

# Güneydoğu Anadolu bölgesindeki kronik ürtiker hastalarda otolog serum ve plazma testlerinin sonuçları

Autologous serum and plasma test results of the chronic urticaria patients in the South Eastern Anatolia Turkey

Yavuz YEŞİLOVA<sup>1</sup>, Sevval DOĞRUK KAÇAR<sup>2</sup>, Bilal SULA<sup>3</sup>, Derya UÇMAK<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, Turkey

<sup>2</sup> SB Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye  
Clinic of Dermatology, Diyarbakır Training and Research Hospital, Diyarbakır, Turkey

<sup>3</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, Turkey

## ÖZET

**Giriş:** Kronik ürtiker hastalarının serumlarında mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεRIα) veya IgE'ye karşı IgG tipi fonksiyonel antikorlar bulunmaktadır. Bu otoantikorların varlığı otolog serumun dermis içine enjeksiyonu ile oluşan papül ve eritem reaksiyonu olan otolog serum testi ile gösterilebilir. Son yıllarda kronik ürtikerde otolog serum deri testinin yerine otolog plazma deri testinin daha uygun olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, kronik ürtiker hastalarda otolog serum deri testi ve otolog plazma deri testi sonuçları değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Temmuz 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğimize başvuran 34 kronik ürtiker hastası ile 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Kronik ürtiker hastaları ve kontrol grubuna otolog serum ve otolog plazma deri testleri uygulandı. Kronik ürtiker hastalarının ürtiker aktivite skorları hesaplandı.

## ABSTRACT

**Objective:** Sera of the chronic urticaria patients have IgG-type functional antibodies against high-affinity IgE receptors (FcεRIα) found on the surface of mast cells and basophils or IgE. The presence of these autoantibodies can be shown by an autologous serum test consisting of the papule and erythema reaction arising from the injection of the serum into the dermis. It has been suggested in recent years that autologous plasma skin test would be more appropriate than the autologous serum skin test in chronic urticaria. The present study evaluated the test results of autologous serum skin test and autologous plasma skin test in chronic urticaria patients.

**Materials and Methods:** The study registered 34 chronic urticaria patients who presented at dermatology outpatient clinic from July 2009 to November 2010, and a control group consisting of 30 healthy volunteers. Chronic urticaria patients and control group were tested by using autologous serum and autologous plasma skin tests. Urticaria activity scores of chronic urticaria patients were calculated.

**Bulgular:** Otolog serum deri testi kronik ürtiker hastalarında %67.6 oranında, kontrol grubunda %26,7 oranında pozitif olarak saptandı. Otolog plazma deri testi kronik ürtiker hastalarında %79.4 oranında kontrol grubunda ise %30 oranında pozitif olarak tespit edildi. Hastalık süresi 1-5 yıl arasında olan kronik hastalarda her iki deri testinde daha yüksek oranlarda pozitif bulundu. Otolog serum ve otolog plazma deri testleri pozitif olan kronik ürtiker hastalarının ürtiker aktivite skorları, negatif olan kronik ürtikerli hastaların değerlerine göre yüksekti.

**Sonuç:** Otolog plazma deri testinin kronik ürtikerli hastalarda otolog serum testine göre daha yüksek bulunması, hastalığın patogenezindeki yeni gelişmeler ışığında, otolog plazma testinin kronik ürtiker hastalığında otoimmüniteyi tespit etmede alternatif bir test olabilir.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:73-78*)

**Anahtar kelimeler:** Kronik ürtiker, intradermal deri testleri

Geliş Tarihi: 16/02/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 22/06/2011

## GİRİŞ

Kronik ürtiker (KÜ) altı haftadan uzun süren, tekrarlayan, geçici kabarmaların olduğu, kaşıntılı bir deri hastalığıdır<sup>[1]</sup>. KÜ, kronik idiyopatik ürtiker ve kronik otoimmün ürtiker olmak üzere ikiye ayrılır<sup>[2]</sup>. Kronik otoimmün ürtikerli hastaların serumlarında mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεR1a) ya da IgE'ye karşı oluşan IgG tipi fonksiyonel antikoları bulunmaktadır<sup>[3-10]</sup>.

