

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK İDİOPATİK ÜRTİKER'Lİ HASTALARDA
OTOLOG SERUM DERİ TESTİNİN
EŞLİK EDEN BULGULARLA İLİŞKİSİ**

118 042

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nadir GÖKSÜGÜR

118642

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Aydın İŞÇİMEN


T.C. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul – 2002

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde büyük emekleri geçen, dermatolojinin bilimsel, hekimliğin sanatsal yönünü onlardan öğrendiğim, öğrencileri olmaktan hep gurur duyacağım değerli hocalarım **Prof. Dr. Agop KOTOĞYAN, Prof Dr. Ertuğrul H. AYDEMİR, Prof. Dr. Server SERDAROĞLU, Prof. Dr. Oya OĞUZ'a**; tez çalışmamın ana fikrinin oluşmasındaki aktif katkılarından dolayı hocam **Prof. Dr. M. Cem MAT'a** ve tez çalışmamın her aşamasında yardımını esirgemeyen ve asistanlığım süresince bana yol gösteren danışman hocam **Doç. Dr. Aydın İŞÇİMEN'e**, istatistiklerde emeği olan Biyoistatistik Bilim Dalı'ndan **M. Sc. İ. Engin BAYKAL'a**; laboratuvar çalışmalarındaki emeğinden dolayı **Lab. Hasan GÜNEY'e**, arkadaşlıkları ve tüm desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma ve tabii ki aileme ve sevgili eşim **Dr. Sevil GÖKSÜGÜR'e** tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	27
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	38
SONUÇ VE ÖZET.....	46
SUMMARY.....	48
KAYNAKLAR.....	49

SİMGE VE KISALTMALAR

ACE: Angiotensin converting enzyme, anjiotensin dönüştürücü enzim

AMA: Antimikrozomal antikor

ATA: Antitiroglobulin antikor

ECF-A: Eozinofil kemotaktik faktör A

ELISA: Enzyme linked immuno sorbent assay

FC ϵ RI α : Yüksek affiniteli IgE reseptörünün α ünitesi

G: Gauge, numara

HLA: Human leukocyte antigens, insan lökosit antijenleri

IL: İnterlökin

KİÜ: Kronik idiyopatik ürtiker

LPR: Late phase response, geç faz yanıtı

NSAI: Non steroid anti inflamatuvar

PUPPP: Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy,
gebeliğin ürtikerli papül ve plakları

RAST: Radio allerge sorbent test

OS: Otolog serum

OSDT: Otolog serum deri testi

SF: Serum fizyolojik

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

TNF: Tümör nekrotizan faktör

TSH: Tiroid stimulan hormon

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

Ürtiker; pembe ya da kırmızı renkte, ödemli, parlak kırmızı bir eritem ile çevrili, net sınırlı, genellikle 24 saat içinde kaybolan kaşıntılı papüller ile karakterize dermatolojik tablodur.

Merkezden iyileşme sonucu halka şeklinde lezyonlar oluşabilmektedir. Ürtiker papülleri genellikle 24 saatten az sürede kaybolmakta, akut ürtiker atakları bir kaç gün ile bir kaç hafta sürebilmektedir. Ürtiker papülü vazodilatasyon ve kan damarlarının geçirgenliğinin artması sonucu plazma içeriğinin çevre dokuya geçerek, papiller ve üst retiküler dermiste ödem oluşturmaları sonucu oluşur.

Anjioödem, cilt ve cilt altı dokunun derin ödemi ifade eder. Lezyonlar ürtikerdekinin tersine, sınırları net olmayan, normal cilt renginde, daha sert ve ağrılıdır. Genellikle sağlıklı deri, göz kapakları, dil ve dudakları, bazen gastrointestinal sistem, larinks, el ve ayaklar veya mesaneyi tutabilir. Anjioödem ürtiker ile birlikte veya tek başına olabilir. Akut veya kronik olabilir. Etiyolojik olarak ürtikerden farklı değildir. Fiziksel ürtiker ise derinin çizilmesi, basınç, soğuk, sıcak, terleme, ışık, emosyonel faktörler, titreşim gibi uyaranların etkisiyle ortaya çıkan ürtiker tipidir ve genellikle kronik seyrlidir.

Ürtiker çok sık görülen bir hastalıktır. Her 4 kişiden biri hayatı boyunca bir kez ürtiker atağı geçirmektedir. Ürtiker etyolojisinde enfeksiyonlar, ilaçlar, böcek sokmaları, yiyecekler, kollajenozlar, endokrin hastalıklar ve maligniteler rol oynayabilir. Akut ürtikerlerin ancak %50'sinde etyoloji aydınlatılabilmektedir. Tekrarlayan ürtiker atakları 6 haftadan uzun sürüyor ve hemen her gün bulunuyor ise kronik ürtiker olarak adlandırılır. Bu hastalarda genellikle etyoloji bulunamamakta ve tedaviye direnç görülmektedir. Çok geniş serilerde ve değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda kronik ürtikerli hastaların %10-20'sinde rutin tetkiklerde patoloji saptanmakta ve bu bozukluklara yönelik tedaviler her zaman ürtikerin seyrini olumlu etkilememektedir (1).

Etiyolojisi aydınlatılamayan kronik ürtikerlerin %80-90'ı kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda KİÜ etyolojisinde otoimmün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. KİÜ ile otoimmün tiroidit birlikteliği, özellikle tiroglobulin ile peroksidaz'a karşı antikor mevcudiyeti otoimmüniteyi düşündüren ilk verilerdir. Değişik serilerde %12-14 oranında birliktelikten bahsedilmektedir (2). Ne var ki tiroidin fonksiyonel durumu ürtikeri etkilememektedir, örneğin ötroid düzey sağlanması ürtikeri tedavi etmemekte ve

antikor varlığı devam etmektedir. Kronik  rtikerli hastalarda HLA-DR4 sıklığı gösterilmiştir (3). Otoimm niteyi destekleyen en önemli olay, otolog serum enjeksiyonu ile ürtiker papülü oluşmasıdır. Grattan ve ark. (4) K  'li hastaların bazılarında kendi serumlarının intradermal enjeksiyonu ile ürtiker papülü meydana geldiğini göstermişlerdir. Yapılan ileri çalışmalarda otolog serum deri testi (OSDT) pozitif olan hastaların serumlarının sağlıklı kişilerden alınan bazofillerden in vitro şartlarda histamin salınımına sebep olduğu görülmüştür. Araştırmalarda mast h creti ve bazofillerin dış yüzeyinde bulunan IgE reseptörlerinin (FC RI ) yüksek affiniteli   alt ünitesinin extraselüler kısmına karşı oluşmuş IgG grubu otoantikorlar Western-blot ve ELISA yöntemi ile gösterilmiştir. Anti-FC RI  antikorları FC RI  reseptörünün   alt ünitesine bağlanarak histamin salınımını tetiklemektedir (5). Fakat tüm bu çalışmalar ileri laboratuvar teknolojisi gerektirmekte ve sınırlı sayıda merkezde yapılabilmektedir. Ayrıca klinik uygulamada bu verilerin hastaya faydası olmaması nedeni ile basitçe her klinikte uygulanabilecek OSDT'nin tarama testi olarak kullanımı üzerinde durulmaktadır. Sabroe ve ark. (6) tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada 155 K  , 15 dermografizm, 9 kolinerjik ürtiker, 10 atopik dermatit ve 40 sağlıklı kontrole iki farklı merkezde iki araştırmacı tarafından OSDT uygulanmıştır. Fonksiyonel antikorların varlığını göstermek için bakılan, bazofillerden histamin salınımı testi ile karşılaştırıldığında; OSDT ile ortalama %70 sensitivite ve %80 spesifite bulunmuştur.

Bu çalışmada amacımız;

1-K   ile dermografizm hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda otolog serum enjeksiyonu yönteminin sonuçlarını karşılaştırmak. Böylece, K   hastalarında otoimmün etyoloji düşünülenleri kolayca saptayarak gereksiz ileri tetkik ve incelemeleri sınırlandırmak. Ayrıca klasik tedavilere dirençli, seçilmiş bazı olgularda alternatif tedavilerin uygulanabilirliği için endikasyon oluşturmak.

2-K   hasta grubunda, OSDT pozitif olan hastalar ile OSDT negatif olan hastalar arasında hastalık şiddeti ve laboratuvar verilerini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Ürtiker deriden kabarık, eritemli ve ortası soluk pembe, genellikle kaşıntılı, dermisin üst tabakalarını tutan, farklı boyutlarda ödemli papüllerle karakterize damarsal reaksiyondur. Çeşitli immünolojik ve inflamatuvar tabloların klinik görünümü şeklinde ortaya çıkabilir veya idiopatik olabilir. Subkutan doku veya mukozanın tutulması ise "anjioödem" olarak adlandırılır. Halk arasında "kurdeşen" adıyla bilinen ürtiker altı haftadan kısa süreli ise "akut", uzun süreli ise "kronik" olarak adlandırılır (7).

TARİHÇE

Ürtiker kelimesi latince Urtica Urens'den (ısırgan otu) gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca dikkat çeken hastalıktan Romalı Celsus, MÖ 30 yıllarında "Aspridito" adıyla bahsetmiştir. Hippocrates tarafından sivrisinek ısırması sonucu gelişen ürtikerler yazılmıştır. Jean Astruc, 17. Yüzyılda ürtikeri lokal obstrüktif ödem şeklinde tarif etmiştir (8). Ürtiker terimini ilk kez 1771 tarihinde John Peter Frank kullanmıştır. Rook ürtikerin epidemiyolojik immünolojik bulgularını toplu olarak 1961'de bildirmiştir (9).

EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker oldukça sık görülmesine rağmen, gerçek sıklığını söyleyebilmek çok zordur. Hastalığın halk arasında iyi bilinmesi ve antihistaminiklere kolay ulaşılması genellikle doktora başvurmayı gereksiz kılmaktadır. Yaklaşık her dört kişiden birisinin ürtiker geçirdiği ve bu atağın her yaşta olabileceği tahmin edilmektedir. Genç erişkinlerde daha sıktır (10). Ortalama prevalans erkeklerde %0,11; kadınlarda ise %0,14 olarak bulunmuştur. Akut ürtiker çocuk ve genç erişkinlerde sık görülmesine karşın, kronik ürtiker orta yaşlı kadınlarda sıktır. Akut ürtikerin kronik ürtikere oranı 1/3, kronik ürtikerde kadın/erkek oranı ise 2/1'dir (11). Kronik ürtikerli hastalarda kişisel veya ailesel atopi öyküsü normal popülasyona göre daha yoğun değildir. Çocuklarda görülen şiddetli atakların bir kısmında atopinin etkisi düşünülmektedir (12).

ETYOLOJİ

Ürtikerin muhtemel nedenleri şu şekilde sıralanabilir;

Gıdalar: Akut ürtiker ve anjioödemde daha sık rastlanmakla birlikte sanıldığı kadar sık bir ürtiker nedeni değildir. Spesifik bir yiyecek ile ilişki kurulduğu zaman yapılan deri testi pozitifliği tanıyı destekleyici bir kanıttır. Klinikle uyumlu olmayan deri testi pozitifliği ise anlamlı değildir. Seçilmiş vakalarda, radioallergosorbent test (RAST) yöntemiyle serumda gıdaya spesifik IgE bakılabilir (13).

Gıda katkı maddeleri: Akut ve kronik ürtikere yol açan önemli nedenler olarak suçlanmaktadır. En önemlileri tartarazin, diğer azo boyaları, benzoat, hidroksi-benzoat ve sülfidlerdir. Yiyeceklere benzer şekilde tanı deri testleri ile desteklenebilir (14).

İlaçlar: Antibiyotikler önde gelen ürtiker nedenleri arasında olup, en çok suçlanan penisilindir (15). Direkt mast hücre degranülasyonu yapan polimiksin B ve vankomisin hariç diğerleri IgE'ye bağımlı reaksiyon ile hareket ederler (16). Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin yaptığı reaksiyon, bradikinin yıkımını azaltarak birikimine neden olmasıdır. Bu reaksiyon anjioödem ile sonuçlanır. ACE inhibitörlerinin ürtiker veya anjioödem sebepleri olma sıklığı sırasıyla %0,1-0,3 ve %0,7'dir (17). En sık suçlanan ajanlardan birisi aspirindir (18). Kronik ürtikerli hastaların %6,7-67'sinde NSAİ ajanlara karşı intolerans bildirilmiştir (19). Aspirinin ürtiker oluşturduğu hastalarda lökotrien reseptör antagonistleri ile alevlenme olması, mekanizmasının lökotrien reseptör uyarılmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir (20). Penisilin, alkol, kodein, morfin ve oral kontraseptifler ürtiker yaptığı iyi bilinen diğer ajanlardır (21).

Böcek ısırıkları: Özellikle arılar ve sineklerle sık görülür. Isırma yerinin çevresinde ortaya çıkan ve daha çok çocuklarda görülen eritemli, ödemli papüllere papüler ürtiker adı verilir (22).

Endokrin hastalıklar: Hipo ve hipertiroidizmin çok sık olmasına da kronik ürtiker ile birlikte olabilir. Polimorf gebelik erupsiyonu (PUPPP) tablosunda progesteron duyarlılığına bağlı olarak ürtiker lezyonları gelişir (23).

Kollajen vasküler hastalıklar: Özellikle sistemik lupus eritematosus olmak üzere kollajen vasküler hastalıkların seyrinde ürtiker ve ürtikaryen vaskülit görülebilir (23).

Fokal enfeksiyonlar: Bakteriyel, viral, parazitik, fungal enfeksiyonlar ürtikere neden olabilir. Ürtiker ile birlikteliğine inanılan en sık fokal enfeksiyonlar arasında periapikal dental abse, tonsillit, sinüzit, sistit, kolesistit, gastrointestinal sistem ve üriner sistem

enfeksiyonları sayılır (24). Kronik tinea pedis (atlet ayağı) ile ürtiker arasındaki ilişki iki dekadı aşkın süredir bilinmektedir ve ürtikerli hastalarda rutin muayene sırasında ayak bölgesi mutlaka incelenmelidir (11). Ürtiker ve hepatit C ilişkisi tanımlanmakla birlikte geniş serilerde anlamlı bir artış gözlenmemiştir (25). *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun kronik ürtiker nedenlerinden biri olduğu görüşünü, etkenin tedavisi ile ürtiker ataklarının remisyona girmesi desteklemiştir. Bakteriye yönelik tedavi ile tüm hastalarda ürtiker ataklarının gerilememesi ise etyolojide sanıldığı kadar yüksek oranda etkili olmadığı şeklinde değerlendirilmiştir (26).

İnhalanlar: Hastada rinit, astım atağı varlığı ve ürtikerin mevsimsel görülüyor olması, inhalanlar ile ilişkiyi düşündürür. Buna rağmen inhalanlar ile ürtikerden ziyade alerjik rinokonjunktivit oluşumu gözlenir (27).

Maligniteler: Daha çok hematolojik kökenliler olmak üzere ürtiker maligniteler ile birlikte görülebilir (10).

Temas yolu ile etki edenler: Lateks, hayvansal dokular, besinler, katkı maddeleri, bitkiler, deniz kestanesi, ısırgan otu temas ettiği yerde ürtiker lezyonlarına neden olur. Bölgesel ürtikerde eğer fiziksel uyaran anamnezi yoksa temas şüphelenilir (10,16).

Fiziksel uyaranlar: Basınç, sıcak, soğuk, terleme, suyla temas, egzersiz, güneş, titreşim ile ürtiker lezyonları gelişebilir. Fiziksel ürtiker nedenleri daha sonra klinik sınıflama kısmında ayrıntılı olarak tartışılacaktır (12).

Psikojenik faktörler: Hastaların 1/3'ünde etkili olduğu bildirilmesine (9) rağmen generalize idiyopatik pruritusla karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda, psikojenik faktörlerin kronik ürtikerde daha az oranda etkili olduğu gösterilmiştir (28).

İdiyopatik: Herhangi bir etken saptanamayan olgular (%70-90) idiyopatik ürtiker olarak nitelendirilir. Bu tip vakalarda otoimmünite sorgulanmaya başlanmıştır (29).

KLİNİK SINIFLANDIRMA

Ürtiker, kırmızı veya pembe renkli, genellikle kaşıntılı, 24 saatten kısa sürede kaybolan ve iz bırakmayan histopatolojik olarak dermal ödem gösteren lezyonlara denir. Ödem yüzeyel dermisten derin dermis, derialtı doku ve mukozaya ilerlerse anjioödem olarak adlandırılır. Ürtiker plakları çevresinde genellikle kırmızı bir hale bulunur. Bu akson refleksine bağlı olarak gelişen bir eritemdir. Annüler veya coğrafik şekiller görülebilir (1).

1-AKUT ÜRTİKER:

Ürtiker atakları 6 haftadan daha kısa süreli ise akut ürtiker olarak değerlendirilir. Akut ürtiker daha çok IgE'ye bağımlı mekanizmalar ile geliştiği için, tetikleyici faktörler açısından değerlendirilirken bu durum akılda tutulmalıdır. Olguların çoğu kısa zamanda iyileşip, tekrarlamayacağı için erken evrelerde çok fazla laboratuvar tahliline ihtiyaç yoktur. Akut ürtiker atopisi olanlarda olmayanlara göre daha sıktır. Akut ürtikerli olguların uzun süreli takiplerinde %30 oranında kronikleştiği veya tekrarladığı gözlenmiştir (30).

2-KRONİK ÜRTİKER:

Ürtiker atakları altı haftadan daha uzun bir süre ve hemen hemen her gün oluyorsa kronik ürtiker olarak adlandırılır. Toplumun %0,1-3'ünü etkilemektedir (24). Klinik muayene ve tetkikler sonucu çoğu zaman herhangi bir etken belirlenemediği için idiyopatik olarak tanımlanır. Kadınları daha çok etkiler. Kadın/erkek oranı 2/1'dir. Altı aydan daha uzun süreli ürtiker atağı tanımlayan kronik ürtikerlilerin %40'ında lezyonlar 10 yıl devam edebilir. Uzun seyir sonunda kendiliğinden iyileşebilir. Ataklar sıklıkla geceleri kötüleşir. Olguların %50'sinde anjioödem ile birlikte görülür. Anjioödem kronik ürtikere eşlik ettiği zaman semptomlar vakaların %75'inde 1 yıl, %20'sinde 20 yıldan uzun sürdüğü saptanmıştır. Atopiklerde kronik ürtiker sıklığında artış gözlenmemektedir (31).

