

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKERDE DÜŞÜK DOZ SİKLOSPORİN TEDAVİSİNİN
BAZI SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Savaş ÖZTÜRK

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. H. Serhat İNALÖZ**

Gaziantep-2003

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
1-EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2-PATOGENEZ.....	3
2.1. Ürtiker patogenezinin sınıflandırılması.....	3
2.1.1. İmmünolojik mekanizmalar.....	5
2.1.2. Non-İmmünolojik mekanizmalar.....	6
2.2. K.İ.Ü Patogenezi.....	7
2.2.1. Mast Hücrelerinin rolü.....	10
2.2.2. Bazofillerin rolü.....	14
3-ETİYOLOJİ.....	15
3.1. İlaçlar.....	15
3.2. Gıda maddeleri.....	15
3.3. Respiratuar allerjenler.....	16
3.4. Enfeksiyonlar.....	16
3.5. İç hastalıkları.....	16
3.6. Böcek sokmaları.....	17
3.7. Fiziksel kökenli ürtikerler.....	17
3.8. Psikşik faktörler ve stres.....	17
3.9. Penetre olan veya temas eden maddeler.....	17
3.10. Genetik faktörler.....	17
3.11. Diğer nedenler.....	17
4-KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	17
4.1. Fiziksel ürtikerler.....	19
4.1.1. Dermografizm.....	19
4.1.2. Kolinerjik Ürtiker.....	19
4.1.3. Basınç Ürtikeri.....	19
4.1.4. Soğuk Ürtikeri.....	20
4.1.5. Lokalize Sıcak Ürtikeri.....	20
4.1.6. Solar Ürtiker.....	20
4.1.7. Adrenerjik Ürtiker.....	20
4.1.8. Akuajenik Ürtiker.....	20

4.2. Kontakt �rtiker.....	20
4.3. Ürtikeryal Vaskülit.....	21
5-TANI VE AYIRICI TANI.....	21
6-HİSTOPATOLOJİ.....	22
7-TEDAVİ.....	22
8-SİKLOSPORİN.....	26
3. MATERYAL VE METOD.....	30
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	47
7. TÜRKÇE ÖZET.....	48
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	49
9. KAYNAKLAR.....	50

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmem için her zaman katkılarını ve desteğini gördüğüm sayın hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI başta olmak üzere, Sn. Doç. Dr. Zülal ERBAĞCI, Sn. Doç. Dr. H. Serhat İNALÖZ ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Necmettin KIRTAK'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimi hazırlamam sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. H. Serhat İNALÖZ ve mesai arkadaşlarıma, laboratuvar çalışmalarında bana destek olan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU ve Dr. Ahmet ÇELİK'e; ve bugünlere gelmemde emeği geçen ailem başta olmak üzere herkese en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Dr. Savaş ÖZTÜRK

KISALTMALAR

ACE	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ANA	:	Antinükleer antikor
ASO	:	Antistreptolizin O
cAMP	:	Siklik adenozin monofosfat
cGMP	:	Siklik guanozin monofosfat
CRP	:	C Reaktif protein
ECF	:	Éozinofil kemotaktik faktör
ELISA	:	Enzim linked immunosorbant assay
FCεR1α	:	Yüksek affiniteli Ig E reseptörü
GM-CSF	:	Granülosit-monosit koloni stimülan faktör
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
IFN-γ	:	İnterferon gamma
Ig	:	İmmünglobulin
IL	:	İnterlökin
IVIG	:	İntravenöz immünglobulin
KİÜ	:	Kronik İdiyopatik Ürtiker
LT	:	Lökotrien
MIP	:	Makrofaj inhibitör protein
NCF	:	Nötrofil kemotaktik faktör
NFAT	:	Aktive T hücrelerinin nükleer faktörü
NK	:	Doğal öldürücü hücreler
OSDT	:	Otolog serum deri testi
PAF	:	Trombosit aktive edici faktör
PG	:	Prostaglandin
PUVA	:	Psoralen+Ultraviole A
TNF	:	Tümör nekroz faktör
ÜAS	:	Ürtiker aktivite skorlaması
VIP	:	Vazoaktif intestinal peptid

