

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DERMOGRAFİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA ULTRAVİYOLE A1  
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Funda (Garip) UÇAR

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. M. Cem MAT

İstanbul, 2008



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DERMOGRAFİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA ULTRAVİYOLE A1  
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Funda (Garip) UÇAR

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. M. Cem MAT

İstanbul, 2008

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde emeği geçen ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN'e, Sayın Prof. Dr. Ertuğrul AYDEMİR'e, Sayın Prof. Dr. Server SERDAROĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Oya OĞUZ'a, Sayın Prof. Dr. Aydın İŞÇİMEN'e ve emekli olan hocam Sayın Prof. Dr. Agop KOTOĞYAN'a saygı ve minnetimi bildirmeyi bir borç bilirim.

Tezimin oluşumu ve yönlendirilmesinde büyük emeği olan ve her konuda desteğini gördüğüm tez hocam Sayın Prof. Dr. M. Cem MAT'a çok teşekkür ederim.

Birlikte geçirdiğimiz süre boyunca tüm dertlerimi ve sevinçlerimi paylaştığım Dr. Asuman Gürkan ve Dr. Ebru Sarıkaya başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve dermatoloji kliniği çalışanlarına içten teşekkür ederim.

Bugüne kadar yetişmemde maddi ve manevi büyük emeği olan başta ablam Dr. Kübra Nur Garip olmak üzere sevgili aileme, eşim Uz. Dr. Adem Uçar'a ve biricik oğluma tüm kalbimle teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Dr. Funda (Garip) UÇAR

# İÇİNDEKİLER

|                        |     |
|------------------------|-----|
| TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ | iii |
| ÖZET                   | iv  |
| SUMMARY                | v   |
| GİRİŞ                  | 1   |
| GENEL BİLGİLER         | 3   |
| Tanım.....             | 3   |
| Tarihçe.....           | 3   |
| Epidemiyoloji.....     | 3   |
| Etyoloji.....          | 4   |
| Patogenez.....         | 5   |
| Sınıflama.....         | 11  |
| Histopatoloji.....     | 14  |
| Tanı.....              | 15  |
| Tedavi.....            | 16  |
| Ultraviyole (UV).....  | 20  |
| GEREÇ VE YÖNTEM        | 30  |
| BULGULAR               | 33  |
| TARTIŞMA               | 38  |
| SONUÇ                  | 42  |
| KAYNAKLAR              | 43  |

## TABLO LİSTESİ

|                |                                                                                                                         |    |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1</b> | Ürtikerin sınıflaması                                                                                                   | 8  |
| <b>Tablo 2</b> | Vizitlere göre 0-10 arası kaşıntı skoruna sahip hasta sayısı                                                            | 33 |
| <b>Tablo 3</b> | Vizitlere göre 0-3 arası plak derecesine sahip hasta sayısı                                                             | 34 |
| <b>Tablo 4</b> | Vizitlere göre plak çapı $> 2$ mm ve $\leq 2$ mm olan hasta sayısı ve ortalama çap                                      | 35 |
| <b>Tablo 5</b> | Vizitlere göre plağın çıkış süresi aralıkları ve ortalama süreleri                                                      | 36 |
| <b>Tablo 6</b> | Vizitlere göre alınan ilaç adedine sahip olgu sayıları ve ortalama ilaç ihtiyacı                                        | 36 |
| <b>Tablo 7</b> | Tedavi öncesi, tedavi sonu ve takipteki kaşıntı skoru, plak derecesi, çapı, süresi ve ilaca olan ihtiyacın ortalamaları | 37 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                |                                                                                                                         |    |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1</b> | Aydınlatılmış onam formu                                                                                                | 32 |
| <b>Şekil 2</b> | Dermografik yanıtı oluşturmak için kullanılan alet                                                                      | 32 |
| <b>Şekil 3</b> | Tedavi öncesi, tedavi sonu ve takipteki kaşıntı skoru, plak derecesi, çapı, süresi ve ilaca olan ihtiyacın ortalamaları | 37 |

## DERMOGRAFİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA ULTRAVİYOLE A1 TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

### ÖZET

**Giriş:** Dermografik ürtiker (DÜ); derinin hafifçe çizilmesinin dakikası içerisinde görülen lineer kırmızı kaşıntılı kabarıklıklarla karakterize etyolojisi bilinmeyen fiziksel bir ürtiker çeşididir. DÜ antihistamin tedavisiyle her zaman kontrol altına girmeyen hastalıklardandır. Ultraviyole B (UVB) ve PUVA tedavilerine olumlu yanıt bildirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı antihistaminik tedaviye yanıt vermeyen dermografik ürtikerli hastalarda ultraviyole A1 (UVA1) tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ürtiker polikliniğine başvuruş, klinik olarak dermografik ürtiker tanısı konmuş, toplam 30 gönüllü hasta (14 erkek, 16 kadın) çalışmaya alındı. Hastalara başlangıçta 15 gün boyunca 5 mg/gün desloratadin tedavisi verildi. Bu tedaviden yarar görmeyenlere ve yakınması devam edenlere toplam 10 seans 25 J/cm<sup>2</sup> UVA1 tedavisi başlandı. Her vizit hastayı tanımayan bir gözlemci tarafından da yapıldı. Kaşıntı şiddeti görsel skala gösterilerek belirlendi. Dermografizm ölçümü için 250 g/mm<sup>2</sup> basınç paravertebral bölgeye uygulandı ve 10 dakika gözlemlendi. Plağın ortaya çıkış süresi, çapı ve derecesi not edildi. UVA1 tedavisi sonrası ve sonrası hastaların antihistaminik kullanmasına izin verildi, kullanılan ilaç adedi belirlendi.

**Bulgular:** Fototerapi öncesine göre tedavi sonunda kaşıntı skoru, plak şiddeti ve çapında azalma gözlemlendi. İlaç ihtiyacı da tedaviyle azaldı. Tedavi bitiminden 2, 4 ve 8 hafta sonra yapılan vizitlerde remisyonun devam ettiği gözlemlendi.

**Sonuç:** Yaptığımız açık çalışmamızda UVA1'in antihistamin ihtiyacını ve ürtiker şiddetini azalttığını gözlemledik. Dermografik ürtikerde temel tedavi antihistaminik kullanımı olmakla birlikte ilaca yanıt vermeyen olgularda UVA1 alternatif bir tedavi gibi görünmektedir. Eritem, yanma gibi yan etkilerin olmaması ve psoralen kullanılmaması UVA1'i diğer fototerapi yöntemlerinden üstün kılmaktadır.

## A STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY OF ULTRAVIOLET A1 IN THE TREATMENT OF DERMOGRAPHIC URTICARIA PATIENTS

### SUMMARY

**Introduction:** Dermographic urticaria (DU) is a kind of physical urticaria with unknown etiology, which is characterized by linear, erythematous, pruritic wheals occurring within minutes at firmly stroked sites. DU does not always respond to antihistaminic therapy. Good responses to ultraviolet B (UVB) and PUVA therapy were reported.

The objective of this study is to investigate the efficacy of ultraviolet A1 (UVA1) therapy in patients who respond poorly to antihistaminic therapy.

**Materials and Method:** Thirty patients (14 males, 16 females) who had applied to the Urticaria outpatient clinic of Cerrahpasa Medical Faculty Dermatology Department were enrolled to the study with informed consent. The patients were clinically diagnosed to have dermographic urticaria. Initially desloratadin 5 mg/day was administered for 15 days. The patients who did not respond to this therapy were administered ten courses of UVA1 at dose of 25 J/cm<sup>2</sup>. The patients' responses to therapy were also assessed by a blind observer. The patients noted their pruritus score on a visual scale. Dermographism was evaluated by applying 250g/mm<sup>2</sup> pressure on the paravertebral region and observed for 10 minutes. The occurring time, diameter and severity of the plaque were noted. During and after the UVA1 therapy, patients were allowed to administer antihistaminic therapy, and the administered drugs were noted.

**Results:** A decrease in the pruritus score, plaque severity and plaque diameter was observed after the therapy compared with the pre-treatment period. The demand of using drugs was also decreased with the therapy. The patients were evaluated at the 2, 4 and 8 weeks after therapy and remission period was continued in all patients.

**Conclusion:** In this open study we observed that UVA1 therapy induces a decrease in the severity of urticaria and the demand of antihistamines. The main therapy for dermographic urticaria is still antihistamines but for the nonresponsive cases, UVA1 seems to be a efficient alternative therapy. The absence of the unexpected adverse effects like erythema and burn and no need to use psoralens are the advantages of the UVA1 therapy compared with the other phototherapy methods.

## GİRİŞ

Ürtiker eritemli, ödemli, kaşıntılı dermisin yüzeysel kısmını tutan değişik büyüklüklerde papül ve plaklarla karakterize kutane vasküler bir reaksiyondur.<sup>1,2</sup> Ödem subkutan doku veya mukozada olursa buna anjioödem denir. Lezyonlar aniden ortaya çıkar ve genellikle 24 saatten kısa sürede iz bırakmadan kaybolur. Ürtiker ve anjioödem oldukça sık görülen bir hastalıktır.<sup>3</sup>

Ürtiker klinik olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Altı hafta veya daha uzun süre hemen her gün bulunuyorsa kronik ürtiker olarak adlandırılır. Kronik ürtikerin sıcak, soğuk, basınç, ışık, terleme, emosyonel faktörler, vibrasyon gibi uyaranlarla provake olan bir alt tipi de fiziksel ürtikerdir. Bunlardan herhangi biri kronik ürtikere eşlik edebileceği gibi tek başına veya birkaç tanesi bir arada aynı hastada olabilir.

Dermografik ürtiker (DÜ); derinin hafifçe çizilmesinin dakikası içerisinde görülen lineer kırmızı kaşıntılı kabarıklıklarla karakterize etyolojisi bilinmeyen fiziksel bir ürtiker çeşididir. Keskin olmayan bir aletle sırtın üst kısmına uygulanan basınçla dermografizm yanıtı görülebilir. Antihistaminik alımı yanıtı azaltabilir. Bu hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. İki-üç yıl veya daha fazla sürebilir. Dermografik ürtikerde mukozal tutulum ve anjioödem görülmez.<sup>4</sup> Otoimmünite veya atopi gibi sistemik durumlarla ilişki tanımlanmamıştır.<sup>5</sup> Tedavi ve gıda allerjenleriyle ilişki bildirilmemiştir. Pasif transfer testinin pozitif sonuçları bazı vakalarda, IgE ilişkili immünolojik bir reaksiyonu düşündürmektedir.<sup>6</sup>

Son zamanlarda çeşitli deri hastalıklarının tedavisinde fototerapinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Birçok proliferatif hastalıkta ve mikozis fungoideste, DNA sentezini inhibe etmesi nedeniyle kullanılmaktadır. Anti-allerjik ve anti-inflamatuar etkilerinden dolayı da otoimmün ve allerjik hastalıklarda uygulanır.

DÜ'li hastalarda yapılan çalışmalarda UVB ve PUVA tedavisine olumlu yanıtlar bildirilmiştir. UVB ve PUVA'nın *in vivo* ve *in vitro* olarak mast hücrelerinden histamin salınımını ve degranülasyonunu azalttığı gösterilmiştir. UV'nin diğer açıklanan etki mekanizması mast hücrelerine yaptığı fotolizise bağlı histamin deposunda azalmadır.<sup>7,8</sup>

UVA1'in dalga boyu UVA2 ve UVB'ye göre daha büyük (340-400 nm) olduğundan dermisin derinliklerine kadar ilerleyip etki gösterir. Langerhans hücreleri ve mast hücrelerinin sayısını azaltır. Bu etkisinden dolayı atopik dermatit ve kutanöz mastositozlu hastalarda tedavide uygulanmıştır. UVA1'in *in vitro* olarak bazofillerden uyarılmış histamin salınımını doza bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Doku mast hücrelerinden ise histamin salınımını daha düşük dozlarda (6-50 J/cm<sup>2</sup>) belirgin derecede inhibe eder. Kaşıntıyı azaltması bu etkisine bağlı olabilir.<sup>9</sup>

Biz de çalışmamızda; UV'nin bu olası etki mekanizmaları ışığında antihistaminik tedaviye yanıt vermeyen dermografik ürtikerli 30 hastada UVA1 tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### TANIM

Ürtiker eritemli, deriden kabarık, kaşıntılı, dermisin yüzeysel kısmını tutan, değişik büyüklüklerde ödemli papül ve plaklarla karakterize kutane vasküler bir reaksiyondur.<sup>1,2</sup> Plağın tipik üç özelliği vardır; a) değişen çaplarda santral bir şişlik ve onu çevreleyen refleks eritem varlığı b) kaşıntılı bazen yanmalı olması c) genellikle 1-24 saat içinde gerilemesi. Ödem derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjioödem adını alır.<sup>3</sup> Ürtiker altı haftadan daha kısa sürerse akut, daha uzun sürerse kronik ürtiker denir.<sup>10,11</sup>

DÜ ise sağlıklı kişilerde yaygın görülen lineer asemptomatik kırmızılaşma veya atopik egzemada görülen beyaz dermografizmin aksine; derinin hafifçe çizilmesinin dakikası içerisinde görülen lineer kırmızı kaşıntılı kabarıklıklarla karakterize, etyolojisi bilinmeyen fiziksel bir ürtiker çeşididir.<sup>4</sup>

### TARİHÇE

*Czarnetski BM*, ürtikere benzer bir lezyonun ilk olarak *Hippocrates* tarafından izlenip ‘insect bite’ olarak not edildiğini belirtmiştir. *Marcello Donati* 1586’da anjioödemle ürtiker ilişkisini yumurtaya karşı allerjik kişilerde farketmiştir. *William Heberden* 1767’de ilk olarak dermografizmi tanımlamış, daha sonra *William Gull* ‘factitious urticaria’ tanımını bir kişide kullanmıştır.<sup>12</sup> Ürtiker kelimesi *Urtica Urens*’den (ısırgan otu) gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca dikkat çeken bu hastalıktan Romalı Celsus MÖ 30 yıllarında ‘Aspridito’ adıyla bahsetmiştir.<sup>13</sup> Ürtiker kelimesini ilk olarak *Johan Peter Frank* 1771’de kullanmıştır.<sup>14</sup>

### EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker çok sık görülen deri hastalıklarından biridir.<sup>15</sup> Toplumun %15-23’ü yaşamlarının herhangi bir döneminde ürtiker atağı geçirirler.<sup>16,17</sup> Her yaşta görülebilmesine rağmen genç erişkinde daha sıktır.<sup>18</sup> Akut ürtiker çocuk ve genç erişkinlerde sık görülmesine karşın, kronik ürtiker daha çok erişkinlerde görülür ve kadın/erkek oranı 2/1’dir.

