



KRONİK İDİOPATİK ÜRTİKERDE OTOLOG SERUM TESTİ

AUTOLOGOUS SERUM TEST POSITIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA

Nihal METE Okan GÜLBAHAR Aytül SİN Ali KOKULUDAĞ Filiz SEBİK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Alerji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: kronik idiyopatik ürtiker, otolog serum testi, IgE, reseptörü.

Key words: chronic idiopathic urticaria, autologous serum skin test, IgE, receptor.

ÖZET

Kronik ürtiker hastalarının % 75 inden fazlasında yoğun araştırmalara rağmen etiyoloji saptanamaz. Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) tanısı konulan bu hastalarda otoimmün mekanizmaların ürtiker oluşumundan sorumlu olduğuna dair bulgular gün geçtikçe artmaktadır.

KİÜ hastalarında otolog serum test pozitifliğini belirlemek amacı ile alerji polikliniğine ürtiker şikayeti ile başvuran 60 hasta çalışmaya alınmıştır, 28 hastaya KİÜ tanısı konulmuştur. Hastalardan elde edilen serumlar ön kol fleksor bölümüne 50 µL volümünde intradermal enjekte edilmiştir. Deri reaktivitesini belirlemek amacı ile pozitif kontrol (histamin) ve negatif

kontrol (serum fizyolojik) kullanılmıştır. Otolog serumun enjeksiyon yerinde serum fizyolojisinin oluşturduğundan 1,5 mm veya daha fazla kızarıklığın eşlik ettiği kabarıklık oluşması pozitif test reaksiyonu olarak yorumlanmıştır.

Bu çalışmada KİÜ hastalarının %82.1'inde otolog serum testi pozitif bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda otolog serum testi pozitif hastalarda semptomların daha şiddetli olduğu ve klasik antihistaminik tedavisine yanıt vermedikleri saptanmıştır. Bu nedenle otolog serum testi pozitif hastalarda immunomodülatör tedavilerin kullanılması gerekebilir. Sonuç olarak otolog serum testi, rutinde uygulanması gereken verilecek tedaviyi belirleyici test olarak önem kazanmaktadır.

SUMMARY

The etiology of chronic urticaria cannot be identified in more than 75% of the patients even after an exhaustive search. However, recent studies indicate that autoimmune mechanisms may be involved in the etiology in patients with chronic idiopathic urticaria (CIU).

In this study, 60 patients who presented to the allergy clinic with urticaria were studied to determine the positivity of the autologous serum test in CIU. Twenty-eight patients were diagnosed with CIU. Patients were injected with 50µl autologous serum in the forearm intradermally. Histamine and normal saline were also injected as a positive and negative control, respectively. An area of skin redness that is at least 1.5 mm larger in diameter than that observed with saline was considered positive. The autologous serum test was positive in 82.1% of the patients with CIU. The urticaria symptoms were more severe and unresponsive to antihistaminic therapy in patients with a positive autologous serum test. Therefore, immunomodulatory therapies may be indicated in the CIU patients with a positive autologous serum test.

GİRİŞ

Ürtiker, pembe-kırmızı renkte, deriden kabarık, genellikle kenarları düzenli yuvarlak şekilde, kimi zaman da psödopodlar oluşturarak düzensiz şekillerde olabilen, basmakla solan, kaşıntılı lezyonlara verilen isimdir. Altı haftadan uzun süre hemen her gün tekrarlayan ürtiker lezyonları ile seyreden, etiolojisinde neden olabilecek bir faktör saptanamayan ürtiker kliniğine kronik idiopatik ürtiker (KIÜ) adı verilmektedir (1). Toplumdaki gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte en az %0.1 oranında görüldüğü ve bu oranın %3'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (2). Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülür (3).

