'de su banyosunda inkübe edilmiştir. 2 mL 1X liziz solüsyonu ekledikten sonra, karışım 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiş ve 5 dakika 500 g'de santrifüj edilmiştir. Monoklonal fare anti-insan yüksek afiniteli IgE reseptörü antikoru (Anti-FcγRI mAb) ve N-formilmetiyonin lösil-fenilalanin (fMLP), pozitif kontroller olarak kullanılmıştır. Negatif kontrol olarak kalsiyum, heparin ve IL-3 içeren bir tampon kullanılmıştır. Her iki pozitif kontrol, bazofillerin >%10'unun aktivasyonunu sergilediyse ve negatif kontrol, bazofillerin <%5'inde aktivasyon sergilediyse, allerjen stimülasyonu sonuçları pozitif kabul edilmiştir. Allerjen kaynaklı CD63 ve CCR3 ekspresyonları akım sitometrisi (Attune NxT Flow Cytometer, Thermo Fisher) kullanılarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz:

Elde edilecek verilerin normal dağılımlı olmadığından iki grup arasındaki ürtiker aktivite ve yaşam kalitesi skorları ve lökotrien ve prostaglandin vs gibi medyatör düzeyleri arasındaki farklar student T testi kullanılarak karşılaştırılmıştır ve korelasyon analizleri yapılmıştır. Ayrıca her grup içinde diyet öncesi ve sonrası düzeylerin karşılaştırılmasında paired samples t testi kullanılmıştır.

4. Bulgular

1. Demografik veriler:

Proje kapsamında toplamda 44 ürtiker hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Farklı merkezlerden katılan hastaların sayısı ve dağılımı aşağıda verilmiştir:

1. İstanbul Tıp Fakültesi Erişkin Alerji Bölümü - 7 hasta
2. Kırıkkale Tıp Fakültesi Erişkin Alerji Bölümü - 1 hasta

3. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Alerji Bölümü - 2 hasta
4. Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Alerji Bölümü – 4 hasta
5. Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bölümü Bölümü – 3 hasta
6. Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji - 10 hasta
7. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Bölümü - 11 hasta
8. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji - 6 hasta

Çalışmaya alınan ürtiker hastalarından elde edilen tüm veriler veri tabanına işlendi ve demografik verileri Tablo 4’de verildi. Bu hastaların 30’u çocuk, 14’ü ise erişkindir.

Tüm Hastalar (n=44)	
Cinsiyet (<u>kadın/erkek</u>) sayı (%)	29/15 (65.9/34.1)
Yaş (yıl) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75 %)]	21.14 ± 2.13 15.00 (13.00 – 24.5)
Boy (cm) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75 %)]	159.26 ± 2.11 160.00 (150.75 – 168.25)
Kilo (kg) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75 %)]	57.76 ± 2.93 57.00 (43.00 – 73.50)
Vücut Kitle Endeksi (kg/m ²) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75 %)]	22.15 ± 0.82 21.10 (17.99 – 26.72)
Hastalık Süresi (ay) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75 %)]	18.60 ± 3.62 8.00 (5.00 – 21.00)
Atak Sıklığı (haftada) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75 %)]	5.78 ± 0.28 7.00 (4.00 – 7.00)
Anjiyoödem eşlik eder mi? (<u>evet/hayır</u>) sayı (%)	29/15 (65.9/34.1)
Stres ile bağlantılı mı? (<u>evet/hayır</u>) sayı (%)	29/15 (65.9/34.1)
Adet dönemi ile ilişkili mi? (<u>sadece kadınlar</u>) (<u>evet/hayır</u>) sayı (%)	8/21 n=10 (27.6/72.4)
Duyarlılık (<u>pozitif/negatif/değerlendirilmedi</u>) sayı (%)	7/23/14 n=30 (23.3/76.7)*
Dermografizm (<u>evet/hayır/değerlendirilmedi</u>) sayı (%)	9/30/5 n=39 (20.5/68.2)*
Total IgE (IU/mL) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75 %)]	96.74 ± 14.11 66.90 (29.20 – 156.93)
Otolog Serum testi (<u>pozitif/negatif/değerlendirilmedi</u>) sayı (%)	21/15/8 n=36 (58.3/41.7)*
Yaşam Kalitesi -Total Skor (min-mak: 23-115) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75 %)]	56.79 ± 2.89 53.00 (39.00 – 71.50)
Yaşam Kalitesi-Değerlendirme: (Tüm cevapların toplam puanı / 115) x100 (min-mak: 20-100) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75 %)]	49.38 ± 2.51 46.09 (33.91 – 62.17)
Ürtiker Aktivite Skoru (min-mak: 0-32) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75 %)]	14.88 ± 0.98 16.00 (9.50 – 20.00)

Tablo 4. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri ve bazal anket verileri

SH: Standart hata

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

*: Yüzde oranları sadece niteliğin değerlendirildiği vakalarda hesaplanmıştır.

2. Ürtiker aktivite skoru ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi:

Çalışmaya katılan tüm hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların ve ürtiker aktivite skorunun vizitler arası karşılaştırmalı ortanca ve/veya ortalama değerleri Tablo 5’te verildi. Normal dağılan veriler için ortalama normal dağılmayan veriler için ortanca değerler verilmiştir. Vizit 1 Bazal değer olup Period 1 başını, Vizit 2 ise Period 1 sonunu, Vizit 3 ise Period 2 sonunu göstermektedir. Bu ankette skor yüksekliği ile ürtikere bağlı yakınmaların hayat kalitesini olumsuz etkilemesi arasında doğrusal ilişki vardır. Skorlardaki düşme ise hayat kalitesini daha az olumsuz etkilediğini göstermektedir. Çalışmaya katılan hastaların bazal “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket” skorlarının ortalaması 56.79 ± 2.89 idi. Periyod 1 (düşük salisilat içeren diyet) sonrası bu değer 45.06 ± 3.41 ’e düştü. Periyod 2 (serbest diyet) sonrası ise bu değer 35.25 ± 2.43 olarak bulundu.

Tablo 5. Çalışmaya katılan tüm hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların ve ürtiker aktivite skorunun vizitler arası karşılaştırmalı ortanca ve/veya ortalama değerleri.

1(hic) < < 5 (Asiri derecede)		Tüm Hastalar		
	Vizit	1 (n=42)	2 (n=33)	3 (n=28)
Kaşıntı	Kaşıntı	3.5 (3.0-5.0)	3.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)
	Kabartı/plak	4.0 (3.0-4.0)	2.0 (1.0-3.5)	2.0 (1.0-2.0)
Şişlik	Gözlerde şişlik	1.5 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)
	Dudakta şişlik	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)
Günlük Aktivitelere Etkisi	Ürtiker iş yerimde çalışmamı etkiliyor	2.5 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)
	Ürtiker fiziksel aktivitelerimi etkiliyor	2.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)
	Ürtiker gece uykumu etkiliyor	3.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)
	Ürtiker boş vakitlerimi kullanma şeklimi etkiliyor	2.5 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.8)
	Ürtiker sosyal ilişkilerimi (arkadaş, çevre) etkiliyor	2.0 (1.0-3.2)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)
	Ürtiker yeme alışkanlıklarımı etkiliyor	3.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-5.0)	1.0 (1.0-3.0)
Uyku Problemleri	Uykuya dalmakta sorun yaşıyor musunuz?	2.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)
	Gece uyanmalarınız oluyor mu?	1.5 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.8)
	Gece iyi uyuyamadığınız için gündüz yorgun hissediyor musunuz?	4.0 (3.0-4.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)
	Konsantrasyonunuzu devam ettirmekte zorlanıyor musunuz?	3.0 (1.0-3.2)	1.0 (1.0-2.5)	1.0 (1.0-1.0)
	Sinirli hissediyor musunuz?	2.5 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)
Engeller	Moralinizin kötü olduğu oluyor mu?	3.0 (1.8-4.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.8)
	Yiyeceklerinizi seçerken kendinizi sınırlamak zorunda kalıyor musunuz?	3.0 (1.0-5.0)	4.0 (2.0-5.0)	1.0 (1.0-2.8)
	Ürtiker yüzünden spor yapmaktan çekiniyor musunuz?	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)
Görünüm	İlaç yan etkilerinden şikayetçi misiniz?	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.5)	1.0 (1.0-1.0)
	Ürtiker belirtilerinden utanıyor musunuz?	1.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.0)
	Başkalarının da bulunduğu ortak yerlere giderken utanıp, sıkılıyor musunuz?	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)
	Kozmetik ürünler kullanırken sorun yaşıyor musunuz? (parfüm, krem, losyon, şampuan, makyaj malzemeleri vb.)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.5)	1.0 (1.0-1.0)
	Kıyafetlerinizi seçerken kısıtlama yapmanız gerekiyor mu?	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.5)	1.0 (1.0-2.0)
Total Skor (min-max: 23-115)		56.79 ± 2.89	45.06 ± 3.41	35.25 ± 2.43
[ortalama ± SH; ÇAA (25-75 %)]		53.0 (39.0-71.5)	37.0 (31.0-55.5)	32.0 (26.25-40.50)
Değerlendirme: (Tüm cevapların toplam puanı / 115) x 100		49.38 ± 2.51	39.18 ± 2.97	30.65 ± 2.12
(min-max: 20-100) [ortalama ± SH; ÇAA (25-75 %)]		46.09 (33.91-62.17)	32.17 (26.96-48.26)	27.83 (22.83-35.22)
Ürtiker Aktivite Skoru (min-max: 0-32)		14.88 ± 0.98	10.30 ± 1.35	7.89 ± 1.19
[ortalama ± SH; ÇAA (25-75 %)]		16.0 (9.5-20.0)	8.0 (4.5-16.0)	8.0 (0.75-12.0)

SH: Standart hata

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

Tüm hastalar incelendiğinde düşük salisilat içeren diyet sonrası kronik ürtiker yaşam kalitesi skorlarında anlamlı düşme izlenmiştir (Tablo 6, Şekil 3 ve 4). Yaşam kalitesi skorlarındaki anlamlı düşme anketin kaşıntı, şişlik, günlük aktivitelere etkisi, uyku problemleri, engeller ve görünümü içeren tüm parametrelerinde gözlemlendi (Tablo 6, Şekil 3). Periyod 2 (Serbest diyet) sonrası ise “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket” skorlarındaki düşüklüğün korunduğu görüldü ve “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket” skoru ortalaması 30.65 ± 2.12 olarak bulundu (Tablo 6). Serbest Diyet sonrası dönemdeki düşme ise özellikle anketin kaşıntı, görünüm ve engeller parametrelerinde en belirgindi (Şekil 3). Tüm kategorilerin skor ortalamaları değerlendirildiğinde ürtiker yaşam kalitesi skorlarında ve ürtiker aktivite skorunda Vizit 1’e kıyasla Vizit 2’de anlamlı bir düşme gözlemlenmiştir. Vizit 3’de de bu skorlardaki düşüklüğün korunduğu görülmüştür (Şekil 4).

Tablo 6. Çalışmaya katılan tüm hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış hâliyle vizitler arası karşılaştırmalı ortanca ve/veya ortalama değerleri.

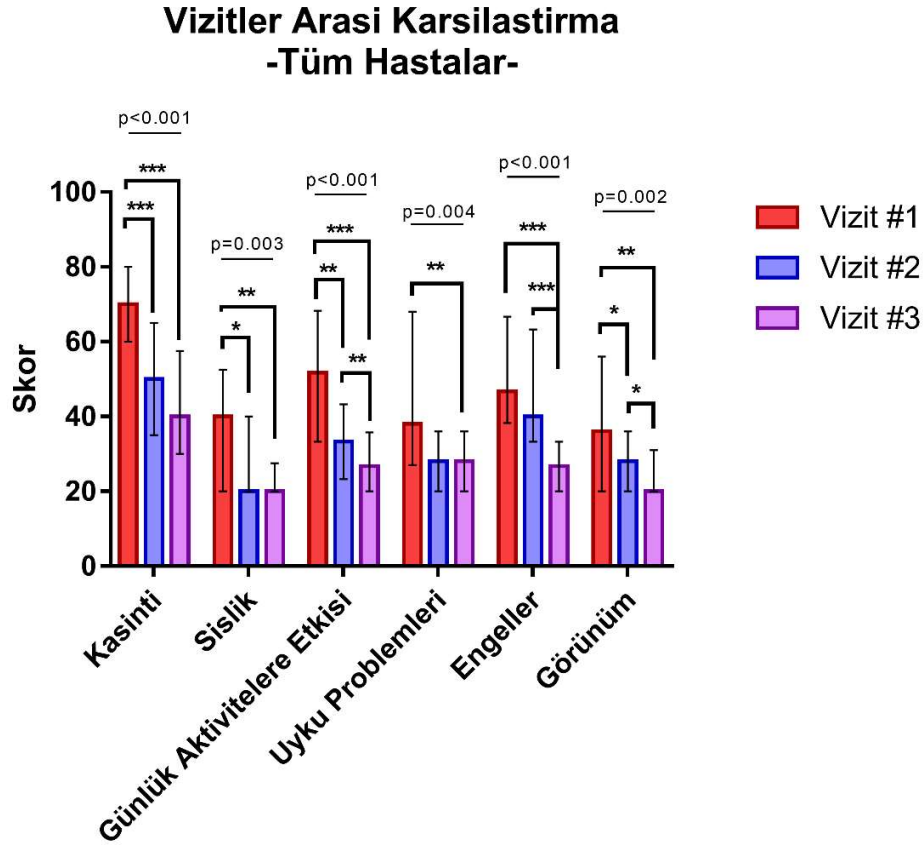
Vizit	Tüm Hastalar		
	Vizit 1 (n=42)	Vizit 2 (n=33)	Vizit 3 (n=28)
Kaşıntı (min-mak: 20-100)	70.0 (60.0-80.0)	50.0 (35.0-65.0)	40.0 (30.0-57.5)
Şişlik (min-mak: 20-100)	40.0 (20.0-52.5)	20.0 (20.0-40.0)	20.0 (20.0-27.5)
Günlük Aktivitelere Etkisi (min-mak: 20-100)	51.67 (33.3-68.3)	33.3 (23.3-43.3)	26.67 (20.0-35.83)
Uyku Problemleri (min-mak: 20-100)	38.0 (27.0-68.0)	28.0 (20.0-36.0)	28.0 (20.0-36.0)
Engeller (min-mak: 20-100)	46.67 (38.3-66.67)	40.0 (33.3-63.3)	26.67 (20.0-33.3)
Görünüm (min-mak: 20-100)	36.0 (20.0-56.0)	28.0 (20.0-36.0)	20.0 (20.0-31.0)
Değerlendirme: (Tüm cevapların toplam puanı / 115) x 100 (min-mak: 20-100) [ortalama $\pm$ SH; ortanca ÇAA (25-75 %)]	49.38 $\pm$ 2.51 46.09 (33.91-62.17)	39.18 $\pm$ 2.97 32.17 (26.96-48.26)	30.65 $\pm$ 2.12 27.83 (22.83-35.22)
Ürtiker Aktivite Skoru (min-mak: 0-32) [ortalama $\pm$ SH; ortanca ÇAA (25-75 %)]	14.88 $\pm$ 0.98 16.0 (9.5-20.0)	10.3 $\pm$ 1.35 8.0 (4.5-16.0)	7.89 $\pm$ 1.19 8.0 (0.75-12.0)

SH: Standart hata

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

Erişkin ve çocuk popülasyonu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise periyod 1 sonrası anket skorlarındaki gerileme çocukta anketin kaşıntı, şişlik, günlük aktivitelere etki, uyku problemleri, engeller ve görünümü içeren tüm parametrelerinde gözlemlendi (Tablo 7, Tablo 8). Ancak bu düşüş özellikle kaşıntı ve günlük aktivitelere etki parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 5). Periyod 2 sonrası da benzer gerileme tüm parametrelerde gözlemlendi ve düşüş tüm parametrelerde bazal değere göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 7, Şekil 5). Çocuk hastaların bazal “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket” skorlarının ortalaması

47.80 ± 2.84 idi. Periyod 1 (düşük salisilat içeren diyet) sonrası bu değer 37.24 ± 3.32'e geriledi. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.001, Şekil 6). Periyod 2 (serbest diyet) sonrası ise bu değer 30.1 ± 2.42 olarak bulundu. Bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.001, Şekil 6).



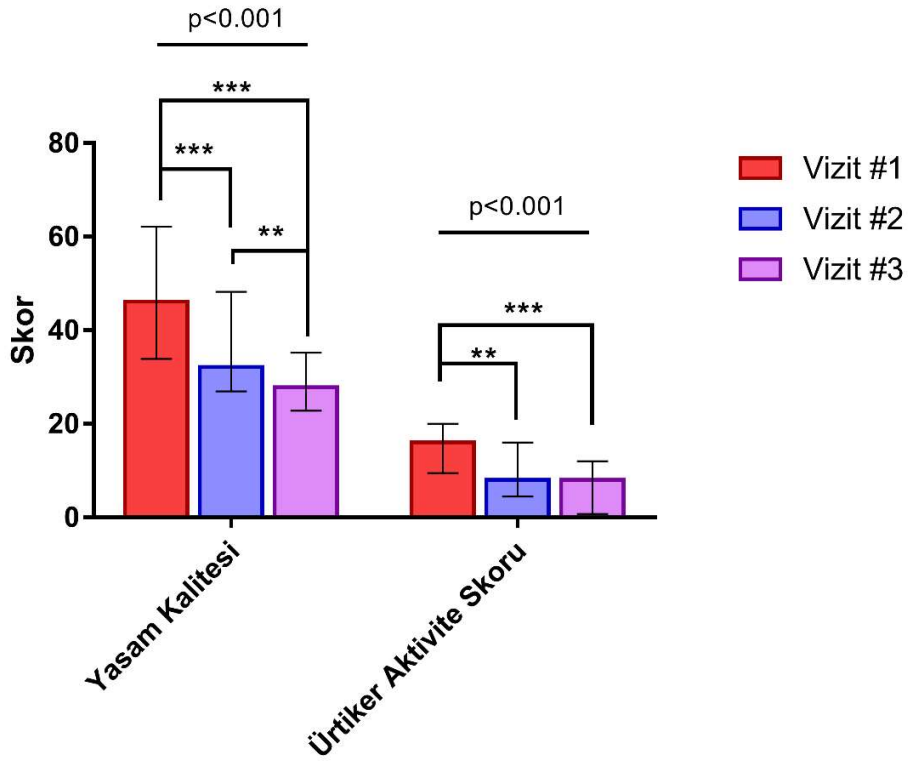
Şekil 3. Tüm hastaların Vizitler arası Kaşıntı, şişlik, günlük aktivite etkisi, uyku problemleri, engeller, görünüm kategorilerinin genel ortalamasındaki değişim

*: p değeri 0.050 ile 0.010 arasındadır (0.050>p>0.010).