Otolog serum deri testi (OSDT), FcεR1a veya IgE'ye karşı oluşan antikoların varlığını gösteren, kolay uygulanan ve ekonomik in vivo bir testtir<sup>[11-13]</sup>. Yapılan çalışmalarda, KÜ hastalarında koagülasyon sisteminin aktive olduğu ve hastalığın patogenezinde rol oynadığı görülmüştür<sup>[14,15]</sup>. Hayvan deneylerinde trombinin mast hücrelerini aktive ettiği ve endotelyum permeabilitesinde bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir<sup>[13,15]</sup>. Koagülasyon faktörlerini içeren otolog plazma ile yapılan otolog plazma deri testi (OPDT), KÜ hastalarında OSDT'ye bir al-

**Results:** Autologous serum skin test was found to be positive in 67.6% of chronic urticaria patients and 26.7% of control group. Autologous plasma skin test, on the other hand, was established to be positive in 79.4% of chronic urticaria patients and 30% of control group. In case of chronic patients whose disease duration ranged between 1-5 years, both tests produced positive results at higher rates. Urticaria activity scores of the chronic urticaria patients whose autologous serum and autologous plasma skin tests were positive were higher than those of the chronic urticaria patients with negative test results.

**Conclusion:** The fact that autologous plasma skin test was found higher in comparison to autologous serum test in chronic urticaria patients may bring new treatment alternatives to the fore in the light of the new developments in the disease pathogenesis.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:73-78*)

**Key words:** Chronic urticaria, intradermal skin testing

Received: 16/02/2011 • Accepted: 22/06/2011

ternatif olarak düşünülmüştür<sup>[16]</sup>. Bu çalışmada, KÜ hastalarında OSDT ve OPDT sonuçları değerlendirilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Temmuz 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran 34 KÜ hastası (21'i kadın, 13'ü erkek) ile 30 sağlıklı gönüllüden (20'si kadın, 10'u erkek) oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirisinin etik yönergelerine göre onaylandı ve tüm hastalar ile sağlıklı gönüllüler katılımdan önce bilgilendirilerek rızalarını verdiler. KÜ hastalarının ürtiker aktivite skorları (ÜAS) hesaplandı. Tüm KÜ hastalarına ve kontrol grubuna OSDT ve OPDT uygulandı. Fiziksel ürtikerli hastalar çalışmadan çıkartıldı. OSDT ve OPDT öncesi KÜ hastalarında kısa etkili antihistaminikler üç gün, uzun etkili antihistaminikler ve/veya mast hücre stabilizatörleri ise bir hafta öncesinden kesildi. Benzer şekilde KÜ hastalarının son üç ay içinde herhangi bir immünsüpresif ilaç almamış olmasına dikkat edildi.

KÜ hastaları ve kontrol grubunda steril şartlarda alınan 5'er cc venöz kan steril düz Na-sitratlı koagülasyon tüpü ve biyokimya tüpüne alındı. Oda sıcaklığında 30 dakika bekle-tildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santri-füj edilerek serum ve plazma birbirlerinden ayrıldı<sup>[17]</sup>.

Otolog plazma, otolog serum ve serum fizyolojikten birer mL insülin enjektörüne çekile-rek her iki ön kol volar yüze son 24 saat içinde ürtiker papülünün oluşmadığı bir alana, enjek-siyon bölgeleri arasında en az 5 cm kalacak şe-kilde intradermal olarak enjekte edildi. Test so-nuçları enjeksiyondan 30 dakika sonra değer-lendirildi. Otolog serum ve plazma ile oluşan eritemli papül yanıtı çapı, serum fizyolojik ile oluşan yanıtın çapına göre 1.5 mm veya daha fazla ise pozitif olarak değerlendirildi. Oluşan eritemin çapı dijital ölçüm cihazı ile ölçül-dü<sup>[18]</sup>.

Tablo 1'de görüldüğü gibi hastalığın şiddeti-ni belirlemede EAACI/GA2LEN/EDF rehberinde önerilen ÜAS kullanıldı. ÜAS kabartı sayısı skoru-nun ve kaşıntı şiddeti skorunun toplamından oluşmaktadır. Toplam skor 0 ile 6 arasındadır<sup>[19]</sup>.

## BULGULAR

KÜ hastaları ve kontrol grubunun yaşlarının ortalaması sırasıyla  $32.7 \pm 16.9$  ve  $27.2 \pm 17.0$  yıldır. KÜ hastalarının ortalama ÜAS skoru  $4.12 \pm 1.17$  düzeyindedir.

