

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK İDİYOPATİKÜRTER HASTALARINDA
SERUM RESİSTİN DÜZEYİ VE METABOLİK
SENDROM İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hanife Merve AKÇA

**Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2016**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKER HASTALARINDA
SERUM RESİSTİN DÜZEYİ VE METABOLİK
SENDROM İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Hanife Merve AKÇA

**Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Doç.Dr.Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU**

**ESKİŞEHİR
2016**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Hanife Merve Akça' ya ait "Kronik idiyopatik ürtiker hastalarında serum resistin düzeyi ve metabolik sendrom ilişkisinin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Doç.Dr.Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Aysen AKALIN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç.Dr.Arzu ATASEVEN
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....

Tarih ve Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Enver İHTİYAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç.Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU' na; Yard. Doç. Dr. Işıl BULUR' a; Yard. Doç. Dr. Hilal Kaya ERDOĞAN' a; tezimin istatistiksel analizlerinin hazırlamasında bana yardımcı olan Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Araş. Gör. Muzaffer BİLGİN 'e; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Yard. Doç. Dr Semra YİĞİTASLAN' a teşekkür ederim.

ÖZET

Akça, HM. Kronik idiyopatik ürtiker hastalarında serum resistin düzeyi ve metabolik sendrom ilişkisinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2016. Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ)' li hastalarda serum resistin düzeyi ve Metabolik sendrom (MetS) ilişkisini değerlendirmek amacıyla 42 KİÜ hastasını değerlendirdik ve sonuçları 42 sağlıklı birey ile karşılaştırdık. Kronik ürtikerli hastalar detaylı olarak sorgulanarak , laboratuvar ve klinik muayene bulguları açısından değerlendirildiler. Hastalardan venöz kan örnekleri alındı. AKŞ, TG, HDL düzeyleri belirlendi ve tüm hastaların ve kontrol grubunun bel çevreleri, boy ve kiloları ölçüldü. Hastaların rutin kan basıncı ölçümleri yapıldı. NCEP ATP III MetS tanı kriterlerine göre MetS' u olan hastalar belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu MetS varlığı yönüyle incelendi. 42 KİÜ hastasından 14 (%33,3)' ünde, 42 kontrol grubundan 5(%11,9)' inde MetS saptandı. İki grup arasında MetS varlığı açısından anlamlı fark bulundu. (p=0,037) Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin resistin ve TNF- α düzeyleri serum örneklerinde ölçüldü. KİÜ hastalarının serum resistin düzeyleri ortalaması (1928,31 \pm 212,85 pg/ml) ve kontrol grubunun serum resistin düzeyleri ortalaması (2107,60 \pm 156,71 pg/ml) karşılaştırıldı ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunun serum TNF- α ortalaması hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,036). KİÜ hastalarının serum hsCRP düzeyleri ortalaması (2,81 \pm 3,35 mg/L) kontrol grubu ortalaması (1,29 \pm 1,39 mg/L)' na göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,031). KİÜ' li hastalarda MetS araştırılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz. KİÜ hastalarında resistin, TNF- α ve hsCRP düzeyi ölçümünün daha geniş serilerde önemli olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: kronik idiyopatik ürtiker, metabolik sendrom, resistin, tümör nekrozis faktör alfa, yüksek sensitif C reaktif protein

ABSTRACT

Akça, HM. Evaluation of serum resistin levels and its relationship with metabolic syndrome in chronic idiopathic urticaria patients. Eskişehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Dermatology and Venerology Thesis in Medicine, Eskisehir 2016. We investigated the relationship between serum resistin levels and metabolic syndrome (MetS) in 42 patients with chronic idiopathic urticaria (CIU) and also compared our results with the findings of 42 healthy controls. All patients with CIU were examined in detail and evaluated for laboratory and clinical findings. Venous blood samples were taken from the patients. Fasting blood glucose (FBG), triglyceride (TG) and HDL cholesterol levels of the patients were measured. The waistline, height and weight measurements of the patients and healthy individuals were performed. Routine blood pressure measurements of the patients were also performed. The presence of MetS was determined according to NCEPATP III MetS diagnosis criteria. The patients and control group included in the study were also examined with regard to the presence of MetS. MetS presence was observed in 14 of 42 patients with CIU (33,3%) and in 5 of 42 healthy individuals (11,9%). A significant difference in MetS presence was found between the groups ($p=0,037$). Resistin and TNF- α levels of the patients and healthy individuals were measured in serum samples. The mean serum resistin levels of the patients with CIU ($1928,31\pm 212,85$ pg/ml) were compared to the mean levels of healthy individuals ($2107,60\pm 156,71$ pg/ml), and no significant difference was observed between the groups. The mean serum TNF- α levels of the control group was found significantly higher than the level of patients ($p=0,036$). The mean serum hsCRP levels of the patients with CIU ($2,81\pm 3,35$ mg/L) was found significantly higher than the mean levels of the control group ($1,29\pm 1,39$ mg/L), ($p=0,031$). We consider that the evaluation of MetS in patients with CIU is vital. We may suggest that the measurements of resistin, TNF- α and hsCRP levels of patients with CIU will be more important in a broader scope.

Key Words: chronic idiopathic urticaria, metabolic syndrome, resistin, tumor necrosis factor alpha, high-sensitive C-reactive protein

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ürtiker	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyoloji	3
2.1.5. Patogenez ve Sınıflama	4
2.1.6. Ürtiker Sınıflaması	11
2.1.7. Kronik İdiyopatik Ürtiker	13
2.2. Tanı	15
2.3. Metabolik Sendrom	16
2.3.1. Tanım	16
2.3.2. Tarihçe	17
2.3.3. Prevalans	18
2.3.4. Etyopatogenez	18
2.3.5. İnsülin Direnci	19
2.3.6. Metabolik Sendromun Kliniği	20
2.3.7.İnflamatuvar Sitokinler	20
2.4. Resistin	20
2.5. Tümör nekrozis faktör alfa	21
23	

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Olgu Seçimi	25
3.2. Kullanılan Yöntemler	25
3.2.1. Anamnez	25
3.2.2. Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	25
3.2.3. Ürtiker Aktivite Skorunun (UAS) Değerlendirilmesi	26
3.2.4.OSDT' nin Değerlendirilmesi	26
3.2.5. MetS Varlığının Değerlendirilmesi	26
3.2.6. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi	27
3.3. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi	27
4. BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
AKŞ	Açlık kan şekeri
ANA	Antinükleer antikor
Ark	Arkadaşları
AÜ	Akut Ürtiker
BKİ	Beden kitle indeksi
C5	Kompleman 5
CISD	Kronik inflamatuvar sistemik hastalık
CRP	C-reaktif protein
DKB	Diastolik kan basıncı
DM	Diabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECF	Eozinofil kemotaktik faktör
FcεRIα	Yüksek afiniteli İmmünglobülin E reseptörü
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
IR	İnsülin direnci
KAH	Koroner arter hastalığı
kDa	Kilo dalton
KİÜ	Kronik İdiyopatik Ürtiker
KÜ	Kronik Ürtiker
LT	Lökotrien
MetS	Metabolik sendrom
MMP	Matriks metalloproteinaz
NFκB	Nükleer faktör <i>kappa</i> B
NSAI	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
Ort ± SD	Ortalama ± standart sapma

OSDT	Otolog Serum Deri Testi
PAF	Platelet Aktive Edici faktör
PAI	Plazminojen aktivator inhibitörü
PG	Prostaglandin
SKB	Sistolik kan basıncı
TG	Trigliserit
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
TNFR	Tümör nekrozis faktör reseptörü
UAS	Ürtiker aktivite skoru

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. İnsan mast hücresi ve bazofillerinin IgE-FcεRI ağı üzerinden immünolojik aktivasyonunun şematik görünümü	9
4.1. Çalışmaya katılan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	28
4.2. Çalışmaya katılan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun BKİ ölçümleri	31
4.3. Çalışmaya katılan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun serum resistin düzeyi ölçümleri	31
4.4. Çalışmaya katılan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun serum TNF-α düzeyi ölçümleri	31

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Mast hücre mediatörleri	5
2.2.Ürtiker Patogenezinin Sınıflandırılması	10
2.3.Ürtiker alt tiplerinin sınıflaması	12
2.4. Kronik İdiyopatik Ürtikerde Gerekli İncelemeler	16
2.5. ATPIII Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	18
4.1. KIÜ hastaları ile kontrol grubunun demografik verileri ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması	29
4.2. KIÜ hastalarında demografik ve laboratuvar verilerinin MetS varlığına göre karşılaştırılması	35
4.3. KIÜ hastalarında serum resistin düzeyinin çalışma parametreleri ile ilişkisi	36

1. GİRİŞ

Kronik ürtiker (KÜ), en az 6 hafta süren, tekrarlayan, kabarıklık ve kaşıntı ile karakterize yaygın bir dermatolojik hastalıktır. Kabarıklıkların, kutanöz mast hücrelerinin aktive olarak histamin, proteaz, lökotrienler ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi çeşitli inflamatuvar mediatörlerin açığa çıkmasına bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir.

KÜ, T hücre, eozinofil ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Yüksek afiniteli immünglobulin (Ig)E reseptörü (Fc ϵ RI α) ve IgE' ye spesifik otoantikolar, kompleman proteinleri, aktive eozinofil ve T lenfositler de mast hücre degranülasyonunu ve sitokin üretimini indükler (1). Çalışmalar dolaşan C-reaktif protein (CRP) düzeyinin ve karaciğerde CRP üretimini uyaran interlökin (IL)-6, TNF- α ve matriks metalloproteinaz (MMP)-9 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin KÜ' li hastalarda artmış olduğunu göstermektedir (2,3,4). Akut faz yanıtı ile ilişkili olan bu inflamatuvar markerların düzeyi klinik aktivite skoru ve ürtikerin şiddeti ile de yakından ilişkilidir (2-5). Olguların %80' inde etyolojide neden bulunamazken enfeksiyon odakları, paraziter hastalıklar, metabolik ve hormonal bozukluklar, maligniteler ve emosyonel faktörler patogeneizde suçlanmıştır (6,7). Etkenin bulunamadığı durumlar kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) olarak tanımlanır. KİÜ; genç erişkinlerde ve kadınlarda daha sık olmak üzere genel popülasyonun %0,1' ini etkiler. Hastaların %40' ında semptomlar 10 yıldan fazla sürmektedir. KİÜ tanısı, ürtiker nedeni olabilecek etkenlerin anamnez ve laboratuvar incelemeleri ile dışlanmasıyla klinik olarak konulur (8).

Metabolik sendrom (MetS) santral obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve artmış kan basıncının bir kombinasyonudur (9). MetS' lu hastalarda IL-1, IL-6, TNF- α ve CRP gibi inflamatuvar markerların artmış düzeyleri ile karakterize sistemik proinflamatuvar ve prokoagülan durum oluşur (9).

Resistin, ilk olarak 2001 yılında yağ dokusuna spesifik bir hormon olarak tanımlanmıştır. Birçok çalışmada diyabetik ve obez hastalarda resistin ile insülin direnci, hiperglisemi ve hiperinsülinemi yakın ilişkili olarak bulunmuştur (10,11). Tip 2 diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabeti olmayanlarda da resistinin CRP ile ilişkili olduğu ve aynı zamanda resistinin aterosklerozun

kantitatif bir indeksi olan koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (12).

KİÜ' li hastaların büyük kısmında otoimmünite ve sistemik inflamasyon olmasına rağmen, MetS ve KİÜ arasındaki ilişkinin sadece bir çalışmada değerlendirildiği görölmektedir. Ancak bu çalışma KİÜ hastalarında MetS sıklığını değerlendirmek amacı ile yapılmış, KİÜ ve MetS ilişkisinde inflamatuvar belirteçlerin patogenezdaki yeri gösterilmemiştir (13).

Bizim çalışmamızın ise amacı KİÜ' li hastalarda metabolik parametrelerle beraber, serum resistin ve TNF- α düzeylerinin belirlenmesi, KİÜ hastalarında MetS' u olan ve olmayan olgularda ürtiker ile ilişkili parametrelerin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürtiker

2.1.1. Tanım

Ürtiker (kurdeşen) vazodilatasyon, kan akımı ve vasküler geçirgenlik artışı nedeni ile oluşan, deriden kabarık, kırmızı ve kaşıntılı deri döküntüsüdür. Submukoza ve deri altı dokunun tutulması ile oluşan şişliklere ise anjioödem adı verilir. Anjioödem ürtikere göre daha az kaşıntılıdır ve ağrılı olabilir (14,15). Ürtiker atakları, 6 haftadan daha kısa sürerse akut ürtiker (AÜ), haftada en az iki kez tekrarlayan, altı haftayı geçen karakterde ise kronik ürtiker (KÜ) olarak adlandırılır (14,16).

2.1.2.Tarihçe

Ürtiker, Hipokrat döneminden beri tanınan bir hastalıktır. Ürtiker ismi derideki kızarıklık ve kabarıklıkla ısırğan otu ile teması sonrasında oluşan lezyonlara benzetildiği 18. yy' a kadar uzanmaktadır (Urtica dioica) (17). Ürtiker kelimesini ise ilk olarak Johan Peter Frank, 1771' de kullanmıştır (18).

2.1.3.Epidemiyoloji

Ürtiker tüm dünyada yaygın görülen bir hastalıktır ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (17). AÜ, toplumun %20' sinde yaşamlarının herhangi bir döneminde görülebilir. Pediatrik yaş grubunda en sık gözlenen ürtiker formudur. KÜ popülasyonun %0,5' inde görülür (19). Genel olarak ürtiker kadınlarda daha sıktır. KÜ' de kadın:erkek oranı yaklaşık olarak 2:1' dir. Fakat bu oran farklı fiziksel ürtiker tipleri için değişmektedir. Örneğin; dermografizm ve soğuk ürtikeri kadınlarda sayıca fazla görülmesine rağmen, geç basınç ürtikeri sıklıkla erkeklerde görülür (17).

2.1.4.Etiyoloji

AÜ' de etiyolojik tanı genellikle mümkün olmasına rağmen, KÜ' de altta yatan sebep çoğu zaman saptanamamaktadır. Ancak KÜ olgularını değerlendirirken bazı spesifik etiyolojilerin rol alabileceği göz önünde tutulmalıdır. Etiyolojide çok sayıda faktör rol oynamakla birlikte, AÜ

ataklarından, özellikle çocuklarda enfeksiyonlar, erişkinlerde ise ilaçlar sorumludur (17). Ürtikerde etiyolojik faktörler şu başlıklar altında toplanabilir; ilaçlar, yiyecekler, solunum yoluyla ilişkili allerjenler, enfeksiyonlar, böcek ısırılmaları, penetre olan veya temas eden maddeler, bazı sistemik hastalıklar, kompleman aktivasyonu ve immünkompleks olayları, psikojen faktörler ve genetik anomaliler, fiziksel ajanlar (dermografizm, basınç ürtikeri, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, kolinerjik ürtiker, güneş ürtikeri) (17).

2.1.5. Patogenez ve Sınıflama

Ürtiker lezyonları, vazodilatasyon ve kan damarlarının geçirgenliğinin artması sonucu, plazma içeriğinin çevre dokuya geçmesi ve dermiste ödem oluşmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (20). Çok sayıda mediatör, damar geçirgenliğini artırarak ürtiker papülünün oluşmasına neden olabilmektedir. Farklı klinik görünümdeki ürtikerler bu değişik mediatörlere, ya da mediatör kombinasyonlarına bağlı olarak gelişmektedir (20). Tutulan başlıca hücre mast hücresi, salınan başlıca mediatör histamindir (21,22). Bazofiller de histamin içermesine rağmen, histaminin en önemli kaynağı derideki mast hücreleridir (23).