**: p değeri 0.010 ile 0.000 arasındadır (0.010>p>0.001).

***: p değeri 0.001 dan küçüktür (p<0.001).

Vizitler Arası Karsilastirma -Tüm Hastalar-



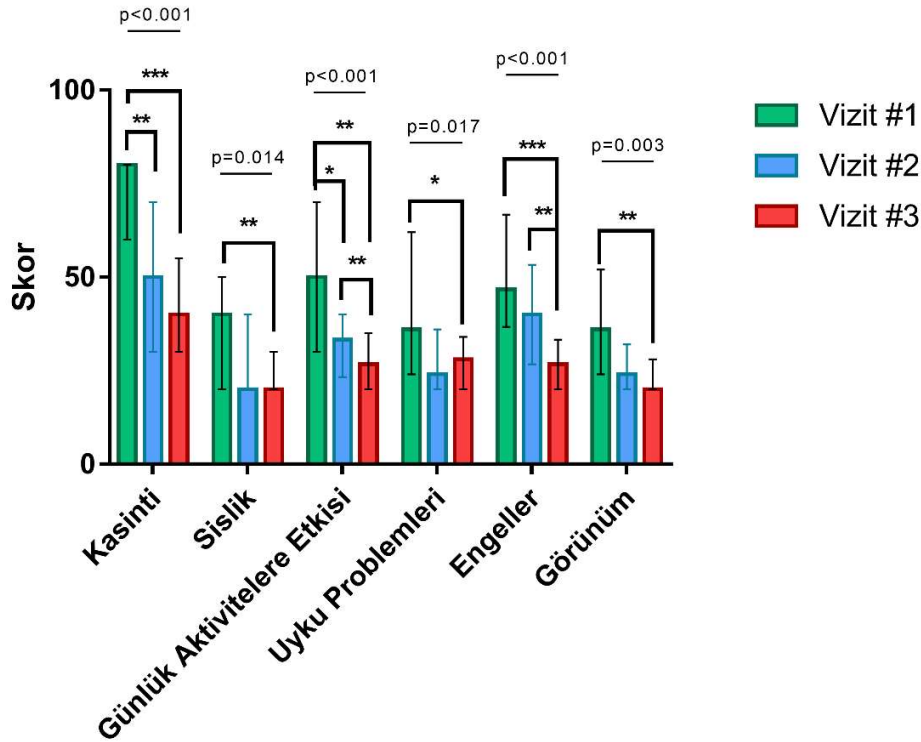
Şekil 4. Tüm hastalardaki Viziteler arası ürtiker yaşam kalitesi ve ürtiker aktivite skoru ortalamasındaki değişim

*: p değeri 0.050 ile 0.010 arasındadır ($0.050 > p > 0.010$).

** : p değeri 0.010 ile 0.000 arasındadır ($0.010 > p > 0.001$).

***: p değeri 0.001 dan küçüktür ($p < 0.001$).

Vizitler Arası Karşılaştırma -Çocuk-

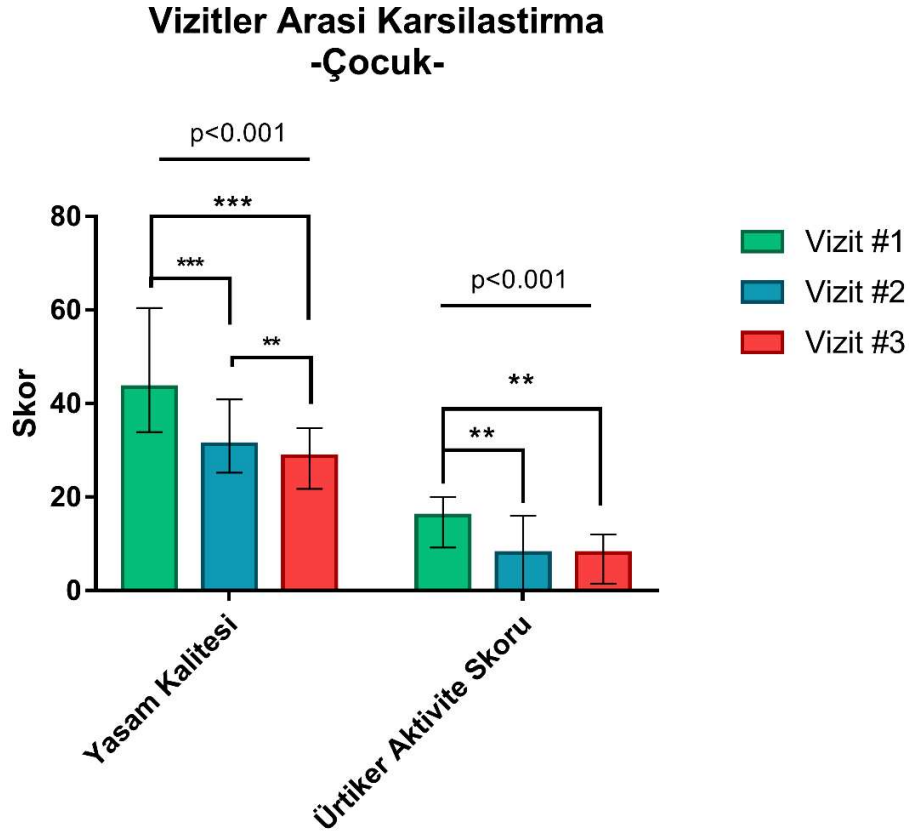


Şekil 5. Çalışmaya katılan çocuk hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış hâliyle vizitler arası karşılaştırılması

*: p değeri 0.050 ile 0.010 arasındadır ($0.050 > p > 0.010$).

**: p değeri 0.010 ile 0.000 arasındadır ($0.010 > p > 0.001$).

***: p değeri 0.001 dan küçüktür ($p < 0.001$).



Şekil 6. Çalışmaya katılan çocuk hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği yanıtların ve Ürtiker Aktivite skorlarının vizitler arası karşılaştırılması

*: p değeri 0.050 ile 0.010 arasındadır ($0.050 > p > 0.010$).

** : p değeri 0.010 ile 0.000 arasındadır ($0.010 > p > 0.001$).

***: p değeri 0.001 dan küçüktür ($p < 0.001$).

Tablo 7. Çalışmaya katılan tüm hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların Çocuk/Erişkin ve kategori (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrımı yapılmış hâliyle vizitler arası karşılaştırmalı ortanca ve/veya ortalama değerleri.

Vizit	Çocuk			Erişkin		
	1 (n=29)	2 (n=23)	3 (n=21)	1 (n=13)	2 (n=10)	3 (n=7)
Kaşıntı (min-mak: 20-100)	80.0 (60.0-80.0)	50.0 (30.0-70.0)	40.0 (30.0-55.0)	60.0 (55.0-85.0)	45.0 (35.0-67.5)	30.0 (30.0-60.0)
Şişlik (min-mak: 20-100)	40.0 (20.0-50.0)	20.0 (20.0-40.0)	20.0 (20.0-30.0)	40.0 (20.0-80.0)	20.0 (20.0-32.5)	20.0 (20.0-20.0)
Günlük Aktivitelere Etkisi (min-mak: 20-100)	50.0 (30.0-70.0)	33.3 (23.3-40.0)	26.67 (20.0-35.0)	53.3 (38.3-70.0)	35.0 (25.0-60.0)	26.67 (23.3-40.0)
Uyku Problemleri (min-mak: 20-100)	36.0 (24.0-62.0)	24.0 (20.0-36.0)	28.0 (20.0-34.0)	60.0 (34.0-82.0)	34.0 (24.0-77.0)	28.0 (24.0-36.0)
Engeller (min-mak: 20-100)	46.67 (36.67-66.67)	40.0 (26.67-53.33)	26.67 (20.0-33.33)	46.67 (36.67-76.67)	46.67 (38.3-68.3)	33.3 (20.0-53.3)
Görünüm (min-mak: 20-100)	36.0 (24.0-52.0)	24.0 (20.0-32.0)	20.0 (20.0-28.0)	40.0 (20.0-56.0)	34.0 (20.0-53.0)	20.0 (20.0-44.0)
Değerlendirme: (Tüm cevapların toplam puanı / 115) x 100 (min-mak: 20-100) [ortalama ± SH; ortanca ÇAA (25-75 %)]	47.80 ± 2.84 43.48 (33.91-60.43)	37.24 ± 3.32 31.30 (25.22-40.87)	30.1 ± 2.42 28.70 (21.74-34.78)	52.91 ± 5.13 60.0 (34.35-66.96)	43.65 ± 6.18 38.26 (28.48-54.13)	32.3 ± 4.64 26.96 (23.48-45.22)
Ürtiker Aktivite Skoru (min-mak: 0-32) [ortalama ± SH; ortanca ÇAA (25-75 %)]	14.64 ± 1.23 16.0 (9.25-20.0)	9.26 ± 1.77 8.0 (0.0-16.0)	7.9 ± 1.39 8.0 (1.5-12.0)	15.38 ± 1.67 14.0 (10.0-21.0)	12.7 ± 1.67 11.0 (8.0-16.5)	7.86 ± 2.53 8.0 (0.0-14.0)

SH: Standart hata

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

Periyod 1 sonrası anket skorlarındaki azalma erişkinde ise, anketin kaşıntı, şişlik, günlük aktivitelere etkisi, uyku problemleri ve görünümü içeren parametrelerinde gözlemlendi. Periyod 2 sonrası da benzer gerileme tüm parametrelerde gözlemlendi (Tablo 7, Şekil 7). Erişkin hastaların bazal “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket” skorlarının ortalaması 52.91 ± 5.13 idi. Periyod 1 (düşük salisilat içeren diyeti) sonrası bu değer 43.65 ± 6.18 ’e geriledi. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$, Şekil 8). Periyod 2 (serbest diyet) sonrası ise bu değer 32.3 ± 4.64 olarak bulundu. Bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.001$, Şekil 8).

Tablo 8. Çalışmaya katılan tüm hastaların - Çocuk/Erişkin ayrımı yapılarak- “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların vizitler arası karşılaştırmalı ortanca ve/veya ortalama değerleri

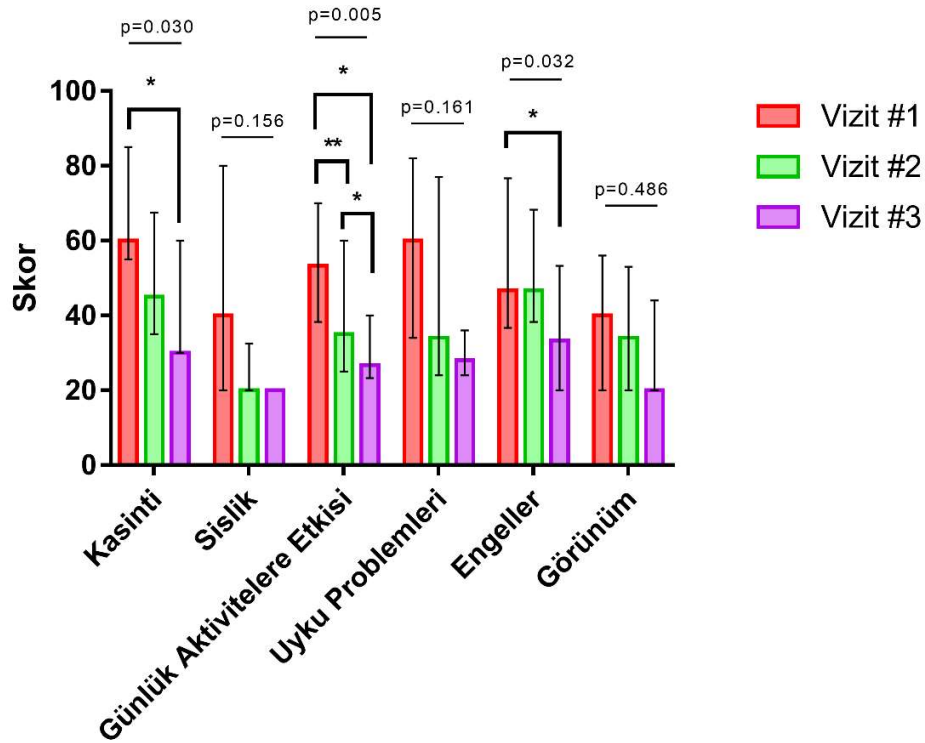
1(hic) < < 5 (Asiri derecede)	Çocuk			Erişkin		
Vizit	1 (n=29)	2 (n=23)	3 (n=21)	1 (n=13)	2 (n=10)	3 (n=7)
Kaşıntı	3.0 (3.0-4.0)	3.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	4.0 (3.0-5.0)	2.8 ± 0.47	2.14 ± 0.40
Kabartı/plak	4.0 (3.0-4.5)	3.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.5-2.5)	3.08 ± 0.35	2.0 (1.0-3.25)	1.71 ± 0.29
Gözlerde şişlik	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.5)	3.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)
Dudakta şişlik	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-1.25)	1.0 (1.0-1.0)
Ürtiker iş yerimde çalışmamı etkiliyor	3.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	2.77 ± 0.41	1.0 (1.0-2.25)	1.0 (1.0-2.0)
Ürtiker fiziksel aktivitelerimi etkiliyor	2.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	3.0 (1.0-5.0)	1.5 (1.0-2.5)	1.0 (1.0-2.0)
Ürtiker gece uykumu etkiliyor	3.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	2.92 ± 0.40	2.4 ± 0.45	1.0 (1.0-2.0)
Ürtiker boş vakitlerimi kullanma şeklimi etkiliyor	2.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.5)	3.0 (1.0-4.0)	2.4 ± 0.48	1.0 (1.0-2.0)
Ürtiker sosyal ilişkilerimi (arkadaş, çevre) etkiliyor	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	3.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-4.25)	1.0 (1.0-3.0)
Ürtiker yeme alışkanlıklarımı etkiliyor	3.0 (1.0-4.0)	4.0 (1.0-5.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)	1.71 ± 0.29
Uykuya dalmakta sorun yaşıyor musunuz?	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-4.5)	1.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-2.0)
Gece uyanmalarınız oluyor mu?	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	3.0 (1.0-4.5)	2.0 (1.0-5.0)	1.0 (1.0-2.0)
Gece iyi uyuyamadığınız için gündüz yorgun hissediyor musunuz?	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.5)	3.15 ± 0.41	2.5 (1.0-5.0)	2.14 ± 0.34
Konsantrasyonunuzu devam ettirmekte zorlanıyor musunuz?	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.5)	3.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.0)
Sinirli hissediyor musunuz?	2.0 (1.0-3.5)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	3.0 (1.0-4.0)	1.0 (2.5-3.0)	1.0 (1.0-2.0)
Moralinizin kötü olduğu oluyor mu?	3.0 (1.5-4.0)	2.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.0)	3.0 (2.0-5.0)	2.8 ± 0.44	1.0 (1.0-2.0)
Yiyeceklerinizi seçerken kendinizi sınırlamak zorunda kalıyor musunuz?	3.0 (1.5-5.0)	4.0 (2.0-5.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-4.5)	3.1 ± 0.38	1.0 (1.0-2.0)
Ürtiker yüzünden spor yapmaktan çekiniyor musunuz?	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-3.25)	1.0 (1.0-3.0)
İlaç yan etkilerinden şikayetçi misiniz?	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	3.0 (1.0-4.5)	1.0 (1.0-3.25)	1.0 (1.0-3.0)
Ürtiker belirtilerinden utanıyor musunuz?	2.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-2.5)	1.5 (1.0-3.25)	1.0 (1.0-3.0)
Başkalarının da bulunduğu ortak yerlere giderken utanıp, sıkılıyor musunuz?	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-3.5)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)
Kozmetik ürünler kullanırken sorun yaşıyor musunuz? (parfüm, krem, losyon, şampuan, makyaj malzemeleri vb.)	1.0 (1.0-2.5)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-1.0)
Kıyafetlerinizi seçerken kısıtlama yapmanız gerekiyor mu?	1.0 (1.0-3.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-3.0)	1.5 (1.0-3.25)	1.0 (1.0-2.0)
Total Skor (min-mak: 23-115) [ortalama ± SH; ortanca ÇAA (25-75 %)]	54.97 ± 3.26	42.83 ± 3.81	34.62 ± 2.78	60.85 ± 5.89	50.2 ± 7.11 44.0 (32.75-62.25)	37.14 ± 5.34

	50.0 (39.0-69.5)	36.0 (29.0-47.0)	33.0 (25.0-40.0)	69.0 (39.5-77.0)		31.0 (27.0-52.0)
Değerlendirme: (Tüm cevapların toplam puanı / 115) x 100 (min-mak: 20-100) [ortalama ± SH; ortanca ÇAA (25-75 %)]	47.80 ± 2.84 43.48 (33.91-60.43)	37.24 ± 3.32 31.30 (25.22-40.87)	30.10 ± 2.42 28.70 (21.74-34.78)	52.91 ± 5.13 60.0 (34.35-66.96)	43.65 ± 6.18 38.26 (28.48-54.13)	32.3 ± 4.64 26.96 (23.48-45.22)
Ürtiker Aktivite Skoru (min-mak: 0-32) [ortalama ± SH; ortanca ÇAA (25-75 %)]	14.64 ± 1.23 16.0 (9.25-20.0)	9.26 ± 1.77 8.0 (0.0-16.0)	7.9 ± 1.39 8.0 (1.5-12.0)	15.38 ± 1.67 14.0 (10.0-21.0)	12.7 ± 1.67 11.0 (8.0-16.5)	7.86 ± 2.53 8.0 (0.0-14.0)

SH: Standart hata

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

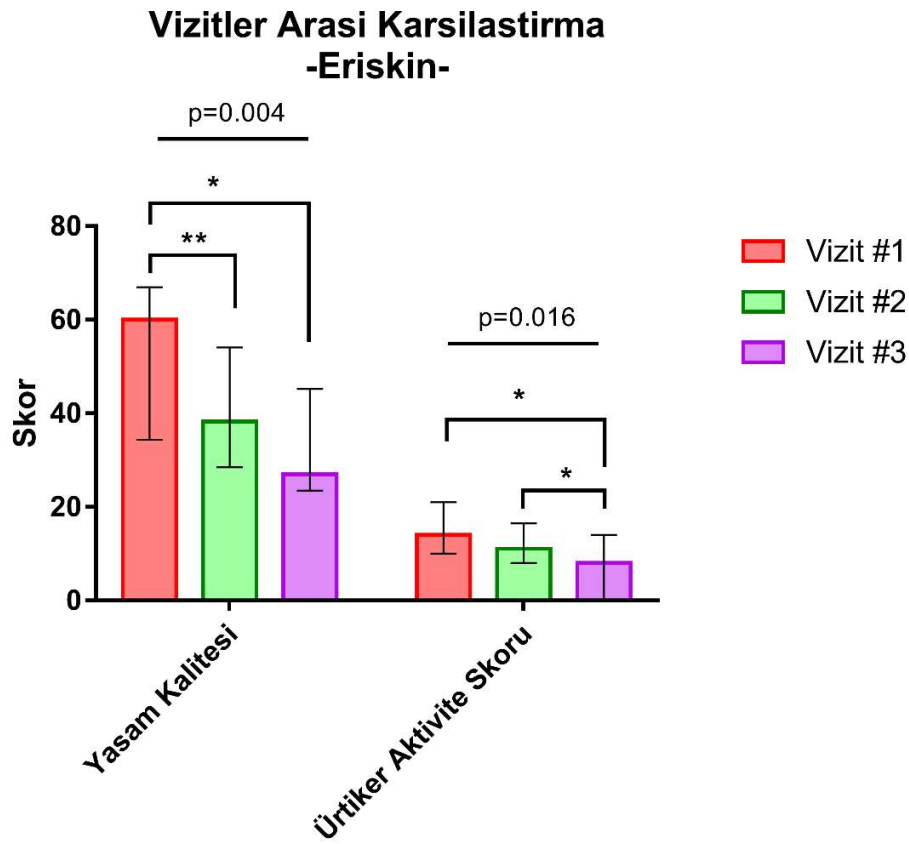
Vizitler Arası Karşılaştırma -Eriskin-



Şekil 7. Çalışmaya katılan erişkin hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği yanıtların ve Ürtiker Aktivite skorlarının vizitler arası karşılaştırılması

*: p değeri 0.050 ile 0.010 arasındadır ($0.050 > p > 0.010$).