Kronik ürtikerli hastaların ancak %10-30'unda etyoloji bulunabilmektedir. Bazı yazarlara göre bu oran %1'den bile düşüktür (13). Gıdalar daha çok akut ürtikerde suçlanırken kronik ürtikerde sorumlu olarak gıda katkı maddeleri gösterilmektedir (9). İlaçlar, gıdalar, enfeksiyon odakları, maligniteler, sistemik hastalıklar ve psikolojik stres kronik ürtiker ataklarını arttırırsa bile, bu tabloların bulunması ve tedavisi genellikle ürtikerin seyrini değiştirmez (32). Kronik ürtikere bir veya daha fazla fiziksel ürtiker eşlik edebilmektedir. Özellikle dermografizm ve gecikmiş basınç ürtikeri ile birliktelik daha sıktır. Böyle durumlarda şüphelenilen fiziksel ürtiker tipi için uygun uyarı testinin yapılması gerekir (24).

3-FİZİKSEL ÜRTİKER:

Fiziksel ürtiker basınç, titreşim, sıcak, soğuk, emosyonel stres, terleme, ışık, su gibi fiziksel etkenlerin uyarısı ile ortaya çıkan farklı bir ürtiker grubudur. Genç erişkinlerde daha sık görülür (16). Kronik ürtiker tek başına olabileceği gibi, bir veya birden fazla fiziksel

ürtiker ile birliktelik gösterebilir. Tüm kronik ürtikerler arasında bu oran %20-31 arasındadır (15). Fiziksel ürtiker tiplerinin birkaçı bir arada olabileceği için, herhangi bir fiziksel ürtiker varlığında diğer tiplerin varlığı da araştırılmalıdır.

Dermografizm: En sık rastlanan fiziksel ürtiker grubudur. Sert bir cisimle çizilen deride hızlı bir şekilde beliren ve 30 dakikada kaybolan eritemli ödemli bir çizgi oluşur. Normal popülasyonun %25-50 sinde görülebilir. Kaşıntıyla birlikte olursa semptomatik dermografizm adını alır. Prevalansı %1,5-4,2 arasındadır (1,33).

Basınç Ürtikeri: Deriye basınç uygulandıktan hemen sonra veya 4-6 saat içinde gelişen, ağrılı, eritemli lokalize şişliklerdir. Ortaya çıkması bazen 24 saate kadar uzayabilir. Ateş titreme artralji sedimantasyon artışı ve lökositoz da eşlik edebilir. Avuç içi ve ayak tabanı tutulumu ile tanımlanabilir. Sıklığı %2-37 arasında bildirilmiştir (12,33).

Soğuk Ürtikeri: Soğuğa maruz kaldıktan sonra dakikalar içinde gelişen fiziksel ürtiker tipidir. Nadir görülen pek çok alt tipinden bahsedilmekle birlikte edinsel ve kalıtsal formları iyi bilinmektedir. Edinsel tip daha sıktır ve genç erişkinlerde görülür. Aniden soğuğa maruz kalma (örneğin yüzme gibi) hipotansiyon ve kollapsa sebep olabilir (33).

Sıcak Ürtikeri: Bölgesel sıcak temasından 5 dakika sonra başlayıp bir saat kadar süren, az görülen bir fiziksel ürtiker türüdür. Alternatif kompleman yolunun aktivasyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir (1).

Vibratuar Anjioödem: Titreşime maruz kaldıktan çok sonra bile ürtiker gelişebilir. Patterson tarafından 1972'de tanımlanmıştır (12).

Solar Ürtiker: Güneş ışığı yada yapay ışığa maruz kalmayı takiben kaşıntı, eritem, ödem, bazen anjioödem, bronkospazm ve senkop görülür. SLE ve eritropoetik protoporfiri ile birlikte olabilir. Reaksiyon 5 dakikada başlar bazen 3 saate kadar uzar. UVA-UVB fototest ile reaksiyon gelişmezse gün ışığı ile test edilmelidir (1,13).

Kolinerjik Ürtiker: Sıcak banyo, duş, egzersiz ve ateş yükselmesi atakları sırasında 1-2 mm'lik minik çok sayıda papül oluşumu ile karakterizedir (33). Egzersiz testinin 30. dakikasında reaksiyon görülür. Terlemeyle şikayetler başlayabilir. Metakolin gibi kolinerjik ajanlarla yapılan deri testiyle hastaların 1/3'ünde klinik semptomlar oluşabilir (13).

Egzersiz Oluşturduğu Anafilaksi: Kolinerjik ürtikerin şiddetli bir formu olduğu düşünülmektedir (1).

Akuajenik Ürtiker: Derinin herhangi bir ısıdaki suyla teması, kaşıntı yada ürtikere neden olabilir. Kolinerjik ürtikere benzer küçük papüller mevcuttur. Polisitemia vera ve yaşlılığa bağlı kseroziste akuajenik pruritus görülebilir (13).

4-KONTAKT ÜRTİKER

Bazı yiyecek, ilaç ve kimyasal maddeler ile temas sonucu eritem, ödem kaşıntı oluşmasıdır (1). Ürtiker lezyonu oluşmasına rağmen, sorumlu ajan ile tekrar eden temaslar klasik kontakt dermatiti taklit eden ekzematöz reaksiyonlara da neden olabilir. Tanı yama testi ile konur (16).

5-ANJİÖDEM

Ürtikerin derin derialtı dokuları tutan formudur. Ürtiker ile etyolojisi aynıdır. Vakaların %50'sinde ürtiker ile birlikte. Saf anjioödem %11 görülür. Vücudun her bölgesini tutmasına karşın en sık dudak, dil, göz kapakları ve genital bölgeyi etkiler. Lezyon süresi 1-72 saat kadar sürebilir.

Hereditör anjioödem, komplemanın birinci komponentini aktive eden enzimin (C1 estera) inhibitörünün eksikliği sonucu oluşur. Otozomal dominant geçiş gösterir. C2, C4 ve CH50 seviyesi de düşüktür. Gençlerde görülür.

Edinsel anjioödem, ileri yaşlarda genellikle SLE veya lenfomaya sekonder gelişen, aile öyküsü bulunmayan tabloyu hereditör anjioödemden ayıran en önemli özellik düşük C1 düzeyleridir (35).

6-ÜRTİKARYEN VASKÜLİT

Başlangıç lezyonları klasik ürtikere benzer. Genellikle 24 saatten uzun sürer. Kaşıntıya nazaran ağrı ve yanma ön plandadır. İyileşen lezyonlardan geriye pigmentasyon, purpura kalabilir. Ateş, artralji, nefrit gibi sistemik şikayetler, yüksek sedimantasyon ve akut faz reaktanları, düşük kompleman düzeyleri ve histopatolojide lökositoklastik vaskülit bulguları görülür. Antihistaminiklere yanıtız olan bu grupta lezyonlardan biyopsi tanıda en önemli adımdır. Başta SLE olmak üzere kollajenozlar, kompleman eksikliği, viral enfeksiyon, serum hastalığı ve ilaç reaksiyonu ile birlikte olabilir (36).

7-ÜRTİKERLE İLİŞKİLİ DİĞER TABLOLAR

PUPPP (Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy): Gebeliğin 3. döneminde karındaki strialardan başlayıp kalça ve uyluğa yayılır (9).

Otoimmün progesteron ürtikeri: Menarş ile başlayan, mensturasyon öncesi ve siklus ortasında ürtiker atakları ile seyreden tablodur. Progesteron ile deri testi pozitifdir. Tedavide ovülasyon inhibisyonu ve konjüge östrojenler kullanılır (11).

Schnitzler sendromu: Makroglobulinemi (monoklonal IgM artışı) ve kronik ürtiker birlikteliğidir. Ailesel olabilir. Ateş, anemi sedimantasyon artışı vardır (9).

Muckle-Wells sendromu: Otozomal dominanttır. Çocuklukta başlar. 20-40 yıl içinde sağırılık ve amiloidoza bağlı nefropati eklenebilir (11).

Ailevi akdeniz ateşi: Ürtiker, purpura, vaskülitik nodül görülebilir (9).

PATOGENEZ

Ürtiker papülü, vazodilatasyon ve kan damarlarının geçirgenliğinin artması sonucu plazma içeriğinin çevre dokuya geçerek papiller ve üst retiküler dermiste ödem oluşmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Çok sayıda mediatör, damar geçirgenliğini arttırarak ürtiker papülünün oluşmasına neden olabilir. Farklı klinik görünümdeki ürtikerler, muhtemelen değişik mediatör ya da kombinasyonlarının salınımına bağlı olarak gelişmektedir. Ürtiker patogenezindeki temel hücre mast hücresi, ana mediatör ise histamindir (1).

İmmünolojik ve nonimmünolojik çeşitli faktörler, değişik yollarla mediatör salınımını etkileyerek ürtikere yol açmaktadır. Ürtiker ve anjioödem oluşum mekanizmasına göre üç gruba ayrılır (Tablo I).

I. İMMÜNOLOJİK ÜRTİKER

Hipersensitivite reaksiyonları Gell ve Coombs tarafından aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır.

Tip I Reaksiyon (IgE'ye bağımlı yada anafilaktik): Mast hücreleri yada bazofiller üzerinde IgE'nin antijen ile etkileşimi sonucu mediatör salınımı söz konusudur.

Tip I Reaksiyon (Sitotoksik): Antikor, hücre veya dokunun bir antijenik komponenti ile veya bir hücre yada doku ile tamamen asosye olmuş bir antijen/hapten ile etkileşir. Mononükleer hücre veya kompleman varlığında doku hasarı oluşabilir.

Tablo I: Ürtiker/anjioödem sınıflandırması

I- İmmünolojik Ürtiker/Anjioödem

A-IgE'ye bağımlı

- 1-Atopik eğilim
- 2-Spesifik ilaç duyarlılığı (besin, ilaç, aeroallerjen, hymenoptera zehiri, helmint)
- 3-Fiziksel ürtiker; dermatografizm, basınç, soğuk, ışık, kolinerjik, egzersizin neden olduğu anafilaksi
- 4-Kontakt

B- Kompleman Aracılı

- 1-Herediter anjioödem
- 2-Malignite ve otoantikor ile oluşan edinsel 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 tüboküRARin
- 4-Radyokontrast madde

B-Araşidonik asit metabolizması değişimine bağlı

- 1-Aspirin ve NSAİ ilaçlar
- 2-Azo boyaları ve benzoatlar

III-İdiopatik Ürtiker/Anjioödem

Tip III Reaksiyon (İmmünkompleks): Antijen dokuda küçük kan damarları çevresindeki ve içindeki presipitan antikorlar ile reaksiyona girer ve bu kompleks yapıların belirli dokularda çökmesi ile ikincil olarak hücreleri hasara uğratır (1).

A) IgE'YE BAĞIMLI ÜRTİKER

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 (1).

1-Membran aktivasyonu (antijen ve IgE etkileşimi).

2-Postreseptör intrasellüler olaylar (membran aktivasyonu ve sitoplazmik granüller atılması arasındaki biyokimyasal olaylar)

3-Mediatör salınımı.

Spesifik IgE antijenlerini ortaya çıkaran antijenler protein, polisakkarid ve haptenlerdir. Haptene ancak konakçı proteini ile stabil bir bağ kurduktan sonra immünojenik hale gelen tek başına immünojenik olmayan düşük ağırlıklı moleküllerdir. IgE aracılı aşırı duyarlıktan sorumlu olan IgE, Fc komponenti ile mast hücresi yada bazofil yüzeyindeki IgE-Fc reseptörüne bağlanır. IgE seviyeleri genetik kontrol altında olup atopik bireylerde daha yüksek olmaya eğilimlidir. Duyarlanmış bir şahısta serumda bulunan IgE'nin %50 kadarı tek bir antijene yönelebilir. Bazı allerjik bireylerde total IgE düzeyi bu nedenle normal bulunabilir (37).

Histamin: Histaminin deri içi enjeksiyonu eritem papül ve pruritus oluşturarak Lewis'in üçlü yanıtını oluşturur. Bu da ürtikaryen deri lezyonlarının karakteristik özelliğidir. Histamin H₁ ve H₂ reseptörlerine bağlanıp, vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışına, dolayısıyla eritem ve ödem oluşumuna yol açar (21). H₂ reseptörleri daha fazla histamin salınımını, eozinofil ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder. H₃ reseptörleri ise histamin biyosentezi ve salınımını modüle ederler. H₃ reseptörleri beyindeki histaminerjik sinir uçlarında, periferde adrenerjik sinir uçlarında ve mast hücre membranında bulunmaktadır. Akson refleksini harekete geçirerek (nöropeptid salınımı sonucu) eriteme neden olur. Ayrıca farelerde postkapiller venüllerde P-selektin yoluyla lökosit toplanmasını sağladığı gösterilmiştir (13).

Ürtikerli hastaların derisinde histamin miktarının artışı 1967'de Juhlin tarafından gösterilmiş ve sonraki çalışmalarla doğrulanmıştır. Ürtikerli hastalarda histamin deri testi cevap süresinin ürtikeri olmayanlara göre belirgin şekilde uzun olması histamin klirensindeki bozukluğu düşündürmektedir (38).

Kinin, eikosanoid, proteaz, kemotaktik faktörler ve nöropeptidler gibi mediatörlerde ürtiker oluşumunda etkili olabilirler. Kininler vazoaktif peptidlerdir. En iyi bilinen bradikininidir. Bir nonapeptid olan bradikinin kandaki kallikreain tarafından inaktif bir alfa2 globulin öncü maddesinden salınır. Kallikrein normalde inaktif şekildedir. Hageman faktör veya plazmin tarafından aktive edilir. Kininlerin deri anafilaksisi, ödem oluşumu ve dermografizmde rolleri tanımlanmıştır. Kronik ürtikerli hastalarda kallikrein intradermal enjeksiyonuna karşı artmış duyarlılık gözlenmiştir (13).

Mast Hücreleri: Mast hücreleri allerjik hastalıklarda birincil etkili hücre olmakla birlikte pek çok IgE aracılı olmayan olayda da önemli rolleri vardır. Özellikle deri, akciğer ve sindirim sisteminde hücre miktarı daha yoğundur. İki farklı tip mast hücresi vardır. Kimaz ve triptaz içeren ve sadece triptaz içeren. İlk tip deri ve barsak submukozasında, ikinci tip akciğer ve sindirim sistemi mukozasında belirgindir (39).

Mast hücreleri aktive olduğunda çok sayıda mediatör içeren sekretuar granüller salınır. Ürtiker papüllerinde histaminin taşiflaksi göstermeye olan eğilimi ve H₁-H₂ antagonistlerinin kombine kullanımının bile hastalığın kliniğini her zaman düzeltmemesi, histamin dışı başka mediatörlerin varlığını gösterir. Bunlar prostoglandin D₂, lökotrien C₄, proteazlar (karboksipeptidaz, triptaz, kimaz) ve proteoglikanlardır (heparin ve kondroitin sülfat). Dermal mast hücreleri IL-4, IL-8 ve TNF-alfa gibi çok farklı sitokinler üretebilmektedir. İnsan akciğer mast hücrelerinin de IL-4, IL-5, IL-6 ve TNF-alfa kaynağı olduğu bildirilmiştir (37,40). Ayrıca IL-3, granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör gibi sitokinler, RANTES ve makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa gibi kemokinler yeni tarif edilen maddelerdir. Bu liste her geçen gün yeni eklenen maddeler ile kabarmaktadır (37).

Histamin dışı mediatörlerin ürtiker plağı gelişimindeki rolleri tam olarak ortaya konamamıştır. Duyu sinirleri yakınındaki mast hücreleri nöropeptidlerin işe karışmasını kolaylaştırmaktadır. Böylece vazoaktif intestinal peptid (VIP), somatostatin, substans P mast hücre degranülasyonuna neden olurlar. Histamin tarafından akson refleks uyarımı ile sinir uçlarından substans P salındığında, damarsal geçirgenliği arttırarak sonraki mast hücre aktivasyonu için pozitif uyarım yapmaktadır. Ayrıca VIP de benzer yollarla etkili

olduğu için; VIP sentezi, salınımı ve reseptör fonksiyonunu inhibe eden ilaçların tedavide değerli olabileceği öne sürülmektedir (31).

Araşidonik asit metabolitlerinin ürtikerdeki rolü tam bilinmemektedir. Soğuk ürtikerinde soğuk testinden sonra PGE4 ve PGD2 artışı gösterilmiştir. Benzer çalışmalarda platelet aktive eden faktör seviyesinde de artış saptanmıştır (13,31).

Kronik idiopatik ürtikerli hastalarda lezyonsuz deride de toplam mast hücre sayısında artış saptanmıştır. Bu hasta grubunda histamin dışı mediatörlerin rolü net olmamakla birlikte lezyon regülasyonunda önemli oldukları düşünülmektedir. Prostoglandin D2 ve lökotrien C4 vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı yaparlar. Tümör nekrotizan faktör alfa, IL-4 ve lökotrien C4 ve D4, endotelial hücreler üzerindeki adezyon moleküllerinin up-regülasyonunu ve bu yolla lökosit toplanmasını ve adezyonunu idare ederler. Makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa ve RANTES eozinofillerin toplanmasına sebep olurlar. Benzer şekilde IL-8 nötrofil toplanmasına ve depolanmış enzimlerin salınımına neden olur. IL-3, IL-5 ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör eozinofillerin çoğalma, farklılaşma, olgunlaşma ve varlığını sürdürmesinde önemli rol oynarlar. Farelerde, IL-4 T-lenfosit farklılaşmasını ve B hücreleri tarafından IgE sentezinin up-regülasyonunu stimüle eder (41).

IL-4 mast hücre toplanmasını, bazal ve uyarılmış histamin salınımını artırır. Ayrıca IL-3 varlığında mast hücre proliferasyonunu uyarır. Kalsitonin gene bağlantılı peptid, henüz üzerinde yeterince çalışılmamış olmasına rağmen, kronik idiopatik ürtikerdeki uzamış eritemden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (31).