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
1) Ürtiker oluşumunda etkili hücreler ve salgıladıkları mediatörler.....	3
2) Ürtiker patogenezinin sınıflandırılması.....	4
3) Lenfosit alt tipleri ve ürettikleri sitokinler.....	11
4) Bazı sitokinlerin majör özellikleri.....	12
5) Siklosporine cevap veren dermatolojik hastalıklar.....	27
6) Siklosporine bağlı görülen yan etkiler.....	28
7) Siklosporinin ilaç etkileşimleri.....	28
8) Siklosporin kullanımının relatif ve kesin kontrendikasyonları.....	29
9) Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....	31
10) Hastaların karakteristik özellikleri.....	35
11) Tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ortalama IL-2R, TNF- α , IL-5, düzeyleri.....	36
<u>Şekiller</u>	<u>Sayfa</u>
1) Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ÜAS değerleri.....	36
2) Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-2R düzeyleri.....	37
3) Hastaların tedavi öncesi ve sonrası TNF- α düzeyleri.....	38
4) Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-5 düzeyleri.....	39

GİRİŞ VE AMAÇ

Ürtiker çeşitli uyaranlara karşı immünolojik veya nonimmünolojik mekanizmalarla gelişen vasküler bir reaksiyondur. Herhangi bir ürtiker çeşidinin en az haftada iki kez ve altı haftadan uzun sürmesi kronik ürtiker olarak adlandırılır. Popülasyonun yaklaşık %15-20'si hayatları boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçirirler. Kronik ürtiker vakalarının en fazla %20'sinde etiyolojik neden bulunabilmiştir. Etiyolojisi aydınlatılamayan kronik ürtikerler kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) olarak adlandırılır. KİÜ antihistaminiklere bazen cevap vermeyen ve tedavisi oldukça zor bir hastalıktır. Ürtiker patogeneğinde temel hücre mast hücresi ve temel mediatör de histamindir. Mast hücreleri aktive olunca çok sayıda mediatör içeren sekretuar granül salarlar. Degranülasyon sırasında mast hücrelerinden çok sayıda proinflamatuvar mediatör, sitokin salınımı olur. Mast hücrelerinden salınan kemokin ve sitokinlerin ürtikerdeki muhtemel katkısı yapılan çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (1-7).

Son yapılan çalışmalarda KİÜ'li hastaların 1/3'ünde dolaşımda histamin salıcı aktivitesi olan ve yüksek affiniteli immünglobülin (Ig) E reseptörüne (FCεR1α) bağlanan otoantikorlar, ve daha az sıklıkla mast hücrelerinden histamin salgılatıcı aktivitesi olan Ig E'ler gösterilmiştir (5,7,8). İmmünomodülasyon tedavisine iyi cevap ve bazen HLA (İnsan lökosit antijeni) DR4 ile ilişki KİÜ'de otoimmün temeli destekleyen bulgulardır (8).

KİÜ'de otoimmünite ile birlikteliğin gündeme gelmesi ile bu yönde tedavi seçenekleri önem kazanmıştır. Bu gelişmeler ışığında yeni tedavi seçeneği olarak immünsupressif ajanlar ön plana çıkmaktadır.(7).