Mast Hücreleri

Kemik iliğinden gelişen mast hücreleri, deri, akciğer ve sindirim sisteminde yoğun olarak bulunmalarına rağmen, çeşitli dokulara da dağılmışlardır (24). Kimaz- triptaz enzimi içeren ve sadece triptaz enzimi içeren mast hücreleri olmak üzere iki farklı tip mast hücresi vardır. Kimaz-triptaz enzimi içeren mast hücreleri deri ve bağırsak mukozasında, sadece triptaz enzimi içeren mast hücreleri ise akciğer ve sindirim sistemi mukozasında fazla sayıda bulunur. Derideki mast hücreleri kan damarları ve deri eklerinin etrafında bulunurlar (23,24). Sitoplazmaları çeşitli biyolojik aktif mediatörlere sahip membranlı granüller içerir. Mast hücreleri vücutta bazofiller ile birlikte histamin içeren tek hücre grubunu oluşturmaktadır. Buna ek olarak mast hücresi dinlenme durumunda FcεRI reseptörlerini eksprese edebilen vücuttaki tek hücredir. Allerjene maruz kalınan birçok durumda primer ve en hızlı yanıt bazofil ve mast hücreleri tarafından oluşturulur. Bu hücrelerin aktivasyonları iki adet spesifik antijen ile bağlanmış IgE antikorunun, IgE antikoru ya da IgE reseptörüne karşı oluşan IgG antikoruna veya hücre yüzeyindeki

reseptörlerine çapraz bağlanması sonucu gerçekleşir (25). Mast hücreleri aktive olduklarında çok sayıda mediatör içeren sekretuar granüller salgılamaktadırlar (26). Mast hücre mediatörleri önceden üretilmiş mediatörler (primer) ve yeniden üretilenler (sekonder) olmak üzere ikiye ayrılır. Primer olanlar; histamin, nötral proteazlar (triptaz, kimaz, karboksipeptidaz A), heparin, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktör, asit hidrolazlar ve oksidatif enzimlerdir. Sekonder olanlar ise prostaglandin (PG) D2, lökotrien (LT) C4, LTD4, LTE4, LTB4, PAF (platelet aktive edici faktör), tromboksan A2, adenozin, oksijen metabolitleri ve bradikinindir (20) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Mast hücre mediatörleri (20)

Önceden üretilmiş mediatörler (primer)	Etki
<ul style="list-style-type: none"> • Histamin 	<p>Kaşıntı, vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, müköz sekresyon, lökosit toplanması, PG yapımı, gastrik asit salınımı, immün regülasyon</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Nötral proteazlar</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Triptaz 	<p>C3 parçalanması, fibrinoliz, yüksek molekül ağırlıklı kininojen aktivasyonu Tip 4 kollajenin oluşumu, Anjiotensin I inhibisyonu</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Kimaz 	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Karboksipeptidaz A 	<p>Enzimsel dönüşüm</p>

Tablo 2.1. "Devam" Mast hücre mediatörleri

• Heparin	Antikoagülasyon, kompleman aktivasyonu
• Eozinofil kemotaktik faktör	Eozinofil kemotaksisi
• Nötrofil kemotaktik faktör	Nötrofil kemotaksisi
• Asit hidrolazlar	Enzimsel dönüşüm
• Oksidatif enzimler	Hücrel toksisite, LTC4 inaktivasyonu
Yeniden üretilen mediatörler (sekonder)	
• PGD2	Vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, trombosit agregasyon inhibisyonu
• Lökotrienler	
○ LTC4, LTD4, LTE4	Damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, müköz sekresyon
○ LTB4	Nötrofil kemotaksisi, yapışması, aktivasyon ve degranülasyonu, damar geçirgenliği
• Platelet Aktive Edici faktör	Damar geçirgenliği, trombosit agregasyonu müköz sekresyonu, düz kas kasılması, eozinofil ve nötrofi kemotaksisi ve aktivasyonu

Tablo 2.1. "Devam" Mast hücre mediatörleri

• Tromboksan A2	Düz kas kasılması, trombosit agregasyonu.
• Adenozin	Düz kas kasılması
• Oksijen metabolitleri	Hücrel sitotoksiste
• Bradikinin	Bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon

Histamin salınımına sebep olan en önemli mekanizma Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Doku mast hücrelerine ve bazofillere bağlanmış olan IgE antikorlar spesifik antijenle tekrar karşılaşp birleşince IgE antikorlar arasında çapraz bağlar oluşur. Bu çapraz bağların oluşması ile mast hücrelerinde degranülasyon olur ve hücre membranında fosfolipaz A2 uyarılarak araşidonik asit yapımı başlar. Degranülasyon ile histamin, eozinofil kemotaktik faktör (ECF), nötrofil kemotaktik faktör (NCF) ve nötral proteazlar salınır. Nötral proteazlar komplemanı ve kininojenleri parçalayarak diğer inflamatuvar mediatörlerin oluşmasını sağlarlar. Fosfolipaz A2 nin uyarılması ile ise membran fosfolipidlerinden araşidonik asitler sentezlenir. 5-lipoksijenaz yolu ile LT' ler oluşur. LTC4 ve D4 damar geçirgenliğini artırırılar, bunların salınımı histamine göre yavaş olduğundan "*slow reacting substance of anaphylaxis*" (SRS-A) olarak isimlendirilirler. LTB4 ise nötrofiller, eozinofiller ve monositler için kemotaktiktir. Siklooksijenaz yolu ile ise özellikle PGD2 üretilir ve vazodilatatör özelliktedir. Bunlardan başka mast hücrelerinde PAF da yapılır. PAF molar bazda ürtika plağı oluşturmada histaminden 100 ile 1000 kat daha güçlüdür, fakat az miktarlarda salınır. Ürtika plağı oluşmasına tüm bu mediatörlerin katılmasına rağmen esas etkinin histaminle oluştuğu düşünülmektedir, çünkü antihistaminikler ile belirgin klinik düzelme görülmektedir (20).

Mast hücre granüllerinin salınımı ile Lewis' in klasik 3' lü cevabı oluşur, bunlar vazodilatasyon (eritem), artmış permeabilite (ödem) ve akson refleksi sonucu eritemin genişlemesidir. Akson refleksi nonadrenerjik, nonkolinerjik tip C kutanöz fibrillerden antidromik iletimle salınan mediatörlere bağlı olarak gelişmektedir (20). Mast hücre ve bazofillerde degranülasyon hücre içi Siklik Adenozin Monofosfat / Siklik Guanozin Monofosfat (cAMP / cGMP) düzeylerine bağlıdır. cAMP düzeylerini artıran adrenalin, PGE, isoproterenol gibi β adrenerjik ajanlar histamin salınımını inhibe ederler. Asetilkolin ise cGMP' yi artırarak histamin salınımını artırır (27).

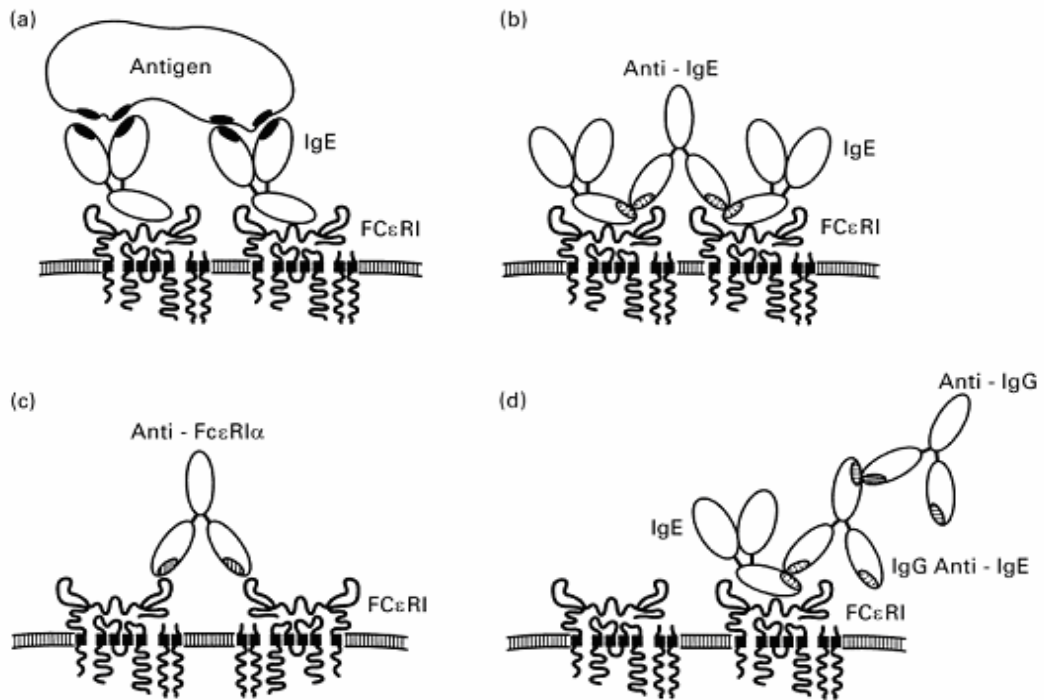
Bazofiller

Bazofillerin bazı özellikleri mast hücrelerine benzer. Yüksek afiniteli IgE reseptörleri (Fc ϵ RI) ve sekretuar granüller içerir ve uyarılınca histamin ve LTC₄ salgırlar. Antijen uyarısından sonra kanda histamin salınımında iki aşamalı artış olmaktadır. Birinci artış ilk bir saat içerisinde ve mast hücre degranülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. İkinci artış, yaklaşık 12 saat sonra gerçekleşmektedir (23). Bazofillerin ürtiker oluşumunun erken fazında rolü olmadığı düşünülmektedir. Ama geç faz reaksiyonlarında görüldüğü gibi, bazofiller dolaşımdan ürtiker lezyonlarına migrasyon yaparak bu lezyonları artırmakta ve devamına neden olmaktadır (14).

Mast Hücreleri ve Bazofillerin Aktivasyonu

Ürtiker patogeneğinde mast hücresi ve bazofil degranülasyonu başlıca rol oynamaktadır. Ancak bunu tetikleyen faktörler henüz tam olarak anlaşılammıştır (28). Mast hücreleri ve bazofiller Fc ϵ RI içerirler. Bu reseptörler 1 α , 1 β , 2 γ zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit zinciridirler. IgE' nin Fc bölgesi, α zincirine bağlanır. Antijene spesifik IgE ile Fc ϵ RI' ün çapraz bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır. Mast hücre zarında bulunan iki ya da daha fazla bitişik Fc ϵ RI' ün çapraz bağlanması, mast hücrelerinde depolanan granüllerin hücre membranı ile füzyonuna yol açan kalsiyum ve enerji bağımlı olayların başlamasına ve granüllerin içeriklerini dışarı boşaltmasına neden olur. Buna degranülasyon denir (17).

Mast hücreleri ve bazofillerden histamin ile diğer mediatörleri salgılatan fonksiyonel IgG otoantikorları, KÜ hastalarının serumlarında invitro yöntemler kullanılarak yapılan ölçümlerde %30-50 oranında tespit edilmiştir (29). Bu otoantikorların çoğunluğu FcεRI' ün ekstraselüler alfa alt birimine bağlanırlar. KIÜ' li hastaların yaklaşık %10' u IgE' nin Fc kısmına karşı yönetilen fonksiyonel otoantikorları içerir. Otoantikorların mast hücrelerine bağlanması, degranülasyonu arttıran ya da kolaylaştıran C5a anaflatoksin ile kompleman aktivasyonunu başlatabilir (30). Opiatlar, C5a anaflatoksin, kök hücre faktörü ve bazı nöropeptitlerden (Substans P) oluşan diğer nonimmünolojik uyarınlar, FcεRI' den bağımsız olarak spesifik reseptörlerine bağlanarak mast hücre degranülasyonuna neden olabilir (29,30). Diğer yandan VIP ve somatostatin de mast hücrelerinden histamin salınımına neden olmaktadır (23). Mast hücreleri ve bazofillerin immünolojik aktivasyonu Şekil 2.1' de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. İnsan mast hücresi ve bazofillerinin IgE-FcεRI ağı üzerinden immünolojik aktivasyonunun şematik görünümü (31)

Ürtiker ve/veya anjiyoödem hastalarının patofizyolojik mekanizmalar üzerinden yapılan sınıflamasına IgE bağımlı veya kompleman aracılı immunolojik durumlar, direkt mast hücre degranülasyonu veya araşidonik asit metabolizmasını etkileyen nonimmünolojik mekanizmalar ve idiyopatik durumlar katılabilir (20) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Ürtiker Patogenezinin Sınıflandırılması

1) İmmünolojik Ürtiker
a) IgE'ye bağlı (Tip 1 aşırı duyarlılık)
-Atopik diatez
-Spesifik antijen duyarlılığı
-Fiziksel
-Kontakt
b) Komplemana bağlı (Tip 3 aşırı duyarlılık)
-Hereditör anjiyoödem
-Malign hastalıklara bağlı akkiz, anjiyoödem
-Vaskülitler
-Serum hastalığı
-Kan ürünlerine reaksiyonlar (Tip 2 aşırı duyarlılık)
2) Nonimmünolojik Ürtiker
a) Direk mast hücre degranülasyonu
-İlaçlar (Opiadlar, radyokontrast maddeler, kürar vb.)
-Yiyecekler (Deniz kabukluları, çilek vb.)
b) Araşidonik asit metabolizmasını değiştirenler
-Aspirin -Azo boyaları

Bazofil ve mast hücrelerinden salınma sebep olan bir mekanizma da kompleman sistemi aktivasyonu ile gerçekleşir. Kompleman bileşiklerinden C3a

ve C5a antikora gerek olmadan doğrudan hücre yüzeyine etki ederek histamin salınımını sağlarlar, bunlara anafolatoksinler ismi verilir. İçlerinde en potenti C5a' dır. C5a ayrıca nötrofiller, eozinofiller ve mononükleer hücreler için kemotaktiktir (20). Bradikinin de ürtiker patogeneğinde mediatör olarak rol alır. Vasküler permeabilite artışı sonucu plazma proteinleri vasküler bazal membran ve kollajen mukopolisakkaritler gibi yüzeylere temas ederler. Hageman faktör bu temas ve yüzeylere bağlanma ile otoaktivasyona uğrar ve aktive Hageman faktör koagülasyonu, fibrinolizisi başlatır, ayrıca prekallikreinden kallikrein oluşturur. Kallikrein de HMW (*High Molecular Weight*) kininojenden vazoaktif etkili bir madde olan bradikinin yapımına yol açar. Ayrıca mast hücreleri ve bazofillerde bulunan heparin ve kondroitin sülfat gibi mukopolisakkaritler de allerjik olaylarda Hageman faktör aktivasyonunu başlatabilirler ve kinin oluşumunu sağlarlar (20). Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kompleman sistemi ve Hageman faktör aktive olmakta, bu olayların sonucunda da anafilatoksinler ve bradikinin oluşup, ürtika plağı oluşumuna katılmaktadır (27). Allerjik reaksiyonun antijene yeniden maruz kalma sonrası saatler içinde yenilemesine geç faz reaksiyonu denir. Bu reaksiyonun salınan kemotaktik faktörlerin etkileri ile reaksiyon bölgesine gelen inflamatuvar hücrelerden salınan histamin salgılatıcı faktörler ile oluştuğu düşünülmektedir. Nötrofillerin, plaleletlerin, alveoler makrofajların, T ve B lenfositlerin ve monositlerin bu tip ürünler salgıladıkları tanımlanmıştır (20). Araşidonik asit metabolizmasındaki bozukluğun PG sentez inhibisyonu ve LT sentezinde olan artışa bağlı olarak ürtikere neden olduğu düşünülmektedir (32). Aspirine intoleransı olan hastalarda indometazine ve diğer non steroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlara, aynı zamanda azo boyaları ve gıda koruyuculara karşı da reaksiyon gözlenebilir (32).