Normal sağlıklı popülasyonun %1.5-5'inde basit dermografizm normal fizyolojik fenomen olarak görülür.<sup>17</sup> DÜ'nin erişkinlerdeki sıklığı kesin olmamakla birlikte basit dermografizme göre daha azdır. Herhangi bir nedene bağlı ürtiker olgusunda da dermografizm pozitif olabilir. DÜ en sık rastlanan fiziksel ürtiker çeşididir. Yapılan iki çalışmada kronik idiyopatik ürtikerli hastaların %22'sinde dermografizme rastlanmıştır. DÜ 2. ve 3. dekada pik yapar.<sup>1,5</sup> Bir veya birden fazla fiziksel ürtiker aynı kişide olabilir. En sık semptomatik dermografizm ile kolinerjik ürtiker birlikteliği görülür.<sup>19</sup>

## ETYOLOJİ

Ürtiker genel popülasyonun %20'sini etkiler. Gıda ve gıda katkı maddelerine, ilaçlara intolerans gibi birkaç durumda, infeksiyon ve internal hastalık gibi durumlarda ürtiker lezyonlarının bulunması nedeniyle etyolojik açıdan bu faktörler suçlanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akut ürtikerli hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu ve ilaç alımı ile ilişki kurulmuştur.<sup>16</sup> Hastaların %50'sinde ise herhangi bir neden bulunamaz. Akut ürtiker ve anjioödemde, kronik ürtiker ile karşılaştırıldığında nedeni ortaya koyabilmek çok daha kolaydır. Ürtikere en sık neden olan etmenler; ilaçlar, gıda ve gıda katkı maddeleri, böcek sokmaları, infeksiyonlar, respiratuar allerjenler, internal hastalıklar, emosyonel stres şeklinde sıralanabilir.<sup>18</sup>

DÜ genellikle idiyopatiktir. DÜ'li hastalarda herhangi bir asosiy hastalık veya tetikleyici faktör bulunamamıştır. Otoimmünite veya atopi gibi sistemik ilişkiler tanımlanmamıştır. Yapılan bir çalışmada 100 atopik çocuğun 47'sinde dermografizm görülmekle birlikte, dermografizimli hastalarda atopi sıklığı normal sağlıklı toplumdan farklı değildir. Hipo ve hipertroidizm, infeksiyöz hastalıklar (*H.pylori*), diabetes mellitus ve menopozun başlangıcında bildirilen DÜ vakaları vardır. Bir çalışmada psikişik faktörler, ilaç reaksiyonları ve skabiyez ile DÜ arasında yakın ilişki bildirilmiştir.<sup>5</sup> Penisilin kullanımı ile dermografizm gelişimine rastlanmıştır. Dermografik cevap oluşumunda allerjene (penisilin) spesifik IgE antikorunun rol oynayabileceği düşünülmüştür.<sup>20</sup> DÜ'li hastalarda aspirinle yapılan provakasyon testinin çok düşük bir oranda pozitif olduğu bulunmuştur.<sup>21</sup> Yapılan birçok

araştırmaya rağmen asosiye hastalıklar ve tetikleyici faktörler ile DÜ arasındaki ilişki halen açık değildir.<sup>5,22</sup>

Genellikle dermografizme sebep olan ajan bilinmemektedir. Mercan kayalığı travmasından 2 hafta sonra travma yerinde dermografizm oluşan bir vaka bildirilmiştir. Buradaki dermografizmin kesin sebebi bilinmemektedir fakat toksine veya mercanla ilişkili organizmayla (*mycobacterium marinum*) oluşan subklinik enfeksiyona sekonder olabileceği üzerinde durulmaktadır.<sup>23</sup> Alopesi areata tedavisi için kullanılan topikal sensitize edici ajan difensiklopropen sonrası ciddi dermografizm gelişen bir olgu bildirilmiştir.<sup>24</sup>

## **PATOGENEZ**

Ürtiker lezyonları, vazodilatasyon ve kan damarlarının geçirgenliğinin artması sonucu plazma içeriğinin çevre dokuya geçmesi ve dermide ödem oluşmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çok sayıda mediatör damar geçirgenliğini artırarak ürtiker papülünün oluşmasına neden olabilmektedir. Tutulan başlıca hücre mast hücresi, salınan başlıca mediatör histamindir. Bazofiller de histamin içermesine rağmen histaminin en önemli kaynağı derideki mast hücreleridir.<sup>1,2,10,25,26</sup>

Ürtiker ve\veya anjioödemli hastaların patofizyolojik mekanizmalar üzerinden yapılan klasifikasyonuna IgE-bağımlı veya kompleman aracılı immünolojik durumlar, direkt mast hücre degranülasyonu veya araşidonik asit metabolizmasını etkileyen nonimmünolojik mekanizmalar ve idiyopatik durumlar katılabilir.<sup>1</sup>

## **Ürtiker Patogenezinde Rol Alan Hücreler ve Mediatörleri**

### *Mast Hücreleri*

Mast hücreleri, çeşitli dokularda dağılmış olmalarına rağmen özellikle deri, akciğer ve sindirim sisteminde daha yoğun olarak bulunurlar. İki farklı mast hücre tipi vardır; kimaz-triptaz içeren ve sadece triptaz içeren. İlk tip deri ve barsak mukozasında, ikinci tip akciğer ve

sindirim sistemi mukozasında belirgindir. Derideki mast hücreleri kan damarları ve deri eklerinin etrafında bulunurlar.<sup>27,28</sup>

Mast hücreleri aktive olduklarında çok sayıda mediatör içeren sekretuar granüller salgılamaktadırlar. Mast hücre mediatörleri önceden üretilmiş mediatörler (primer) ve yeniden üretilenler (sekonder) olmak üzere 2'ye ayrılır. Primer olanlar; histamin, nötral proteazlar (triptaz, kimaz, karboksipeptidaz A), heparin, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktör, asit hidrolazlar ve oksidatif enzimlerdir. Sekonder olanlar ise prostoglandin D2 (PGD2), lökotrienler (LTC4, D4, E4, B4), PAF (platelet aktive edici faktör), tromboksan A2, adenozin, oksijen metabolitleri ve bradikininidir.<sup>27</sup>

### *Histamin*

Mast hücre ve bazofillerden salınan ve ürtiker patogeneğinde temel rolü oynayan mediatördür. Etkilerini H1, H2 ve H3 adı verilen hücre spesifik reseptörler üzerinden gerçekleştirmektedir. Histamin, H1 reseptörü aracılığı ile eozinofil ve nötrofil kemotaksisini, PGI2 salınımını, damar geçirgenliğini ve hücre içi cGMP düzeyini artırır.<sup>28</sup> H2 reseptör aracılığı ile eozinofil ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder, supresör T-Lenfositlerini uyarır, IgE aracılı mast hücre salınımını azaltır, hücre içi cAMP artışına neden olur. Histaminin intradermal enjeksiyonu eritemli, ödemli ve kaşıntılı bir papül oluşturmaktadır. Bu da ürtikeryal deri lezyonlarının karakteristik bir özelliğidir. Histamin, H1 ve H2 reseptörlerine bağlanıp *Lewis*'in üçlü cevabı olarak bilinen bir dizi reaksiyona yol açar. Önce vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışına bağlı olarak eritem ve ödem gelişir. Daha sonra nöropeptit salınımı sonucu harekete geçen akson refleksi ile oluşan eritem genişler. Histamine bağlı oluşan kaşıntılı eritemin yalnızca H1 reseptörleri ile oluştuğu düşünülmektedir. H3 reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde yer alırlar. Histamin sentezi üzerine negatif-feed back etki oluştururlar. H1 antihistaminiklerine olan klinik cevap ve histaminin gerek deri, gerekse doku sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda saptanıyor olması histaminin ürtiker oluşumunda rol oynayan en önemli mediatör olduğunu gösterir.<sup>27</sup>

## *Bazofiller*

Bazofillerin bazı özellikleri mast hücrelerine benzer. Yüksek afiniteli IgE reseptörleri (Fc $\epsilon$ RI) ve sekretuar granülleri içerir ve uyarılınca histamin ve LTC<sub>4</sub> 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 11-12 saat sonra gerçekleşmektedir.<sup>27,29</sup> 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.<sup>4</sup>

### **Mast Hücreleri ve Bazofillerin Aktivasyonu**

Mast hücreleri ve bazofiller yüksek afiniteli IgE reseptörü (Fc $\epsilon$ RI) içerirler. Bu reseptörler I $\alpha$ , I $\beta$ , 2 $\alpha$  zincirinden oluşan bir transmembran polipeptit zinciridirler. IgE'nin Fc bölgesi,  $\alpha$  zincirine bağlanır. Antijene spesifik IgE ile Fc $\epsilon$ RI'nin çapraz bağlanması sonucunda mast hücreleri ve bazofiller aktive olmaktadır.<sup>27</sup> Diğer yandan C5a, bazofil ile kimaz ve triptaz içeren mast hücrelerinden histamin salınımına; f-MPL (formyl-Met-Leu-Phe) bazofillerden histamin salınımına; morfin, kodein, VIP, somatostatin ve substant P ise kimaz ve triptaz içeren mast hücrelerinden histamin salınımına neden olmaktadır.<sup>27,29</sup>

### **IgE'ye Bağlı Ürtiker**

İnsanlarda ani hipersensitif reaksiyonlarda rol oynayan sorumlu antikor IgE'dir. Moleküler ağırlığı 190.000 KD olup, plasentadan geçmez. Yarı ömrü 3 gündür. Mast hücre yüzey antijeniyle birleştiği zaman bu süre 14 güne uzayabilir. Antijenin, uyardığı mast hücresi veya bazofiller üzerindeki duyarlanmış spesifik IgE antikorları ile etkileşimi sonucu, biyolojik aktif maddelerin salınımı ile oluşur.

Tip I reaksiyon gelişimi üç basamakta olur:<sup>13</sup>

1. Membran aktivasyonu (antijen ve IgE etkileşimi): Antijen iki komşu IgE molekülüne bağlanmalı ve bu iki molekül arasında köprü kurmalıdır.

**Tablo 1.** Ürtikerin sınıflaması.<sup>1</sup>

**I-İmmünolojik ürtiker/anjioödem**

**A- IgE'ye bağımlı**

1. Atopik eğilim
2. Spesifik antijen duyarlılığı (besin, ilaç-terapötik ajan, aeroallerjen, hymenoptera zehiri, helmintler)
3. Bazı fiziksel ürtiker tipleri (dermografizm, basınç, soğuk, solar, kolinerjik, egzersizin neden olduğu anaflaksi)
4. Kontakt ürtikerlerin bir kısmı

**B- Kompleman ilişkili**

1. Herediter anjioödem
2. Malignite veya otoantikör varlığında oluşan akkiz anjioödem
3. Nekrotizan vaskülit
4. Serum hastalığı
5. Kan ürünlerine karşı reaksiyon

**II- Nonimmünolojik ürtiker/anjioödem**

**A- Direkt mast hücre salınımına bağlı**

1. Opiatlar
2. Antibiyotikler
3. Kürar, alfa-tubakürarin
4. Radyokontrast madde
5. Polimiksin-B

**B- Araşidonik asit metabolizması değişimine bağlı**

1. Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
2. Azo boyaları ve benzoat

**III- İdiyopatik ürtiker/anjioödem**

2. Postreseptör intrasellüler olaylar (membran aktivasyonu ile sitoplazmik granüllerin atılması arasındaki biyokimyasal olaylar): Antijenin mast hücreleri veya bazofillere bağlanması sonucu bir esteraz aktivasyonu oluşur. Bu da glikoliz ve hücre içi kalsiyum akışına sebep olur.
3. Mediatör salınımı: Histamin, lökotrienler, eozinofil kemotaktik faktör, PAF gibi mediatörler salınır. Deri damarlarında vazodilatasyon ve ödem oluşur ve ürtiker plakları oluşur.

DÜ'nin etyopatogenezi çok iyi bilinmemektedir.<sup>30</sup> DÜ patogenezinde IgE aracılı immün reaksiyon ve histamin salınımı rol oynar.<sup>31</sup> Spesifik fiziksel tetikleyicilerden sonra görülen kutanöz mast hücre degranülasyonunun nedeni bilinmemektedir.<sup>4</sup> Bir hipoteze göre dermatografizm sürünmeyle oluşan tanımlanmamış antijene karşı IgE duyarlı mast hücrelerinin verdiği reaksiyondur.<sup>5</sup> Özellikle IgE ile önceden duyarlanmış mast hücreleri deriye mekanik uyarıya cevapta aktive olur. Bu uyarı sırasında mast hücrelerini tekrar aktive eden antijen bilinmemektedir. Mast hücresi üzerinde IgE ve antijen etkileşimi mediatör salınımına neden olur. Antijen-antikor reaksiyonu boyunca fiziksel uyarıyla IgE antikor yapısında değişiklik veya mast hücre membranının deformasyonu olur ve mediatör salınımı gerçekleşir.<sup>20,30</sup>

Dermatografizmin IgE ve bazen de IgM aracılığı ile hasta serumlarından normal kişilere başarılı pasif transferi gösterilmiştir.<sup>22</sup> Ciddi dermatografik ürtikerli hastaların dilüe edilmiş serumlarının maymunlara verilmesi ile dermatografik yanıtın oluştuğu gösterilmiştir.<sup>6,32</sup> *Horiko ve ark.* IgM ile pasif transfer edilmiş dermatografik ürtiker vakaları göstermiştir. Yapılan çalışmada dermatografizmli hastaların serumunda plak oluşturan IgM tespit edilmiştir. IgM aracılı dermatografik ürtikerde iki olası mekanizma üzerinde durulmaktadır. 1.mekanizma; IgM'nin çizilen deride belli bir antijen olmaksızın olası IgM reseptörü aracılığıyla mast hücresi fragilitesi yapabileceğidir. İkinci olası mekanizma ise mast hücrelerini antijen gibi algılayan IgM'nin, derinin çizilmesiyle oluşan *Lewis*'in üçlü yanıtında ortaya çıkan mast hücrelerini parçalamasıdır.<sup>30</sup>

Ürtikerde histamin dışında birçok mediatörün de rol alması antihistaminik tedaviye cevapta değişkenliğe neden olur.<sup>31</sup> Deri perfüzyon çalışmalarında plak ve kaşıntı gelişimi ile histamin salınımı arasındaki ilişki gösterilmiştir.<sup>19</sup> Histamin serbestleştiren otoantikorların saptanması

ile ilgili çalışmalardan ise olumlu sonuçlar elde edilememiştir.<sup>4</sup> Deneysel friksiyondan sonra bazı hastaların kan histamin seviyelerinde yükselme saptanmıştır. Deneysel oluşturulan blister aspiratlarında histamin, triptaz, substance P (SP), vazoaktif intestinal peptit (VIP) düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Fiziksel uyarıyla hastalarda ortaya çıkabilecek yeni antijene karşı spesifik IgE retimi olur. Antijen- antikor reaksiyonu sonunda mast hcreti aktive olur ve mediatör salınır. Artmış substance P ve vazoaktif intestinal peptit (VIP), dermografik ve soğuk ürtiker lezyonlarında tespit edilmiştir.<sup>1,22</sup>

İmmünohistokimyasal olarak D'nde lezyonlu ve lezyonlu olmayan derinin yüzeyel damarlarının endotelyumunda P-selektinin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuç ürtikeryal plak gelişiminde P-selektinin rolü olduğu fikrini doğurur. Ayrıca lezyonlu ve lezyonsuz deride mast hücre yoğunluğunun arttığı, yüzeyel ve derin dermal perivasküler lökosit infiltrasyonu gösterilmiştir. Histamin perfzyonundan sonra endotelial P-selektin düzeyindeki artışa bağlı lökosit infiltrasyonu olur.<sup>33</sup>