**: p değeri 0.010 ile 0.000 arasındadır ($0.010 > p > 0.001$).



Şekil 8. Çalışmaya katılan erişkin hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ve Ürtiker Aktivite skorlarındaki vizitler arası değişim

*: p değeri 0.050 ile 0.010 arasındadır ($0.050 > p > 0.010$).

**: p değeri 0.010 ile 0.000 arasındadır ($0.010 > p > 0.001$).

Ürtiker aktivite skoru tüm hastalarda bazalde 14.88 ± 0.98 idi. Periyod 1 (düşük salisilat içeren diyet) sonrası bu değer 10.30 ± 1.35 'e geriledi. Periyod 2 (Serbest diyet) sonrası ise 7.89 ± 1.19 olarak bulundu (Tablo 5). Çocuk ve erişkin hastalarda "Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket" skoru ve ürtiker yaşam kalitesi skorları arasında Periyod 1 ve Periyod 2 sonunda bazal değerlerle kıyaslandığında benzer düşüşler gözlemlendi. Çocukta Periyod 1 sonunda ürtiker aktivite skorundaki değişim bazale göre kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulundu ($P < 0.001$, Şekil 6). Periyod 2 sonundaki düşüşte bazale göre kıyaslandığında anlamlıydı ($P < 0.001$, Şekil 6). Erişkinde Periyod 1 sonunda ürtiker aktivite skorundaki değişim bazale göre kıyaslandığında anlamlı bulunmadı. Periyod 2 sonundaki düşüş ise bazale göre kıyaslandığında anlamlıydı ($P = 0.016$, Şekil 8).

3. İdrarda LTE4, PGE2, PGF2 α , TxA2 ölçümü:

Çalışmaya katılan tüm hastaların idrardaki diyet öncesi bazal Thromboxane A2/Kreatinin, Prostaglandin E2/Kreatinin, Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin ve Leukotriene E4/Kreatinin değerleri sırasıyla 2.3624 ± 0.3068 pg/ml, 227.99 ± 36.21 pg/ml, 1344.91 ± 210.08 pg/ml ve 514.46 ± 61.53 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo 9). Tüm hastalardaki düşük salisilat içeren diyet sonrası idrardaki Thromboxane A2, Prostaglandin E2, Prostaglandin F2_alfa ve Leukotriene E4 düzeyindeki değişim bazal ölçümlere göre anlamlı bulunmadı (Şekil 9). Serbest diyet sonrası da bu metabolitlerde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 9)

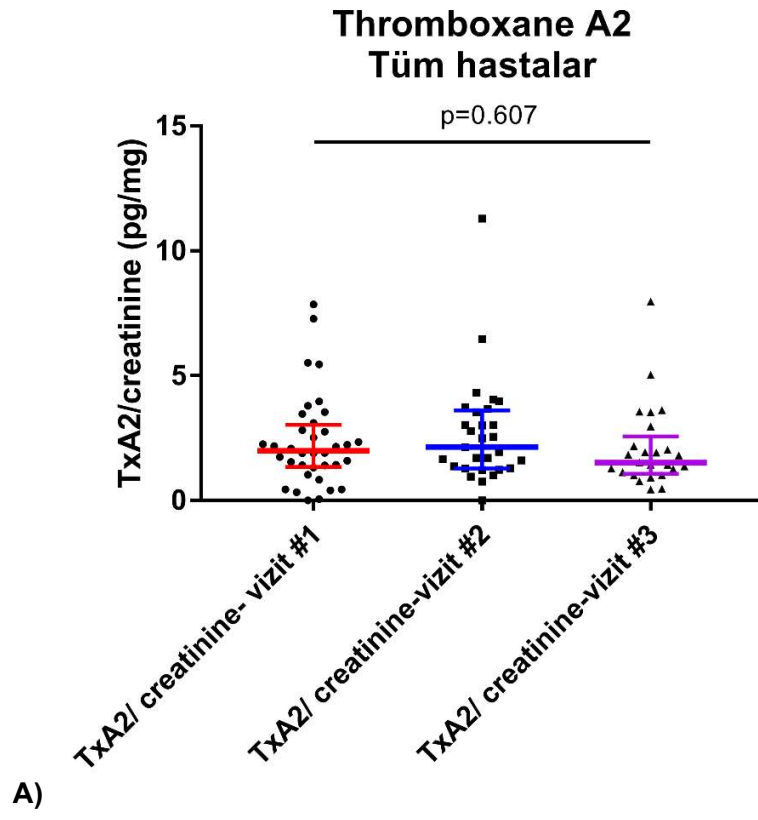
	Tüm Hastalar		
	Vizit 1 (n=36)	Vizit 2 (n=29)	Vizit 3 (n=25)
Thromboxane A2/Kreatinin (pg/mg) [ortalama $\pm$ SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	2.3624 ± 0.3068 1.997 (1.344-3.031)	2.6839 ± 0.3995 2.150 (1.283-3.604)	2.0950 ± 0.3303 1.519 (1.075-2.575)
Prostaglandin E2/Kreatinin (pg/mg) [ortalama $\pm$ SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	227.99 ± 36.21 161.52 (87.24-365.01)	291.65 ± 73.64 151.39 (103.16-359.41)	279.69 ± 44.86 165.99 (122.46-481.31)
Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin (pg/mg) [ortalama $\pm$ SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	1344.91 ± 210.08 1041.76 (642.55-1586.15)	1629.75 ± 222.71 1570.16 (431.47-2607.94)	1660.88 ± 391.45 1093.53 (436.68-1938.69)
Leukotriene E4/Kreatinin (pg/mg) [ortalama $\pm$ SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	514.46 ± 61.53 409.06 (255.03-706.28)	568.56 ± 58.19 589.30 (343.13-817.89)	654.71 ± 89.59 480.05 (323.72-879.12)

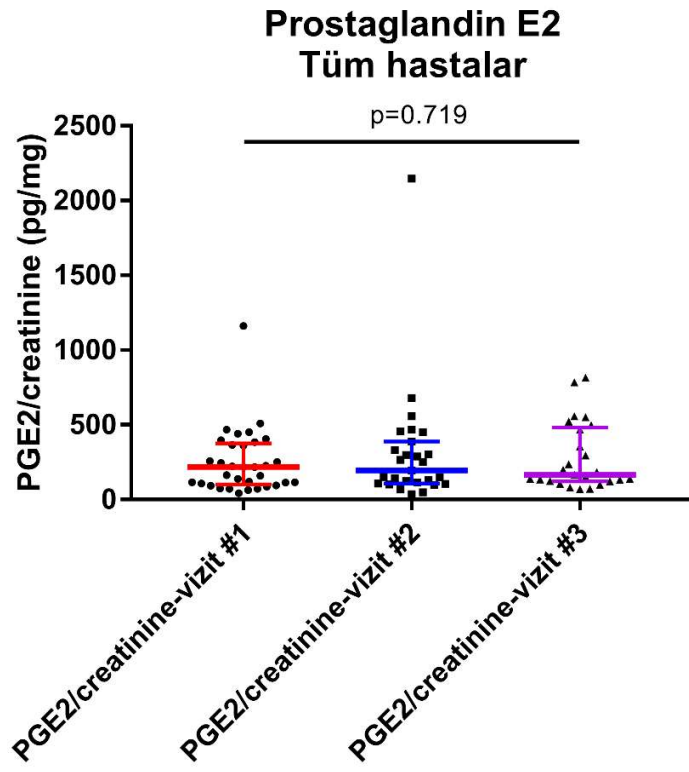
± 61.53 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo 9). Tüm hastalardaki düşük salisilat içeren diyet sonrası idrardaki Thromboxane A2, Prostaglandin E2, Prostaglandin F2_alfa ve Leukotriene E4 düzeyindeki değişim bazal ölçümlere göre anlamlı bulunmadı (Şekil 9). Serbest diyet sonrası da bu metabolitlerde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 9)

Tablo 9. ELISA testi yapılan tüm hastaların ELISA sonuçlarının ortalama ve ortanca değerleri

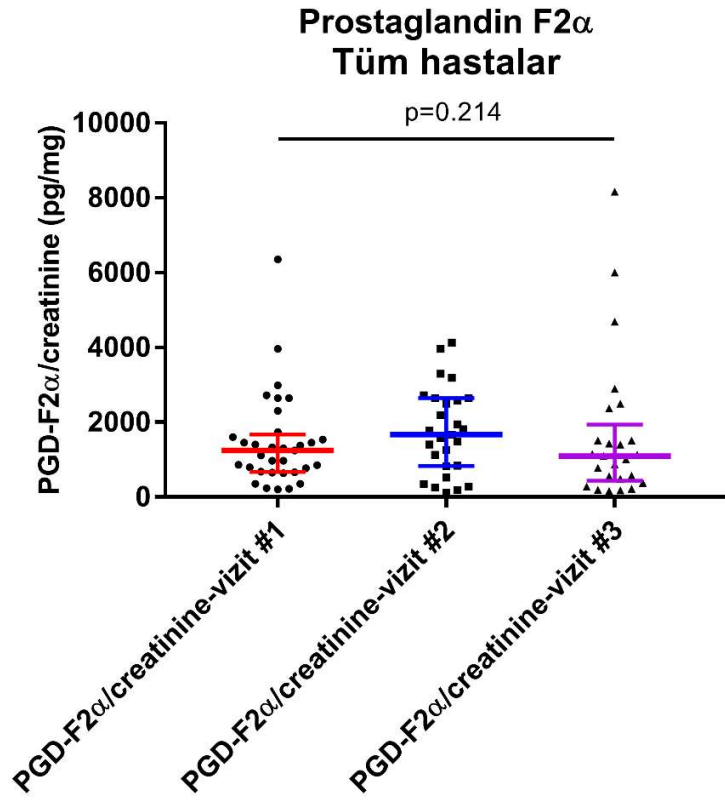
SH: Standart hata

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

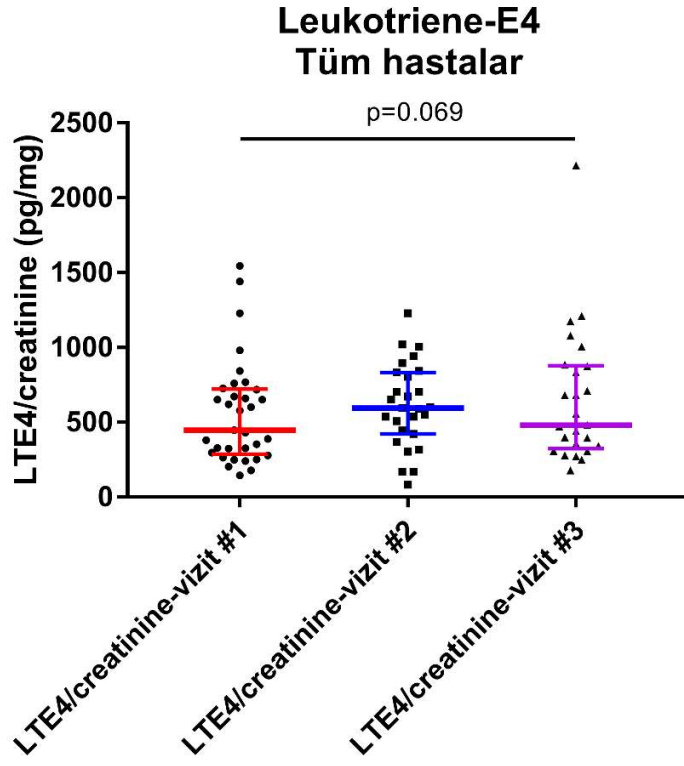




B)



c)



D)

Şekil 9: Tüm hastalardaki ziyaretler arası idrardaki A) Thromboxane A2/Kreatinin B) Prostaglandin E2/Kreatinin C) Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin D) Leukotriene E4/Kreatinin değişimi

Çalışmaya katılan çocuk hastaların idrardaki diyet öncesi bazal Thromboxane A2/Kreatinin, Prostaglandin E2/Kreatinin, Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin ve Leukotriene E4/Kreatinin değerleri sırasıyla 2.6406 ± 0.3499 pg/ml, 230.64 ± 43.95 pg/ml, 1412.95 ± 250.16 pg/ml ve 522.91 ± 73.70 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo 10). Erişkin hastaların idrardaki diyet öncesi bazal Thromboxane A2/Kreatinin, Prostaglandin E2/Kreatinin, Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin ve Leukotriene E4/Kreatinin değerleri ise sırasıyla 2.2101 ± 0.4269 pg/ml, 217.06 ± 44.34 pg/ml, 1063.03 ± 312.60 pg/ml ve 479.46 ± 91.07 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo 11). Bu değerler çocuk ve erişkinde benzerdi.

Tablo 10. ELISA testi yapılan **çocuk** hastaların ELISA sonuçlarının ortalama ve ortanca değerleri

	Çocuk		
	Vizit 1 (n=29)	Vizit 2 (n=22)	Vizit 3 (n=19)
Thromboxane A2/Kreatinin (pg/mg) [ortalama $\pm$ SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	2.6406 ± 0.3499 2.176 (1.513-3.283)	2.3206 ± 0.3159 1.829 (1.275-3.163)	2.3118 ± 0.4222 1.834 (1.134-3.529)
Prostaglandin E2/Kreatinin (pg/mg) [ortalama $\pm$ SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	230.64 ± 43.95 158.88 (72.62-390.11)	311.89 ± 95.94 150.61 (103.74-403.76)	262.43 ± 48.68 153.85 (123.05-466.74)
Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin (pg/mg) [ortalama $\pm$ SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	1412.95 ± 250.16 1110.37 (647.73-1670.29)	1578.24 ± 252.99 1526.07 (273.38-2645.35)	1511.24 ± 356.76 1093.53 (553.58-1510.43)
Leukotriene E4/Kreatinin (pg/mg) [ortalama $\pm$ SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	522.91 ± 73.70 429.20 (250.24-721.47)	553.84 ± 67.52 570.05 (314.36-834.87)	564.67 ± 61.45 471.71 (340.59-832.35)

SH: Standart hata

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

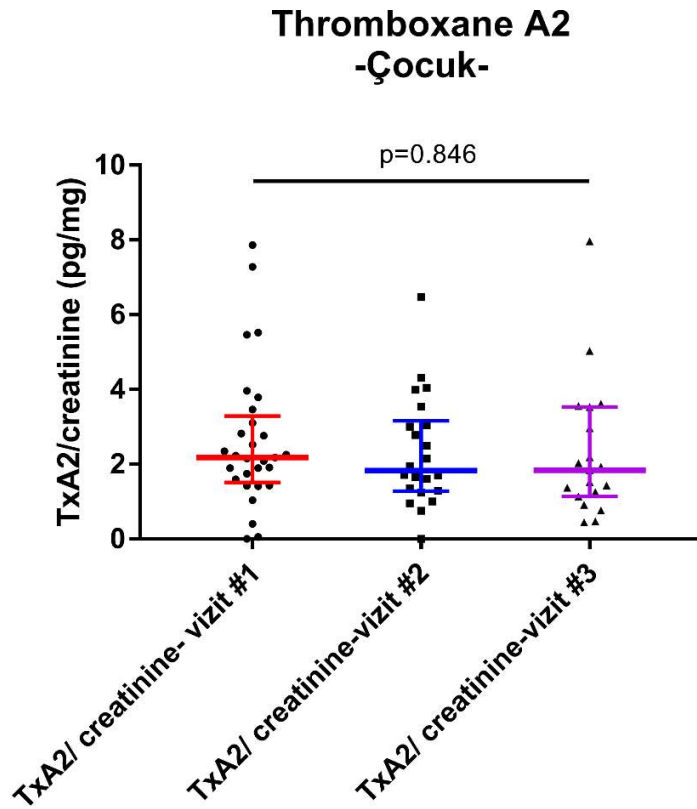
	Erişkin		
	Vizit 1 (n=7)	Vizit 2 (n=7)	Vizit 3 (n=6)
Thromboxane A2/Kreatinin (pg/mg) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	1.2101 ± 0.4269 0.8289 (0.449-1.545)	3.8258 ± 1.3042 3.037 (1.278-3.727)	1.4082 ± 0.1580 1.353 (1.013-1.834)
Prostaglandin E2/Kreatinin (pg/mg) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	217.06 ± 44.34 226.04 (107.81-362.41)	228.04 ± 52.17 250.75 (97.91-303.74)	334.36 ± 111.54 265.56 (91.52-587.29)
Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin (pg/mg) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	1063.03 ± 312.60 862.35 (354.87-1454.49)	1791.65 ± 499.13 1815.56 (518.18-2570.53)	2134.75 ± 1246.86 809.17 (356.23-3816.12)
Leukotriene E4/Kreatinin (pg/mg) [ortalama ± SH; ortanca (ÇAA, 25-75%)]	479.46 ± 91.07 379.68 (277.59-672.67)	614.84 ± 121.90 601.07 (443.96-702.08)	939.87 ± 309.96 865.11 (274.53-1461.00)

Tablo 11. ELISA testi yapılan **erişkin** hastaların ELISA sonuçlarının ortalama ve ortanca değerleri

SH: Standart hata

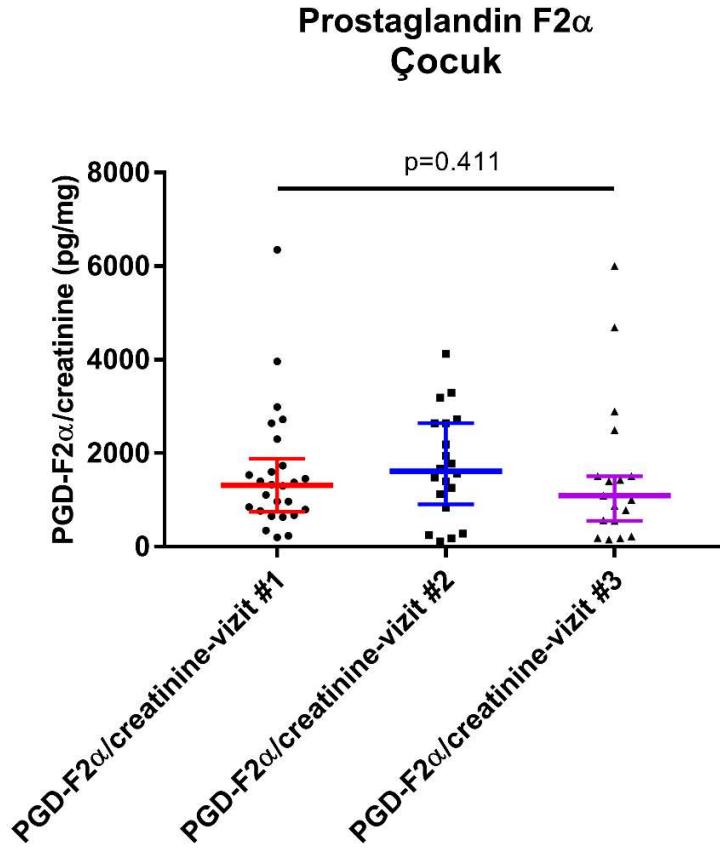
ÇAA: Çeyrekler arası aralık

Çocuk hastalarda periyod 1 ve 2 sonunda idrardaki Thromboxane A2/Kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.846$, Şekil 10).