2.1.6. Ürtiker Sınıflaması

Ürtiker, hastalığın süresine ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılır. Tablo 2.3' te ürtikerin alt tiplerinin sınıflaması gösterilmektedir (33). Süre olarak 6 hafta ya da 3 aya göre, akut ve kronik olarak sınıflandırılır. AÜ 6 haftadan kısa bir sürede kabarıklıkların gelişmesidir (33,34). KÜ' de ise kabarıklıklar neredeyse her ya da her güne yakın olmak üzere 6 haftadan uzun bir sürede ortaya çıkar (33-35). Daha uzun bir süre boyunca uzun aralıklarla ortaya çıkan

ürtikere ise epizodik veya intermittan ürtiker adı verilir (33). Hastalığı süresine göre sınıflamanın sınırlı bir değeri vardır (6,36). Bu çalışmada en son Avrupa kılavuzu klinik sınıflama için kullanılmıştır. (Tablo2.3) (33).

Klinik özelliklerine göre ürtiker spontan, fiziksel ve özel tipler olmak üzere üç temel grupta sınıflanır. Ürtiker %80 oranında spontan olarak gelişir. %10 kadarı fiziksel ürtiker ve %10' dan daha azı özel tiplerden oluşur (33).

Tablo 2.3.Ürtiker alt tiplerinin sınıflaması

Tip	Alt tip	Tanım
Spontan ürtiker	Akut spontan ürtiker	Spontan kabarıklık ve/veya anjiyoödem <6 hafta
	Epizodik kronik ürtiker	Spontan kabarıklıklar >6 hafta, haftada iki günden daha az sıklıkta
İndüklenen Ürtiker	Soğuk kontakt ürtiker	Tetikleyiciler: Soğuk objeler/ hava/ sıvılar/ rüzgar
	Gecikmiş basınç ürtikeri	Tetikleyiciler: Vertikal basınç
	Sıcak ürtikeri	Tetikleyici: Lokalize ısı
	Solar ürtiker	Tetikleyiciler: UV ve/veya görünür ışık

Tablo 2.3. "Devam" Ürtiker alt tiplerinin sınıflaması

Dermografik ürtiker	Tetikleyiciler: Mekanik güçler
Vibratuar ürtiker / anjiyoödem	Tetikleyiciler: Vibratuar güçler
Akuajenik ürtiker	Tetikleyiciler: Su
Kolinerjik ürtiker	Tetikleyiciler: Fiziksel ekzersiz, baharatlı yiyeceklere bağlı vücut bazal ısısının yükselmesi
Kontakt ürtiker	Tetikleyiciler: Ürtiker yapabilen maddelerle temas
Ekzersize bağlı ürtiker/ anjiyoödem	Tetikleyiciler: Fiziksel ekzersiz

KÜ, %50' sinden fazlasında etiyolojik ajan tespit edilememesi ile dermatologlar için, hastaların %40' ında 10 yıl sonra bile semptomların bulunması ile hastalar için büyük problem yaratan bir durumdur. KIÜ' li hastaların sıklıkla IgE seviyeleri normaldir ve atopi sıklıkla eşlik etmez. Hastaların bazılarında dermografizm pozitifdir ama IgE' nin mediatör olduğu dermografizmden çok daha hafiftir (1).

2.1.7. Kronik İdiyopatik Ürtiker

KIÜ, altı haftadan uzun süren ve hemen hemen her gün tekrarlayan urtika plaklarının görülmesi ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır

(37). Tanımda kullanılan idiyopatik kelimesi bu tabloda lezyonların bilinen bir uyarım olmadan ortaya çıktığını göstermektedir. Dolayısıyla KIÜ tanısı koymadan önce fiziksel ürtiker ve ürtikeryal vaskülit tanılarının dışlanması gerekir. KIÜ toplumda %0,5-1 oranında görülmektedir. Klinik belirtilerin ortaya çıkışı sıklıkla aktif çalışma hayatına denk gelen dönem olan 20-40 yaş arasında görülür (38). KÜ' de çoğu zaman etyoloji belli değildir. En önemlisi ayrıntılı bir anamnez almaktır. Tek başına ayrıntılı bir anamnezle etyolojiyi saptama olasılığının %72-86 arasında olduğu bildirilmiştir. KÜ etyolojisinde sorumlu olan ve bazen gözden kaçabilen önemli etyolojik nedenler iyi alınan anamnez ile ortaya çıkarılabilir (33,39,40). KÜ' li hastaların %2-3' ünde gıda intoleransı, %1-5' inde IgE ilişkili gıda alerjisi, %1-50 oranında ise psödoallerjik reaksiyon görülür. IgE ilişkili gıda alerjisi sıklıkla intermittan ataklar şeklinde gıda alımından sonraki 15 dakika içinde ortaya çıkmakta ve birkaç saat sürmektedir. Bu hastalarda prick test ve spesifik IgE testlerinin değerlendirilmesi anlamlıdır (37).

Psödoallerjik reaksiyonun etyolojisinde gıda katkı maddeleri ve doğal gıda içerikleri, özellikle sebze ve gıdalarda bulunan aromatik bileşikler önemli rol oynamaktadır. Semptomlar gıda alımından 4 saat sonra ortaya çıkmakta ve klinik belirtiler gıda alımının kesilmesinden 10-14 gün sonra iyileşmeye başlamaktadır. Psödoallerjik reaksiyonu araştırmada allerjik deri testlerinin ve laboratuvar bulgularının bir anlamı yoktur. Psödoallerjenlerin varlığı ancak eliminasyon diyeti ve oral provakasyonla gösterilebilir. Gelişiminde gastro intestinal sistemdeki permeabilite artışının etkili olabileceği ve 3-4 haftalık psödoallerjen diyet ile permeabilite bozukluğunun düzeldiği gösterilmiştir (41).

Grattan ve ark (14), 1986 yılında KIÜ' li hastaların otolog serumlarının intradermal enjeksiyonu ile deride papül ve eritemin oluştuğunu göstermişlerdir (14,42). Bu basit gözlem döngüsel histamin salgılatıcı faktörlerin bulunduğunu göstermiştir (28). Yapılan çalışmalarda da KIÜ' li hastaların %1-50' sinde otolog serum deri testi (OSDT)' nin pozitif olduğu gösterilmiştir. OSDT' nin spesifitesi ve sensitivitesinin %80 olduğu bildirilmektedir. Bazen remisyondaki hastalarda da pozitif kalabilmektedir. Diğer taraftan OSDT normal insanlarda da pozitif olabilmektedir (42).

KİÜ' li hastaların %30-50' sinde FcεRIα ve/veya IgE' ye karşı IgG1 ve IgG3 yapısında fonksiyonel otoantikolar mevcuttur. Tiroid hastalıkları, çölyak, sistemik lupus eritematozus (SLE), ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklarla KİÜ sık birliktelik göstermektedir. Antinükleer antikor (ANA) normal popülasyona göre artmış oranda pozitifdir (42).

KİÜ' in otoimmün kaynaklı olduğunu söylemek için altın standartlar:

1. Bazofil histamin salınım testi veya bazofil aktivite göstergelerinin in vitro olarak pozitif olması
2. Pozitif otoreaktivitenin (OSDT) in vivo olarak mast hücre degranülasyonu ve damar geçirgenliği ile ilgili olduğunu göstermek
3. IgG antikorlarının fonksiyonel olarak FcεRIα ve/veya IgE' ye karşı olduğunun gösterilmesi şeklinde olması bildirilmiştir (43).

Hastalığın ortalama süresi 2-5 yıldır. Hastaların %30-50' sinde 1 yıl içinde spontan remisyon oluşmakta, %20' sinde ise 5 yıldan uzun sürmektedir (40,42).

Ürtiker ve anjiyoödem gelişmesinde mast hücrelerinden salınan histaminin rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Ancak, KÜ' de mast hücre sayıları hakkında görüş birliği yoktur. Mast hücre sayısının konvansiyonel boyalar ile bakıldığında artmış olduğu; triptaz ile normal sayıda olduğu gösterilmiştir. Ancak, KİÜ' li hastalarda mast hücrelerinin mediyatör içeriğinin daha kolay salındığı, intradermal kodein ve 48/80 maddesi ile gösterilmiştir. Mediatör salınımı eğilimindeki bu artışın nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir (44). Spesifik IgE' ye antijenin bağlanması ile oluşan tip I hipersensitivite reaksiyonları KÜ' den çok AÜ vakaları için geçerli bir neden olarak görülmektedir (45).

2.2.Tanı

Ürtiker ve anjiyoödem klinik olarak kolaylıkla tanımlanabilen hastalıklardır. Ürtikeryan döküntü; tekrarlayan ataklar halinde seyreden, 24-48 saat içerisinde gerileyen, değişik evredeki birden çok lezyon ile karakterizedir. Anjiyoödem ise birkaç gün sürebilir (33). Ürtikerli bir hasta karşısında en basit, fakat en önemli adım tam bir anamnez alınması ve sistemlerin muayenesidir. Mevcut veya yeni

geçirilmiş hastalık hikayesi, kullanılan ilaçlar, gıdalarla ilişki, fiziksel uyaranlarla meydana gelip gelmediği sorgulanmalıdır. Atakların ne zamandan beri olduğu, sıklığı, lokalizasyonu, mevsimsel özelliği olup olmadığı, lezyonların gerileme süresi, eşlik eden bulgular, atopi hikayesi ve başka bir hastalığın varlığı araştırılmalıdır (6,22).

Tablo 2.4. KIÜ' de Gerekli İncelemeler (46)

Tüm hastalarda:

- Anamnez ve fizik muayene
- Fiziksel ürtiker için provokasyon testleri

Seçilmiş hastalarda:

- Tam kan sayımı
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- İdrar tahlili
- Biyokimyasal testler
- Dışkıda parazit ve parazit yumurtası aranması
- ANA
- Hepatit B ve C virus yüzey antijenleri ve antikörleri
- Tiroid mikrozomal ve peroksidaz antikörleri
- Prick test
- Spesifik IgE için radioallergosorbent test
- Kompleman düzeyi
- Kriyoproteinler
- Plazma ve eritrosit protoporfirinler
- Serum C1 esteraz inhibitör düzeyi
- OSDT

2.3. Metabolik Sendrom

2.3.1. Tanım

MetS, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı ve/veya Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği hastalıklar grubudur. Bel çevresinde kalınlaşma, yüksek trigliserid düzeyi, aterojenik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı ve yüksek kan şekeri değerleri ile kendini gösterir. Protrombotik ve proinflamatuvar bir durum olup kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bir risk faktörüdür (47). İnsülin direnci sendromu, sendrom X ve uygarlık sendromu gibi farklı isimlerle de anılmaktadır.

2.3.2. Tarihçe

1920' li yılların başında, İsveçli hekim ve araştırmacı Eskin Kylin HT, hiperglisemi ve hiperürisemi birlikteliğiyle karakterize bir sendromdan bahsetmiştir. 1988 yılında Gerald Reaven ve arkadaşları ilk kez, generalize insülin direnci düşüncesini ileri sürmüş ve Sendrom X olarak adlandırdıkları bozukluğu ayrıntılı olarak tanımlamışlardır. Sendrom X hakkında bilgiler artınca bilinmeyen ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmış ve MetS, polimetabolik sendrom olarak isimlendirilmeye başlanmıştır (48).

MetS' u tanımlamak için farklı tanı kriterleri ortaya konmuştur (49,50). Bu tanı kriterleri 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan MetS tanı kriterleri, yine aynı yıl "European Group for The Study of İnsulin Resistance (EGIR)" tarafından yayınlanan MetS tanı kriterleri, 2001 yılında "(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III)" tarafından yayınlanan MetS tanı kriterleri, 2005 yılında (International Diabetes Foundation (IDF) tarafından yayınlanan MetS tanı kriterleri ve 2006 yılında Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği MetS tanı kriterlerinden oluşmaktadır (49-51). Bu tanı kriterlerinden en çok DSÖ tarafından yayınlanan MetS tanı kriterleri ve 2005 yılında NCEP ATP III çerçevesinde yayınlanan MetS tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bilimsel çalışmalarda glukoz intoleransını ve insülin direncini önemli kılan DSÖ kriterleri, pratikte kullanım açısından ise NCEP

ATP III kriterleri daha çok kabul görmüştür (52,53). Bu raporda, MetS tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün bir arada bulunmasının yeterli olduğu bildirilmiştir (53) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. ATPIII Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Risk faktörü	Değerler
Abdominal Obezite	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
Trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dl (1,69 mmol/l)
Düşük HDL düzeyleri	
Erkek	<40 mg/dl (1.04 mmol/l)
Kadın	<50 mg/dl (1.29 mmol/l)
Artmış kan basıncı	Sistolik > 130 mmHg veya Diastolik > 85 mm Hg
Artmış açlık kan şekeri	>110 mg/dl (6,1 mol/l)

2.3.3 Prevalans

MetS görülme sıklığı ortalama %22 olarak kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde MetS prevalansı genel popülasyonda %23.7' dir. Bu prevalans 20–29 yaş grubunda %6.7 iken, 60–69 yaş grubunda %43.5' lere yükselmektedir (53).

Türkiye MetS araştırma grubu (METSAR) tarafından 2004 yılında yapılan, 4264 kişinin katıldığı çalışmanın sonuçlarına göre, ülkemizde MetS prevalansı erişkin yaş grubunda %33,9' dur. Sendromun sıklığı her iki cinsiyette yaşla birlikte artış göstermekte 40–49 yaş grubu erkeklerde prevalans %36.7 ve

kadınlarda %51.6 iken, 60–69 yaş grubu erkeklerde prevalans %46.6' ya, kadınlarda ise %74.6' ya yükselmektedir (54).

2.3.4. Etyopatogenezi

MetS' un tüm bileşenlerinin etyopatogenezi açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. İnsülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Sendromun esas patogenetik faktörü insülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemidir (55). MetS oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, HT, obezite) hepsinin temelinde insülin direnci rol oynamaktadır (55).

2.3.5. İnsülin Direnci

İlk olarak 1939 yılında Himswart tarafından diyabetik hastalarda dokuların insülin etkilerine karşı duyarlılığını kaybetmesi şeklinde açıklanan insülin direnci (İnsülin Rezistansı=IR) bugün endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtızsızlık olarak tanımlanmaktadır (56). İnsülin salınımından etkilerinin ortaya çıkmasına kadar geçen her basamakta oluşabilecek bozukluk IR' ne yol açabilir (56). IR, toplumda sık rastlanan bir fenomendir. İnsüline karşı duyarlılık normal glukoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve IR prevalansı tam olarak bilinmemektedir. T2DM ve obezitede sık görülmekle birlikte non-obez ve normal glukoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında IR tespit edilmiştir (57). Bununla birlikte bozulmuş glukoz toleransı olanlarda %60, diyabetiklerde %87 oranında görülmektedir ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (57).