D oluşumunda mast hücre ve bazofil dışında bazı inflamatuvar hücreler ve proinflamatuvar mediatörler de ek rol oynayabilir. Endotelyumdaki adezyon molekülleri inflamasyon alanında lökositlerin birikmesi için başlıca rol oynarlar ve bazı fiziksel rtiker (F) vakalarında tutulan ve tutulmayan bölgede artmış olarak bulunurlar. Adezyon moleküllerinin üretiminin TNF-, IL-1 içeren inflamatuvar sitokinlerle arttığı bilinir. F'lerin tedavisinde alternatif olarak nimesulid ve ketotifen gibi tedaviler denenebilir. Yapılan bir çalışmada bazı F'li hastalarda nimesulid ve ketotifenle tedavi öncesi ve sonrası inflamatuvar sitokin ve adezyon moleküllerinin üretiminin değişimi incelenmiştir. Tedavi sonrası yapılan biyopside hem dermal ödemin hem de inflamatuvar infiltratın azaldığı grlmştir. Tedaviden önce kanda yüksek bulunan ELAM, ICAM-1 ve VCAM, IL-1 ve TNF- düzeyinin tedaviden sonra azaldığı grlmştir. Tedaviden önce tutulmamış deriden alınan biyopsilerde IL-1, TNF- ve ICAM-1'in arttığı grlmştir. Çoğu vakada bunlar baskın olarak bazal tabakada bulunmuştur. Dermiste perivasküler infiltratta artmış ICAM-1 bulunmuştur. Tedaviyi takiben düzeylerin azaldığı grlmştir. Nimesulid ve ketotifen inflamatuvar sitokinler ve adezyon moleküllerini direkt ve indirekt yoldan etkiler. Nimesulid mast hücre ve bazofillerden histamin salınımını inhibe eder. Olası H1 antihistaminik etkisi vardır. Ketotifenin bunlara ek olarak membran stabilizasyon etkisi vardır.<sup>34</sup>

## SINIFLAMA

Ürtikerin tedavi, prognoz ve değerlendirilmesinin yapılması için kliniğin iyi anlaşılması önemlidir. Basit klinik klasifikasyon aşağıdaki gibidir.<sup>4</sup>

1. Klasik ürtiker (rekürren veya epizodik ürtiker)
2. Fiziksel Ürtiker (uyarı ile oluşan)
  - \*Adrenerjik ürtiker
  - \*Akuajenik (su) ürtiker
  - \*Kolinerjik ürtiker
  - \*Soğuk ürtikeri
  - \*Geç basınç ürtikeri
  - \*Dermografik ürtiker
  - \*Egzersiz yol açtığı anaflaksi
  - \*Sıcak ürtikeri
  - \*Solar ürtiker
  - \*Vibratuar anjioödem
3. Kontakt Ürtiker (biyolojik ve kimyasal maddeler ile kontakt sonrası)
4. Ürtikeryal Vaskülit (biyopsi örneğinde kanıtlanmış vaskülit)
5. Anjioödem (plak olmaksızın)

Ürtikerin iki veya daha fazla alt tipi aynı hastada bulunabilir. Fiziksel ürtikerler kroniktir fakat onu ortaya çıkaran fiziksel uyarının olması dolayısıyla kronik ürtikere farklı sınıflandırılır. Akut ve kronik ürtikerde plaklar uyarı olmadan kendiliğinden oluşurlar. Ürtikerya pigmentoza, ürtikeryal vaskülit, familyal soğuk ürtikeri, nonhistaminerjik anjioödem (hereditör ve akiz AÖ) uzun zamandır ürtiker alt tipleri arasında düşünülmez. Aynı hastada fiziksel ve klasik ürtiker birlikte görülebilir.<sup>3</sup>

Dermografizm oluşma zamanına göre akut başlangıçlı (basit ve semptomatik), geç başlangıçlı (geç dermografizm) olarak ikiye ayrılır. Ayrıca kırmızı dermografizm, kolinerjik dermografizm, mastositozla ilişkili dermografizm,<sup>22,35</sup> lokalize dermografizm (böcek ısırığı ve

dövme alanlarında oluşan), geçici dermografizm (ilaç reaksiyonu ve skabiyez sonrası görülen) olarak alt grupları vardır.<sup>5</sup>

### **Basit Dermografizm**

Genel popülasyonun %5'inde fizyolojik bir cevap (*Lewis'in* üçlü cevabı) olarak görülür. Asemptomatiktir. Deriye hafif travma sonucu birkaç dakika içinde cevap oluşur. Basit dermografizm diğer ürtiker tipleri ve anjioödemle birlikte görülebilir. Fakat bu oran ürtiker olmayan toplumdan daha fazla değildir. Basit dermografizm genellikle idiyopatiktir. Nadiren bir ilaç ve infeksiyonu takiben gelişebilir veya diffüz kutanöz mastositozun bir parçasıdır. Aylar veya yıllar sürebilir sıklıkla tedavi gerekmez.<sup>35</sup>

### **Semptomatik Dermografizm (dermografik ürtiker)**

Dermografizme kaşıntı eşlik ediyorsa semptomatik dermografizm adını alır. Semptomatik dermografizm, basit dermografizme göre daha az sıklıktadır. En sık rastlanan fiziksel ürtiker tipidir.<sup>13</sup> Deriye olan friksiyon sonucu oluşan plaklar *Lewis'in* üçlü yanıtını içerir. Bu cevap kapiller dilatasyon sonucu olan lokal eritem, bunu takip eden ödem ve bunu çevreleyen akson refleksi kaynaklı arteriol dilatasyonundan olan parlak eritemden oluşur.<sup>2,22</sup> Deriye yapılan friksiyona sekonder 10 dakika içinde lineer kaşıntılı plaklar oluşur. Plağın oluşumu 30 dakikadan fazla sürmez. Bu dermografik ürtiker ile geç basınç ürtikerini birbirinden ayırır. Plaklar herhangi bir yerde olur fakat yüz ve ekstremitelerde daha az görülür. Ortalama 2-3 yıl sürdükten sonra kendiliğinden iyileşir.<sup>19</sup> Dermografik ürtiker her yaşta olabilir fakat en sık genç erişkinlerde görülür. Çocuklarda daha nadirdir. Mukozal tutulum ve anjioödem olmaz. Elbiselerin sürttüğü yerde, kemer yerinde, aksillada, yakanın temas ettiği yerde, elastik bandaj uygulanan herhangi bir yerde lineer ürtikeryal plaklar oluşur. Minör ovalama ve gerilme bu lezyonlara yol açabilir. Kaşıntı sıklıkla gece ve sabahları olur. Kaşıdıkça plaklar çoğalır ve kısır bir döngü oluşur. Kaşıntı şiddeti sıklıkla plakla karşılaştırıldığında orantısız, uyumsuzdur ve sıklıkla geceleri en şiddetlidir. Uyarının biçiminde lezyonlar oluşur. Stres bazı hastalarda kofaktör olarak rol oynar. Dermografik ürtikerin; geçici DÜ ve DÜ tarda olarak iki klinik varyantı vardır. Geçici DÜ, bazı hastalarda sadece penisilin gibi ilaç alındığında bu

lezyonların oluşup daha sonra gerilemesidir. DÜ tarda, tipik dermatografik çizgilerin refleksi eritem olmaksızın geç olarak birkaç saatte oluşması ve günlerce sürmesidir.<sup>2,22</sup>

### **Kırmızı Dermatografizm**

Nadir görülen bir formdur. Kırmızı dermatografizm; klasik dermatografizmden ayrı olarak tanımlanan, yüzeysel travmaya karşı derinin bir tip reaksiyonudur. Dermatografizm friksiyondan birkaç dakika sonra 2 mm veya daha yüksek çaplara ulaşan, iyi sınırlı plaklarla karakterizedir. Placı çevreleyen eritem komşu deride 5-10 mm'yi bulur. Kırmızı dermatografizmde reaksiyon daha kolaylıkla oluşur. Çizilen alan ve çevresinde eritem oluşur. Kısa süre sonra eritemli deride diffüz plak oluşur. Eritemli zeminde santralde plak olmaması ile klasik dermatografizmden ayrılır. Normal kişilerde kırmızı dermatografizm ve klasik dermatografizm kaşıntıya sebep olmaz. Eğer kaşıntı varsa semptomatik dermatografizmden bahsedilir.<sup>22,36</sup> Kırmızı dermatografizmde vazodilatasyondan dolayı oluşan eritem düzensiz sınırlı ve laterale doğru yayılmaya eğilimlidir.<sup>2</sup>

### **Kolinerjik Dermatografizm**

Kolinerjik dermatografizm ciddi kolinerjik ürtikeri olanlarda nadir görülen bir fenomendir. Friksiyon uygulanan alanda eritem ve üzerinde lineer dağılımlı minik karakteristik papüller oluşmasıdır.<sup>1,22,37</sup>

### **Geç Dermatografizm**

Geç dermatografizm nadirdir. Uyarı sonrası akut oluşan dermatografik cevap ve üçlü yanıtın solmasından sonra aynı alanda lineer kırmızı nodüllerin oluşması ve 24-48 saat sürmesidir. Mekanizma bilinmemektedir fakat basınç ürtikeri ile yakından ilişkilidir.<sup>2,22</sup>

## Soğuğa Bağlı Dermografizm

Sadece soğuk ile temastan sonra oluşur.<sup>1</sup>

Dermografizm eritem veya ödemin olmadığı friksiyon nedenli kaşıntının olduğu subklinik bir varyant içerebilir. Bu fenomen dermografik pruritus olarak tanımlanır. Dermografik pruritus birkaç farklı sebepten olan pruritusun birkaç farklı bulgusuyla hastalarda primer veya sekonder olarak bulunabilir. Klinisyenler açıklanamamış ve sınıflandırılmamış kaşıntılı hastalarda dermografik pruritus için deriye friksiyon yapmalıdır.<sup>38</sup>

## HİSTOPATOLOJİ

Akut ürtikerde orta ve üst dermiste ödem (üst dermiste lenfatik damar ve postkapiller venüllerde dilatasyonla birlikte) olur. Anjioödemde benzer değişiklikler alt dermis ve subkutistedir.<sup>3,39,40,41</sup>

DÜ'de oluşan hücre infiltrasyonu hafif ve mikst olmaya eğilimlidir.<sup>22</sup> Hem dermografik hem de kronik ürtikerde histolojik olarak lezyonlu deride yüzeysel perivasküler lökosit infiltrasyonu görülür. DÜ'de lezyonlu ve lezyonsuz yerden alınan biyopside mast hücre yoğunluğunun arttığı, yüzeysel ve derin dermal perivasküler lökosit infiltrasyonu gösterilmiştir.<sup>5,33</sup> DÜ lezyonlarının erken döneminde dermal ödem ve dilate lenfatikler vardır. Vasküler endotelial hücreler şiştir fakat nekroz yoktur. Eozinofil sadece erken dönemde görülür. Friksiyonla oluşturulan lezyonların ilk 15-30 dakikasında polimorfonükleer lökositler, 1 saat veya daha sonrasında perivasküler lenfositler görülür.<sup>42</sup> Tutulan deride 5 dakika içinde endotelial hücre şişliği oluşur ve 24 saat devam eder. Nötrofil infiltrasyonu 5 dakika içinde oluşur ve 2 saatte pik yapar. Mast hücre sayısının sağlıklı kontrol grubuyla aynı olduğu bulunmuştur. *Gilchrist ve Winkelman* erken dönemde nötrofil, geç dönemde lenfosit infiltrasyonu saptamışlardır.<sup>32</sup> *Winkelman* fiziksel ürtikerlerin diğer tiplerinde normal deri histolojisinde herhangi bir değişiklik yokken, dermografizmlili hastaların uyarılmamış normal derisinde belirgin perivasküler lenfositik infiltrasyonu saptamıştır.<sup>37</sup>

## TANI

Ürtiker ve anjioödemli hastayı değerlendirmede en önemli adım, tam bir anamnez alınması ve sistemik muayenedir.<sup>1,3,10</sup>

Ayrıntılı anamnez, tanı ve neden olan faktörlerin açıklanmasında önemlidir. Anamnez hastalığın başlangıcını, seyrini ve devam ettiği süreyi içermelidir. Şüpheli nedenlere yönelik spesifik provakasyon ve laboratuvar testleri yapılmalıdır. Sıcak, soğuk, deriye lokalize basınç, friksiyon ve güneş ışığı gibi başlatıcı veya presipite edici fiziksel faktörler sorgulanmalıdır.<sup>22</sup> Bunu takip eden tanısal adımlar ürtikerin alt tipine bağlıdır.

Başlangıçta tanıya ulaşmamızda plakların süresi ve başlangıç zamanları yardımcı olabilir. Ürtiker tipik olarak kısa sürelidir. Oysa ürtikeryal vaskülit ile bazı ilaç reaksiyonları gibi ürtikeryal döküntüler genellikle birkaç gün sürer. Fiziksel ürtiker genellikle 10 dakika içinde görülür ve 1 saat içinde iyileşir (geç basınç ürtikeri hariç ). Geç basınç ürtikeri uzun süreli basınç sonrası birkaç saatte meydana gelir ve en az bir gün sürer. Kontakt ürtiker, kontakt madde ile temastan sonra 10-30 dakika içinde meydana gelir ve yaklaşık iki saatte yerleşir. Klasik ürtikerin plakları genellikle 2-24 saat sonra solar. Plakların morfolojisi fiziksel ürtikerde bilgi verici olabilir. Örneğin dermografizmin lineer lezyonları, kolinerjik veya aquajenik ürtikerin küçük papüler plakları gibi. Lezyonlar sebebe göre dağılım gösterir. Geç basınç ürtikerinde alt bacak, ayak tabanı ve avuç içinde ön planda olur.<sup>4</sup> Anjioödemde orofarenks etkilendiğinde yutkunma ve solunum güçlüğü görülür.<sup>22</sup>

Dermografik ürtikerde hastalardan alınan ayrıntılı anamnezde, deri hasarı veya deriye minör mekanik travma sonucu kaşıntılı plak oluşumu öyküsü vardır. Uygulanan friksiyon boyunca izomorfik plak cevabının ortaya çıkmasıyla tanı konur. Friksiyon genellikle sırta, kalibreli bir alet olan dermografometre ile yapılır. Bu aletin ayarlanan basınca göre sıçrayan bir iğnesi vardır. Deriye 36 g/mm<sup>2</sup>'den az basınçta friksiyon uygulandığında 10 dakika içinde lineer kaşıntılı plak oluşur ve 30 dakikaya kadar sürer. Antihistaminik alımı yanıtı azaltabilir. Antihistaminikler testten 48 saat önce kesilmelidir.<sup>35,43</sup> Benzer reaksiyon ürtikerya pigmentozada da olur. Ürtikerya pigmentozadaki plaklar lineer olmasına rağmen düzensiz görünümündedir ve lezyonda mast hücre infiltrasyonu vardır. Geç basınç ürtikerinde plaklar

basınçtan 2 veya daha fazla saat sonra gelişir ve 24 saat veya daha fazla sürer. Dermografik ürtiker tanısı test ile doğrulanır. Daha fazla araştırmaya gerek yoktur. Sistemik tutulum veya infestasyon ve diyet alışkanlıkları ile ilişki yoktur.<sup>44</sup>

## **TEDAVİ**

Fiziksel ürtikerlerin tedavisinde 3 önemli yol vardır. Semptomları önleyici ve sebepleri ortadan kaldıracı yaklaşımlar (basınçtan ve sıkı giysiden kaçınma gibi) ve farmakolojik tedavidir.<sup>45</sup> Fiziksel ürtikerler ile klasik ürtikerin tedavi basamakları benzerdir. Fakat aynı değildir. Tedavi nonfarmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılır. Nonfarmakolojik olan basamakta sıcak, stres, alkol, NSAİ ilaçlar, opiatlar ve ACE inhibitörlerinden ayrıca bazı gıda ve gıda katkı maddelerinden kaçınmak gerekir. Fiziksel ürtikerlerde bu faktörlerden kaçınmanın yararı sınırlıdır. Farmakolojik tedavi basamakları ise antihistaminikler, kortikosteroid ve immünsupresif ilaçları içerir. Semptomatik dermografizmde PUVA ve UVB tedavisinin yararlı etkileri gösterilmiştir.<sup>7,8,46</sup>

Mast hücrelerine yönelik tedavi hücrelerin mediatör yapımının inhibisyonu ya da mediatör salınımının blokajını içerir. Kalsiyum ve siklik nükleotid seviyelerinin modülasyonu veya membran stabilizasyonu ile salınım bloke edilebilir. Tedavi lenfosit gibi diğer efektör hücrelere yönelik olabilir.<sup>1</sup>

### **Antihistaminikler**

*Klasik H1 antihistaminikler:* Hedef dokulardaki histamin reseptörlerini yarışmalı olarak bloke ederler. Gastrointestinal sistemden iyi emilirler. Çoğu kan-beyin bariyerini aşar. Etkileri 30 dakikada başlar, 6 saate kadar uzar. Bunların sedatif, antikolinergik, lokal anestetik ve antiemetik etkileri de bulunmaktadır. Dermografizm ve kolinerjik ürtikerde en etkili ilaç grubudur. Hidroksizin en çok kullanılan preparattır.