Bazofiller: Bazofillerin bazı özellikleri mast hücrelerine benzer. Yüksek affiniteli IgE reseptörleri (FC ϵ RI α) ve sekretuar granüller içerirler; uyarıldıklarında histamin ve lökotrien C4 salgırlar. Prostoglandin D2 veya proteaz içermezler. Çok az triptaz içerirler. Her iki hücrede kemik iliğindeki öncü hücrelerden gelişmelerine rağmen mast hücrelerinin aksine bazofiller matürasyonlarını kemik iliğinde tamamlarlar. Bazofillerin olgunlaşması IL-3'e bağlı iken mast hücreleri stem hücre faktörüne (*c-kit* ligand) ihtiyaç duyarlar. Mast hücreleri sadece *c-kit* ligand ve IL-4 için reseptör içerirler ve pek çok sitokin salgırlar. Tam tersi bazofiller pek çok sitokin için reseptör içerirler fakat sadece IL-4 salgırlar. Bazofillerin ve eozinofillerin toplanması benzer sitokinlerin kontrolünde olur ve bunların pek çoğu mast hücreleri tarafından salgılanır (31).

Kronik idiopatik ürtikerdeki lezyonlarda artmış deri histamin düzeyleri gösterilmiş olmasına rağmen, mast hücre sayısındaki artış tüm yazarlarca kabul görmemiştir. Başka bir açıdan bakıldığında mast hücre sayısında artış olmaması bazofil artışı ile izah edilebilir. Fakat henüz KİÜ lezyonlarında bazofil infiltrasyonun direkt kanıtları yoktur (42). Bununla birlikte, KİÜ histopatolojik özellikleri, bazofillerin de rolünün gösterildiği geç faz yanıt (LPR) ile büyük benzerlikler göstermektedir. Antijen uyarısından sonra LPR de histamin salınımı iki zirve yapar. Birincisi mast hücre degranülasyonuna bağlı gelişen ve ilk saat içinde görülen ani yanıttır. İkinci artış ise antijen uyarımından 11-12 saat sonra, prostoglandin D2 ve triptaz seviyelerinde bir artış olmaksızın gerçekleşir. Bundan dolayı bazofillerin LPR'daki histaminin kaynağı olduğu düşünülmektedir. Gerçekte IL-4 salınımı ile bazofiller LPR gelişimine katkıda bulunurlar. Keratinositlerin de az miktarda histamin salgıladıkları bildirilmiştir (31).

KİÜ papüllerinin devamlılığında bazofillerin önemli bir fonksiyonu olduğu sanılmaktadır. Spesifik belirleyici markerleri olmamasından dolayı bazofillerin KİÜ'deki rollerini histopatolojik örneklerde inceleyebilmek oldukça zordur. Ayrıca bazofiller degranülasyon sonrası belirleyici morfolojik özelliklerini kaybederler (43).

KİÜ'de bazopeni olduğu bilinmektedir. Bunun aktive bazofillerin dolaşımdan papülün ödem sıvısına yada retiküloendotelial sisteme alınması yolu ile olduğu düşünülmektedir. Bazofillerin anti-IgE ile aktive olması sonucu adezyon moleküllerinde artış olur. Histamin salınımı için gerekenden daha az miktardaki anti-IgE varlığında bile kültüre endotel hücreleri ile bazofiller yapışır. Kronik ürtikerli hastalarda bu gibi mekanizmalar otoantikorların aktive ettiği bazofillerin dolaşımdan çekilmesi kolaylaşır. Atopik deride antijen uyarı testi sonrası geç yanıtında bazofil sayısı kontrol bölgesinde 14 kat artmış bulunmaktadır (43).

Mast Hücresi Ve Bazofil Aktivasyonu: Mast hücresi ve bazofiller IgE reseptörü (FC ϵ RI) içerirler. Bu reseptör bir transmembran polipeptid zincirdir ve 1 α -, 1 β ve 2 γ zincirinden oluşur. IgE'nin Fc bölgesi, α zincirinin ekstrasellüler kısmına bağlanır. Antijene spesifik IgE ile FC ϵ RI'nin çapraz bağ yapması ile aktive olurlar. Bu yol degranülasyonu başlatan mekanizmalardan biridir. Diğer uyarılar hücreye spesifik etki gösterirler:

1-Kompleman faktör 5a, bazofil ile kimaz ve triptaz içeren mast hücrelerinden histamin salınımına,

2-f-MLP (formyl-Met-Leu-Phe) bazofillerden histamin salınımına,

3-Morfin, VIP, somatostatin ve substans P ve triptaz içeren mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur (44).

Aktivasyon sonucu ortaya çıkan mediatörler post kapiller venülleri etkiler ve vazodilatasyon gelişir. Endotelyal hücreler yuvarlaklaşır ve aralarında yarıklar belirir, plazma dokuya doğru sızar. Ödem vazoaktif maddeleri seyreltip lenfatiklere doğru atınca reaksiyon sonlanır. Anafilakside rol oynayan eozinofil kemotaktik faktör A (ECF-A) bölgeye eozinofilleri çeker. Eozinofillerden açığa çıkan maddeler mediatörleri antagonize eder ve reaksiyonun sonlanmasına yardımcı olur (10).

B) KOMPLEMAN ARACILI ÜRTİKER:

Antijen-antikor kompleksleri kompleman aktivasyonuna yol açar. Komplemanın aktivasyonu sonucu C3a ve C5a gibi anafilatoksinler ortaya çıkar. C3a ve C5a, mast hücre yüzeyindeki kompleman fikse eden antikorlar ile antijenin reaksiyona girmesini sağlayarak mast hücre degranülasyonunu başlatır. Komplemanı klasik yoldan yani C1 üzerinden aktive edenler, çözünür proteinler ve oligosakkaritlerdir. Alternatif yol aktive edenler ise genelde enfeksiyöz ajanlar, anormal eritrositler ve bazı lenfoblastoid hücre takımlarıdır (22).

Transfüzyon reaksiyonlarında görülen ürtikerler Tip II reaksiyondur. Serum hastalığı, kollajenozlar, viral hastalıklar ve nekrotizan venülit tip III reaksiyona örnektir. C1 esterase inhibitör eksikliğine bağlı gelişen herediter anjioödemde de kompleman aracılı reaksiyon oluşur (45).

II. İMMÜNOLOJİK OLMAYAN ÜRTİKER

A) Direkt Mast Hücre Salınımı Yoluyla: Tanı ve tedavi amacı ile kullanılan çeşitli ajanlar spesifik antikor yokluğunda anafilaksi benzeri sendrom ve ürtiker/anjioödem tablosu oluşturabilirler. Radyokontrast maddelerin, serum kompleman seviyesi azalması ve histamin artışı ile alternatif kompleman yolunu aktive ettiği gösterilmiştir. Hiç klinik yan etki görülmeyen bireylerde bile bu serum değişiklikleri gözlenmiştir (1).

1-İlaçlar: Radyokontrast maddeler, opiatlar, antibiyotikler, kürar.

2-Gıdalar: Yumurta akı, deniz ürünleri, çilek.

3-Temas yolu ile etki edenler: Meyve, patates, peru balsamı, çiğ et, balık, saç boyası, benzoik asit.

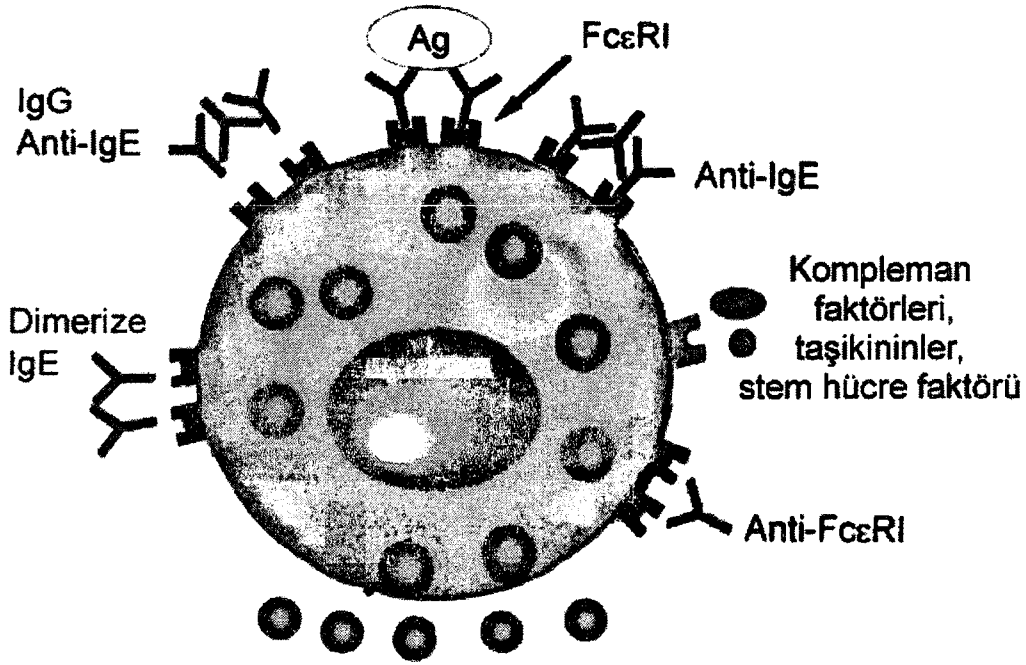
B) Araşidonik Asit Metabolizması Bozulması: Genel poliklinik hastalarının %1'inde aspirin ile gelişen ürtikaryen reaksiyon görülür. Aspirin intoleransında ailesel yatkınlık söz konusudur ve kronik ürtikerli hastalarda 20 kat daha sıktır. Azo boyaları ve benzoatlar da bu yolla ürtikere neden olabilir (16).

III. KRONİK İDİOPATİK ÜRTİKER

Kronik ürtiker, hemen hemen her gün denilebilecek sıklıkta oluşan ürtiker ataklarının altı haftadan fazla devam etmesidir. Kronik idiyopatik ürtiker diyebilmek için fiziksel ürtiker ve neden olabilecek tüm faktörlerin mevcut olmadığının gösterilmesi gerekir (31). KİÜ kronik ürtikerli hastaların %70-90'ını, toplumun %0,1'ini etkiler. Kadınlarda iki kat daha sıktır (46).

Kronik ürtikerli hastaların pek çoğunda etyoloji bulunamaz. Bazı serilerde bu %1'in bile altında bulunmuştur (13). Bu durum otoimmüniteyi gündeme getirmiştir. Kronik ürtikerli hastaların tarandığı 624 olgudan oluşan bir seride 90 hastada tiroid otoimmünitesi bulunması ve bunların bir kısmında tiroid hastalığının tedavisi ile ürtiker ataklarının gerilemesi patogeneizde otoimmünitenin etkili olduğunu düşündürmüştür (2,47) .

Grattan ve ark. (4) 1986'da 12 kronik ürtikerli hastaya kendi serumlarını intradermal enjeksiyon ile vermiş ve 7 hastada ürtiker papülü gözlenirken kontrol grubunda reaksiyon görülmemesi ile otoantikorlar gündeme gelmiştir. Fakat serumdaki etkili faktörün, yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin alfa zincirine [Fc(epsilon)RI(alfa)] karşı gelişmiş IgG yapısında antikorlar olduğunun gösterilmesi ancak 1993'te mümkün olmuştur (48). Hide ve ark. (49) KİÜ tanılı 163 hastanın 98'inde otolog serum deri testi ile pozitif reaksiyon bildirmiştir. Bu 98 hastanın 47'sinin sağlıklı kontrollerden alınan bazofillerde in vitro histamin salınımına sebep olduğu görülmüştür. Otoantikorların varlığı daha sonra pek çok yazar tarafından; bazofillerden in vitro histamin salınımı, ELISA ve Western blot yöntemleri ile KİÜ hasta grubu içinde %25-45 oranlarında bildirilmiştir (50-52). Kanında histamin salgılatıcı otoantikorlar taşıyan bu hastaların eşit iki gruba ayrılabilceğini gösterilmiştir (53). Birinci grupta IgG otoantikorların %25-30'u mast hücre yüzey reseptörü FCεRIα'a karşı %5-7'si ise IgE ye karşı olduğu bulunmuştur (54). Anti-FCεRIα otoantikorları hem mast hücrelerinden hem de bazofillerden histamin salgılatma yeteneğine sahiptirler. Yani fonksiyonel antikorlardır (55) (Şekil I).



Şekil I: Mast hücresi; antijen-antikor etkileşimi ve degranülasyon.

Olguların üçte birinde mast hücre yüzey reseptörü (FcεRI)'nin α zincirine bağlanmak için IgE ile yarışır. Fakat geri kalan üçte iki olguda yüzey reseptörünün IgE-bağımsız bölümleriyle reaksiyona girer (48). İkinci grupta ise histamin salgılatıcı faktör mast hücrelerine spesifiktir ve bazofillerden histamin salınımı yapmaz. Mast hücrelerine spesifik bu faktör ısıya dayanıklı ve immünglobulin olmayan bir mediatördür. IgE ve çözünür FcεRIα ile preinkubasyon yapıldığında aktivitesi inhibe olmaz. Mast hücrelerinin FcεRIα yolu ile uyarılmasına eş zamanda etki eder. Bu özellikleriyle bilinen mast hücre aktivatörlerinden oldukça farklıdır. Başlangıçta bu faktörün hastaların üçte birinde olduğu düşünülürken bugün bu oran yaklaşık %10'dur (56).

Sonuç olarak en azından 3 grup hasta vardır;

1-Mast hücre yüzey reseptörü FcεRIα'a karşı ve daha az olmakla birlikte IgE'ye karşı dolanan fonksiyonel antikorları olan,

2-Mast hücrelerine spesifik histamin salgılatıcı faktörü olan,

3-Otolog serum deri testi negatif olan ve dolanan antikor bulunamayan (31).

Anti-FcεRIα antikorları sağlıklı kontrollerin, atopik dermatitli, psoriasisli, kolinerjik ürtikerli ve dermografizmlili hastaların serumlarında saptanamamıştır (5,6). Bununla birlikte dermatomyozit, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid ve SLE gibi otoimmün hastalıklarda bu

antikorlar pozitifdir (6). Fakat KİÜ hastalarındaki antikorların aksine bu hastaların serumları bazofillerden histamin salınımını uyarmazlar. Ayrıca bu gruptaki IgG alt tipleri IgG2 ve IgG4'tür. Oysa KİÜ grubunda IgG1 ve IgG3 alt tipleri vardır (6,57). Kompleman fiksasyonu öncelikle IgG'nin 1 ve 3 alt tipleriyle olduğu için, KİÜ hastalarında otoantikorlar ile mast hücrelerinden histamin salınımında komplemanın rolünün olduğu ihtimalini arttırmaktadır (31). Deri dışındaki diğer organ ve dokulardaki mast hücrelerinin bu otoantikorlar ile çok az veya hiç uyarılmamasının nedeni bilinmemektedir. In vitro akciğer mast hücreleri otoantikora yanıt olarak histamin salgırlar fakat kompleman aktivasyonuna karşı duyarsızdırlar (50). Muhtemelen deri ve akciğer interstisyel sıvılarındaki IgG seviyelerindeki farklılıklar kliniği etkilemektedir (58). Ayrıca IgE bağımlı ve diğer histamin salgılatıcı sitokinlerin dolaşımdaki varlığı farklı yazarlar tarafından vurgulanmaktadır. Anti-IgE antikorları atopik dermatitli ve astımlı hastalarda ve bazen sağlıklı bireylerde de bulunabilmektedir. Fakat anti-IgE'nin atopik hastalıklardaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (59). Ayrıca KİÜ'dekinin aksine bazofillerden histamin salgılatma yeteneği ve IgG alt izotipleri hakkında yayınlanmış veri yoktur.

KİÜ hastalarının en azından bir kısmında otoimmün bir temel olması çok şaşırtıcı değildir. Tiroid otoimmünitesindeki artış eskiden beri bilinmektedir. Bu hastalarda anti mikrozomal antikorlar ve tirod fonksiyon anomalileri daha sıktır (60). Son çalışmalarda KİÜ hastalarının antikor pozitif grubunda otoimmün hastalıkların daha sık olduğu ve HLA (human leukocyte antigens) tiplemesinde HLA-DRB1*04 (DR4) ve HLA-DQB1*0302 (DQ8) artışı gözlenmiştir (61). Zaten otoimmün hastalıklarda karakteristik olarak HLA-DR ve DQ allellerinde artış bilinmektedir (3).

KİÜ hastalarında otoimmün temelin araştırılmasında otolog serum deri testi ilk önemli adımdır. Uygulamalara standart geliştirmek amacıyla yapılan çalışmada ortalama %68 sensitivite ve %80 spesifite bulunmuştur (6). Pozitif otolog serum deri testi otoimmüniteyi akla getirir fakat in vitro testler ile antikor varlığı doğrulanmalıdır. Ne yazık ki antikor varlığını göstermede henüz yeterli bir ELİSA testi geliştirilememiştir. Sağlıklı bireylerden alınan bazofillerden in vitro histamin salınımı testi altın standarttır. Western blot yöntemi halen devam eden çalışmalarda otoantikorları göstermek için denenmektedir (50).

HİSTOPATOLOJİ

Klasik ürtikerde dermiste ödem ile genellikle seyrek, bazen yoğun lenfositlerin baskın olduğu karışık (mikst) infiltrasyon gözlenir. Anjioödemde ise ödem ve infiltrasyon deri altı dokuya kadar uzanır. Herediter anjioödemde infiltrasyon olmaksızın deri altı doku ve submukozada ödem vardır (62). Seyrek olan inflamatuvar infiltratta lenfosit dışında bazen eozinofil, daha nadiren nötrofil bulunabilir. Ödem retiküler dermiste daha belirgindir (63).

Akut ürtikerde, derinin özellikle üst kısmında, dermiste yerleşen ödem gözlenmektedir. Daha sonra belirgin bağ dokusu ödemi gelişmektedir. Polimorfonükleer lökosit, lenfosit, histiosit infiltrasyonu ve fibrin birikimi gözlenmektedir. Bir saatten daha uzun süreli kalan lezyonlarda ise perivasküler orta dereceli yoğunlukta lenfosit infiltrasyonu gözlenmektedir (64).

