

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ VE ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŐKANLIĐI

KRONİK ÜRTİKER ve ANJİOÖDEM ETYOLOJİSİNDE TİROİD OTOİMMÜNİTESİ
VE TEDAVİSİNDE TİROİD HORMONLARININ YERİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Ahmet Zafer ÇALIŞKANER
Tbp. Kd. Yzb.

ANKARA - 2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

91659

ÖNSÖZ

Bu tezin konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Allerji Hastalıkları BD Başkanlığının 14.09.1999 tarih ve 0530-217-99/217 sayılı yazısıyla verilmiştir.

Kronik ürtiker ve/veya anjioödem olgularının bir kısmında otoimmün etyoloji olduğu kabul edilmiş olan bir görüştür. Özellikle tiroid otoimmünitesi ile birlikteliğin üzerinde önemle durulmaktadır. Bazı olgu raporlarında, bu hastaların tiroid hormonu tedavisinden fayda gördükleri bildirilmektedir.

Bu tez çalışmasında tiroid otoimmünitesi olan kronik ürtiker ve/veya anjioödem hastalarında tiroid hormon tedavisinin etkinliği araştırılmış ve tedavi sonuçları klasik tedavilerle karşılaştırılmıştır.

Allerji Hastalıkları yandal uzmanlık öğrenciliğim süresince yetişmemde büyük katkıları olan Allerji Hastalıkları B.D. Başkanı değerli hocam Sayın Prof.Tbp.Kd.Alb. Nejat OZANGÜÇ'e sonsuz teşekkürü ve minnettarlığımı ifade etmeyi bir borç bilirim. Yandal uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmem için emek harcayan Allerji Hastalıkları B.D.'nin değerli öğretim üyeleri Sayın Doç.Tbp.Yb. Mehmet KARAAYVAZ ve Sayın Yrd.Doç.Hv.Tbp.Kd.Bnb. Osman ŞENER'e teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmasına değerli katkılarından dolayı Sayın Doç.Tbp.Bnb. Mustafa TURAN'a teşekkür ederim.

Tbp.Kd.Yzb. A. Zafer ÇALIŞKANER

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	2
	A. KRONİK ÜRTİKER ve ANJİOÖDEM	2
	TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ	2
	KLİNİK FORMLAR	3
	FİZYOPATOLOJİ	3
	ETYOLOJİ	6
	HİSTOPATOLOJİ	10
	TANI	11
	TEDAVİ	12
	B. TİROİD OTOANTİKORLARI ve HASHIMOTO TİROİDİTİ	16
	TİROİD OTOANTİKORLARI	16
	HASHIMOTO TİROİDİTİ	18
	C. LEVOTİROKSİNİN FARMAKOKİNETİĞİ VE ETKİLERİ	20
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV.	BULGULAR	27
V.	TARTIŞMA VE SONUÇ	38
VI.	ÖZET	47
VII.	İNGİLİZCE ÖZET	48
VIII.	KAYNAKLAR	49

I. GİRİŞ

Ürtiker ve anjioödem hekimlerin sıklıkla karşılaştıkları bir deri lezyonudur. Kendi başına bir hastalık olmayıp, birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan bir klinik tablodur. Semptomlar 6 haftadan daha uzun bir süre ataklar halinde tekrarlayarak devam ediyorsa “kronik” olarak adlandırılmaktadır. Kronik ürtiker ve anjioödemde etyolojik neden hastaların çoğunda saptanamamaktadır. Etyolojik faktörün tanımlanabildiği hastaların oranı % 20’yi geçmemektedir.

Kronik ürtiker ve/veya anjioödem olgularının bir kısmının otoimmün bir hastalık olduğu son zamanlarda değer kazanan bir görüştür. Bu görüşün ortaya atılmasında ilk tespit otoimmün hipotiroidili (Hashimoto tiroiditi) hastalarda tiroglobulin ve peroksidaz otoantikörlerinin varlığı ile birlikte kronik ürtiker görülmesidir. Bu hastaların levotiroksin tedavisinden fayda gördüklerini bildiren birkaç çalışma ve olgu raporu vardır. Ancak levotiroksin tedavisini diğer klasik tedavilerle karşılaştıran bir klinik çalışma yoktur. Levotiroksinin diğer tedavilere üstünlüğü olup olmadığı, ürtiker ve anjioödem semptomlarının hangilerini ne oranda baskıladığı ve hastaların uzun süreli takip sonuçları tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada, tiroid otoimmünitesi olan kronik ürtiker ve/veya anjioödem hastalarında levotiroksin tedavisi ve klasik tedavilerden olan ketotifen tedavisi, ürtiker ve anjioödem semptomlarını baskılamadaki etkinlikleri, etki süreleri, yan etkileri, uzun süreli tedavi sonuçları ve tedavi maliyetleri açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca tiroid otoimmünitesi araştırılması gereken hasta grubu, levotiroksin tedavisine başlama endikasyonları, levotiroksin tedavi süresi ve levotiroksinin muhtemel etki mekanizmaları tartışılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. KRONİK ÜRTİKER ve ANJİOÖDEM



Urtica urens

Ürtiker lezyonları Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. Bu terimin, dokunulduğunda hiperemi ve kaşıntıya neden olan, "Urtica urens" ten (ısırgan otu) kaynaklandığı kabul edilmektedir. İlk kez 1882 yılında Avrupa'da tanımlanmış ve "Quincke ödemi" olarak isimlendirilmiştir. Ürtiker ve anjioödem o zamanlar "can sıkıcı bir problem" olarak tanımlanmıştır. Her ne kadar immünolojide belirgin ilerlemeler olmuş, çeşitli ürtiker formları hakkındaki bilgilerimiz artmış ve laboratuvar yöntemleri geliştirilmişse de, halen gerek etyopatogenez ve gerekse tedavi yönünden can sıkıcı bir problem olmaya devam etmektedir.

TANIM ve EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker deride dermisin üst tabakalarını tutan, pembe-kırmızı renkte, kaşıntılı, sınırları belirgin, deriden kabarık, hafif ödematöz, çeşitli şekil ve büyüklüklerde olabilen ve genellikle 24 saatten kısa süreli lezyonlardır. Kendi başına bir hastalık olmayıp, birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan bir klinik tablodur. Dermisin daha alt tabakaları ile subkutan dokuyu ve mukozaları tutan formuna ise *anjioödem* adı verilmektedir. Olguların %40'ında ürtiker, %11'inde de anjioödem tek başına gözlenirken, %49 olguda bu iki form birlikte ortaya çıkmaktadır (5, 35, 37).

Ürtiker ve anjioödem hekimlerin sıklıkla karşılaştıkları bir deri lezyonudur. Populasyonun %10-25 'inde hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkmaktadır. Genel olarak ürtikerin popülasyondaki prevalansı %1 ile %5 arasındadır. Ürtikerin tek başına görüldüğü olguların %50'sinin 1 yıldan daha kısa sürdüğü, %20 olgunun ise 20 yıldan daha uzun süre epizodlar halinde görüldüğü saptanırken, anjioödemle birlikte olan olgularda ise %75'inin 1 yıldan daha uzun sürdüğü belirlenmiştir. Ürtiker tüm yaş gruplarında görülebilir, ancak akut ürtiker genellikle çocuk ve genç erişkinlerde, kronik ürtiker ise erişkinlerde ve özellikle orta yaş kadın hastalarda daha sık olarak gözlenmektedir (5, 35, 36, 37, 44).

Ürtiker; süresi, aktivitesi, lezyonların morfolojik yapısı ve histopatolojik görünümleri itibarıyla, hastadan hastaya değişen bir klinik tablodur. Tipik lezyonlar, normal deri yüzeyinde pruritik papül ve plaklar şeklinde gözlenir. Lezyonlar 24 saatten kısa sürede

kendiliğinden kaybolur. Lezyonlar genellikle eritematöz papüller ya da orta kısmı beyaz etrafı eritematöz plaklar şeklinde gözlenir. Lezyonların büyüklüğü birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir ve genellikle farklı büyüklükte lezyonların birlikteliği gözlenir. Klasik lezyonlar oval şekildedir, fakat anüler, arkuat ya da serpiginöz de olabilir (53, 56, 62).

KLİNİK FORMLAR

Ürtiker ve anjioödem farklı klinik formları vardır. Klinik olarak ürtiker ve anjioödem şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Akut ürtiker ve anjioödem
2. Kronik ürtiker ve anjioödem
3. Kolinerjik ürtiker ve lokal ısı ürtikeri
4. Adrenejik ürtiker
5. Fiziksel ürtikerler

Dermografizm

Basınç ürtikeri

Solar ürtiker

Vibratuar anjioödem

Soğuk ürtikeri

Akuajenik ürtiker

6. Kontakt ürtiker
7. Egzersize bağlı anafilaksi
8. Herediter anjioödem ve akkiz c1 inhibitör eksikliği

Akut ürtiker semptomların 6 haftadan daha az sürdüğü olgulardır. Genelde lezyonlar 24 saat içinde kaybolur. Sistemik, solunumsal ve gastrointestinal şikayetler nadirdir. Genelde etyolojik nedeni bellidir. *Kronik ürtiker* ise 6 haftadan daha uzun süren ürtiker olgularıdır. Ürtiker olgularının yaklaşık %30'unu oluşturur. Akut ve kronik ürtikerde lezyonların klinik görünümü aynıdır. Etiyolojik nedeni saptamak güçtür. %80 olgu idiyopatik olarak kabul edilmektedir (5, 35, 36, 62).

FİZYOPATOLOJİ

Ürtiker ve anjioödem lokal vazodilatasyon ile artmış vasküler permeabiliteye bağlı küçük kan damarlarından sıvı transüstasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu fizyopatolojide hücrelerin veya enzimatik yolların aktivasyonu ile salınan çeşitli vazoaktif mediatörler rol oynamaktadır. Ürtikerin birçok formunda histaminin esas rolü oynadığı kabul edilmektedir. İntrakutan histamin enjeksiyonu ile ürtikeryal lezyonların oluşması, büyük çoğunluğunun

antihistaminiklerle tedavi edilmesi, lokal ve plazma histamin düzeylerinde artış, deri mast hücrelerinde degranülasyonun gözlenmesi ürtikerde histaminin major rol oynadığını gösteren bulgulardır. Fakat en güçlü antihistaminiklerle bile bazen ürtikerin tam olarak baskılanamaması, histaminin ürtiker fizyopatolojisinde sorumlu tek mediatör olmadığını göstermektedir (21, 44, 53).

Ürtiker fizyopatolojisinde rol oynayan histamin ve diğer vazoaaktif mediatörlerin salınımı ile ilgili çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır:

** En önemli mekanizma, bazofil ya da doku mast hücreleri üzerindeki IgE antikorunun antijen ile birleşmesi sonucunda histaminin ve diğer mediatörlerin salınmasıdır:*

HİSTAMİN bu antijen-antikor reaksiyonu sonucunda preforme granüllerden salınmaktadır ve vazodilatasyon (eritem), vasküler permeabilite artışı (ödem) ve reaksiyonun daha geniş olmasını sağlayan akson refleksi şeklinde gelişen klasik üçlü cevaba neden olur. Akson refleksi antidromik iletimle nonadrenerjik, nonkolinerjik tip C kutanöz liflerden substans P'nin salınması sonucunda gerçekleşir. SUBSTANS P güçlü bir vazodilatördür. Aynı zamanda mast hücrelerinin histamin sekresyonunu stimüle etmek yoluyla da reaksiyonu şiddetlendirmektedir. Bunlara ek olarak mast hücre degranülasyonu birçok lipid kaynaklı vazoaaktif faktörlerin de salınmasına neden olur. Araşidonik asit metabolitlerinden PROSTAGLANDİN D2 vazodilatasyon yapmakta, LÖKOTRIEN C ve LÖKOTRIEN D ise vasküler permeabiliteyi artırmaktadır. PAF (PLATELET AKTİVE EDİCİ FAKTÖR) de mast hücrelerinden salınmaktadır. PAF bir lipid metabolitidir ve vasküler permeabiliteyi artırmaktadır. Ödem ve kızarıklık (wheal and flare) oluşturmada histaminden 100-1000 kat daha güçlüdür, ancak salınan miktarı çok azdır.

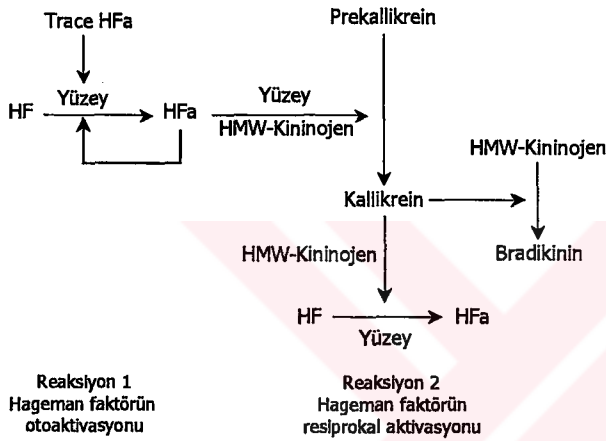
Kutanöz mast hücresi degranülasyonuna neden olan herhangi bir uyarı, bu mediatörlerin herbirinin salınımına neden olabilmektedir ve tüm bu mediatörler deride ürtiker plağı oluşması ile ilişkilidir. Ancak en önemli mediatör histamindir (35, 53, 62).

** Bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını sağlayan ikinci mekanizma ise kompleman sistemidir:*

Kompleman komponentlerinden C3a, C4a ve C5a anafilotoksinler olarak adlandırılır ve hücre yüzeyinde antikorlar olmasa da direkt etkileşim ile histamin salınımını tetikler. Anafilotoksinler permeabiliteyi artırır. C5a, diğerlerine göre daha güçlü bir permeabilite faktörüdür. Bunun yanında C5a nötrofil, eozinofil ve mononükleer hücreler için bir kemotaktik faktördür (35).

* *Hemen tüm inflamatuvar reaksiyonlarda, vasküler permeabilite artışı, plazma proteinlerinin yüzeylerle ya da makromoleküler partiküllerle temasına ve plazma kinin sistemi aktivasyonuna neden olmaktadır:*

HAGEMAN FAKTÖRÜN (HF) yüzeye teması, otoaktivasyonunu sağlar. Plazmada bulunan çok düşük miktardaki aktive Hageman faktör (trace HFa) de, yüzeye bağlanmış HF'ün daha fazla HFa oluşturmasını sağlar. HFa koagulasyon ve fibrinolizisi başlatır ve prekallikreini kallikreine dönüştürür. KALLİKREİN, yüksek molekül ağırlıklı kininojeni (HMW Kininojen) parçalayarak vazoaaktif peptid olan bradikinin oluşmasını sağlar. BRADİKİNİN beta2 reseptörler aracılığı ile vazodilatasyon ve permeabilite artışına neden olur (35).



Genel olarak negatif yüklü yüzeyler HF aktivasyonunu başlatmaktadır. Endotoksin, sodyum urat ve pirofosfat kristalleri ve insolubl kollajen gibi biyolojik materyaller HF aktivasyonunu başlatabilmektedir. Doku hasarında, kollajen mukopolisakkarit kompleksleri veya vasküler bazal membran bu sistemin lokal aktivatörleri olarak

fonksiyon görmektedir. Allerjik reaksiyonlarda, mast hücresi ve bazofillerden salınan heparin ve kondroitin sülfat gibi mukopolisakkaritler de HF aktivasyonunu başlatabilmektedir (2).

* *Histamin salınımını sağlayan diğer bir mekanizma ise, mononükleer hücrelerden salınan histamin salgılatıcı faktörlerdir (HRFs).*

HRFS solunum yolları ve deride gözlenen geç faz reaksiyonlarda uzamış "IgE bağımlı olmayan" histamin salınımından da sorumludur. HRFs nötrofil, platelet, alveolar makrofaj ve T lenfosit, B lenfosit ve monosit gibi mononükleer hücrelerde yapılmaktadır. Beta kemokin ailesiyle ilişkili birçok HRF tanımlanmıştır. 8-10 kD MA 'da olan bu proteinler kemotaksis ve hücre aktivasyonuna neden olurlar. Beta kemokinlerden olanlar MCAF (MONOSİT KEMOTAKTİK VE AKTİVE EDİCİ FAKTÖR), MCP-1, MCP-2, MCP-3 (MONOSİT KEMOTAKTİK PEPTİD), RANTES, MIP-1ALFA, MIP-1BETA (MAKROFAJ İNFLAMATUVAR PEPTİD) ve EOTAXİN 'dir. Eotaxin, RANTES ve MCP-3 eozinofiller için en önemli kemotaktik faktör ve aktivatördür. Bu faktörler geç faz reaksiyonlardaki bazofil infiltrasyonu, uzamış histamin

salınımı ve eozinofil birikimine neden olmaktadır. Aynı zamanda T lenfosit ve monosit/makrofaj serisi hücrelerin inflamasyon bölgesine gelmesi ve aktivasyonlarını da sağlamaktadır. Kronik ürtiker, geç faz reaksiyonunun bir varyantı olduğu için, tüm bu faktörlerin kronik ürtikerde gözlenen inflamatuvar cevapta rolü olması muhtemeldir (35, 53, 62).