*Non-sedatif antihistaminikler:* Yeni kuşak antihistaminikler daha az lipofilik olduğundan kan beyin bariyerinden minimal geçer ve öncelikli olarak periferik H1 reseptörlerine bağlanır.

Sedasyon ve diğer yan etkiler daha azdır. Genellikle hızlı başlayan etkileri daha uzun sürmektedir.<sup>47</sup>

#### *Birinci kuşak antihistaminikler*

*Alkilamin(propilamin):* Brompheniramin maleat, chlorpheniramin maleat, dexchloropheniramin maleat, dexbrompheniramin maleat, triprolidine hidroklorid

*Etanolamin(aminoalkil eter):* Klemastin fumorat, difenhidramin hidroklorid, doksilamin süksinat

*Etilendiamin:* Tripelenamine sitrat, tripelenamin hidroklorid

*Fenotiyazin:* Metdilazin, metdilazin hidroklorid, prometazin hidroklorid, trimeprazin tartrat

*Piperidin:* Azatadin maleat, siproheptadin hidroklorid

*Piperazin:* Hidroksizin hidroklorid, hidroksizin pamoate <sup>10,47</sup>

#### *İkinci kuşak antihistaminikler*

*Piperidin:* Terfenadin, astemizol, loratadin, feksofenadin, desloratadin, mizolastin, ebastin, oksatomid

*Piperazin:* Setirizin

*Alkilamin:* Akrivastin <sup>47,48</sup>

*Üçüncü kuşak antihistaminikler:* Norastemizol, dekarboksiloratadin <sup>48</sup>

#### *H 2 Antihistaminikler*

Deride H2 reseptörleri de mevcuttur. Simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin H2 antihistaminiktir. Özellikle kronik ürtikerli hastalarda H1 ile kombine edilmesinin tek başına kullanılan H1 antihistaminiklere göre daha etkili olduğu görülmüştür. H2 antihistaminikler lipofobik olduklarından merkezi sinir sistemini baskılayıcı etkileri yoktur.

**Antihistaminik Etkili Diğer İlaçlar:** Antidepresan olarak kullanılan doksepin ve mast hücre membran stabilizatörü olarak kullanılan ketotifenin de H1 antihistaminik etkileri vardır.<sup>47</sup>

**Kalsiyum Antagonistleri:** Mast hücrelerinin boşalması kalsiyumun hücre içine girmesine bağlı olduğu için, kalsiyum antagonistlerinin histamin salınımını inhibe etmesi beklenir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda kronik ürtikerde belirgin, fiziksel ürtikerde ise %50 gerileme olduğu bildirilmiştir. Antihistaminiklerle birlikte kullanımı önerilmektedir.<sup>49</sup>

**Kortikosteroidler:** Özellikle mukozal ödemin söz konusu olduğu hastalarda 40-60 mg metil prednisolon intravenöz uygulanması ödemin giderilmesini hızlandıracaktır. Akut ürtiker olgularında 1-4 günlük sistemik kullanım oldukça sık önerilirken, kronik ürtikerlilerde uzun vadeli kullanım tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle sınırlıdır.<sup>1,2,4</sup> Dermografik ürtikerde yararı yoktur.

**Adrenerjik Ajanlar:** İntrasellüler cAMP düzeylerini artırarak mast hücrelerinden histamin salınımını azaltmaktadır.<sup>10</sup> Antihistaminiklerle birlikte verilmesi önerilmektedir.<sup>50</sup>

**Mast Hücre Degranülasyonunu Önleyen İlaçlar:** Disodyum kromoglikat ve kromalin sodyum mast hücre membranını stabilize ederek ve intrasellüler cAMP düzeylerinin stimülasyonu yolu ile histamin salınımını azaltmaktadırlar. Ketotifen ve oksatomidin, kromaline benzer etkilerinin yanı sıra H1 antihistaminik etkileri de bulunur.<sup>10</sup>

**Danazol ve Stanazolol:** Anabolizan androjenlerdir.<sup>1,10</sup> Proteaz inhibitör seviyesini artırarak etki ettikleri düşünülmektedir.<sup>51</sup>

**Ultraviyole (PUVA ve UVB):** Solar ürtikerde duyarsızlaştırma amacı ile kullanılır.<sup>49</sup> Fiziksel ürtikerin bazı formlarında birkaç hastada cevap alınmıştır.<sup>1,7,8</sup>

**İmmünsupresif Tedavi:** Otoimmün temeli kanıtlanan kronik ürtikerli bazı hastalarda, immünsupresif tedavi giderek etkin bir seçenek haline gelmektedir. Burada amaç Fc $\gamma$ R1alfa otoantikorlarını uzaklaştırmaktır.<sup>51,52</sup> Ancak bu tedavi şekli hastalık diğer tedavilere dirençli olarak devam ettiğinde tercih edilmelidir. Siklosporinin 2-5 mg/kg doz aralığında yararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>53</sup> Azotiyopurin, metotreksat, mikofenalat mofetil gibi diğer immünsüpresif tedaviler de ürtikerde yararlı olabilir.<sup>4,52</sup> Dolaşan antikorları olan hastalarda

plazmaferez denenebilir.<sup>1</sup> Ama serum histamin salgılatıcı aktivite yeniden oluştuğunda nüks görülebilir.<sup>4</sup> İntravenöz immünglobulin tedavisi de faydalı bulunmuştur.<sup>54,55</sup>

**Dapson:** Özellikle ürtikeryal vaskülit ve geç tip basınç ürtikerinde etkili bulunmakla birlikte, kronik idiyopatik ürtikerde de etkili bulunmuştur.<sup>56</sup>

**Kolşisin:** Lökosit migrasyonunu azaltarak inflamatuvar cevabı baskılar.<sup>22</sup>

**Diğer Tedaviler:** Kronik ürtikerde *H.pylori* eradikasyonu, geç basınç ürtikerinde sülfasalazin ve aspirin duyarlı ürtikerde zafırlukast ve montelukast gibi lökotrien reseptör antagonistlerinin kullanımı örnektir.<sup>4,57</sup> Ürtikeryal vaskülitte başarılı bir şekilde kolşisin, hidrosiklorokin, dapson ve indometazin kullanılmıştır.<sup>4,58</sup> Geç basınç ürtikerinde montelukast ve feksofenadin tedavisi ayrıca başka bir vakada yüksek doz IVIG etkili bulunmuştur.<sup>59</sup>

Dermografizmde histamin temel mediatördür ve H1 antagonistleriyle genellikle tedavi edilir.<sup>60</sup> Antihistaminik tedavilere yanıt değişkendir. DÜ'de antihistaminiklere cevap >%95.8'dir. Çok ciddi vakalarda nonsedatif H1 antihistaminige ek olarak akşamları sedatif antihistaminik eklenmesi gerekebilir. Antihistaminige cevap vermeyen ciddi fiziksel ürtiker formlarında alternatif ilaç tedavileri gündeme gelir. Bu ilaçlara her ürtiker türünün cevabı farklıdır. Penisilin, aspirin, lidokain ve famotidin gibi ilaçlar DÜ ile ilişkili bulunduğu bunlardan kaçınma remisyon sağlayabilir. Allta yatan parazitik enfeksiyonlar, mastositoz, hipereozinofilik sendrom gibi hastalıkların tedavisi de yarar sağlayabilir. Düşük psödoallerjen diyet kronik ürtikerde rutin olarak kullanılır ve DÜ'li hastalarda 4-6 hafta sonra remisyon yapabilir.<sup>61</sup>

Ürtikerin temel tedavisi oral antihistaminiklerdir. Antihistaminikler 1.kuşak (sedatif), 2.kuşak (minimal sedasyon) ve 3.kuşak (nonsedatif) olarak 3'e ayrılır. H1, H2, H3, H4 olarak da 4 histamin reseptör alt tipi vardır. Deride H2 reseptörleri kan damarları ve sinirde bulunur. H1 reseptörünün daha az olarak da H2'nin aktivasyonu kaşıntı, plak oluşumu ve eritemden sorumludur. H2'nin dermografizmdeki rolü halen açık değildir. Dermografizmde iki reseptörün rolünün derecesini değerlendirmek imkansızdır. Bundan dolayı H1 ve H2

antagonistlerinin kombine kullanımı, H1 antagonistinin tek başına kullanımına göre ek bir avantaj sağlar.<sup>60,62</sup> Başlangıçta minimal sedatif olanlar (loratadin, feksofenadin ve setirizin gibi) ile tedaviye başlanır. Yarar yoksa ikinci bir antihistaminik ilaç tedaviye eklenir. Gece kaşıntıları olan hastalar için hidrosizin gibi sedatif antihistaminikler verilir.<sup>44,63-66</sup> Bununla birlikte UVB ve PUVA tedavisiyle düzelen olgular bildirilmiştir.<sup>7,8,22</sup>

Klobetazol propionat %0.05'lik tedavi DÜ'li 6 hastaya lokal olarak 6 hafta boyunca uygulanmış ve plak cevabında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Steroidle tedavi edilen alandan yapılan deri biyopsilerinde histamin düzeyi ve mast hücre sayısında azalma saptanmıştır.<sup>67</sup>

## **ULTRAVİYOLE (UV)**

Fototerapi elektromanyetik spektrumun bir bölümünü oluşturan ultraviyolenin, deri hastalıklarında tedavi amacıyla kullanılmasıdır. UV 100-400 nanometre (nm) arasındaki dalga boylarını içerir. Yeryüzüne ulaşan ışığın %1'lik kısmını UV oluşturur.

UV ışık demeti üç tipe ayrılarak incelenmektedir;

UVA: Dalgaboyu 320- 400 nm arasındadır.

UVB: Dalgaboyu 290-320 nm arasındadır.

UVC: Dalgaboyu 290 nm'den daha küçüktür.<sup>68,69</sup>

En kısa dalga boylu olan UVC ışınları asla yeryüzüne kadar ulaşamaz. UVB derinin epidermis tabakasında etkili olmaktadır. Bu dalga boyu, güneş yanığından sorumlu olan radyasyondur. Güneş yanığı veya eritem genellikle güneşe maruziyetten 12-24 saat sonra oluşmaktadır. Oluşan eritem ve inflamasyonun sebebi ise hasarlanan keratinositlerin ürettiği prostaglandinler ve bundan gelişen ürünlerdir. Ayrıca artmış olan melanin üretimi ve transferrine bağlı olarak, UVB'ye maruziyetten 48-72 saat sonra ortaya çıkan gecikmiş bir bronzluk da oluşmaktadır. UVA, doğal güneş ışınlarında mevcut olup yeryüzüne ulaşabilmektedir ve daha kısa dalga boylu UV ışınlarına göre daha az toksik etkilere sahiptir. Güneş ışınlarındaki UVA, UVB'ye göre 500-1000 kat daha güçlüdür. Doğal olarak güneş ışınlarına maruz kalınmasıyla UVA eritem ve bronzlaşmanın ikisine de sebep olabilmektedir.

UVA'nın oluşturduğu eritem aniden gelişmekte ve keratinositler üzerinde herhangi bir toksik etkisi bulunmamaktadır. UVA ışınlarıyla oluşan bronzluk melanin transferi ve melanogenezis stimülasyonu sonucu oluşan melanin oksidasyonuna bağlı olarak ani bir şekilde gelişmektedir. Ancak UVA'nın güneş ışınları yoluyla toksik bir etki oluşturmaması, deride belli bir dozda yanık yapıcı etkisi ve UVB toksisitesinin sınırlayıcı etkisinden dolayı neredeyse imkansızdır. UVA; UVA1(340-400 nm) ve UVA2 (320-340 nm) olmak üzere 2'ye ayrılır. Daha kısa dalga boyuna sahip olan UVA2'nin fazla eritem yapıcı ve DNA hasarlandırıcı gibi UVB benzeri bazı etkileri vardır. Biyolojik etkiler bakımından UVA'nın UVB'ye göre bazı farklılıkları bulunmaktadır. Konjunktiva tahriş edici etkisi minimumdur. 100 J/cm<sup>2</sup> kadar yüksek dozlarda dahi epidermiste herhangi bir fototoksik reaksiyon oluşturmamaktadır. UV ışınlarının deri üzerine olan etki mekanizması ışının etki ettiği derinliğe ve kullandığı enerji miktarına göre çeşitli farklılıklar göstermektedir. Düşük dalga boyuna sahip olan UVB, UVA'ya göre daha yüksek enerjilidir ve derinin daha yüzeysel tabakalarına etki etmektedir. Bu nedenlerden dolayı UVA tedavisi sıklıkla PUVA adı verilen şekli ile yani psoralenle beraber verilmektedir.<sup>68</sup>

UVB ve UVA'nın her ikisi de eritem yapıcı ve mutajenik olmasına karşın bu etkileri oluşturmak için gerekli UVB miktarı, UVA'ya göre 600-1000 kat daha azdır. Ancak yeryüzüne ulaşan UVA miktarının UVB'den 10-20 kat fazla olduğu göz önüne alındığında, UVA'nın uzun vadeli kümülatif etkilerinin UVB kadar önemli olabileceği düşünülmektedir. Fototoksik ve fotoallerjik reaksiyonlardan UVB genellikle sorumlu değildir. UVB; DNA, RNA, protein ve hücre membranına hasar vererek epidermis, konnektif doku ve kan damarlarında harabiyete neden olur. Deride serbest radikal oluşumunu artırır. Oksidatif reaksiyonlarla hücre ve dokuların yıkılması sonucunda hasarlı keratinositlerden salgılanan prostaglandinler ve bazı inflamatuvar mediatörler nedeniyle ağrı ve inflamasyon meydana gelir.<sup>68,69</sup> Fotoimmünizasyon ve keratinosit DNA'sındaki mutasyonlar solar karsinogenezin başlıca sebepleridir. Hücrelerdeki hasarın yanı sıra vücudun hasarlı hücreleri bulma ve yok etme yeteneği de azalır. UVB'ye maruziyet sonucunda histopatolojik olarak eritemli deride dermal damarlarda genişleme ve perivasküler lenfatik infiltrasyonlar görülür. Keratinositlerde erken nekrozu gösteren güneş yanığı hücreleri (sun burn cell) olarak adlandırılan diskaratotik değişiklikler vardır. Epidermis ve dermiste intrasellüler ve intersellüler ödem olabilir. Bu reaksiyonların oluşumunda keratinositlerden salınan TNF- $\alpha$  büyük rol oynar.<sup>69</sup>

UVB esas olarak epidermal keratinositler ve langerhans hücrelerini etkilerken, UVA ilave olarak dermal fibroblastlar, dermal dentritik hücreler, endotelyal hücreler, dermisteki T lenfositleri, mast hücrelerini ve granülositleri de etkilemektedir.<sup>70</sup>

UV'nin sağlıklı deride oluşturduğu reaksiyonlar ise aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Akut etkiler: Güneş yanığı  
Derinin bronzlaşması: Ani gelişen pigmentasyon  
Melanogenezis
- Kronik etkiler: Derinin yaşlanması  
Solar elastoz  
Telenjektazi  
Karsinoma in situ : Aktinik keratoz  
Lentigo maligna  
Maligniteler: Bazal hücreli karsinom  
Skvamöz hücreli karsinom (SCC)  
Lentigo malign melanom (diğer melanomlar)<sup>68</sup>

### **UV'nin Deri Üzerine Olan Etkileri ve Fotobiyoloji**

UV ışınları dokular tarafından absorbe edildiğinde deride kromofor olarak adlandırılan yapılarla etkileşir ve fotobiyolojik olaylar başlar. Derideki kromoforlar; DNA, keratin, hemoglobin, ürokanik asit, kollajen, porfirinler, nükleik asitler, melanin, lipoproteinler, peptid bağları, tripsin, triptofan ve histidindir. Derideki kromoforların her biri moleküler yapılarına göre değişik dalga boyundaki ışığı emme yeteneğine sahiptir. Örneğin; hemoglobin 410 nm, porfirinler 400-420 nm, melanin ise ultraviyole ve görünen ışığın tüm dalga boylarını emer. Işık enerjisiyle uyarılan kromofor;

1. Fazla enerjisini ışık veya ısı şeklinde yayar. Işık halinde yaymasına floresans denir. Dermatolojik tanıda kromoforların bu özelliğinden yararlanılır. Özel cam filtresi nedeniyle yalnızca 320-420 nm dalga boyunu yayan bir cıva buharlı lamba olan Wood lambası ile porfirinlerin, melaninin ve mantarların triptofan ürünlerinin verdiği floresans, porfiry, vitiligo ve derinin mantar hastalıklarının ayırıcı tanısında yardımcı olur.