KÜ hastalarında %67.6 oranında OSDT pozitifliği vardı. Kontrol grubunda bu oran %26.7 olarak saptandı. OPDT, KÜ hastalarında %79.4 oranında pozitif olarak saptanırken, kontrol grubunda bu oran %30 olarak tespit edildi. KÜ hastalarında hem OSDT hem de OPDT pozitiflik oranları ile kontrol grubunun OSDT ve OPDT pozitiflik oranları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0.001$ ) (Tablo 2).

OPDT pozitif olan KÜ hastalarının ÜAS oranları ile OPDT negatif olan KÜ hastalarının ÜAS oranları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıyken ( $p = 0.002$ ), OSDT'de bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.319$ ) (Tablo 3).

KÜ hastalarında, hastalık süresi bir yıldan kısa olan hastaların %58.8'inde OSDT pozitifliği bulunurken, hastalık süresi 1-5 yıl arasında olan KÜ hastalarının %82.3'ünde OSDT pozitifliği vardı. Hastalık süresi 1-5 yıl arasında olan KÜ hastalarında OSDT pozitiflik oranları ile

**Tablo 1. Ürtiker aktivite skoru**

Skor	Ürtiker plağı	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (< 20 ürtiker plağı/24 saat)	Hafif (var ama sıkıntı yaratmıyor)
2	Orta (20-50 ürtiker plağı/24 saat)	Orta (sıkıntı yaratıyor ama günlük aktivite ya da uykuyu etkilemiyor)
3	Ağır (> 50 ürtiker plağı/24 saat ya da geniş birleşmiş ürtiker plağı alanları)	Ağır (normal günlük aktivite ya da uykuyu bozacak kadar şiddetli kaşıntı)

**Tablo 2. Kronik ürtiker hastaları ve kontrol grubunda OSDT ve OPDT testlerinin pozitiflik oranlarının karşılaştırılması**

Testler	Hasta grubu (n= 34)	Kontrol grubu (n= 30)	p
OSDT	%67.6	%26,7	<b>0.001</b>
OPDT	%79.4	%30	

OSDT: Otolog serum deri testi, OPDT: Otolog plazma deri testi.

**Tablo 3. Hasta grubunda OSDT ve OPDT testleri pozitif olan kronik ürtiker hastalarında ÜAS oranlarının karşılaştırılması**

Testler	ÜAS	p değeri
<b>OSDT</b>		
Pozitif OSDT	4.24 ± 1.23	0.319
Negatif OSDT	3.78 ± 0.97	
<b>OPDT</b>		
Pozitif OPDT	4.39 ± 1.03	<b>0.002</b>
Negatif OPDT	2.83 ± 0.98	

ÜAS: Ürtiker aktivite skoru, OSDT: Otolog serum deri testi, OPDT: Otolog plazma deri testi.

**Tablo 4. Hastalık süreleri bakımında OSDT ve OPDT testleri pozitif olan kronik ürtiker hastalarının oranlarının karşılaştırılması**

Testler	< 1 yıl (n= 17 )	1-5 yıl (n= 17)	p
<b>OSDT</b>	%58.8	%82.3	<b>0.04</b>
<b>OPDT</b>	%76.5	%70.6	0.87

OSDT: Otolog serum deri testi, OPDT: Otolog plazma deri testi.

hastalık süresi bir yıl arasında olan KÜ hastalarının OSDT pozitiflik oranları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0.04). Hastalık süresi bir yıldan kısa olan KÜ hastalarının %76.5'inde OPDT pozitifliği varken, hastalık süresi 1-5 yıl arasında olan KÜ hastalarının %70.6'sında OPDT pozitifliği vardı. Hastalık süresi 1-5 yıl arasında olan KÜ hastalarının OPDT pozitiflik oranları ile hastalık süresi bir yıl arasında olan KÜ hastalarının OPDT pozitiflik oranları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.87) (Tablo 4).