Bazofiller ve mast hücreleri NCF (NÖTROFİL KEMOTAKTİK FAKTÖR) olarak adlandırılan bir makromolekül içerirler. NCF 'nin salınması nötrofillerin erken dönemde kısa süreli artışını sağlar. Devam eden allerjik reaksiyonlarda ise tipik olarak eozinofillerin birikimi sözkonusudur. Ancak, eozinofil infiltrasyonunun hangi mekanizma ile oluştuğu hala tam olarak belirlenmiş değildir. ECF-A (ANAFİLAKSİNİN EOZİNOFİL KEMOTAKTİK FAKTÖRÜ) olarak bilinen tetrapeptid, histamin ve NCF ile birlikte salınmaktadır ve ayrıcalıklı olarak eozinofiller için kemotaktiktir. Bununla birlikte, inflamasyon yerindeki eozinofil sayısını sağlayacak kadar güçlü değildir. Histamin de selektif olarak eozinofiller için kemotaktik faktördür. Fakat eozinofil kemotaksisinde ECF 'den daha potent değildir. Lökotrien B ve PAF eozinofil ve nötrofiller için potent kemotaktik faktörler olarak kabul edilmektedir. PAF, mast hücrelerinden salınan primer kemotaktik faktördür ve eozinofillere daha fazla spesifiktir. IgE aracılıklı reaksiyonlardaki eozinofil birikiminden, tüm bu birbirinden farklı faktörlerin kombinasyonlarının sorumlu olması muhtemeldir (35).

İnterlökin-5 (IL-5), kemik iliğinden eozinofil mobilizasyonunda önemli olan bir sitokindir. Eozinofiller için zayıf bir kemotaktik faktördür. IL-5, IL-3 ve GM-CSF ile birlikte apoptotik hücre ölümünü antagonize ederek ve eozinofillerin uzun yaşam sürelerini de sağlamaktadır (35).

ETYOLOJİ

Etyolojik neden hastaların çoğunda saptanamamaktadır. Ürtiker ve anjioödeme neden olan mekanizmalar immunolojik ve nonimmunolojik olarak iki grupta incelenebilir. Akut ya da kronik ürtiker olarak gözlenen klinik tablolar, bu mekanizmalardan biri veya birkaçının birlikteliği sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bazen ürtiker ve anjioödem bilinmeyen bir mekanizma ile oluşabilir (idiyopatik). Tablo I'de ürtiker ve anjioödem oluşum mekanizmaları özetlenmiştir:

Tablo-I: Ürtiker ve anjioödem etyopatolojik sınıflandırılması

I. İmmunolojik ürtiker ve anjioödem

1. *IgE aracılığı ile oluşan*

- a. Atopik yatkınlık
- b. Spesifik antijenler: İlaç, gıda, böcek venomu, inhalan allerjenler, helmintler
- c. Fiziksel ajanlar: Dermografizm, soğuk, sıcak, ışık, basınç, vibrasyon, kolinerjik uyarımlar, egzersiz
- d. Kontakt ürtiker

2. *Kompleman aracılığı ile oluşan*

- a. Herediter anjioödem
- b. Akkiz anjioödem
- c. Serum hastalığı
- d. Nekrotizan venülit
- e. Kan ürünlerine bağlı gelişen

II. Non-immunolojik ürtiker ve anjioödem

1. *Direkt mast hücre salınımına yolaçan ajanlar*

- a. Opiodiler
- b. Kürar
- c. Radyokontrast maddeler

2. *Araşidonik asit metabolizması yoluyla etkili olan ajanlar*

- a. Aspirin ve NSAİ ilaçlar
- b. Azo boyaları ve benzoatlar

III. İdiyopatik ürtiker ve anjioödem

Kronik ürtiker ve anjioödemde etyolojik faktörün tanımlanma oranı değişik çalışmalara göre %10 ile %80 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Ancak gerçek başarı etyolojik tanı oranı %20'yi geçmemektedir. Bu kadar farklı oranlarda bildirilerin olması muhtemelen çalışmalara alınan hasta popülasyonlarında, çalışmaların yapıldığı merkezlerde ve çalışmayı yapan klinisyenlerdeki farklılıklara bağlıdır. Diğer bir neden ise tanı kriterlerini belirlemedeki farklılıklardır. Şöyleki belli bir antijenin tekrarlayan maruziyetlerine bağlı tekrarlayan akut ürtiker atakları, bazen kronik ürtiker olarak değerlendirilebilmektedir (34).

Gıdalar hem akut hem de kronik ürtiker ve anjioödemden nedeni olabilir. Ancak kronik ürtiker ve anjioödemde daha az sıklıkla tespit edilen bir etyolojik faktördür. Gıdalar kronik ürtiker ve anjioödem nedeni olarak düşünüldüğünde genellikle gıdalarla deri testi uygulanmaktadır. Gıdalarla deri testleri pozitif olarak bulunsa bile, genellikle hastanın semptomları ile korelasyon sağlanmamaktadır. Bu nedenle gıdalarla deri testlerinin kronik ürtikerde faydalı bir tanı aracı olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Gıdalara bağlı kronik

ürtiker-anjioödem düşüncülen hastalarda kademeli gıda eliminasyonu ile semptomların seyri değerlendirilmesi daha faydalı bir yöntemdir (35, 53).

Gıda boyaları, doğal salisilatlar ve benzoik asit türevleri de kronik ürtiker ve anjioödem neden olabilir. Diyetten bu maddelerin eliminasyonu faydalı bir yaklaşımdır. Tartrazin duyarlılığı kronik ve kontrol edilmesi zor ürtiker vakalarının %8'inde sorumlu etken olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte tartrazin için verilen bu oranın bu kadar yüksek olmadığı ve salisilat ve benzoat duyarlılığının da kronik ürtikerde etken olma oranının sıfıra yakın olduğu konusunda görüşler de vardır (35, 53).

Kronik ürtiker ve anjioödem bazen sistemik bir hastalığın bulgusu olarak ta ortaya çıkabilmektedir. Sistemik vaskülitler klinik olarak klasik ürtikerden ayrılamayacak şekilde kronik ürtiker tablolarına neden olabilirler. Bu nedenle kronik ürtikerli erişkin hastalarda kollajen vasküler hastalıklar akla getirilmelidir. Karsinomalar ve lenfoid malignitelerle birlikte kronik ürtiker vakaları da bildirilmiştir. Ancak, gerek maligniteler gerekse kronik ürtiker sık rastlanan hastalıklar olduğundan bu vakaların koincidens olması daha muhtemeldir. Eğer ürtiker tablosu malignitenin rezeksiyonu ya da tedavisi ile ortadan kalkıyor ise, malignite ile ürtiker arasında daha kesin bir ilişki kurulabilir. Diğer yandan, teorik olarak tümör antijen-antikor komplekslerinin, diğer immün kompleks hastalıklarında da olduğu gibi ürtikere neden olması muhtemeldir. Ama bu konuyla ilgili ileri çalışmalar yoktur (35).

Tespit edilemeyen enfeksiyon odakları uzun yıllar kronik ürtiker ve anjioödem nedeni olarak düşünülmüştür, ancak gerçek insidans oldukça düşüktür. Enfeksiyöz hepatitler veya Enfeksiyöz mononükleoz gibi viral enfeksiyonların seyri sırasında ürtiker tablosunun oluşabileceği bilinmektedir. Fakat bu tür ürtiker genellikle kronikleşmekten çok kendi kendini sınırlayan akut epizotlar şeklinde seyretmektedir (35, 37).

Askaris, ankilositoma, strongloides, filaria, ekinokokkus, şistozoma, trişinella, toxocara ve fasiola gibi birçok enfestasyonun ürtikerle birlikte olduğu bilinmektedir. Bu parazitik enfestasyonlar genellikle periferik kanda belirgin eozinofil artışı ile birlikte (35, 37).

Bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte kronik ürtiker ve anjioödem görüldüğü uzun yıllardır vurgulanmaktaysa da, birçok vakada ürtiker ve bakteriyel enfeksiyonun ilişkili olup olmadığı ortaya konamamıştır. İki olay koincidens olarak birlikte bulunabilir ya da akut ürtikerde olduğu gibi hastanın enfeksiyon nedeniyle aldığı ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir (35, 37).

Diş abselerinin veya safra kesesi infeksiyonlarının tedavisi ile iyileşen kronik ürtiker vakaları ile ilgili bildirimler vardır. Ama geniş serilerde yapılan çalışmalar bu enfeksiyonlar ile ürtiker arasında ilişki olmadığını ortaya koymuştur (35, 37).

Kadın hastalarda menstruel siklusun başlangıç döneminde sıklıkla ürtikerde alevlenme görülmektedir (siklik ürtiker). Patogeneizde endojen hormonlara karşı immün reaksiyonlar ileri sürülmüştür ama bu mekanizmayı destekleyen bulgular çok fazla değildir. Kişinin emosyonel durumu allerjik rinit, atopik dermatit ya da astmada olduğu gibi ürtiker ve anjiödemde de hastalığın seyrini etkilemektedir. Hastanın sorunlarının ya da günlük streslerinin giderilmesi kronik ürtiker tedavisinin başarısını artıracaktır (35, 62).

KRONİK ÜRTİKER VE OTOİMMÜNİTE:

Kronik ürtikerin, en azından bir grup hastada, otoimmün bir hastalık olduğu son zamanlarda değer kazanan diğer bir görüştür (20, 28, 59). Bu görüşün ortaya atılmasında ilk tespit otoimmün hipotiroidili (Hashimoto tiroiditi) hastalarda tiroglobulin ve peroksidaz otoantikörlerinin varlığı ile birlikte kronik ürtiker görülmesidir. Kronik ürtikerli hastalarda bu otoantikörlerin görülme oranı değişik çalışmalara göre %12-%14 arasında değişmektedir. Ancak bu hastalarda tiroid bezinin aktivitesi ile ürtikerin ortaya çıkması arasında bir ilişki yoktur ve hastalar ötiroid duruma gelse bile ürtiker tablosu devam edebilmektedir. Diğer yandan otoantikörlarda da tedavi ile değişiklik olmamaktadır (28, 35, 42, 43).

Kronik ürtikerli hastalarda tanımlanmış diğer otoantikörler, IgG ya da IgM yapısında anti-IgE antikörleridir. Bu antikörlerin oranı %5 - %10 olarak bildirilmektedir. Sağlıklı kontrollerin serumlarında bulunmamaktadır ve soğuk ürtikeri hariç diğer ürtiker tiplerinde tespit edilmemektedir. İleri sürülen hipotez bu antikörlerin mast hücrelerini degranüle ederek akut ürtiker plağını oluşturması ve sonrasında gelişen geç faz hücrel infiltrasyona aracılık etmeleri şeklindedir (20, 25, 35, 59).

Kronik ürtikerli hastalarda diğer bir otoantikör ise %30-40 oranında bildirilen anti-IgE reseptör antikörüdür. Anti reseptör antikörleri %10 hastada anti-IgE antikörleri ile birlikte. Bu antikörlerin otoreaktivitesi, otolog serumla yapılan intradermal testlerle gösterilir. Bu hastaların serumları bazofilleri degranüle ederek histamin salınımına neden olmaktadır. Serumların reaktivitesi IgE alfa subüniti ya da direkt IgE 'nin kendisi ile baskılanabilmektedir (19, 20, 29, 35, 44).

Tüm bu bulgular, kronik ürtikerli hastaların toplam %40-50 'sinde otoimmün bir etiyoloji olduğunu ortaya koymaktadır.

HİSTOPATOLOJİ

Ürtiker histopatolojisi genel olarak dermal ödem ve seyrek perivasküler lenfosit infiltrasyonu olarak tanımlanabilir. Ancak, ürtiker klinik görünümünde olduğu gibi histopatolojisinde de hastadan hastaya birtakım farklılıklar göstermektedir. Bazı hastalarda süperfisiyel damarlarda ve lenfatiklerde dilatasyon ve dermal ödem belirgin bulgudur. Bu bulgulara ek olarak mononükleer hücre ve az sayıda eozinofilden oluşan hafif-orta derecede perivasküler infiltrasyon vardır. Diğer bir histopatoloji ise, lökositoklasiz ve endotelial hasarın eşlik etmediği, mononükleer hücre, nötrofil ve eozinofillerden oluşan yoğun perivasküler infiltrasyondur. Nadir olarak ta histolojik patern gerçek vaskülit ile uyumludur ve dermal damarlarda nötrofilden zengin perivasküler infiltrasyonla birlikte lökositoklasiz ve fibrin birikimi vardır. Direkt immünfloresans çalışma ile immün kompleks hastalığını gösteren immünglobulin, C3 ve/veya fibrin birikimi gösterilebilir (9, 44, 53).

Cilt biyopsisinin ürtikerde patogenezin anlaşılmasında sınırlı yararının olmasına rağmen, uygun tedavi seçiminde yararının olabileceği bildirilmiştir. Jones ve arkadaşları kronik idiyopatik ürtikeri 3 histolojik gruba ayırmıştır:

1. Nötrofilik vaskülit .
2. Polimorf perivasküler infiltrasyon: Nötrofil, eozinofil, mononükleer hücreler
3. Seyrek perivasküler lenfositler .

Bu histopatolojik tablonun tedaviyi düzenleme ve tedaviden alınabilecek faydayı tahmin etmede yararlı olabileceği ve BİRİNCİ GRUBUN ürtikeryal vaskülitini teşkil ettiğini ve agresif tedavi gerektirdiğini, İKİNCİ GRUBUN ise IgG anti IgE reseptör antikorları gözlenen ürtiker formunu oluşturduğu, ÜÇÜNCÜ GRUBUN da klasik H1 antihistaminiklerden iyi yarar gören formu olduğu bildirilmiştir (31).

Kronik ürtiker lezyonlarındaki perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu bir geç faz reaksiyonu olarak değerlendirilmektedir. Ancak, kronik ürtikerdeki histopatoloji bilinen klasik geç faz reaksiyonlarından farklıdır. Örneğin burun, akciğerler ve derideki geç faz reaksiyonlarında bazofiller belirgindir. Bununla birlikte kronik ürtiker lezyonlarında bazofil artışı gözlenmemektedir. Eozinofiller burun mukozası ve akciğerlerdeki geç faz reaksiyonun en önemli hücreleridir. Ama kronik ürtiker lezyonlarında az sayıda gözlenmektedir. Kronik ürtiker lezyonlarında major basic proteinin tespit edilmesi, eozinofillerin olaya geçici olarak katıldığını ya da teknik birtakım nedenlerle histolojik olarak gösterilemediklerini düşündürmektedir. Akciğer, burun mukozası ve deride klasik geç faz reaksiyonlarında monosit artışı minimaldir, bununla birlikte kronik ürtiker lezyonlarındaki hücrelerin %20 'sini

monositler oluşturmaktadır. Bu da önemli bir farklılıktır. Aynı şekilde lenfositler de kronik ürtiker lezyonlarında belirgin hücrelerdir. Kronik ürtikerde gözlenen ve mast hücrelerinin rol oynadığı bu histopatolojiler ile ilgili daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu kesindir. Ayrıca, özellikle otoimmün kronik ürtikerlerde, burun mukozası ve akciğerlerdeki mast hücrelerinin de aynı otoantikorlara aynı cevapları vermesi beklenirken, bu tür farklı geç faz reaksiyonlarının neden sadece deriye sınırlı kaldığı da açıklanamamıştır (35).

TANI

Değişik ürtiker tiplerinde tanıya yönelik olarak yapılması tavsiye edilmiş olan birçok test vardır. Fakat anamnez ve fizik muayene altta yatan bir hastalığı desteklemiyor ise tanıya yönelik olarak yapılacak testlerin sayısı genellikle birkaç taneyi geçmemektedir. Kronik ürtikerli bir hastanın optimal evaluasyonu için geçerli kriterler sürekli değişiklik göstermektedir. Fakat çok az sayıda tanı testinin gerçekten endikasyonu sözkonusudur.

Kronik ürtiker ve anjioödem tanısında ilk basamak ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenedir. Anamnez ve fizik muayene laboratuvar tetkikleri için rehber teşkil etmektedir. Semptomların ortaya çıkış zamanı, lezyonların kalış süresi, presipite eden faktörler belirlenmelidir. Ayrıca ateş, halsizlik, kilo kaybı, artralji, ve artrit gibi birlikte olabilecek sistemik bir hastalığa ait bulgular sorgulanmalıdır (4, 5, 8).

Kronik ürtiker/anjioödem ile başvuran bir hastanın değerlendirilmesi ve tanısı şu şekilde özetlenebilir:

1. ÜRTİKER VE VASKÜLİTİN AYIRD EDİLMESİ: Vaskülitin kutanöz bulgularının ürtikerden ayırd edilmesi önemlidir. Vaskülitik lezyonlar 24 saatten uzun sürelidir ve genellikle lezyon yerinde purpura ya da hiperpigmentasyon bırakarak kaybolmaktadır. Vaskülitli hastalarda ateş, halsizlik ya da diğer sistemik hastalık bulguları mevcuttur. Klinik olarak vaskülitten şüphelenildiğinde, lezyonlardan biopsi alınması ve ileri laboratuvar tetkiklerinin yapılması gereklidir (44, 53).

2. FİZİKSEL ÜRTİKERLERİN AYIRT EDİLMESİ: Fiziksel ürtikerlerin ayırıcı tanısı anamnez ile yapılabilmektedir. Soğuk, terleme, egzersiz ya da sıcak veya güneş ışığı ile lezyonların oluşumunun ilişkisi sorgulanmalıdır. Bu tür olguların çoğunda klinik bulguların ortaya çıkması epizodiktir ve gerçek anlamda kronik ürtiker değildir. Ayrıca fiziksel ürtiker tanısına yönelik spesifik testler de uygulanabilir (44).

3. ORAL ALINAN ALLERJENLERİN BELİRLENMESİ: Gıdaların ve ilaçların tekrarlayan, persistan veya akut ataklar şeklinde seyreden ürtikerde neden olup olmadığı ortaya

konmalıdır. Anamnez ile tanıya gidilebilir, ayrıca deri testleri de uygulanabilir. Ancak deri testleri yerine eliminasyon yöntemleri tanıda daha faydalıdır (44).