2. Enerjisini başka bir moleküle aktararak o molekülün kimyasal yapısını değiştirir. Bu durumda kromofora ışığa duyarlandırıcı denir.
3. Kimyasal bir değişime uğrayarak ışık ürünlerini oluşturur.<sup>69,71</sup>

UV etkisiyle kromoforun uğradığı yapısal hasar sonucunda DNA’da pirimidin dimerleri ve çapraz bağlar, serbest radikaller, oksidize lipidler gibi bazı fotoürünler oluşur. Bu fotoürünler tarafından proteinlerin fosforilasyonu, gen ürünlerinin indüksiyonu gibi bazı biyokimyasal süreçler başlatılır. Enzimatik onarımı içeren bu reaksiyonlar sonucunda eritem, ödem, hiperplazi, immünsupresyon, tümör indüksiyonu gibi hücrel değişiklikler meydana gelir. Örneğin UVB etkisiyle trans-ürokanik asit, cis-ürokanik asite dönüşür, cis-ürokanik asit de antijen sunan hücrelere etkisiyle immünsupresyona neden olur. Normalde DNA’daki hasar 3 mekanizma ile onarılır;

1. Spesifik enzimlerin (örn. DNA polimeraz) uyarılması: Fotoreaktivasyon
2. Hasar gören bölümün çıkarılıp, yerine işlevleri sağlam nükleotidlerin yerleştirilmesi: Eksizyonel onarım . Kseroderma pigmentozumda bu mekanizma bozuktur.
3. Hasar görmemiş DNA tek sarmalının replikasyonu ve hasarlı bölümün çıkarılmasından sonra yeni bir DNA çift sarmalının oluşması: Replikasyonla onarım.<sup>71</sup>

### Ultraviyolenin Etkileri

1. *İn vivo*; langerhans hücrelerinin sayısında azalma, yapı ve işlevlerinde değişme, kontakt duyarlılığın baskılanması, geç tipte aşırı duyarlılığın baskılanması, çevresel kanda lenfosit alt gruplarının oranlarının değişmesi
2. *İn vitro*; antijen sunucu hücrelerin işlevlerinde azalma, lenfositlerin mitojen ve antijenik uyarana yanıtında azalma, sitokinlerin yapımında azalma, bağışıklığı baskılayıcı maddelerin açığa çıkması, mononükleer hücrelerin yaşam sürelerinin kısalması<sup>72</sup>

## İmmünsupresyon

UVB ve UVA1'in fotoimmünolojik etkileri 3 yolla olmaktadır;

1. *Solubl mediatörler:* UV etkisiyle keratinositlerden IL-10 salınımı artar. IL-10 etkisiyle T hücrelerinden interferon  $\gamma$  salınımı azalır, antijen sunan hücrelerin sentez ve fonksiyonları değişir. Diğer mediatörler olan TNF- $\alpha$ , nöropeptit-  $\alpha$ , MSH, PGE2 ile de yine antijen sunan hücrelerin yapı ve fonksiyonları etkilenir. Tüm bu mediatörler ile antiinflamatuvar ve immünsüpresif etki meydana gelir.

2. *Hücre yüzeyleri ile ilişkili moleküllerin ekspresyonuna etkiler:* Psoriasis ve atopik dermatit gibi hastalıklarda intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1)'in ekspresyonunun artmış olduğu gözlenmiştir. İnflamatuvar ve immün yanıtta önemli rolü olduğu bilinen ICAM-1 molekülünün keratinositler yüzeyinden ekspresyonu, UVB ve UVA 1'in etkileriyle azalır. Ayrıca UVB ile antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonu da suprese olur. Böylece T hücre aktivasyonu engellenir.

3. *Apoptozis indüksiyonu:* Psoriasis, atopik dermatit gibi pek çok hastalığın patogeneğinde T hücreleri önemli rol oynamaktadır. UVB ile geç apoptosis, UVA-1 ile hem erken hem de geç apoptosis indüklenir. UVA1 ile ayrıca oksijen bağımlı mekanizmalar üzerinden DNA ve diğer hücresel yapılara hasar verilir. Sonuç olarak apoptozis yolu ile intraepidermal ve dermal T hücre sayısı azalır. UV ile epidermal langerhans hücrelerinin sayısında azalma, yapı ve işlevlerinde değişiklik meydana gelir. Spesifik baskılayıcı T lenfosit (CD8) üretimi de etkilenir. Sonuçta kontakt duyarlılık ve geç tipte aşırı duyarlılık baskılanır.<sup>69,71</sup>

UV supresyonunda ürokanik asit (UCA) önemli bir role sahiptir. UCA, histidinden histidaz enzimi yardımıyla deaminasyon sonucunda oluşmakta ve epidermisin üst katmanlarında birirmektedir. UCA, cis ve trans izomerleri şeklinde bulunmaktadır. Deride UCA histidinden zengin olan keratohiyalinden oluşur ve ürokinaz enzimi olmadığı için parçalanamayıp epidermiste birikir. Trans-UCA derideki majör UV absorbanlarından biridir. Doğal olarak oluşan bu trans formu UVB etkisiyle cis formuna dönüşmektedir. Çeşitli deneysel çalışmalarda cis-UCA'nın immün yanıtı etkilediği gösterilmiştir. Farelerde sistemik olarak cis-UCA'nın verilmesiyle immünsupresyon oluşumu görülmüştür. Cis-UCA, TNF- $\alpha$  genlerinde transkripsiyonel aktivasyona neden olmakta, TNF- $\alpha$  m-RNA'nın stabilizasyonuna

yol açmaktadır. Bu ise aşırı TNF- $\alpha$  üretimine ve TNF- $\alpha$ 'nın lokal antijen sunucu hücreleri etkilemesine yol açmakta, bu hücreler deriyi terk edememekte, lenf nodlarında haptene özgü T hücrelerini oluşturamamaktadır. Böylece kontakt duyarlılık geçici olarak baskılanmaktadır.<sup>69,71,72</sup>

### **UV'nin Mast Hücreleri Üzerine Olan Etkileri**

Fototerapinin ürtiker üzerine etkili olabileceği rapor edilmiştir. UVB ve PUVA'nın *in vivo* veya *in vitro* uygulamaları ile bu etkilere yol açan mast hücre degranülasyonunu ve histamin deşarjını önleyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca fototerapinin ürtiker lezyonlarına olan olumlu etkileri klinik olarak da gösterilmiştir.<sup>7,8,73</sup>

### **UVA(320-400nm)**

UVA 320-400 nm arasındaki dalga boylarını içeren ve görünür ışığa en yakın olan dalga boyudur. UVA dalga boyu kendi içinde ikiye ayrılır; 340-400 nm arası UVA1, 320-340 nm arası UVA2'dir. Sensitize olmamış deride UVA2, UVA1'e göre daha zararlı olduğundan böyle bir sınıflandırma yapılmıştır. UVA2 daha kısa dalga boylu olması, optik özellikleri ve etkinliği açısından UVB'ye benzediği için, UVA1 kendine ait özellikleri ile fototerapide farklı kullanım alanları bulmaktadır. UVA1 kaynakları psoralensiz kullanıldıkları için psoralene bağlı yan etki riski yoktur ve enerjisi düşük olduğundan fototoksik reaksiyon, eritem riski yoktur. Dalga boyu uzun olduğu için daha derine penetre olur. UVB tedavisinde de psoralen kullanılmadığı için ilaç yan etkisi yoktur fakat dalga boyu küçük olduğundan etkisi yüzeyde kalır. Enerjisi yüksek olduğu için aşırı fototoksik reaksiyon görülme sıklığı yüksektir. UVA dermise penetre olur, dermisteki elastik liflerin prematür fotoyaşlanmasından, fototoksik ve fotoallerjik reaksiyonlardan ve deri kanserinden sorumludur.<sup>74</sup>

### **UVA1**

1981 yılında 340-400 nm dalga boylarında radyasyon yayan UVA1 cihazı keşfedilmiştir. UVA1 polimorf ışık erupsiyonu (PLE) için provakasyon testi ve fotopatch testi amacıyla kullanılmıştır. 1992 yılından itibaren UVA1'e ait daha fazla yayına rastlanmıştır. Bu

dönemden itibaren de UVA1'in birçok hastalık için umut verici bir tedavi olduğu anlaşılmıştır ve bununla beraber faydası kanıtlanmış birçok terapi veya plasebo etkili terapilerle UVA1'i kıyaslayan birçok yayın yapılmaya başlanmıştır.<sup>75</sup>

#### *UVA1 dozları*

Çok farklı UVA1 kaynakları vardır. Floresan lamba kabinleri, düşük dozlardan (10-30 J) orta dozlara (40-70 J) kadar farklı uygulamalar için kullanılabilir. Bununla birlikte tek seansta yüksek doz (130 J'e kadar) radyasyon verebilen yüksek çıkışlı metal halid kaynakları da bulunmaktadır. Tüm vücudun tedavi edildiği durumlarda karmaşık soğutma sistemlerine ihtiyaç duyulur.

Düşük doz: 10-30 joule

Orta doz: 40-70 joule

Yüksek doz: 70-130 joule <sup>75</sup>

#### *Olası etki mekanizmaları*

UVA1'in epidermis ve dermisteki hücresel hedefleri keratinositler, langerhans hücreleri, T lenfositleri, fibroblastlar, mast hücreleri ve dermal endotelial hücrelerdir. Etkilerinin çoğu sitokinler, adezyon molekülleri ve nöropeptitler gibi solubl mediatörler aracılığıyla.<sup>76</sup> UVA1'in dermisteki T lenfositlerinde apoptozisi uyardığı gösterilmiştir. Apoptozisin uyarılmasında protoonkogenler (bcl-2) ve tümör supresör genler (p53) arasındaki dengenin bozulması, UVA1'in majör etkilerinden biri olarak görülür. UVA1 ile oluşan oksidatif stresin sitoplazmik membranlarda lipid peroksidasyonunu başlattığı ve DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Membranda oluşan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler (değişen akışkanlık, artan permeabilite, hücresel enzim ve transport proteinlerinin inaktivasyonu) UVA1 ile uyarılan serbest oksijen radikali, süperoksid anyonları, hidroksil radikalleri gibi lipid peroksidasyonuna yol açan reaktif oksijen ürünlerinin etkisiyle oluşabilir.<sup>77</sup> Yapılan çalışmalar serbest oksijen radikalının T hücre apoptozisinin potent bir uyarıcısı olduğunu göstermiştir.<sup>78,79</sup> Serbest oksijen radikali, mitokondriyel megaporu açabilir ve apoptozisi başlatan faktörü ve indirekt DNA hasarını başlatan sitokrom c'yı serbest bırakabilir. UVA1 ile uyarılan apoptozis, reseptör mekanizma ile yani periferik T hücrelerindeki fas/fas-ligand

(APO-1,CD95) sisteminin alternatif aktivasyonu da gerçekleşebilir.<sup>77</sup> UVA1, transkripsiyonel ve/veya posttranskripsiyonel mekanizmalarla IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  ve ICAM-1 salınımını arttırarak hücrenin immünfonksiyonunu etkileyebilir. T lenfosit apoptozisini uyarma yeteneğinin, atopik dermatit ve mikozis fungoides tedavisiyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır.<sup>75,80</sup> UVA1'in langerhans hücreleri ve mast hücrelerinin sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu atopik dermatit ve kutanöz mastositozdaki etki şekliyle ilişkilidir.<sup>75</sup> *İn vitro* olarak UVA1, bazofillerden uyarılmış histamin salınımını doza bağımlı olarak inhibe eder. Doku mast hücrelerinden ise histamin salınımını daha düşük dozlarda (6-50 J/cm<sup>2</sup>) belirgin derecede inhibe eder. Kaşıntıyı azaltması bu etkisine bağlı olabilir.<sup>7</sup> UVA1 fototerapisi ile iyileşen morfea plaklarında, kollajenaz salınımının arttığı gösterilmiştir.<sup>75,80</sup> Pigmentasyon ve diğer mekanizmalarla artan doğal fotokorunma, polimorf ışık erüpsiyonunun profilaktik tedavisinde yardımcı olabilir.<sup>75</sup>

#### *UVA1 endikasyonları*

Kontrollü klinik çalışmalarla desteklenen endikasyonlar şunlardır:

Atopik dermatit, lokalize skleroderma, kutanöz T hücreli lenfoma, kutanöz mastositoz, sistemik skleroz, sklerodermoid graft versus host hastalığı, foliküler müsinöz, polimorf ışık erüpsiyonu, sistemik lupus eritematozus, hipereozinofilik sendrom, kutanöz sarkoidoz, dizidrotik egzema, ekstrapenital liken sklerozus, psöriasis.