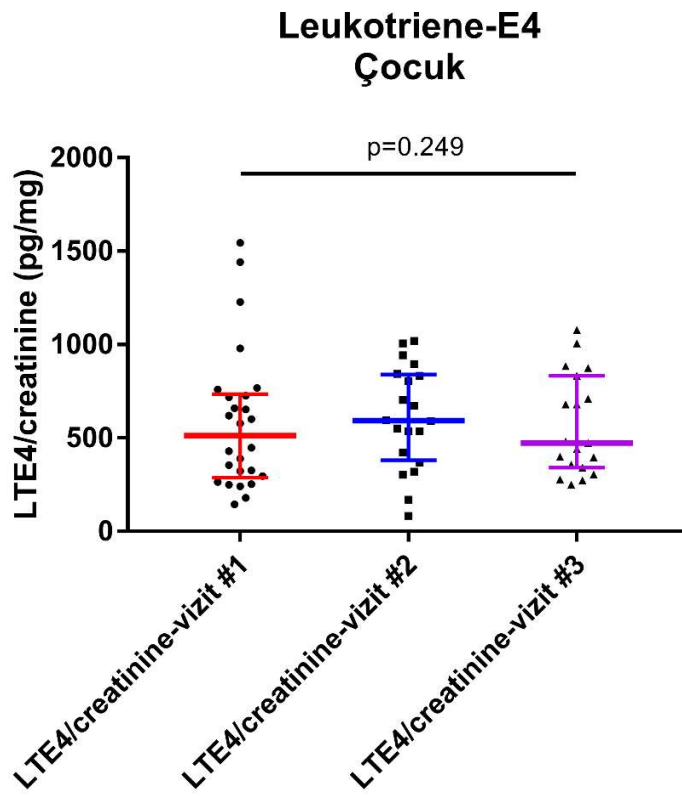
Şekil 10. Çocuk Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Thromboxane A2/Kreatinin değişimi

Çocuk hastalarda periyod 1 ve 2 sonunda idrardaki Prostaglandin F2_α/Kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0.411 Şekil 11).



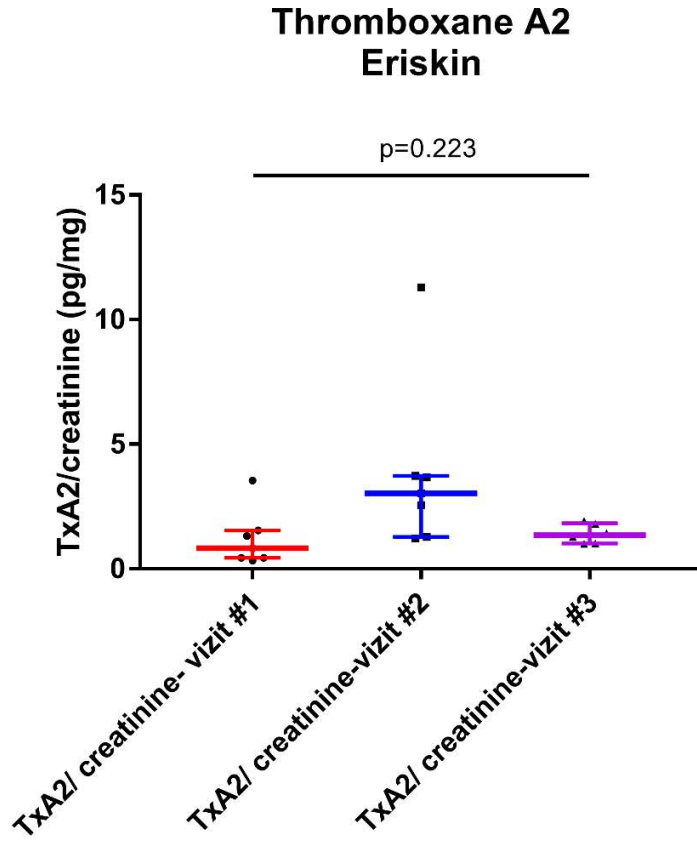
Şekil 11 Çocuk Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Prostaglandin F2_α/Kreatinin değişimi

Çocuk hastalarda periyod 1 ve 2 sonunda idrardaki Leukotriene E4/Kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.249$ Şekil 12).



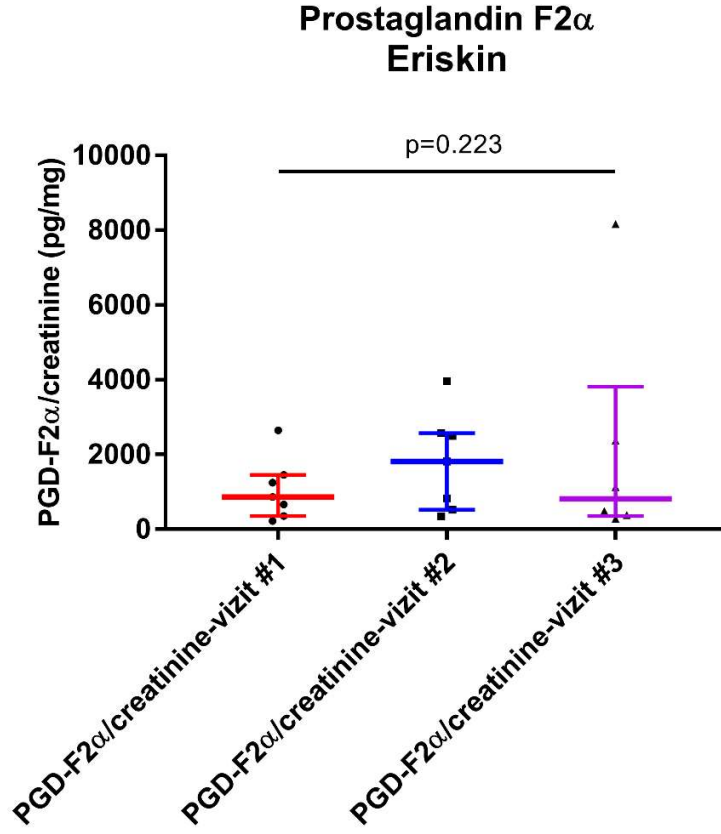
Şekil 12. Çocuk Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Leukotriene E4/Kreatinin değişimi

Erişkin hastalarda periyod 1 ve 2 sonunda idrardaki Thromboxane A2/Kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0.223, Şekil 13).



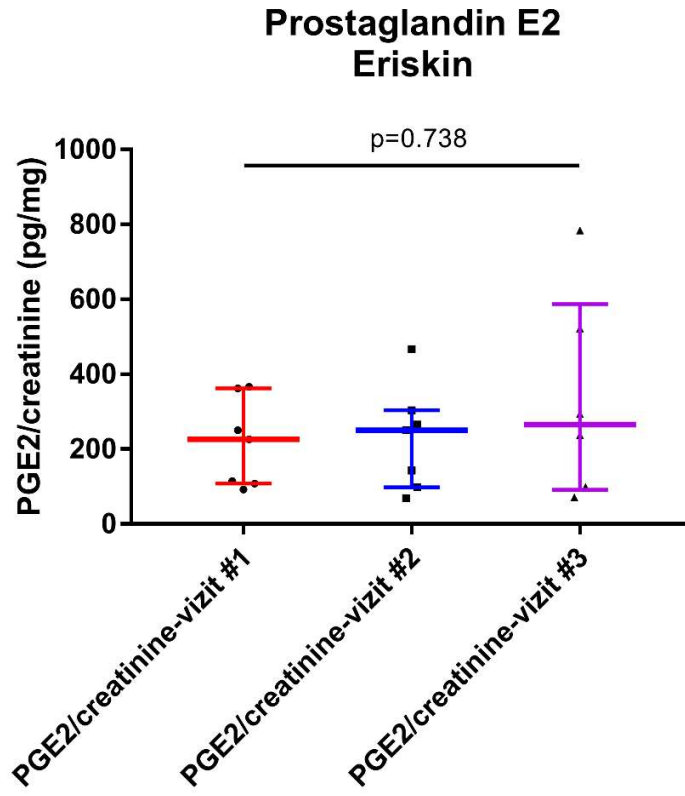
Şekil 13. Erişkin Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Thromboxane A2/Kreatinin değişimi

Erişkin hastalarda periyod 1 ve 2 sonunda idrardaki Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0.223 Şekil 14).



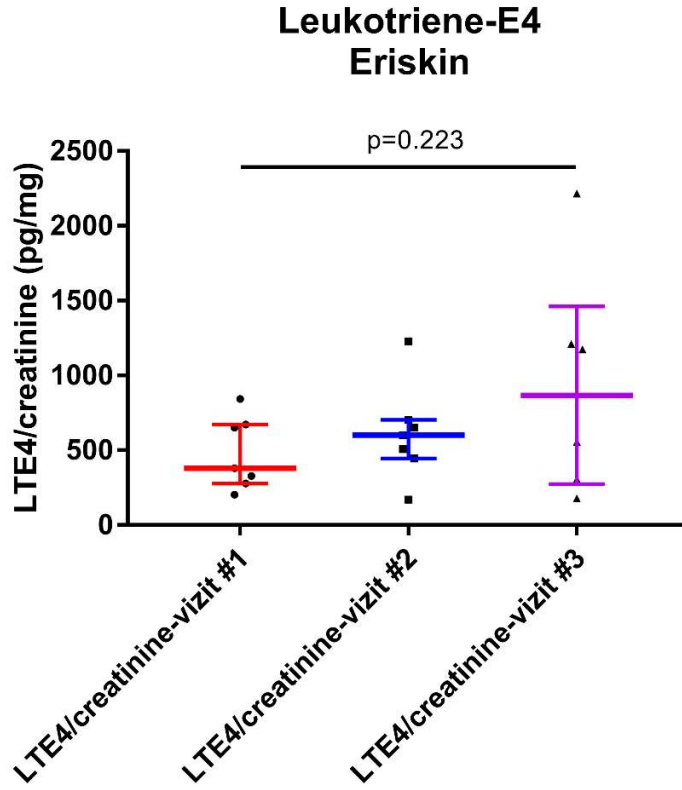
Şekil 14. Erişkin Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin değişimi

Erişkin hastalarda periyod 1 ve 2 sonunda idrardaki Prostaglandin E2/Kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.738$, Şekil 15).



Şekil 15. Erişkin Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Prostaglandin E2/Kreatinin değişimi

Erişkin hastalarda periyod 1 ve 2 sonunda idrardaki Leukotriene E4/Kreatinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.223$ Şekil 16).



Şekil 16. Erişkin Hastalarda vizitler arasındaki idrardaki Leukotriene E4/Kreatinin değişimi

4. İdrarda LTE4, PGE2, PGF2 α , TxA2 ölçümü ile “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” korelasyonu

Tablo 12 ‘de ELISA testi yapılan tüm hastaların ELISA sonuçları ile “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış hâliyle korelasyon değerleri verilmiştir. Prostaglandin E2/Kreatinin sonuçları ile “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verilen yanıtlardan görünüm parametrelerine ait skorlar arasında anlamlı bir negatif bir korelasyon gösterilmiştir ($P=0.018$, Tablo 12). Benzer anlamlı korelasyon Prostaglandin F2_alfa/Kreatinin ile görünüm parametrelerinde de gösterilmiştir ($P=0.038$, Tablo 12).

Tablo 12. ELISA testi yapılan tüm hastaların ELISA sonuçları ile “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış hâliyle korelasyon değerleri.

a) Tüm Hastalar:

Correlations										
			Kasinti_deg erlendirme	Sislik_deg erlendirme	Gunluk_aktivitelere_e tkisi_degerlendirme	Uyku_problemleri _degerlendirme	Engeller_de gerlendirme	Goronum_de gerlendirme	(Yasam kalitesi toplaml/115)x100	Urtiker_aktivite_s koru_4_gunluk
Spearman's rho	TxA2_Creatinin	Correlation Coefficient	.136	-.031	.104	.201	.023	.024	.100	.059
		Sig. (2-tailed)	.210	.777	.339	.064	.830	.829	.360	.594
		N	86	86	86	86	86	86	86	85
	PGE2_express_Creatinin	Correlation Coefficient	-.044	-.193	-.029	.070	-.156	-.262	-.104	-.056
		Sig. (2-tailed)	.698	.084	.795	.532	.163	.018	.354	.620
		N	81	81	81	81	81	81	81	80
	PGF2_alpha_Creatinin	Correlation Coefficient	.038	-.176	.041	.039	-.081	-.231	-.053	.003
		Sig. (2-tailed)	.733	.116	.717	.732	.473	.038	.638	.980
		N	81	81	81	81	81	81	81	80
	LTE4_Creatinin	Correlation Coefficient	.060	-.083	-.005	.107	-.111	-.127	-.043	-.029
		Sig. (2-tailed)	.592	.462	.966	.341	.322	.259	.702	.798
		N	81	81	81	81	81	81	81	80

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

b) Çocuk:

Correlations										
			Kasinti_deg erlendirme	Sislik_deg erlendirme	Gunluk_aktivitelere_e tkisi_degerlendirme	Uyku_problemleri _degerlendirme	Engeller_de gerlendirme	Gorunum_de gerlendirme	(Yasam kalitesi toplam/115)x100	Urtiker_aktivite_s koru_4_gunluk
Spearman's rho	TxA2_Creatinin	Correlation Coefficient	.172	-.023	.175	.285	.041	.122	.181	.134
		Sig. (2-tailed)	.165	.856	.157	.020	.743	.324	.144	.283
		N	67	67	67	67	67	67	67	66
	PGE2_express_Creatinin	Correlation Coefficient	-.069	-.264	-.038	.103	-.181	-.216	-.091	-.188
		Sig. (2-tailed)	.596	.038	.767	.428	.159	.092	.484	.147
		N	62	62	62	62	62	62	62	61
	PGF2_alpha_Creatinin	Correlation Coefficient	.054	-.153	.067	.088	-.086	-.181	-.017	-.048
		Sig. (2-tailed)	.676	.234	.606	.495	.508	.159	.897	.714
		N	62	62	62	62	62	62	62	61
	LTE4_Creatinin	Correlation Coefficient	-.025	-.260	-.021	.083	-.160	-.104	-.073	-.099
		Sig. (2-tailed)	.849	.041	.873	.522	.214	.420	.571	.450
		N	62	62	62	62	62	62	62	61

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

c) Erişkin:

Correlations										
			Kasinti_deg erlendirme	Sislik_deg erlendirme	Gunluk_aktivitelere_e tkisi_degerlendirme	Uyku_problemleri _degerlendirme	Engeller_de gerlendirme	Gorunum_de gerlendirme	(Yasam kalitesi toplam/115)x100	Urtiker_aktivite_s koru_4_gunluk
Spearman's rho	TxA2_Creatinin	Correlation Coefficient	-.035	-.066	.026	.072	.014	-.258	-.083	-.084
		Sig. (2-tailed)	.886	.788	.917	.769	.954	.287	.734	.732
		N	19	19	19	19	19	19	19	19
	PGE2_express_Creatinin	Correlation Coefficient	-.026	.061	.020	-.041	-.121	-.457*	-.154	.472*
		Sig. (2-tailed)	.916	.804	.934	.869	.622	.049	.530	.041
		N	19	19	19	19	19	19	19	19
	PGF2_alpha_Creatinin	Correlation Coefficient	-.068	-.231	.063	-.043	-.071	-.464*	-.161	.231
		Sig. (2-tailed)	.782	.342	.797	.860	.773	.045	.509	.341
		N	19	19	19	19	19	19	19	19
	LTE4_Creatinin	Correlation Coefficient	.358	.466*	.123	.220	.027	-.244	.052	.282
		Sig. (2-tailed)	.133	.044	.617	.366	.914	.313	.833	.242
		N	19	19	19	19	19	19	19	19

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Bu değerlendirme çocuk popülasyonunda yapıldığında, Thromboxane A2/Kreatinin ile uyku problemleri arasında pozitif bir korelasyon ($P=0.020$), Prostaglandin E2/Kreatinin ile şişlik arasında negatif korelasyon ($P=0.038$), Leukotriene E4/Kreatinin ile şişlik arasında yine anlamlı bir negatif korelasyon ($P=0.041$) gösterilmiştir (Tablo 12).

Aynı değerlendirme erişkin popülasyonunda yapıldığında ise, Prostaglandin E2/Kreatinin ile görünüm ve ürtiker aktivite skoru arasında negatif korelasyon (sırasıyla $P=0.049$, $P=0.041$) ve Leukotriene E4/Kreatinin ile şişlik arasında yine anlamlı bir negatif korelasyon ($P=0.044$) gösterilmiştir (Tablo 12).