Obezite, vücudun gereksiniminden fazla enerji içeren gıda alımı nedeniyle yağ dokusu oranında artış olması ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır. Obezite için en yaygın kullanılan ölçüm Beden Kitle İndeksi (BKİ) ölçümüdür. BKİ vücut ağırlığının (kg), boyun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplanır. Bu değer yaş ve cinsiyetten bağımsızdır. BKİ' nin 30-40 kg/m² arasında olması obezite, BKİ \geq 40 kg/m² olması ise morbid obezite olarak tanımlanmaktadır (58,59). Obez olan her hastaya IR eşlik eder ancak IR' nin derecesi değişkendir. Yapılan araştırmalar, örneğin yalnızca kas dokusundaki insülin reseptörlerinin yok edildiği farelerde glukoz intoleransı olmazken, yağ dokusunda

belirgin artış olduğunu göstermiştir. Bu veriler, IR varlığında karbonhidrat metabolizmasının enerji depolama yönüne döndüğünü, nöronal hücrelerdeki IR (dolayısıyla insülin etkisindeki azalma) sonucu artan iştahın da etkisiyle obezitenin meydana geldiğini; bu kez artan yağ dokusunun lipotoksisiteye yol açarak T2DM' ye doğru ilerleyen kısır bir döngüye yol açtığını göstermektedir (60). IR' ni belirten bir değer olarak “ *Homeostasis Model Assesment of Insülin Resistance (HOMA)* ” skoru kullanılmaktadır (61).

2.3.6. Metabolik Sendromun Kliniği

Psöriazis, RA, SLE, Crohn hastalığı gibi patogeneizde inflamasyonun rol oynadığı kronik hastalıklar kronik inflamatuvar sistemik hastalık (CISD) grubunu oluşturur. CISD aynı inflamatuvar süreci paylaştığından bir CISD bulunan hastalarda bu gruptan diğer bir kronik inflamatuvar sistemik hastalığın görülme sıklığı kontrol grubundan fazladır (62). Bu hastalarda mevcut olan kronik inflamasyon ve salınan proinflamatuvar sitokinler aterogenez, periferel IR, hipertansiyon ve tip II diyabet oluşumuna neden olabilir. Yapılan pek çok çalışmada psöriazisli hastalarda MetS riskinde artış saptanmıştır (63).

Almanya' da Sommer ve ark. (64) ' nın 625 psoriazisli hasta ve 1044 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada psoriazisli hastaların DM ve KVH açısından yüksek riskli olduğu ve bu durumun kronik inflamatuvar değişikliklere neden olan proinflamatuvar sitokin salınımıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. MetS sıklığı psoriazis hastalarında %25, kontrol grubunda %11 olarak saptanmış ve psoriazis hastalarında MetS görülme sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir.

KİÜ' li hastaların büyük kısmında otoimmünite ve sistemik inflamasyon bulunmaktadır (29). Young Min YE ve ark. (13) yaptıkları çalışmada KÜ tanılı 131 hastanın 39' unda (%29,8) MetS tanısı koymuşlardır. Yine aynı çalışmada MetS kriterlerinden bel çevresi, AKŞ, TG düzeyleri KİÜ' li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri için iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir .

2.3.7. İnflamatuar Sitokinler

Son zamanlarda MetS gelişiminde sitokinlerin varlığı giderek daha çok önem kazanmaya başlamıştır. Özellikle inflammatuar grup sitokinler ile MetS arasında yakın ilişki vardır (65). Günümüzde inflammatuar sitokinlerin IR gelişimini uyararak MetS tablosuna neden oldukları kabul edilmektedir (66). Kronik inflamasyona sekonder gelişen IR, MetS ve komponentlerinin ortaya çıkmasını tetikler (67,68). Kronik inflamasyon sürecinde yer alan pro-inflamatuar sitokinlerin birçoğu IR' de rol oynar (69). Başta TNF- α ve IL-6 olmak üzere IL-1 β , IL-17, IL-8, IL-10, TGF- β gibi birçok sitokinin plazma düzeyi IR gelişen kişilerde yüksek bulunmuştur (70). Sonuç olarak IR multifaktoriyel ve bireysel değişkenleri olan kompleks mekanizmaların sonucunda oluşan salınım veya sinyal iletişim sistemindeki bir veya birkaç bozukluğun sonucudur.

2.4. Resistin

Resistin, adipositlerden sekrete edilen bir hormondur. Ayrıca makrofajlar, kemik iliği, dalak, mononükleer lökositler de resistin sekrete eder. Resistin, resistin like molecules (RELM) olarak da adlandırılan, sisteinden zengin protein ailesi içinde yer alan, 114 aminoasitten oluşan 12,5 kDa' luk bir adipokindir (71). İnflamatuar zonda bulunan proteinlerden biri olarak adlandırılmıştır. 2001 yılında tanımlanan resistinin beyaz adipoz dokuda kahverengi adipoz dokuya kıyasla çok daha fazla salgılandığı belirtilmiştir. Ayrıca resistin mRNA düzeyinin farelerle yapılan bir çalışmada kahverengi adipoz dokuda tanımlandığı belirtilmiştir (71). Resistinin inflammatuar dokularda ekspresyonu arttığında Nükleer faktör kappa B ve inflammatuar sitokinlerin üretimini uyarır (72). Ateroskleroz, renal hastalıklar ve respiratuar sistem hastalıkları gibi bir çok hastalıkta resistin düzeyleri proinflammatuar faktörlerle ilişkili bulunmuştur (12). Resistinin obezite ilişkili subklinik inflamasyon, ateroskleroz, KVH, nonalkolik yağlı karaciğer, romatolojik hastalıklar, malign tümörler, inflammatuar barsak hastalıkları, kronik böbrek yetmezliğinde de rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (73). İnflamasyon ve serebrovasküler olay gibi komorbiditelerle yakından ilişkisi bulunan MetS için resistinin bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Bu görüş, MetS tanısı konulan hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek oranda serum resistin düzeylerinin ölçülmesi ile desteklenmiştir (74).

Resistinin insanlardaki rolü netlik kazanmamakla birlikte resistin gibi yeni sitokinlerin IR ve kilo artışı üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülmüştür. Artmış resistin düzeylerinin, IR artışına yol açtığı belirtilmiştir (75). Fareler üzerinde yapılmış bir başka çalışmada fazla kilolu farelerde iştah artışı ile plazma resistin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (76). İnsanlarda ise resistinin IR ile ilişkisi çelişkilidir (77). Artmış IR başta DM olmak üzere KVH gibi bir çok metabolik hastalığa neden olmaktadır. Artmış resistin düzeyleri BKİ artışı ve T2DM olan hastalarda bildirilmiştir (11,78,79). Resistinin ayrıca endotelial hücre aktivasyonu yoluyla MetS olan hastalarda KVH nedeni olduğu belirtilmektedir (80).

Fujinami ve ark. (11) T2DM tanılı 90 hasta ve 74 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada adipoz dokuda, mononükleer hücrelerde ve serumda resistin düzeylerini kıyaslamışlardır. T2DM hastalarında serum resistin düzeyleri benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip sağlıklı gönüllülerden anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Gupta ve ark. (61) NCEP ATP III kriterlerine göre MetS tanısı almış 99 olgu ve 71 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada MetS' u olan olgularda serum resistin düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu bulgulardan farklı olarak MetS ile resistin düzeyleri arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (12,77,81-83). Nagaev ve ark. (77) Tip 2 diabeti olan 42 hasta ile yaptıkları çalışmada IR' nin serum resistin düzeyi ile korele olmadığını ve IR' ni etkileyen pek çok başka faktörün olabileceğini belirtmişlerdir. Lee ve ark. (81) 243 kişi üzerinde yaptıkları araştırmada serum resistin düzeylerinin MetS kriterlerinden BKİ, IR, lipid profili ile korele olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmalar (12,77,81,82) serum resistin düzeylerinin tüm MetS kriterleri ile ilişkili olmayabileceğini belirtmişlerdir. Farvid ve ark. (84) BKİ değerleri 22 ve 35 kg/m² arasında olan 41 erkek hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların IR düzeylerini HOMA skoru ile değerlendirmişlerdir. IR ile resistin düzeyleri arasında anlamlı ilişki göstermemişlerdir. Utzschneider ve ark. (83) yaşları 32 ve 75 arasında değişen 177 hasta (75 erkek 102 kadın) üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların serum resistin düzeyleri ve IR arasında anlamlı ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada Luis ve ark. (85) 551 obez kadın hasta

üzerinde yaptıkları çalışmada serum resistin düzeylerinin kilo, bel çevresi gibi değerlerle korele olduğunu, fakat serum resistin düzeyinin MetS varlığı ile ilişkisi olmadığı belirtmişlerdir. Bunun sebebi olarak obezitede adipoz dokuları infiltre eden makrofajların, resistin gibi IR' ni artıran sitokinleri sekrete ettiği vurgulanmıştır (85,86).

2.5. Tümör Nekrozis Faktör Alfa

TNF- α birçok fonksiyonu olan inflamatuvar bir sitokindir. Etkilerini Tip 1 ve Tip 2 TNF- α olmak üzere iki reseptörü aracılığıyla gösteren 26 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir (87). İlk kez Carswell ve arkadaşları tarafından 1975' te, sarkomda nekrozdaki sorumlu faktör olarak tanımlanmıştır (88). TNF- α başta makrofajlar olmak üzere çeşitli hücre türleri tarafından sentezlenir. Bunlar; aktif T ve B lenfositleri, mononükleer hücreler, düz kas hücreleri ve endotel hücreleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise adipoz dokudan da salgılandığı gösterilmiştir (89). TNF- α trimerik bir proteindir. 26-kDa transmembran öncül hormonu şeklinde sentezlenir. Proteolitik yıkımla 17-kDa'lık çözünebilir TNF- α molekülüne dönüşür. Boyutlarında ve yerleşim yerlerinde farklılık olmasına rağmen, TNF- α 'nın her iki tipi de biyolojik yanıt oluşmasına sebep olabilir. İkisi birlikte sitokin sisteminin sistemik ve yerel etkilerinden sorumludur. TNF- α etkilerinin çoğunu iki farklı reseptör aracılığı ile gösterir. Tip I; TNFR (Tümör nekrozis faktör reseptörü) 1 (55 ya da 60 kDa'lık peptid) ve tipII; TNFR2 (75 ya da 80 kDa'lık peptid). Her iki reseptör de fosfoprotein fosfatazları ve kinazları aktif hale getirir. TNFR1; farklılaşma, çoğalma ve apoptozis ile ilgili iken, TNFR2; doku nekrozu ve lenfosit çoğalması ile ilgilidir. Hücre yüzeyinde bulunan bu reseptörler, proteolitik olarak yıkılarak çözünebilir şekle dönüşürler. Dolaşan reseptörlerin seviyesi ateş, sepsis, kanser, kronik lenfositler, otoimmün hastalıklar, lösemi ve obezite gibi çeşitli patolojik durumlarda artar (90,91).

Obezite ile inflamasyon arasındaki bağlantı ilk olarak hem adipoz dokudan bol miktarda salınan bir adipokin hem de proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'nın bulunmasıyla saptanmıştır. Adipoz dokudan TNF- α dışında, IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-18, CRP, Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1, leptin, resistin ve adiponektin gibi adipokinler salınmaktadır (92). Obezitenin özellikle TNF- α , IL-6, PAI-1 ve CRP değerlerini artırarak kronik, orta şiddette bir

inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Aynı zamanda TNF- α , IL-6 ve PAI-1 düzeylerindeki yükseklik visseral yağlanmaya neden olmaktadır (93). Dandona ve ark. (94)' nın 38 obez ve 30 normal kilolu kadın hastayı karşılaştırdığı çalışmada TNF- α konsantrasyonunun obez kadınlarda belirgin şekilde yüksek olduğu ve bu hastalarda kilo kaybı ile TNF- α konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak TNF- α ' nın sistemik bir hormon gibi rol oynadığı öne sürülmüştür. TNF- α ayrıca PAI-1, trigliserid ve VLDL düzeylerinde de artışa neden olmaktadır (95). Popko ve ark. (96) BKİ>25 kg/m² olan 80 obez hastayı BKİ<25 kg/m² olan 53 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırdıkları çalışmada obezitesi veya diabeti olan hastalarda serum TNF- α düzeylerini yüksek bulmuşlardır.

Aterosklerotik damarlarda, aterom plaklarında, makrofaj köpük hücreleri ve düz kas hücrelerinde TNF- α ' nın artmış oranda bulunması ateroskleroz patogeneğinde TNF- α ' nın rolü olduğunu düşündürmektedir. İnsan ve hayvanlardaki aterosklerotik lezyon; makrofaj, düz kas hücresi, T-lenfosit ve mast hücresi gibi çeşitli hücreler içerir. Bu hücrelerin hepsi TNF- α üretir ve TNF- α ' ya yanıt verir. Birçok çalışma TNF- α ' nın aterosklerozun gelişimindeki her aşamaya katıldığını göstermiştir. Adipoz dokuda da üretilen ve obez bireylerde fazla miktarlarda sentezlenen TNF- α ;

- Düz kas hücre çoğalmasını ve göçünü artırarak,
- Sitokinleri ve büyüme faktörlerini arttırarak,
- Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak,
- Hücrel reseptör üretimini değiştirerek,
- Apoprotein üretimini azaltarak,
- Lipolizi uyarıp serbest yağ asidi düzeyini arttırarak,
- PAI-1 içeriğini adipositlerde artırarak ve

-İnsülin direncine neden olarak aterosklerotik lezyonun ilerlemesine neden olur (91,97-99). Yapılan bir çalışmada mast hücre degranülasyonunun insan prepisyumu kültür keratinositleri üzerine olan etkisinin TNF- α ' ya karşı antikor kullanılarak önlenildiği gözlenmiş ve ürtika plağı oluşumunda bu sitokinin de rolü olabileceği belirtilmiştir (100).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 23 Kasım 2015 tarihli ve 2015/20 sayılı ESOGÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak ESOGÜ Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar arasında yapıldı. Çalışma prospektif tek merkezli bir çalışma olarak tasarlandı.

3.1.Olgu Seçimi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Kliniği' ne Eylül 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri, 42 KIÜ hastası ve 42 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Tüm hasta ve gönüllüler çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Altı haftadan uzun süren ürtiker veya ürtiker ve anjioödem şikayeti olan hastalar KÜ olarak sınıflandırıldı. EAACI/GA(2) /LEN/EDF/WAO (37) kılavuzuna göre indüklenabilir ürtiker nedenleri dışlanan hasta grubu KIÜ olarak kabul edildi. Gebelik, laktasyon, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve bu hastalıklar nedeni ile tedavi altında olanlar, sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü olanlar, son 1 ay içinde sistemik immünsüprese tedavi alan hastalar ve gönüllüler, KIÜ tanısı dışında eşlik eden dermatolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

3.2.1. Anamnez

KIÜ hastaları içinde atopi öyküsü ve anjioödemi olan olgular belirlendi ve kaydedildi.

