

Kronik Spontan Ürtikerde Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaç Duyarlılığının (NECD) Klinik ve Laboratuvar Fenotipleri Üzerindeki Etkisi

Betül Aksu¹ 

1. SBÜ İzmir Şehir Hastanesi, İzmir, Türkiye

Giriş

Kronik spontan ürtiker (KSÜ), EAACI/GA²LEN/EDF/WAO uzlaşılı kılavuzuna göre, tanımlanabilir bir dışsal tetikleyici olmaksızın kaşıntılı ürtikeryal papüllerin ve/veya anjiyoödem en az altı hafta boyunca tekrarlamasıyla karakterize, patogenezinde mast hücresi aktivasyonunun merkezi rol oynadığı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). KSÜ hastalarının önemli bir bölümünde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini inhibe ederek prostaglandin E₂ (PGE₂) sentezini azaltırken sisteinil lökotrien (CysLT) üretimini artırmakta ve buna bağlı olarak mevcut kutanöz semptomları alevlendirebilmektedir (2). Bu klinik tablo, NSAİİ hipersensitivite fenotiplerinden biri olan NSAİİ ile Alevlenen Kutanoz Hastalık (NSAID-Exacerbated Cutaneous Disease, NECD) olarak adlandırılmaktadır (2,3).

NECD patogenezinde COX-1 inhibisyonunun rolü hem biyokimyasal hem de hücresel düzeyde ortaya konmuştur. Doña ve arkadaşları, oral aspirin provokasyonunu takiben NECD hastalarında, üriner lökotrien E₄ (LTE₄) ve 9 α ,11 β -prostaglandin F₂ (9 α ,11 β -PGF₂) düzeylerinde belirgin artış saptamış; bu bulgular COX-1 inhibisyonuna bağlı eikosanoid dengesizliğinin NECD patogenezindeki önemini göstermiştir (4).

Bununla birlikte, NECD'nin sistemik inflamatuvar profiline ilişkin literatür verileri sınırlı olup klinik uygulamada kullanılabilecek güvenilir biyobelirteçler henüz tanımlanmamıştır (5). Branicka ve arkadaşları, tam kan sayımından türetilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), eozinofil/lenfosit oranı (ELR) ve trombosit/lenfosit oranını (PLR), NSAİİ

hipersensitivitesinin dört immediate fenotipinde — NSAİİ ile Alevlenen Solunum Yolu Hastalığı (NERD), NECD, NSAİİ ile indüklenen ürtiker/anjiyoödem/anafilaksi (NIUAA) ve Tek Bir NSAİİ ile İndüklenen Ürtiker/Anjiyoödem/Anafilaksi (SNIUAA) — değerlendirdikleri çalışmalarında, PLR'nin NECD grubunda hem diğer NSAİİ hipersensitivite fenotiplerine hem de astım ve KSÜ kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu, buna karşın ELR yüksekliğinin yalnızca NERD fenotipinde görüldüğünü bildirmişlerdir (6). Ancak bu çalışmada NECD hastaları, NSAİİ toleransı doğrulanmış ve klinik özellikleri açısından eşleştirilmiş bir KSÜ kohortuyla karşılaştırılmamıştır; dolayısıyla NECD'de sistemik inflamasyonu yansıtan hematolojik belirteçlerin, aynı ana hastalık popülasyonu içinde yalnızca NSAİİ duyarlılığı değişkeni esas alınarak değerlendirildiği çalışmalar literatürde eksik kalmaktadır (5,6).

Bu çalışmada, çoklu NSAİİ duyarlılığı bulunan NECD hastaları ile NSAİİ-toleran KSÜ hastalarının klinik özellikleri ve tam kan sayımından türetilen sistemik inflamatuvar indekslerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç Ve Yöntem

Çalışma Dizayını

Bu çalışma, kronik spontan ürtiker tanımlı hastalarda NSAİİ ile Alevlenen Kutanoz Hastalık (NECD) fenotipinin klinik ve laboratuvar özelliklerinin NSAİİ-toleran KSÜ hastalarıyla karşılaştırıldığı, tek merkezli, retrospektif, karşılaştırmalı gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı.