Kutanöz mastositozda UVA1'in mast hücre apoptozisini uyardığı ve derideki mast hücrelerinin sayısını azalttığı, bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, ürtikerya pigmentozalı hastalarda yüksek doz UVA1 tedavisinden sonra kaşıntının kaybolduğu ve üriner histamin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir.<sup>9</sup>

#### *UVA1 kontrendikasyonları*

UVA1'in uzun dönem potansiyel yüksek riskleri bilinmediğinden, 18 yaşından büyük hastalarda kullanımı 10-15 seansa kadar sınırlıdır. UVA1'in kontrendikasyonları;

fotoprovakasyon testlerine ihtiyaç gösteren fotosensitif atopik dermatit ve diğer fotosensitif dermatozlardır. UVA1'in düşük doz uygulamalarındaki SCC yapma riski bilinmemektedir.<sup>81</sup>

#### *Akut yan etkiler*

1. Eritem (geniş bant UVA ve UVB'den daha az eritematojenik)
2. Kahverengi pigmentasyon
3. Kaşıntı
4. Polimorf ışık erüpsiyonu
5. HSV infeksiyonunun reaktivasyonu
6. Ürtiker alevlenmesi<sup>75</sup>

Eritem genellikle  $\geq 90 \text{ J/cm}^2$  dozda görülebilir. UVA1'e maruz kaldıktan sonra geri dönüşümlü bir fotokimyasal reaksiyona (melanin, prekürsörleri ve metabolitlerinin oksidasyonu) bağlı olarak ani pigment kararması görülür.<sup>77</sup> Deri fototipi 1 olan hastalarda pigmentasyon sıkıdır. Genellikle problem olmaz ancak hastalar önceden uyarılmalıdır.

Kaşıntı genellikle nemlendiricilere yanıt vermesine rağmen bazen rahatsız edici olabilir. Tedaviden sonra rahatsız edici ürtiker alevlenmeleri görülmüştür. Tedavi kabini içinde sıcaklığın etkisiyle solar ürtiker ortaya çıktığı görülmüştür.<sup>75</sup>

UVA1'in insanda dermal endotel hücrelerinde de apoptozisi uyardığı gösterilmiştir. Dermal seviyedeki damarlarda programlı hücre ölümünün uyarılması, UVA1'in yan etkilerinden biri olarak gelişebilir. Yüksek doz UVA1 tedavisi UVA'ya duyarlı atopik dermatitlerde ve UVA duyarlı fotodermatoz durumlarında kullanılamaz. Bunlar fotoprovakasyon testleri ile dışlanabilir.

#### *Major potansiyel kronik yan etkiler*

Fotoyaşlanma

Deri kanseri

Hayvan çalışmalarında SCC gelişimi gösterilmiştir.<sup>77</sup> Yüksek kümülatif dozlar uygulanacaksa fotokarsinojenik etki potansiyeli hesaba katılmalıdır.<sup>82</sup> Onsekiz ay UVA1 ve PUVA tedavisi uygulanan ürtikerya pigmentozalı bir hastada, kutanöz melanom gelişimi bildirilmiştir.

Melanomun tedaviye bağılı olup olmadığı belli değildir. UVA'nın kültür hücreleri üzerindeki etkileri ve epidemiyolojik çalışmalar melanom gelişimini uyardığını göstermektedir. UVA1 ile melanom gelişme riskinin geniş bant UVA'dan daha az veya daha fazla olup olmadığı bilinmemektedir.<sup>75</sup>

#### *UVA1'in neden olduğu p53 mutasyonu*

UVA1 kaynaklı mutasyonlar, UVB kaynaklı olandan muhtemelen hasarın başlatıcı tipinden dolayı farklıdır. UVA1'in DNA'ya olan etkisi, endojen fotosensitize edicilerin serbestleştirdiği serbest oksijen ürünleriyle DNA'nın etkileşmesi olarak bilinir. Mutasyonlar UVA1'den sonra oluşan oksidatif hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Yapılan çalışmada UVA1 kaynaklı tümörlerde p53 tm supressör genindeki mutasyon sıklığı, UVB ile karşılaştırıldığında daha az bulunmuştur.

UVA1 kaynaklı mutasyonların birçoğunda ve UVA1 karsinogenezinde, serbest oksijen radikallerinin rolünün araştırılması gereklidir. UVB maruziyeti altında p53 mutasyonuna sahip hücrelerin, bu mutasyonu taşımayan hücrelere göre daha fazla çoğalma eğilimi vardır ve daha fazla mutasyona açıktır. Eğer UVA1 bu mutasyonları oluşturma yeteneğine sahip değilse, UVA1 karsinogenezinde bu yolun önemi kaybolmaktadır. Bu nedenle UVA1 ile indüklenen tümörlerde p53 mutasyonlarının belirgin ölçüde olmaması (UVB ile indüklenen tm'lerin dörtte biri), düşük doz bağımlı olmasıyla ilişkili olabilir. UVB ve UVA maruziyeti ile oluşan DNA hasarının tiplerinin ve yollarının farklı olması, tümör üretimindeki doz bağımlı değerlerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.<sup>83</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Ürtiker Polikliniği'ne Mart 2005 ile Mart 2006 tarihleri arasında başvuran, klinik olarak dermografik ürtiker tanısı konmuş ve antihistaminik tedaviden yarar görmemiş toplam 30 gönüllü hasta (14 erkek, 16 kadın) çalışmaya alındı. Fotosensitivasyon öyküsü olan ve fotosensitivasyon yapan ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı.

Hastalara çalışma öncesinde araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onam formu imzalatıldı (Şekil 1).

Dermografik ürtiker tanısı için; sırt bölgesinin üst kısmında paravertebral bölgeye uygulanan friksiyon sonrası 10 dakika içinde palpabl plak oluşması ölçü alındı. Hastalar detaylı anamnez alınarak, laboratuvar ve klinik muayene bulguları ile subjektif yakınmalar açısından değerlendirildiler.

Tüm olgular anamnez sırasında; hastalık süresi, lezyonların kalış süresi, sistemik şikayet (mide şikayeti, artralji vs.) varlığı açısından sorgulandı. Tüm olguların başvuru anına kadar hangi tedavileri aldıkları, şikayetlerinin antihistaminik tedavisine verdiği yanıt soruldu. Hastalarda fotosensitivasyon varlığı araştırıldı ve özellikle fotosensitivasyona neden olabilecek ilaçlar sorgulandı. Tüm hastalardan rutin olarak hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tahlili, gaytada parazit yayması, total IgE, kompleman düzeyi, antinükleer antikor (ANA), gaytada *H. Pylori* antijeni istendi.

Dermografik ürtiker tanısı koyduğumuz hastalara başlangıçta 15 gün boyunca 5 mg/gün desloratadin tedavisi verildi. Bu tedaviden yarar görmeyenlere ve yakınması devam edenlere 10 seans 25 J/cm<sup>2</sup> UVA1 başlandı.

Hastalar ilk başvuruda (0.vizit), antihistaminik kullanımı sonrası fototerapi başlangıcında (1.vizit), UVA1 tedavisinin 5. ve 10. seansı sonunda (2. ve 3.vizit), fototerapi tedavisi bitiminden 2, 4 ve 8 hafta sonra (4., 5. ve 6.vizit) değerlendirildi. Her vizit hastayı tanımayan bir gözlemci tarafından daha yapıldı. Her vizitte dermografik plak derecesi, kaşıntı skoru,

plağın çapı ve plağın ortaya çıkış süresi belirlendi. Tedavi boyunca ve takip sürecinde sadece ihtiyaç halinde antihistaminik ilaç alımına izin verildi ve kontrollerde alınan ilaç adedi not edildi.

Dermografik plak cevabı, basıncı gösteren bir alet yardımıyla objektif olarak ölçüldü (Şekil 2). Ölçümde 250 g/mm<sup>2</sup> basınç paravertebral bölgeye uygulandı ve 10 dakika beklendi. Oluşan plak derecelendirildi. Grade 0 (hiç ödem yok), grade 1 (belli belirsiz ele gelen hafif ödem), grade 2 (orta derecede ödem, çizdiğin yerde eritem), grade 3 (şiddetli ödem, kaşıntı, etrafa taşan eritem) olarak belirlendi. Sadece eritem varlığında dermografik cevap negatif kabul olarak kabul edildi.

Kaşıntı skorunu belirlemek için hastalara 0 ile 10 arası değerleri olan görsel skala gösterilerek, kaşıntı şiddetini işaretlemeleri söylendi. Oluşan plağın çapı cetvelle ölçüldü. Plağın ortaya çıkış süresi kronometre yardımıyla belirlendi. UVA1 kabininde seans sırasında hastalar koruyucu gözlük taktılar.

İstatistiksel hesaplamalarda General Linear Modellerden tekrarlı ölçümler analizi, Pillai's Trace testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni testi kullanıldı. Hotelling's T-Squared ve uyum analizi yapıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### AYDINLATILMIŞ ONAM

Adı Soyadı:

Adres:

No:

Hastalığınızın adı dermografik ürtikerdir. Derideki mast hücrelerinden fiziksel uyarılarla histamin salınmasına bağlı ortaya çıkan kaşıntılı bir hastalıktır. Bunun tedavisi antihistaminik ilaçlarla olur. Antihistaminik tedaviye yanıt alınamayan durumlarda UVA1 tedavisinin size etkili olacağı düşünülmektedir. Size hastalığınız ile ilgili kaşıntı giderici antihistaminik bir ilaç ve ışık tedavisi uygulanacaktır. Yapılacak uygulamalar hastalığınız ışık tedavisine verdiği cevapla ilgili bir çalışmadır.

Araştırma sırasında;

1. Tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki 2 ay içinde kontrol amaçlı olarak muayeneleriniz yapılacaktır.
2. Işık tedavisi sırasında uygulama bölgesinde kızarıklık, yanma hissi olabilir. Bu bulguların daha şiddetli olarak ortaya çıkması nadiren görülen yan etkilere dir. Nadiren görülen diğer bir yan etki ise yanıktır. Bu durumda tekrar değerlendirilip gerekirse tedavi sonlandırılacaktır. Ya da daha düşük dozla devam edilecektir.
3. Uygulamanın herhangi bir safhasında araştırmayı terk etme hakkına sahipsiniz.
4. Kimliğinizi ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacaktır. Yukarıda belirtilen ve doktorum tarafından bana izah edilen bilgiler dışında cevaplanmasını istediğim soruları gerek tedavi sırasında gerekse de tedaviden sonra sorabileceğimi anlamış bulunuyorum.

Tarih:

Tarih:

Hastanın imzası:

Dr. İmzası:



Şekil 1. Aydınlatılmış onam formu

Şekil 2. Dermografik yanıtı oluşturmak için kullanılan alet

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan ve gerekli verileri tam olan 30 hastanın 14'ü erkek, 16'sı kadındı. Olguların yaşları 18 ile 52 arasında olup, yaş ortalaması ve standart sapması  $35.07 \pm 10$  idi. Kadın hastaların ortalama yaşı  $33 \pm 10$  (18-51 yaş), erkek hastaların ise  $36 \pm 10$  (19-52 yaş) idi. Hastalık süresi (2,5 ay-15 yıl) idi. 30 hastanın tümü tedaviyi tamamladı. Cinsler arasında tedaviye yanıtta anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.55$ ). 14 hastada sistemik şikayet vardı. Sadece mide ağrısı 10 hastada, hem mide ağrısı hem artralji 4 hastada vardı. Bir hastada *Hashimoto* tiroiditi saptandı. Gaytada *H.pylori* antijeni pozitifliği 14 kişide saptandı. Bunların 7'sinde mide ağrısı vardı. Laboratuvar tetkiklerinde tiroid hormon patolojisi 1 kişide, ANA hafif benekli pozitif olarak 1 kişide saptandı. Ancak ANA pozitifliği saptanan hasta anamnez, fizik muayene, romatoloji konsültasyonu ve laboratuvar incelemeleri ile lupus dışlandıktan sonra çalışmaya alındı.

**Tablo 2.** Vizitlere göre 0-10 arası kaşıntı skoruna sahip hasta sayısı

|         | 0      | 1      | 2       | 3       | 4       | 5       | 6       | 7       | 8       | 9       | 10       |
|---------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 0.vizit |        |        |         |         |         |         |         | 1 (%3)  | 8 (%27) | 7 (%23) | 14 (%47) |
| 1.vizit |        |        | 1 (%3)  |         | 4 (%13) | 7 (%23) | 2 (%7)  | 4 (%13) | 8 (%27) | 3 (%10) | 1 (%3)   |
| 2.vizit |        |        | 4 (%13) |         | 3 (%10) | 5 (%17) | 4 (%13) | 4 (%13) | 6 (%20) | 2 (%7)  | 2 (%7)   |
| 3.vizit | 2 (%7) | 2 (%7) | 5 (%17) | 2 (%7)  | 3 (%10) | 7 (%23) | 2 (%7)  | 4 (%13) | 2 (%7)  | 1 (%3)  |          |
| 4.vizit | 1 (%3) | 2 (%7) | 6 (%20) | 8 (%27) | 5 (%17) | 4 (%13) | 1 (%3)  | 2 (%7)  | 1 (%3)  |         |          |
| 5.vizit | 1 (%3) | 2 (%7) | 4 (%13) | 9 (%30) | 2 (%7)  | 6 (%20) | 1 (%3)  | 2 (%7)  | 1 (%3)  | 1 (%3)  | 1 (%3)   |
| 6.vizit | 1 (%3) |        | 3 (%10) | 6 (%20) | 8 (%27) | 4 (%13) | 3 (%10) | 1 (%3)  | 1 (%3)  | 2 (%7)  | 1 (%3)   |

Fototerapi öncesi vizitle tedavi sonu vizit arasında kaşıntı şiddeti açısından anlamlı fark saptandı (General Linear Modellerden tekrarlı ölçümler analizi, Pillai's Trace testi,  $p=0.001$ ,  $p<0.05$ ). Tedavi sonu vizit ile takipteki vizitler arasında kaşıntı skoru açısından anlamlı fark yoktu ( $p=1$ ,  $p>0.05$ ).

**Tablo 3.** Vizitlere göre 0-3 arası plak derecesine sahip hasta sayısı

|                | Grade 0 | Grade 1  | Grade 2  | Grade 3   |
|----------------|---------|----------|----------|-----------|
| <b>0.vizit</b> |         |          |          | 30 (%100) |
| <b>1.vizit</b> |         |          | 5 (%17)  | 25 (%83)  |
| <b>2.vizit</b> |         | 5 (%17)  | 13 (%43) | 12 (%40)  |
| <b>3.vizit</b> | 3 (%10) | 9 (%30)  | 13 (%43) | 5 (%17)   |
| <b>4.vizit</b> |         | 9 (%30)  | 17 (%57) | 4 (%13)   |
| <b>5.vizit</b> |         | 8 (%27)  | 19 (%63) | 3 (%10)   |
| <b>6.vizit</b> |         | 10 (%33) | 16 (%53) | 4 (%13)   |

Fototerapi öncesi vizitle tedavi sonu vizit arasında plak derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (General Linear Modellerden tekrarlı ölçümler analizi, Pillai's Trace testi,  $p=0$ ,  $p<0.05$ ). Tedavi sonu vizit ile takipteki vizitler arasında plak derecesi açısından anlamlı fark yoktu ( $p=1$ ,  $p>0.05$ ).

## **PLAK ÇAPI**

İlk başvuruda (0.vizit) plak çapı 2 ile 6 mm arasında değişmekte olup, ortalama çap 4.25 idi. Plak çapı 29 hastada  $>2$  mm (%97), bir hastada  $\leq 2$  mm (%3)'tü. Birinci vizitte plak çapı 2-5 mm arasında olup, ortalama çap 3.82 idi. Plak çapı 28 hastada  $>2$  mm (%93), 2 hastada  $\leq 2$  mm (%7)'di. İkinci vizitten itibaren  $<2$  mm olan hasta sayısında artışın devam ettiğini gözledik. UVA1 tedavisi tamamlandıktan sonra bu iyiliğin 4-5-6. vizitlerde de devam ettiğini saptadık. Ortalama çapı 2,6 mm seviyesinde bulduk.