EK TABLOLAR

Raportürün belirttiği üzere ziyaret tammalayan hastaların sayılarının düşmemesi için 3. Vizite COVID pandemisinde gelebilen hasta sayısı az ($n=10$) olduğundan bir önceki raporda 3. Ziyet analize katılmamıştır. Yeniden tüm ziyaret dökümlerini özetlemek gerekirse: Toplam 42 hasta için ilk dönem (vizit) anketi, 33 hasta için ikinci dönem, 10 hasta için 3. dönem ve 28 hasta için 4. dönem anketi doldurulmuştur. Çalışmamızda hastaların anket doldurmalarıyla eş zamanlı olarak plazma ve idrar örneklerinin de alınması planlanmıştır. O nedenle hastaların tamamı hastaneye çağırılmıştır. COVID hastalığının yoğun olduğu dönemde hastaların gelememeleri nedeniyle anket doldurulamamış, plazma ve idrar örnekleri bazı hastalarda alınamamıştır. Psödoallerjen diyet sonrası 2 haftalık arınma dönemi sonrası 3. Ziyet planlanmış ve 10 hastada anket, plazma ve idrar sonuçları başarılı bir şekilde tamamlanmıştır. Ancak sonrasında hastaların COVID nedeniyle hastaneye gelmelerini azaltmak, çalışmayı tamamlama oranını arttırmak amacıyla ziyaret sayısı 4'ten 3'e indirilmiş, 3. vizitin çalışma başlangıcındaki 1 ziyaret (bazal) değerleri ile benzer

özellik taşıdığı görülerek kıyaslamalar vizit 1 değerleri üzerinden yapılmıştır. Çalışmanın mevcut verileri üzerinden istatistiksel analizler yapılabilmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışma sonucunda psödoallerjen diyetin ürtiker aktivitesi üzerindeki olumlu etkisi gösterilmiştir. Raporörün istediği üzere toplam 4 vizitede gelen 10 hastanın verileri de incelenmiş ve analizleri yapılarak rapora eklenmiştir. Aşağıda bu 4 vizite ait 10 hastanın sonuçları Ek tablolar üzerinden verilmiştir.

Tablo Ek 1. Çalışmaya katılan ve planlanan tüm vizitlere katılan tüm hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış hâliyle vizitler arası karşılaştırmalı ortanca ve/veya ortalama değerleri.

olumlu etkisi gösterilmiştir. Raporörün istediği üzere toplam 4 vizitede gelen 10 hastanın verileri

	Tüm Hastalar (n=10)			
	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4
Kaşıntı (min-mak: 20-100)	70.0 (57.5-85.0)	50.0 (47.5-72.5)	50.0 (37.5-62.5)	40.0 (27.5-60.0)
Şişlik (min-mak: 20-100)	40.0 (20.0-62.5)	20.0 (20.0-42.5)	20.0 (20.0-20.0)	20.0 (20.0-20.0)
Günlük Aktivitelere Etkisi (min-mak: 20-100)	53.3 (38.3-75.0)	38.3 (28.3-57.5)	33.33 (25.83-46.67)	26.67 (20.0-43.3)
Uyku Problemleri (min-mak: 20-100)	34.0 (26.0-68.0)	26.0 (23.0-40.0)	32.0 (20.0-52.0)	24.0 (20.0-38.0)
Engeller (min-mak: 20-100)	56.67 (45.0-70.0)	46.67 (40.0-58.3)	36.67 (26.67-43.3)	33.33 (20.0-43.3)
Görünüm (min-mak: 20-100)	42.0 (26.0-68.0)	32.0 (24.0-57.0)	24.0 (20.0-43.0)	22.0 (20.0-38.0)
Değerlendirme: (Tüm cevapların toplam puanı / 115) x 100 (min-mak: 20-100) [ortalama ± SH; ortanca ÇAA (25-75 %)]	51.30 ± 5.62 44.35 (36.52-66.30)	41.39 ± 5.53 33.91 (31.09-46.30)	35.22 ± 3.63 31.30 (25.65-44.78)	31.13 ± 3.75 25.22 (22.39-43.91)
Ürtiker Aktivite Skoru (min-mak: 0-32) [ortalama ± SH; ortanca ÇAA (25-75 %)]	17.11 ± 1.80 20.0 (12.0-21.0)	16.1 ± 1.85 17.0 (11.0-20.8)	11.60 ± 1.26 12.0 (8.0-16.0)	7.8 ± 1.9 8.0 (0.0-12.5)

de incelenmiş ve analizleri yapılarak rapora eklenmiştir. Aşağıda bu 4 vizite ait 10 hastanın sonuçları verilmiştir.

SH: Standart hata

CAA: Çeyrekler arası aralık

Tablo Ek 2. Çalışmaya katılan ve planlanan tüm vizitlere katılan tüm hastaların “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış hâliyle ve CU-Q2oL ve Ürtiker Aktivite Skoru hâlinde vizitler arası karşılaştırma analiz sonuçlarının p değerleri.

Kaşıntı	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4
Vizit1				
Vizit 2	0.019			
Vizit 3	0.014	0.343		
Vizit 4	0.007	0.065	0.173	

Şişlik	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4
Vizit1				
Vizit 2	0.034			
Vizit 3	0.027	0.066		
Vizit 4	0.027	0.066	1.000	

Günlük Aktivitelere Etkisi	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4
Vizit1				
Vizit 2	0.007			
Vizit 3	0.005	0.048		
Vizit 4	0.005	0.007	0.066	

Uyku Problemleri	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4
Vizit1				
Vizit 2	0.034			
Vizit 3	0.064	0.865		
Vizit 4	0.017	0.041	0.056	

Engeller	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4
Vizit1				
Vizit 2	0.065			
Vizit 3	0.005	0.009		
Vizit 4	0.005	0.012	0.236	

Görünüm	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4
Vizit1				
Vizit 2	0.312			
Vizit 3	0.018	0.066		

Vizit 4	0.016	0.075	0.498	
----------------	-------	-------	-------	--

Yaşam Kalitesi	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4
Vizit1				
Vizit 2	0.008			
Vizit 3	0.005	0.041		
Vizit 4	0.005	0.007	0.059	

Ürtiker Aktivite Skoru	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4
Vizit1				
Vizit 2	0.268			
Vizit 3	0.067	0.035		
Vizit 4	0.007	0.007	0.026	

4. Kan (Plazma) salisilat ölçümleri:

Kandaki salisilat miktarını ölçmek için standart olarak kullanılacak olan Salicylic acid-D4 (Kat no: S-042-1ML, Merck) ürünü radyoaktif D4 atomu bağlı olduğundan dolayı çeşitli "atom izni" süreçlerinden geçerek satın alınabilmektedir. Söz konusu ürünün üretimi İngiltere'de yapılmakta ve distribütör firma (İnterlab), ürünü Almanya üzerinden sipariş açarak Türkiye'ye getirmektedir. Fakat İngiltere'nin Brexit ile Avrupa Birliği'nden ayrılmasından ötürü İngiltere/Almanya arasındaki ithalat izinlerinde çeşitli sorunlar yaşanmış ve ürün sipariş verilmesine rağmen İngiltere'den çıkışına izin verilememiştir. Konuyla ilgili Merck firmasının Türkiye temsilcileri ile de görüşülmüştür. Çözüm olarak ürünün siparişi Almanya'daki depo üzerinden değil de Türkiye'den verilmiş ve tüm izinler alınmıştır ve ürünün doğrudan Kanada'dan Türkiye'ye gelmesi sağlandıktan sonra ölçümler yapılmıştır.

a) LC-ESI-MS/MS analiz koşulları

LC-ESI-MS/MS sistemi (Shimadzu, Japonya), bir tandem kütle spektrometresi (Shimadzu 8030 MS/MS) ile birleştirilmiş bir LC sisteminden (Shimadzu LC-20AXR) oluşmaktadır. Kromatografik ayırmalar, 40°C'de C18 kolonu (Water, Atlantis, 7.5 x 2.1 mm, 3 um) kullanılarak % 0.1 formik asit içeren su (faz A) ve %0.1 formik asit içeren asetonitril (faz B) gradyan elüsyonu yoluyla 0.4

ml/dk'lık bir akış hızında gerçekleştirildi. Gradient elüsyon profili Tablo 13.'de sunulmuştur. Enjeksiyon hacmi 20 µl olarak belirlenmiştir.

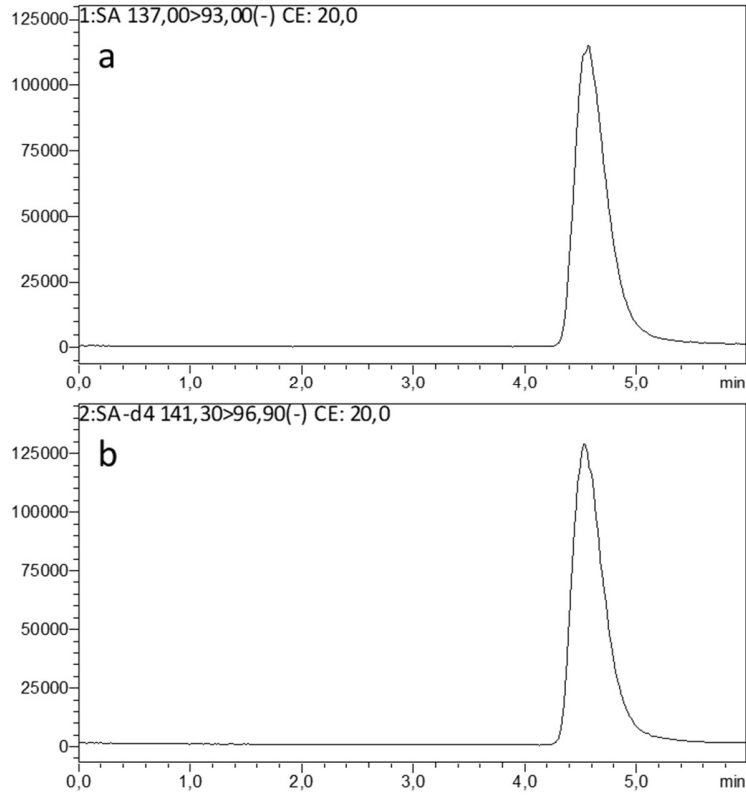
Tablo 13. Gradient elüsyon programı

Gradient elüsyon programı	
Zaman (dk)	% HF B
0,5	40
3,0	75
3,1	40
6,0	40

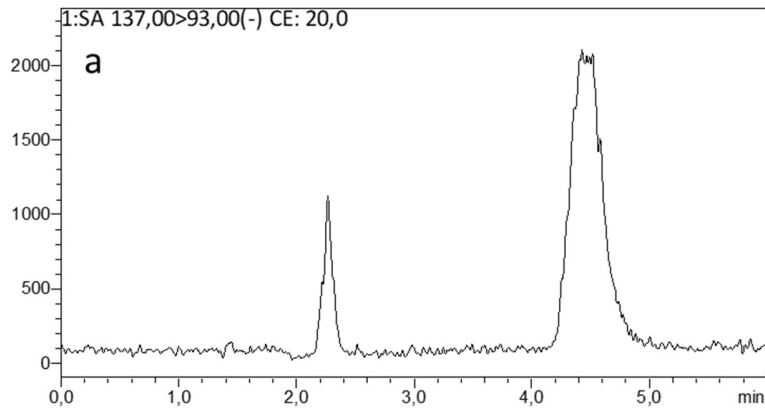
Negatif iyonizasyonda çoklu reaksiyon izleme (MRM) modu ile miktar tayini yapılmıştır. Optimum kaynağa bağlı parametreler 4,5 kV arayüz voltajı, -14 V çarpışma enerjisi, 250 °C desolvasyon hattı sıcaklığı ve 400 °C ısı bloğu sıcaklığıdır. Nebulizatör ve kurutmanın gaz akış hızı sırasıyla 3 L/dk ve 15 L/dk idi. MRM tespiti için öncü ve ürün iyonları, dört kutuplu voltajlar ve çarpışma enerjileri, doğrudan infüzyon modunda salisilik asit (SA) ve iç standart (SA-d4) için optimize edilmiştir. İyon geçişleri, SA için 137 → 93 m/z (CE: 20 eV) ve SA-d4 için 141 → 96,9 m/z (CE: 20 eV) olarak belirlenmiştir. Her iki geçiş için bekleme süresi (dwell time) 100 ms idi.

Stok çözeltiler (1000 µg/ml) asetonitril kullanılarak hazırlanmış ve -20 °C'de saklanmıştır. Plazma örneklerinin analizi için hazırlanan kalibrasyon çözeltileri boş plazma içerisine standart SA çözeltilisinin artan derişimde (0.015, 0.031, 0.062, 0.125, 0.25, 0.50 ve 1.00 µg/ml) ve SA-d4 çözeltilisinin sabit derişimde (1.00 µg/ml) spike edilmesi ile elde edilmiştir. Kalibrasyon çözeltileri, plazma örneklerinin analize hazırlanması için protein precipitation işlemi uygulandı. 100 µl plazma örneği bir Eppendorf tüpüne aktarıldı ve üzerine 1 µg/ml SA-d4 içeren 200 µl asetonitril ilave edildi. Numuneler 10 saniye vortekslendi ve 15.000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Süpernatantlar, insertli viallere aktarıldı ve LC-MS/MS sistemine enjekte edildi.

Optimum koşullarda elde edilen kromatogramlar Şekil 17. ve Şekil 18.'de sunulmuştur.



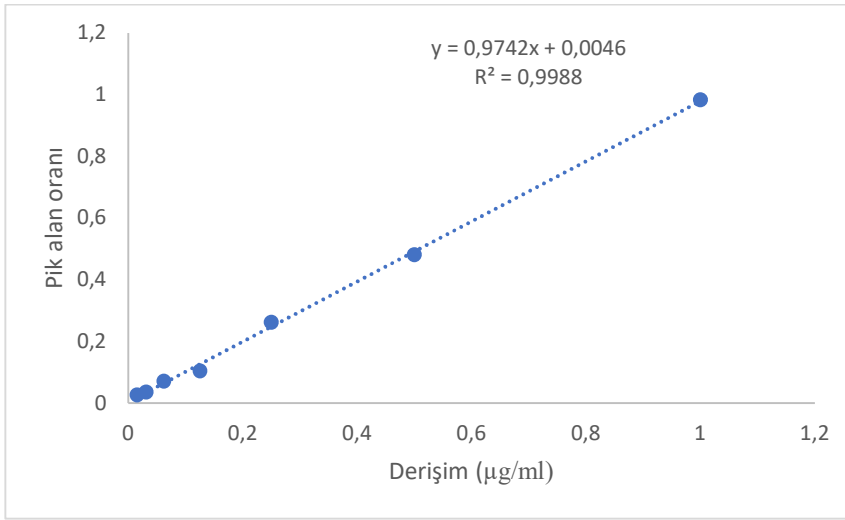
Şekil 17. Optimum koşullarda elde edilen standart SA (a) ve SA-d4 (b) (1.0 µg/mL) kromatogramları.



Şekil 18. Optimum koşullarda elde edilen temsili kromatogramlar a) plazma (P22) numunesi

b) Plazma Salisilat Düzeyi

Plazma analizleri için elde edilen kalibraasyon eğrisi Şekil 19'da verilmiştir. LC-MS/MS analizleri ile plazma örneklerinde belirlenen salisilik asit (salisilat) derişim miktarları Tablo 14'te gösterilmiştir. Plazma salisilik asit düzeyleri bazı örneklerde oldukça düşük saptanmıştır ve bazı örneklerde ölçülememiştir. Vizitler arası plazma salisilat ölçümlerindeki değişim Tablo 15'te verilmiştir. Psödoallerjen (düşük salisilat içeren) diyet sonrası plazma salisilat seviyesi anlamlı olarak düşmüştür ($P=0.041$, Şekil 20). Serbest diyet sonrası plazma salisilat düzeylerinde bir yükseliş trendi gösterilmekle birlikte, bu değişim istattiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P=1.0$, Şekil 21) .



Şekil 19. Plazma analizleri için elde edilen kalibrasyon eğrisi.