Kronik ürtikerde ise genellikle seyrek yoğunlukta perivasküler inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmektedir. Bazen subkutiste seyrek perivasküler infiltrasyon mevcuttur. Perivasküler infiltrasyon lenfositler çok daha belirgin olmak üzere, mast hücresi, nötrofil ve daha nadir olarak plazma hücrelerinden oluşmaktadır. Kronik idiopatik ürtikerde ise perivasküler infiltrat başlıca CD4(+) T lenfositler ve monositler olmak üzere mononükleer hücrelerden oluşmaktadır (65).

Kronik ürtikerde mast hücresi sayısında artış saptanmıştır. Mast hücre sayısının artış gösterdiği atopik dermatit, psoriasis, liken planus gibi dermatozların aksine lezyonsuz deride de mast hücresi sayısının normale oranla 2 kat arttığı görülür. Daha önceleri dokudaki histamin artışının mast hücre artışına bağlı olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde ise mast hücrelerinin sayısındaki artıştan ziyade, mast hücresi histamin içeriğinin artışı veya mast hücresi aktivasyon artışı veya bazofillerin toplanmasına bağlı olarak histamin içeriğinin arttığı düşünülmektedir (31).

KİÜ hastalarından otoantikor bulunanlar ile bulunmayanlar arasında histopatolojik açıdan belirgin farklılık yoktur. Nötrofil ve T lenfosit sayıları hem ürtiker papüllerinde hem de normal deride farklılık göstermemektedir. Yalnız otoantikoru pozitif olan hastaların 12 saatten fazla süren lezyonlarında aktif eozinofil sayısı daha fazla bulunmuştur (66). Otoimmün KİÜ hastalarının periferik dolaşımında bazofil sayısı azalmıştır. Patogenez bölümünde ayrıntılı olarak bahsedildiği gibi KİÜ ile geç faz yanıtı arasında histopatolojik açıdan benzerlikler mevcuttur. Her iki tabloda da bazofiller deride toplanmaktadır.

Nötrofilik ürtiker; ürtikerli hastalardan yapılan biyopsilerde lökositoklazi ve fibrinoid nekroz olmaksızın gözlenen yoğun peri vasküler nötrofilik infiltrasyona verilen isimdir (67).

Ürtikaryen vaskülit, 24 saaten fazla süren geride pigmentasyon purpura bırakan lezyonlarla karakterize tablodur. Histopatolojisinde, lökositoklazi, eritrosit ekstravazasyonu, fibrinoid nekroz, perivasküler nötrofilik infiltrasyon ve endotel hücre şişkinliği görülür (36) .

TANI

Tanısal yaklaşımda anamnez en önemli olanıdır. Anamneze dayalı olarak etyoloji aydınlatılmaya çalışılır ve daha sonra diğer tanı işlemleri seçilir (68).

Kozel ve ark.(69)'nın bu konuyla ilgili yaptıkları çalışma; kronik ürtiker ve anjioödemli hastalarda derinlemesine bir anamnez alındığı takdirde, genişletilmiş tanı testlerine ihtiyaç bulunmadığını göstermiştir. Anamnezdeki her ayrıntı, tanı yönünde ayrı bir laboratuvar testi önemine sahiptir.

Kronik ürtikerli olgularda etyolojik faktörleri araştırmak için bu faktörlerle ilgili yakınmaların listesi verilir. Hasta bekleme odasına alınır. Kendisinde varolan yakınmaları işaretler. Hekim bu listeyi inceleyerek öyküyü tamamlar. Ardından ayrıntılı bir sistemik muayeneye geçer (69).

Diagnostik çalışmalar, anamnez ve fizik muayene tarafından elde edilmiş bulgulara dayanılarak seçilmelidir (1).

Kronik ürtikerli olguda tanısal yaklaşımda;

- Ayrıntılı anamnez
- Ayrıntılı fizik muayene
- Rutin laboratuvar incelemeler (kan sayımı, periferik yayma ve eritrosit sedimentasyon hızı)
- Öykü ve fizik muayenede elde edilen bulgulara yönelik diğer incelemeler yapılır.

Kronik ürtiker tanısında genişletilmiş diğer incelemeler:

- Prick test
- Yiyecek katkı maddeleri ile oral provokasyon testi
- Eliminasyon diyeti
- Diyet günlüğü
- Dışkıda parazit ve parazit yumurtası aranması
- Fizik ürtikerlere yönelik provokasyon testleri

- Tiroid otoantikörleri ve tiroid fonksiyon testleri
- Üst abdomen ve lenf nodlarının ultrasonografisi
- Serum C1-esteraz inhibitör (C1-INH) düzeyi
- Kriyoproteinler
- Biyokimyasal testler
- Sinüs, akciğer grafisi
- *H. pylori* enfeksiyonu için gerekli incelemeler
- Deri biyopsisi
- Otolog serum deri testi

Otolog serum deri testi:

Grattan ve ark. (4) kronik ürtikerli hastaların bazılarında, kendi serumlarının yeniden enjekte edildiği bölgede bir papül meydana geldiğini saptamışlardır. Bu cevaba neden olan aktif materyalin, serolojik testlerde kanıtlanamasa bile derideki etkisinden dolayı dolaşımda bulunduğu sonucuna varmışlardır. Kronik ürtikerli hastalardaki bu cevabı, klinik ve histolojik olarak tanımlamayı, ayrıca immunkompleks oluşumu, kompleman aktivasyonu, kriyoglobulin üretimi gibi paralel serolojik testleri kullanarak deri testi cevabı ile karşılaştırmayı amaçlamışlardır.

Altı haftadan uzun süreli KİÜ'li hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalardan ve kontrollerden alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 30 dakika steril cam tüplerde bekletilmiş ve oda ısısında santrifüj edilmiştir. Serum aseptik teknik ile alınmış, 0,1 ml 27 G (gauge) iğne (insülin enjektörü) ile ön kol volar yüze intradermal olarak enjekte edilmiştir. Geri kalan serum örneği -20°C da saklanmıştır. Aynı zamanda diğer ön kola steril serum fizyolojik kontrol amaçla enjekte edilmiştir. Deri testleri her hastada aynı serum ile ve ürtiker aktivitesinin farklı fazları sırasında alınan serumlar kullanılarak tekrar edilmiştir. Papül ve çevresindeki eritemin boyutunun ölçümü, hemen enjeksiyon sonrası, 1 saat sonra, 2 saat sonra ve 24 saate kadar değişen aralıklarla yapılmıştır. Hem papül hem de bitişindeki eritemin maksimum ve minimum çapları milimetrik skala ile ölçülmüş ve ortalamaları kaydedilmiştir. Hastalar eğer test sonrası 2 saat içinde bir papül oluşturuyorsa; papül boyutu (P) serum fizyolojik (S) kontrolünden en az 5 mm fazla ve çevreleyen eritemin (E) çapı da en az 10mm fazla ise ($P \geq S+5$ ve $E \geq S+10$) serum pozitif olarak sınıflandırılmışlardır. Deri testi reaktivitesinin, hastalığın aktivitesindeki dalgalanmalarla

değişip değişmediğini ortaya koyabilmek için, serum pozitif olan bireylerin bir kısmında deri testleri bir yıl sonra; hastanın taze serumu ve orijinal deri testinde kullanılan bekletilmiş serum ile tekrar edilmiştir (4).

Grattan ve ark. (70) 1990'da yaptıkları çalışmada, KİÜ'li hastaların otolog serum deri testi ile indüklenmiş papüllerindeki inflamatuvar cevabı aydınlatmayı ve mast hücre degranülasyonunun histolojik ve ultrastrüktürel kanıtlarını aramayı amaçlamışlardır. Bu amaçla, 50 mikrolitre (μ L) intradermal enjeksiyonlar, önkol volar yüzüne, 2 cm arayla yapılmıştır. Kontrol deri testi için normal serum fizyolojik ve mast hücresi degranülasyon uyarıcısı olarak bilinen "compound 48/80" kullanılmıştır. Hastaların otolog deri testi bölgesindeki papüllerinden bir seri biopsi, serum fizyolojik ve compound 48/80 deri testlerinden bir kez biopsi alınmıştır.

Grattan ve ark. (71) 1991'de yaptıkları çalışmada; kronik ürtikerli hastalarda serum faktörlerinin fonksiyonel özelliklerini tanımlamak için, in vivo olarak sağlıklı donörlerin mikst lökositlerini kullanarak histamin salınım testini uygulamıştır.

Kronik ürtikerli hastalardan alınan venöz kan, 30 dakika oda ısısında steril cam tüpler içinde pıhtılaşmaya bırakılmış veya 100 ünite serbest heparinli tüplerde antikoagüle edilmiştir. Santrifüj ile ayrılmış olan 50 mikrolitre otolog serum, ön kol volar yüzüne, 27 G iğne kullanılarak intradermal olarak enjekte edilmiştir. Bu işlem öncesinde bazal deri kalınlığı, düşük gerilimli yay yüklü pergel ile ölçülmüştür. Kontrol enjeksiyonu serum fizyolojik ile yapılmıştır. Oluşan palpabl ödemin deri katı kalınlığı ve dikey çapı 60. dakikada ölçülmüştür. Papül hacmi, papül alanı ve derinliğinin çarpılması ile hesaplanmıştır. Papül derinliği (60. dakika deri katı kalınlığı-bazal deri kalınlığı)/2 formülü ile hesaplanmıştır. OSDT papül hacimlerinden, serum fizyolojik papül hacimleri çıkarılarak, enjeksiyonun nonspesifik etkileri düzeltilmiştir. OSDT papül hacmi, kontrol grubundan 10 mm³ fazla ise pozitif kabul edilmiştir. Hide ve ark. (48)'nin 1993 yılında yaptıkları çalışmada yine pozitiflik kriteri olarak hacmin 9 mm³ ten fazla olması kabul edilmiştir.

Niimi ve ark. (50)'nin 1996 yılındaki çalışmalarında, hastalardan elde edilen serum 20 dk oda ısısında bekletilmiş ve 1050 devirde 15 dk santifüje edilmiştir. Otolog serumun 50 mikrolitresi yine ön kola intradermal uygulanmış ve 30. dakikada oluşan papülün birbirine dik en geniş iki çapı ölçülerek ortalama çap bulunmuştur. OSDT ile oluşan papül ve kızarıklık, serum fizyolojik ile oluşan papülden 2 mm fazla ise pozitif olarak kabul edilmiştir. O'Donnell ve ark. (72) 1998 yılında benzer yöntemle uyguladıkları testte ayrıca histamin

(10 mg/ml serum fizyolojik içinde) ile pozitif kontrol oluşturmuşlardır. Pozitiflik kriteri olarak ortalama çapın kontrolden 2 mm fazla olması kabul edilmiştir.

Görüldüğü gibi OSDT otoimmün ürtiker tanısını araştırmak için ilk önemli adım olmasına rağmen henüz bir standart oluşturulamamıştır. OSDT pozitifliği her zaman otoantikor varlığı anlamına gelmemektedir. Otoantikorların varlığı ELISA, Western blot gibi yöntemlerle gösterilmekte ve sağlıklı donörlerden alınan bazofillerden histamin salınım testi ile fonksiyonelliği ortaya konmaktadır (73). OSDT sonrası ikinci ve üçüncü basamak işlemler büyük ekipman gerektirmesi ve ağır maliyetler getirmesi nedeniyle ancak özel merkezlere sınırlı kalmaktadır. Burada akla şu sorular gelmektedir;

- OSDT otoantikorların varlığını göstermede bir tarama testi olarak kullanılabilir mi?
- OSDT'nin sensitivite ve spesifitesi nedir?
- Eğer tarama amaçlı kullanılabilecekse uygulama için genel bir standart oluşturulabilir mi?

Sabroe ve ark. (6) 1999 yılında iki ayrı merkezde bağımsız iki çalışma yaparak bu sorulara cevap aramışlardır. 155 KiÜ, 40 sağlıklı kontrol, 15 dermografizm, 9 kolinerjik ürtiker ve 10 atopik dermatitli hasta iki ayrı araştırmacı tarafından farklı merkezlerde test edilmişlerdir. Otoantikor varlığı bazofillerden histamin salınım testi ile doğrulanmıştır. OSDT ile 30. dakikada oluşan papülün çapı, hacmi ve kızarıklık alanı ayrı ayrı değerlendirildiğinde, papülün ortalama çapının serum fizyolojik ile yapılan kontrolden 1.5 mm'den fazla olması "pozitif test" diyebilmek için yeterli bulunmuştur. Ortalama papül çapı ile pozitif kabul edilen testlerin otoantikorların varlığını göstermedeki sensitivitesi %68 spesifitesi %80 bulunmuştur. Bu sonuçlar OSDT'nin otoimmün ürtiker tanısında ilk önemli adım olduğunu doğrulamaktadır. Özellikle klasik tedavilere dirençli hastalarda alternatif immünomodülatör tedavilerin uygulanabilirlik endikasyonunu oluşturmaktadır (73).

TEDAVİ

Ürtiker tedavisinde önemli olan, öncelikle ürtikere neden olabilecek ilaçlar ya da altta yatan diğer durumların belirlenip, bunlardan kaçınılmasıdır. Sebep olan faktör çoğu zaman bulunamayacağı için akut fazda H₁ sınıfı antihistaminiklerle tedaviye başlanır (74). Ürtikeryen reaksiyonun şiddetli olduğu veya anafilaksi ile birlikte olduğu durumlarda sistemik steroid ve/veya adrenalin tedaviye eklenip hastanın yakın takibi sağlanmalıdır (75).

Antihistaminikler:

Klasik H₁ antihistaminikler: Gastrointestinal sistemden iyi emilirler. Etkileri 30 dakikada başlar, 6 saate kadar uzar. Çoğu kan-beyin bariyerini aşar, plasentaya ve süte geçer. Üriner atılım 24 saati bulur. En sık sedasyon olmak üzere baş dönmesi görme bulanıklığı, diplopi, sinirlilik, tremor, mukoza kuruluğu, üriner retansiyon, çarpıntı, ajitasyon, göz içi basınç artışı, iştah azalması, bulantı, kusma, kabızlık, ishal oluşabilir. Dermografizm ve kolinerjik ürtikerde en etkili ilaç grubudur. Hidroksizin en çok kullanılan preparattır. Gece atakları nedeniyle uyku düzeni bozulan hastalarda faydalıdır. Difenhidramin dermografizmde daha etkilidir (76).

Non-sedatif antihistaminikler: Yeni kuşak antihistaminikler periferik H₁ reseptörlerine spesifiktir ve kan-beyin bariyerini daha az aşarlar. Sedasyon ve diğer yan etkiler daha azdır. Genellikle daha hızlı başlayan etkileri daha uzun sürmektedir (Tablo II).

Tablo II: Sık kullanılan antihistaminikler, piyasa isimleri, dozajları ve belirgin özellikleri.

Etken madde	Piyasa Adı	Dozaj (erişkin)	Özellikler
I. Kuşak Antihistaminikler			
Clemastine	Tavegil	2 x 1 mg/gün	Daha az GIS yan etkisi
Hydroxyzine	Atarax, Vistaril	1-4 x 25 mg/gün	Belirgin sedasyon
Cyproheptadine	Prakten, Sipraktin	3-4 x 4 mg/gün	İştah artışı yapar
Pheniramine maleat	Avil	2-3 x 25 mg/gün	sedasyon
Diphenhydramine	Benadryl, Allerjin	4-6 x 25-50 mg/gün	Daha az sedasyon
Chlopheniramine	Benical, A-ferin	4-6 x 4 mg/gün	Daha az sedasyon
Mebhydrolin napadisylate	İncidal	3 x 76 mg/gün	Sedatif etkili.
II. Kuşak Antihistaminikler			
Terfenadine	Terfena, Sanofen	2 x 60 mg/ gün	Kardiotoksik
Astemizole	Hismanal, Histamizol	1 x 10 mg/gün	Çocuklar iyi tolere eder
Cetirizine	Zyrtec, Virlix, Allerset	1 x 10 mg/gün	Hızlı ve uzun etki
Acrivastine	Semprex	3 x 8 mg/gün	Etkisi en hızlı başlayan
Loratadine	Claritine, Loradif	1 x 10 mg/gün	Yan etkisi az
Fexofenadine	Telfast	1 x 120-180 mg/gün	Yeni geliştirilmiş bir ajan

Diğer H₁ antihistaminikler: Yeni geliştirilen bazı antihistaminik ajanların ürtiker tedavisinde başarıyla kullanıldığı çalışmalar literatürde bildirilmektedir. Fakat bu ilaçlar henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Bu grupta sayılabilecek ilaçlardan bir kısmı şunlardır; desloratadine, mizolastine, olopatadine hydrochloride (77,78).

Ayrıca antidepresan olarak kullanılan doxepin ve mast hücre membran stabilizatörü olarak kullanılan ketotifenin de H₁ antihistaminik etkileri vardır (79).

H₂ antihistaminikler: Simetidin, ranitidin ve famotidin bu gruptadır. Deride H₂ reseptörleri de mevcuttur. Özellikle kronik ürtikerli hastalarda H₁ ile kombine edilmesinin tek başına kullanılan H₁ antihistaminiklere göre daha etkili olduğu görülmüştür. Ancak etkinliği tartışmalıdır (76).

Kalsiyum antagonistleri: Mast hücresinin 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 (80).

Stanozolol-Danazol: Proteaz inhibitör seviyesini artırarak etki ettikleri düşünülmektedir. Steroidlerle sinerjistik etkileri vardır. Stanozolol soğuk ürtikeri, danazol kolinerjik ürtikerde iyi etkilidir. Her iki ilaç herediter anjioödem ve progesterona bağlı ürtiker tedavisinde etkilidir (81).

Ultraviöle tedavisi: Solar ürtikerde duyarsızlaştırma amacı ile kullanılır. Plazmaferez ile birlikte kullanıldığında çok daha fazla etki gösterir. Fototerapinin dermografizm tedavisindeki etkisi tartışmalıdır (80).