4. OTOİMMÜNİTE YÖNÜYLE KİŞİSEL VE AİLESEL DEĞERLENDİRME: Hastada veya ailesinde tiroid hastalığı veya diğer otoimmün hastalıkların olup olmadığına yönelik ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Öykü negatif olsa da, özellikle tiroid otoimmünitesi yönünden hasta mutlaka değerlendirilmelidir. Çünkü kronik ürtikerli hastalarda tiroid hastalığı normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (43, 44).

7. LABORATUVAR TETKİKLERİNİN UYGULANMASI: Laboratuvar tetkikleri anamnez ve fizikmuayene bulgularına göre planlanmalıdır. Çünkü tespit edilebilecek laboratuvar anormallikleri genellikle anamnez ve fizik muayene bulgularıyla uyumlu olmaktadır. Ancak her hastada öncelikle tam kan sayımı ve sedimentasyon tetkiklerinin yapılması önerilmektedir.

Eozinofili tespit edilmesi bir atopik hastalık ya da parazit enfestasyonu araştırılması konusunda yol gösterici olabilir. Yüksek sedimentasyon değerleri, sistemik bir hastalık açısından daha ileri tetkikler yapılmasını gerektirir, çünkü sadece kronik ürtikere bağlı olan sedimentasyon yüksekliği beklenmez. Böyle bir hastada yapılabilecek daha ileri laboratuvar tetkikleri arasında ANA, kompleman profili, hepatit virus markırları, serum protein elektroforezi gibi tetkikler sayılabilir. Bu tetkiklerin planlaması mevcut klinik bulgular ve öntanıya göre yapılmalıdır (5, 44).

Deri biyopsisi ise klinik bir yaklaşım olmaktan çok araştırmaya yönelik bir işlemdir. Kutanoz veya sistemik vaskülit düşündüren bulgular olmayan hastalarda uygulanmaması önerilmektedir (34, 62).

Otolog serum ile deri testi uygulanması kolay ve herhangi bir masraf gerektirmeyen bir testtir. Ancak, kronik ürtikerin rutin evaluasyonunda henüz tam olarak yer almış bir tanı tetkiki değildir (34).

TEDAVİ

Kronik ürtiker ve angioödem tedavisinde en etkili yaklaşım, etyolojik faktörün tanımlanması ve eliminasyonudur. Ancak ne yazık ki hastaların %80 'inden fazlasında etyolojik bir faktör tespit edilememektedir. Bununla birlikte gerek pruritus, gerekse hoş olmayan kozmetik görünüm nedeniyle, ürtiker ve anjioödem öncelikle bir şekilde tedavi edilmesi gereklilik haline gelmektedir (37, 62).

Aspirin ve NSAİ ilaçlardan kaçınma:

Ürtiker şikayeti olan tüm hastalara asetil salisilik asit ve NSAİ ilaçları kullanmaması gerektiği özellikle belirtilmelidir. Çünkü bu tür ilaçlar hastaların yaklaşık %50'sinde ürtiker ataklarının alevlenmesine neden olmaktadır. Aspirin ile şikayetleri alevlenen hastalar, aynı zamanda çapraz reaktivite veren azo boyaları ve benzoatlardan da kaçınmalıdır. Opiatlar da mast hücresi degranülasyonuna neden oldukları için bu maddeyi içeren ilaçların da eliminasyonu sağlanmalıdır (56, 62).

Antihistaminler:

Antihistaminler kronik ürtikerde etkili ve ilk tercih edilen ilaçlardır. Antihistaminlerin tedavide kullanımının temeli, kronik ürtiker fizyopatolojisinde primer olarak mast hücresi kaynaklı histaminin rol oynamasıdır. Antihistaminler genellikle lezyonların sayısını azaltmamakla birlikte pruritusu belirgin olarak baskılamaktadır (21, 34, 36).

Klasik birinci kuşak H1 antihistaminler ve ikinci kuşak sedatif olmayan uzun etkili antihistaminler genellikle eşdeğer etkinliktedir. Çoğu hastada tek bir antihistamin yeterli olabilmekle birlikte, bazı hastalarda ayrı gruplardan iki antihistamin kombinasyonu da gerekebilir (34, 62).

Uzun etki süreli ikinci kuşak antihistaminlerden astemizol ve terfenadin ile tedavide özellikle dikkat edilmesi gereken nokta birlikte kullanılan diğer ilaçların olup olmadığıdır. Makrolid antibiyotikler ve imidazol grubu antifungal ilaçlar karaciğerde ilaç metabolizması ile ilgili enzim sistemini inhibe etmekte ve bu sistem ile metabolize olan astemizol ve terfenadinin serum konsantrasyonları artmaktadır. Bu yüksek konsantrasyonlar “torsade de pointes” olarak bilinen ve fatal potansiyel taşıyan kardiyak aritmilere neden olmaktadır (37, 47, 51).

Trisiklik antidepresan tedavi:

Güçlü bir H1 reseptör antagonisti ve aynı zamanda H2 reseptör aktiviteli bir trisiklik antidepresan olan DOXEPİN kronik ürtiker tedavisinde etkili bir ilaçtır. Ancak sedasyon etkisi çok fazla olduğundan genellikle iyi tolere edilemediği bildirilmekte ve gece dozu olarak kullanılması önerilmektedir (24).

H1 ve H2 antihistaminlerin kombinasyonu:

Histaminin hem H1 hem de H2 reseptörleri üzerinden fonksiyon yaptığı düşünülerek tedavide H1 ve H2 reseptör antagonistlerinin kombinasyonu da uygulanabilir. Bu kombinasyonun H1 antihistaminlerin etkinliğine belirgin bir katkı sağlanmadığı görüşü

hakimse de, bazı hastalarda faydalı olduğuna dair bildirimler vardır. H1 antihistaminlere yeterli cevabın alınmadığı hastalarda tedaviye eklenebilir (34, 37).

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler de kronik ürtiker tedavisinde kullanılan ve etkinliği tartışılmaz ilaçlardır. Kortikosteroidler direkt olarak mast hücresi degranülasyonunu baskılamaz, ancak birçok inflamatuvar hücre fonksiyonları ve sitokin yapımları üzerinden fonksiyon görecer etkili olurlar. Önemli yan etkileri nedeniyle kortikosteroidler uzun süreli kullanım için uygun değildir. Bununla birlikte hastalığın kısa süre içinde kontrol altına alınabilmesi için kısa süreli düşük doz (20-30 mg/gün) kortikosteroid tedavisi uygulanabilir. Fakat hastaların çoğunda kortikosteroidlerin kesilmesini takiben ürtiker nüks etmektedir. Bu nedenle son yıllarda daha uzun süreli ve özellikle gūnaşırı (alternate day) kortikosteroid tedavileri kronik ürtiker hastaları için önerilmektedir (9, 35, 56).

Adrenerjik ajanlar:

Beta agonistlerin ürtikerin rutin tedavisinde endikasyonu yoktur. Bununla birlikte, ciddi larinks ödemi veya ağız ve dilin solunumu engelleyen angioödeminde epinefrin subkutan olarak uygulanabilir (5).

Ketotifen:

Ketotifen 1970 yılında İsviçrede geliştirilmiş ve ilk kez 1979 yılında klinik kullanıma sunulmuş olan, benzo-cyclo-hepta-thiophene derivesi oral antiallerjik bir ilaçtır. Güçlü bir H1 histamin reseptör antagonistidir. Ayrıca, mast hücresi aktivasyonunu, histamin ve lökotrien salınımını, eozinofil göçü ve degranülasyonunu da inhibe ettiği bildirilmektedir. Hızla absorbe edilir ve 2-4 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Etkisi 12 saat kadar devam eder. Profilaktik etkinliğinin başlaması yavaştır, tam profilaktik etki 4-6 hafta süreli kullanım sonrasında sağlanır. Güvenli bir ilaçtır. En önemli yan etkisi sedasyondur. Bunun yanında iştah artışı, ağız kuruluğu, başağrısı ve başdönmesi gibi tedavinin ilk günlerinde görülebilen yan etkileri de vardır. Ayrıca, oral antidiyabetik kullanan hastalarda reversibl trombositopeni bildirilmiş olan nadir vakalar da vardır. Ketotifen atopik dermatit, allerjik rinit, gıda allerjisi ve bronşial astma hastalarında etkinliği çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir. Kronik ürtiker ve çeşitli fiziksel ürtikerlerin tedavisinde de kullanılmaktadır (13, 17, 33).

Diğer tedaviler:

Nifedipin gibi **kalsiyum kanal blokörlerinin** antihistaminiklerle birlikte verilmesinin bazı hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak etkinlikleri sınırlıdır ve yine tedaviye cevap

alınamayan hastalarda alternatif kombinasyon olarak denenebilir (7, 62).

Kolşisin PMNL predominant ürtiker tedavisinde antihistaminiklerle birlikte kullanılması önerilen ilaçlardan birisidir. Günde 2 kez 0.6 mg dozunda önerilmektedir. Kolşisin lökositlerde bulunan tubulinlere bağlanarak dimerler oluşturur ve tubulinlerin mikrotubuluslar ile birleşmelerini engeller. Böylece nötrofillerin migrasyon, motilite, kemotaksis ve degranülasyon gibi fonksiyonlarını bozar ve fagositoz sırasında inflamasyonu hazırlayan enzimler ile kemotaktik faktörlerin salınımı azalır. Önerilen bir diğer ilaç **dapson**dur. Antibakteriyel etkinliğinin yanında immünsüpresan etkinlikleri de olan bir ilaçtır. 50-150 mg/gün dozlarında antihistaminiklerle kombine olarak verilmesi önerilmektedir. G6PD enzim defekti olan hastalarda kontrendike olduğundan, tedavi öncesinde hastanın bu yönden değerlendirilmesi gereklidir. Kolşisin ya da dapson tedavisi uygulanacak olan hastalarda, ürtikerin kısa dönemde kontrol altına alınması için bu tedaviler öncesinde hastaya 3-5 gün süreyle 30 mg/gün dozunda prednizolon verilmesi önerilmektedir. Çünkü bu ilaçların etkinliği kısa süre içinde görülmemektedir (56, 65).

Aktive mast hücrelerinden histamine ek olarak, lökotrienler de salınmaktadır. Bu nedenle **lökotrien antagonistleri** de ürtiker tedavisinde alternatif ajanlar olarak kullanılabilir. Zileuton ve zafirlukast'ın bazı kronik ürtiker olgularında faydalı olduğuna dair bildirimler vardır (11, 55).

Tiroid otoantikörleri pozitif olan bazı hastaların tiroid hormon tedavisinden (**levotiroksin**) fayda gördüklerine dair olgu bildirimleri ve küçük hasta gruplarında yapılmış çalışmalar vardır. Ancak klasik tedavi yöntemleriyle karşılaştırmalı ve levotiron tedavisinin etkinliğini kesin olarak ortaya koyan çalışmalar yoktur. Ayrıca bu hastalarda tiroid hormonunun hangi mekanizma ile etkili olduğu da henüz ortaya konmamıştır (16, 42, 52).

Klasik tedavilere ve kabul edilebilir dozlarda kortikosteroidlere cevap vermeyen kronik ürtiker vakalarında **immünsupressif tedavi** alternatifi araştırılmaktadır. Fakat halen kabul edilmiş bir tedavi protokolü yoktur. Serumda otoantikörlerin bulunduğu kronik ürtikerli hastalarda **plazmaferez, intravenöz gama globulin, metotreksat ve siklosporin** gibi spesifik tedaviler düşünülebilir. Fakat bunlar daha çok kontrollü tedavi çalışmalarında uygulanması gereken ve rutin tedavi yöntemleri arasına girmemiş alternatiflerdir (2, 23, 36, 49, 56).

B. TİROİD OTOANTİKORLARI ve HASHİMOTO TİROİDİTİ

TİROİD OTOANTİKORLARI

Kronik otoimmün tiroiditte birtakım tiroid antijenlerine karşı antikorlar tanımlanmıştır.

Bu tiroid antijenleri:

1. Tiroglobulin
2. Tiroid peroksidaz (eski adıyla mikrozomal antijen).
3. Tirotropin (TSH) reseptörü
4. İodin transporterleri 'dir.

Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz:

Tiroglobulin (TG) folliküler hücreler tarafından sentezlenir ve kolloid olarak depolandığı tiroid follikül lümenine salgılanır. Tiroid peroksidaz (TPO) tiroglobulinin tirozin residülerinin iodinizasyonunu katalize ederek monoiyodotirozin ve diiyodotirozinlerin oluşumunu sağlar.

TG herbir alt ünitesi yaklaşık 330 kD olan büyük bir glikoprotein dimeridir. TG'nin 72 tirozin rezidüsünden yaklaşık 45 tanesi iodinize olabilir. TG'nin hem ileri derecede iodinize olması, hem de translayon sonrası modifikasyonu, muhtemelen immünojenitesini belirleyen önemli özellikleridir.

TPO, tiroid hormonogenezisinde anahtar bir enzimdir. Tiroid epitelial hücresi mikrovilluslarının luminal yüzeyinde yer alır. 933 aminoasitten oluşan 107 kD'luk bir glikoproteindir. TPO tirozin iyodinizasyonu ve iidotirozil rezidülerinin T3 ve T4 oluşturmasını katalize eder (10).

Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikorları:

Hashimoto tiroiditli hastaların hemen tümünde serumda TG ve TPO 'a karşı yüksek titrelerde antikor tespit edilmektedir. Bazı TG ve TPO antikorları tiroid hücrelerinin invitro olarak lizise uğratabilmekte ve bazı TPO antikorları da TPO enziminin aktivitesini baskılayabilmektedir (10, 38).

Tiroid otoantikorları, temel olarak tiroiditli hastaların tiroid dokusundaki aktive lenfositler tarafından yapılmaktadır. İnvitro ortamda tiroid antikorlarının spontan olarak sekrete ettikleri gösterilmiştir. Bu görüşü destekleyen diğer bir görüş ise antitiroid ilaçlarla (karbimazol) tedavi sonrasında bu antikorların düzeyinin düşmesidir (14).

Bu antikorlar, genellikle düşük titrelerde olmak üzere, diğer tiroid hastalıklarında ve bazen de klinik ve biyokimyasal olarak tiroid hastalığı bulguları olmayan hastalarda da tespit edilmektedir.

TG ve TPO antikorlarının patojenik rolü:

TG ve TPO otoantikorları, tiroid hasarına sekonder cevap olarak oluşmaktadır Fakat bu antikorlarla otoimmün tiroid hastalığının (OİTH) maternal-fetal transferi ya da deney hayvanları arasında transferi gösterilmemiştir. Bu gözlem TG ve TPO 'a karşı oluşan otoantikorların, OİTH'nı başlatıcı rolü olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, heriki otoantikor da kompleman fiksasyonu aracılıklı sitotoksik aktiviteye sahiptir ve TPO antikorlarının düzeyi tiroid dokusundaki hasar ve lenfositik infiltrasyonla korelasyon göstermektedir. Heriki antikor tipi de poliklonaldır ve IgG yapısındadır. Ancak tek bir IgG alt grubuna sınırlı değildir. Hastanın serumundaki otoantikor alt grubunun tipi (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4) OİTH'nın kliniğini belirleyebilmektedir. IgG1 antikorları kompleman fiksasyonuna neden olurken, IgG4 tipi otoantikorlar neden komplemanı fikse etmemektedir (40, 46).

Hashimoto tiroiditinde tiroid otoantikorları:

TG ve TPO antikorlarının en sık tespit edildiği hastalık Hashimoto tiroiditidir. Tiroid otoantikorlarının titresi, tiroid bezindeki lenfositik infiltrasyonun derecesi ile ilişkilidir. Konvansiyonel test yöntemleriyle çalışıldığında TPO antikorunu otoimmün tiroidit tanısında TG antikoruna göre daha duyarlıdır. Immünoassay yöntemiyle ise heriki otoantikor da otoimmün tiroiditli hastaların %100 'ünde pozitif olarak tespit edilmektedir. TPO antikorunun affinitesi ve konsantrasyonu daha yüksektir (10).

Graves hastalığında tiroid otoantikorları:

TPO ve TG otoantikorları, Graves hastalığı olan hastaların %50-90'ında pozitifdir. Graves hastalığına eşlik eden ve histolojik olarak ta gösterilebilen tiroiditi gösterir. Hipertiroid Graves hastasında yüksek titrelerdeki TPO ve TG antikorlarının varlığı, antitiroid tedavi sonrasında hastada gelişebilecek olan hipotiroidizmin belirleyicisi olabileceğine dair sınırlı sayıda gözlem vardır (40).

Otoimmün olmayan tiroid hastalarında tiroid otoantikorları:

TPO ve TG antikorları, sporadik guatr, multinodüler guatr, izole tiroid nodülü ve tiroid kanseri hastalarında, genel populasyona göre daha sık olarak tespit edilmektedir. Bu bulgu, genellikle mevcut tiroid patolojisi ile birlikte tiroiditin de olduğunu göstermektedir. Tiroid

kanserlerinde tiroid otoantikörleri olan hastaların prognozu daha iyidir. Düşük düzeyde tiroid otoantikörleri subakut tiroiditli (de Quervain tiroiditi) hastalarda geçici olarak pozitif bulunabilir. Bu pozitiflik muhtemelen tiroid doku hasarına nonspesifik bir cevap olarak ortaya çıkmaktadır.

Tiroid otoantikörleri, diğer otoimmün hastalıklarda da sıklıkla tespit edilebilmektedir (örnek; insüline bağımlı diabetes mellitus) (40).

Normal popülasyonda tiroid otoantikörleri:

TPO ve TG antikorları normal popülasyonda da tespit edilebilmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık tespit edilmektedir. Tiroid otoantikörlerinin yapımı mendelian dominant bir patern ile gerçekleştiğinden, akrabalarında OİTH bulunan genç kadınlar tiroid otoantikör pozitifliği yönünden risk grubu teşkil etmektedir. Normal tiroid fonksiyonları varlığında, bu antikorların düşük titrelerde pozitifliğinin klinik önemi şüphelidir. Değişik çalışmalarda normal popülasyonda % 5.3 ile %8 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada normal popülasyonda %3.7 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte bu oranı %20 gibi yüksek değerlerde bildiren yayınlar da vardır (40, 60, 61).