1990 yılında Grattan ve ark.'ları kronik ürtiker hastalarının bir kısmında hasta serumunun intradermal enjeksiyonu ile enjeksiyon yerinde kaşıntı ve kızarıklık, histolojik olarak da mast hücre degranülasyonu oluştuğunu saptamışlardır (4). Histamin salınımına neden olan faktörün IgG yapısında bir antikor olduğu, mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan IgE'ye ve/veya yüksek afiniteli IgE reseptörünün α subünitine karşı geliştiği saptanmıştır (5, 6). KIÜ'li hastaların %25-30'unda anti-Fc ϵ RI- α bulunurken, %5-7'inde anti-IgE otoantikorları bulunur (6, 7). Mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan IgE ve Fc ϵ RI α 'ya karşı oluşmuş otoantikorların bağlanması bu hücrelerde aktivasyona neden olur, aktive olan hücreler başta histamin olmak üzere birçok vazoaktif mediatörü ortama salar ve ürtiker semptomları oluşur (1, 8). Bu otoantikorlar 4 yöntemle saptanabilir; otolog serum testi, bazofillerden histamin salınımı, Western blot yöntemi, ELISA yöntemi. Otolog serum testi, diğerlerine göre uygulanımı kolay ve ucuz bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı otolog serum testi ile mast hücre ve bazofillerden histamin salınımına neden olan otoantikorların oranını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları İmmunoloji ve Alerji Polikliniğine Nisan 1998 ve Mayıs 2001 tarihleri arasında başvuran 60 kronik ürtiker hastası çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların ayrıntılı anamnezleri alınmış ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Hastalara, eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, biyokimyasal kan analizlerinden SGOT, SGPT, GGT, Alkalen fosfataz, kan proteinleri, tam idrar bakışı yapılmıştır. İmmunoloji laboratuvarında; CRP, RF, C3 ve C4, IgG, IgA, IgM nefelometrik olarak (Dade Behring, Germany) ölçülmüştür. Hemaglütinasyon

yöntemi ile troid otoantikorları (anti-T, anti-M) (Murex Diagnostic GmbH, Germany) tayini yapılmıştır. Hastaları alerji

açısından incelemek için serumda total IgE, spesifik IgE (Unicap, Pharmacia, Sweden) bakılmıştır. İnhaler ve gıda alerjenleri ile prick testi yapılmıştır (Stallergens, France). İndirekt İF yöntemle antinükleer antikor (ANA) (Binding Site, England) bakılmıştır. Hepatit A, B ve C enfeksiyonları ve toksokara, kist hidatik için serolojik incelemeler yapılmıştır, gaitada parazit bakılmıştır. Heliko-bakter pylori enfeksiyonu araştırılması amacı ile endos-kopi ve kanda anti-HP IgG tayini yapılmıştır. Hastaların tinea enfeksiyonu açısından muayeneleri yapılmıştır. Hastaların tümüne sinüs grafisi ve akciğer grafisi çekilmiştir. Bu tahlillerin değerlendirilmesi sonrası 60 hastanın 32'sinde ürtiker nedeni olabilecek patolojiler saptanmış ve geriye kalan 28 hasta KIÜ olarak kabul edilmiştir.

Otolog Serum Testi

KIÜ tanısı alan 28 hastaya otolog serum testi yapılmıştır. Testten 4 hafta önce uzun etkili antihistaminikler, 3 gün önce ise kısa etkili antihistaminikler kesilmiştir. Hastaların venöz kan alınmış ve oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 500g'de 15 dakika santrifüj edilerek serumu ayrılmıştır. Elde edilen serumdan 50 μ L ön kolun fleksör bölgesine intradermal olarak enjekte edilmiştir. Otolog serumun enjekte edildiği bölgeden 5'er cm uzağa sırasıyla pozitif kontrol olarak 10 μ L'lik histamin (Allergopharma, Germany) ve negatif kontrol olarak 50 μ L serum fizyolojik (negative control for intracutaneous test, Allergopharma, Germany) intradermal enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 30 dakika sonra otolog serum, pozitif kontrol (histamin) ve negatif kontrolün (serum fizyolojik) intradermal olarak enjekte edildiği bölgeler değerlendirilmiştir. Intradermal enjeksiyondan 30 dakika sonra enjeksiyon yerinde oluşan kızarıklık "eritem", kabarıklık ise "endurasyon" olarak tanımlanır. Test değerlendirilirken, oluşan endurasyonun en geniş çapı ve bu çapa dik gelen endurasyon çapı ölçülmüştür. Kızarıklık-eritem Sabroe ve ark.'ının (58) tanımladığı şekilde derecelendirilmiştir. Buna göre: Derece 0: Derinin serum fizyolojikle oluşan kızarıklığa yakın renkte kızarmasıdır. Hafif pembe ya da deri renginde olması beklenir. Derece 1: Serum fizyolojinin enjekte edildiği bölge deri renginde iken otolog serumun pembe renk oluşturmasıdır. Derece 2: Serum fizyolojinin enjekte edildiği bölge deri renginde iken, otolog serumun histamine eşdeğer kırmızı renk oluşturmasıdır. Pozitif test reaksiyonu: Otolog serumun oluşturduğu eritemin derece 2 olması ve aynı zamanda endurasyon çapının serum fizyolojinin oluşturduğu endurasyon çapından 1.5 mm

büyük olması olarak değerlendirilmiştir (9). İstatistiksel değerlendirme, Windows SPSS programı ile, Frequencies analiz programı kullanılarak yapılmıştır.