Dapson: Özellikle ürtikeryen vaskülit ve gecikmiş tip basınç ürtikerinde etkili bulunmuştur (10).

Kolşisin: Lökosit migrasyonunu azaltarak inflamatuvar cevabı baskılar. Histopatolojik tabloda belirgin nötrofil infiltrasyonu olan vakalarda 0.6 mg'lık tabletlerden günde 3-4 kez verilmesi faydalıdır (9).

Antibiyotikler: Enfeksiyonlar kronik ürtikere yol açabildiğinden, enfeksiyon odağı saptanan hastalarda antibiyotik tedavisi uygulanır. Odak saptanmasa bile ampirik antibiyotik tedavisi önerenler de vardır. Kronik ürtiker *H. pylori* ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte, saptanan hastalarda eradikasyon antibiyoterapisi önerilmektedir (26).

Diyet: Kronik ürtikerli hastalardan gıda anamnezi olanlarda mümkünse deri testleri ile veya gıdaya spesifik IgE (RAST yöntemi) ile doğrulama gereklidir. Eliminasyon diyeti ve

şüphelenen gıdaların diyetle eklenmesi ile yapılacak test hasta uyumu açısından zor ve sonuçları tartışmalı bulunmaktadır. Yine de gıda boyası, salisilat, koruyucu madde ve katkı maddeleri içeren özellikle hazır gıdalardan kaçınılmasını önermek tedaviyi destekler (13).

Hipnoz: Kronik ürtiker psikolojik olarak hastaları yıprattığı için, hipnoz ve telkin ürtikeri düzeltmese bile kaşıntıyı azalttığı bildirilmiştir (82).

İmmünosupresif Tedavi: KİÜ'de otoimmünite ile birlikte immünosupresif tedavi gündeme gelmiştir (83). Kortikosteroidler yıllardır kullanılmaktaydı. Önerilen 30-40 mg/gün prednisolon başlangıç dozu ve 10-20 gün içinde azaltılarak kesilmesidir (84).

Siklosporin seçilmiş vakalarda faydalıdır. Doz şeması için standart bir uygulama yoktur. Genellikle 1-5 mg/gün arası dozlarda etkili olabildiği bildirilmiştir (85). İntravenöz immünglobulin uygulanması pahalı bir tedavi alternatifidir ve tedavide etkisiz olduğuna dair yayınlar da vardır (72). Genellikle 2 mg/gün şeklinde 5 günlük uygulama yeterli olmaktadır. Retiküloendotelial sistemdeki IgG antikorların Fc parçasını bloke ederek etki ettiği düşünülmektedir (86).

Plazmaferez yine non-spesifik immünoterpi yöntemi olarak inatçı olgularda remisyon sağlayabilmektedir (87).

İmmünomodülatör bir ajan olan interferon da tedavide denenmektedir (24).

Diğer tedavi yöntemleri:Lökotrien inhibitörleri, mast hücre yüzey reseptörü blokajı yapacak peptidler tedavi için yeni umut ışığı oluşturmaktadır (20).

Lökotrien reseptör antagonisti montelukast ve zafirlukast ile ilgili başarılı olgu bildirimleri vardır (80,88). Montelukast ve feksofenadin ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada etkiler yakın bulunmasına rağmen, montelukastın OSDT negatifleştirme oranı daha yüksek bulunmuştur (89).

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne Mayıs 1998 – Ocak 2001 tarihleri arasında başvuran toplam 112 hasta (29 erkek, 83 kadın) çalışmaya alındı. Kronik ürtiker tanısı için hastaların tekrarlayan ürtiker ataklarının en az 6 hafta veya daha fazla süreyle olması ölçü alındı (1). Hastaların yaş ortalaması ve standart sapması $38,3 \pm 13,4$ idi (aralık 12-75). Hastalardan detaylı anamnez alınarak laboratuvar ve klinik muayene bulguları ile subjektif yakınmalar açısından değerlendirildiler.

Olgular prospektif olarak incelendi. Hastalarda ürtiker nedeni olabilecek şüpheli gıda ve ilaçlar, inhalanlar, maruz kalınan maddeler, fiziksel ajanlar, enfeksiyon hastalığı öyküsü, diş çürüğü gibi enfeksiyon odakları, gaitada parazit, gale, pediküloz varlığı ve sistemik hastalıklar ayrıntılı olarak sorgulandı. Anamnezinde fiziksel ürtiker tarif eden hastalara ilgili testler yapılarak fiziksel ürtiker tanısı doğrulandı. Otolog serum deri testi kronik idiyopatik ürtikerli hastalara uygulandığı için etyolojisinde enfeksiyon ve ilaç anamnezi olan hastalar ile primer fiziksel ürtikerli hastalar çalışma kapsamı dışına alındı. Lezyonları 24 saatten uzun süren ve iyileşirken pigmentasyon, purpura gelişen hastalar ürtikaryen vaskülit açısından araştırılmak üzere çalışma dışı tutuldu.

Tüm olgular anamnez sırasında; hastalık süresi, lezyonların kalış süresi, anjioödem varlığı, atakların gece-gündüz farklılığı, atopi öyküsü, mide şikayeti varlığı açısından sorgulandı. Anjioödem; dudak, dil, boğaz ve göz kapaklarını tutan ödemli lezyonlar veya gövdeyi tutan, derin yerleşimli sert, ağrılı ve eritemsiz lezyonların görülmesi olarak kabul edildi (1). Ürtiker ataklarına eşlik eden sistemik şikayetlerin varlığı (yorgunluk, ateş, halsizlik, baş ağrısı gibi), atakların psikolojik stresle artıp artmadığı, ataklar sırasında hissedilen kaşıntı, yanma, ağrı düzeyleri (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) soruldu. Ayrıca tüm olguların başvuru anına kadar hangi tedavileri aldıkları, şikayetlerinin antihistaminik tedavisine verdiği yanıt ve aspirin gibi ürtikeri arttırdığı iyi bilinen ilaçlar ile atak oluşup oluşmadığı soruldu. Tüm hastalardan rutin olarak, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar sedimenti, gaitada parazit yayması ve total IgE istendi.

Çalışmada fiziksel ürtikerli ve sağlıklı iki kontrol grubu kullanıldı. Saf dermatografizmi olan hastalar ilk (hastalıklı) kontrol grubu, hiç ürtiker atağı geçirmemiş sağlık personeli, tıp fakültesi öğrencileri ve hasta yakınlarından ise ikinci (sağlıklı) kontrol grubu oluşturuldu.

Tüm hastalara ve kontrol gruplarına otolog serum deri testi uygulandı. Test Sabroe ve ark. (6)'nın OSDT'nin tarama testi olarak kullanılabilmesi için oluşturdıkları standartlara uygun yapıldı. OSDT uygulamasından en az 72 saat önce tüm antihistaminikler kesildi. Hastalardan ve kontrollerden steril şartlarda alınan 5 cc venöz kan, steril cam tüp (Venoject steril, Leuven, Belgium) içerisinde 30 dk bekletildi. Daha sonra Electromag marka santrifüj cihazında 1050 devirde 15 dakika santrifüje edilerek serumlar ayrıldı. Otolog serum (OS) ve %0.9 steril serum fizyolojik (SF) ayrı insülin enjektörlerine çekildi. Enjeksiyon alanı olarak, her iki ön kol volar yüzde, son 24 saat içinde lezyon çıkmamış alanlar seçilerek, 5 cm ara ile 0,1 ml OS ve SF enjeksiyonları intradermal olacak şekilde yapıldı.

Enjeksiyondan 30 dakika sonra gelişen eritemli papülün iki dikey çapı ölçüldü. Otolog serumun neden olduğu eritemli papülün çap ortalaması; serum fizyolojinin meydana getirdiği eritemli papülün çap ortalamasından en az 2 mm fazla ise otolog serum deri testi pozitif kabul edildi. Bu sonuçlar ile hasta grubu OSDT (+) ve OSDT (-) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Kronik ürtikerde tiroid otoimmünitesinin rolü olabileceği düşünüldüğünden (2), tiroid hormonları ve otoantikorları da araştırıldı. Bu amaçla, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Laboratuvarı'nda Immulite 2000 cihazında, anti tiroglobulin antikor (ATA), anti mikrozomal antikorlar (AMA) araştırıldı. T3, T4, TSH düzeyleri Merkez Laboratuvarı'nda electrochemiluminescent immunoassay yöntemiyle Elecsys 2010 cihazında çalışıldı (normal aralıklar; T3:0,8-2 ng/ml, T4:4,8-12,7 µg/dl, TSH:0,27-4,2 µIU/ml). IgE düzeyleri Merkez Laboratuvarı'nda nefelometrik yöntemle (Dade Behring, N Latex IgE Mono, Marburg, Almanya) kullanılarak çalışıldı (normal IgE düzeyi; yetişkin için < 100 IU/ml).

İmmulite testinin çalışma prensibi:

Anti tiroglobulin antikor (ATA), anti mikrozomal antikorlar (AMA) kan düzeyleri immulite immunoassay yöntemi ile çalışıldı. İmmulite immunoassay, solid fazlı 2 adımlı "chemiluminescent enzyme immunometric" testtir. Solid faz polistren boncuk immulite test ünitesinde antitiroglobulin için tiroglobulin, antimikrozomal antikor için tiroid peroksidaz ile kaplanmaktadır.

Sulandırılmadan önce, hasta örneği ve tampon matriks test ünitesine konur. 37 °C'de 30 dakika, aralıklı olarak çalkalanarak inkübe edilir. Bir süre içinde otoantikorlar antijen kaplı boncuklara bağlanır. Serum/tampon karışımı santrifüj yıkama ile uzaklaştırılır.

Substart eklendikten sonra 10 dakika daha inkübe edilir. Kimyasal ısıma yapan substart adamantil dioksetan'ın bir fosfat esteridir. Bu substrat alkali fosfataz varlığında hidrolizise uğrar ve stabil bir ara maddeye dönüşür. Bu ara maddenin sürekli oluşumu ısımanın sürekliliğini sağlar. Bu ısıma lüminometrede birer saniye aralıklarla 12 defa okunur. En yüksek ve en düşük değer atıldıktan sonra sayılan 10 değerın ortalaması alınarak örnekteki antijen konsantrasyonu belirlenmiş olur.

H. pylori enfeksiyonu ile kronik ürtiker ilişkisini araştırmak amacı ile anti-*H. pylori* IgG kan düzeyleri Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda ELİSA yöntemi ile bakıldı.

H. pylori enfeksiyonu tanısında pek çok yöntem kullanılabilir. Bu yöntemler invazif ve noninvazif olmak üzere ikiye ayrılır. Tanıda kullanılan invazif yöntemler; endoskopi sırasında alınan mide mukoza örneklerinin üreaz aktivitesi, histolojik inceleme, kültür, direkt yayma veya polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile incelenmesi esasına dayanır. Bu testlerin tanısallık duyarlılığı ve özgüllüğü %90-100 arasında değişmektedir. Endoskopi gerektirmeden *H. pylori* tanısını sağlayan noninvazif testler üre solunum testi ve serolojik tetkiklerdir. Serolojik tetkiklerden ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testi ile kronik *H. pylori* enfeksiyonunun neden olduğu IgG antikor cevabı ölçülebilir. Serolojik testler biyopsiye dayanan metodlar kadar duyarlı, özgül ve hızlı kullanım için uyarlanmıştır. Serolojik testler *H. pylori* enfeksiyonunun ilk tanısı için oldukça yararlıdır, fakat antimikrobiyal tedaviden sonra iyileşmeyi doğrulamak için kullanımı doğru değildir. Eradikasyon sonrası antikor titresi yavaş düştüğünden eradikasyon kontrolü için uygun değildir ve geçirilmiş enfeksiyonu da gösterebilir (90).

Kronik idiopatik ürtiker hasta grubunda otolog serum deri testi pozitif ve negatif olan hastalar arasında klinik ve laboratuvar bulguları açısından fark olup olmadığını araştırıldı.

Kronik idiopatik ürtiker, fiziksel ürtiker hastaları ve sağlıklı kontrollerde otolog serum deri testi pozitifliği istatistiksel olarak Pearson ki-kare (χ^2) testi ile kıyaslandı. Otolog serum deri testi pozitif ve negatif grup arasında yaş, kan IgE düzeyleri, lezyon ve hastalık süreleri açısından istatistiksel anlamlılık Student t testi ile klinik bulgular ve antikor varlıkları, ise Pearson ki-kare (χ^2) testi ile değerlendirildi.

Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 10.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan ve gerekli verileri tam olan 112 hastanın 29'u erkek 83'ü kadındı. Olguların yaşları 12 ile 75 arasında olup, yaş ortalaması ve standart sapması $38,3 \pm 13,4$ idi. Kadın hastaların ortalama yaşı $37,6 \pm 12,4$ (aralık 15-75), erkek hastaların ise $40,4 \pm 16,1$ (aralık 12-65) idi. İstatistiksel açıdan cinsler arasında yaş farkı saptanmadı (Student t testi, $t=0,32$ $p>0,05$).

Sağlıklı kontrol grubu olarak 18 hasta alındı (6 erkek, 12 kadın, ortalama yaş: $27 \pm 7,4$, aralık: 17-41). Semptomatik dermografizmi test ile doğrulanan hastalardan oluşan kontrol grubunun 6'sı erkek, 14'ü kadın idi. Yaş ortalaması $34,8 \pm 10$ (aralık:19-55). Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı tablo III'te özetlenmiştir.

Tablo III: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

Gruplar	Erkek	Kadın	Toplam	Yaş aralığı	Ortalama yaş
Kronik ürtiker	29	83	112	12-75	$38,3 \pm 13,4$
Dermografizm	6	14	20	19-55	$34,8 \pm 10$
Sağlıklı kontrol	6	12	18	17-41	$27 \pm 7,4$

Otolog serum deri testi, kronik ürtikerli 112 hastanın 46'sında pozitif, 66'sında negatif bulundu (Şekil II). Test pozitif olan hastaların 9'u erkek 37'si kadın; test negatif olan hastaların 20'si erkek 46'sı kadındı. Cinsiyet açısından OSDT (+) ve OSDT (-) grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Pearson $\chi^2=1,629$ $p=0,202$).

Test pozitif olan hasta grubunun yaş ortalaması $38,4 \pm 12,7$ (aralık 15-65), test negatif olan hasta grubunun yaş ortalaması ise $38,3 \pm 14$ (aralık 12-75) bulundu. Kronik idiopatik ürtiker hasta grubunda OSDT pozitif ve negatif grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı (student t testi $p=0,998$). Kronik idiopatik ürtikerli hastaların otolog serum deri testine cevabına göre yaş ve cinsiyet dağılımı tablo IV'te gösterilmiştir.

Otolog serum deri testi dermografizm hastalarının 2'sinde pozitif 18'inde negatif bulundu. Test pozitif olan 2 olgunun yaşları 30 ve 22, yaş ortalaması ise 26 idi. Test negatif olan grupta yaş ortalaması $35,7 \pm 10,1$ (aralık 19-55) idi. Test pozitif olan 2 hasta kadındı. Test negatif olan grubun ise 6'sı erkek 12'si kadındı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan ve gerekli verileri tam olan 112 hastanın 29'u erkek 83'ü kadındı. Olguların yaşları 12 ile 75 arasında olup, yaş ortalaması ve standart sapması $38,3 \pm 13,4$ idi. Kadın hastaların ortalama yaşı $37,6 \pm 12,4$ (aralık 15-75), erkek hastaların ise $40,4 \pm 16,1$ (aralık 12-65) idi. İstatistiksel açıdan cinsler arasında yaş farkı saptanmadı (Student t testi, $t=0,32$ $p>0,05$).

Sağlıklı kontrol grubu olarak 18 hasta alındı (6 erkek, 12 kadın, ortalama yaş: $27 \pm 7,4$, aralık: 17-41). Semptomatik dermografizmi test ile doğrulanan hastalardan oluşan kontrol grubunun 6'sı erkek, 14'ü kadın idi. Yaş ortalaması $34,8 \pm 10$ (aralık:19-55). Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı tablo III'te özetlenmiştir.

Tablo III: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

Gruplar	Erkek	Kadın	Toplam	Yaş aralığı	Ortalama yaş
Kronik ürtiker	29	83	112	12-75	$38,3 \pm 13,4$
Dermografizm	6	14	20	19-55	$34,8 \pm 10$
Sağlıklı kontrol	6	12	18	17-41	$27 \pm 7,4$

Otolog serum deri testi, kronik ürtikerli 112 hastanın 46'sında pozitif, 66'sında negatif bulundu (Şekil II). Test pozitif olan hastaların 9'u erkek 37'si kadın; test negatif olan hastaların 20'si erkek 46'sı kadındı. Cinsiyet açısından OSDT (+) ve OSDT (-) grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Pearson $\chi^2=1,629$ $p=0,202$).

Test pozitif olan hasta grubunun yaş ortalaması $38,4 \pm 12,7$ (aralık 15-65), test negatif olan hasta grubunun yaş ortalaması ise $38,3 \pm 14$ (aralık 12-75) bulundu. Kronik idiopatik ürtiker hasta grubunda OSDT pozitif ve negatif grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı (student t testi $p=0,998$). Kronik idiopatik ürtikerli hastaların otolog serum deri testine cevabına göre yaş ve cinsiyet dağılımı tablo IV'te gösterilmiştir.

Otolog serum deri testi dermografizm hastalarının 2'sinde pozitif 18'inde negatif bulundu. Test pozitif olan 2 olgunun yaşları 30 ve 22, yaş ortalaması ise 26 idi. Test negatif olan grupta yaş ortalaması $35,7 \pm 10,1$ (aralık 19-55) idi. Test pozitif olan 2 hasta kadındı. Test negatif olan grubun ise 6'sı erkek 12'si kadındı.

Sağlıklı kontrol grubundaki 18 olgunun 1'inde otolog serum deri testi pozitif 17'sinde negatif bulundu. Test pozitif olan olgu 30 yaşındaydı. Test negatif olan grupta yaş ortalaması $26,8 \pm 7,6$ (aralık 17-41) idi. Test pozitif olan hasta kadındı. Test negatif olan grupta ise 6 erkek 11 kadın bulunmaktaydı.