Tablo 14. LC-MS/MS analizleri ile plazma örneklerinde belirlenen salisilik asit (salisilat) derişim miktarları

Numune kodu	Derişim (µg/mL)	Numune kodu	Derişim (µg/mL)	Numune kodu	Derişim (µg/mL)
P1	0,0373	P38	0,0018	P75	0,0058
P2	0,0163	P39	ND	P76	0,0028
P3	0,0190	P40	ND	P77	0,0018
P4	<LOQ	P41	ND	P78	0,0018
P5	ND	P42	0,001	P79	0,0082
P6	ND	P43	<LOQ	P80	0,0260
P7	ND	P44	ND	P81	0,0100
P8	ND	P45	ND	P82	0,0026
P9	<LOQ	P46	<LOQ	P83	0,0130

P10	0,0010	P47	ND	P84	0,0076
P11	ND	P48	<LOQ	P85	0,0070
P12	0,0034	P49	0,0043	P86	0,0051
P13	0,0008	P50	0,0019	P87	0,0091
P14	0,0029	P51	ND	P88	0,0086
P15	ND	P52	<LOQ	P89	0,0043
P16	ND	P53	ND	P90	0,0038
P17	ND	P54	ND	P91	0,0027
P18	<LOQ	P55	ND	P92	0,0047
P19	ND	P56	<LOQ	P93	0,0020
P20	ND	P57	ND	P94	0,0026
P21	0,0606	P58	ND	P95	<LOQ
P22	ND	P59	ND	P96	<LOQ
P23	ND	P60	0,0076	P97	ND
P24	<LOQ	P61	0,0051	P98	ND
P25	<LOQ	P62	0,0040	P99	<LOQ
P26	ND	P63	0,0025	P100	ND
P27	0,0074	P64	0,0007	P101	ND
P28	0,00003	P65	0,0024	P102	0,0010
P29	ND	P66	0,0063	P103	0,0014
P30	ND	P67	0,0054	P104	<LOQ
P31	ND	P68	0,0007	P105	<LOQ
P32	ND	P69	0,0014	P106	ND
P33	ND	P70	0,0033	P107	0,0008
P34	0,0030	P71	<LOQ	P108	0,0010
P35	0,0004	P72	0,0010	P109	0,0027
P36	0,0057	P73	0,0022	P110	0,0030
P37	ND	P74	ND	P111	0,0055

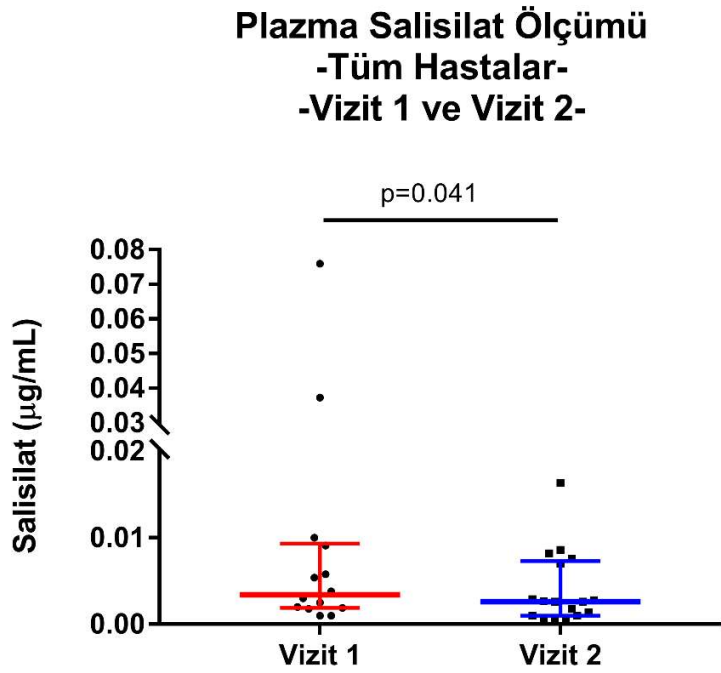
ND: Non-detected; <LOQ: Limit of quantification

Tablo 15. Çalışmaya katılan tüm hastaların plazma salisilat ölçümü sonuçları

SH: Standart hata

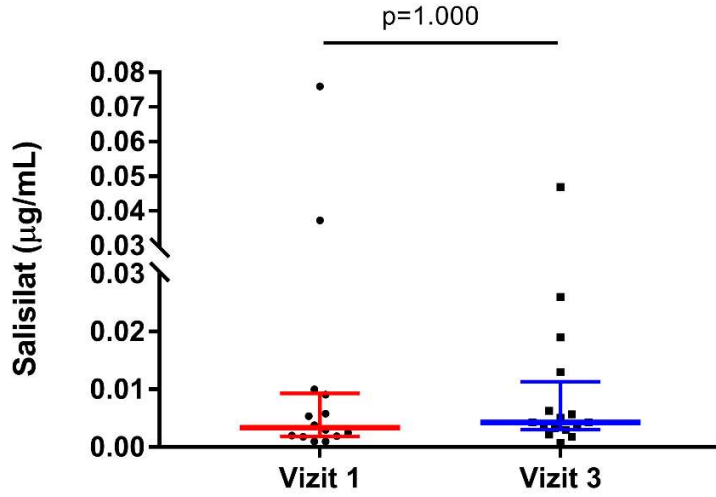
Vizit	Tüm Hastalar		
	Vizit 1 (n=14)	Vizit 2 (n=17)	Vizit 3 (n=16)
Plazma Salisilat ($\mu\text{g/mL}$) [ortanca ÇAA (25-75 %)], (minimum-maksimum)	0.0034 (0.0019-0.0093) 0.0010-0.0760	0.0026 (0.0010-0.0073) 0.0004-0.0163	0.0043 (0.0031-0.0113) 0.0008-0.0470

ÇAA: Çeyrekler arası aralık



Şekil 20. Vizit 1 ve Vizit 2 'de ölçülen plazma salisilat değerlerindeki değişim

Plazma Salisilat Ölçümü
-Tüm Hastalar-
-Vizit 1 ve Vizit 3-



Şekil 21. Vizit 1 ve Vizit 3 'de ölçülen plazma salisilat değerlerindeki değişim

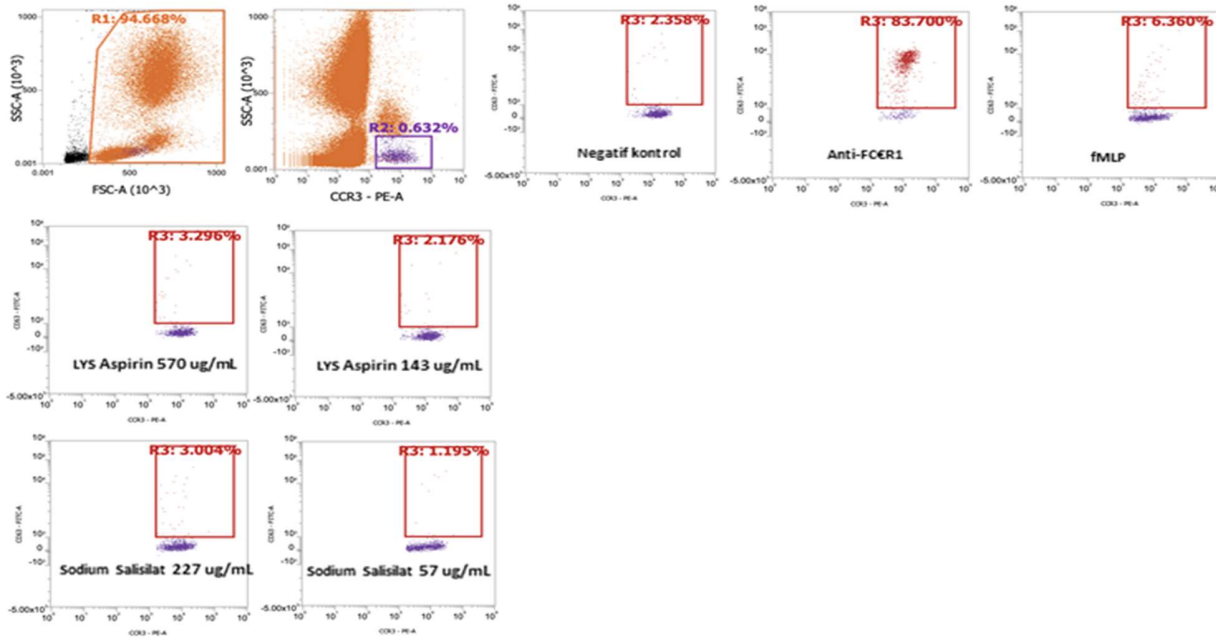
5. Bazofil aktivasyon testi:

Bazofil aktivasyon testinde hastadan alınan taze kan örneklerinin salisilat ile uyarılmaya vereceği yanıtın araştırılması planlanmıştır. Bu test için taze kan gerektiğinden bazofil aktivasyon testinin Koç Üniversitesi Erişkin ve Çocuk Alerji Kliniklerine başvuran hastalardan yapılması planlanmıştır. Ancak Koç Üniversitesine Covid pandemisi sırasında başvuran hasta sayısı çok az olmuştur..

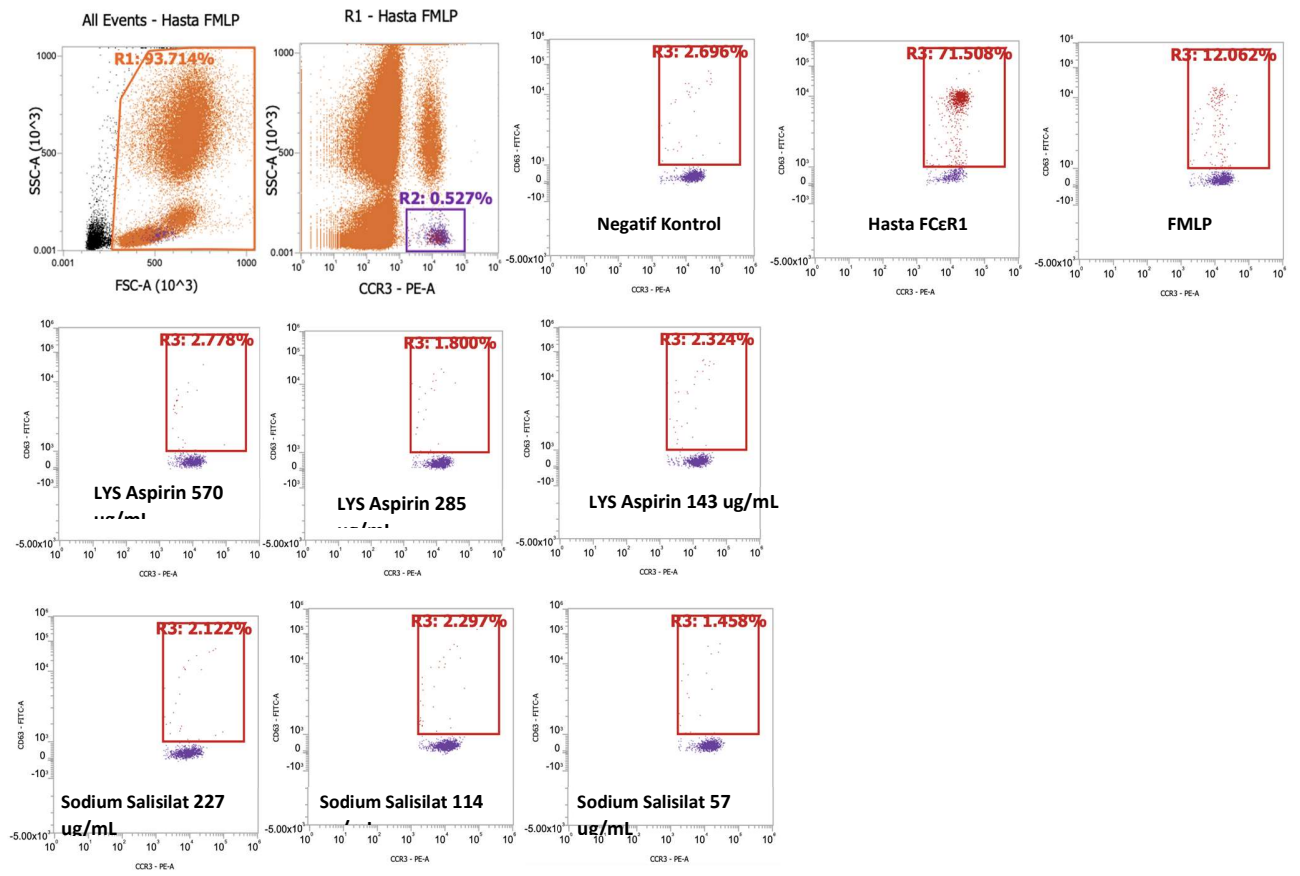
Aşağıda Şekil 22'de sağlıklı kontrolde BAT testi yapılmış ve pozitif kontrol anti- $Fc\epsilon RI$ uyararı ile %83 bazofil aktivasyonu ve fMLP ile %6.3 bazofil aktivasyonu görülmüştür. Ancak lysine aspirin ve sodyum salisilat uyarıları ile bazofil aktivasyonu gözlenmemiştir. Benzer test ürtikerli bir hastada yapılmıştır (Şekil 23). Ürtikerli hastada pozitif kontrol anti- $Fc\epsilon RI$ uyararı ile %71 bazofil aktivasyonu ve fMLP ile %12 bazofil aktivasyonu görülmüştür. Ancak sodyum salisilat ve lysine aspirin ve ile 15 dakikalık uyarılma sonrası bazofil aktivasyonu gözlenmemiştir (Şekil 23).

Bazofil aktivasyon deneyleri aspirin duyarlılığı olmayan ürtikerli 5 hastadan taze kan alınarak tekrar edilmiş ve deneyler sodyum salisilat ve lysine aspirin uyarılma süresi 40 dakika olacak

şekilde değiştirilerek yeniden çalışılmıştır (şekil 24). Hastalardan elde edilen bazofiller yüksek (227 mcg/ml) ve düşük doz (57 mcg/ml) sodyum salisilat, yüksek (570 mcg/ml) ve düşük doz (143 mcg/ml) lysine aspirin ile 40 dakika inkübe edilerek bazofil aktivasyonu değerlendirilmiştir ve sodyum salisilat ve lysine aspirinin yüksek dozlarında anlamlı bazofil stimülasyonu 5 hastanın 4'ünde saptanmıştır. Bazofil aktivasyon testlerinin değerlendirmeye alınabilmesi için pozitif kontrollerden alınan akım sitometri cevabının %10 üzerinde olması şartı aranmıştır. Bu kapsamda burada belirtilen tüm hastalar pozitif kontrollerde %10 üzerinde uyarıda bulunmuşlardır. Kullanılan alerjenlerin (Sodyum Salisilat ve Lys Aspirin) hastaların bazofillerini uyarıp uyarırmaması konusunda ise stimülasyon endeksinin 2 değerine eşit veya üzerinde olması şartı aranmıştır. Stimülasyon endeksi 2 nin üzerinde olanlar Şekil 25'te kırmızı çizginin üzerinde olacak şekilde gösterilmiştir. Bazofil aktivasyon testleri kapsamında akım sitometrisinden alınan uyarıların yüzdelik dağılımı Tablo 16'da verilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda ürtikerli hastalarda aspirin duyarlılığı olmasa da sodyum salisilat ve lysine aspirine yüksek dozda maruziyetin bazofil uyarılmasına yol açabileceği deneylerimiz üzerinden gösterilmiştir

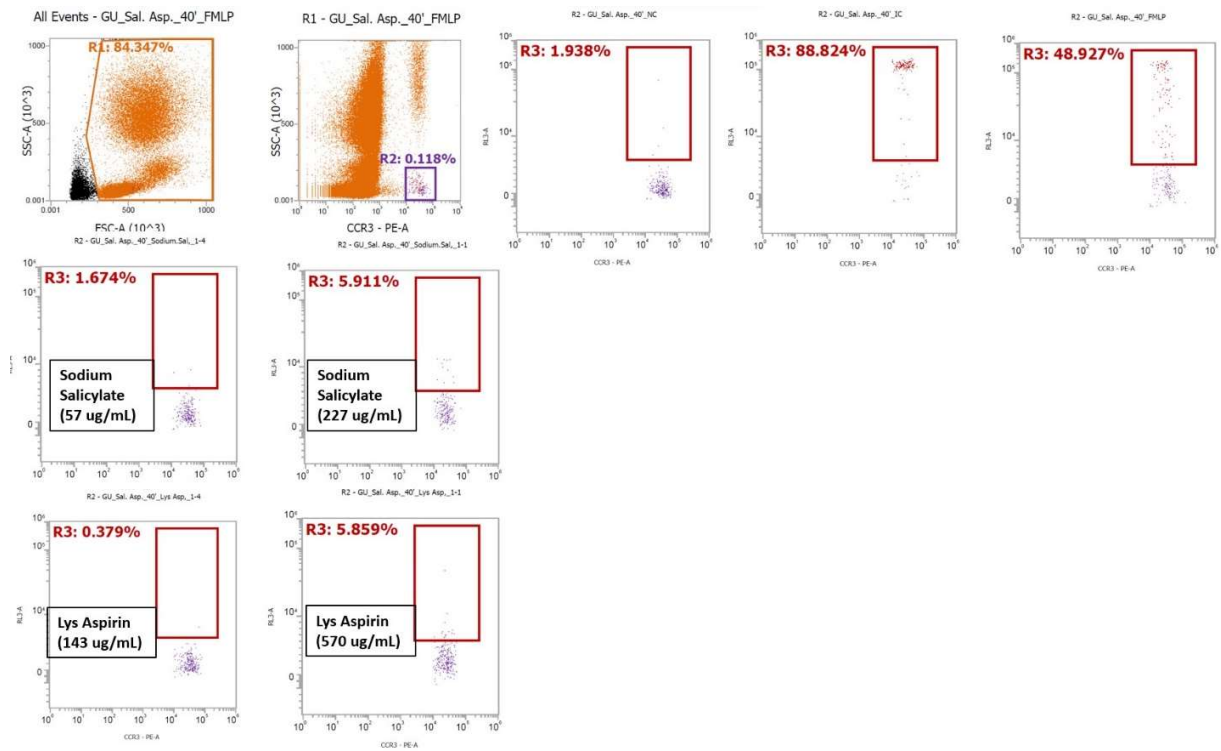


Şekil 22. Sağlıklı kişide lysin aspirin ve sodyum salisilat uyarımı ile bazofil aktivasyon testi

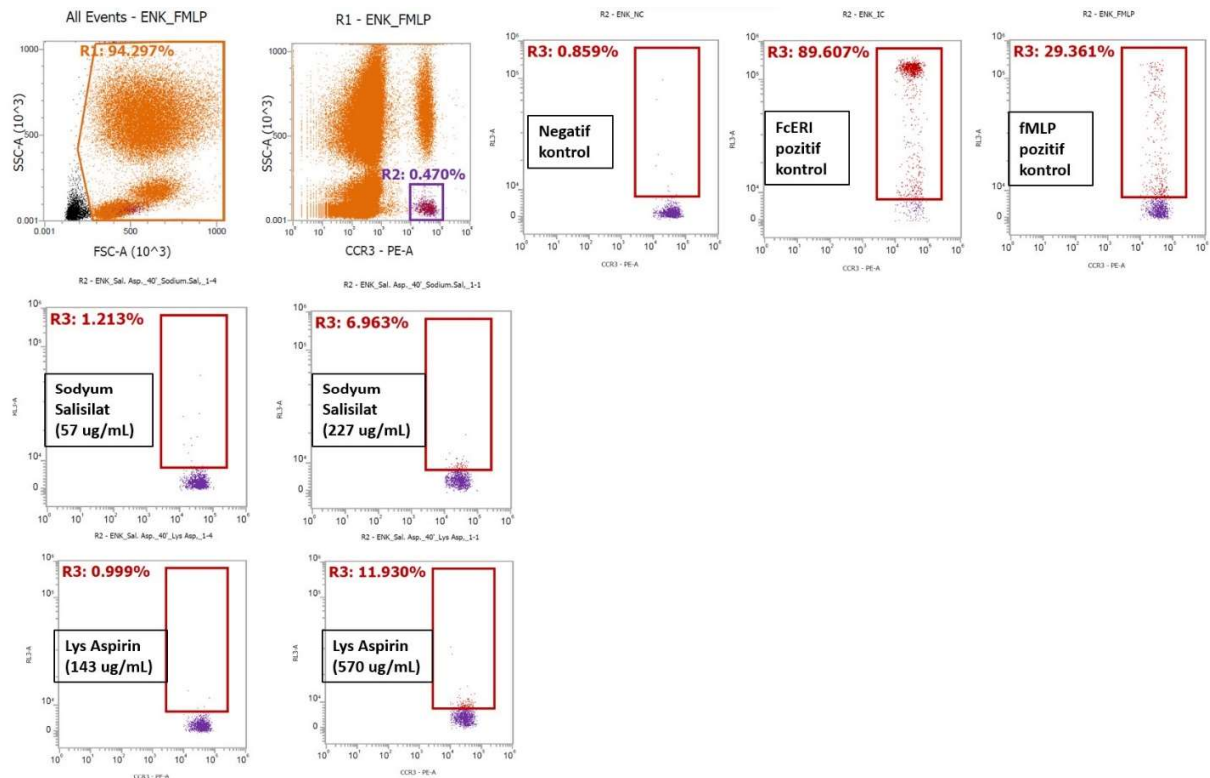


Şekil 23. Ürtikerli hastada lysin aspirin ve sodium salisilat uyarımı ile bazofil aktivasyon testi