SONUÇLAR

28 hastanın 22'si (%78.6) kadın, 6'sı (%21.4) erkek (kadın/erkek oranı ~3.7) ve yaş ortalamaları 42.4 (18-62 arası) idi. 21 hastada (%75) anjioödem, 17'sinde (%60.7) fiziksel ürtiker vardı. 7 hasta (%25) nonsteroid antiinflamatuar ilaç alımı sonrası şikayetlerinin arttığını ifade ediyorlardı (Tablo 1).

Tablo 1. KIÜ'li Hastaların Klinik Özellikleri.

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Anjioödem	Fiziksel Ürtiker	NSAİİ Artış
1	25	K	var	Yok	yok
2	52	K	var	var ^{1,2}	yok
3	40	K	var	var ³	var
4	41	K	var	var ^{2,4}	var
5	28	K	var	var ¹	yok
6	39	E	var	var ¹	yok
7	36	E	var	var ^{1,5}	yok
8	39	K	var	yok	var
9	45	K	yok	yok	yok
10	44	K	var	yok	yok
11	47	E	var	yok	yok
12	44	K	var	var ¹	var
13	22	K	var	var ¹	yok
14	56	K	var	var ¹	var
15	48	K	var	yok	yok
16	56	K	yok	var ¹	yok
17	30	E	yok	var ^{1,2}	yok
18	38	K	var	var ²	yok
19	63	K	var	yok	yok
20	47	K	yok	var ^{1,2}	yok
21	43	K	var	var ¹	yok
22	62	K	var	var ²	var
23	46	K	var	yok	yok
24	38	K	yok	yok	yok
25	35	K	yok	var ^{1,2}	yok
26	45	E	var	var ¹	yok
27	61	E	yok	yok	yok
28	18	K	var	yok	var

1-Geç tip basınç ürtikeri, 2-Dermografizm, 3-Kolinerjik ürtiker,4-Soğuk ürtiker, 5-Vibratuar ürtiker

Otolog serum testi tüm hastalara uygulanmıştır. 28 hastanın 23'ünde %82.1 otolog serum testi pozitif bulundu. Tablo 2'de otolog serum testi sonuçları verilmiştir.

Tablo 2. Kronik idiopatik ürtiker hastalarında otolog serum testi sonuçları.

Hasta No	Testin Yorumu	Otolog serum End X Eritem	Histamin End X Eritem	Negatif Kontrol End X Eritem
1	pozitif	10/10 X 18/20	8/8 X 30/40	0/0 X 0/0
2	pozitif	13/13 X 15/18	7/7 X 10/15	0/0 X 0/0
3	pozitif	8/9 X 16/20	14/20 X 20/30	0/0 X 0/0
4	pozitif	7/10 X 20/30	12/15 X 30/40	0/0 X 0/0
5	pozitif	15/20 X 25/27	8/10 X 20/22	0/0 X 0/0
6	pozitif	9/10 X 20/20	9/9 X 15/20	0/0 X 0/0
7	negatif	0/0 X 0/0	10/13 X 30/35	0/0 X 0/0
8	pozitif	10/12 X 30/30	10/13 X 30/40	0/0 X 0/0
9	pozitif	10/11 X 14/14	9/10 X 13/14	0/0 X 0/0
10	pozitif	7/10 X 10/20	10/10 X 20/25	0/0 X 0/0
11	pozitif	10/11 X 11/11	6/6 X 12/12	0/0 X 0/0
12	pozitif	8/11 X 14/20	10/14 X 20/22	0/0 X 0/0
13	pozitif	7/9 X 10/20	10/14 X 14/20	0/0 X 0/0
14	pozitif	12/14 X 24/27	6/7 X 10/12	2/3 X 5/6
15	pozitif	6/10 X 10/12	12/18 X 30/30	0/0 X 0/0
16	pozitif	10/12 X 15/15	3/4 X 3/4	0/0 X 0/0
17	pozitif	9/11 X 20/24	12/13 X 40/40	0/0 X 0/0
18	negatif	0/0 X 0/0	6/6 X 6/10	8/8 X 8/8
19	pozitif	7/12 X 14/20	10/14 X 22/23	0/0 X 0/0
20	pozitif	10/12 X 30/30	7/10 X 40/40	3/3 X 20/25
21	pozitif	8/8 X 24/25	2/3 X 4/5	0/0 X 0/0
22	negatif	6/7 X 17/20	4/4 X 6/9	6/7 X 0/0
23	pozitif	12/15 X 15/25	4/4 X 6/6	0/0 X 4/4
24	negatif	7/7 X 0/0	15/15 X 25/30	0/0 X 0/0
25	pozitif	7/11 X 12/16	8/12 X 16/16	0/0 X 0/0
26	negatif	0/0 X 0/0	13/17 X 23/40	0/0 X 0/0
27	pozitif	10/10 X 15/15	12/15 X 12/15	0/0 X 0/0
28	pozitif	10/10 X 12/12	10/10 X 20/20	0/0 X 0/0