Tablo IV: Kronik ürtikerli hastaların otolog serum deri testine cevabına göre yaş ve cinsiyet dağılımı

	OSDT (+)	OSDT (-)
KRONİK ÜRTİKER GRUBU		
Olgu sayısı	46	66
Yaş aralığı	15-65	12-75
Yaş ortalaması $\pm$ SD	$38,4 \pm 12,7$	$38,3 \pm 14$
Erkek / Kadın	9/37	20/46
DERMOGRAFİZM GRUBU		
Olgu sayısı	2	18
Yaş aralığı	22-30	19-55
Yaş ortalaması $\pm$ SD	26	$35,7 \pm 10,1$
Erkek / Kadın	0/2	6/12
SAĞLIKLI KONTROL GRUBU		
Olgu sayısı	1	17
Yaş aralığı	30	17-41
Yaş ortalaması $\pm$ SD	30	$26,8 \pm 7,6$
Erkek / Kadın	0/1	6/11

Kronik idiopatik ürtikerli hastalardan oluşan çalışma grubunda ortalama hastalık süresi $29,1 \pm 33,9$ ay (aralık: 2-180 ay) idi. Lezyonların ortalama kalış süresi $12,3 \pm 7,9$ saat (aralık: 1-24 saat) olarak saptandı. Serum total IgE düzeyleri ortalaması $71 \pm 75,6$ IU/ml idi.

Kronik ürtikerli hastaların tümü ele alındığında, 42 olguda (%37,5) anjioödem varlığı görüldü. Atopi anamnezi 24 olguda (%21,4) pozitif bulundu. Atakların gün içinde hangi zaman aralığında daha sık olduğu sorgulandığında, hastaların 48'i gece (%42,9), 29'u gündüz (%25,9) artış bildirirken, 35 hasta (%31,3) gece-gündüz farkı olmadığını belirtti. Üzüntü, sıkıntı, öfke gibi emosyonel uyarıların atakların başlamasına ve mevcut atağın şiddetlenmesine etkisi sorgulandı. Hastaların 36'sı (%32,1) emosyonel stresin hastalıklarını etkilediğini bildirdi. Kaşıntı, yanma, ağrı ve sistemik şikayetler sorgulandığında, kaşıntıdan şikayetçi 102 (%91,1), yanmadan şikayetçi 49 (%43,7), ağrıdan şikayetçi 13 (%11,6) ve

sistemik bulgular ifade eden 39 (%34,8) hasta saptandı. Bu subjektif yakınmalar yok, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 4 derecede not edildi (Tablo V).

Tablo V: Kronik ürtikerli hastaların subjektif yakınmaları

	Yok (0)	Hafif (1)	Orta (2)	Şiddetli (3)
Kaşıntı	10	55	27	20
Yanma	63	47	2	0
Ağrı	99	12	1	0
Sistemik Bulgular	73	13	18	8

Başta aspirin olmak üzere ilaç alımı ile ürtiker atağı başlaması veya mevcut şikayetlerin şiddetlenmesi sorgulandı. Toplam 34 hasta (%30,4) ilaç kullanımı ile aktivasyon anamnezi verdi. Hastaların 20'si (%17,9) aspirin, 8'i (%7,2) novalgine ve diğer analjezikler ile, 6'sı (%5,3) ise antibiyotik, antihipertansif grubu ilaç anamnezi verdi. Antihistaminik tedavisi ile 39 (%34,8) hastanın şikayetlerinin kontrol altına alınabildiği, ilaçların kesilmesi ile nüksettiği görüldü. Bu hastaların 23'ünde (%20,6) tam düzelme, 16'sında (%14,2) kısmi düzelme saptandı.

Hastaların tümüne mide ağrısı, yanma, ekşime, geçirilmiş peptik ulkus öyküsü soruldu ve 26 hasta (%23,2) olumlu cevap verdi. Anti *H. pylori* IgG antikoru bakılabilen 94 hastanın 45'inde (%47,9) pozitif bulundu (Tablo VI).

Tablo VI: Kronik ürtiker hasta grubu verileri.

	VAR(%)	YOK(%)
Anjioödem varlığı (n=112)	42 (%37,5)	60 (%62,5)
Atopi anamnezi (n=112)	24 (%21,4)	88 (%78,6)
Emosyonel uyarı ile atak (n=112)	36 (%32,1)	76 (%67,9)
İlaç alımı ile atak (n=112)	34 (%30,4)	78 (%69,6)
Antihistaminik tedaviye yanıt (n=112)	39 (%34,8)	73 (%65,2)
Peptik şikayet varlığı (n=112)	26 (%23,2)	86 (%76,8)
Anti <i>H. pylori</i> IgG antikoru (n=94)	45 (%47,9)	49 (%52,1)
Tiroid fonksiyonlarında patoloji (n=82)	9 (%11)	73 (%89)
Anti mikrozomal antikorlar (n=82)	8 (%9,8)	74 (%90,2)
Anti tiroglobulin antikorlar (n=82)	11 (%13,4)	71 (%86,6)

Tiroid fonksiyonları değerlendirilebilen 82 hastanın 9'unda (%11) tiroid hormon düzeylerinde patoloji saptandı. Bu 9 hastanın 5'inde hipertiroidi, 2'sinde hipotiroidi, ve 2'sinde ötroidi ile birlikte TSH yüksekliği saptandı. Tiroid otoimmünitesini de araştırdığımız bu 82 hastanın 8'inde (%9,8) anti tiroglobulin antikorlar (ATA), 11'inde (%13,4) anti mikrozomal antikorlar (AMA) pozitif bulundu. Tiroid hormonlarında patoloji saptanan 9 hastanın 7'sinde AMA ve/veya ATA pozitifliği vardı. Tiroid otoantikorları (AMA ve/veya ATA) bulunan 11 hastanın ise 4'ünde tiroid hormonları normal düzeylerde bulundu (Tablo VI).

OSDT, kronik ürtikerli hastaların 46'sında (%41) pozitif, 66'sında (%59) negatif bulundu. OSDT dermografizm hastalarının 2'sinde (%10) pozitif 18'inde (%80) negatif sonuçlandı. Sağlıklı kontrol grubunda 1 (%5,5) olguda otolog serum deri testi pozitif, 17 (%94,5) olguda negatif bulundu. Otolog serum deri testi, kronik ürtikerli hastalarda, dermografizm hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha fazla pozitif bulundu (Pearson $\chi^2=14,28$ $p<0,001$). Kronik ürtikerli hastalar ve kontrol gruplarındaki otolog serum deri testi pozitiflik oranları tablo VII'de özetlenmiştir.

Tablo VII: Kronik ürtikerli hastalar ve kontrol gruplarındaki otolog serum deri testi pozitiflik oranları; Pearson $\chi^2=14,28$ $p<0,001$.

	OSDT (+) olgular	OSDT (-) olgular	Toplam olgu
Kronik ürtiker	46 (%41)	66 (%59)	112
Dermografizm	2 (%10)	18 (%80)	20
Sağlıklı kontrol	1 (%5,5)	17 (%94,5)	18

KİÜ hasta grubundaki OSDT (+) hastaların ortalama hastalık süresi $36\pm42,5$ ay (aralık: 3-180 ay) idi. OSDT (-) grupta ise hastalık süresi $24,2\pm25,6$ ay (aralık: 2-120 ay) bulundu. Hastalık süresi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Student t testi $p=0,71$).

Lezyon süresi ortalaması ve standart sapması OSDT (+) grupta $14,5\pm6,7$ saat; OSDT (-) grupta ise $10,8\pm8,3$ saat bulundu. Lezyon süresi açısından OSDT pozitif ve negatif grup arasında anlamlı farklılık bulundu (Student t testi $p=0,014$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: OSDT'ne göre hastalık ve lezyon süreleri; serum total IgE düzeyleri ortalaması.

	OSDT (+)	OSDT (-)	P
Hastalık süresi aralığı (ay)	3-180	2-120	
Hastalık süresi (ortalama $\pm$ SD ay)	36 $\pm$ 42,5	24,2 $\pm$ 25,6	0,71
Lezyon süresi (ortalama $\pm$ SD saat)	14,5 $\pm$ 6,7	10,8 $\pm$ 8,3	0,014
Total IgE düzeyleri (IU/ml)	55 $\pm$ 41,8	82,2 $\pm$ 90,8	0,061

Anjioödem, OSDT (+) grupta 17 hastada, OSDT (-) grupta 25 hastada saptandı ve istatistiksel açıdan fark yoktu (Pearson $\chi^2=0,010$ p=0,921). OSDT (+) grupta 9 hastada, OSDT (-) grupta 15 hastada atopi öyküsü vardı. Atopi öyküsü açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Pearson $\chi^2=0,161$ p=0,688). Serum total IgE düzeyleri ortalama ve standart sapması OSDT (+) grupta 55 $\pm$ 41,8 IU/ml, OSDT(-) grupta ise 82,2 $\pm$ 90,8 IU/ml bulundu. Serum total IgE düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Student t testi p=0,061).

Atakların gün içinde dağılımı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Pearson $\chi^2=0,468$ p=0,791) (Tablo IX).

Tablo IX: OSDT'ne göre atakların gün içindeki dağılımı (Pearson $\chi^2=0,468$ p=0,791).

	OSDT (+) olgular	OSDT (-) olgular
Gece	13 (%28,2)	16 (%24,3)
Gündüz	18 (%39,1)	30 (%45,5)
Fark etmiyor	15 (%32,7)	20 (%30,2)

Kasıntı şiddeti açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu (Pearson $\chi^2=8,32$ p=0,040). Yanma (Pearson $\chi^2=5,62$ p=0,060) ve ağrı (Pearson $\chi^2=1,73$ p=0,420) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Eşlik eden sistemik bulgular değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Pearson $\chi^2=10,9$ p=0,012) (Tablo X).

Tablo X: Hastalara ait subjektif bulguların her iki grupta dağılımı.

		0=yok	1=hafif	2=orta	3=şiddetli
Kasıntı	OSDT (+)	8	11	15	12
	OSDT (-)	12	32	13	9
Yanma	OSDT (+)	21	23	2	0
	OSDT (-)	42	24	0	0
Ağrı	OSDT (+)	41	4	1	0
	OSDT (-)	58	8	0	0
Sistemik şikayetler	OSDT (+)	26	6	13	1
	OSDT (-)	47	7	5	7

Antihistaminik tedavisi ile OSDT (+) grupta 10 hastada, OSDT (-) grupta 26 hastada ataklar kontrol altına alınabilmektedir. Antihistaminik tedavisine yanıt açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu (Pearson $\chi^2=3,87$ p=0,049). Ürtikeri tetiklediği bilinen ilaçların alımı ile şikayetleri başlayan veya artan hasta sayısı OSDT (+) grupta 12, OSDT (-) grupta ise 24 idi ve anlamlı fark bulunamadı (Pearson $\chi^2=1,31$ p=0,252).

Üzüntü, sıkıntı, öfke gibi emosyonel uyarıların atakların başlamasına ve mevcut atağın şiddetlenmesine etkisi OSDT (+) grupta 20, OSDT (-) grupta ise 16 hastada not edildi ve anlamlı fark bulundu (Pearson $\chi^2=4,59$ p=0,032).

Mide ağrısı, yanma, ekşime, geçirilmiş peptik ulkus öyküsü OSDT (+) grupta 10 hastada, OSDT (-) grupta ise 16 hastada vardı. İstatistiksel açıdan her iki grup arasında mide şikayetleri açısından anlamlı fark bulunamadı (Pearson $\chi^2=1,31$ p=0,252). Anti *H. pylori* IgG antikorları OSDT (+) grupta 40 hastada bakılabildi ve 24 hastada pozitif bulundu. OSDT (-) grupta ise 54 hastada bakılabildi ve 21 hastada pozitif bulundu. *H. pylori*'ye karşı antikor varlığı açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptandı (Pearson $\chi^2=4,10$ p=0,043) (Tablo XI).

Tiroid fonksiyonları ve otoantikorları OSDT (+) grupta 32 hastada, OSDT (-) grupta ise 50 hastada bakılabildi. OSDT (+) grupta 3 hastada hipertiroidi, 1 hastada hipotiroidi ve 1 hastada ötroidiye eşlik eden TSH yüksekliği saptandı. OSDT (+) grupta ise 2 hastada hipertiroidi, 1 hastada hipotiroidi ve 1 hastada ötroidiye eşlik eden TSH yüksekliği bulundu. Tiroid fonksiyonları açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Pearson $\chi^2=1,16$ p=0,281). Anti mikrozomal antikorlar OSDT (+) grupta 6 hastada, OSDT (-) grupta ise 5 hastada (Pearson $\chi^2=1,28$ p=0,257); anti tiroglobulin antikorları ise, OSDT (+)

grupta 5 hastada, OSDT (-) grupta ise 3 hastada pozitif bulundu (Pearson $\chi^2=2,05$ p=0,152). Tiroid otoantikorlarının varlığı açısından her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo XI).

Tablo XI: OSDT'ne göre çeşitli klinik verilerin toplu karşılaştırılması.

	OSDT (+)	OSDT (-)	Ki-kare	P
Anjioödem varlığı (n=112)	17	25	0,010	0,921
Atopi anamnezi (n=112)	9	15	0,161	0,688
Emosyonel uyarı ile atak (n=112)	20	16	4,59	0,032
İlaç alımı ile atak (n=112)	12	24	1,31	0,252
Antihistaminik tedaviye yanıt (n=112)	10	26	3,87	0,049
Peptik şikayet varlığı (n=112)	10	16	1,31	0,252
Anti <i>H. pylori</i> IgG antikoru (n=94)	24	21	4,10	0,043
Tiroid fonksiyonlarında patoloji (n=82)	5	4	1,16	0,281
Anti mikrozomal antikorlar (n=82)	6	5	1,28	0,257
Anti tiroglobulin antikorlar (n=82)	5	3	2,05	0,152

TARTIŞMA

Kronik ürtiker, altı haftadan daha uzun bir süre ve hemen hemen her gün oluşan ürtiker ataklarını tanımlar. Kronik idiopatik ürtiker (KİÜ) terimi ise, ürtikaryen vaskülit ve belirgin fiziksel ürtiker tiplerinin dışlandığı kronik ürtiker grubunu tarif eder. Kronik ürtiker, uzun seyri, tedavilere direnci ve altta yatan daha ciddi patolojilerin (!) işaretçisi olduğu düşüncesiyle pek çoğu gereksiz olan geniş laboratuvar tetkiklerine zorlamasından dolayı hem hasta hem de hekim için can sıkıcı bir hastalıktır. Hastalığın bu doğasından dolayı batıda ürtiker üzerine araştırmalar yapan özel klinikler kurulmuştur. Kronik ürtikerli hastaların ancak %10-30'unda etyoloji bulunabilmektedir. Bazı yazarlara göre bu oran %1'den bile düşüktür (13). Etyolojiye yönelik taramalarda bulunan patolojilerin düzeltilmesi her zaman ürtikerin de düzelmesi anlamına gelmemektedir. Bu nedenle etyolojide sözü edilen pek çok etken aslında ya rastlantısal olarak bulunmakta ya da tetikleyici rol almaktadır.

KİÜ patogenezinde son yıllarda otoimmünite üzerinde durulmaktadır. Leznoff ve ark. (2) 1983 yılında tiroid otoimmünitesinin KİÜ'de daha sık olduğunu bildirmiştir. Tedaviye dirençli, şiddetli seyir gösteren 12 KİÜ hastasının 7'sinde kendi serumlarının intradermal enjeksiyonu ile ürtiker lezyonu oluşması ilk kez 1986 yılında Grattan ve ark. (4) tarafından gösterilmiştir. Bu özellik KİÜ patogenezinde otoimmünite konusunda bir dönüm noktası olmuştur. Sonraki çalışmalarda serumdaki etkili faktörün, mast hücresi yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin alfa zincirine [Fc(epsilon)RI(alfa)] karşı gelişmiş IgG yapısında antikorlar olduğunun gösterilmiştir (48). Bu otoantikorların varlığı; sağlıklı donörlerden alınan bazofillerden in vitro histamin salınımı testi, ELISA ve Western blot yöntemleri ile KİÜ hasta grubu içinde %25-45 oranlarında bulunmuştur (49).

Kanında fonksiyonel otoantikorların varlığı saptanan ve klasik tedavilere dirençli KİÜ hastalarının, plazmaferez, intravenöz immünglobulin ve siklosporin gibi nonspesifik immünoterapi yöntemleri ile tedavi edilebilmektedir (33). Fakat, sağlıklı donörlerden alınan bazofillerden in vitro histamin salınım testi, Western blot ve ELISA yöntemi ile antikorların gösterilmesi ancak özel laboratuvarlarda yapılabilen, pahalı ve zaman alan testlerdir. Bu nedenle otolog serum deri testi KİÜ hastalarında otoimmüniteyi önemli ölçüde ortaya koyabilen, fonksiyonel otoantikorların varlığını gösterebilen, kolay, ucuz, bir invivo test olarak kabul edilmekte ve tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (46). Grattan ve

Sabroe iki farklı merkezde 1999 yılında yaptıkları çalışmada OSDT ile ortalama %68 sensitivite ve %80 spesifite bildirmişlerdir (6). Bu çalışmada diğer bir amaç OSDT uygulamasına ve değerlendirmesine bir standart oluşturmaktır. Bu amaçla OSDT sonucu oluşan ürtiker papülünün ortalama çapı, volümü, eritem alanı gibi kriterlere göre değerlendirme yapılmış ve papül ortalama çapı ideal bulunmuştur. Otolog serum enjeksiyonu ile oluşan papül ortalama çapının, serum fizyolojik ile oluşandan 1,5 mm ve daha fazla olması pozitif kabul edilmiştir. Sonraki çalışmalarda bu sınırı 2 mm olarak uygulayanlar da vardır (50,70).