Tablo-II: Tiroid otoantikörlerinin prevalansı

Grup	TG antikoru (%)	TPO antikoru (%)
Graves hastalığı	50-70	50-80
Otoimmün tiroidit	80-90	90-100
OİTH olanların akrabaları	40-50	40-50
IDDM hastaları	40	40
Pregnant kadınlar	14	14

HASHİMOTO TİROİDİTİ

Hashimoto tiroiditi kronik otoimmün tiroiditlerden birisi olup 1912 yılında Hashimoto tarafından tanımlanmış ve ilk önce struma lenfomatoza ismini almıştır. Bu hastalık Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son olarak da otoimmün tiroidit gibi isimler almıştır (15).

Tüm tiroid hastalıkları içinde en yaygın olanıdır ve popülasyonun % 2'sinde bulunur ve hastaların %95'i kadındır. Yılda her bin kişiden 0.3-1.5'unda geliştiği tahmin edilmektedir. Tüm yaşlarda ortaya çıkarsa da 30-50 yaş arasında sıktır. Kadınlarda erkeklere göre 15-20 kat daha fazla görülür. Hashimoto tiroiditinde kuvvetli bir genetik komponent vardır. Hashimoto

tiroiditli hastaların birinci derece akrabalarının %50 kadarında tiroid otoantikörleri vardır ve dominant bir geçiş söz konusudur (14, 63).

Hashimoto hastalığı klinik evresine göre 4 alt gruba ayrılmaktadır (1).

1. SUBKLİNİK OTOİMMÜN TİROİDİT : Erken dönem olup antitiroid antikörler pozitifdir. Guatr yoktur veya çok küçüktür. Tiroid fonksiyon testleri normaldir.
2. KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİT : Hastalığın hafif şiddetli olduğu dönemdir. Antikörler pozitifdir. Küçük veya orta derecede guatr vardır ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya hipertiroid olabilir.
3. KLASİK HASHİMOTO HASTALIĞI : Hastalığın ileri evresidir. Antikörler pozitifdir. Guatr büyük ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya tirotoksikozda olabilir.
4. ATROFİK TİROİDİT : Hastalığın son evresidir. Antikörler pozitifdir. Guatr yoktur. Hasta hipotiroididir.

Otoimmün olayın tiroid antijenlerine spesifik CD4 T lenfositlerin aktivasyonu ile başladığına inanılmaktadır. Ancak bugüne kadar Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid dokusundan bu antijen spesifik T lenfositler izole edilememiştir. Bu hücrelerin nasıl aktive olduğu tam bilinmemektedir. CD4 T hücreleri aktive olduktan sonra B hücrelerini stimüle ederek tiroid antikörleri salınır. Tiroid otoantikörleri 3 esas antijene karşı oluşurlar. Bunlar; TG, TPO ve TSH reseptörüdür. TPO antikörleri komplemanı fikse eder ve sitotoksik olabilir. Aktive olan CD4 T hücreleri sitotoksik CD8 T hücreleri ve B hücrelerinin tiroid bezi içine girmesine neden olur. CD8 hücrelerinin tiroid hücrelerini öldürmesi hipotiroidizmin esas mekanizması olarak bilinmektedir. Ancak tiroid otoantikörlerinin da patogeneizde rolü vardır. Anti-TPO antikörleri TPO enzim aktivitesini inhibe eder. Antikor yoluyla oluşan sitotoksisite de gösterilmiştir. Ancak bu olayların hipotiroidiye katkısı tam bilinmemektedir (64).

Çoğu hasta asemptomatiktir. Hastalar karşımıza geniş klinik özellikler spektrumu ile gelebilirler. Öyleki bu klinik tablo hiçbir semptomun olmadığı ve sadece küçük bir guatrın olabildiği bir tablo ile belirgin miksödem tablosu arasında değişebilir. Sıklıkla 30-50 yaş arasında tanı konur. Hashimoto tiroiditi şüphelenildiğinde tiroid otoantikörleri ve tiroid fonksiyon testleri tanıyı desteklemede yardımcı olur. Hashimoto tiroiditli olguların yaklaşık %80'inde tanı konduğunda normal T₄, T₃ ve TSH düzeyleri vardır. Anti-TPO antikörler olguların %95'inde ve Anti-TG antikörler olguların %60'ında pozitifdir. Atrofik formu vakalarda antikor titreleri guatrlı formdan daha yüksektir. Tiroid antikörleri pozitif olguların %50-75'i ötiroid iken %25-50'sinde subklinik hipotiroidizm saplanmıştır. Tiroid antikörleri diğer tiroid hastalıklarından daha yüksek bulunur (14, 54).

C. LEVOTİROKSİNİN FARMAKOKİNETİĞİ VE ETKİLERİ

Tiroid hormonları vücutta her organ sistemi üzerinde etkilidir. Dokulardaki oksijen tüketimini, bazal metabolizma hızını, karbohidrat, lipid ve protein metabolizmalarını artırır. Ayrıca dokular üzerinde, miyokard kontraktilesinin artması, vasküler direncin düşmesi gibi direkt etkileri de vardır. Fizyolojik etkilerden temel olarak T3 (triiodothyronine) sorumludur. T3 'ün büyük kısmı T4'ün (tiroksin) periferik dokularda deiyodinasyonu ile oluşmaktadır (41).

Tiroid hormonu tedavisi için levotiroksin sodyumun (T4) 0.1 mg'lık tabletler şeklinde preparatı mevcuttur. Levotiroksinin yaklaşık %40'ı temel olarak karaciğerde ve daha az olarak ta böbreklerde T3'e dönüşür. Absorpsiyonu değişkendir, oral alınan dozun % 40-80 'ı absorbe edilir. Absorpsiyon temel olarak jejunumun proksimali ve orta bölümünde gerçekleşir. Açlıkta absorpsiyon artar. Absorbe olan ilacın %99'undan fazlası "thyroxine-binding globulin" (TBG), "thyroxine-binding prealbumin" (TBPA), ve albumin (TBA) gibi serum proteinlerine bağlanır. Sadece serbest hormon metabolik olarak aktiftir. Tiroksin TBG ve TBPA 'e yüksek affinite ile bağlanır ve bu nedenle serum düzeyi yüksek, metabolik klirensi yavaş ve serum eliminasyon yarıömrü uzundur. Tiroksinin eliminasyon yarıömrü 6-7 gündür. T3'ün yarıömrü ise daha kısa olup 1-2 gündür. Heriki hormonun da en önemli degradasyon yeri karaciğerdir. Karaciğerde konjuge edilerek safraya salgılanır ve ilacın bir kısmı enterohepatik sirkülasyona girer (41).

Tedavi dozu kullanılan endikasyona göre değişmekle birlikte ortalama 50-150 mikrogram/gün'dür. Dozlar 24 saatlik intervallerle ve sabah kahvaltısından 30 dakika kadar önce alınmalıdır. İlacın etkinliği tedaviye başladıktan birkaç hafta (ortalama 10 gün) sonra ortaya çıkar (41, 45).

İlaca bağlı yan etkiler tedavi dozlarında nadirdir. Doz aşımı durumunda tirotoksikoz bulguları ortaya çıkar. Nadiren tedavinin ilk günlerinde parsiyel saç dökülmesine neden olabilir, ama genellikle geçicidir. Levotiroksin tedavisi kontrol altına alınmamış tirotoksikozda kontrendikedir. İlacın kendisine ya da katkı maddelerine aşırı duyarlılık durumunda da kontrendikedir. Ancak, levotiroksine karşı gerçek allerjik ya da idiosenkrazik reaksiyon bugüne kadar tanımlanmamıştır. Adrenal yetmezliği olan hastalarda akut adrenal krizi presipite edebileceği için bu hastalarda da kontrendikedir (45).

Anjina pectoris, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalığı olanlar ve yaşlı hastalarda (tanı konulmamış kardiyovasküler hastalık ihtimali) koroner hadise

riski nedeniyle tedavide dikkat ve yakın gözlem gereklidir. İnsülin veya oral antidiyabetik kullanan diabetiklerde, antikoagulan tedavi alanlarda, lityum tedavisi alanlarda da levotiroksin dozlarında gerekli düzenlemeler açısından hasta yakın gözlem altına alınmalıdır (45).

Tedavi başlanırken hastaya ilacın etkinliğinin birkaç hafta içinde ortaya çıkacağı ve bu süre içinde hastalığına bağlı semptomlarının devam edeceği hatırlatılmalıdır. Ayrıca hastalara, tedavi ile birlikte ortaya çıkabilecek göğüs ağrısı, nefes darlığı, hızlı ya da düzensiz nabız, baş ağrısı, irritabilite, sinirlilik, uykusuzluk, diare, aşırı terleme, sıcak intoleransı, iştah değişiklikleri, kusma, menstruel düzensizlik, ateş, ellerde titreme ve bacaklarda kramplar gibi yan etkilerin ortaya çıkabileceği ve oluştuğunda hekime bilgi vermesi gerektiği anlatılmalıdır (41, 45).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Aralık 1998 – Haziran 2000 tarihleri arasında, GATA Allerji Hastalıkları BD polikliniğinde kronik ürtiker ve/veya anjioödem (KÜA) semptomlarıyla başvurmuş ve laboratuvar değerlendirme sonucunda tiroid otoimmünitesi tespit edilmiş olan KÜA hastalarında gerçekleştirilmiştir. KÜA tanısı, lezyonların 6 haftadan daha uzun bir süre ataklar halinde tekrarlayarak devam etmesi kriterine uygun olarak konmuştur.

a. Çalışma grubunun belirlenmesi:

Hastalar KÜA etyolojisi yönünde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleriyle değerlendirilmiştir. Anamnezde semptomların ortaya çıkış zamanı, lezyonların kalış süresi, presipite eden faktörler ve ateş, halsizlik, kilo kaybı, artralji-artrit gibi sistemik hastalık semptomları sorgulanmıştır. Sistemik fizik muayeneyi takiben laboratuvar tetkikleri (hemogram, sedimentasyon, tam idrar, gaita mikroskopisi, periferik yayma, kanda total eozinofil sayımı, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, ALP, direkt / indirekt bilirubin, total protein, albumin, protein elektroforezi, C3c, C4, HbsAg, Anti HCV, ANA, anti DNA, serbest T3, serbest T4, TSH, anti tiroglobulin (TG) antikoru, anti tiroid peroksidaz (TPO) antikoru, CRP, RF, akciğer ve ön sinüs grafisi) uygulanmıştır. Ayrıca gastrik yakınmaları olan hastalarda *helicobacter pylori* enfeksiyonu araştırılması için endoskopik ya da radyonüklid tetkikler uygulanmıştır.

Laboratuvar tetkikleri GATA Biyokimya, Mikrobiyoloji, İmmünoloji ve Nükleer Tıp AD laboratuvarlarında çalışılmıştır. Hemogram *STKS Coulter USA, tam kan cihazı*, serum biyokimyası *Dax 48 Technicon USA, otoanalizör*, C3c, C4, CRP, RF *nefelometrik yöntem*, HbsAg, antiHCV, ANA, anti DNA *ELISA* ve serbest T3, serbest T4, TSH, anti TG ve anti TPO antikoru *Immulitemarka otoanalizörle (DPC Diagnostic Products Corporation, CA, USA) kemilüminesan metodla* çalışılmıştır. Tiroid otoantikörleri pozitif olan hastalarda *7.5 MHz lineer prob kullanılarak (GE RT-3600, WI, USA)* ultrasonografik olarak tiroid morfolojisi değerlendirilmiştir.

Tüm bu değerlendirmeler 296 hastaya uygulanmış ve tiroid otoantikör düzeyleri yüksek olan 36 hasta, çalışmanın uygulanacağı grubu oluşturmak üzere ayrılmıştır. Daha sonra tiroid otoimmünitesi olduğu halde KÜA etyolojisinde rol oynadığı bilinen başka bir faktör tespit

edilen hastalar, tiroid hormonu tedavisine kontrendikasyon oluşturacak diğer durumları olan hastalar ve levotiroksin tedavisini kabul etmeyen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Sonuçta KA ve tiroid otoimmunitesi olan 30 hasta çalışma grubunu oluşturmuştur.

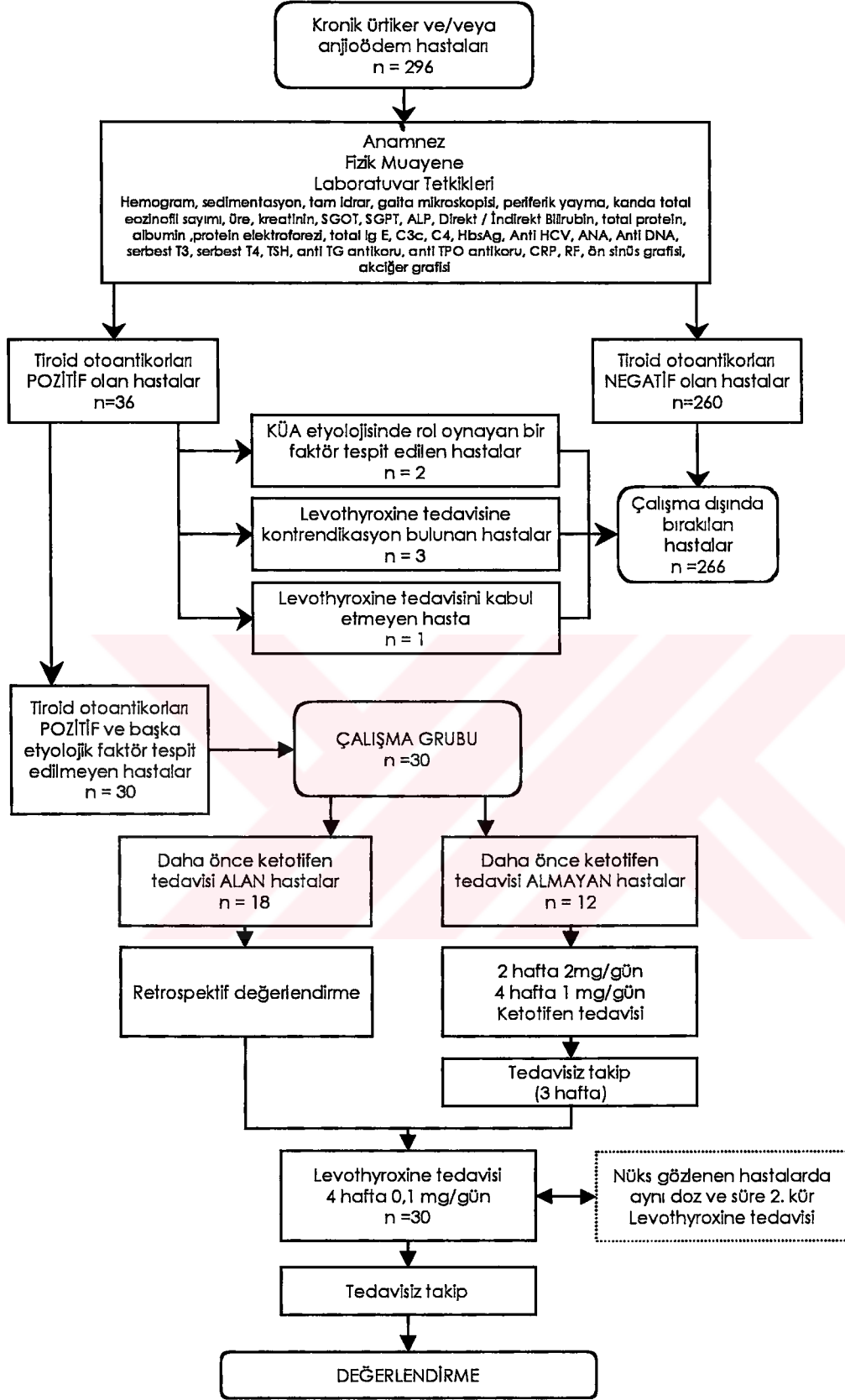
b. Çalışma protokolü

Tiroid otoimmunitesi olan KA hastalarının tedavisinde etkinliği karşılaştırılacak olan iki ilaç ta (ketotifen ve levotiroksin) aynı hasta grubuna uygulanmıştır. Yani alışma grubunu oluşturun hastalar önce ketotifen etkinliği yönünden değerlendirilmiş, daha sonra da levotiroksin tedavisine alınmışlardır. 18 hastaya daha önceki vizitlerinde çalışmada planlanan doz ve süreyle uyumlu ketotifen tedavisi uygulanmış olduğundan, bu hastalara tekrar tedavi uygulanmamış ve ketotifen tedavi etkinliği retrospektif sorgulama ile değerlendirilmiştir. Ketotifen tedavisini ilk kez alan hastalarda da (12 hasta) ketotifen ile levotiroksin tedavisi arasında 3 haftalık bir zaman aralığı bırakılmıştır.

Hastaların semptomları rtikerial lezyon sayısı, lezyonların kalış süresi, kaşıntının şiddeti ve anjioödem şiddeti esas alınarak aşağıdaki skortlama sistemine uygun olarak skorlanmıştır.