Çalışmanın Yapıldığı Merkez

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları polikliniğinde 1 Ocak 2024– 31 Aralık 2024 tarihleri arasında KSÜ tanısıyla izlenen hastaların elektronik tıbbi kayıtlarının taranmasıyla gerçekleştirildi.

Hasta Seçimi

Çalışma popülasyonu, EAACI/GA²LEN uzlaşım kılavuzuna göre KSÜ tanısı almış ve poliklinikte düzenli takip edilen hastalardan oluşturuldu. Dahil edilme kriterleri: (i) 18 yaş ve üzerinde olmak, (ii) KSÜ tanısının klinik kriterlere göre doğrulanmış olması, (iii) NSAİİ duyarlılık öyküsünün sorgulanmış ve dosyaya kaydedilmiş olmasıydı. Bu kriterleri karşılayan toplam 108 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar, NSAİİ duyarlılık öykülerine göre iki gruba ayrıldı: NECD grubu (n=32) ve NSAİİ-toleran grup (n=76). NECD tanı kriteri, en az iki farklı kimyasal gruptan NSAİİ ile veya tek başına aspirin ile semptom alevlenmesi öyküsünün bulunması olarak tanımlandı; tanı klinik öyküye dayandırıldı, oral provokasyon testi rutin olarak uygulanmadı.

Dışlama kriterleri: aktif enfeksiyon varlığı, hematolojik malignite öyküsü, immünsupresif ilaç kullanımı ve tam kan sayımı verilerinin eksik veya değerlendirilemez olmasıydı. Bu kriterlerden herhangi birini karşılayan hastalar analiz dışı bırakıldı.

Retrospektif olarak taranan hasta dosyalarından demografik veriler (yaş, cinsiyet) ve klinik veriler (hastalık süresi, anjiyoödem varlığı, atopi öyküsü, eşlik eden hastalıklar) kaydedildi.

Tüm hastaların başvuru anındaki (indeks vizit) laboratuvar değerlendirmesinden tam kan sayımı parametreleri (lökosit [WBC], hemoglobin [HGB], trombosit [PLT], nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil sayıları) elde edildi; çalışmanın retrospektif kesitsel tasarımı nedeniyle prospektif bir girişim veya izlem değerlendirmesi yapılmadı.

Tam kan sayımı parametrelerinden türetilen sistemik inflamatuvar indeksler şu formüllerle hesaplandı:

- $NLR = \text{Nötrofil} / \text{Lenfosit}$
- $PLR = \text{Trombosit} / \text{Lenfosit}$
- $ELR = \text{Eozinofil} / \text{Lenfosit}$
- $BLR = \text{Bazofil} / \text{Lenfosit}$
- $SII = (\text{Trombosit} \times \text{Nötrofil}) / \text{Lenfosit}$
- $SIRI = (\text{Nötrofil} \times \text{Monosit}) / \text{Lenfosit}$
- $AISI = (\text{Nötrofil} \times \text{Monosit} \times \text{Trombosit}) / \text{Lenfosit}$

Lenfosit

Sonlanım Ölçütleri

Çalışmanın birincil sonlanım ölçütü, NECD ve NSAİİ-toleran grupları arasında sistemik inflamatuvar indekslerin (NLR, PLR, ELR, BLR, SII, SIRI, AISI) ve temel hematolojik parametrelerin (eozinofil sayısı, hemoglobin düzeyi) karşılaştırılmasıydı. İkincil sonlanım ölçütleri ise; gruplar arasında hastalık süresi, anjiyoödem prevalansı, atopi öyküsü, eşlik eden hastalıkların karşılaştırılmasıydı.

İstatistik

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin büyük çoğunluğu normal dağılım göstermediğinden, gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (ortanca), kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde sunuldu.