**Tablo 4.** Vizitlere göre plak çapı  $> 2$  mm ve  $\leq 2$  mm olan hasta sayısı ve ortalama çap.

|                | $> 2$ mm | $\leq 2$ mm | Ortalama çap |
|----------------|----------|-------------|--------------|
| <b>0.vizit</b> | 29 (%97) | 1 (%3)      | 4.25 mm      |
| <b>1.vizit</b> | 28 (%93) | 2 (%7)      | 3.82 mm      |
| <b>2.vizit</b> | 21 (%70) | 9 (%30)     | 3.07 mm      |
| <b>3.vizit</b> | 14 (%47) | 16* (%53)   | 2.35 mm      |
| <b>4.vizit</b> | 15 (%50) | 15 (%50)    | 2.63 mm      |
| <b>5.vizit</b> | 18 (%60) | 12 (%40)    | 2.63 mm      |
| <b>6.vizit</b> | 16 (%53) | 14 (%47)    | 2.60 mm      |

(\*): 3.vizitte 3 hastada plak oluşmadı.

Fototerapi öncesi vizitle tedavi sonu vizit arasında plak çapı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (General Linear Modellerden tekrarlı ölçümler analizi, Pillai's Trace testi,  $p=0$ ,  $p<0.05$ ). Tedavi sonu vizit ile takipteki vizitler arasında plak çapı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=1$ ,  $p>0.05$ ). Fototerapi sonrası plak çapında elde edilen azalmanın devam ettiğini gözledik

## PLAĞIN ÇIKIŞ SÜRESİ

İlk başvuruda (0.vizit) plağın çıkış süresi 50 ile 300 sn arasında olup, ortalama 109.53'dü. Birinci vizitte plağın çıkış süresi 58 ile 300 sn arasında olup, ortalama 126'ydı. İkinci vizitte plağın çıkış süresi 60 ile 377 sn arasında olup, ortalama 145.17 idi. Üçüncü vizitte plağın çıkış süresi 90 ile 420 sn arasında olup, ortalama 155.50 idi. Üç hastada plak oluşmadı. Dördüncü vizitte plağın çıkış süresi 90 ile 424 sn arasında olup, ortalama 183.60'tı. Beşinci vizitte plağın çıkış süresi 90 ile 409 sn arasında olup, ortalama 181.07 idi. Altıncı vizitte plağın çıkış süresi 90 ile 328 sn arasında olup, ortalama 176.10'du.

**Tablo 5.** Vizitlere göre plağın çıkış süresi aralıkları ve ortalama süreleri.

|                | Çıkış süresi | Ortalama süre |
|----------------|--------------|---------------|
| <b>0.vizit</b> | 50-300 sn    | 109.53 sn     |
| <b>1.vizit</b> | 58-300 sn    | 126 sn        |
| <b>2.vizit</b> | 60-377 sn    | 145.17 sn     |
| <b>3.vizit</b> | 90-420 sn *  | 155.50 sn     |
| <b>4.vizit</b> | 90-424 sn    | 183.60 sn     |
| <b>5.vizit</b> | 90-409 sn    | 181.07 sn     |
| <b>6.vizit</b> | 90-328 sn    | 176.10 sn     |

(\*) 3.vizitte 3 hastada plak oluşmadı.

Fototerapi öncesi vizitle tedavi sonu vizit arasında plak oluşma süresi açısından anlamlı fark bulunmadı (General Linear Modellerden tekrarlı ölçümler analizi, Pillai's Trace testi,  $p=1$ ,  $p>0.05$ ). İki vizit arasında ortalama 30 sn'lik uzama olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tedavi sonu ile takip sonu arasında ortalama 21 sn'lik uzama olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (General Linear Modellerden tekrarlı ölçümler analizi, Pillai's Trace testi,  $p=1$ ,  $p>0.05$ ). Plağın oluşma süresi her vizitte öncekilere göre artsa da istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmadı.

## İLACA OLAN İHTİYAÇ

UV tedavisinin 5.seansı sonunda yapılan vizitte (2.vizit) alınan ilaç adedi 9 hastada 0 (%30), 9 hastada 1(%30), 6 hastada 2 (%20), 1 hastada 3 (%3), 2 hastada 4 (%7), 3 hastada 5 (%10) olup, günlük ihtiyaç ortalama 0.31'di.

**Tablo 6.** Vizitlere göre alınan ilaç adedine sahip olgu sayıları ve ortalama ilaç ihtiyacı

|               | Oİ   | 0       | 1        | 2       | 3       | 4       | 5       | 6      | 7     | 8     | 9     | 10     | >10    |
|---------------|------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|
| <b>2. vzt</b> | 0.31 | 9 (%30) | 9 (%30)  | 6 (%20) | 1(%3)   | 2 (%7)  | 3 (%10) |        |       |       |       |        |        |
| <b>3. vzt</b> | 0.29 | 4 (%13) | 10 (%33) | 7 (%23) | 3 (%10) | 2 (%7)  | 4 (%13) |        |       |       |       |        |        |
| <b>4. vzt</b> | 0.24 | 5 (%17) | 2 (%7)   | 7 (%23) | 3 (%10) | 4 (%13) | 4 (%13) | 2(%7)  | 1(%3) |       |       | 2(%7)  |        |
| <b>5. vzt</b> | 0.24 | 5 (%17) | 3 (%10)  | 5 (%17) | 8 (%27) | 4 (%13) |         |        | 1(%3) |       | 1(%3) | 1(%3)  | 2(%7)  |
| <b>6. vzt</b> | 0.25 | 1 (%3)  | 3 (%10)  | 2 (%7)  | 1 (%3)  | 2 (%7)  | 4(%13)  | 4(%13) | 2(%7) | 1(%3) | 2(%7) | 4(%13) | 4(%13) |

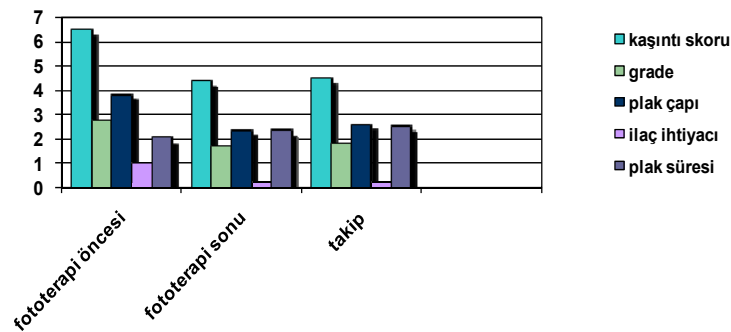
Oİ: Ortalama ihtiyaç

Fototerapi öncesi vizitle tedavi sonu vizit arasında ilaca olan ihtiyaç açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (General Linear Modellerden tekrarlı ölçümler analizi, Pillai's Trace testi,  $p=0.01$ ,  $p<0.05$ ). Tedavi sonu vizit ile takipteki vizitler arasında ilaca olan ihtiyaç açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (General Linear Modellerden tekrarlı ölçümler analizi, Pillai's Trace testi,  $p=1$ ,  $p>0.05$ ). Tedavi öncesi ilaca olan ihtiyaç ortalama 1 iken, tedavi bitiminde 0.29'a düştü. Takipteki son vizitte de bu değer 0.25 oldu. Sadece 1 hastada tedavi sırası ve takipte ilaca ihtiyaç olmadı. İki hastada tedavi sırasında ilaç alma ihtiyacı olmadı. Bunlardan 1 tanesi takip vizitlerinde (5.ve 6.vizit) ilaç alma ihtiyacını belirtirken, diğeri sadece 6.vizitte ilaç alma ihtiyacını belirtti.

İki gözlemcinin bulduğu sonuçlar arasında fark saptanmadı. Sonuçlar ileri derecede uyumlu bulundu ( $\alpha=0.9246$ ,  $\alpha>0.483$  için).

**Tablo 7.** Tedavi öncesi, tedavi sonu ve takipteki kaşıntı skoru, plak derecesi, çapı, süresi ve ilaca olan ihtiyacın ortalamaları

|                                 | Fototerapi öncesi | Fototerapi sonu | Takip  |
|---------------------------------|-------------------|-----------------|--------|
| <b>Kaşıntı skoru ortalaması</b> | 6.53              | 4.43            | 4.53   |
| <b>Grade ortalaması</b>         | 2.83              | 1.73            | 1.83   |
| <b>Plak çapı ortalaması</b>     | 3.82              | 2.35            | 2.60   |
| <b>İlaç ihtiyacı ortalaması</b> | 1                 | 0.29            | 0.25   |
| <b>Plak süresi ortalaması</b>   | 126               | 155.50          | 176.10 |



**Şekil 3.** Tedavi öncesi, tedavi sonu ve takipteki kaşıntı skoru, plak derecesi, çapı, süresi ve ilaca olan ihtiyacın ortalamaları

## TARTIŞMA

DÜ genellikle H1 antagonistleriyle tedavi edilir.<sup>60</sup> DÜ'de antihistaminiklere cevap >%95.8'dir. İkinci kuşak antihistaminiklerin (feksofenadin, setirizin, loratadin) daha çok ürtiker semptomlarını baskıladığı, eritemi baskılama özelliklerinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>61</sup> Kronik DÜ'li hastaların birçoğunda 2. kuşak antihistaminikler hastalık semptomlarının çoğunu baskılamakla birlikte bir kısım hastada yeterli etki sağlanamamaktadır. Bu tür hastalarda antihistaminige yanıtı kalınması histamin dışında birçok mediatörün rolünü akla getirmektedir. Dolayısıyla antihistaminige cevapsız hastalarda direkt mast hücrelerine etkili olan UV tedavi amaçlı kullanılmıştır. DÜ'de UVB ve PUVA tedavisi uygulanan olgular bildirilmiştir.<sup>7,8</sup>

UV'nin histamin salınımını inhibisyon mekanizması ise halen açık değildir. Yapılan çalışmalarla UVB, UVA veya PUVA tedavisinden sonra intradermal histamin enjeksiyonuyla oluşan plak cevabında azalma gösterilmiştir. Fare periton mast hücrelerinden yüksek doz UVB ile histamin serbestleştiği bunun da UV kaynaklı sitotoksik etkiden olduğu bulunmuştur.<sup>8</sup> Şimdiye kadar atopik dermatit, aquajenik kaşıntı ve ürtiker, solar ürtiker, mastositoz sendromlarından biri olan ürtikerya pigmentoza gibi birçok kaşıntılı hastalıkta UV tedavisi kullanılmıştır.<sup>84</sup> Kaşıntılı dermatozlarda UV tedavisinin yararlı etkisinin olası mekanizması mast hücre degranülasyonuna direncin artması ve mast hücre sayısının azalması olabilir.

UVA1'in mast hücre apoptozisini uyardığı ve derideki mast hücre sayısını azalttığı, bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Kaşıntıyı azaltması bu etkisine bağlı olabilir.<sup>9</sup> Bu etki mekanizması ile kutanöz mastositozda kullanılmıştır.<sup>75</sup> *Kronauer ve arkadaşları*,<sup>9</sup> UVB, PUVA ve UVA1'in mast hücre ve bazofiller üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarıyla; UVA1 ve UVA'nın bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını belirgin olarak inhibe ettiğini, fakat UVB'nin sadece mast hücreleri üzerinde inhibitör etkilerinin olduğunu bulmuşlardır. Mast hücreleri bazofillere göre UVA'ya daha duyarlıdır. Bundan dolayı mast hücrelerinde daha düşük UVA dozuyla (6-50 J/cm<sup>2</sup>) maksimum inhibisyon sağlanır. Yapılan bir çalışmada ürtikerya pigmentozalı hastalarda yüksek doz UVA1 tedavisinden sonra kaşıntının kaybolduğu ve üriner histamin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir.<sup>9,75</sup>

PUVA ve UVB ile karşılaştırıldığında UVA1(340-400 nm); daha uzun dalga boyuna sahip olduğu için dermisin daha derin tabakalarına, daha büyük bir yoğunlukta ulaşır.<sup>68</sup> UVB (290-320 nm) esas olarak epidermal keratinositler ve langerhans hücrelerini etkilerken, UVA (320-400 nm) ilave olarak dermal fibroblastlar, dermal dentritik hücreler, endotelyal hücreler, dermisteki T lenfositleri, mast hücrelerini ve granülositleri de etkilemektedir.<sup>70</sup> UVA1'in ulaştığı derinlik tam olarak bilinmemekle birlikte, retiküler dermiste kollajen artışıyla seyreden morfea ve sistemik skleroz gibi hastalıklarda tedavi edici etkisi gösterilmiştir. Dolayısıyla bu da bize UVA1'in retiküler dermise kadar ulaşabildiğini düşündürmektedir. Mast hücreleri retiküler dermiste daha yoğun bulunduğundan UVA1'in DÜ'de de etkili olabileceğini düşündük.

Daha kısa dalga boyuna sahip olan UVA2 ve UVB'nin enerjisi UVA1'den yüksek olduğundan, bunların daha fazla eritem yapıcı ve DNA hasarlandırıcı etkileri vardır. UVA1 tedavisiyle, UVA2 bölgesindeki daha kısa dalga boyları giderildiğinden eritem gibi yan etkiler minime indirilir ve böylece terapötik olarak etkili daha yüksek UV dozları uygulanabilir. UVA1 tedavisiyle fotoduyarlandırıcı olan metoksalenin istenmeyen yan etkilerinden korunulur ve bu durum hasta uyumunu kolaylaştırır.<sup>77</sup> Fototoksik reaksiyon riski yoktur, ilaç intoleransı ve aşırı eritem reaksiyonu olmaz. UVB tedavisinde enerji yüksek olduğundan aşırı fototoksik reaksiyon sıklığı UVA1'e göre fazladır.<sup>74</sup>

Yaptığımız literatür taramasında UVA1'in dermografik ürtikerde etkinliğini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Biz de bütün bu bilgiler ve yapılan çalışmalar ışığında antihistaminige yanıtız vakalarda UVA1 tedavisinin etkili olabileceğini düşünerek çalışmamıza başladık.

*Logan RA ve arkadaşları*<sup>7</sup> tarafından 14 dermografik ürtiker hastasına haftada 3 kez olmak üzere, 4 hafta PUVA tedavisi uygulanmış ve kaşıntı şiddetinin 5 hastada azaldığı, 2 hastada arttığı, bir grup hastada ise hiç değişmediği gözlemlenmiştir. Kaşıntının düzeldiği 5 hastanın 4'ünde 3 ay sonra kaşıntının aynı şiddette tekrar olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise UVA1 tedavisi 10 günde tamamlandı. Tedavi bitiminde kaşıntı şiddetinin belirgin derecede azaldığı bulundu. İki ay sonraki kontrolde kaşıntı skoru ve ürtiker şiddetinin fototerapi sonu vizitine göre hafifçe arttığı fakat eski şiddetine kadar ulaşmadığı saptandı.