SKOR	0	1	2	3	4
Lezyon Sayısı	0	1-5	6-10	11-15	>15
Lezyonların kalış süresi	0	<6 saat	6-12 saat	12-18 saat	18-24 saat
Kaşıntı şiddeti	0	Hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli
Anjioödem şiddeti	0	Hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli

Çalışma grubunun belirlenmesi ve çalışma protokolü şekil-1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Çalışma grubunun belirlenmesi ve çalışma protokolü

c. Ketotifen tedavi ve takip protokolü

Ketotifen tedavisi tüm hastalara standart olarak 6 hafta süreyle uygulanmıştır. Tedavinin ilk 2 haftasında 12 saat arayla 1 mg (2 mg/gün), takiben 4 hafta süreyle 1 mg/gün P.O. olarak verilmiştir. Sedasyon etkisini en aza indirmek için tek doz uygulama periyodunda ilaç gece dozu olarak uygulanmıştır. (Yukarıda da belirtildiği gibi daha önce uygun doz ve sürelerde ketotifen tedavisi uygulanmış olan hastalara tekrar ketotifen verilmemiş, değerlendirme skorlama sisteminin retrospektif olarak uygulanması ile yapılmıştır).

Kontrol vizitlerinde hastaların semptom skorları değerlendirilmiş ve yan etkiler sorgulanmıştır. Altı haftalık tedavi sonrasında ise genel değerlendirme yapılarak hastalar tedavisiz takibe alınmıştır.

d. Levotiroksin tedavi ve takip protokolü

Hastalara levotiroksin tedavisi öncesinde, bu ilacın kullanım amacı, tiroid otoimmünitesi ile birlikte olan KÜA hastalarında kullanım endikasyonu olduğu, etkileri ve yan etkileri hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Hastaların onayı alındıktan sonra tedaviye başlanmıştır.

Levotiroksin tedavisi standart olarak 4 hafta süreyle, sabah aç karnına tek doz 0.1 mg/gün olmak üzere uygulanmıştır. Hastalar tedavi süresince günlük kan basıncının ölçülmesi ve ilaca bağlı olması muhtemel herhangi bir yan etki ortaya çıkması halinde hekime bilgi vermeleri konularında bilgilendirilerek, haftalık kontrol vizitleriyle hastane dışında takip edilmiştir. Kontrol vizitlerinde semptom skoru değerlendirilmiş ve yan etkiler sorgulanmıştır. Dört haftalık levotiroksin tedavisi sonunda, tiroid otoantikörleri ve TSH düzeyleri tekrar değerlendirilmiş ve hastalar tedavisiz takibe alınmıştır.

Nüks gözlenen hastalara ikinci kez 4 hafta süreyle levotiroksin tedavisi verilmiştir. Toplam 8 hafta süreyle levotiroksin tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalarda ise levotiroksin tedavisi sonlandırılmıştır.

e. Sonuçların değerlendirilmesi ve karşılaştırılması:

Ketotifen ve levotiroksin tedavileri tamamlandıktan sonra hastalar, tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları, tedavilere yanıt verme süreleri, tedavi sonrası semptomsuz dönem süreleri, nüks oranları, nüks zamanları, ilaçların yan etkileri ve tedavilerin genel olarak etkinlikleri açısından karşılaştırılmıştır.

Toplam semptom skorunda tedavi sonunda elde edilen azalmanın, tedavi öncesi semptom skoruna oranı “iyileşmenin yüzdesi” olarak değerlendirilmiştir. (tedavi öncesi skor - tedavi sonrası skor /tedavi öncesi skor = % iyileşme). İyileşme yüzdesi %100 (yani tedavi sonrası toplam semptom skoru 0) olan hastalarda tedavi başarılı, % 50'den az olan hastalarda başarısız olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası iyileşme yüzdesi %50 ile %100 arasında olanlar ise kısmen başarılı olarak kabul edilmiştir.

Levotiroksin tedavisi sonrasında tedavi öncesi ve sonrası TSH, anti TG antikor ve anti TPO antikor düzeyleri, nüks gözlenen hastalarda tedavi öncesi ve nüks sırasında semptom skorları değerlendirilmiştir.

f. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi:

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi mikroişlemci yardımıyla hazır istatistik paket program (SPSS 5.0, SPSS Inc., USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımının normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Çalışmada kullanılan değişkenlerin dağılımlarının normal dağılıma uymadığı saptandı. Verilere dönüştürme uygulayarak parametrik testlerin kullanımı yerine, nonparametrik istatistik yöntemlerinin kullanılması tercih edildi.

Eşleştirilmiş örneklemelerin (tedavi öncesi - tedavi sonrası) değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi, eşleştirilmemiş örneklerin (levotiroksin X ketotifen gibi) değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, yüzde frekansların (cinsiyet, antikor pozitifliği gibi) karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı.

Yazı içinde değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Tüm hesaplamalarda alfa serbestlik derecesi 0.05 olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmada KÜA ve tiroid otoimmünitesi olan 6 erkek ve 24 kadın toplam 30 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 37.37 ± 12.20 yaş (19 - 63 yaş) olarak hesaplanmıştır.

Hastaların %50 'sinde kronik ürtiker (KÜ), %40 'ında kronik ürtiker ve anjioödem (KÜA) ve %10'unda ise kronik anjioödem (KA) tespit edilmiştir. 3 KÜ ve 2 KA hastasında aynı zamanda semptomatik dermografizm olduğu ortaya konmuştur. İlk değerlendirme vizitinde ortalama hastalık süresi $42,33 \pm 62,82$ ay olduğu (ortanca 21 ay, en kısa süre 4 ay, en uzun süre 240 ay) ve semptomların hastaların büyük çoğunluğunda (% 86.7) sürekli olduğu, sadece % 13.3 hastada haftada bir tekrarlayan ataklar şeklinde seyrettiği belirlenmiştir.

Birlikte bulunan tiroid dışı hastalık olarak 2 hastada migren, 1 hastada vitiligo; allerjik hastalık olarak ta 2 hastada ilaç allerjisi ve 1 hastada allerjik rinit tespit edilmiştir. Sürekli kullanılan ilaç olarak sadece 1 hastada kalsiyum kullanımı olduğu ortaya konmuştur.

Çalışma grubunu oluşturan hastalar tedavi öncesinde çalışılan tiroid fonksiyon testlerine göre değerlendirildiğinde 26 hastanın tiroid fonksiyonlarının normal sınırlarda (ötiroid) olduğu; 3 hastada subklinik hipotiroidi ve 1 hastada ise hipotiroidi tablosu olduğu belirlenmiştir. Hiçbir hasta çalışma öncesinde herhangi bir nedenle tiroid hormon tedavisi görmemiştir.

Hastalarda ortalama anti-tiroglobulin antikor (anti TG) düzeyi 534.13 ± 803.75 IU/ml (normal değer < 40 IU/ml), ortalama anti-tiroid peroksidaz antikor (anti TPO) düzeyi ise 398.13 ± 390.27 IU/ml (normal değer < 35 IU/ml) olarak bulunmuştur. Sadece anti TG 8 hastada, sadece anti TPO 7 hastada, her iki otoantikorun birlikte yüksekliği ise 15 hastada da tespit edilmiştir.

Tiroid ultrasonografisi uygulanmış olan 20 hastanın 13 'ünde heterojen ekoda tiroid dokusu gözlenirken, 6 hastada ultrasonografinin normal olduğu, 1 hastada da diffüz hiperplazi olduğu gözlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastalara ait özellikler tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo-III: Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet		
Erkek	6	% 20
Kadın	24	% 80
Yaş		
Genel	37.37 ±12.20	
Tanılar		
KÜ	15	% 50
KA	3	% 10
KÜA	12	% 40
Ortalama hastalık süresi (ay)	42,33 ± 62,82	
Semptom sıklığı		
Günlük	26	% 86.7
Haftada bir	4	% 13.3
Diğer hastalık		
Migren	2	% 6.7
Vitiligo	1	% 3.3
Diğer allerjik hastalık		
İlaç allerjisi	2	% 6.7
Allerjik rinit	1	% 3.3
Diğer tedavi		
Kalsiyum	1	% 3.3
Tiroid fonksiyonları		
Ötiroid	26	% 86.7
Subklinihipotiroidi	3	% 10
Hipotiroidi	1	% 3.3
Anti-tiroid otoantikolar		
Anti TG (IU/ml) †	534.13 ± 803.75	
Anti TPO (IU/ml) *	398.13 ± 390.27	
Sadece anti TG yüksek	8	% 26.6
Sadece anti TPO yüksek	7	% 23.3
Anti TG ve anti TPO yüksek	15	% 50
Tiroid ultrasonografisi (20 hastada)		
Heterojen eko	13	
Diffüz hiperplazi	1	
Normal USG	6	

Ortalama değerler ± SD olarak verilmiştir.

† Normal değer < 40 IU/ml

* Normal değer < 35 IU/ml

KETOTİFEN TEDAVİ SONUÇLARI:

Ketotifen tedavisi ile 7 hastada tam iyileşme (semptom skoru 0) gerçekleşmiştir. Çalışma grubunun tedavi öncesinde 11.17 ± 2.49 olan ortalama semptom skoru 6 haftalık tedavi sonrasında 6.80 ± 4.57 'e düşmüştür. Ketotifen tedavisiyle iyileşme yüzdesi $\% 40.6 \pm 36.7$ olarak hesaplanmıştır.

Ketotifen tedavisi lezyon sayı ve süresinde, kaşıntı şiddetinde ve anjioödem şiddetinde belirgin azalma sağlamıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası toplam semptom skorları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($z=-4.206$, $p<0.001$). Elde edilen bulgular ketotifenin güçlü H1 antihistamin etkinliği ile uyumludur. Ancak ketotifenin olumlu etkileri sadece tedavi devam ettiği sürece gözlenmiştir. Tedavisiz izleme döneminde ise tam iyileşme sağlanan 7 hastada da semptomların ortalama 4.71 ± 3.09 gün içinde tekrarladığı gözlenmiştir (en erken nöks 1 gün , en geç nöks 10 gün içinde).

Tedavi sırasında 23 hastada ($\% 76.7$) ketotifene bağlı yan etkiler (sedasyon ve/veya kilo artışı) tespit edilmiştir. Yan etkiler nedeniyle tedaviyi sonlandıran hasta olmamıştır.

Tablo IV'te ketotifen tedavi sonuçları özetlenmiş, Tablo V ve şekil 2'de ketotifen tedavisi öncesi ve sonrası semptom skorları sunulmuştur.

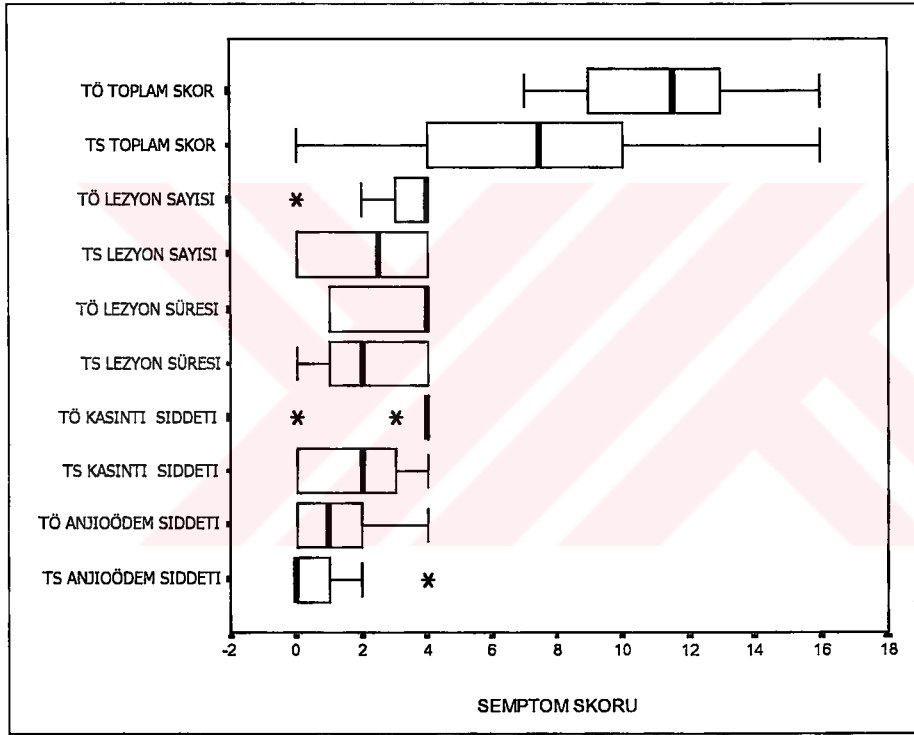
Tablo-IV: Ketotifen tedavi sonuçları

Altı haftalık tedavi sonunda		
Tam iyileşme	7	$\% 23.30$
Tedaviye cevapsız	23	$\% 76.70$
İyileşme yüzdesi *	49.63 ± 36.73	
Tedaviye cevap veren hastalarda (n=7)		
Nüks	7	$\% 100$
Ortamala nöks zamanı (gün)	4.71 ± 3.09	
Nükste ortalama toplam skor	10.57 ± 2.99	
Yan etki		
Var	23	$\% 76.70$
Yok	7	$\% 23.30$
Sedasyon	16	$\% 53.30$
Sedasyon ve kilo artışı	7	$\% 23.30$

* İyileşme yüzdesi = tedavi öncesi skor - tedavi sonrası skor / tedavi öncesi skor

Tablo-V: Ketotifen tedavisi öncesi ve sonrası semptom skorlarının karşılaştırılması

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p	z
Toplam semptom skoru	11.17 ± 2.49	6.80 ± 4.57	< 0.001	- 4.206
Lezyon sayısı	3.37 ± 1.13	2.13 ± 1.68	0.001	- 3.473
Lezyon süresi	2.87 ± 1.36	1.97 ± 1.59	0.001	- 3.222
Kaşıntı şiddeti	3.67 ± 0.80	1.77 ± 1.41	< 0.001	- 4.260
Anjioödem şiddeti	1.27 ± 1.39	0.83 ± 1.15	0.005	- 2.807



Şekil 2. Ketotifen tedavisi öncesi ve sonrasında semptom skorlarının dağılımı

LEVOTİROKSİN TEDAVİ SONUÇLARI:

Levotiroksin tedavisiyle 16 hastada tam iyileşme (son semptom skoru 0) gerçekleşmiştir. Semptomları devam 14 hastanın da 6 'sında kısmen iyileşme (iyileşme yüzdesi > %50) gözlenmiştir. Tedavisiz izleme döneminde tam iyileşme sağlanan 16 hastanın 5 'inde ortalama 19.2 ± 15.6 gün içinde semptomların tekrarladığı gözlenmiştir (en erken nüks 1 gün, en geç nüks 40 gün içinde). Nüks gözlenen hastalarda ortalama semptom skoru 5.8 ± 4.1 olarak hesaplanmıştır.

Onbir hastaya ikinci kez 4 haftalık levotiroksin tedavisi verilmiştir (nüks gözlenen 4 hasta, kısmen iyileşme sağlanan 5 hasta ve ilk kür tedaviye hiç cevap alınamayan 2 hasta). İkinci 4 haftalık levotiroksin tedavisi uygulanan bu 11 hastadan 7'sinde tam iyileşme sağlanmış ve uzun süreli takiplerinde bu hastalarda tekrar nüks gelişmemiştir. Tablo VI'da ikinci kür levotiroksin tedavisi uygulanan 11 hastaya ait sonuçlar özetlenmiştir.

Tablo-VI: İkinci kür levotiroksin tedavisi uygulanan hastalara ait sonuçlar

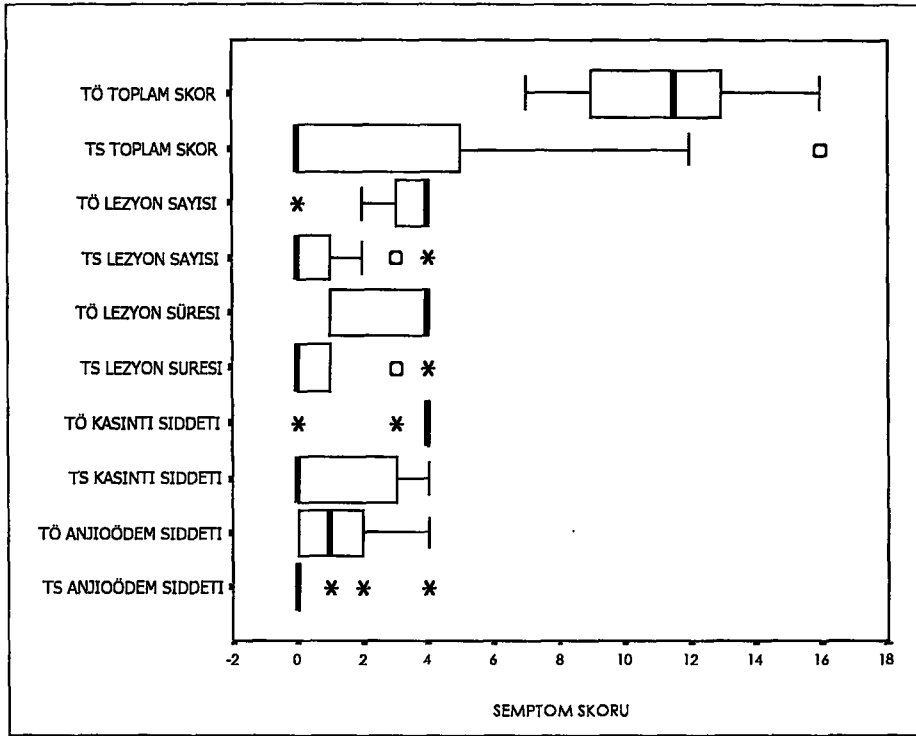
BİRİNCİ KÜR TEDAVİ SONUÇLARI	n		İKİNCİ KÜR TEDAVİ SONUÇLARI		
			Başarılı (% 100 iyileşme)	Kısmen Başarılı (>% 50 iyileşme)	Başarısız (% 0 iyileşme)
Başarılı	4	→	3	-	1
Kısmen başarılı	5	→	4	1	-
Başarısız	2	→	-	-	2

Levotiroksin tedavisi ikinci kür tedavi sonuçlarıyla birlikte genel olarak değerlendirildiğinde iyileşme yüzdesi % 68.8 ± 42.8 'dir. Levotiroksin ile 18 hastada %100 ve 3 hastada ortalama % 65.1 ± 4.1 iyileşme sağlanmıştır. 9 hasta tedaviye cevap vermemiştir. Tedavi öncesinde 11.17 ± 2.49 olan ortalama semptom skoru, tedavi sonrasında 3.00 ± 4.62 olarak hesaplanmıştır. Toplam semptom skorları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($z=-4.293$, $p<0.001$). Hastalarda lezyon sayısı ve süresi, kaşıntı şiddeti ve anjioödem şiddeti belirgin olarak azalmıştır ($z=-4.293$, $p<0.001$).