3.2.2. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen KIÜ hastaları ve kontrol grubunda 8 saatlik açlık sonrasında değerlendirilen serum açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserid (TG), kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) , yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), yüksek sensitiviteli C-reaktif protein (hsCRP) değerleri kaydedildi. KIÜ hastalarında kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4), antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, tiroid stimulan hormon (TSH), anti

tiroglobulin (anti TG), anti mikrozomal antikor (anti TPO), total IgE değerleri kaydedildi.

3.2.3. Ürtiker Aktivite Skorunun (UAS) Değerlendirilmesi

KİÜ hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla UAS kullanıldı. Kabarık plak sayısı (0, yok; 1, <10 plak; 2, 10-50 plak; 3, >50 plak), ve kaşıntı şiddeti (0, kaşıntı yok; 1, hafif; 2, orta; 3, şiddetli) değerlendirmeye alındı. UAS skoru ile haftalık UAS7 olarak 0-42 puan arasında değerlendirildi (37).

3.2.4. OSDT' nin Değerlendirilmesi

OSDT uygulanmadan önce hastaların kullandığı 1. kuşak antihistaminikler en az 3 gün önce, 2. kuşak antihistaminikler en az 7-10 gün önce, mast hücre stabilizatörleri en az 1 hafta önce kesildi. Test öncesinde anafilaksi riskine karşı adrenalin, enjektabl prednisolon ve antihistaminikler hazır bulunduruldu. Hastalardan steril şartlarda alınan 5cc venöz kan, steril cam tüp içerisinde oda ısısında 30 dakika bekletildi. Daha sonra santrifüj cihazında 2000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. 0,1 ml otolog serum ve 0,1 ml serum fizyolojik aralarında en az 5 cm kalacak şekilde, her iki ön kol iç yüzlerinde son 24 saat içinde ürtiker papülünün oluşmadığı bilinen bir alana insülin enjektörü ile intradermal olarak uygulandı. Yalancı negatif reaksiyon gelişebilme olasılığını değerlendirebilmek için test her iki ön kola uygulandı. Test sonuçları enjeksiyondan 30 dakika sonra değerlendirildi. Otolog serum ile oluşan eritemli papül cevabı serum fizyolojik ile oluşan cevaba göre çapı 1.5 mm veya daha fazla ise pozitif olarak kabul edildi .

3.2.5. MetS Varlığının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen KİÜ hastaları ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ, bel çevresi, kan basıncı değerleri kaydedildi. NCEP-ATP III (9) kriterlerine göre 3 ya da daha fazla kritere sahip olan hastalara MetS tanısı konuldu. (Bel çevresi erkeklerde >90 cm kadınlarda >80 cm, trigliserid (TG) ≥ 150 mg/dl, HDL erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl, kan basıncı >130/85 mmHg, glukoz düzeyi ≥ 110 mg/dl)

3.2.6. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

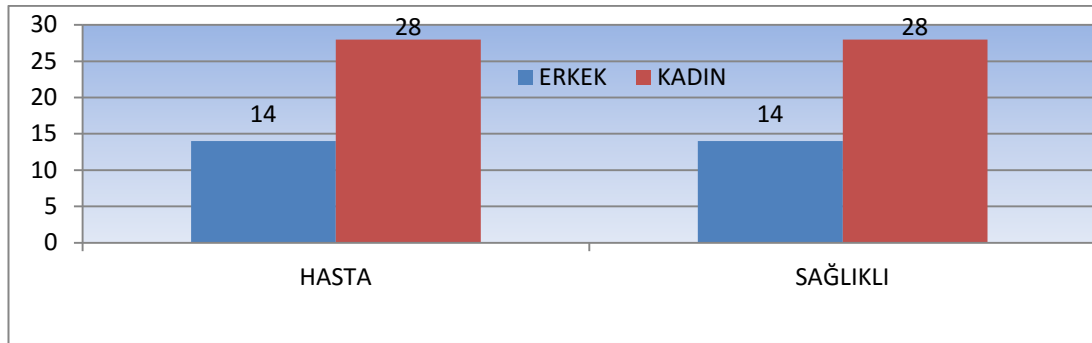
Serum resistin ve TNF- α düzeyleri ölçümü için hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden antekübital venden alınan yaklaşık 5 cc kan örneği jelli kuru tüplere konularak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Farmakoloji Laboratuvarına ulaştırıldı. Farmakoloji Laboratuvarında oda ısısında 3000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilen (Nüve NF800 santrifüj cihazı, İstanbul, Türkiye) kan örneklerinden elde edilen serum örnekleri V-tabanlı kapaklı plastik tüplere alınarak analizler yapılana dek -40 °C'de (SANYO Freezer, Japonya) saklandı. Ticari olarak mevcut kullanıma hazır sandwich ELISA kitleri kullanılarak üreticinin talimatlarına göre resistin (BMS2040, eBioscience, Viyana, Avusturya) ve TNF- α (BMS223/4, eBioscience, Viyana, Avusturya) düzeyleri serum örneklerinde ölçüldü. Ölçümler 450 nm filtre kullanılarak ELISA okuyucusu (ELX-800, Biotek Instruments, Amerika Birleşik Devletleri) ile spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi. Resistin düzeyleri ve TNF- α düzeyleri pg/ml birimiyle ifade edildi.

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 21.0 paket programında yapıldı. Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanıldı. Veriler arası korelasyon varlığı Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 42 KIÜ hastası (28 (%66,7) kadın, 14 (%33,3) erkek) ve 42 sağlıklı gönüllüden (28 (%66,7) kadın, 14 (%33,3) erkek) oluşan 84 kişi dahil edildi. Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p= 1,00$) (Tablo 4.1). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 40,39 olarak belirlendi. Yaş ortalaması KIÜ hasta grubunda $40,78\pm 7,62$ yıl , kontrol grubunda $40,00\pm 12,26$ yıldır. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,334$) (Tablo 4.1). Şekil 4.1.' de çalışmaya alınan KIÜ hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

Her iki gruptaki olguların BKİ ölçümlerine göre karşılaştırılması sonucu KIÜ hastalarında BKİ ortalaması ($27,95\pm 4,23$ kg/m²) kontrol grubu ortalamasından ($24,79\pm 4,31$ kg/m²) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.1) (Şekil 4.2).

Her iki gruptaki olgular bel çevresi ölçümlerine göre karşılaştırıldığında KIÜ hastalarında bel çevresi ortalaması ($88,64\pm 11,04$ cm) kontrol grubu ortalamasından ($81,59\pm 13,31$ cm) anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,01$) (Tablo 4.1).

AKŞ ve HDL düzeyleri ölçümlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,380$) ($p=0,802$). KIÜ hastalarında TG değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,048$) (Tablo 4.1).

KİÜ hastalarının eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeyleri ortalaması (11,62±8,62 mm/h) ve kontrol grubunun ESH düzeyleri ortalaması (10,80±13,56 mm/h) 'di. Hasta grubunda ESH düzeyleri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,039) (Tablo 4.1).

KİÜ hastalarının serum hsCRP düzeyleri ortalaması (2,81±3,35 mg/L) ve kontrol grubunun serum hsCRP düzeyleri ortalaması (1,29±1,39 mg/L) karşılaştırıldığında hasta grubunun serum hsCRP düzeyleri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,031) (Tablo 4.1).

KİÜ hastalarının serum resistin düzeyleri ortalaması (1928,31±212,85 pg/ml) ve kontrol grubunun serum resistin düzeyleri ortalaması (2107,60±156,71 pg/ml) 'di. Gruplar arasında serum resistin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,057) (Tablo 4.1) (Şekil 4.3).

KİÜ hastalarının serum TNF- α düzeyleri ortalaması (59,62±73,00 pg/ml) ve kontrol grubunun serum TNF- α düzeyleri ortalaması (63,21±42,32 pg/ml) karşılaştırıldığında kontrol grubunda serum TNF- α düzeyleri ortalaması hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,036) (Tablo 4.1) (Şekil 4.4).

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu MetS varlığı yönüyle incelendi. 42 KİÜ hastasından 14 (%33,33)' ünde, 42 kontrol grubundan 5 (%11,90)' inde MetS saptandı. KİÜ hastalarında MetS varlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,037). Tablo 4.1' de hasta ve kontrol grubundaki MetS oranları gösterilmiştir.

Sistolik ve diastolik kan basıncı (SKB, DKB) ortalamaları KİÜ hastalarında (120,35±14,24 mmHg) , (77,02±10,12 mmHg) kontrol grubuna göre (113,09±14,77 mmHg) , (71,78±9,48 mmHg) anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,013) (p=0,018) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 KİÜ hastaları ile kontrol grubunun demografik verileri ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması

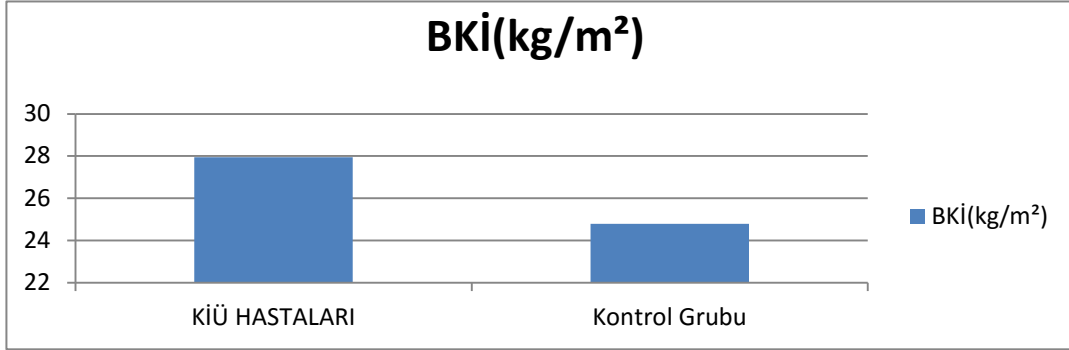
	KİÜ n:42	KONTROL n:42	p değeri ¶¶
Yaş, ort ±SS	40,78±7,62	40,00±12,26	0,334¶¶

Tablo 4.1. "Devam" KIÜ hastaları ile kontrol grubunun demografik verileri ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması

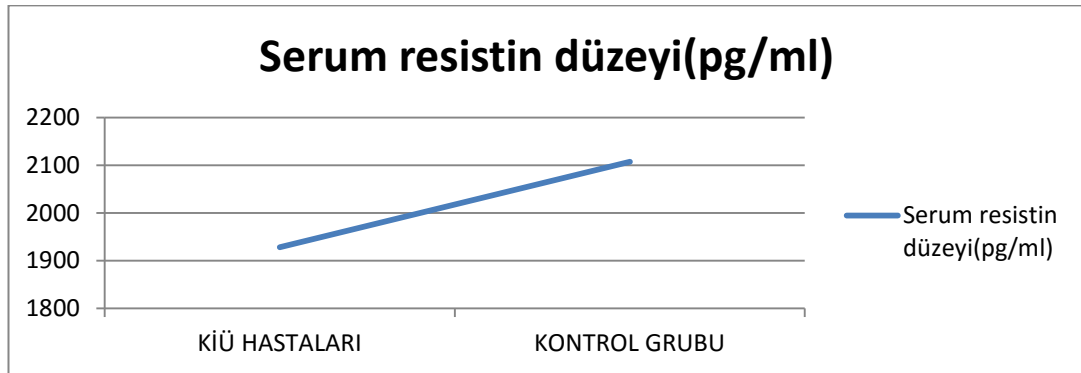
Erkek	14(%33,3)	14(%33,3)	1,00¶
Kadın	28(%66,7)	28(%66,7)	
BKİ, kg/m ²	27,95±4,23	24,79±4,31	0,001¶
Bel çevresi, cm	88,64±11,04	81,59±13,31	0,01¶
AKŞ, mg/dl	91,26±15,84	88,29±13,66	0,380¶
TG,mg/dl	142,38 ±71,19	110,88±48,42	0,048¶
HDL, mg/dl	46,90±10,14	47,68±9,87	0,802¶
LDL, mg/dl	122,30±30,96	105,19±33,12	0,044¶
ESH, mm/h	11,62±8,62	10,80±13,56	0,039¶
hs CRP, mg/L	2,81±3,35	1,29±1,39	0,031¶
Resistin,pg/ml	1928,31±212,85	2107,60±156,71	0,057¶
TNF-α,pg/ml	59,62±73,00	63,21±42,32	0,036¶
MetS varlığı	14(%33,33)	5 (%11,90)	0,037‡
SKB,mmHg	120,35±14,24	113,09±14,77	0,013¶
DKB,mmHg	77,02±10,12	71,78±9,48	0,018¶

¶Mann Whitney U Test ‡: Pearson'un Ki-Kare testi SS: Standart sapma

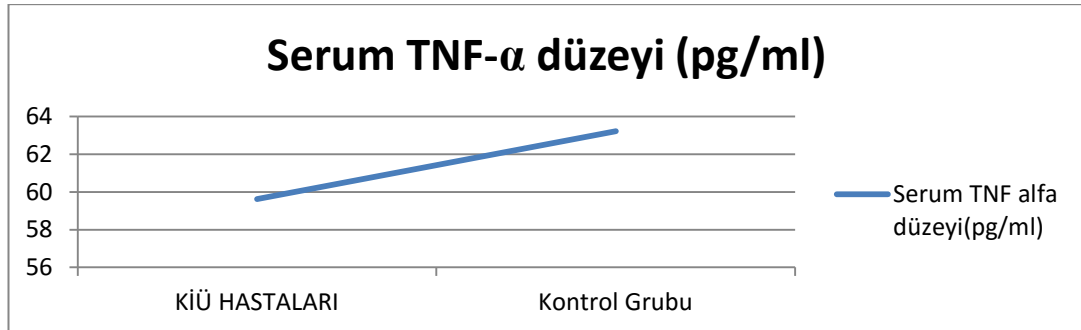
BKİ: Beden kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserit, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein hsCRP: Yüksek duyarlı C reaktif protein, MetS: Metabolik sendrom, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diastolik kan basıncı



Şekil 4.2. Çalışmaya katılan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun BKİ ölçümleri



Şekil 4.3. Çalışmaya katılan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun serum resistin düzeyi ölçümleri



Şekil 4.4. Çalışmaya katılan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun serum TNF-α düzeyi ölçümleri