Biz yaptığımız bu çalışmada KİÜ etiyopatogeneğinde bazı sitokinlerin önemini ve konvansiyonel tedavilere dirençli olgularda alternatif tedavi seçeneği olarak siklosporinin etkisini, tedavideki yerini ve değerini göstermeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Ürtiker çeşitli uyaranlara karşı değişik mekanizmalarla gelişen kaşıntılı, eritemli, ödemli, gelip geçici karakterli papül ve plaklarla seyreden vasküler bir reaksiyondur. Ürtiker plağı deriye histamin enjeksiyonu sonrası oluşan Lewis'in üçlü yanıtına benzer şekilde gelişir. Bunlar vazodilatasyon (eritem), artmış permeabilite (ödem), aksonal refleks ile eritemin genişlemesidir. Herhangi bir ürtiker çeşidinin en az haftada iki kez ve altı haftadan uzun sürmesi kronik ürtiker olarak adlandırılır. Dermisin, subkutan ve submukozal alanların derin ödem ve şişmeleri anjioödem olarak bilinir. Anjioödem ürtikerle birlikte veya bazen tek başına görülebilir. Ürtikerden farklı olarak sınırları net olmayan, normal deri renginde ve ağrılı olabilir. Genellikle saçlı deri, yüz bölgesi, gastrointestinal sistem, genital bölgeyi tutar (1-5).

1. EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker yazılı kaynaklarda ilk kez M.Ö 30 yıllarında Romalı Celsus tarafından bahsedilmiştir. İlk kez ürtiker terimi 1771 yılında kullanılmıştır; ve Rook 1961 de epidemiyolojik ve immünolojik özelliklerini tanımlamıştır (6). Popülasyonun yaklaşık %15-20'si hayatları boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçirirler. Kronik ürtikerde bu oran yaklaşık %1-3 arasındadır. Akut ürtiker çocuklarda ve genç erişkinlerde, kronik ürtiker ise orta yaşlı kadınlarda sık görülür. Kadınlarda kronik ürtiker erkeklere oranla iki kat fazla görülür. Ürtiker ataklarla seyreden bir hastalıktır ve belirtiler en fazla 24 saat sürer. Kronik ürtiker vakalarının en fazla %20'sinde etiyolojik neden bulunabilmiştir. Etiyolojisi aydınlatılamayan kronik ürtikerler KİÜ olarak adlandırılır. Kronik ürtikerli hastalarda kişisel veya ailesel atopi sıklığı normalden fazla değildir (1,3,5,7). Klasik ürtiker ve anjioödem genetik yatkınlıkla bir ilgisi yoktur. Ancak

yapılan bazı çalışmalarda HLA-DR₄, DQ₈, DR₁₃ kronik ürtikerlerde yüksek bulunmuş ve bu hastalar immünomodülasyon tedavisine iyi yanıt vermişlerdir (8).

2. PATOGENEZ

Klinikte ürtiker tablosu tetikleyici uyaran ile temastan sonra mast hücre veya bazofillerden mediatörler salınımı sonrası oluşur. Ürtiker patogenezinde temel hücre mast hücresi ve temel mediatör ise histamindir. Ürtiker ve anjioödem reversibl vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite sonucu gelişen bir reaksiyondur. Farklı klinik tipteki ürtikerlerin muhtemelen değişik mediatör veya bunların kombinasyonlarına bağlı oluştukları sanılmaktadır. Histamin dışında bradikinin, lökotrienler (LT), serotonin, prostaglandinler (PG) ve asetilkolin ürtiker plağı gelişimine katkısı olabilir (9,10). Ürtiker oluşumunda etkili hücreler ve salgıladıkları mediatörler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1 : Ürtiker oluşumunda etkili hücreler ve salgıladıkları mediatörler (5,11)

HÜCRE	MEDİYATÖR
Mast hücresi	Histamin, LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , Trombosit aktive edici faktör (PAF), PGD ₂ , Eozinofil kemotaktik faktör (ECF), Nötrofil kemotaktik faktör (NCF), Triptaz, kinaz
Endotel hücresi	PGI ₂
Trombosit	Trombosit faktör 4
Eozinofil	Major basic protein, eozinofil katyonik protein
Nötrofil	LTB ₄ , triptaz, kinaz
Bazofil	Histamin, LTC ₄ , LTD ₄ , PAF, ECF, NCF
Nöronlar	Nöropeptidler, asetilkolin
Epidermal hücre	İnterlökin (IL)-1
Mononükleer fagosit	IL-1
Plazma	Kininler, fibrin yıkım ürünleri, C3a, C4a, C5a