İstatistiksel anlamlılık eşiği $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Birden fazla karşılaştırma yapılması nedeniyle Tip I hata riskinin arttığı göz önünde bulunduruldu ve bulgular bu sınırlılık dikkate alınarak yorumlandı. Tüm istatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 108 hastanın yaş ortalaması $39,89 \pm 14,09$ yıl (ortanca: 38,5) olarak saptandı; popülasyonun %64,8'i (n=70) kadın, %35,2'si (n=38) erkekti. NECD (n=32) ve NSAİİ-toleran KSÜ (n=76) grupları arasında yaş ($p=0,103$) ve cinsiyet dağılımı ($p=0,323$) açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastalık süresi NECD grubunda anlamlı derecede daha uzundu (ortanca 27 vs 9 ay; $p=0,027$). Anjiyoödem sıklığı NECD grubunda NSAİİ-toleran KSÜ grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti (%71,9 vs %44,7; $p=0,018$). Atopi öyküsü (%25,0 vs %25,0; $p=1,000$) ve eşlik eden hastalık sıklığı (%43,8 vs %48,7; $p=0,796$) açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 1).

Hemoglobin düzeyi ($14,43 \pm 1,40$ vs $13,60 \pm 1,71$ g/dL; $p=0,009$) ve mutlak eozinofil sayısı ($0,20 \pm 0,10$ vs $0,17 \pm 0,12 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0,030$) NECD grubunda daha yüksek saptandı. ELR de NECD grubunda daha yüksekti ($0,09 \pm 0,04$ vs $0,07 \pm 0,05$; $p=0,041$). NLR, PLR, BLR, SII, SIRI ve AISI açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 1: NSAİİ Duyarlılığı Olan (NECD) ve olmayan (NSAİİ-toleran) Kronik Spontan Ürtikerli Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametre	NECD (n=32)	NSAİİ-toleran (n=76)	p (etki büyüklüğü)
Demografik Özellikler			
Yaş (yıl), Ort±SS (Ortanca)	43,00±12,18 (42,5)	38,58±14,69 (37,0)	0,103
Cinsiyet (K/E), n (%)	18(%56,2)/14(%43,8)	52(%68,4)/24(%31,6)	0,323 ^b
Klinik Özellikler			
Hastalık Süresi (ay), Ort±SS (Ortanca)	37,94±39,76 (27)	22,61±41,29 (9)	0,027*
Anjiyoödem Varlığı, n (%)	23 (%71,9)	34 (%44,7)	0,018 ^{*b}
Atopi Öyküsü, n (%)	8 (%25,0)	19 (%25,0)	1,000 ^b
Komorbidite, n (%)	14 (%43,8)	37 (%48,7)	0,796 ^b

* $p < 0,05$

^b Ki-kare testi; diğerleri Mann-Whitney U testi.

Tartışma

Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada, NECD fenotipi NSAİİ-toleran grubuna kıyasla daha uzun hastalık süresi, daha yüksek anjiyoödem prevalansı ve daha yüksek hemoglobin, eozinofil sayısı ile ELR değerlerine sahipti. Hastalık süresi ve anjiyoödem bulgularımız, Sánchez-Borges ve ark.'nın 423 KSÜ hastasını kapsayan çalışma bulguları ile uyumlu idi. Sánchez-Borges ve ark.'nın çalışmasında aspirinle alevlenen kutanöz hastalık (AECD) grubu NSAİİ-toleran KSÜ'ye kıyasla anlamlı derecede daha uzun hastalık süresi ($57,7 \pm 118,4$ vs $24,4 \pm 36,6$ ay) ve daha yüksek anjiyoödem prevalansı (%72,7 vs %30,9) göstermiştir. Buna karşın, aynı çalışmada AECD grubunda atopi öyküsü de anlamlı derecede yüksek bulunmuşken (%83,8 vs %58,4), bizim çalışmamızda atopi sıklığı iki grupta özdeş (%25,0); bu uyumsuzluk, örneklem büyüklüğü farkı, atopi tanım kriterlerindeki (öykü temelli vs. objektif test) farklılıklar veya popülasyonlar arası genetik/çevresel değişkenlik ile ilişkili olabilir (7). NECD'nin KSÜ içinde ayrı bir klinik seyre sahip alt fenotip olduğu görüşü, Asero'nun altta yatan KSÜ varlığının klinik seyri farklılaştırdığını gösteren çalışmasıyla da örtüşmektedir (8). Eozinofil sayısı ve ELR'deki yükseklik ise, KSÜ'de Tip 2/eozinofilik inflamasyonun NECD fenotipinde daha belirgin olabileceğine işaret eden dolaylı bir bulgu olarak yorumlanabilir; ancak bu