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grupta yaş ortalaması ($45,00 \pm 6,62$ yıl) MetS tanısı almayan hastaların ortalamasına ($38,67 \pm 7,30$ yıl) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,01$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların MetS tanısı almayan hastalarla cinsiyet yönünden karşılaştırmasında MetS tanılı grupla (E:6 (%42,90) K:8 (%57,10) MetS tanısı almayan hastalar (E:8 (%28,60) K:20 (%71,40)) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,490$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların vücut ağırlıklarının MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun kilo ortalaması ($85,35 \pm 9,89$ kg) ile MetS tanısı almayan hastaların kilo ortalaması ($68,75 \pm 9,75$ kg) arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların BKİ ortalaması MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun BKİ ortalaması ($31,37 \pm 8,85$ kg/m²) ile MetS tanısı almayan hastaların BKİ ortalaması ($26,04 \pm 6,56$ kg/m²) arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,046$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların bel çevrelerinin MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun bel çevresi ortalaması ($99,71 \pm 7,06$ cm) MetS tanısı almayan hastaların bel çevresi ortalamasına göre ($83,10 \pm 8,12$ cm) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların serum AKŞ düzeylerinin MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun serum AKŞ düzeyleri ortalaması ($103,50 \pm 18,11$ mg/dl) MetS tanısı almayan hastaların serum AKŞ düzeyleri ortalamasına göre ($85,14 \pm 10,33$ mg/dl) anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların TG düzeylerinin MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun TG düzeyleri ortalaması ($188,78 \pm 55,13$ mg/dl) MetS tanısı almayan hastaların TG düzeyleri ortalamasına ($119,17 \pm 67,52$ mg/dl) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanılı grubun serum kolesterol düzeyleri ortalaması ($174,14 \pm 36,15$ mg/dl) ile MetS tanısı almayan hastaların serum

kolesterol düzeyleri ortalaması (168,28±55,59 mg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,723) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların serum LDL düzeylerinin MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun serum LDL düzeyleri ortalaması (113,50±22,07 mg/dl) ile MetS tanısı almayan hastaların serum LDL düzeyleri ortalaması (126,71±34,07 mg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,196) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanılı grubun ESH değeri ortalaması (10,85±6,16 mm/h) ile MetS tanısı almayan hastaların ESH değeri ortalaması (12,00±9,70 mm/h) arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,843) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların hsCRP değerinin MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun hsCRP değeri ortalaması (3,22±3,89 mg/L) ile MetS tanısı almayan hastaların hsCRP değeri ortalaması (1,89±1,43 mg/L) arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,367) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanılı hastaların serum HDL düzeyleri ortalaması (43,35±11,05 mg/dl) ile MetS tanısı almayan hastaların serum HDL düzeyleri ortalaması (48,67±9,36 mg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,110) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı (SKB,DKB) değerleri ortalamalarının MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun SKB ve DKB düzeyleri ortalaması (134,28±5,83 , 85,00±8,08 mmHg) MetS tanısı almayan hastaların SKB ve DKB düzeyleri ortalamasına (113,39±11,86 , 73,03±8,64 mmHg) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanılı grubun resistin düzeyleri ortalaması (1282,15±1025,44 pg/ml) ile MetS tanısı almayan hastaların resistin düzeyleri ortalaması (2167,61±2501,82 pg/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,296) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların serum TNF- α düzeylerinin MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun TNF- α düzeyleri ortalaması (59,85±4,49 pg/ml) ile MetS tanısı almayan hastaların TNF- α

düzeyleri ortalaması ($59,18 \pm 8,68$ pg/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,788$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların UAS7 değeri MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun UAS7 değerleri ortalaması ($19,28 \pm 8,73$) MetS tanısı almayan hastaların UAS7 değerleri ortalamasına ($26,67 \pm 9,00$) göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,020$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların OSDT pozitifliğinin MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı 14 hastada OSDT pozitif olgu sayısı (10(%71,4)) ile MetS tanısı almayan 28 hastada OSDT pozitif olgu sayısı (18(%64,3)) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,643$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı alan hastaların C3 ve C4 değerlerinin MetS tanısı almayan hastalarla karşılaştırmasında MetS tanılı grubun C3 ve C4 değerleri ortalaması ($133,05 \pm 26,25$; $30,75 \pm 8,06$ mg/dl) ile MetS tanısı almayan hastaların C3 ve C4 değerleri ortalaması ($123,71 \pm 21,47$; $27,81 \pm 6,84$ mg/dl) arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,225$) ($p=0,224$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastalarında MetS tanısı alan 14 olgunun 1 (%7,10)' inde, MetS tanısı almayan 28 olgunun ise 5 (%17,90)' inde ANA pozitifliği saptanmıştır. İki grup arasında ANA pozitifliği (%) açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,645$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde yapılan karşılaştırmada MetS tanısı konulan olgularla diğer olgular arasında TSH yüksekliği, anti TG ve anti TPO değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,490$) ($p=0,933$) ($p=0,238$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı konulan olguların serum IgE değerleri ortalaması ($273,45 \pm 27,90$ IU/ml) ile diğer olguların serum IgE değerleri ortalaması ($250,68 \pm 29,80$ IU/ml) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,321$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastalarından MetS tanılı konulan 14 olgunun 5 (%35,7)' inde diğer KİÜ hastalarının ise 18 (%64,3)' inde anjioödem varlığı belirlendi. Her iki grup arasında anjioödem varlığı (%) açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,154$) (Tablo 4.2).

KİÜ hastalarından MetS tanılı konulan 14 olgunun 4 (%28,6)' ünde diğer KİÜ hastalarının ise 7 (%25,8)' sinde atopi varlığı belirlendi. Her iki grup arasında atopi varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=1,00$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. KİÜ hastalarında demografik ve laboratuvar verilerinin MetS varlığına göre karşılaştırılması

	MetS olan KİÜ	MetS olmayan KİÜ	p değeri ¶‡
Yaş	45,00±6,62	38,67±7,30	0,01 ¶
Cinsiyet			
Erkek	6(%42,9)	8(%28,6)	0,490‡
Kadın	8(%57,1)	20(%71,4)	
Kilo (kg)	85,35±9,89	68,75±9,75	<0,001¶
BKİ (kg/m ²)	31,37±8,85	26,04±6,56	0,046¶
Bel çevresi (cm)	99,71±7,06	83,10±8,12	<0,001¶
Glukoz (mg/dl)	103,50±18,11	85,14 ±10,33	<0,001¶
TG (mg/dl)	188,78±55,13	119,17±67,52	<0,001¶
Kolesterol(mg/dl)	174,14±36,15	168,28±55,59	0,723¶
LDL (mg/dl)	113,50±22,07	126,71±34,07	0,196¶
HDL (mg/dl)	43,35±11,05	48,67±9,36	0,110¶
ESH (mm/h)	10,85±6,16	12,00±9,70	0,843¶
hsCRP (mg/L)	3,22 ±3,89	1,89±1,43	0,367¶
SKB (mmHg)	134,28±5,83	113,39±11,86	<0,001¶
DKB (mmHg)	85,00±8,08	73,03±8,64	<0,001¶
Resistin (pg/ml)	1282,15±1025,44	2167,61±2501,82	0,296¶
TNF-α (pg/ml)	59,85±4,49	59,18±8,68	0,788¶
UAS7	19,28±8,73	26,67±9,00	0,020¶
OSDT (%)	10(%71,4)	18(%64,3)	0,643‡
C3 (mg/dl)	133,05±26,25	123,71±21,47	0,225¶
C4 (mg/dl)	30,75±8,06	27,81±6,84	0,224¶
ANA (%)	1(%7,1)	5(%17,9)	0,645‡
TSH (↑)	1(%7,1)	2(%7,1)	0,490‡
Anti TG (IU/ml)	27,56±3,25	27,71±4,56	0,933 ¶
Anti TPO (IU/ml)	29,76±5,63	26,88±7,89	0,238 ¶
IgE (IU/ml)	273,45±27,90	250,68±29,80	0,321¶
Anjioödem (%)	5(%35,70)	18(%64,30)	0,154‡
Atopi (%)	4(%28,60)	7(%25,80)	1,00‡
Süre,ay	27,35±4,61	26,85±3,27	0,843¶

¶Mann Whitney U Test, ‡: Pearson'un Ki-Kare testi, MetS: Metabolik sendrom, KİÜ:Kronik idiyopatik ürtiker, TG:Trigliserit, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, SKB:Sistolik kan basıncı, DKB:Diastolik kan basıncı, TNF-α:Tümör nekrozis faktör alfa, hsCRP: Yüksek sensitif C reaktif protein,

UAS:Ürtiker aktivite skoru, OSDT:Otolog serum deri testi, C3:Kompleman 3, C4:kompleman 4, ANA:Antinükleer antikor, TSH:Tiroid stimulan hormon, Anti Tg:Anti tiroglobulin, Anti Tpo:Anti mikrozomal antikor, IgE:İmmünglobulin E

KİÜ hastaları içinde MetS tanısı konulan 14 hastanın hastalık süreleri ortalaması (27,35±4,61 ay) ile diğer KİÜ hastalarının hastalık süreleri ortalaması (26,85±3,27 ay) kıyaslandı. Her iki grup arasında hastalık süresi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,843) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. KİÜ hastalarında serum resistin düzeyinin çalışma parametreleri ile ilişkisi

	KİÜ Hastaları(n=42)			
	Metabolik Sendrom Olan (n=14) Korelasyon Katsayısı R	p *	Metabolik Sendromu Olmayan (n=28) Korelasyon Katsayısı R	p *
TNF- α (pg/ml)	0,29	0,32	0,13	0,52
AKŞ (mg/dl)	-0,29	0,32	0,11	0,57
TG (mg/dl)	0,3	0,30	-0,07	0,72
HDL (mg/dl)	0,43	0,12	-0,28	0,14
LDL (mg/dl)	0,03	0,92	0,09	0,66
Kolesterol (mg/dl)	-0,15	0,60	0,06	0,76
Süre (ay)	0,34	0,24	-0,23	0,24
IgE(IU/ml)	0,07	0,81	0,08	0,69
UAS ₇	-0,18	0,53	0,31	0,11

* Spearman Korelasyon Testi

KİÜ hastalarında serum resistin düzeyleri ile AKŞ, TG, HDL, MetS, TNF- α hastalık süresi, serum IgE düzeyi, UAS7 değeri arasında korelasyon varlığı araştırılmış ve her iki grup arasında korelasyon saptanmamıştır (p=0,57) (p=0,72) (p=0,14) (p=0,57) (p=0,32) (p=0,24) (p=0,81) (p=0,53) (Tablo 4.3).

5.TARTIŞMA

Kronik ürtiker, T hücre, eozinofil ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. IgE reseptörü (FcεRIα) ve IgE' ye spesifik otoantikolar, kompleman proteinleri, aktive eozinofil ve T lenfositler de mast hücre degranülasyonunu ve sitokin üretimini indükler (1). KÜ' li hastaların en az %70' inde neden bilinmemektedir. KÜ' li hastalar arasında öncelikle fiziksel, allerjik, psödoallerjik ve enfeksiyöz nedenler dışlanarak nedeni bulunamayan olgular KIÜ olarak adlandırılır (6,39,101).

Ürtiker ve anjiyoödem gelişmesinde mast hücrelerinden salınan histaminin rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Ancak, KÜ' de mast hücre sayıları hakkında görüş birliği yoktur. KIÜ' li hastalarda mast hücrelerinin mediyatör içeriğinin daha kolay salındığı, intradermal kodein ve 48/80 maddesi ile gösterilmiştir. Mediyatör salınımı eğilimindeki bu artışın nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir (44).

Kronik ürtiker popülasyonun %0,5' inde görülür (19). KIÜ' de kadın / erkek oranı yaklaşık olarak 2/1 dir (17). Humpreys ve Hunter (102) çalışmalarında akut veya kronik ayrımı yapmadıkları 390 ürtikerli hastanın % 61' inin kadın hastalardan oluştuğunu bildirmişlerdir. Juhlin ve ark. (103) yaptıkları çalışmada AÜ' de kadın/erkek oranını 3,7 KÜ' de kadın/erkek oranını 2,3 olarak bulmuşlardır. Sibbald ve ark. (104) ürtikerli hastalarda yaş ortalamasını 39,2 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda literatür sonuçlarına benzer olarak KIÜ hasta grubu K/E oranı 2 olarak saptanmıştır.

Kronik idiyopatik ürtiker her yaşta görülebilmekle birlikte, Maurer ve ark. (38) klinik belirtilerin ortaya çıkışının sıklıkla 20-40 yaş arasında görüldüğünü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da KIÜ hasta grubunda yaş ortalaması literatür verileri ile uyumlu olarak $40,78 \pm 7,62$ yıl olarak bulunmuştur.

Metabolik sendrom santral obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve artmış kan basıncının bir kombinasyonudur (105). MetS multipl bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Sendromun hem kendisi, hem de tek başına öğelerinin her biri kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riske işaret eder (47). MetS ile enflamasyon arasındaki ilişki Sutherland ve ark. (106) tarafından iyi bir şekilde belgelenmiştir. IL-6, resistin, TNF ve CRP gibi

proenflamatuar sitokinlerde artışlar genişlemiş yağ dokusu kütlesi tarafından aşırı üretimi yansıtır (107,108). Bulgular, monosit kökenli makrofajların adipoz dokuda yerleştiğini, lokal olarak ve sistemik dolaşımında proinflamatuar sitokinlerin üretimine kaynaklık edebileceğini akla getirmektedir (109,110).

Obezite ile inflamasyon arasındaki bağlantı ilk olarak hem adipoz dokudan bol miktarda salınan bir adipokin hem de proinflamatuar bir sitokin olan TNF- α 'nın bulunmasıyla saptanmıştır. Adipoz dokudan TNF- α dışında, IL-6, IL-1 β , IL-10, IL18, CRP, PAI-1 leptin, resistin ve adiponektin gibi mediyatörler salınmaktadır (92). MetS' lu olgularda IL-1, IL-6, TNF- α ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin artışı ile sistemik proinflamatuar ve prokoagülan durum oluşur (111).

Kronik ürtiker patogenezinde inflamasyon ve koagülasyon kaskadının rolü son yıllarda tartışılmaktadır (112-114). Tedeschi ve ark. (112) KİÜ' de Fc ϵ RII reseptörü ile ilgili otoantikörlerin ve IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuar sitokinlerin, eozinofilleri doku faktörü (TF) üretimi için indükleyebileceklerini belirtmişlerdir. Doku faktörü ekstrinsik koagülasyon yolunu başlatarak trombin formasyonu oluşumuna neden olur. Asero ve ark. (113) KİÜ' li hastalarda protrombin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek düzeylerde bulmuşlardır. Zhu ve ark. (114) da bu hipotezi destekler şekilde, KİÜ' li hastalarda trombin-antitrombin kompleks (TAT), protrombin, D-dimer ve C5a düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir.

Kronik idiyopatik ürtikerli hastaların büyük kısmında otoimmünite ve sistemik inflamasyon olmasına rağmen, MetS ve KİÜ arasındaki ilişkinin sadece bir çalışmada değerlendirildiği görülmektedir. Ancak bu çalışma MetS varlığını değerlendirmek amacı ile yapılmış, ürtiker ile inflamatuvar markerların ilişkisi gösterilmemiştir (13). Young Min YE ve ark. (13) yaptıkları çalışmada KÜ tanılı 131 hastanın 39' unda (%29,8) MetS tanısı koymuşlardır. Bizim çalışmamızda benzer olarak 42 KİÜ hastasının 14' ünde (%33,3) MetS tanısı konulmuş ve kontrol grubuna (%11,9) göre anlamlı fark gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada (13) MetS tanı kriterlerinden bel çevresi, AKŞ, TG düzeyleri KİÜ' li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, SKB ve DKB değerleri için iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da

benzer olarak KIÜ hasta grubunun bel çevresi ve serum TG düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadan (13) farklı olarak bizim çalışmamızda AKŞ ve HDL düzeyleri ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca KIÜ hastalarında SKB ve DKB ortalaması (120,35:77,02) kontrol grubu ortalamasına (113,09:71,78) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda KIÜ hastalarının yaş aralığının 22-62 arasında değişmesi, bu çalışmanın 131 KIÜ hastası ve 1285 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılmış olması, hasta sayısının çokluğu ayrıca KIÜ hastalarının yaş aralığının 20-71 arasında değişmesi bu farklılığı oluşturuyor gibi görünmektedir.