TARTIŞMA

Kronik ürtikerde etiyolojik araştırmaların büyük oranda başarısızlıkla sonuçlanması, tedavilerin semptomları gidermeden öteye gidememesi, hastalığın uzun süreli doğası, doktorları çoğu zaman çaresiz bırakmaktadır. Ancak bu çalışmada 60 hastanın 32'inde (%50.3) etiyoloji saptanabilmektedir.

Kronik ürtikerin kadınlarda iki kat sık görüldüğü bildirilmektedir (10, 11). Bizim çalışmamızda, KIÜ tanısı alan 28 hastanın 22'si (%78.5) kadın ve 6'sı (%21.5) erkekti. Kadın/erkek oranı yaklaşık 3.7 bulundu. Kadınlar bu hastalığa daha eğilimli olarak görülmektedirler. Bu eğilim hormonal faktörlerle ilgili olabilir. Bazı kadınlar menstrüel siklusla paralel olarak hastalık şiddetinde değişkenlik gösterdiklerini ifade etmektedirler. Progesteronun siklik

salgılanımı ile hastalık şiddetinin değişebildiği vurgulanmıştır (12, 13). Pek çok otoimmün hastalığın kadınlarda sık görüldüğü de unutulmamalıdır.

Kronik ürtiker orta yaşlarda daha sık rastlanan bir hastalıktır (14). Bu çalışmada; 1 hasta (%3.8) 20 yaşın altında, 4 hasta (%14) 21-30, 7 hasta (%25) 31-40, 10 hasta (%36) 41-50 yaşları arasındaydı, 51-60 ve 61 yaş üstü 3'er hasta (%11) vardı. Bu çalışmada KIÜ hastalarının dağılımına bakılacak olursa hastalık en sık 4. on yılda saptanmıştır ve bu bulgu literatürle uyumludur.

Önceki çalışmalarda anjioödem %50 oranında kronik ürtikere eşlik ettiği bildirilmektedir (15). Biz anjioödem oranını %75 bulduk. Son yayınlarda KIÜ'li hastalarda anjioödem görülme oranının %87 civarında olabildiği gösterilmiştir (16). Buradan anjioödem KIÜ'li hastalarda KÜ hastalarına göre daha sık görüldüğü yorumunu yapmak mümkün olabilir.

Günümüzde çeşitli hastalıklarda saptanabilen otoantikorların yelpazesi oldukça geniştir, ancak bu otoantikorların bir kısmı hastalık patogenezi ile doğrudan bağlantılıdır. İşte anti-FcεRI ve anti-IgE hastalık patogeneziyle yakından ilişkili otoantikorlar arasındadır. Bu otoantikorlar mast hücre ve bazofil yüzeyine bağlanarak hücrenin aktive olmasına neden olur (6). Pemfigus vulgaris, dermatomyozit, bullöz pemfigoid, SLE, ürtikeryal vaskülit ve dermografizmde farklı oranlarda anti-FcεRI antikor pozitifliği bulunmuştur (7, 17, 18). Farklı hastalıklarda anti-FcεRI-α pozitifliği bulunmasına rağmen sadece KIÜ'li hastalardaki otoantikorların histamin salınımına neden olduğu yani fonksiyonel oldukları saptanmıştır (17).

KIÜ tanılı hastalarımızda otolog serum testi pozitifliğini %82.1 bulduk. Otolog serum testini ilk uygulayan Grattan ve ark. 12 KIÜ'li hastanın 7'sinde (%58) pozitiflik olduğunu bildirmişlerdir (19). Niimi ve ark. ise test pozitifliğini %60 bulmuşlardır (7). 1999 yılında Sabroe ve ark. otolog serum testinin uygulamasında en yüksek özgüllük ve duyar-