Tablo VII ve şekil 3'te levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası semptom skorları sunulmuştur.

Tablo-VII: Levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası semptom skorlarının karşılaştırılması

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p	z
Toplam semptom skoru	11.17 ± 2.49	3.00 ± 4.62	< 0.001	- 4.293
Lezyon sayısı	3.37 ± 1.13	0.93 ± 1.55	< 0.001	- 4.198
Lezyon süresi	2.87 ± 1.3	0.73 ± 1.28	< 0.001	- 4.025
Kaşıntı şiddeti	3.67 ± 0.8	1.17 ± 1.68	< 0.001	- 4.199
Anjioödem şiddeti	1.27 ± 1.3	0.23 ± 0.82	= 0.001	- 3.448



Şekil 3. Levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrasında semptom skorlarının dağılımı

Levotiroksin tedavisi sonrasında 5 hastada anti TG antikor düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=1.926$, $p=0.165$). Anti TPO antikor düzeyi yüksek olan hasta sayısında ise değişiklik olmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama anti TG ve anti TPO antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2 = -0.805$, $p=0.421$ ve $\chi^2 = 0.00$, $p=1.000$).

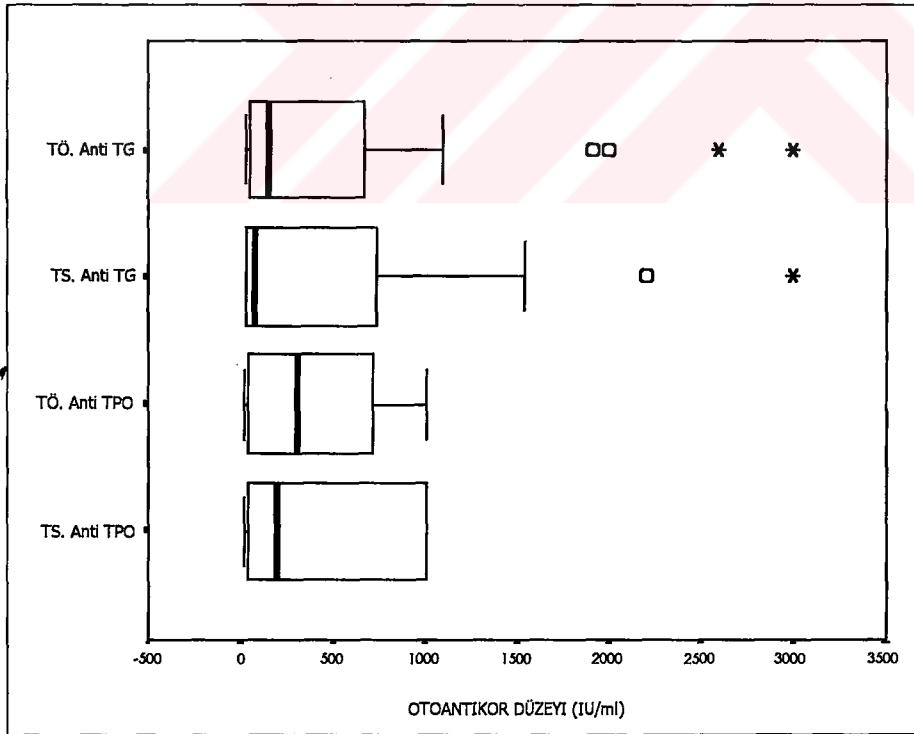
TSH tüm hastalarda baskılanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası TSH düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($z=-4.705$, $p<0.001$). Tedavi öncesinde subklinik hipotiroidi olan 3 hasta tedavi sonunda ötiroid duruma gelmiş, hipotiroidi olan 1 hastada ise tedavi sonu değerlendirmede hipotiroidi laboratuvar bulgularının devam etmekte olduğu tespit edilmiştir (bu hastanın tedavisine replasman tedavisi olarak devam edilmiş ve uzun süreli takipte klinik ve laboratuvar olarak tamamen düzeldiği gözlenmiştir).

Tablo VIII ve şekil 4'te levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon ve otoantikor düzeyleri özetlenmiştir.

Tablo-VIII: Levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon ve otoantikor düzeyleri

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p	z
TSH (mIU/L)*	7.18± 18.39	4.07 ± 18.15	< 0.001	- 4.705
Tiroid fonksiyonları				
Ötiroid	26	29		
Hipotiroidi	1	1		
Subklinik hipotiroidi	3	0		
Anti TG				
Yüksek hasta (n)	23	18	0.165	1.926 (χ^2)
Ortalama (IU/ml)	534.14± 803.7	515.61 ± 850.41	0.421	- 0.805
Anti TPO				
Yüksek hasta (n)	22	22	1.000	0.000 (χ^2)
Ortalama (IU/ml)	397.94± 390.46	410.14 ± 421.23	0.765	- 0.299

*Normal değer 0.4 - 4.6 mIU/L



Şekil 4. Levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrasında tiroid otoantikor düzeyleri

Levotiroksin tedavisi sırasında 5 hasta semptomların kontrolü için ek tedaviye ihtiyaç duymuştur. Ek tedavi olarak sadece kısa etki süreli antihistamin (hidroksizin) kullanılmıştır. Antihistamin tedavi sadece semptomların uykuyu ya da günlük aktiviteyi etkilediği durumlarda ve tek doz halinde kullanılmıştır. Ek tedavi genellikle levotiroksin tedavisinin ilk 10 günü içinde kullanılmıştır.

Levotiroksin tüm hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Sadece 1 hastada (28 yaş/kadın) tedavinin ilk haftasında nabız sayısında artma gözlenmiş ancak tedavinin kesilmesini gerektirir düzeyde rahatsızlık oluşturmamıştır. Hastaların kan basıncı normal sınırlarda seyretmiştir. Tüm hastalar tedaviyi planlanan sürelerde tamamlamışlardır.

Tablo IX 'da levotiroksin tedavi sonuçları özetlenmiştir.

Tablo-IX: Levotiroksin tedavi sonuçları

Tedavi sonunda		
Tam iyileşme	18	% 60.00
Kısmi iyileşme	3	% 10.00
Tedaviye cevapsız	9	% 30.00
İyileşme yüzdesi *	68.81 ± 42.85	
Tedavisiz takip sırasında		
Nüks	5	% 16.70
Ortamala nüks zamanı (gün)	40.00 ± 15.67	
Nükste ortalama toplam skor	12.00 ± 4.15	
Yan etki		
Var	1	% 3.30
Yok	29	% 96.70
Taşikardi	1	% 3.30

* İyileşme yüzdesi = tedavi öncesi skor - tedavi sonrası skor / tedavi öncesi skor

Levotiroksin tedavisinden fayda gören ve görmeyen hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, ortalama hastalık süresi, tedavi öncesi toplam semptom skorunun tedavi sonuçlarını etkileyen faktörler olmadığı belirlendi (p=1.000). Aynı şekilde tedavi öncesi ve sonrası TSH değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (z=-1.630, p=0.103).

Tiroid otoantikor düzeyleri açısından karşılaştırılma yapıldığında, tedaviden fayda gören hastaların daha yüksek tedavi öncesi anti TPO antikor düzeylerine sahip olduğu ($z=-2.259$, $p=0.025$), buna karşın tedavi öncesi ve sonrası anti TG antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($z=-0.113$, $p=0.910$).

Tedavi öncesinde hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi olan ve tiroid ultrasonografi bulguları olan hastaların levotiroksin tedavisinden fayda gören grupta daha fazla olduğu tespit edildi. Levotiroksin tedavisinden fayda gören ve görmeyen hastaların karşılaştırılması tablo X'da özetlenmiştir.

Tablo-X: Levotiroksin tedavisinden fayda gören ve görmeyen hastaların karşılaştırılması

	Fayda görenler	Fayda görmeyenler	p	z
Cinsiyet				
Erkek	4 (% 19)	2 (% 22.2)	1.000	
Kadın	17 (% 81)	7 (% 77.8)		
Yaş	37.29 ± 11.95	37.56 ± 13.51	0.964	- 0.045
Hastalık süresi (ay)	44.48 ± 64.06	37.33 ± 63.30	0.387	- 0.864
Toplam semptom skoru	11.57 ± 2.27	10.22 ± 2.86	0.138	- 1.485
TSH	9.46 ± 21.72	1.84 ± 0.64	0.103	- 1.630
Tiroid fonksiyonları				
Ötiroid	17 (% 81)	9 (% 100)		
Hipotiroidi	1 (% 4.8)	0 (% 0)		
Subklinik hipotiroidi	3 (% 14.3)	0 (% 0)		
-Tiroid USG				
Heterojen eko	10 (% 47.6)	3 (% 33.3)		
Diffüz hiperplazi	1 (% 4.8)	0 (% 0)		
Normal USG	5 (% 23.8)	1 (% 11.1)		
USG yok	5 (% 23.8)	5 (% 55.5)		
Anti TG (IU/ml)	575.83 ± 846.94	436.83 ± 675.52	0.910	- 0.113
Anti TPO(IU/ml)	488.78 ± 385.90	185.98 ± 328.88	0.025	- 2.259

KETOTİFEN VE LEVOTİROKSİN TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo XI'de tiroid otoantikörleri pozitif olan KÜA hastalarında ketotifen ve levotiroksin tedavilerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Levotiroksin tedavisiyle elde edilen tedavi sonu toplam semptom skoru, ketotifen tedavisiyle elde edilenden belirgin olarak düşüktür ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($z=-3.043$, $p=0.002$). Levotiroksin ürtiker ve anjioödem semptomlarını ketotifenden daha fazla baskılamıştır.

Levotiroksin ile tedavi sonunda ketotifene göre daha yüksek bir iyileşme yüzdesi elde edilmiştir ($z= -2.380$, $p=0.017$). Levotiroksin tedavisinden 21 hasta fayda görürken, ketotifen tedavisinden sadece 7 hasta fayda görmüştür ($\chi^2=13.125$, $p<0.001$). Ayrıca ketotifenden fayda görmüş olan hastaların hepsinde tedavi sonrası nüks gözlenirken, levotiroksin tedavisine cevap veren hastalardan sadece 5 tanesinde nüks gözlenmiştir.

Yan etkiler açısından da levotiroksin ile ketotifen tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Levotiroksin tedavisiyle sadece 1 hastada yan etki gözlenirken, ketotifen hastaların %76.7'sinde yan etkilere neden olmuştur ($\chi^2=33.611$, $p<0.001$).

Tablo-XI: Ketotifen ve levotiroksin tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

	KETOTİFEN	LEVOTİROKSİN	P	z
Toplam semptom skoru	6.80 ± 4.57	3.00 ± 4.62	0.002	- 3.043
Lezyon sayısı	2.13 ± 1.68	0.93 ± 1.55	0.010	- 2.583
Lezyon süresi	1.97 ± 1.59	0.73 ± 1.28	0.001	- 3.332
Kaşıntı şiddeti	1.77 ± 1.41	1.17 ± 1.68	0.065	- 1.845
Anjioödem şiddeti	0.83 ± 1.15	0.23 ± 0.82	0.003	- 2.984
İyileşme yüzdesi	40.63 ± 36.73	% 68.81 ± 42.85	0.017	- 2.380
İyileşme (n)	7	21	< 0.001	13.125 (χ^2)
İyileşme yok (n)	23	9		
Tam iyileşen hastalarda nüks				
Var (n)	7	5		
Yok (n)	0	13		
Yan etki				
Var (n)	23	1	< 0.001	33.611 (χ^2)
Yok (n)	7	29		

TEDAVİ MALİYETLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ketotifen ve levotiroksin tedavi maliyetleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada kullanılan ilaç miktarları ve birim fiyatlara göre maliyet tablo XII'de sunulmuştur. Her iki ilacın tedavi maliyetleri arasında levotiroksin lehine önemli bir fark olduğu gözlenmektedir.

Tablo-XII: Ketotifen ve levotiroksin tedavi maliyetlerinin karşılaştırılması

	KETOTİFEN	LEVOTİROKSİN
Tedavi süresi	6 hafta	4 - 8 hafta
Kullanılan ilaç miktarı (tablet /hasta)	60	30 – 60
Birim fiyat (tablet/TL) *	148.150	5.360
Hasta başına toplam maliyet (TL)	8.888.900	160.800-321.600
Çalışmanın toplam tedavi maliyeti (TL)	266.667.000	6.592.800

* Temmuz 2000 fiyatları.

ÇALIŞMA GRUBUNUN TAKİP SÜRELERİ VE TAKİP SONUÇLARI

Levotiroksin tedavisinden fayda görmüş olan 21 hastanın uzun süreli takipleri devam etmektedir. Temmuz 2000 tarihi itibarıyla en uzun takip süresi 18 ay, en kısa takip süresi ise 1 ay olup ortalama takip süresi 6.47 ± 4.94 aydır. 10 hasta 6 ay ve daha uzun süredir takip edilmektedir. Bu hastalarda halen semptomlarda nüks gözlenmemiş ve tekrar levotiroksin ya da diğer klasik tedavilere ihtiyaç olmamıştır.

V. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik ürtiker ve anjiödem, bazen yıllarca devam edebilmesi nedeniyle hastaların iş ve sosyal hayatlarını etkilemekte, olguların %80'inden fazlasında etyolojinin belli olmaması ve bu nedenle etkin bir şekilde tedavi edilememesi nedeniyle hem hastalar hem de doktorlar açısından sorun olmaya devam etmektedir. Ayrıntılı anamnez, gıda günlükleri, biyokimyasal ve immünolojik tetkikler, KÜA etyolojik tanısında genellikle yetersiz kalmaktadır. Eliminasyon diyetleri, ilaç eliminasyonları, antihistaminikler veya sistemik kortikosteroidlerle tedavi sadece semptomların geçici olarak ortadan kalkmasını sağlamakta çoğu kez tedavinin kesilmesini takiben semptomlar nüksetmektedir.

KÜA patogenezi ile ilgili son bilgiler, birçok olguda altta yatan bir otoimmün hastalık olabileceğini göstermektedir. Bazı olguların tiroid otoimmünitesi ile birlikte olduğu ve bu hastaların bir kısmının tiroid hormonu tedavisinden fayda gördüğünü destekleyen bulgular artmaktadır (27).

1983 yılından itibaren tiroid otoimmünitesi ile ürtiker arasında ilişki olduğu gösteren birçok makale yayınlanmıştır. Leznoff ve arkadaşları ilk kez tiroid otoimmünitesi ile KÜA arasında bağlantı olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmalarında 140 KÜA hastasını değerlendirmişler ve 17 hastada (%12.1) yüksek titrelerde anti TPO antikor tespit etmişlerdir. Kontrol gruplarında anti TPO pozitifliği %5.6 oranında olduğundan, tiroid otoimmünitesi ve KÜA arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu belirlemişlerdir (42). Daha sonra Leznoff ve Sussman uzun süreli ikinci bir çalışmada 624 KÜA hastasının 90 'nında (%14.4) tiroid otoimmünitesi bulgularını göstermişlerdir (43).

Lanigan, Short ve Moulton tiroid otoimmünitesi ve KÜA arasındaki potansiyel birlikteliği ortaya koymak için 3 grup hastayı karşılaştırmışlardır. Birinci grubu anti TG veya anti TPO antikorları ile birlikte tiroid hastalığı olan 50 hastadan, ikinci grubu tiroid hastalığı olup tiroid otoantikorları negatif olan 50 hastadan ve üçüncü grubu da tiroid hastalığı olmayan 50 kontrol hastasından oluşturmuşlardır. Birinci grupta 14 hastada (%28), ikinci grupta 2 hastada (%4) ve üçüncü grupta 3 hastada (%6) KÜA hikayesi tespit etmişlerdir. Bu sonuçlarla KÜA 'in belirgin olarak tiroid otoimmünitesi ile birlikte olduğunu ileri sürmüşlerdir (39).

Collet ve arkadaşları kronik ürtikeri olan 45 hastayı araştırmışlar ve 8 hastada (%17.7) otoimmün tiroid hastalığının laboratuvar bulgularını tespit etmişlerdir (12).

Türktaş ve arkadaşları 90 KÜA hastasını, 80 kontrol hastasıyla tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları açısından karşılaştırmışlardır. KÜA hastalarının 11 'inde anti TG

antikoru (%11.7), ve 9 'unda da anti TPO antikoru (%9.57) pozitifliği tespit etmişler ve kontrol grubunda tiroid otoantikoları 3 hastada pozitif olduğundan (% 3.7), bu istatistiksel olarak anlamlı farkın KÜA ve tiroid otoimmünitesi ile birlikteliğini gösterdiğini bildirmişlerdir (61).

Sebik ve arkadaşları da 60 KÜA hastasında tiroid otoantikolarını araştırmışlar ve 10 hastada (%16.7) tiroid otoimmünitesi olduğunu saptamışlardır (18).