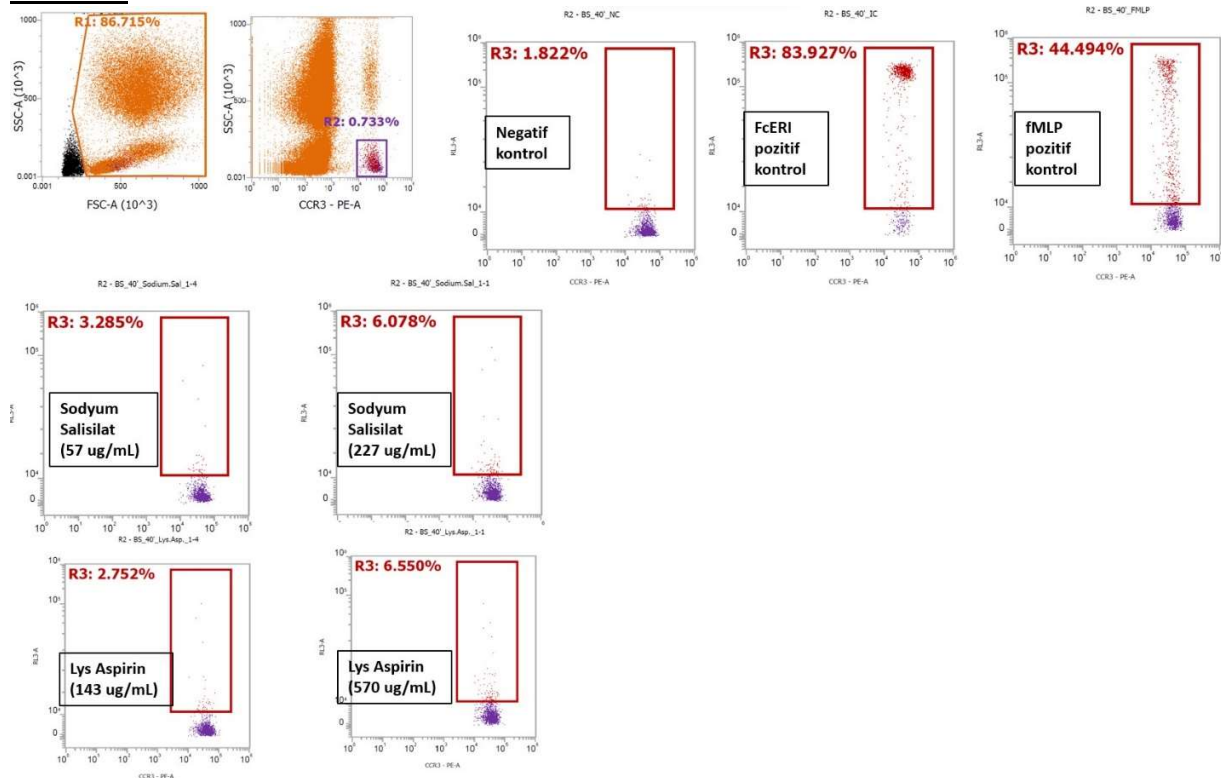
Hasta #1



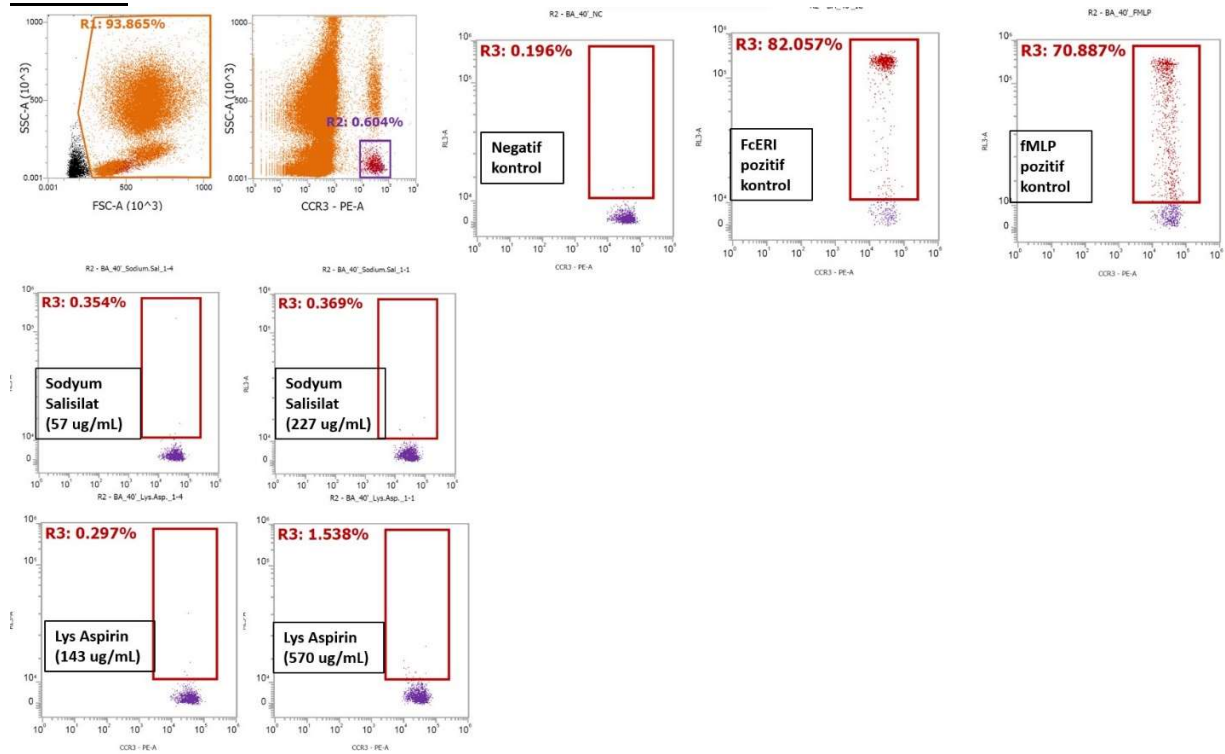
Hasta #2



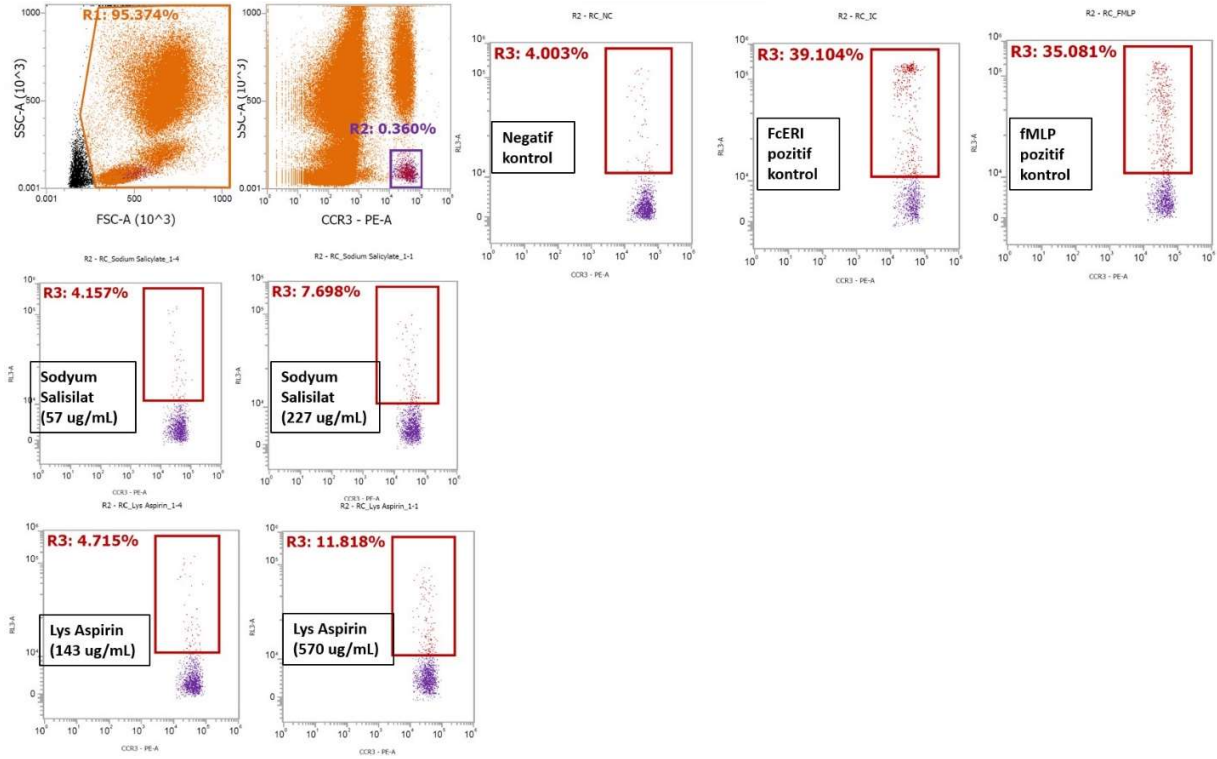
Hasta #3



Hasta #4



Hasta #5

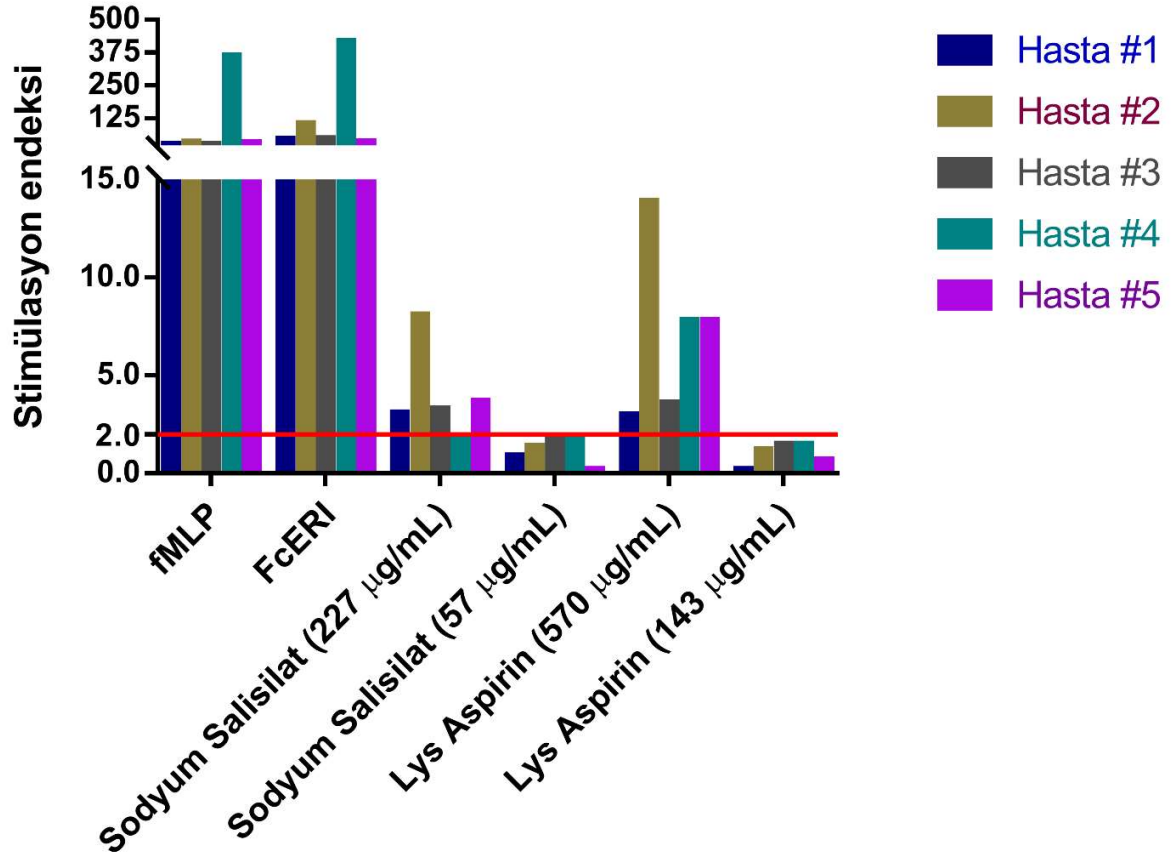


Şekil 24. Aspirin duyarlılığı olmayan Ürtikerli 5 hastada lysin aspirin ve sodyum salisilat uyarımı ile bazofil aktivasyon testi sonuçları

Tablo 16. Bazofil aktivasyon testleri kapsamında akım sitometrisinden alınan uyarıların yüzdeler dağılımı.

yüzde	Hasta #1	Hasta #2	Hasta #3	Hasta #4	Hasta #5
Negatif Kontrol	1.938	0.859	1.822	0.196	4.003
fMLP-pozitif kontrol	48.927	29.361	44.494	70.887	35.081
FcERI-pozitif kontrol	88.824	89.607	83.927	82.057	39.104
Sodyum Salisilat (227 µg/mL)	5.911	6.963	6.078	0.369	7.698
Sodyum Salisilat (57 µg/mL)	1.674	1.213	3.285	0.354	4.157
Lys Aspirin (570 µg/mL)	5.859	11.930	6.550	1.538	11.818
Lys Aspirin (143 µg/mL)	0.379	0.999	2.752	0.297	4.715

Bazofil Aktivasyon Testi



Şekil 25. Bazofil aktivasyon testi toplu sonuçları.

*Stimülasyon endeksi: (pozitif kontrol ve/veya allerjenlerden alınan uyarı yüzdesi / negatif kontrolden alınan uyarı yüzdesi). Stimülasyon endeksi 2.0'ın üzerinde olursa belirtilen uyarıcı bazofilleri uyarmış demektir. Stimülasyon endeksi 2'nin üzerinde olanlar figürde kırmızı çizginin üzerinde olanlardır.

6. Tartışma/Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre 44 hastanın klinik verileri incelendi. Hastalarımızın 30'u çocuk, 14'ü erişkindi. Ürtiker literatürle uyumlu olarak kadın hastalarda daha sık görülmekteydi (Sırasıyla çocuklarda %63, erişkinde %71 oranında). Çocuklarda ortalama yaş 13 yıl iken, erişkinlerde ortalama yaş 38 yıl idi. Çocuk hastaların vücut kitle indeksi $<25 \text{ kg/m}^2$ iken, erişkin hastaların vücut kitle indeksi $>25 \text{ kg/m}^2$ olarak bulundu. Erişkin ve çocuk hastaların yaklaşık 2/3'üne anjiyoödem eşlik ediyordu. Hastalık süresi çocuklarda ortalama 13 ay iken, bu süre erişkinlerde 30 aya kadar uzuyordu ve erişkinlerde hastalık stres ile %85 oranında ilişkilendirilmişti. Atak sıklığı çocuk ve erişkinde haftada ortalama 5 atak olacak şekilde benzerdi. Özellikle erişkinlerin yarısında ataklar adet dönemi ile ilişkiliydi. Otolog serum testi çocuklarda %66, erişkinlerde %41 oranında pozitif idi. Her iki popülasyonda da total IgE değerleri $>30 \text{ IU/mL}$ idi. Bununla birlikte çocuk hastaların %16'sında, erişkin hastaların sadece %14'ünde deri testi veya spesifik IgE ölçümü ile saptanan allerjen duyarlılığı pozitif idi.

Ürtikerin çalışma popülasyonumuzda daha yoğunluklu olarak ergen ve genç erişkin popülasyonda olduğunu gözlemledik. Literatürde ürtikere anjiyoödem eşlik etme oranı ortalama %40 olarak bildirilirken [2], bizim popülasyonumuzda bu oran %60-70 düzeyinde çok daha yüksekti. Kronik ürtikerde otoimmunitenin etkili olduğu, yüksek afiniteli IgE reseptörlerine veya IgE FcεRI'ye karşı oluşan otoantikorların mast hücre degranülasyonuna yol açtığı bilinmektedir [2]. Otoimmunitiyi göstermede otolog serum testi kullanılan yöntemlerden biridir. Kronik spontan ürtikerde otolog serum testi pozitifliği literatürde ortalama %31, ancak farklı çalışmalarda %40 ile %70 arasında farklı oranlarda bildirilmiştir [30]. Çocuklarda otoimmünite ve kronik ürtiker ilişkisi erişkinlere nazaran daha düşük olarak ortalama %4-7 oranında bulunmuştur [31]. Bizim çalışmamızda, otolog serum testi pozitifliğini çocuklarda %66, erişkinlerde ise %41 oranında gözlemledik. Bu oran bizim çalışma popülasyonumuzda literatürlerde belirtilen ortalamalar göre biraz daha yüksekti.

Çalışmaya katılan hastaların bazal "Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket" skorlarının ortalaması 56.79 ± 2.89 idi. Ürtiker aktivite skoru ise tüm hastalarda bazalde 14.88 ± 0.98 idi. Hastaların ürtiker tedavisi altında bazal ürtiker aktivite skorları yüksekti ve buna bağlı olarak hayat kaliteleri bozulmuştu. Hastalık süresi çocuklarda ortalama 13 ay iken, bu süre erişkinlerde 30 aya kadar uzuyordu. Hastalık süresinin uzun olması erişkinlerde stresi arttıran ve buna bağlı olarak ürtiker aktivite skorunu ve hayat kalitesini etkileyebilecek bir faktördü. Nitekim, bizim çalışmamızda

hastalık özellikle erişkinlerde stres ile %85 oranında ilişkilendirilmişti. Yakın zamanda yapılan ürtiker ve psikolojik stres ilişkisini değerlendiren bir sistemik derlemede, toplam 674 potansiyel olarak alakalı makale tespit edilmiş, dahil etme kriterlerini karşılayan 13 çalışma incelemeye alınmıştır. Bu 13 çalışmanın sadece beşinin kronik spontan ürtiker ve stres, nöro-immün-kutanöz faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği gözlenmiş ve inceleme sonucunda herhangi bir psikolojik stresin önceden var olan bir nöroimmün düzensizlik üzerine kronik ürtikeri başlatıp başlatamayacağının veya tetikleyip tetiklemediğinin hala belirsiz olduğu sonucuna varılmış. Ancak kronik spontan ürtikere bağlı yüksek psikolojik stres seviyesinin nöro-immün-kutanöz bitakım düzensizliklere yol açabileceği de belirtilmiştir [32].