OSDT pozitifliği KİÜ hastalarında %50-58 arasında, kronik ürtikerli hastalarda ise %80'i bulabilmektedir. Ülkemizde yapılmış çalışmalarda Harmanyeri ve ark. (91) 73 KİÜ hastasının 13'ünde (%17,8), Hizal M. (92) ise 50 hastanın 26'sında (%52) OSDT'ni pozitif bulmuşlardır. Harmanyeri ve ark. diğer çalışmalardan düşük çıkan pozitiflik oranlarını bölgesel varyasyona bağlamışlardır. Biz çalışmamızda 112 hastanın 46'sında (%41) OSDT'ni pozitif bulduk. 20 dermatografizm hastamızın 2'sinde ve 18 sağlıklı kontrolümüzün birinde OSDT pozitif bulundu. Test sonuçlarımızdaki pozitiflik genelde bildirilenlere oranla düşük olmakla birlikte dermatografizm ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Dermatografizm hastaları klinik özellikleri itibarıyla özel bir alt grubu oluşturmaktadır. Normalde bu grup hastalarda otoantikor saptanmaz. Fakat OSDT sırasında enjeksiyonu yapılan maddeye bakılmaksızın intradermal her uygulama ürtiker papülü oluşturabilmektedir. Böylece saf dermatografizimli bir hastada serum fizyolojik kontrol düzgün yapılmazsa yanlış pozitif OSDT bulunabilir. Benzer şekilde KİÜ'e eşlik eden dermatografizm olgularında ise serum fizyolojik alanında oluşacak dermatografik reaksiyondan dolayı yanlış negatif sonuçlar çıkabilir (6). Biz de çalışmamızda özellikle serum fizyolojik enjeksiyon alanında dermatografik reaksiyonu sık gözledik. Bu nedenle OSDT uygulanacak hastalarda fizik ürtikerler mutlaka iyi sorgulanmalıdır.

OSDT yapılmaya başlandığından bu güne kadar değişik pozitiflik kriterleri kullanılmıştır. Grattan ve ark. (4) farklı çalışmalarında farklı kriterler kullanarak, otolog serum enjeksiyonu ile oluşan papülün ortalama çapının 5 mm, eritemin ortalama çapının 10 mm, papül hacminin ise 10 mm^3 kontrol enjeksiyonundan fazla olmasını pozitif kabul etmiştir. Hide ve ark. (48) papül hacmi kontrol grubuna göre 9 mm^3 'den fazla ise, O'Donnell ve ark. (72) papül çap ortalaması kontrole göre 2 mm'den fazla ise, Sabroe ve ark. (6) ile Harmanyeri ve ark. (91) ise papül çap ortalaması kontrole göre 1,5 mm'den

fazla ise pozitif kabul etmişlerdir. Hizal M. (92) ise çalışmasında otolog serum enjeksiyonu ile oluşan papülün ortalama çapının serum fizyolojik bölgesinde oluşan papülden 2 mm, 5 mm ve ortalama alanın 50 mm²'den fazla olması kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirmiştir. Bu üç farklı kriterle göre pozitiflik oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Biz çalışmamızda otolog serum enjeksiyonu ile oluşan papülün ortalama çapının serum fizyolojik bölgesinde oluşan papülden 2 mm'den fazla olmasını pozitiflik kriteri olarak kabul ettik.

KİÜ hastalarında mast hücre yüzey reseptörüne (FCεRIα) karşı otoantikorlar %29-46 hastada bulunmaktadır. Direkt IgE'ye karşı antikorlar ise hastaların %10'unda bulunur. Otoantikor saptanan hastalar OSDT pozitif hasta grubunun bir kısmını oluşturur. 1996 yılına ait bir çalışmada kronik ürtikerli 163 hastaya yapılan otolog serum testi sonucunda 98 (%60) hastada pozitifite saptanmıştır. Otolog serum testi pozitif 98 hastanın serumlarının 47'si (%29) bazofillerden invitro histamin salınımına sebep olmuştur. Bunlardan %23 hastada bulunan IgG grubu antikorların IgE reseptörlerinin (FCεRIα) yüksek affiniteli α alt ünitesinin extraselüler kısmına karşı %6'sında ise direkt IgE'ye karşı olduğu saptanmıştır (50).

Çalışmamızdaki KİÜ hasta grubunun tamamı ele alındığında, kadın/erkek oranı 83/29 idi. KİÜ hastalarında kadın/erkek oranı genel olarak 2/1 civarında bildirilmektedir (93). Bizim çalışmamızda bu oran daha yüksek bulundu (2,8/1). Hizal M.'nin çalışmasında bu oran 4/1 düzeyindedir (92). Oranlardaki farklılığa rağmen değişmeyen veri, KİÜ hastalarının büyük çoğunluğunu kadınların oluşturduğudur. Yaş aralığı açısından hastalarımızın büyük kısmı 30-50 yaş aralığında bulunmaktaydı. Sibbald ve ark. (15) ile Juhlin ve ark. (27) çalışmalarında 20-45 yaş aralığını, Humphreys ve ark. (74) ise 40 yaş civarını medyan olarak vermektedir. Hizal M.'nin çalışmasındaki 38 yaş ortalaması bizim verilerimize yakındır (92). Hastalık süresi Hizal M.'nin çalışmasında ortalama 15 ay ve farklı çalışmalarda 15-52 ay arasında bildirilmiştir (15). Bize başvuru anındaki hastalık süresi ortalaması ise 29,1 ± 33,9 ay idi. Hizal M.'nin (92) çalışmasında ortalama lezyon süresi 10 saattir. Biz lezyon süresini ortalama 12,3±7,9 saat olarak bulduk.

Çalışmamızda hastalarımızın 42'sinde (%37,5) anjioödem saptandı. Ürikere eşlik eden anjioödem varlığı değişik serilerde %45-70 arasında bildirilmektedir. Güngör H. (94) çalışmasında %76 oranında anjioödem varlığı bildirmiştir. Hastalarımızdan 24'ünde (%21,4) kişisel atopi öyküsü pozitif bulundu. Atopik diyet oranını Sibbald ve ark. (15)

%20, Sabroe ve ark. (95) %24, Hızal M. (92) ise %48 olarak bildirmişlerdir ve bu oranların toplumdan farklı olmadığı not edilmiştir. Hastalarımızda serum total IgE düzeyleri ortalaması ve standart sapması $71 \pm 75,6$ IU/ml bulundu. Hastaların %23,2'sinde total IgE düzeyleri normalin üzerinde idi. Bu sonuçlar da başta Sibbald ve ark. olmak üzere diğer çalışmalarla benzer değerler göstermekteydi (15). İlaç kullanımı ile aktivasyon 34 hastada (%30,4) saptandı. Bunların 20'si (%17,9) aspirin, 8'i (%7,2) novalgine ve diğer analjezikler ile, 6'sı (%5,3) ise antibiyotik, antihipertansif grubu ilaçlar ile oluşmaktaydı. Özellikle aspirin ile atakların başladığı hasta oranı %6,7-67 gibi geniş bir aralık oluşturmaktadır (15,31). Verilerimiz bu oranlarla uyumlu bulundu. Antihistaminik tedavisi ile 39 (%34,8) hastanın şikayetlerinin kontrol altına alınabildiği, ilaçların kesilmesi ile nüksettiği görüldü. Bu hastaların 23'ünde (%20,6) tam düzelme, 16'sında (%14,2) kısmi düzelme saptandı. Değişik çalışmalarda bu oranlar %31-44 arasında değişmektedir (15,74). Tam düzelme saptanan olgularımızın bu oranlardan daha düşük bulunması, olgularımızın daha dirençli olduğunu düşündürmüştür.

Hafif, orta ve şiddetli derecelerde olmak üzere toplam, kaşıntıdan şikayetçi 102 (%91,1), yanmadan şikayetçi 49 (%43,7), ağrıdan şikayetçi 13 (%11,6) ve sistemik bulgular ifade eden 39 (%34,8) hasta saptandı. Sibbald ve ark. (15) hastaların tümünde kaşıntı, %36'sında yanma ve %18'inde ağrı ve %40'ında sistemik şikayetleri bildirmişlerdir. Sistemik şikayetler değişik çalışmalarda %13-45 arasında değişmektedir (15). Verilerimiz önceki verilerle uyumludur. Atakların gün içinde dağılımı sorgulandığında, hastaların 48'i gece (%42,9), 29'u gündüz (%25,9) artış bildirirken, 35 hasta (%31,3) gece-gündüz farkı olmadığını belirtti. Daha önceki tüm çalışmalarda gün içinde zaman belirtebilen hastalarda akşam ve gece en fazla oranda seçilmektedir (95). Emosyonel uyarıların atakların başlamasına ve mevcut atağın şiddetlenmesine etkisi 36 (%32,1) hastamızda görüldü. Diğer çalışmalarda bu oran %10-41 arasında değişmektedir (15,74).

Olgularımızdan 26'sında (%23,2) peptik şikayet anamnezi ve anti *H. pylori* IgG antikoru bakılabilen 94 hastanın 45'inde (%47,9) bu antikor pozitif bulundu. Hızal M. hasta grubunun %41'inde antikorları pozitif bulmuştur (96). Kronik ürtiker hastalarında *H. pylori*'ye karşı antikor pozitiflik oranları yurtdışında %43-75 iken (97), ülkemizde ise %62-74 aralığında sonuçlar bildirilmiştir (98).

Tiroid fonksiyonları bakılabilen 82 hastanın 9'unda (%11) tiroid hormon düzeylerinde patoloji, 8'inde (%9,8) anti tiroglobulin antikorlar (ATA), 11'inde (%13,4) anti mikrozomal

antikorlar (AMA) saptandı. Leznoff ve ark. (2,47) ilk çalışmalarında 140 hastanın 17'sinde (%12,1), daha geniş ikinci serilerinde ise 624 hastanın 90'ında (%14,4) tiroid otoimmünitesi saptamışlardır. Hızal M. (92) çalışmasında 9 hastada (%18) ATA, 15 hastada (%30) AMA pozitif bulmuştur. Türkteş ve ark. (99) 94 hastanın 11'inde (%11,7) ATA, 9'unda (%9,5) AMA pozitifliği bildirmiştir. Sibbald ve ark. (15) hastaların %4'ünde tiroid hormon düzeylerinde patoloji ve %13 otoantikor pozitifliği saptamıştır. Sonuçlarımız daha önce bildirilenlerle uyumludur.

KİÜ hastalarının içinde OSDT pozitif olanlar ve bunlardan da fonksiyonel otoantikor varlığı gösterilebilen hastalar bir alt grup oluşturmaktadır. Genel düşünce bu iki hasta grubunun klinik ve histopatolojik özellikleri ile birbirinden ayrılamayacağı yönündedir (33,46). Sabroe ve ark. (95) 1999 yılında 107 KİÜ hastasından oluşan çalışmalarında, otoantikor pozitif ve negatif olan iki grubun klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada otoantikor pozitif hasta grubunda ürtikerin daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir.

Sabroe ve ark. (95) bazofillerden histamin salınımı testi ile otoantikor varlığını gösterip hastalarını iki gruba ayırmışlardır. Biz ise çalışmamızda KİÜ hastalarında tarama testi olarak kullanılabilen OSDT'ne göre pozitif ve negatif iki gruba ayırıp, bunlar arasındaki klinik özellikler ve laboratuvar bulguları açısından farklılıkları araştırmayı amaçladık. Böylece otoantikor varlığı ile OSDT sonuçları arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

OSDT (+) ve OSDT (-) grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark görülmedi. Sabroe ve ark. (95) otoantikor pozitif grupta hastaların %73'ünün, negatif grupta %57'sinin kadın olduğunu bildirmiştir. Biz ise OSDT (+) grupta kadın hasta oranını %80,4; OSDT (-) grupta ise %69,7 bulduk. Hızal M. (92) ise bu oranları sırasıyla %80,7 ve %75 olarak bulmuştur. Her üç çalışmada da otoimmünite düşünülen gruptaki kadın hasta oranı daha yüksektir. Ortalama hastalık süresi, OSDT (+) hastalarımızda OSDT (-) olanlara göre daha fazla bulunmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,71$). Bu diğer iki araştırmacının sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (92,95). Çalışmamızda ortalama lezyon süresi OSDT (+) grupta ($14,5\pm6,7$ saat), OSDT (-) gruba ($10,8\pm8,3$ saat) göre anlamlı düzeyde fazla bulundu ($p=0,014$). Benzer sonuçlar diğer iki çalışmada da bildirilmiştir (92,95).

Anjioödem varlığı ve kişisel atopi öyküsü açısından OSDT (+) grup ile OSDT (-) grup arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p=0,921$). Bu özellik diğer iki çalışmanın sonuçları

ile uyumlu idi (92,95). Çalışmamızda serum total IgE düzeylerini OSDT (+) grupta $55 \pm 41,8$ IU/ml, OSDT(-) grupta ise $82,2 \pm 90,8$ IU/ml bulduk. Serum total IgE düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,061$). Sabroe ve ark. (95) ise total serum IgE düzeylerini otoantikor (+) hastalarda ortalama 22 kU/L ve otoantikor (-) hastalarda ise 82 kU/L olarak yüksek düzeyde anlamlılık bildirmişlerdir ($p<0,0005$). Bu farklılık daha önce Grattan ve ark. (71) tarafından da bildirilmiştir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte IgE+Anti-IgE immün kompleks oluşumunun dolaşımda saptanabilen serbest IgE oranını azalttığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da OSDT (+) grupta ortalama IgE değerleri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmamasının, otoantikor pozitif hastaların OSDT (+) hastaların içinde bir alt grup olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda atakların gün içinde dağılımı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,791$). Kaşıntı şiddeti ($p=0,040$) ve ataklara eşlik eden sistemik bulgular ($p=0,012$) açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu. Sabroe ve ark. (95) benzer sonuç bildirmişlerdir. Yanma ve ağrı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). OSDT (+) grupta 10 hasta (%21,7), OSDT (-) grupta ise 26 hasta (%39,3) antihistaminik tedavisine yanıt vermiştir. Aradaki fark anlamlı düzeyde idi ($p=0,049$). Bu sonuçlar OSDT (+) hastaların tedaviye daha dirençli olduğunu ve hastalığın daha şiddetli seyrettiğini doğrulamaktadır. Emosyonel travmaların OSDT (+) grupta anlamlı oranda daha fazla atağa sebep olduğunu gördük ($p=0,032$). Sabroe ve ark. (95) ise emosyonel uyarıların ürtikere etkisi hususunda fark bulamamışlardır. Aradaki bu farklılık hasta grubumuzda kadın oranının fazla olması ve kadınların psişik olarak daha labil olması ile açıklanabilir. Ürtikeri tetikleyen ilaçlar ile atak oluşumu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,252$). Sabroe ve ark. (95) ilaç ile tetiklenen ürtiker atağı için benzer sonuçlar bildirmiştir.

Peptik şikayetler açısından iki grup arasında fark yoktu ($p=0,252$). Anti *H. pylori* IgG antikorları OSDT (+) hastaların %60'ında; OSDT (-) hastaların %38,8'inde pozitif ve anlamlı bulundu ($p=0,043$). Hızal M. (96) ise çalışmasında OSDT (+) hastaların %57,2' sinde; OSDT (-) hastaların %24'ünde pozitif ve anlamlı bulmuştur ($p=0,002$).

Tiroid fonksiyonları OSDT (+) grupta 5 hastada (%15,6), OSDT (-) grupta 4 hastada (%8) bozuk bulundu. AMA varlığı OSDT (+) grupta 6 hastada (%18,7), OSDT (-) grupta ise 5 hastada (%10) gösterildi. ATA varlığı OSDT (+) grupta 5 hastada (%15,6), OSDT (-)

grupta ise 3 hastada (%6) gösterildi. Bu verilerin de gösterdiği gibi, olgu sayısı az olmasına rağmen oran olarak tiroid patolojisi ve otoimmünitesi OSDT (+) grupta yoğunlaşmaktadır. Çalışmamızda iki grup arasında tiroid fonksiyonları, ATA ve/veya AMA varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Sabroe ve ark. (95) diğer otoimmün hastalıkların daha sık olduğunu bildirmekle beraber tiroid otoimmünitesinde anlamlı fark bulmamıştır. Bu sonucu hasta sayısının azlığına; ayrıca tiroid patolojilerinin ve otoimmünitesinin zaten toplumda da çok seyrek görülmesine bağlamaktadırlar. Hızal M. (92) çalışmasında AMA varlığını OSDT (+) grupta 7 hastada (%26,9), OSDT (-) grupta ise 8 hastada (%33,3); ATA varlığı ise OSDT (+) grupta 6 hastada (%23,1), OSDT (-) grupta ise 3 hastada (%12,5) bulmuştur. Bu çalışmada da bizimkine benzer sonuçlar elde edilmiştir.

KİÜ hastalarında tiroid otoimmünitesinin arttığına dair çalışmalar bilinmekteydi. Özellikle son zamanlarda tiroide ait patolojiler ve otoimmünite toplumdaki oranlarla aynı olsa bile, tiroid mikrozomal antikorlarının pozitif otolog serum testi olan hastalarda daha fazla olduğu bildirilmiştir. O'Donnell ark. (60) KİÜ hastalarında otolog serum deri testi ile birlikte, tiroid otoantikorları, organa spesifik olmayan otoantikorlar (antimitokondriyal, antinükleer, antiretikülin, düz kas ve antiribozomal antikorlar) ve TSH düzeylerini incelemişlerdir. 120 KİÜ hastasından 60'ında OSDT pozitif bulunmuştur. OSDT (+) grupta 11 hastada AMA pozitif ve bunların 5'inde TSH anormal bulunmuştur. OSDT (-) grupta ise yalnızca 3 hastada AMA pozitifliği ve normal TSH düzeyleri bulunmuştur. Antinükleer antikorların OSDT (-) bir hastada pozitif çıkması dışında hiç bir hastada başka otoantikor saptanmamıştır. KİÜ hastalarının yalnızca %5'inde tiroid otoimmünitesi bulunurken bunların neredeyse tama yakınının OSDT (+) grupta toplanması dikkat çekicidir. Tüm bu sonuçlar OSDT (+) grubun KİÜ hastaları içerisinde otoimmüniteye daha yatkın bir alt grup olduğunu doğrulamaktadır. Son çalışmalarda KİÜ hastalarının antikor pozitif grubunda otoimmün hastalıkların daha sık olduğu ve HLA (human leukocyte antigens) tiplmesinde HLA-DRB1*04 (DR4) ve HLA-DQB1*0302 (DQ8) artışı gözlenmiştir. Zaten otoimmün hastalıklarda karakteristik olarak HLA-DR ve DQ allellerinde artış bilinmektedir (3).