Kliniğimizde daha önce izlenmiş olan tedaviye dirençli 3 KÜA hastasında tiromegali tespit edilmesinden yola çıkılarak tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikolarına bakılmış ve ötiroid olan hastalarda yüksek titrelerde tiroid otoantikoları olduğu tespit edilmiştir. İki hastada da tiroid ince iğne aspirasyon bulgularının Hashimoto tiroiditi ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (48).

Ürtikerin tiroid hastalıklarında gözlenebilen dermatolojik bir bulgu olduğu bilinmektedir. Ürtiker genellikle ötiroid ya da hipotiroid tiroid hastalarında gözlenen bir bulgu olmakla birlikte, hipertiroidizm ile birlikte ürtiker ya da sadece pruritus şeklinde görülebildiği bildirilmiştir (26, 27, 42). Ancak hipertiroidizm ve ürtiker çok sık rastlanan bir klinik tablo değildir. Bir çalışmada 236 tirotoksik hastanın sadece 1 tanesinde ürtiker olduğunu tespit edilmiştir (50). Bir başka çalışmada ise 330 KÜA hastasının 20'sinde (% 6) hipertiroidizm olduğu bildirilmiştir (32).

Tiroid otoimmünitesi ile KÜA arasındaki birlikteliğin gösterilmesini takiben bu hastaların tedavisinde tiroid hormonlarının kullanılabileceği görüşü ileri sürülmüştür. Bu tedavi yine ilk kez Leznoff ve arkadaşları tarafından denenmiştir. Ötiroid ve tiroid otoimmünitesi olan 7 hastaya 0.2 mg/gün levotiroksin tedavisi vermişler ve 3 hastada ürtiker semptomlarının tamamen ortadan kalktığını gözlemişlerdir. Tam olarak iyileşen hastaların dışında 2 hastada da semptomlarda düzelme tespit etmişler, 2 hastanın ise tedaviye cevap vermediğini bildirmişlerdir (42). Daha sonra Leznoff ve Sussman daha geniş bir çalışmada KÜA ile birlikte hipotiroidi veya subklinik hipotiroidi olan 46 hastayı levotiroksin ile tedavi etmişlerdir. Bu çalışmada da 8 olguda iyileşme olduğunu ortaya koymuşlardır (43).

Benzer şekilde Rumblyrt ve arkadaşları, 0.025-0.1 mg/gün levotiroksin ile tedavi edilen ve 7 tanesinde tiroid otoimmünitesi bulguları olan refrakter ürtikerli 10 ötiroid hastayı bildirmişlerdir. Tiroid otoantikoları pozitif olan 7 hastada da 4 hafta içinde ürtiker tablosunda düzelme tespit etmişler, semptomları nüks eden hastalarda tekrar levotiroksin tedavisi başlandığında semptomların tekrar düzeldiğini ifade etmişlerdir. Klinik iyileşme ile tiroid

otoantikör düzeyleri arasında korelasyon olmadığını ve tüm hastalarda TSH'nın baskılandığını ortaya koymuşlardır (52).

Bir olgu raporunda da antihistamin ve kortikosteroid tedavilere cevap vermeyen, kronik ürtikeri ve tiroid otoimmünitesi olan 9 yaşında bir hastanın 0.05 mg/gün levotiroksin ile tedavi edildiği ve 9 ay boyunca semptomsuz olarak kaldığı bildirilmiştir (16).

Tiroid otoimmünitesi ile KÜA birlikteliği birçok yayında ve temel kitaplarda vurgulanmış olmasına rağmen, tedavi ile ilgili bilinenler çok fazla değildir. Bu tür hastalarının levotiroksin tedavisinden fayda gördüğünü destekleyen birkaç çalışma ve olgu raporu vardır. Ancak levotiroksin tedavisini diğer klasik KÜA tedavileriyle karşılaştıran bir klinik çalışma yoktur. Levotiroksinin diğer tedavilere üstünlüğü olup olmadığı, ürtiker ve anjioödem semptomlarının hangilerini ne oranda baskıladığı tam olarak bilinmemektedir. KÜA yoğun tedavilere rağmen tekrarlayan nükslerle seyreden bir klinik tablo olduğundan, uygulanan bir tedavinin sonuçlarının sürekli olması önemli bir gereksinimdir. Bu anlamda levotiroksin tedavisinin uzun süreli etkinliği bilinmemektedir.

Bu çalışmada, tiroid otoimmünitesi olan KÜA hastalarında levotiroksin tedavisi ile ilgili tam olarak bilinmeyen konuların aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu hastalarda klasik tedaviler de etkili oluyorsa, etkileri ve yan etkileri iyi bilinse bile, hastalara tiroid hormonu yapısında bir ilaç olan levotiroksin verilmesinin avantajları olup olmadığı sorgulanmıştır.

Çalışma grubunu oluşturmak üzere incelenmiş olan hastaların % 12.16 'sında tiroid otoimmünitesi laboratuvar bulguları tespit edilmiştir. Tiroid hastalığı olmayan normal popülasyonda tiroid otoantikörlerinin tespit edilme oranı Leznoff ve arkadaşları tarafından %5.6, Tunbridge ve arkadaşları tarafından %5.3 olarak tespit edilmiştir (42, 60). Türk toplumuna ait bir çalışmada da bu oran %3.7 olarak bildirilmiştir (61).

Çalışmaya alınan hastaların ortak özellikleri KÜA yanında tiroid otoantikörlerinin anlamlı düzeylerde pozitif olması ve KÜA nedeni olabilecek diğer faktörlerin bulunmamasıdır. Diğer bir deyişle eğer tiroid otoantikörleri araştırılmamış olsa "*idiyopatik KÜA*" olarak tanımlanabilecek hastalardır. Bu tür hastaların tedavisinde genellikle antihistaminler ya da ketotifen, veya yetersiz kaldığında da alternatif olarak sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bu tedavilere alınan cevaplar hastadan hastaya değişmekle birlikte, genellikle tedavi bitiminde semptomların nüks ettiği gözlenmektedir. Bu nedenle çoğu kez uzun süreli tedaviler gerekli olmaktadır.

Çalışma grubunda tedavi etkinliği değerlendirilen ilk ilaç ketotifendir. Tedavi sonrası sonuçlarımız ketotifen tedavisinin hastaların bir kısmında ürtiker ve anjioödem baskılamakta etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Semptomlar 23 hastada ketotifen tedavisinin ilk günlerinden itibaren baskılanmaya başlamış ve 6 haftalık tedavi tamamlandığında değişik oranlarda iyileşme sağlanmıştır. Bununla birlikte tam iyileşme sağlanan 7 hasta hariç diğer hastaların hiçbirinde iyileşme yüzdesi %50'yi geçememiştir. Ayrıca tedavisiz takip döneminde %100 iyileşme sağlanan hastaların hepsinde nüks gözlenmiştir.

Türktaş ve arkadaşları, tiroid otoimmünitesi bulguları olmayan 46 KÜA hastasında ketotifen tedavisinin etkinliğinin değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %68'inin ketotifenden fayda gördüğünü bildirmişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğunu saptamışlardır. Ancak çalışmaları hastaların uzun süreli takipleri ve nüks oranları hakkında veri sunmamaktadır (30).

KÜA tedavi amaçlarından birisi de semptomları ortadan kaldırırken hastanın iş ve sosyal hayatının tedaviden olumsuz yönde etkilenmemesini sağlamaktır. Ketotifenin belki de en rahatsız edici yan etkisi olan sedasyon hastalarımızın %76.70'inde gözlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında da ketotifen, bu grup hastalarda elde edilen olumlu sonuçlardan çok daha fazla olumsuz etkilere neden olmuştur. Türktaş ve arkadaşlarının çalışmasında da KÜA hastalarının tedavisinde ketotifenin en önemli yan etkisinin sedasyon olduğu vurgulanmıştır (30).

Bu sonuçlar ketotifen tedavisinin tiroid otoimmünitesi bulguları olan hastalar için çok uygun bir tedavi yaklaşımı olamayacağını göstermektedir.

Literatürdeki bildirilerden yola çıkılarak uygulanmış olan levotiroksin tedavisinin ise çalışma grubunda ketotifenle karşılaştırıldığında birçok yönden daha üstün bir tedavi yaklaşımı olduğu ortaya konmuştur. Levotiroksin tedavisi 18 hastada %100, 3 hastada da ortalama % 68.81 iyileşme sağlanmıştır. KÜA semptomları tedavinin 10. gününden itibaren baskılanmaya başlamıştır. Genellikle 4 haftalık tedavi yeterli olmuş, nüks gözlenen ya da semptomların tamamen baskılanamadığı hastalarda ikinci bir 4 haftalık tedavi uygulanmıştır. Tedavi sonrası semptom skoru ketotifende 6.80 ± 4.57 iken, levotiroksinde 3.00 ± 4.62 olarak hesaplanmıştır. Aradaki istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0.002$) levotiroksinin çalışma grubunda semptomları ketotifenden daha iyi baskıladığının göstergesidir.

Levotiroksin tedavisi sonrasında semptomları nüks eden hasta sayısı ve nüks zamanı da ketotifene oranla çok daha düşüktür. Ketotifen tedavisinden fayda gören hastaların tamamında ortalama 4.71 ± 3.09 gün içinde nüks gözlenirken, levotiroksinden fayda gören

hastaların sadece %16.70'inde ortalama 40.00 ± 15.67 gün içinde semptomların tekrarladığı gözlenmiştir.

Bilindiği gibi KÜA efektif olarak tedavi edilmediğinde çok sık olarak nükseden ve bazen yıllarca sürebilen bir klinik tablodur. Uygulanan bir tedavinin olumlu etkilerinin sürekli olması, hastanın tedavi süreleri ve kullanacağı ilaç miktarları açısından önemlidir. Semptomların kısa sürelerde kontrol edilmesi ve etkinliğin uzun süre devam etmesi, bir ilaç için çok önemli bir özelliktir. Bu özellikler toplam tedavi maliyetlerinin de düşük olmasını sağlayacaktır. Bu açıdan bakıldığında, levotiroksin tedavisinin KÜA hastalarının en azından bir kısmında tedavi maliyetlerini önemli oranda düşürdüğü açıktır. Çalışma grubunda ketotifen ve levotiroksin tedavi maliyetleri arasında çok büyük bir fark olduğu hesaplanmıştır. Ketotifen hesaplanan maliyeti sadece 6 haftalık süre içindir. Bu hastaların tamamında 6 haftadan sonra da tedavi gerektiğinden, yıllık tedavi maliyetlerinin ketotifen çok daha yüksek olacağı açıktır.

Ketotifen tedavi sonuçlarının süreklilik arzemediği buna karşın levotiroksin tedavisinden elde edilen olumlu sonucun uzun süre devam ettiği tespit edilmiştir. Çalışma grubunun uzun süreli takipleri devam etmektedir. Levotiroksinden fayda görmüş olan 21 hastanın hiçbirinde bugüne kadar (Temmuz 2000) semptomlar tekrar etmemiştir. En uzun süreli takip edilen hasta 18 aydır takip edilmektedir. Altı ay ve üzerinde takip edilen hasta sayısı 10'dur. Bu sonuçlar levotiroksinin tiroid otoimmünitesi ile birlikte olan KÜA hastalarının tedavisindeki başarısını vurgulamaktadır.

Tedaviye bağlı yan etkilerin azlığı, dolayısıyla iş ve sosyal hayatın etkilenmesinin minimal olması levotiroksin tedavisinin diğer bir üstün yanıdır. Ketotifen hastaların büyük kısmında yan etkilere neden olurken, levotiroksin ile sadece 1 hastada geçici yan etkiler gözlenmiş ve hastalar tedaviyi çok daha iyi tolere etmişlerdir.

Çalışma grubunda 9 hasta levotiroksin tedavisinden fayda görmemiştir. Tedaviden fayda gören ve görmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, tedavi öncesi toplam semptom skoru, tiroid fonksiyonları ve tiroid ultrasonografi bulguları açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Tedavi öncesi anti TG antikor düzeylerinin de farklı olmadığı, buna karşın anti TPO antikorlarının tedaviden fayda gören hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($z=-2.259$, $p=0.025$). Bu bulgu anti TPO antikorlarının otoimmün tiroid hastalığında anti TG antikoruna göre daha duyarlı olmasıyla açıklanabilir (10).

Bulgularımız KÜA 'in tiroid otoimmünitesi ile birlikteliğini ve bu hastaların levotiroksin tedavisinden fayda gördüklerini ortaya koymuştur. Ancak tiroid otoimmünitesinin hangi mekanizma ile ürtiker ve anjiödem neden olduğu ve levotiroksinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konular ile ilgili olarak ileri sürülen bazı görüşler vardır:

1. Otoimmün tiroiditte devam eden bir inflamasyon vardır. Buradaki inflamatuvar hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinler ve histamin salgılatıcı faktörler mast hücrelerinin endojen peptidler ve eksojen allerjenlere karşı (ilaçlar, enfeksiyonlar, gıdalar, fiziksel faktörler gibi) degranülasyon eşliğini düşürmektedir. Levotiroksin tedavisiyle ürtiker semptomlarının baskılanması bu görüşü desteklemektedir. Çünkü levotiroksin tedavisi tüm hastalarda TSH baskılanmasına neden olmaktadır. Baskılanan TSH kronik tiroid stimülasyonu ve glandular inflamasyonu baskılamaktadır (52). Çalışmamızda da klinik iyileşme ile sadece TSH baskılanmasının korele olduğu gösterilmiştir.

2. Tiroid otoantikörlerinin ürtiker patogeneğinde direkt etkisinin olabileceği, ürtikerin immün kompleks hastalıklarında olduğu gibi antijen-antikör komplekslerine bağlı ortaya çıktığı düşünülmüştür. Ancak hastaların deri biyopsi bulguları bu görüşü desteklememiştir. Tiroid otoimmünitesi ile birlikte olan ürtikerin histopatolojisi tipik ürtiker bulgularından farklı bulunmamıştır (42). Ayrıca tiroid otoantikör düzeyleriyle ürtiker kliniği arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bugün kabul edilen görüş tiroid otoantikörlerinin patojenik olmadığı ve sadece otoimmünitenin bir göstergesi olduğudur (27, 43, 52, 61). Bizim sonuçlarımız da tiroid otoantikörlerinin direkt olarak ürtiker kliniği ile ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır. Çünkü levotiroksin tedavisi sonrasında ürtiker semptomları ortadan kalkan hastalarımızda, tedavi öncesi ve sonrası tiroid otoantikör düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

3. Tiroglobulin ve tiroid peroksidaza karşı spesifik IgE tipinde antikörlerin varlığı ve bunlara bağlı mast hücre degranülasyonu düşünülmüştür. Ancak Leznoff ve arkadaşları immünfloresans çalışmada deri veya subkutan dokuya bağlı spesifik antikörlerin olmadığını göstermişlerdir (42). Fakat yakın zamanda yayınlanan bir olgu raporunda Bar-Sela ve arkadaşları IgE yapısında anti TPO antikörleri olan bir hastayı tanımlamışlar ve bu konuya tekrar dikkat çekmişlerdir. Tanımladıkları hastada 6 yıldır devam eden ve tedaviye dirençli ürtikere eşlik eden tiroid immünitesi ve yüksek serum total IgE düzeyleri tespit etmişlerdir. Serum IgE yüksekliğinden yola çıkarak, tiroid otoantikörlerinin tipini belirlemişler ve yüksek

IgG tipi anti TPO antikorlarıyla birlikte, düşük düzeyde de olsa IgE tipinde anti TPO antikorları olduğunu ortaya koymuşlardır. IgE antikör titresinin düşük olması nedeniyle ürtiker patogenezi ile ilişkisi muhtemelen zayıf olmakla birlikte, bu konunun üzerinde durulması gerektiğini vurgulamışlardır (3). Literatürde KÜA 'in atopiklerde normal popülasyondan daha yüksek olmadığı ve serum total IgE tayinlerinin tanıda yardımcı olmadığından çalışmasının gereksiz olduğu vurgulandığından (44), çalışmamızda serum total IgE düzeyini bir parametre olarak almadık. Bununla birlikte randomize olarak serum total IgE düzeyine baktığımız 7 hastadan sadece allerjik riniti olan 1 hastada IgE düzeyinin yüksek olduğunu ve diğerlerinde normal sınırlarda olduğunu saptadık.

4. İleri sürülen bir diğer görüş ise otoimmün tiroiditin ürtikere değil, ürtikerin otoimmün tiroidite neden olabileceği görüşüdür. Bu hipoteze göre kronik ürtikerde aktive CD4 T lenfositler aşırı miktarda lenfokin salgılamakta ve tiroid otoimmünitesi gelişimine neden olmaktadır. Bu hipotez, tedavi amaçlı interferon kullanılan hastalarda otoimmün tiroidit gelişebilmesi gözlemine dayandırılmıştır. Ancak, çoğu hastada KÜA bulguları ortaya çıkmadan önce de tiroid otoimmünitesi bulgularının olması, ürtiker remisyona girse bile tiroidit bulgularının devam ediyor olması bu hipotezin doğru olmadığını göstermektedir (43). Çalıştığımız hasta grubunda da, ürtikerin tiroid otoimmünitesine öncelik ettiği yönünde bir bulgu saptamadık.