Ürtiker patogenezinde mast hücrelerinden TNF- α dahil birçok mediatör salınımı rol oynamaktadır (115). Bu teoriye dayanılarak yapılan bazı çalışmalarda TNF- α düzeyleri KIÜ hastalarında yüksek bulunmuş ve TNF- α ' yı hedefleyen tedaviler gündeme gelmiştir (116). Klein ve ark. (100) mast hücre degranülasyonunun insan prepisyumu kültür keratinositleri üzerine olan etkisinin TNF- α ' ya karşı antikor kullanılarak önlenildiğini gözlemlemiş ve ürtika plağı oluşumunda bu sitokinin de rolü olabileceğini belirtmiştir. Sand ve ark. (117) yüksek doz antihistaminik ve immünespresif tedavilere yanıtız 20 KIÜ hastası üzerinde yaptıkları çalışmada TNF- α inhibitörlerini tedavide kullanmışlardır. Bu çalışma sonucunda, çalışmaya dahil edilen 20 hastadan 12' sinde (%60) semptomlarda tama yakın, 3' ünde (%15) kısmi gerileme olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışmadan (117) farklı olarak Tedeschi ve ark. (112) KIÜ hastalarında TNF- α salınımının normal popülasyondan farklı olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da KIÜ hastalarının ortalama serum TNF- α düzeyi kontrol grubu ortalamasına göre düşük bulunmuştur. Bu sonuç Kaplan ve ark. (20)' nın belirttiği gibi ürtiker patogenezinde TNF- α haricinde çok sayıda mediatörün rol oynadığını gösterebilir.

Ridker ve ark. (118) yaptıkları çalışmada serum TNF- α düzeyinin yüksek olduğu hastalarda KAH ve MetS riskinin artmış olduğunu belirtmişlerdir. Young Min Ye ve ark. (13) serum TNF- α , C3, C4 değerlerini MetS' u olan KIÜ hastalarında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Fakat TNF- α düzeyleri ile MetS ve KIÜ arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda MetS tanısı alan 19 olgunun serum TNF- α düzeyleri ortalaması MetS tanısı almayan 65

olgu ortalaması ile kıyaslandığında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan hasta sayısı ve ölçüm metodlarının farklılığı bu sonuçlarda rol oynuyor gibi görünmektedir.

Resistin gibi yeni sitokinlerin insülin direnci ve kilo artışı üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Artmış resistin düzeylerinin, insülin direncinde artmaya yol açtığı belirtilmiştir (75). Reilly ve ark. (12) diabetik ve nondiabetik olgularda plazma resistin düzeylerinin diğer inflamatuvar markerlarla birlikte yüksek olmasının koroner arter kalsifikasyonu için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgulara rağmen resistinin MetS' daki rolü tartışmalıdır. Bazı çalışmalar serum resistin düzeylerinin obezite, insülin direnci ve T2DM ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (10,71,119). Buna karşın diğer bazı çalışmalar metabolik ve lipid belirteçlerle serum resistin düzeyi arasında MetS' lu olgular ve kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermemiştir (12,77,81,82). Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, MetS tanısı için kullanılan kriterlerin farklı olması, ölçüm metodlarının farklı olması bu çelişkili sonuçlarda rol oynuyor gibi gözükmektedir. Çalışmamızda KIÜ hastalarının serum resistin düzeyi ortalaması ile kontrol grubu ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. NCEP ATP III tanı kriterleri ile KIÜ hastalarında MetS tanısı alan 19 hastanın serum resistin düzeyleri ortalaması MetS tanısı almayan hastaların ortalaması ile karşılaştırılmıştır. Serum resistin düzeyleri ile MetS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Azuma ve ark. (119) Japonya' da yaptıkları kohort çalışmasında obez kişilerde serum resistin düzeylerini sağlıklı gönüllülere göre yüksek bulmuşlardır. Fakat serum resistin düzeyi ile insülin direnci ve MetS arasında anlamlı ilişki göstermemişlerdir.

Utzschneider ve ark. (83) yaşları 32 ve 75 arasında değişen 177 hasta (75 erkek 102 kadın) üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların serum resistin düzeyleri ve insülin direnci arasında anlamlı ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca bizim çalışmamıza benzer olarak serum lipid düzeyleri ve diğer MetS tanı kriterleri ile de serum resistin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptamadıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmamızdan farklı olarak Reilly ve ark. (12) MetS olan 249 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bu hastaların serum resistin düzeylerini MetS olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Pezhman ve ark. (120) yaşları 38 ve 44 arasında değişen, obez veya fazla kilolu (BKİ $32.56 \pm 4.54 \text{ kg/m}^2$), sedanter fakat diğer açılardan sağlıklı 37 erkek ile yaptıkları çalışmada serum resistin düzeylerinin BKİ ve abdominal obezite ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda KIÜ hastalarının BKİ ölçümleri ortalaması kontrol grubu ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Fakat resistin düzeyleri arasında iki grup arasında fark saptanmamıştır. Resistin ve inflamasyon arasındaki bu bağlantı akut inflamasyonda resistin düzeyinin arttığını gösteren çalışmalarla desteklenmiştir (12,121,122). Resistinin insanlarda metabolikten ziyade inflamatuvar bir rol oynadığı görüşü güçlenmiştir. Diğer taraftan çalışmamızda KIÜ hastalarında kontrol grubuna göre fark saptanmamış olması ürtikerde inflamasyon yolağında resistinin yeri olmadığını düşündürülebilir. Ayrıca Utzschneider ve ark. (83) resistinin serum düzeyi ölçümünün bu etkiyi aydınlatmakta yetersiz kalabileceğini öne sürmüşlerdir .

Kronik ürtikerli hastaların serumlarında, fonksiyonel otoantikoları tespit etmek için altın standart yöntem invitro bazofil histamin salgılatma aktivitesinin ölçümüdür (14,28). Ancak testin metodunun zorluğu ve her yerde yapılamaması nedeni ile OSDT, KÜ' de patogenezi önemli ölçüde ortaya koyabilen, fonksiyonel otoantikoların varlığını gösterebilen, kolay, ucuz bir test olarak ortaya çıkmaktadır (28,123). Ayrıca OSDT, in vitro bazofil histamin salınım aktivitesini en iyi gösteren in vivo test yöntemidir (14). OSDT, çeşitli çalışmalarda farklı kriterlere göre pozitif kabul edilmiştir. Sabroe ve ark. (28) ile Harmanyeri ve ark. (123) hastanın serumunun intradermal olarak hastanın ön koluna enjekte edilmesinden otuz dakika sonra, eritemli papül çap ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 1.5 mm' den fazla ise OSDT' yi pozitif kabul etmiştir (124). OSDT bu şekilde değerlendirildiğinde, testin duyarlılığı ve özgüllüğünün %80 olduğu gösterilmiştir (125). OSDT pozitiflik oranı genel olarak ortalama %50-60 olarak bulunmuştur (126). Bizim çalışmamızda da

OSDT, bu kriterlere uygun şekilde yapılmış ve değerlendirilmiştir. Çalışmaya aldığımız 42 KİÜ' li hastanın 28' inde (%66,6) OSDT pozitifliği elde ettik.

Sabroe ve ark. (127) otoantikör seviyesi düşük olan KİÜ hastalarında aktive eozinofillerin daha kalıcı olduğunu belirtmişlerdir. Bu düşünceden yola çıkılarak yapılan bazı çalışmalarda (13) ürtiker aktivitesinin OSDT ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda UAS7 değeri MetS olmayan grupta MetS tanılı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu farklılığı MetS olmayan KİÜ hastalarının yaş ortalamasının ($38,67 \pm 7,30$) MetS olan gruba göre ($45,00 \pm 6,62$) düşük olması ve MetS olmayan grupta MetS olan gruba göre kadınların oranının daha yüksek olması oluşturuyor gibi görünmektedir.

Tedeschi ve ark.' nın ve Kasperska-Zajac ve ark.' nın çalışmalarında serum CRP düzeyinin KÜ' de artmış olduğu gösterilmiştir (2,4). Çalışmamızda buna uygun olarak KİÜ hastalarının serum CRP düzeyleri ortalaması kontrol grubu ortalamasına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde serum CRP düzeyi Tedeschi ve ark.' nın, Kasperska-Zajac ve ark.' nın çalışmalarında ürtiker hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur (2,4). Kasperska-Zajac ve ark. (2) serum CRP düzeyi ve hastalık şiddetini korele buldukları çalışmalarında, şiddetli-orta ve hafif KÜ hasta grupları arasında serum CRP düzeylerini istatistiksel olarak farklı bulmuş, ancak UAS' ı hafif ürtiker hastaları ile kontrol grubu arasında belirgin bir fark bulmamıştır. Ayrıca şiddetli hastalık grubundaki 14 hastanın 3' ünde serum CRP düzeyini normal aralıkta tespit etmiştir. Böylece şiddetli hastalık aktivitesine rağmen serum CRP düzeyinin normal laboratuvar değerleri arasında da kalabileceğini savunmuşlardır. Bunun yanında hafif hastalık şiddeti olan 25 hastanın 2' sinde serum CRP düzeyinin normal değerlerin üzerinde olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda serum CRP düzeyinin hastaların semptomatik periyotlarında normal sınırlarda olsa bile remisyon ile birlikte bu değer altına düştüğünü göstermişlerdir. Bu nedenle hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde sadece normal laboratuvar aralığı üzerindeki serum CRP düzeyleri değil aynı zamanda normal sınırlardaki serum CRP düzeylerinin de dikkate alınmasını önermişlerdir. Kasperska-Zajac ve ark. (2) remisyon ve hastalık alevlenme dönemlerindeki serum CRP düzeylerinin karşılaştırılmasının yararlı olduğunu

belirtmişlerdir. Aleem ve ark. (128) artmış serum CRP düzeylerinin KİÜ' de artmış sistemik inflamatuvar cevapla ilişkili olduğunu fakat CRP düzeyinin ürtiker patogenezindeki rolünün net olmadığını, KİÜ' de hastalık aktivitesini gösterebileceğini belirtmişlerdir. Bu görüşten farklı olarak çalışmamızda MetS tanısı almayan KİÜ hastalarının UAS7 değeri MetS tanısı alan gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen serum CRP düzeyleri arasında iki grup arasında fark olmaması UAS7' de CRP düzeylerinin tek başına belirleyici olmayabileceğini düşündürmüştür.

Leznoff ve ark. (129) kronik ürtikerli 624 hastanın 90'ında (%14,4) tiroid otoimmünitesi gözlemlemişlerdir. Heymann ve ark. (130) 140 hastadan 17'inde (%12,1) anti-TG antikorunu pozitif saptamışlardır. Lanigan ve ark. (131) tiroid otoimmünitesini, KİÜ' li hastalarda tiroid otoantikoları negatif olan tiroid hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Türkteş ve ark. (132) KÜ' li 94 hastanın 11'inde (%11,7) anti-TG antikor pozitifliği, 9'unda (%9,57) anti-TPO pozitifliği saptamışlardır. Young Min Ye ve ark. (13) tiroid otoantikoları prevalanslarını iki grupta benzer bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak, anti TG, anti TPO düzeyleri açısından MetS tanılı KİÜ hastaları ile MetS tanısı almayan KİÜ hastaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Elde ettiğimiz bu sonuç Sabroe ve Greaves'in yaptıkları çalışma (23) ile uyumludur.

Young Min Ye ve ark. (13) MetS' u olan 39 KİÜ hastasını MetS' u olmayan 92 KİÜ hastası ile karşılaştırdıkları çalışmada serum total IgE düzeyleri, atopi, ANA prevalanslarını iki grupta benzer bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak atopi varlığı ve ANA düzeyleri açısından MetS tanılı KİÜ hastaları ile MetS tanısı almayan KİÜ arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda MetS tanılı hastalarla MetS tanılı olmayan hastalar arasında anjioödem varlığı açısından fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Young Min Ye ve ark.' nın çalışmalarında (13) MetS tanılı grupta anjioödem oranları diğer gruptan düşük bulunmuştur. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda MetS' lu grupta erkekler kadınlardan az sayıdadır (%42,9). Ayrıca onların çalışmalarında MetS olmayan KİÜ hastaları sayısının fazla olması sonuçlardaki bu farklılığı oluşturuyor gibi görünmektedir. Yine

Young Min Ye ve ark. (13)' nın çalışmalarına benzer olarak çalışmamızda KIÜ hastalarında hastalık süreleri açısından MetS olan grupla (27,35±4,61 ay) MetS olmayan grup (26,85±3,27) arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sistemik inflamasyon ve aktive koagülasyon sinyalinin KIÜ ve MetS patogenezinde rol oynadığı belirtilse de (5) artmış sistemik inflamasyonun KIÜ ve MetS için bir sebep mi yoksa hastalıkla birlikte giden bir epifenomen mi olduğu halen net değildir. Çalışmamızda serum CRP değerlerinin KIÜ hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen MetS tanılı KIÜ hastalarında anlamlı yükseklik saptanmaması MetS' da enflamatuvar markerların rolü üzerinde daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda KIÜ hasta grubunda metabolik sendromun komponentlerinde artış olduğu saptanmıştır ve zaman içinde çıkabilecek diğer belirtiler açısından hastaların takiplerinin sürdürülmesinin önemli olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, daha geniş kapsamlı çalışma gruplarında daha çarpıcı sonuçlar elde edilebileceği için bu konuda daha çok sayıda hasta içeren ve hastaların uzun süre izlendiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın temel amacı KIÜ hastalarında serum resistin düzeylerini belirleyerek MetS' a olan yatkınlığı belirlemektir. Aynı zamanda KIÜ hastaları ve kontrol grubunda MetS oranlarının ve serum TNF- α düzeylerinin kıyaslanması planlandı. Bu çalışmada şu sonuçlar elde edildi.

1) Bu çalışmaya 42 KIÜ hastası ve 42 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların 14 (%33,3)' ü erkek 28 (%66,7)' si kadındı. Kontrol grubu 14 (%33,3) erkek, 28 (%66,7) kadından oluşmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen 84 kişinin yaş ortalaması $40,05 \pm 13,1$ yıl' dı. Yaş ortalaması KIÜ hasta grubunda $40,78 \pm 7,62$ yıl kontrol grubunda $40,00 \pm 12,26$ yıl' dı. ($p=0,334$)

2) Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu MetS varlığı yönüyle incelendi. 42 KIÜ hastasından 14 (%33,3)' ünde, 42 kontrol grubundan 5 (%11,9)' inde MetS saptandı. İki grup arasında MetS varlığı açısından anlamlı fark bulundu. ($p=0,037$)

3) Hasta ve kontrol grubu MetS bileşenleri açısından karşılaştırıldı. Her iki gruptaki olguların bel çevresi ölçümlerine göre karşılaştırılması sonucu KIÜ hastalarında bel çevresi ortalaması ($88,64 \pm 11,04$ cm) kontrol grubu ortalamasından ($81,59 \pm 13,31$ cm) anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0,005$)

4) AKŞ ve HDL düzeyleri ölçümlerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p=0,38$) ($p=0,802$)

5) Her iki grubun TG düzeyleri ölçümünde KIÜ hastalarının TG düzeyi ortalaması ($142,38 \pm 71,19$ mg/dl) kontrol grubu TG düzeyleri ortalamasından ($110,88 \pm 48,42$ mg/dl) anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0,048$)

6) Sistolik ve diastolik kan basıncı (SKB, DKB) ortalamaları KIÜ hastalarında ($120,35 \pm 14,24$ mmHg), ($77,02 \pm 10,12$ mmHg) kontrol grubuna göre ($113,09 \pm 14,77$ mmHg), ($71,78 \pm 9,48$ mmHg) anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0,013$) ($p=0,018$)

7) Çalışmaya dahil edilen KIÜ hastaları ve kontrol grubu serum resistin düzeyleri açısından kıyaslandı. KIÜ hastalarının serum resistin düzeyleri ortalaması ($1928,31 \pm 212,85$ pg/ml)' ydi. Kontrol grubunun serum resistin düzeyleri

ortalaması ise (2107,60±156,71 pg/ml)' ydi. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (p=0,057)

8) Çalışmamızda serum resistin düzeylerinin KİÜ hastalarında normal popülasyondan farklılığı gösterilemedi.