ilişkinin yönü ve nedenselliği mevcut kesitsel tasarımla belirlenmemektedir.

ELR ve diğer indekslerin (NLR, PLR, BLR) klinik kullanım değeri literatürde de tutarsızdır. Branicka ve ark, omalizumab tedavisi alan KSÜ hastalarında bu dört oranın altı aylık tedavi sürecinde anlamlı değişmediğini ve tedavi yanıtını öngörmeye yetersiz kaldığını bildirmiştir (9). Farklı bir çalışmalarında ise ELR'nin NSAİİ hipersensitivite alt tiplerini ayırt etmede NECD'de değil NERD'de anlamlı yükseldiğini, PLR'nin ise NECD'de kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir (6). Bu ikinci bulgu, bizim çalışmamızda PLR açısından fark saptanmamasıyla ($p=0,906$) doğrudan çelişmektedir. Bu çelişki, ELR/PLR gibi belirteçlerin KSÜ-NSAİİ fenotipleri arasında henüz tutarlı, tekrarlanabilir bir ayırt edici performans göstermediğini ve klinik karar desteği olarak kullanılmadan önce prospektif doğrulama gerektirdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi, retrospektif ve tek merkezli tasarım, eksik veri ve buna bağlı seçim yanlılığı riskini beraberinde getirmektedir. Ayrıca NECD tanısı, oral provokasyon testiyle değil klinik öyküyle konulmuştur. İkincisi, NECD ve NSAİİ-toleran grupları arasındaki örneklem büyüklüğü dengesizliği ve çoklu karşılaştırma istatistiksel gücü sınırlamaktadır.

Sonuç

NECD fenotipi, KSÜ içinde daha uzun hastalık süresi ve daha sık anjiyoödem ile ilişkili görünmektedir. Hemogloblin, eozinofil sayısı ve ELR yüksekliği anlamlı olsa da, küçük-orta etki büyüklükleri ve çoklu karşılaştırma sınırlılığı nedeniyle keşifsel bulgular olarak yorumlanmalıdır. Bulgularımız, daha büyük, prospektif çalışmalarla doğrulanmayı gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414.
2. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219-1232.
3. Romano A, Valluzzi RL, Alvarez-Cuesta E, Ansotegui I, Asero R, Barbaud A, et al. Updating the classification and routine diagnosis of NSAID hypersensitivity reactions: a WAO Statement. *World Allergy Organ J*. 2025;18(8):101086.
4. Doña I, Jurado-Escobar R, Perkins JR, Ayuso P, Plaza-Serón MC, Pérez-Sánchez N, et al. Eicosanoid mediator profiles in different phenotypes of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria. *Allergy*. 2019;74(6):1135-1144.
5. Yeung WYW, Park HS. Update on the Management of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity. *Yonsei Med J*. 2020;61(1):4-14.
6. Branicka O, Rogala B, Glück J. Eosinophil/Neutrophil/Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Various Types of Immediate Hypersensitivity to NSAIDs: A Preliminary Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(10):774-782.
7. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):698-701.
8. Asero R. Multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced cutaneous disease: what differentiates patients with and without

underlying chronic spontaneous urticaria? *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(2):114-118. PMID: 24335235. doi: 10.1159/000356702.

9. Branicka O, Rymarczyk B, Gawlik R, Glück J. Assessment of ELR, PLR, NLR and BLR Ratios during Omalizumab Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *J Clin Med*. 2024;13(15):4287. doi: 10.3390/jcm13154287. PMID: 39124553