5. Otoimmün tiroid hastalığı olan KÜA hastalarının levotiroksin tedavisinden fayda görmelerinden yola çıkılarak tiroid hormonlarının histamine kutanöz vasküler cevap ve mast hücreli degranülasyonu üzerinde direkt bir etkisini olduğu düşünülebilir. Ancak levotiroksinin böyle bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Goldberg ve arkadaşları tirotoksik hastalarda histamin ve 48/80 maddesine karşı deride ödem ve kızarıklık cevabını çalışmışlar ve normal kontrollerden farklı olmadığını ortaya koymuşlardır (22). Çalışmamız kapsamında biz de levotiroksinin histamine karşı deri cevabı üzerinde etkisini 10 hastalık bir pilot çalışma ile değerlendirdik. KÜA veya dermografizm şikayetleri olmayan ve değişik tiroid hastalıkları nedeniyle en az 2 aydır levotiroksin kullanmakta olan ve histamin cevabını baskılayabilecek antihistaminik, trisiklik antidepresan ve sistemik kortikosteroid kullanımı gibi durumların olmadığı 3 erkek ve 7 kadın hastaya histamin (10 mg/ml) ve negatif kontrol (salin solüsyonu) ile epidermal prick test uygulandı. Tüm hastalarda negatif kontrolle yapılan test negatif iken, histamine karşı normal deri cevabı (≥ 3 mm ödem ve etrafında eritem) olduğu gözlemlendi.

Aynı şekilde levotiroksinin mast hücreleri degranülasyonu üzerinde de etkisi olmadığı düşünülmektedir. Rumbirt ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid otoimmünitesi olan 7 hasta levotiroksinden fayda görürken, tiroid otoantikorları negatif olan 3 hastada levotiroksine cevap olmadığı gözlenmiştir (52). Levotiroksinin tiroid otoantikorları negatif olan KÜA hastalarında etkisinin olup olmadığı hakkında yorum yapabilmek için tiroid otoimmünitesi olmayan 10 KÜA hastasında, çalışma grubunda kullanılmış olan doz ve sürelerde levotiroksin tedavisi denedik. Ancak bu hastalarda levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası semptom skorlarının farklı olmadığı tespit edildi. Bu bulgu levotiroksinin tiroid otoimmünitesi yokluğunda ürtiker ve anjiödem kliniği üzerinde etkili olmadığını göstermektedir.

Çalışmadan elde edilen veriler şu şekilde özetlenebilir:

- ✓ KÜA hastaları değerlendirilirken özellikle kişisel ya da ailesel tiroid hastalığı hikayesi olan hastalarda tiroid otoantikorlarına mutlaka bakılmalıdır.
- ✓ Çalışma grubunun %80'i kadın hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle tiroid otoantikorları özellikle kadın hastalarda araştırılmalıdır.
- ✓ Çalışma grubunu oluşturan hastaların %86.7'sinin ötiroid durumda olması, tiroidit tanısı için sadece tiroid hormonları ve TSH düzeylerini ölçmenin yeterli olmadığını, tiroid otoantikorlarının mutlaka çalışılması gerektiğini vurgulamaktadır.
- ✓ Çalışmada kullanılan levotiroksin dozu 0.1 mg/gün 'dür. Bu dozun genel olarak yeterli ve etkili olduğu gözlenmiştir. Ancak bu doz yaşa ve tiroid fonksiyonlarına göre modifiye edilebilir.
- ✓ Dört haftalık tedavi genellikle yeterli olduğu gözlenmiştir. Tedaviye yeterli cevap alınamayan veya nüks gözlenen hastalarda ikinci bir 4 haftalık tedavi faydalı olmaktadır. Toplam 8 haftalık tedaviden fayda görmeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması uygun bir yaklaşımdır.
- ✓ Levotiroksin tedavisine başlamak için hastanın ötiroid durumda olması engel değildir. Dört haftalık levotiroksin ile tiroid fonksiyonlarında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

- ✓ Diğer nedenlerle levotiroksin kullanılan hastalarda olduğu gibi tedavinin takibi TSH ölçümleriyle yapılmalıdır. TSH normal sınırlarda tutulmalıdır. TSH düzeyinin tedavinin başlangıcından itibaren 4 haftalık aralıklarla kontrol edilmesi yeterli olmaktadır.
- ✓ Otoimmün tiroidit kronik bir hastalıktır ve hastaların tanısı bazen tek semptom olan ürtiker ve anjiyodem ile allerji uzmanları tarafından konmaktadır. Uzun sürede hastaların bir kısmında hipotiroidi gelişebildiği unutulmamalı ve ürtiker tedavi edildikten sonra hastalar takipten çıkartılmamalıdır. Hastaların tedavi ve takibinde endokrinoloji uzmanı görüşü alınması uygun bir yaklaşımdır.
- ✓ Tiroid otoimmünitesi olmayan KÜA hastalarında levotiroksin etkili değildir ve endikasyonu yoktur.

Sonuç olarak, hem hasta hem de hekim için problem olan KÜA tedavisinde, en azından % 12-14 hastada levotiroksin çok önemli bir tedavi alternatifi olduğu ortaya konmuştur. Patogenez ve tedavi mekanizmaları konusu tam olarak açıklanamamış olsa da, tiroid otoimmünitesi olan KÜA hastalarında kontrendikasyon yoksa levotiroksin mutlaka denemesi gereken bir tedavi yaklaşımıdır.

VI. ÖZET

Kronik ürtiker ve/veya anjioödem (KÜA) ve tiroid otoimmünitesi birlikteliği ve bu hastalarda levotiroksinin faydalı etkileri önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, levotiroksinin etkinliğini klasik KÜA tedavileriyle karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışmada levotiroksin tedavisinin gerçek değerini belirlemek amacıyla, KÜA ve tiroid otoimmünitesi olan hastalarda ketotifen ve levotiroksinin etkinliği araştırılmıştır.

Tiroid otoimmünitesi ile birlikte KÜA olan 30 hastaya ketotifen ve levotiroksin tedavileri uygulanmıştır. Hastalara önce ketotifen tedavisi verilmiş, daha sonra tedavisiz bir periyod sonunda levotiroksin tedavisine geçilmiştir. Ketotifen ve levotiroksin tedavileri, tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları, tedavilere yanıt verme süreleri, tedavi sonrası semptomsuz dönem süreleri, nüks oranları, nüks zamanları, ilaçların yan etkileri ve tedavi maliyetleri açısından karşılaştırılmıştır.

Levotiroksin ile karşılaştırıldığında ketotifeninin etkinliğinin, özellikle tedavi sonu semptom skorları, tedavi sonlandırıldıktan sonra nüks oranları, yan etkiler ve tedavi maliyetleri açısından çok iyi olmadığı tespit edilmiştir. Levotiroksinden fayda gören hasta sayısı daha fazladır. Levotiroksin tedavisiyle daha az yan etki, daha uzun semptomsuz dönem, daha düşük tedavi maliyetleri ve daha fazla hasta memnuniyeti elde edilmiştir.

Sonuç olarak, ailesel veya kişisel tiroid hastalığı hikayesi olan KÜA hastalarında ya da klasik tedavilere cevap alınamayan hastalarda tiroid otoantikörleri mutlaka araştırılmalıdır. Tiroid otoimmünitesi tespit edilen KÜA hastalarında levotiroksin tedavisi mutlaka uygulanmalıdır.

VII. SUMMARY

In previously reported investigations, an association between chronic urticaria and/or angioedema (CUA) and thyroid autoimmunity and beneficial effects of levothyroxine in these patients has been shown. However, there is no published study that compares the effectiveness of levothyroxine to conventional CUA therapies. In this study, effectiveness of ketotifen and levothyroxine investigated in patients with CUA and thyroid autoimmunity, to assess the true value of levothyroxine treatment.

Thirty patients with CUA and thyroid autoimmunity were treated with both ketotifen and levothyroxine. First all patients received ketotifen for six weeks period. After a washout period they received levothyroxine treatment. Two drugs compared with respect to pre-treatment and post-treatment symptom scores, onset of drug action, symptom free times after treatments, recurrence ratios, recurrence times, drug side effects and costs of the treatments. In addition, mechanism of action of the levothyroxine and pathophysiology of hives in thyroid autoimmunity discussed.

The effectiveness of ketotifen was poor when compared the levothyroxine, especially with respect to post-treatment symptom scores, recurrence of symptoms after discontinuation of the treatment, side effects and cost of the treatment. The number patients benefited from levothyroxine treatment was more than those benefited from ketotifen. Fewer side effects, longer symptom free period, lower costs and more patient pleasure was obtained with levothyroxine treatment.

In conclusion, screening for thyroid autoimmunity especially in patients with CUA and a family or individual history of thyroid disease and/or in patients unresponsive to standard therapies should be done. A trial of levothyroxine treatment in patients with CUA and thyroid autoimmunity should be administered.

KAYNAKLAR

1. Amino N., Tada H.: Autoimmune Thyroid Disease/Thyroiditis. In: DeGroot LJ: Endocrinology. WB Saunders Co. 1995, p.726-741.
2. Barlow R.J., Warburton F., Watson K., Kobza Black A., Greaves M.W.: Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin A Eur J dermatol 3: 273-275, 1993.
3. Bar-Sela S., Reshef T., Mekori Y.A.: IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 103: 1216-1217, 1999.
4. Beltrani V.S.: Urticaria and Angioedema. Dermatol Clinics 14: 171, 1996.
5. Bingham C.O.: Etiology and diagnosis of urticaria. UpToDate Vol. 7 No. 3, UpToDate Inc. 1999.
6. Bingham C.O.: Treatment of urticaria. UpToDate Vol. 7 No. 3, UpToDate Inc. 1999.
7. Bressler R.B., Sowell K., Huston D.P.: Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: Demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. J Allergy Clin Immunol 83: 756, 1989.
8. Charlesworth E.N.: The spectrum of urticaria: All that urticates may not be urticaria. Immunol and Allergy Clin North Am 15: 641, 1995.
9. Charlesworth E.N.: Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. Ann Allergy 76: 484-495, 1996.
10. Chiovato L., Bassi P., Santini F., et al.: Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 77: 1700, 1993.
11. Chu T.J., Warren M.S.: Zafirlukast (Accolate) In the treatment of chronic idiopathic urticaria- a case series. J Allergy Clin Immunol 101: 155, 1998.
12. Collet E., Petit J.M., Lacroix M., Bensa A.F., Morvan C., Lambert D.: Chronic urticaria and autoimmune thyroid diseases. Ann Dermatol Venerol. 122: 413-416, 1995.
13. Craps L.P.: Immunologic and therapeutic aspects of ketotifen. J Allergy Clin Immunol 76: 389-393, 1985.
14. Davies T.F.: Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) in UpToDay Vol. 7 No. 3 UpToDay Inc. 1999.
15. Dayan C.M., Daniels G.H.: Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 335: 99-107, 1996.

16. Dreyfus D.H., Schocket A.L., Milgram H.: Steroid-resistant chronic urticaria associated with anti-thyroid microsomal antibodies in a nine year old boy. *J Pediatr* 128: 576, 1996.
17. Egan C.A., Rallis T.M.: Treatment of chronic urticaria with ketotifen. *Arch Dermatol* 1997; 133:147-149
18. F. Sebik, A. Kokuludağ, E. Terzioğlu, S. Alper, A. Sin, T. Kabakçı: İdiyopatik kronik ürtiker-anjiyoödemli hastalarda tiroid otoimmünitesi. *Ege Tıp Dergisi*, 32: 63-65, 1993.
19. Fiebiger E., Maurer D., Holub H., Reininger B., Hartmann G., Woisetschlager M.: Serum IgG autoantibodies directed against the α chain of Fc ϵ RI: a selective marker and pathogenic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients *J Clin Invest* 96: 2606-2612, 1995.
20. Fine R.M.: The Fine page: autoimmune basis for chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 33: 164-165, 1994.
21. Friedmann P.S.: Assessment of urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 29: Suppl 3: 109-112, 1999.
22. Golderg A., Shapiro M., Hammel I., Mekori Y.A.: Cutaneous response to histamine, compound 48/80 and codeine in patients with hyperthyroidism. *Ann Allergy*. 64: 179-81, 1990.
23. Grattan C.E., Francis D.M., Slater N.G., et al: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria *Lancet* 339: 1078-1080, 1992.
24. Green S.L., Reed C.E., Schroeter A.L.: Double blind cross-over study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria *J Am Acad Dermatol* 12: 669-674, 1985.
25. Gruber B.L., Baeza M., Marchese M., Agnella V., Kaplan A.P.: Prevalance and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 90: 213-217, 1988.
26. Heymann W.R.: Advances in the cutaneous manifestations of thyroid disease. *Int J Dermatol* 36: 641-645, 1997.
27. Heymann W.R.: Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 40: 229-32, 1999.
28. Hide M., Francis D.M., Grattan C.E., Barr R.M., Winkelmann R.K., Greaves M.W.: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an autoimmune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy* 24: 624-627, 1994.

29. 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* 328: 1599-1604, 1993.
30. İ. Türkteş, S. Demirsoy, R. Cengizlier, T. İmir: Kronik ürtiker-anjioödemli hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular ile ketotifen tedavisine cevap. *Yeni Tıp Dergisi* 12: 200-202, 1995.
31. Jones R.R., Bhogal B., Dash A., et al.: Urticaria and vasculitis: A continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol*, 108: 695-703, 1983.
32. Juhlin L.: Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 104: 369-381, 1981.
33. Kamide R., Niimura M., Ueda H., Imamura S., Yamamoto S., Yoshida H., Kukita A.: Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter double-blind comparative study with clemastine. *Ann Allergy* 62: 322-325, 1989.
34. Kaplan A.P.: Urticaria and Angioedema. In: Kaplan AP: Allergy. Ch.35, Second Edition. WB Saunders Comp. Philadelphia, Pennsylvania, USA, 1997, p. 573-589.
35. Kaplan AP: Urticaria and Angioedema. In: Middleton E, et al: Allergy Principles and Practice. Vol.2, Ch.79, Fifth Edition. Mosby-Year Book Inc. St.Louis, Missouri, USA, 1998, p. 1104-1118.
36. Kennedy M.S.: Evaluation of Chronic Eczema and Urticaria and Angioedema. In: *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 19: 19-32, 1999.
37. Kobza Black A., Greaves M.W.: Urticaria and angioedema. In: Kay AB: Allergy and Allergic Diseases. Vol.2, Ch.102, First Edition. Blackwell Sci. Ltd. MA, USA, 1997, p.1586-1605.
38. Kohno Y., Yamaguchi F., Saito K., et al.: Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: Differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activity. *Clin Exp Immunol* 85: 459, 1991.
39. Lanigan S.W., Short P., Moulton P.: The association of chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol* 12: 335-338, 1987.
40. Larsen P.R., Davies T.F., Hay I.D.: The Thyroid Gland. In: Wilson D. et al: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. 1998, p. 419-422.
41. Leob S.: *Physician's Drug Handbook*. Fifth edition. Springhouse corporation. Pennsylvania. 1993, p. 698-609

42. Leznoff A., Josse R.G., Denburg J., Dolovich J.: Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 119: 636-640, 1983.
43. Leznoff A., Sussman G.L.: Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 84: 66-71, 1989.
44. Leznoff A.: Chronic urticaria. *Can Fam Physician* 44: 2170-2176, 1998.
45. Mandel S.J., Brent G.A., Larsen P.R.: Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 119: 492-502, 1993.
46. McLachlan S.M., Feldt-Rasmussen U., Young E.T., et al.: IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: A "fingerprint" of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol* 26: 335, 1987.
47. Monahan B.P., Ferguson C.L., Killeavy E.S., et al.: Torsades de pointes occurring in association with terfenadin use *JAMA* 264: 2788-2790, 1990.
48. O. Şener, O. Taşkapan, A. Aksu, M.E. Önde, Y. Narin, N. Ozangüç: Kronik ürtiker ve anjiödem ile tiroid otoimmünitesinin birlikteliği. *Türkderm* 32: 50-56, 1998.
49. O'Donnell B.F., Barr R.M., Kobza Black A., Francis D.M., Kernani F., Niimi N., et al: Intravenous immunoglobulin in autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 138: 101-106, 1998.
50. Ramanathan M, Abidin MN, Muthukumarappan M: The prevalence of skin manifestations in thyrotoxicosis--a retrospective study. *Med J Malaysia* 44: 324-328, 1989.
51. Rao K.A., Adlakha A., Verma-Ansil B., Meloy T.D., Stanton M.S.: Torsades de pointes ventricular tachycardia associated with overdose of astemizole *Mayo Clin Proc* 69: 589-593, 1994.
52. Rumblyrt J.S., Katz J.L., Schocket A.L.: Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 96: 901-906, 1995.
53. Sabroe R.A., Greaves M.W.: The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 133: 1003-1008, 1997.
54. Singer P.A.: Thyroiditis *Med Clin North Am.* 75: 61-77, 1991.
55. Spector S., Tan R.A.: Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 101: 572, 1998.
56. Stack P.S.: Methotrexate for urticarial vasculitis *Ann Allergy* 72: 36-38, 1994.
57. Stack P.S.: Methotrexate for urticarial vasculitis *Ann Allergy* 72: 36-38, 1994.

58. Tharp M.D.: Chronic urticaria: Pathophysiology and treatment approaches. J Allergy Clin Immunol 98: 325-330, 1996.
59. Tong L.J., Balakrishnan G., Kochan J.P., Kinet J.P., Kaplan A.P.: Assessment of autoimmunity in patients with urticaria. J Allergy Clin Immunol 99: 461-465, 1997.
60. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R., Appleton D., Brewis M., Clark F., Evans J.G., Young E., Bird T., Smith P.A.: The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 7: 481-493, 1977.
61. Turktas I., Gokcora N., Demirsoy S., Cakir N., Onal E.: The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. Int J Dermatol 36:187-190, 1997.
62. Urticaria and angioedema. In: Fireman P., Slavin R.G.: CD Atlas of Allergies Mosby Int. 1997.
63. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley Evans J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F., et al.: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 43: 55-68, 1995.
64. Weetman A.P., McGregor A.M.: Autoimmune thyroid disease : further development in our understanding. Endocr Rev . 15: 788-830, 1994.
65. Wiles J.C., Hansen R.C., Lynch P.J.: Urticarial vasculitis treated with colchicine J Allergy Clin Immunol 73: 600-603, 1984.

**İC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA MERKEZİ**