lılığa sahip kriterleri belirlemişlerdir (9). Türkiye'de Harmanyeri ve ark. %17 gibi çok daha düşük oranda pozitiflik bildirilmiştir (20). Hizal ve ark. idiyopatik grubu ayırmadan kronik ürtikerli hastalarda otolog serum testini %40 oranında pozitif bulmuşlardır (21). Bizim çalışmamızda kronik idiyopatik ürtiker hastalarında şu ana kadar bildirilen en yüksek pozitiflik oranını saptadık. Sabroe ve ark.'nın belirlediği kriterlere göre pozitif deri testi tanısını koyduk. Niimi ve ark.'nın yaptığı çalışmada 163 hastanın 98'inde (%60) pozitif deri testi saptayarak şu ana kadarki en yüksek oranı bildirmişlerdir. Bu çalışmada KIÜ tanısı için kronik ürtiker semptomu olan hastalar arasında fiziksel ürtikeri ve ürtikeryal vaskülitli olan hastalar çıkarılmıştır. Kalan hastalar KIÜ olarak adlandırılmışlardır (7). Diğer çalışmalarda da genel olarak aynı ilke izlenmiştir (6, 20). Bazı çalışmalarda hastalar kronik ürtiker olarak tanımlanmış idiyopatik grup ayrılmamıştır (12, 22). Bizim çalışmamızda ise idiyopatik ürtikerli grubu ayırabilmek için hastalarda ayrıntılı bir anamnez alınmış, dikkatli fizik muayene ve ayrıntılı laboratuvar analizleri yapılmıştır. Pozitiflik oranının yüksek olmasının nedeni KIÜ tanısının daha kesin konulmuş olması olabilir.

Otolog serum testinin pratik önemi nedir? Sabroe ve ark. otoantikor pozitifliği olan hastalarda negatif olanlara göre ürtiker plaklarının sayıca fazla ve vücut dağılımının daha yaygın, skorlama ile saptanan kaşıntının daha şiddetli, sistemik semptomların daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (16, 23). Klasik antihistaminik tedaviye cevap veremeyen veya kısıtlı cevap veren hastaların büyük bölümünün otoantikor pozitifliği olan hastalar olduğu söylenebilir. Bu hastalar plazmaferez, İV immunglobulin, veya siklosporin gibi immunomodulatuvar ilaç tedavisine adaydırlar (23, 24, 25).

Özetle, FcεRI ve IgE'ye karşı oluşmuş otoantikorların varlığı KIÜ hastalarının bir bölümünde semptomların otoimmün mekanizmalarla oluştuğuna işaret etmektedir. Otolog serum testi patogenezi ve tedaviyi belirlemede önemli olan bu otoantikorları gösteren pratik bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Sabroe RA, Greaves MW: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. Arch Dermatol 1997; 133:1003-1008.
2. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al, eds. *Allergy Principles and Practice*. 5inci baskı. 1998: 1104-1122.
3. Hellgren L: The prevalence of urticaria in the total population. Acta Allerologica 1972; 27:236-240.
4. Grattan CEH, Boon AP, Eady RAJ, Winkelmann RK. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles Ig-E mediated late phase reactions. Int Arch Allergy Appl Immunol 1990; 93:198-204.
5. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 1991; 21:695-704.
6. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N England J Medicine 1993; 328:1599-604.
7. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell B, Hide M et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. The Journal of Investigative Dermatology 1996; 106:1001-1006.
8. Greaves M. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunology 2000; 105:664-672.

9. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. The autologous serum skin test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:446-452.
10. Greaves M. Chronic urticaria. *N England J Medicine* 1995; 332:1767-1771.
11. 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; 30:381-386.
12. Vaughn MP, DeWalt AC, Diaz JD. Urticaria associated with systemic disease and psychological factors. In: Charlesworth EN, ed. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1995; 15:725-740.
13. Farah FS, Shbakh A. Autoimmune progesterone urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 48:257-261.
14. Metzger WJ: Urticaria, Angioedema, and Hereditary Angioedema. Roy Patterson, Leslie Carroll Grammer and Paul A. Greenberger, ed. *Allergic Diseases*. 5nci baskı. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 265-283.
15. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 40:443-450.
16. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 40:443-450.
17. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. *J Clin Invest* 1998; 101:243-251.
18. Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E, Maurer D, Stingl G. Anti-FcεRIα serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy* 2000; 55:951-954.
19. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114:583-590.
20. Harmanyeri Y, Bilal D, Taşkan MO, Öz M. Otolog serumda deri testi: KİÜ'li hastalarda prevalans çalışması. *Turkderm* 2000; 34:93-95.
21. Watson RD, Gershwin ME. Acquired angioedema associated with sinusitis. *Invest Allergol Clin Immunol*, 2000, 1083:129-134.
22. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; 55(3):306-308.
23. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339:1078-1080.
24. O'Donnell BF, Barlow RJ, Black AK, Greaves MW. Response of severe chronic urticaria to intravenous immunoglobulin (IVIG). *Br J Dermatol* 1994; 131:suppl 44:23-24. abstract.
25. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorbees JJ. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:1065-1067.