Sonuç olarak, KİÜ hasta grubumuzda OSDT, dermografizm ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede pozitif bulundu. OSDT pozitif gruptaki hastalarımızın ortalama lezyon süresi, kaşıntı şiddeti, eşlik eden sistemik bulgular, emosyonel stres ile atak oluşumu, antihistaminik tedavisine yanıtız hasta sayısı, anti *H. pylori* IgG antikor pozitif hasta sayısı istatistiksel açıdan OSDT (-) hastalara göre anlamlı bulundu. Tiroid

otoimmünitesi saptanan hastaların büyük çoğunluğu OSDT (+) grupta kümelenmesine rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Total IgE düzeyleri OSDT (+) grupta daha düşük olmasına rağmen aradaki fark anlamlı bulunmadı.

OSDT, otoimmüniteye işaret eden önemli bir ilk adımdır. OSDT pozitif olan hasta grubu OSDT negatif olanlara göre daha şiddetli ürtiker geçirmektedir ve otoimmün hastalıklara daha yatkındır.



SONUÇ VE ÖZET

Kronik ürtiker, uzun yıllar tekrarlayan ataklar ile tedaviye dirençli bir seyir gösterir. Bu nedenle, kronik ürtiker etyolojisini aydınlatmak için yoğun araştırmalar ve çok sayıda tetkik yapılmaktadır. Fakat bu araştırmalar sırasında hastaların ancak %10-30'unda eşlik eden patoloji saptanabilmektedir. Ayrıca bu patolojilerin düzeltilmesi her zaman klinik bulguların düzelmesini sağlamamaktadır.

Kronik ürtiker hastalarının %70-90'ında etyoloji bilinmemektedir. Bu hasta grubu kronik idiopatik ürtiker (KİÜ) olarak adlandırılır. KİÜ hasta grubu içinde tiroide karşı otoantikor varlığı ve diğer otoimmün tabloların daha sık görüldüğü uzun süredir bilinmekte idi. KİÜ hastalarının bir kısmında, kendi serumlarının intradermal enjekte edilmesi ile eritemli papül oluşması, otoimmün ürtiker düşüncesinde ilk önemli adımdır. Otolog serum deri testi (OSDT), KİÜ hastalarının serumlarında otoantikorların varlığını gösteren ve tanımlanmasına yönelik çalışmaların da temelini oluşturan en önemli basamaktır. İleri çalışmalarda serumdaki etkili faktörün, yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin alfa zincirine [Fc(epsilon)RI(alfa)] karşı gelişmiş IgG yapısında antikorlar olduğunun gösterilmiştir. Bu antikorlar sağlıklı donörlerden alınan bazofillerden invitro histamin salınımına sebep olmaktadır.

KİÜ hastalarının %40-60'ında OSDT pozitif bulunmaktadır. Fakat OSDT pozitif olan hastaların ancak %30'unda IgE veya mast hücre yüzeyindeki yüksek affiniteli IgE reseptörlerine (FCεRIα) karşı fonksiyonel otoantikorlar saptanmaktadır.

KİÜ hastaları içinde otolog serum deri testi pozitif ve negatif hasta grupları arasında pek çok klinik ve laboratuvar özellik benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte otoimmün olayların OSDT (+) grupta kümelenmesi ve bu grupta hastalığın daha şiddetli seyretmesi gibi özellikler bu hastaların bir alt grup olduğunu düşündürmektedir. KİÜ hastaları içinde otoantikor pozitif ve negatif grup arasındaki klinik, laboratuvar ve histopatolojik farklılıklar ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Biz çalışmamızda OSDT pozitif ve negatif hasta gruplarındaki klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 112 hastanın 46'sında (%41) OSDT'ni pozitif bulduk. 20 dermografizm hastamızın 2'sinde ve 18 sağlıklı kontrolümüzün 1'inde OSDT pozitif bulundu. Test sonuçlarımızdaki pozitiflik genelde bildirilenlere oranla düşük olmakla birlikte dermografizm ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

OSDT pozitif gruptaki hastalarımızın kaşıntı şiddeti, eşlik eden sistemik bulguları, emosyonel stres ile atak oluşumu OSDT (-) olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). OSDT (+) hasta grubunda antihistaminik tedavisine yanıtız hasta sayısı, ortalama lezyon süresi, anti *H. pylori* IgG antikor pozitif hasta sayısı istatistiksel açıdan OSDT (-) hasta grubuna göre anlamlı fazla bulundu ($p<0,05$). Tiroid otoimmünitesi saptanan hastaların büyük çoğunluğu OSDT (+) grupta kümelenmesine rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Total IgE düzeyleri OSDT (+) grupta daha düşük olmasına rağmen aradaki fark anlamlı bulunmadı.

Sonuç olarak, OSDT pozitif ve negatif olan hastalar keskin sınırlarla birbirlerinden ayrılmamaktadır. Fakat OSDT pozitif hastalar genel olarak ürtiker ataklarını daha şiddetli geçirmekte ve tedaviye daha dirençli bir alt grup oluşturmaktadırlar. Ayrıca OSDT pozitif hasta grubunda tiroid otoimmünitesi başta olmak üzere otoimmün tablolar ve *H. pylori* enfeksiyonu daha sık görülmektedir.

KİÜ hastalarında OSDT uygulanması otoimmünitenin değerlendirilmesinde ilk adımdır, yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. OSDT otoimmünite açısından tarama testi olarak kullanılabilir. Ayrıca KİÜ hastalarında tiroid fonksiyonları, otoimmünitesi, ve *H. pylori* enfeksiyonu varlığı da araştırılmalıdır. OSDT ile ilgili çalışmaların ilerlemesi halen idiyopatik olarak adlandırılan kronik ürtikerli hastaların tanı ve tedavileri için yol gösterici bir umut ışığı olacaktır.

SUMMARY

COMPARISON OF CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA, ACCORDING TO THE RESPONSE TO AUTOLOGOUS SERUM SKIN TEST

Chronic idiopathic urticaria (CIU) is defined as the daily or almost daily occurrence of wheals for at least 6 weeks, where predominant physical urticarias and urticarial vasculitis have been excluded. CIU is extremely disabling in its severe form, and can be difficult to treat. There is now strong evidence for an autoimmune basis to the disease in some patients, and circulating functional histamin-releasing autoantibodies reactive against either to α subunit of the high affinity IgE receptor (FC ϵ RI α) or IgE have been identified in about one-third of patients with CIU. The intradermal injection of autologous serum causes a weal and flare reaction in many patients with CIU, and this reaction forms the basis of the autologous serum skin test (ASST).

The clinical features of patients with CIU were defined in several studies before the ASST. In this study, we aimed to compare the ASST results in patients with CIU, dermographism and healthy control. Also, the laboratory findings, clinical features and severity of disease was compared in patients with CIU, according to the ASST results. The ASST was performed in 112 CIU patients, 20 dermographism patients and 18 healthy controls. The ASST was positive in 46 out of 112 patients with CIU. Two of 20 dermografism patients and 1 of 18 healthy control had a positive ASST.

When the CIU patients were divided into two groups according to the ASST results, the ASST positive patients had longer duration of wheals, higher itch scores, more systemic symptoms, more exacerbation with stressful events and more resistant to antihistamine therapy than ASST negative patients. Although there was no significant difference, the ASST positive patients also had lower serum IgE levels than ASST negative patients.

Autoimmune disease was more common in CIU patients, which supports an autoimmune basis to the disease. Although the difference was not significant, thyroid autoimmunity seemed to cluster in the ASST positive patients. *Helicobacter pylori* IgG antibodies were detected more frequently in the ASST positive patients than the ASST negative ones.

KAYNAKLAR

1. Soter NA. Urticaria and angioedema. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th edition. Newyork: Mc Graw Hill, 1999:1409-2053.
2. Leznoff A, Josse RG, Denberg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. Arch Dermatol 1983;119:636-639.
3. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barlow RJ, Black AK, Welsh KI, Greaves MW. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol 1999;140:853-858.
4. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria: a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 1986;114:583-590.
5. Fiebiger E, Franz H, Stingle G. Anti-FC ϵ RI α autoantibodies in autoimmune mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. J Clin Invest 1998;101:243-251.
6. Sabroe RA, Grattan CH, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic urticaria. Br J Dermatol 1999;140:446-452.
7. Tüzün Y. Ürtiker. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:280-291.
8. Champion RH. Urticaria: then and now. Br J Dermatol 1988;119:427-436.
9. Black AK, Champion RH. Urticaria. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breatnach SM, eds. Textbook of Dermatology. 6th Edition. London: Blackwell Science, 1998:2113-2139.
10. Huston DP, Bressler RB. Urticaria and angioedema. Clinical Allergy. Med Clin North Am 1992;76:805-840.
11. Charlesworth EN. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76:484-496.
12. Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. J Am Acad Dermatol 1991;25:146-154.

13. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, Adkinson FJ, Yuninginger JW, Busse WW, eds. Allergy, Principles and Practice. 5th edition. Toronto: Mosby, 1998:1104-1122.
14. Greaves MW, Sabroe AR. Allergy and the skin.I-Urticaria. BMJ 1998; 316:1147-1150.
15. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. Int J Dermatol 1991;30:381-386.
16. Katz HI. Anaphylactic syndrome. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. Dermatology. 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992:280-307.
17. Brown NJ, Snowden M, Griffin RM. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. JAMA 1997;278:232-233.
18. Tharp MD. Urticaria. In: Kenneth A, Bruce U, June K, Philip E, eds. Primary Care Dermatology. 1st edition. Philadelphia: WB Saunders, 1997:208-214.
19. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. Br J Dermatol 1969;81:588-597.
20. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria. Allergy 2001;56:456-457.
21. Habif TP. Urticaria. In: Habif TP, ed. Clinical Dermatology; A color guide to diagnosis and therapy. 3rd edition. St Louis: Mosby-Year Book, 1996;122-147.
22. Maize JC. Urticaria and angioedema. In: Demis DJ, ed. Clinical Dermatology. 8th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1991:347-359.
23. Arnold HL, Odom RB, James WD, eds. Urticaria. In: Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology. 8th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990:146-157.
24. Greaves MW. Chronic urticaria. N Engl J Med 1995;332:1767-1772.
25. Doutre MS, Beylot BM, Beylot C. Urticaria and hepatitis C infection. Br J Dermatol 1998;138:194.
26. Ozkaya-Beyazit E, Demir K, Ozguroglu E, Kaymakoglu S, Ozarmagan G. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic urticaria. Arch Dermatol 1998;134:1165-1167.
27. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. Br J Dermatol 1981;104:369-381.

28. Sheehan-Dare RA, Henderson MJ, Cotterill JA. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol* 1990;123:769-774.
29. Greaves MW, O'Donnell BF. Not all chronic urticaria is "idiopathic"! *Exp Dermatol* 1998;7:11-13.
30. Mortureux P, Leaute-Labreze C, Legrain V, Lamireau T. Acute urticaria in infancy and early childhood. *Arch Dermatol* 1998;134:319-323.
31. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-1008.
32. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000;55:306-308.
33. Greaves MW. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-672.
34. Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:71-74.
35. Heymann WR. Acquired angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:611-615.
36. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:441-448.
37. Greaves MW. The immunopharmacology of skin inflammation: the future is already here!. *Br J Dermatol* 2000;143:47-52.
38. Juhlin L, Michaelsson G. Cutaneous reactions to kallikrein, bradykinin and histamine in healthy subjects and in patients with urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1969;49:26-36.
39. Schwartz LB. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:190-204.
40. Bressler RB. Pathophysiology of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:659-677.
41. Nicod LP. Cytokines, I: overview. *Thorax* 1993;48:660-667.
42. Barlow RJ, Ross EL, MacDonald DM, Black AK, Greaves MW. Mast cells and T lymphocytes in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1995;25:317-322.
43. Grattan CEH, Walpole DA, Dootson GM, Edler S, Francis DM, Corbett MF. Basophils in chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:275-278.
44. Metzger H. The high affinity receptor for IgE on mast cells. *Clin Exp Allergy* 1991;21:269-279.
45. Nusinow SR, Zuraw BL, Curd JG. The hereditary and acquired deficiencies of complement. *Med Clin North Am* 1985;69:487-504

46. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria and its management. *Dermatol Ther* 2000;13:384-391.
47. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66-71.
48. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-1604.
49. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Barr RM, Winkelmann RK, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy* 1994;24:624-627.
50. Niimi N, Francis DM, Kermani F, Greaves MW, Black AK, O'Donnell BF, Hide M, Black AK. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-1006.
51. Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E, Maurer D, Stingl G. Anti-Fc_εRI[α] serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy* 2000;55:951-954.
52. Ferrer M, Kinét J-P, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc[small element of]RI[α] ([α]-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:672-676.
53. Kermani F, Niimi N, Francis DM et al. Characterization of a novel mast cell-specific histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria (CIU). *J Invest Dermatol* 1995;105:452.
54. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:89-98.
55. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet J-P, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:461-465.
56. Fiebiger E, Wichlas S, Stingl G, Maurer D. Autoantibodies directed against Fc epsilon RIalpha: IgG subtype composition, prevalence, and disease specificity. *J Invest Dermatol* 1996;107:492.
57. Fiebiger E. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:333.

58. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bedford PM, Hiber J. Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine releasing factor to the pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:132-137.
59. Henz BM, Zuberbier T. Role of cytokines in the pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:334.
60. O'Donnell BF, Black AK, Greaves MW. Organ- and non-organ-specific autoimmunity in chronic urticaria *Br J Dermatol* 1995;133:42.
61. Greaves MW. Recent advances in urticaria angioedema and related disorders, 8-9 april 1999, looking to the future in CIU. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:337.
62. Haas N, Hermes B, Henz BM. Adhesion molecules and cellular infiltrate: histology of urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6:137-138.
63. Ackerman AB. Urticaria. In: Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M, Rondall MB, eds. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis*. 2nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:771-775.
64. Toussaint A, Kamino H. Noninfectious erythematosis, papular and squamous diseases. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:151-152.
65. Tharp MD. Chronic urticaria: pathophysiology and treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:325-330.
66. Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, Black MM, Black AK, Greaves MW. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-Fc[small element of]RI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:484-493.
67. Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. *Br J Dermatol* 1998;138:248-253.
68. Denli YG, Yücel A, Baba M, Karakaş M, Memişoğlu HR. Ürtikerde tanı. *Türkderm* 2001;35:70-75.
69. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-80.

70. Grattan CEH, Boon AP, Winkelmann RK. The pathology of autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late phase reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;93:198-204.
71. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991;21:695-704.
72. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, Barlow RJ, Winkelmann RK, Greaves MW. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101-106.
73. Demirçay Z, Gürbüz O. Kronik otoimmün ürtiker. *Türkderm* 1999;33:190-193.
74. Humphreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138:635-638.
75. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001;144:708-714.
76. Tüzün Y, Özdemir M, Tüzün B. Antihistaminler ve dermatolojide kullanımı. *Galenos* 1998;18:63-67.
77. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001;40:72-6.
78. Aberer W, Kranke B. One-year treatment of chronic urticaria with mizolastine: efficacy and safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:77-79.
79. Taskapan O, Harmanyeri Y. Ketotifen and chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:240-241.
80. Tedeschi A, Suli C, Lorini M, Airaghi L. Successful treatment of chronic urticaria. *Allergy* 2000;55:1097-1098.
81. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Stanazolol in chronic urticaria: a double blind, placebo controlled trial. *J Dermatol* 2001;28:299-302.
82. Shertzer CL, Lookingbill DP. Effects of relaxation therapy and hypnotizability in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1987;123:913-916.
83. Black AK, O'Donnell B, Barr R, Francis D, Grattan C, Greaves MW. Immunotherapy of chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:339-340.

84. Greaves MW. Kronik ürtiker immünopatogenezi ve güncel tedavisi. Erboz SE, Öztürk G, Alper S, Özdemir F, Ünal İ. Ege Dermatoimmünoloji Simpozyumu. İzmir, 1997:1-3.
85. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Black AK, Greaves MW. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. Br J Dermatol 2000;143:365-72.
86. Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? Allergy 2000;55:1099-1101.
87. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. Lancet 1992;339:1078-1080.
88. Chu TJ, Warren MS, Wilmington DE. Zafirlukast (Accolate) in the treatment of chronic idiopathic urticaria - a case series. J Allergy Clin Immunol 1998;101:155.
89. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Loria MP, Ferrannini A, Tursi A. Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria. Arch Dermatol 2001;137:99-100.
90. Köksal R, Gürsoy M, Boyacıoğlu S. *Helicobacter pylori*-Tanı. Peptik Ülser Tedavisinde Yenilikler'de. Ed. Sivri B. Ankara, Güneş Kitabevi. 1999:21-29.
91. Harmaneri Y, Doğan B, Taşkan MO, Öz M. Otolog serumda deri testi: kronik idiopatik ürtikerli hastalarda prevalans çalışması. Türkderm 2000;34:93-94.
92. Hızal M. Kronik ürtikerde otolog serum deri testinin tanıdaki önemi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Edirne 2000.
93. Saraçoğlu N. Ürtikere neden olabilecek faktörlerin 100 kronik ürtiker olgusunda araştırılması. Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Eskişehir 1990.
94. Güngör H. Sadece kronik ürtikeri olan ve kronik ürtikere eşlik eden fiziksel ürtikeri olan olguların klinik, laboratuvar ve histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul 1999.
95. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc[small element of]RI or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol 1999;40:443-450.
96. Hızal M, Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. Int J Dermatol 2000;39:443-445.

97. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD, Bojarski C, Radenhausen M, Orfanos CE. *Helicobacter pylori* and chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 1996;34:685-686.
98. Hücümenoğlu S, Kasım P, Haznedaroğlu S, Eskioğlu F. Kronik idiopatik ürtikerli hastalarda *Helicobacter pylori* tanı yöntemleri. Turk J Dermatopatol 2000;9:17-21.
99. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. Int J Dermatol 1997;36:187-190.



**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**