9) KİÜ hastalarının serum TNF- α düzeyleri ortalaması (59,62±73,00 pg/ml) ve kontrol grubunun serum TNF- α düzeyleri ortalaması (63,21±42,32 pg/ml) karşılaştırıldı. Kontrol grubunun ortalaması hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (p=0,036)

10) Çalışmamızda KİÜ ile serum TNF- α düzeyleri arasında ilişki bulunamadı.

11) KİÜ hastalarının serum hsCRP düzeyleri ortalaması (2,81±3,35 mg/L) ve kontrol grubunun serum hsCRP düzeyleri ortalaması (63,21±42,32 mg/L) karşılaştırıldı. KİÜ hasta grubunun ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (p=0,031)

12) Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda MetS tanısı alan 19 olgunun serum resistin düzeyleri ortalaması (1820,74±2070,47 pg/ml)' ydi. MetS tanısı almayan 69 olgunun serum resistin düzeyleri ortalaması ise (2072,26±1810,47 pg/ml) bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. (p=0,094)

13) MetS tanısı alan KİÜ hastalarının yaş ortalaması (45,00±6,62 yıl) ile MetS tanısı almayan KİÜ hastalarının yaş ortalaması (38,67±7,30 yıl) arasında anlamlı fark bulundu. (p=0,01)

14) MetS tanısı almayan KİÜ hastalarının UAS7 değeri ortalaması (26,67±9,00) MetS tanısı alan KİÜ hastalarının UAS7 değeri ortalaması (19,28±8,73)' na göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (p=0,020)

15) KİÜ hastalarının MetS açısından incelenmesinin ve erken tanı konulmasının önemli olduğu düşüncesindeyiz.

16) Serum resistin ve TNF- α düzeylerinin KİÜ li hastalarda ve MetS lu olgularda yüksek bulunmamasının sebebinin çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması ve ölçüm farklılıkları nedeniyle olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca serum resistin ve TNF-

α düzeylerinin KIÜ hastalarında ölçümü ile ilgili daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):777-87.
2. Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1386-91.
3. Dos Santos JC, Azor MH, Nojima VY, Lourenco FD, Prearo E, Maruta CW, et al. Increased circulating proinflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(10):1433-40.
4. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine releasing factors. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(6): 875-81.
5. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(6):665-72.
6. Soter NA, Kaplan AP. Urticaria and Angioedema. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 8th ed. New York, The McGraw Hill Companies, 2003:1129-43.
7. Grattan CEH, Black AK. Urticaria. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed. Oxford: Blackwell Science, 2010;(22): 2113-39.
8. Denli YG, Yücel A, Baba M, Karakas M, Memisoglu HR. Ürtikerde tanı. *Türkderm*. 2001;35:1224-34.
9. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.

10. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(4):331-5.
11. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta.* 2004;339(1-2):57-63.
12. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation.* 2005;111(7): 932-9.
13. Ye YM, Jin HJ, Hwang EK, Nam YH, Kim JH, Shin YS et al. Co existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: clinical implications. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(2):156-60.
14. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(5):645-57.
15. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. BSAIC guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(5):631-50.
16. Black AK, Greaves MW, Champion RH. The Urticarias. *Br J Dermatol.* 1991;124:100-8.
17. Bologna JL, Schaffer JV, Jorizzo JL, eds. *Dermatology*, 3rd ed. London : Mosby; 2012;9:261-306.
18. Champion R. H: Urticaria: then and now. *Br J Dermatol.* 1988; 119(4): 427-36.
19. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):465-74.
20. Kaplan AP. Chapter 38. Urticaria and Angioedema. In: Fitzpatrick' s *Dermatology in General Medicine*, 8th. ed. Edited by Goldsmith LA, Katz SI,

- Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. New York, NY: The McGraw Hill Companies; 2012.
21. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Urticaria, anjioedema and anaphylaxis. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin, Spinger. 2000;431-56.
 22. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*. 3'üncü baskı. İstanbul, Nobel 2008;255-262.
 23. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol*. 1997;133(8):1003-8.
 24. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(2):190-203.
 25. Mitchell RN, Kumar V. *Immün Bozukluklar*. Ed: Çevikbas U, Robbins Temel Patoloji. 7th Edition, pp. 103-164, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003.
 26. Greaves MW. The immunopharmacology of skin inflammation: the future is already here! *Br J Dermatol*. 2000;143(1):47-52.
 27. Tüzün Y. Ürtiker. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH. 2' nci baskı Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1994; 281-291.
 28. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 1999;140:446-52.
 29. Grattan CEH. Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:163-81.
 30. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:169-72.
 31. Marone G, Spadaro G, Palumbo C, Condorelli G. The anti-IgE/anti-Fc ϵ R1 α autoantibody network in allergic and autoimmune diseases. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29:17-27.
 32. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angioedema. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):501-506.

33. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(4):306-17.
34. Jurakic Toncic R, Lipozencic J, Marinovic B. Treatment of chronic urticaria. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009;17:305-22.
35. Fonacier L, Aquino M, Kim B. Clinical evaluation and treatment of chronic urticaria. *Postgrad Med.* 2010;122:148-56.
36. Grattan CEH, Black AK. Urticaria and Mastocytosis. *Rook's Textbook of Dermatology.* Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7th ed. Massachusetts, Blackwell Publishing INC, 2004;47.1-47.37.
37. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868-87.
38. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy.* 2011;66:317-30.
39. Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy.* 1983;51:161-5.
40. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol.* 2007; 34: 294-301.
41. Bülbül Başkan E. Kronik İdiyopatik Ürtikerde Tanısal Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2012;5:1-10.
42. Greaves MW: Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:664-72.
43. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI task force position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy.* 2013;68:27-36.
44. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:360-4.
45. Ley K. Integration of inflammatory signals by rolling neutrophils. *Immunol Rev.* 2002;186:8-18.

46. Soler AN, Urticaria and angioedema. In: Fitzpatrick TB . Risen AZ . Wolll K. I rcedberg 1M. Austen Kf, Dermatology in General Medicine. 4th ed.1993:1483-93.
47. Grundy SM. Metabolic syndrome: A growing clinical challenge. Medscape Cardiol. 2004;8(2):16-23.
48. Research contributions of Eskil Kylin. Sven Med Tidskr. 2001;5(1):15-28.
49. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. Eur Heart J Suppl 2005;7 (Supp D):D3-D5.
50. Uysal AR. Metabolic sendrom ve hepatosteatoz. Güncel Gastroenteroloji Dergisi. 2005;9(1):53-7.
51. Grundy SM, Brewer HB JR, Cleeman JI et al. Definition of Metabolic Syndrome: Report of The National Heart, Lung and Blood Institue / American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation. 2004;109:433-8.
52. Temizhan A. Abdominal obesity and cardiometabolic risk. The Anat J Cardiol. 2007;7(1):35-6.
53. NCEP-Adult Treatment Panel III. Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001;285:2486-97.
54. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A. Türkiye metabolik sendrom prevalansı çalışması (METSAR) sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Mart 2005. İstanbul
55. Hanley A, J Festa, D'agostino R. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of T2DM: using directly measured insulin sensitivity. J Biol Chem. 2004;53:1773-81.
56. Krentz AJ and M. Nattrass. "Insulin Resistance: a Multifaceted Metabolic Syndrome. Insights Gained Using a Low-dose Insulin Infusion Technique."Diab Med. 1996;13(1):30-9.

57. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol* 1987;64:1169-73.
58. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, et al: Excessive Body Weight and Smoking Associates with a High Risk of Onset of Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:492-7.
59. Döner N, Yaşar Ş, Ekmekçi TR: Obezite ile İlişkili Dermatolojilerin Obezlerde ve Aşırı Kilolularda Araştırılması. *Türkderm.* 2011;45:146-51.
60. Hatun Ş, Çizmecioglu F. Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2005; 48: 257-65.
61. V. Gupta, A. K. Singh, Vani Gupta, S. Kumar, et al. Association of Circulating Resistin with Metabolic Risk Factors in Indian Females Having Metabolic Syndrome *Toxicol Int.* 2011;18(2):168-172.
62. Spah F: Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008;159:10-7.
63. Gulekon A, Adışen E: Psoriasis ve komorbiditeler. *Türkderm.* 2008;42(2):23-5.
64. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:321-8.
65. Vettor R, Milan G, Rossato M. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:3-10.
66. Shapiro J, Cohen A, David M. The association between psoriasis, diabetes mellitus and atherosclerosis a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:629-34.
67. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 529-34.
68. Shapiro J, Cohen AD, Weitzman D, et al. Psoriasis and cardiovascular risk factors: a case-control study on inpatients comparing psoriasis to dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):252-8.

69. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al: Increased prevalence of the metabolic syndrome with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:321-8.
70. Bennermo M, Held C. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem.* 2004; 50:2136-40.
71. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409:307-12.
72. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol.* 2005; 174: 5789- 95.
73. Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol.* 2009;133:157-70.
74. Aquilante CL, Kosmiski LA, Knutsen SD, Zineh I. Relationship between plasma resistin concentrations, inflammatory chemokines, and components of the metabolic syndrome in adults. *Metabolism.* 2008;57:494-501.
75. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, Clark PM, Smith SA, Barnett AH, Kumar S. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:6098-106.
76. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med.* 2004; 255:439-47.
77. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;285:561-564.
78. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance

- in non obese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocr Metab.* 2004; 89:18448.
79. Pfutzner A, Langenfeld M, Kunt T, Lobig M, Forst T. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab Med.* 2003;49:571-6.
 80. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, Manabe I, Utsunomiya K, Nagai R. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: A new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314:415-9.
 81. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, Orlova C & Mantzoros CS. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocr Metab.* 2003;88:4848-56.
 82. Iqbal N, Seshadri P, Stern L, Loh J, Kundu S, Jafar T & Samaha FF. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *Euro Rev Med Pharm Sci.* 2005;9:161-65.
 83. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, Wallace TM, Hull RL, Zraika S et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia.* 2005;48: 2330-33.
 84. Farvid MS, Ng TW, Chan DC et al. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia. *Diabetes, Obes and Metab.* 2005;7:406-13.
 85. de Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Primo D. Lack of association of serum resistin levels with metabolic syndrome criteria in obese female patients. *Clin Biochem.* 2011;44(16):1280-3.
 86. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821-30.

87. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase *J Clin Invest*. 1995;95(5):2111-9.
88. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the Nat Acad Sci*. 1975;72(9):3666-70.
89. Sheu WHH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2000;22(6):595-606.
90. Perez C, Albert I, DeFay K, Zachariades N, Gooding L and Kriegler M. A nonsecretable cell surface mutant of tumor necrosis factor (TNF) kills by cell-to cell contact. *Cell*. 1990;63(2):251-58.
91. Sethi J K, Hotamisligil G S. The role of TNF- α in adipocyte metabolism. In *seminars in cell and developmental biology*. Academic Press. 1999;10(1):19-29.
92. Berköz M, Yalın S. [Immunologic and inflammatory functions of adipose tissue. *Mersin University J Health Sci*. 2008;1(1):1-9.
93. Mehta S, Farmer JA: Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9:134-8.
94. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, et al. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2907-10.
95. Antuna-Puente B, Feve B, Fellhai S, Bastard JP: Obesity, inflammation and insulin resistance: Which role for adipokines. *Therapie*. 2007;62:285-92.
96. Popko K, Gorska E, Stelmazczyk A et al. Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res*. 2010;15(2):120-22.

97. Samad F, Uysal K T, Wiesbrock S M et al: Tumor necrosis factor α is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(12):6902-07.
98. LeBoeuf RC, Schreyer SA. The role of tumor necrosis factor- α receptors in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 1998;8(3):131-38.
99. Hotamisligil, G. S. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Int Med.* 1999;245(6):621-25.
100. Klein NM . Degranulation of human mast cells induces an endothelial antigen central to leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86:8972–76.
101. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy.* 1992;69:61-5.
102. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol.* 1998;138(4):635-8.
103. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol.* 1981;104(4):369-81.
104. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria. Evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol.* 1991;30(6):381-6.
105. Park HS, Kim SM, Lee JS, Lee J, Han JH, Yoon DK, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome in Korea: Korean National Health and Nutrition Survey 1998–2001. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:50-8.
106. Sutherland J, McKinnley B, Eckel RH. The Metabolic Syndrome and Inflammation. *Metabolic Syndr Rel Disord.* 2004;2:82-104.
107. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24:278-301.
108. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92:347-55.
109. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin*

- Invest. 2003;112:1796-1808.
110. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112:1821-30.
 111. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33: 431-53.
 112. Tedeschi A, Kolchir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy.* 2014;69(6):683-8.
 113. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):1113-7.
 114. Zhu H, Liang B, Li R, Li J, Lin L, Ma S, et al. Activation of coagulation, anti-coagulation, fibrinolysis and the complement system in patients with urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31(1):43-50.
 115. Gordon JR, Burd PR, Galli SJ. Mast cells as a source of multifunctional cytokines. *Immunol Today.* 1990;11:458-64.
 116. Piconi S, Trabattoni D, Iemoli E et al. Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticaria. *Int Arc Allergy Immunol.* 2002;128:59-66.
 117. Sand FL, Thomsen SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy.* 2013;130905.
 118. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2149-53.
 119. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A & Saruta T. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res.* 2003;11:997-1001.

120. Pezhman A, Mohsen T, Akbar A, Javad A. Serum adiponectin is related to resistin independent of adiposity. *Int J Biosci.* 2012;2(6):151-58.
121. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;300:472-76.
122. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A . Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diab Care.* 2004;10:2450-7.
123. Harmanyeri Y, Doğan B, Taşkaplan MO, Oz M. Otolog serum deri testi: Kronik idiyopatik urtikerli hastalarda prevalans çalışması. *Türkderm.* 2000;34:93-94.
124. Tuzun B, Hasman D. Otoimmün ürtiker ile otolog serum testi ve tiroid hastalığı ilişkisi. *Dermatose.* 2002;3:46-51.
125. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29:433-38.
126. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol.* 1986;114:583-590.
127. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-Fc epsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:484-93.
128. Aleem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of C-Reactive Protein Levels with Severity of Chronic Urticaria. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):636-40.
129. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and Angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84(1):66-71.

130. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;1:229-32.
131. Lanigan SW, Short P, Moulton P. The association of chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol*. 1987;5:335-38.
132. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol*. 1997;36(3):187-190.