*Logan RA ve arkadaşlarının*<sup>7</sup> çalışmasında değerlendirme PUVA'dan 2 ve 4 hafta sonra yapılmış, her kontrolden en az 3 gün önce antihistaminik tedavi bırakılmıştır. Biz çalışmamızda değerlendirmeyi UVA1 tedavisinin 5. ve 10. seansı sonrasında ve tedavi bitiminden 2, 4 ve 8 hafta sonra yaptık. Ayrıca kontrol öncesi ilaç alma kısıtlaması getirmedi. İhtiyaç halinde ilaç almaya izin verdik. Böylece ilaca olan ihtiyacın da azalıp azalmadığını değerlendirmiş olduk. Hastaların UV tedavisine başlanmadan önce antihistaminik kullanırkenki dermografik yanıtları değerlendirildi. UV tedavisi boyunca ve takipte de yine antihistaminik kullanırken fototerapiyle sağlanan fark kontrol edildi. *Logan RA ve arkadaşlarının*<sup>7</sup> çalışmasında değerlendirmede sırta 4 farklı basınç uygulanıp, 5 dakika sonra meydana gelen plak genişliği ve plağı saran eritem ölçülmüş, tedavi sonunda PUVA gören ve görmeyen bölgeler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı periyotta kaşıntı azalırken plak çapının değişmediği saptanmış olup, PUVA ile dermografik plak cevabının değişmediği ancak kaşıntının bazı hastalarda düzeldiği gösterilmiştir. Yan etki olarak deri tipi 1 ve 2 olan 2 hastada PUVA sırasında uzayan eritem olduğu gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise değerlendirme tüm hastaların sırtına sabit bir basınç uygulanarak yapıldı ve plak oluşana kadar süre tutuldu. *Logan RA ve arkadaşlarının*<sup>7</sup> yaptığı çalışmadan farklı olarak plak çapı ve kaşıntı şiddeti dışında plağın derecesi, oluşma süresi ve ilaca olan ihtiyaç da belirlendi. Ayrıca her kontrolün hastaları tanımayan bir gözlemci tarafından da yapılması çalışmamızda daha az yanılğı olmasını sağladı. Çalışmamız sırasında hiçbir hastada eritem olmadı ve psoralen kullanımı olmadığından ilaç yan etkisi oluşmadı. Sadece 2 hastada rahatsız etmeyecek boyutta pigmentasyon gelişti.

*Johnsson ve arkadaşları*<sup>8</sup> tarafından 43 dermografik ürtiker hastasına haftada 5 kez olmak üzere, 2-3 hafta ortalama 13 seans UVB tedavisi uygulanmış, dermografik yanıtın belirgin olarak azaldığı ya da negatifleştiği fakat tedavi sonrası 13 kişide relaps olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası takip; hastalara semptomlarının değişip değişmediği sorularak anket doldurtmak suretiyle yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise tedavi ve takip vizitleri tarafımızca yapılmış olup, her vizitte dermografik yanıt ve kaşıntı skoru belirlenmiştir. Böylece daha sağlıklı sonuçlara ulaştığımızı düşünüyoruz.

Yaptığımız çalışmada tedaviyle kaşıntı şiddeti azalırken, aynı periyotta plak derecesi ve çapının da azaldığını gördük. Bununla birlikte eş zamanlı olarak plak oluşma süresinde de

uzama olduğunu saptadık. İlaça olan ihtiyacın ise daha da azaldığını bulduk. Çoğu hastada semptomatik düzelme ile klinik düzelmenin korele olduğunu gözlemledik. UVB ve PUVA ile yapılan çalışmadan farklı olarak tedavi boyunca ve takip sürecinde de ihtiyaç halinde ilaç almaya izin verildi. Böylece ilaca olan ihtiyacın da azalıp azalmadığı kontrol edilmiş oldu. Diğer çalışmalara göre UV seans sayısı daha azdı ve bu durum hasta uyumunu kolaylaştırdı.

UVA1 fototerapisinin psoralen gerektirmemesi, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanabilmesi ve tedavi sonrasında göz koruması gerektirmemesi PUVA tedavisine göre avantajlarıdır.<sup>70</sup> Daha kısa dalga boyuna sahip olan UVA2'nin fazla eritem yapıcı ve DNA hasarlandırıcı gibi UVB benzeri bazı etkileri vardır. UVA1 tedavisi ile UVA2 ışınları verilmediğinden hastalarda eritemle karşılaşmadık. UVA ışınlarının 600 J/cm<sup>2</sup> üzerindeki total dozlarının kanser yapıcı etkisi bilinmektedir. Bizim çalışmamızdaki kümülatif doz 250 J/cm<sup>2</sup> olduğundan karsinogenik dozun çok altındadır. UVA1'in karsinogenez gibi uzun süreli yan etkileri çok iyi bilinmediğinden kullanımının 10-15 seansı aşmamasına dikkat edilmelidir.<sup>74</sup>

Yaptığımız açık çalışmamızda UVA1'in antihistamin ihtiyacını ve ürtiker şiddetini azalttığını gözlemledik. Antihistaminin yetmediği durumlarda UVA1 tedavisinin faydalı olabileceği kanısındayız. Fakat UVA1'in PUVA ve UVB ile karşılaştırıldığı, daha geniş olgu serilerinde yapılan kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## SONUÇ

- Dermografik ürtikerde temel tedavi antihistaminik kullanımı olmakla birlikte ilaca yanıt vermeyen hastalarda fototerapi uygulanabilir. Yaptığımız açık çalışmamızda UVA1'in antihistamin ihtiyacını ve ürtiker şiddetini azalttığını gözlemledik. UVA1 ile sağlanan remisyonun 2 aylık takip sürecinde de korunduğunu saptadık. Antihistaminiğin yetmediği durumlarda UVA1 tedavisinin faydalı olabileceği kanısındayız.
- Hastalarımızda eritem ve yanma gibi yan etkilerin görülmemesi, psoralen kullanımının olmaması, tedavinin daha kısa sürmesi ve bütün bu faktörlerin hasta uyumunu kolaylaştırmasından dolayı, UVA1 tedavisinin UVB ve PUVA'ya göre daha avantajlı olduğu düşünülebilir. Ayrıca dalga boyunun daha uzun olması nedeniyle dermisin daha derinlerine kadar ulaştığından UVB ve PUVA'ya göre daha etkili olduğu kanaatindeyiz. Ancak bunu kesin olarak söyleyebilmek için UVA1'in UVB ve/veya PUVA ile karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Sadece 2 hastada rahatsız etmeyecek boyutta pigmentasyon gelişti.
- UVA1'in karsinogenez gibi uzun süreli yan etkileri çok iyi bilinmediğinden kullanımının 10-15 seansı aşmamasına dikkat edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Soter NA, Kaplan AP. Urticaria and angioedema. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 6. Baskı. New York, Mc Graw Hill, 2003; 1129-1139.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 431-456.
3. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MM, Maurer M, Merk HF, Schäfer T, Simon D, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 316-320.
4. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic Urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-657.
5. Taşkan O, Harmaneri Y. Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 58-62.
6. Murphy GM, Zollman PE, Greaves MW, Winkelmann RK. Symptomatic dermographism (factitious urticaria)—passive transfer experiments from human to monkey. *Br J Dermatol* 1987; 116: 801-804.
7. Logan RA, O'Brien TJ, Greaves MW. The effect of psoralen photochemotherapy (PUVA) on symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 25-28.
8. Johnsson M, Falk ES, Volden G. UVB treatment of factitious urticaria. *Photodermatol* 1987; 4: 302-304.
9. Kronauer C, Eberlein-König B, Ring J, Behrendt H. Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants. *Photochem Photobiol* 2003; 77: 531-534.
10. Tüzün Y. Ürtiker. *Dermatoloji*'de. Eds. Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994; 280-291.
11. Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 146-154.
12. Humphreys F. Major landmarks in the history of urticarial disorders. *Int J Dermatol* 1997; 36: 793-6.

13. İşçimen A, Göksüğü N. Ürtiker ve anjioödem-I etyoloji ve patogenezi. *Dermatose* 2002; 1: 43-51.
14. Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* 1988; 119: 427-436.
15. Humphreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998; 138: 635-638.
16. Nettis E, Pannofino A, Aprile CD, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and etiological aspects in urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2003; 148: 501-506.
17. Bindslev-Lensen C, Finzi A, Greaves M, Camarasa J, Ortonne JP, Schöpf E, Tennstedt D. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 175-180.
18. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrews' Diseases of the Skin*. 9. Baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000: 160-171.
19. Ortonne JP. Chronic idiopathic urticaria for the generalist. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 148-157.
20. Smith JA, Mansfield LE, Fokakis A, Nelson HS. Dermographia caused by IgE mediated penicillin allergy. *Ann Allergy* 1983; 51: 30-32.
21. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol* 1975; 93: 135-144.
22. Grattan CEH, Black AK. Urticaria and Mastocytosis. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Massachusetts, Blackwell Science Ltd, 2004; 47.1-47.37.
23. Wu JJ, Huang DB, Murase JE, Weinstein GD. Dermographism secondary to trauma from a coral reef. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1337-1338.
24. Skrebowa N, Nameda Y, Takiwaki H, Arase S. Severe dermographism after topical therapy with diphenylcyclopropenone for alopecia universalis. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 212-215.
25. Nettis E, Colanardi MC, Barra L, Ferrannini A, Vacca A, Tursi A. Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 154: 533-538.
26. Hein R. Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. *Allergy* 2002; 57: 19-24.
27. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1003-1008.

28. Schwartz LB. Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 190-204.
29. Gyimesi E, Sipka S, Danko K, Kiss E, Hidvegi B, Gal M, Hunyadi J, Irinyi B, Szegedi A. Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes-a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 2004; 151: 388-396.
30. Horiko T, Aoki T. Dermographism (mechanical urticaria) mediated by IgM. *Br J Dermatol* 1984; 111: 545-550.
31. Friedmann PS. Assessment of urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 109-115.
32. Engush JSC, Murphy GM, Winkelmann RK, Bhogal B. A sequential histopathological study of dermographism. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 314-317.
33. Zuberbier T, Schadendorf D, Haas N, Hartmann K, Henz BM. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 86-89.
34. Frezzolini A, De Pità O, Cassano N, D'Argento V, Ferranti G, Filotico R, Vena GA. Evaluation of inflammatory parameters in physical urticarias and effects of an anti-inflammatory/antiallergic treatment. *Int J Dermatol* 2002; 41: 431-438.
35. Katz HI. Anaphylactic Syndrome. *Dermatology*'de. Eds. Moschella SL, Hurley HJ. 3. Baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992; 280-307.
36. Warin RP. Factitious urticaria: Red Dermographism. *Br J Dermatol* 1981; 104: 285-288.
37. Mayou SC, Black AK, Eady RAJ, Greaves MW. Cholinergic dermographism. *Br J Dermatol* 1986; 115: 371-377.
38. Bernhard JD, Kligman AM, Shelley WB. Dermographic pruritus: invisible dermographism. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 322.
39. Ackerman AB. Urticaria. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*'de. Eds. Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanches J, Guo Y, Bennin B, Reichel M, Rondall MB. An algorithmic method based on pattern analysis. 2. Baskı. Baltimore, Williams-Wilkins, 1997; 771-775.
40. Toussaint S, Kamino H. Noninfectious erythematous, papular and squamous diseases. *Lever's Histopathology of the Skin*'de. Eds. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. 8. Baskı. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997; 151-152.

41. Criado PR, Criado RF, Valente NY, Queiroz LB, Martins JE, Vasconcellos C. The inflammatory response in drug-induced acute urticaria: ultrastructural study of the dermal microvascular unit. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1095-1099.
42. Winkelmann RK. The histology and immunopathology of dermographism. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 486-492.
43. Black AK, Lawlor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 424-426.
44. Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000; 55: 309-320.
45. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MM, Maurer M, Merk HF, Schäfer T, Simon D, Vena GA, Wedi B. EAACI/GA2LEN/EDF. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61: 321-331.
46. Grattan CE. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 217-221.
47. Soter NA. Antihistamines. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı. New York, Mc Graw Hill, 2003; 1129-1139.
48. Ellis AK, Day JH. Second and third generation antihistamines. *Dermatol Ther* 2000; 13: 327-336.
49. Tedeschi A, Suli C, Lorini M, Airaghi L. Successful treatment of chronic urticaria. *Allergy* 2000; 55: 1097-1098.
50. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767-1772.
51. İşçimen A, Göksüğü N. Ürtiker ve anjioödem-II klinik ve tedavi. *Dermatose* 2002; 2: 31-39.
52. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Black AK. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001; 145: 340-343.
53. Bonilla PAG, Segade JB, Torrijos EG, Brito FF. Urticaria and cyclosporine. *Allergy* 2002; 57: 650-651.
54. Jolles S, Hughes J. Use of IVIG in the treatment of atopic dermatitis, urticaria, scleromyxedema, pyoderma gangrenosum, psoriasis and pretibial myxedema. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 579-591.

55. Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy* 2000; 55: 1099-1101.
56. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapsons. *Allergy* 1999; 54: 765-766.
57. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito-Pellitteri M, Ditta V, Lo Bianco C, Leto-Barone MS, Di Fedet G, Rini GB. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 327-334.
58. Reeves GEM, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34: 182-186.
59. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149: 836-840.
60. Mansfield LE, Smith JA, Nelson HS. Greater inhibition of dermographia with a combination of H1 and H2 antagonists. *Ann Allergy* 1983; 50: 264-265.
61. Henz BM. Antihistamines and alternatives in physical urticaria. *Dermatol Ther* 2000; 13: 392-399.
62. Cook J, Shuster S. The effect of H1 and H2 receptor antagonists on the dermographic response. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 260-262.
63. Guldbakke KK. Etiology, classification and treatment of urticaria. *Cutis* 2007; 79: 41-49.
64. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1224-1234.
65. Sharpe GR, Shuster S. In dermographic urticaria H2 receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H1 antagonists alone. *Br J Dermatol* 1993; 129: 575-579.
66. Kaur S, Greaves M, Eftekhari N. Factitious urticaria (dermographism): treatment by cimetidine and chlorpheniramine in a randomized double-blind study. *Br J Dermatol* 1981; 104: 185-190.
67. Lawlor F, Black AK, Murdoch RD, Greaves MW. Symptomatic dermographism: wealing, mast cells and histamine are decreased in the skin following long-term application of a potent topical corticosteroid. *Br J Dermatol* 1989; 121: 629-634.

68. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 538-545.
69. Ceyhan AM ,Yıldırım M. PUVA Tedavisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2004; 11: 30-33.
70. Honigsmann H. Mechanisms of phototherapy and photochemotherapy for photodermatoses. *Dermatol Ther* 2003; 16: 23-27.
71. Berneburg M, Röcken M, Benedix F. Phototherapy with Narrowband vs Broadband UVB. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 98-108.
72. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci* 2000; 23: 17-21.
73. Danno K. PUVA therapy: current concerns in Japan. *J Dermatol Sci* 1999; 19: 89-105.
74. Zane C, Leali C, Airo P, De Panfilis G, Pinton PC. "High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 629-633.
75. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2003; 148: 626-637.
76. Abeck D, Schmidt T, Fesq H, Strom K, Mempel M, Brockow K, Ring J. Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 254-257.
77. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol* 2004; 20: 11.
78. Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, Grether-Beck S, Ruzicka T, Kapp A, Klotz LO, Sies H, Krutmann J. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med* 1997; 186: 1763-1768.
79. Kobyletzki G, Heine O, Stephan H, Pieck C, Stucker M, Hoffmann K, Altmeyer P, Mannherz HG. UVA1 irradiation induces deoxyribonuclease dependent apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma in vivo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 271-277.
- 80.** Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 670-674.
81. Petrazzuoli M. Advances in Phototherapy. *Curr Probl Dermatol* 2000; 282-286.

82. Mempel M, Schmidt T, Boeck K, Brockow K, Stachowitz S, Fesq H, Schafer T, Thomsen S, Schnopp C, Ring J, Probst R, Lupp P, Abeck D. Changes in collagen I and collagen III metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 473-480.
83. Bethea D, Fullmer B, Syed S, Seltzer G, Tiano J, Rischko C, Gillespie L, Brown D, Gasparro FP. Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine. *J Dermatol Sci* 1999; 19: 78-88.
84. Rivard J, Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther* 2005; 18: 344-354.