## TARTIŞMA

OSDT, KÜ'de otoimmüniteyi belirlemede kullanılan in vivo bir testtir<sup>[6,20]</sup>. Otolog serumun KÜ hastalarına intradermal enjeksiyonu sonucunda mast hücrelerinde degranülasyonuyla beraber kızarıklık ve kabartı yanıtına neden olmaktadır<sup>[11-13]</sup>. OSDT pozitif olan KÜ hastalarının yaklaşık yarısında in vitro olarak histamin salınım testi pozitif saptanmıştır. Bu sonuçla KÜ hastalığında fonksiyonel antikorla-

rın dışında otoimmüniteye neden olan başka faktörleri düşündürmektedir. Bunun yanında pıhtılaşma sürecinde büyük miktarda bradikinin oluşumu ile C5'in nötrofillerce salgılanan triptaz benzeri plazma proteazları tarafından C5a'ya direkt yıkımının OSDT'de yanlış pozitifliğe sebep olduğu öne sürülmüştür<sup>[4,15]</sup>. Bu nedenle OSDT'nin KÜ hastalarında spesifikliği sorgulanmıştır<sup>[21]</sup>. Son zamanlarda yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı intradermal testin serum yerine plazma ile yapılmasının daha uygun olacağı düşünülmüştür<sup>[22]</sup>. İn vivo ve in vitro çalışmalarda heparinin mast hücreleri ve bazofillerde degranülasyonu inhibe etmesinden dolayı heparin ile antikoagüle edilmiş plazmanın kullanılmayacağı bildirilmiştir. Koagülasyon faktörlerini içeren otolog plazma ile yapılan OPDT'nin, OSDT'ye bir alternatif test olarak kullanılabilceği belirtilmiştir<sup>[23,24]</sup>.

Grattan ve arkadaşları KÜ hastalarında OSDT'yi %58 oranında pozitif olarak saptamışlardır<sup>[21]</sup>. Yapılan çalışmalarda, OSDT'de %4-78 oranları arasında pozitiflik saptanmıştır. Bu farklılık test sonucu değerlendirme kriterleri başta olmak üzere uygulama metodundaki farklılıklar ve hasta seçimine bağlı olarak gelişebilmektedir<sup>[20,25-29]</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda KÜ hastalarında OSDT pozitifliği %17 ile %52.5 oranları arasında değişmektedir<sup>[20,26,29]</sup>. Çalışmamızda KÜ hastalarında, OSDT'yi %67.6 oranında pozitif saptadık, kontrol grubumuzda ise bu sonuç %26.7 düzeyindeydi. Sonuçlarımız ülkemizden yapılan diğer çalışmaların sonuçlarından yüksektir. Ancak literatür çalışmalarının sonuçlarıyla bir uyumluluk göstermektedir.

Metz ve arkadaşları 200 KÜ hastası ile yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, OSDT'yi %37.5 oranında, OPDT'yi ise %43 gibi düşük bir oranda pozitif saptamışlardır<sup>[30]</sup>. Asero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KÜ hastalarında OSDT %68, OPDT ise %97 pozitif olarak tespit edilmiştir. Asero ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise 96 KÜ hastasında OSDT ve OPDT'yi sırasıyla %53 ve %86 oranlarında pozitif saptamışlardır<sup>[14,16]</sup>. OSDT ve OPDT sonuçlarımız Asero ve arkadaşlarının yaptıkları ça-

lışmalarla benzerdi. İntradermal testin plazma ile daha yüksek oranda pozitif saptanması, pıhtılaşma sonucu hastalık patogenezinde rol alan bir ara faktörün engellenmesine bağlı olabilir.

Son yıllarda yapılan ardışık çalışmalarda, KÜ hastalarında ekstresek koagülasyon sisteminin aktive olduğunu ve bu hastalarda faktör VIIa, protrombin parçaları F1+F2 ve D-dimer seviyelerinde bir artma olduğunu göstermişlerdir<sup>[14-16]</sup>. Ayrıca hayvan deneylerinde trombinin mast hücre degranülasyonu hızlandırmasından yola çıkarak KÜ'de trombinin inflamatuvar sürece katkıda bulunarak, bir dizi ardışık olayda sinerjistik etkisi ile histamin salıcı antikorlara benzer etkiler gösterdiğini saptamışlardır<sup>[14,16]</sup>. Ayrıca, KÜ hastalarında ekstresek sistemin yanında intrinsek sistemin de in vivo aktive olarak koagülasyon sisteminde bir artışa sebep olduğu bildirilmiştir<sup>[31]</sup>.