Hastalarımızı, tedavilerini değiştirmeden doğal salisilik asit içeriği düşük besinlerden oluşan bir beslenme programına alıp, diyet öncesi ve 4-6 haftalık diyet sonrası “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket” skorları ile değerlendirdiğimizde, hastaların diyetten belirgin olarak fayda gördüklerini gözlemledik. Skorlar diyet sonrası anlamlı olarak düştü. Bu gerileme özellikle anketin kaşıntı, görünüm ve engeller parametrelerinde en belirgindi. Erişkin ve çocuk popülasyonu ayrı ayrı değerlendirdiğimizde, diyet sonrası anket skorlarındaki gerileme çocukta anketin kaşıntı, şişlik, günlük aktivitelere etki, uyku problemleri, engeller ve görünümü içeren tüm parametrelerinde gözlemlendi. Ancak bu düşüş özellikle kaşıntı ve günlük aktivitelere etki parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diyet sonrası anket skorlarındaki gerileme erişkinde ise, anketin kaşıntı, şişlik, günlük aktivitelere etki, uyku problemleri ve görünümü içeren parametrelerinde gözlemlendi. Doğal salisilik asit içeriği düşük besinlerden oluşan diyetin hayat kalitesini etkileyen tüm parametrelerde düzelmeye sağladığını hem erişkinlerde hem de çocuklarda gözlemlemiştik. Hayat kalitesindeki düzelmeye uyumlu olarak ürtiker aktivite skoru da tüm hastalarda diyet sonrası geriledi. Literatürde, çeşitli çalışmalar psödoallerjiden fakir beslenmenin ürtikerde olumlu sonuçları olduğunu göstermiştir [21-23]. Bizim çalışmamızda hem çocuk, hem erişkin popülasyonda literatür ile uyumlu bulunmuştur. Doğal salisilik asit içeriği düşük besinlerden oluşan bir beslenme programı sonrası plazma salisilat düzeyinin düştüğü de gösterilmiş, bu sonuçlara paralel şekilde de diyetin etkinliği ürtiker aktivite skorlarındaki düşme ve hayat kalitesindeki artış ile gösterilmiştir.

Doğal salisilik asit içeriği düşük besinlerden oluşan bir beslenme programı sonrası hastalar diyet konusunda serbest bırakılmıştır ve benzer şekilde serbest diyet öncesi ve 4-6 haftalık diyet sonrası “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anket” skorları ile değerlendirilmiştir. Doğal salisilik asit içeriği düşük besinlerden oluşan beslenme programı sonrası gözlemlenen hayat kalitesindeki iyilik

hali serbest diyet sonrası da gözlenmiştir. Aynı şekilde hastaların ürtiker aktivite skorları da gerilemiştir. Çocuk ve erişkin popülasyon ayrı ayrı incelendiğinde de benzer sonuçlar her iki ayrı popülasyonda da elde edilmiştir. Sonuçlardaki bu iyileşme hastaların yakın takip edilmelerinin sağladığı bir iyilik hali olabilir, diyetin etkisi uzun süreli olabilir ya da hastalar düşük besinlerden oluşan beslenme programından fayda gördüklerini gözlemleyince serbest diyet periyodunda da bir önceki diyet programını sürdürmeye kısmi olarak devam etmiş olabilir. Serbest diyet sonrası plazma salisilat düzeyinde anlamlı bir artış gözlemlenmemiş olması da bize hastaların serbest diyete geçmeyip psödoallerjen diyete devam etmiş olabileceklerini düşündürmüştür.

Sisteinil lökotrienler kronik ürtiker patogeneğinde önemli rol alır. Özellikle aspirin ilişkili ürtikeri olan hastalarda, aspirin allerjisi olmayan kronik ürtikerlilere ve sağlıklı kontrollere göre idrar lökotrien seviyesi aspirin provokasyonu sonrası belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur [4]. Çalışmalar, sisteinil lökotrienlerin aspirin ilişkili ürtikerin ana mediyatörlerinden biri olduğunu göstermektedir. Potansiyel inflamatuvar olan lökotrien C4 (LTC4), LTD4, LTE4 vb sisteinil lökotrienler araşidonik asitten 5-lipooksijenaz yolağı ile sentezlenmektedir [4]. Salisilatların alımı ile birlikte lökotrienlerin sentezi artmaktadır. Ürtikerli hastalarda aspirin provokasyonu sonrası sağlıklı kontrollere göre kan PGD2 düzeylerinde artış saptanmıştır [4]. Psödoallerjenden fakir diyetin araşidonik asit metabolizması üzerine etkisini değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma vardır. Dört haftalık psödoallerjen diyetinin ürtiker aktivitesinde ve idrar LTE4 düzeylerinde azalma sağladığı gösterilmiştir [25-28]. Bizim çalışmamızda psödoallerjen diyet sonrası idrar Thromboxane A2, Prostaglandin E2, Prostaglandin F2 ve Leukotriene E4 değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Çocuk ve erişkin popülasyon ayrı ayrı incelendiğinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Serbest diyet sonrası da idrar Thromboxane A2, Prostaglandin E2, Prostaglandin F2 ve Leukotriene E4 değerleri değişmemiştir. Bizim çalışmamızda literatürde ilk kez ürtikerli hastalarda diyet ile paralel olarak plazma salisilik asit ölçümleri yapılmış ve diyetin plazmadaki salisilat düzeyini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ancak diyet ile ölçülen plazma salisilat seviyeleri oldukça düşük miktarlarda saptanmıştır. Plazma salisilat düzeyi ve idrar mediyatör ölçüm analizleri beraber değerlendirildiğinde, diyet ile alınan düşük salisat miktarlarının idrar metabolitlerini değiştirecek düzeyde olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca bazofil aktivasyon testi sonuçlarımız doğrultusunda ürtikerli hastalarda aspirin duyarlılığı olmasa da sodyum salisilat ve lysine asprine yüksek dozda maruziyetin bazofil uyarılmasına yol açabildiği de gösterilmiştir. Bazofil aktivasyon testi sonuçlarımız ürtikerin araşidonik asit yolağı dışındaki başka mekanizmalar ile tetiklenebileceğine de işaret etmektedir.

Bununla birlikte, hastaların ELISA sonuçları ile “Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi Anketi (CU-Q2oL)” ne verdiği cevapların kategorilere (Kaşıntı [sorular: 1-2], Şişlik [sorular: 3-4], Günlük Aktivitelere Etkisi [sorular: 5-10], Uyku Problemleri [sorular: 11-15], Engeller [sorular: 16-18], Görünüm [sorular: 19-23]) ayrılmış parametreleri arasında korelasyon analizleri yapılmıştır. Bu değerlendirme çocuk popülasyonunda yapıldığında, idrar Thromboxane A2 düzeyi ile uyku problemleri arasında pozitif bir korelasyon, Prostaglandin E2 ile şişlik arasında negatif korelasyon ve Leukotriene E4/Kreatinin ile şişlik arasında yine anlamlı bir negatif korelasyon gösterilmiştir. Aynı değerlendirme erişkin popülasyonunda yapıldığında ise, idrar Prostaglandin E2 düzeyi ile görünüm ve ürtiker aktivite skoru arasında negatif korelasyon ve Leukotriene E4 ile şişlik arasında yine anlamlı bir negatif korelasyon gösterilmiştir. Bu sonuçlar değişik mediyatörlerin çocukta ve erişkinde farklı klinik parametreleri etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; kronik idiyopatik ürtiker hastalarında yüksek salisilat içeren gıdaların ürtiker semptomları, kan salisilat düzeyi ve araziidonik asit metabolizması üzerine olan etkisi henüz net olarak bilinmemektedir. Bu çalışma ile doğal salisilik asit içeriği düşük besinlerden oluşan beslenme programının ürtiker semptomlarında gerileme ve hayat kalitesinde artışa yol açtığı ve plazma salisilat seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Ürtikerli hastalarda aspirin duyarlılığı olmasa da sodyum salisilat ve lysine aspirine yüksek dozda maruziyet bazofil uyarılmasına yol açmaktadır. Dört-Altı haftalık salisilattan fakir diyet gibi basit ve ucuz bir uygulama ürtiker aktivitesinde azlmaya yol açmaktadır.

Sonuçlar

1. 4-6 haftalık doğal salisilik asit içeriği düşük besinlerden oluşan bir beslenme programı ürtiker hastalarında hayat kalitesini ve ürtiker aktivitesini olumlu yönde etkilemektedir.
2. 4-6 haftalık doğal salisilik asit içeriği düşük besinlerden oluşan bir beslenme programı idrarda araziidonik asit metabolitlerini etkilememektedir.
3. 4-6 haftalık doğal salisilik asit içeriği düşük besinlerden oluşan bir beslenme programı sonrası plazma salisilat düzeyi düşmektedir.
4. Ürtikerli hastalarda aspirin duyarlılığı olmasa da sodyum salisilat ve lysine aspirine yüksek dozda maruziyet bazofil uyarılmasına yol açmaktadır.
5. Çalışmamız çocuklarda otoimmünite ve kronik ürtiker ilişkisinin literatürde bildirilenden yüksek olduğunu göstermiştir.

6. Sonuçlarımız değişik mediyatörlerin çocukta ve erişkinde farklı klinik parametreleri etkileyebileceğini düşündürmektedir.
7. Bizim popülasyonumuzda ürtikere anjiyoödem eşlik etme oranı literatüre göre daha yüksektir.
8. Dört-Altı haftalık salisilattan fakir diyet gibi basit ve ucuz bir uygulama ürtiker aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır.

KAHVALTİ (..... :) Ağdaki ürünlerin tümünü veya birkaçını isteğiniz doğrultusunda kahvaltıda tüketebilirsiniz

Süt veya Siyah ya da Yeşil Çay (aromasızlar!)

Peynir Çeşitleri

Yumurta

Havuç, Maydanoz

Ceviz veya Fındık

Tereyağı

Ekmek Çeşitleri (Kuruyemişli ve sebzeli ekmekleri tüketmeyiniz. Kuruyemiş ve sebze içermeyen kepekli, tam buğday, yulaf, çavdar veya beyaz ekmek çeşitlerini tüketebilirsiniz)

ARA ÖĞÜNLER

KUŞLUK (..... :)

İKİNDİ (..... :)

GECE (..... :)

ÖĞLE (..... :)

AKŞAM (..... :)

1. Tavuk, balık, yoğurt veya mercimek gibi çorba çeşitlerini tüketebilirsiniz. Sebze çorbalarında aşağıdaki sebzelerden bir ya da birkaçını kullanabilirsiniz:
(Kereviz, havuç, beyaz lahana, kırmızı pancar, mısır, soğan, patates, sarımsak, maydanoz).
2. Aşağıdaki sebzelerin bir veya birkaçını aynı yemek içinde kombine edebilirsiniz veya tek olarak tüketebilirsiniz. Listedeki sebzeler dışındaki sebzelerin tüketilmesi uygun değildir. Sebze yemeklerinde domates ve salça kullanmayınız.
(Bezelye, fasulye, kereviz, karnabahar, rezene, havuç, brüksel lahanası, beyaz lahana, kuşkonmaz, karakök otu, alabaş otu, kırmızı pancar, mısır, soğan, patates, sarımsak, maydanoz, frenk soğanı)
3. Salatalarda aşağıdaki sebzeleri tek olarak ya da bir veya birkaçını kombine ederek tüketebilirsiniz. Yemek ve salatalarda sirke, soya sosu, safran, yoğurt ve tuz kullanabilirsiniz.
(Havuç, kereviz, beyaz lahana, kuşkonmaz, karakök otu, alabaş otu, kırmızı pancar, mısır, soğan, sarımsak, maydanoz, frenk soğanı)
 - o Pirinç ve makarna tüketiminde sakınca yoktur. Pilav, salata vb.'de kullanılabilir.
 - o Sebze yemekleri, salatalar, pilavlar ve makarnalarda sadece tereyağı ve ayçiçek yağı kullanımı uygundur.
 - o Mayonez, meyve suları, tüm alkollü içecekler, bitki çayları, listede yer almayan tüm hazır soslar- baharatlar-meyveler-kuruyemişler-zeytin çeşitleri-biber çeşitleri-her türlü konserve ve taze sebzeler yasaklılar arasındadır, tüketilmemelidir.
 - o LÜTFEN DİYET SÜRESİNCE SALİSİLAT İÇEREN kozmetik ürünleri, ağız temizleme suları, gargaralar, jeller, losyonlar, merhemler, bitkisel yağlar veya diğer bitkisel ürünleri kullanmayınız. Bu tarz ürünleri kullanmadan önce içeriklerini (Etiket kısmında salisilat olup olmadığını) KONTROL EDİNİZ.
 - o LÜTFEN DİYET SÜRESİNCE AĞRI KESİCİ KULLANMAYINIZ.

Şekil 2: Psödoallerjen Diyeti

KAYNAKLAR

Bu bölümde, proje önerisinde yararlanılan kaynakların listesi <http://www.tubitak.gov.tr/ardeb-kaynakca> sayfasındaki açıklamalara uygun olarak verilmeli ve bu kaynaklarmetin içerisinde atıf yapılmalıdır.

1. Deacock, S.J. 2008. "An approach to the patient with urticaria", Clin Exp Immunol,153(2),151-61.
2. Powell, R.J., Leech, S.C., Till, S., Huber, P.A., Nasser, S.M., Clark, A.T., British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2015. "BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema", Clin Exp Allergy,45(3),547-65.
3. Jain, S. 2014. "Pathogenesis of Chronic Urticaria: An Overview", Dermatol Res Pract,674709.
4. Caproni, M., Giomi, B., Volpi, M., et al. 2005. "Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals", Clinical Immunology, 114(3), 284-92.
5. Grattan, CE. 2003. "Aspirin sensitivity and urticaria", Clin Exp Dermatol,28(2),123-7.
6. Zuberbier, T., Chantraine-Hess, S., Hartmann, K., Czarnetzki, B.M. 1995. "Pseudoallergen free diet in the treatment of chronic urticaria", Acta Derm Venereol, 75, 484-7.
7. Reese, I., Zuberbier, T., Bunselmeyer, B., et al. 2009. "Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients", J Dtsch Dermatol Ges, 7(1), 70-7.
8. Macor, M.L., Di Lorenzo, L., Corrocker, R. 2001. "Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid". Clin Exp Allergy, 31, 1617-14.
9. Picado, S. 2006. "Mechanisms of Aspirin Sensitivity", Curr Allergy Asthma Rep,6(3),198-202.
10. Di Lorenzo, G., Pacor, M.L., Vignola, A.M., et al. 2002. "Urinary metabolites of histamine and leukotrienes before and after placebo-controlled challenge with ASA and food additives in chronic urticaria patients", Allergy, 57(12), 1180-6.
11. Doeglas, H.M.G. 1975. "Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria including the physical urticarias", Br J Dermatol, 93,135-44.
12. Szczeklik, A. 1987. "Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs", Ann Allergy,59,113-18.
13. Lewis, R.A., Austen, K.F., Soberman, R.J.1990. "Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway.Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases",N Engl J Med,323, 645-655.
14. Sabroe, R.A, Francis, D. M., Barr, R. M., Black, A. K., Greaves, M. W. 1998. "Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria", Journal of Allergy and Clinical Immunology, 102(4 I),651-58.

15. Grattan, C. E. H., Dawn, G., Gibbs, S., Francis, D. M. 2003. "Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity", *Clinical & Experimental Allergy*, 33(3), 337-41.
16. Eckman, J.A., Hamilton, R.G., Gober, L.M., Sterba, P.M., Saini, S.S. 2008. "Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies", *J Invest Dermatol*, 128(8), 1956-63.
17. Duthie, G.G., Wood, A.D. 2011. "Natural salicylates: foods, functions and disease prevention", *Food Funct*, 2, 515-22.
18. Wood, A., Baxter, G., Thies, F., Kyle, J., Duthie, G. 2011. "A systematic review of salicylates in foods: Estimated daily intake of a Scottish population", *Mol Nutr Food Res*, 55, Suppl 1, S7-S14.
19. Lawrence, J.R., Peter, R., Baxter, G.J., Robson, J., Graham, A.B., Paterson, J.R. 2003. "Urinary excretion of salicyluric and salicylic acids by non-vegetarians, vegetarians, and patients taking low dose aspirin", *J Clin Pathol*, 56(9), 651-3.
20. Blacklock, C. J., Lawrence, J. R., Wiles, Det al. 2001. "Salicylic acid in the serum of subjects not taking aspirin. Comparison of salicylic acid concentrations in the serum of vegetarians, non-vegetarians, and patients taking low dose aspirin", *J Clin Pathol*, 54, 553-5.
21. Higgs, G.A., Salmon, J.A., Henderson, B., et al. 1987. "Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and anti-inflammatory activity", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84, 1417-20.
22. Xu, X-M., Sansores-Garcia, L., Chen, X-M., et al. 1999. "Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 5292-7.
23. Warner, T. D., Nylander, S., Whatling, C. 2011. "Anti-platelet therapy: cyclooxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy", *Br J Clin Pharmacol*, 72(4), 619-33.
24. Magerl, M., Pisarevskaja, D., Scheufele, R., Zuberbier, T., Maurer, M. 2010. "Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial", *Allergy*, 65, 78-83.
25. Di Lorenzo, G., Pacor, M.L., Mansueto, P., et al. 2005. "Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria", *Int Arch Allergy Immunol*, 138, 235-42.
26. Guida, B., De Martino, C.D., De Martino, S.D., et al. 2000. "Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria" *Eur J Clin Nutr*, 54, 155-8.
27. Ros, A-M., Juhlin, L., Michaëlsson, G. 1976. "A follow-up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates and azo dyes", *Br J Dermatol*, 95, 19-24.
28. Akoglu, G., atakan, N., Cakır, B., Kalaycı, Ö., Hayran, M. 2012. "Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria", *Arch Dermatol Res*, 304, 257-62.

29. Kocatürk, E., Weller, K., Martus, P., et al. 2012. "Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity" *Acta Derm Venereol*, 92(4),419-25.
30. Baumann K., Marcelino J, Skov PS, Santos MCP, Wyroslak I, Scheffel J, Altrichter S, Woetmann A, Costa C, Maurer M.2021. "Autologous serum skin test reactions in chronic spontaneous urticaria differ from heterologous cell reactions". *J Eur Acad Dermatol Venereol*,;35(6),:1338-1345.
31. Azkur D et al., " Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria", 2016, *Allergy Asthma Proc*, 37(6),450-7.
32. Konstantinou GN, Konstantinou GN.2020, "Psychological Stress and Chronic Urticaria: A Neuro-immuno-cutaneous Crosstalk. A Systematic Review of the Existing Evidence", *Clin Ther*,42(5),771-782.