Metz ve arkadaşları çalışmalarında OSDT pozitifliği ile hastalığın klinik şiddeti arasında bir ilişki saptarken, aynı ilişki OPDT'de gösterilememiştir<sup>[30]</sup>. Çalışmamızda hasta grubunda hem OSDT hem de OPDT'nin pozitif olanlarda ÜAS değerleri yüksekti. Ancak Metz ve arkadaşlarının sonuçlarının aksine sadece OPDT'de bu artma istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hastalık süreleri açısından bakıldığında her iki test için hastalık süreleri 1-5 yıl olan KÜ hastalarında OSDT ve OPDT pozitif sonuçları, hastalık süreleri bir yıldan kısa olan KÜ hastalarının pozitif sonuçlarına göre yüksekti. Fakat sadece OSDT'de bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. OSDT'de otoantikorların varlığı ile direkt ilişkisi göz önünde tutularak bu sonucun hastalığın erken döneminde otoimmün patogenezinin yer almadığı, hastalığın ilerleyen dönemlerde tekrarlayan oluşabilecek ataklarda somumlu olabileceği düşünülebilir.

Literatürde, KÜ tedavisinde antikoagülanların kullanımı ile ilgili çeşitli yayınlar mevcuttur. Unfraksiyone heparin kullanımı ve başarılı sonuçları bildirilmektedir<sup>[32]</sup>. OPDT ile KÜ hastalarda hem ekstresek koagülasyon sistemi hem de trombinin, hastalığın etyopatogenezin-

deki etkilerini in vivo olarak değerlendirebiliriz. Testin pozitif olduğu KÜ hastalarda, hastalığın patogenezinde pıhtılaşma sisteminin belirlemesinde ve tedavi seçiminde etkin bir rol alacağını düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Ürtiker ve serum hastalığı. *Dermatoloji*. 3. Baskı. Cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:255-68.
2. Kandi B, Oguz S, Cicek D, Kilic N, Halisdemir N, Saral Y. Is chronic urticaria an autoimmune disease? Letter to the editor. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30:448-50.
3. Utas S. Autoimmune urticaria. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1:12-9.
4. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-8.
5. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-6.
6. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobra Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *British Journal of Dermatology* 1999;140:446-52.
7. Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:837-42.
8. Canpolat F, Cemi BC, Eskioglu F. Kronik idiyopatik ürtiker patogenezinde serum dehidroepiandrosteron sülfatın rolü. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2009;3:5-8.
9. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ: Urticaria and angioedema. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 7e 2008;339-43.
10. Kilic G, Guler N, Tamay Z. Allerjinin bilinmez sorununa tamsal yaklaşım: Kronik ürtiker ve anjiödem. *Çocuk Dergisi* 2009;9:68-75.
11. Goh CL, Tan KT. Chronic autoimmune urticaria: where we stand? *Indian J Dermatol* 2009;54(3):269-74.
12. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L: The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60:256-8.
13. Godse KV. Omalizumab in severe chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(2):157-8.
14. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, Griffini S, Paparella P, Riboldi P, et al.: Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:705-10.



15. 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;117:1113-7.
16. Asero R, Cugno M, Tedeschi A. Chronic idiopathic urticaria: what is the meaning of skin reactivity to autologous serum? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:135-6.
17. Godse KV. Autologous serum skin test v/s autologous plasma skin test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:496-7.
18. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, et al. Characteristics of histamine-releasing activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:89-98.
19. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-68.
20. Harmanyeri Y, Doğan B, Taşkapın MO, Öz M. Otolog serum deri testi: Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda prevalans çalışması. *Türkderm* 2000;34:93-4.
21. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-57.
22. Altrich M, Halsey J, Altman L: Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:3185.
23. Fagiolo U, Cancian M, Bertollo L, Peserico A, Amadori A. Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1143-7.
24. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletti T, Miadonna A. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1105-10.
25. Watson RD, Gershwin ME: Acquired angioedema associated with sinusitis. *Invest Allergol Clin Immunol* 2000;1083:129-34.
26. Hızal M: Kronik ürtikerde otolog serum deri testinin tanıdaki önemi. Uzmanlık tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 2000.
27. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *JEADV* 2007;21:35-9.
28. Mari A. Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:29-39.
29. Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O: Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:754-8.
30. Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Mageri M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:705-6.
31. Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, Kato J, Yoshida K, Yoshioka A, et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66:428-33.
32. Cicardi M. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications by Dr. Massimo Cugno et al. *Intern Emerg Med* 2010;5:95-6.