2.1. Ürtiker patogenezinin sınıflandırılması

Ürtiker patogenetik olarak birçok mekanizmayla oluşabilir. Ürtiker patogenezinin sınıflandırılması Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Ürtiker patogenezinin sınıflandırılması (1,5,6,10)

1) İmmünolojik Ürtiker/Anjioödem

a) Ig E' ye bağlı (Tip 1 aşırı duyarlılık)

- Atopik diatez
- Spesifik antijen duyarlılığı(gıdalar, ilaçlar, aeroallerjenler, helmintler)
- Fiziksel ürtikerler
- Kontakt ürtiker

b) Kompleman'a ve diğer plazma sistemlerine bağlı Ürtiker / Anjioödem

- Hereditör anjioödem
- Akkiz C1 esteraz inhibitör eksikliği (B hücreli lenfoma ve IgA myeloma)
- Vaskülitler
- Enfeksiyonlar
- Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri
- Serum hastalığı
- Kan ürünlerine bağlı reaksiyon

2) Nonimmünolojik Ürtiker/Anjioödem

a) Direkt mast hücre salınımına bağlı

-İlaçlar (opiatlar, antibiyotikler, kürar, kodein, polimiksin, radyokontrast maddeler)

-Gıdalar (deniz kabukluları, çilek)

b) Araşidonik asit metabolizması değişimine bağlı

- Aspirin ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlar
- Azo boyaları ve benzoatlar

3) Otoimmünite / İdiyopatik Ürtiker

a) Anti-FCεR1α antikorları

b) Anti-Ig E antikorları

c) Antikor dışı histamin salgılatıcı nedenler

2.1.1. İmmünolojik mekanizmalar

Mediyatörlerin salınımı birkaç mekanizmayla gerçekleşebilir. Ürtikere neden olan patogenetik mekanizmalardan en sık Ig E' ye bağlı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu görülür. Spesifik antijenik uyarılma sonucu Ig E aracılıklı aşırı duyarlılıktan sorumlu Ig E Fc komponenti ile mast hücresi veya bazofillerin yüzeyindeki Ig E- Fc reseptörüne bağlanır ve biyolojik aktif mediyatörlerin salınımı oluşur, böylece hücre membranında fosfolipaz uyarılarak araşidonik asit yapımı başlar. Mast hücrelerinden degranülasyonla birçok aktif mediyatör salınır. Salınanlar arasında bulunan nötral protezlar komplemanı ve kininojeni parçalayarak diğer inflamatuvar mediyatörlerin oluşmasını sağlarlar. Fosfolipaz A₂ nin uyarılmasıyla membran fosfolipitlerinden araşidonik asitler sentezlenir. 5-lipooksijenaz yoluyla lökotrienler oluşur. LTC₄, LTD₄ damar duvar geçirgenliğini artırır. LTB₄ ise nötrofiller, eozinofiller ve monositler için kemotaktik özelliktedir. Siklooksijenaz yoluyla vazodilatatör özellikteki PGD₂ üretilir (1-4). Ürtiker plağı oluşumunda esas etkinin histamin ile oluştuğu bilinmektedir. Trombosit, eozinofil ve nötrofiller bu reaksiyona kısmen katkıda bulunurlar. Çeşitli yollardan vücuda alınan allerjenler ürtiker gelişimine neden olabilir. Genellikle atopik kişilerde bu reaksiyon daha belirgindir. Atopisi olan hastalarda gelişen ürtiker Ig E' ye bağlı oluşur. Ancak ürtikerli hastalarda artmış bir atopi insidansı yoktur ve bunlarda total Ig E seviyeleri normalden farklı değildir. Sindirim yoluyla alındıklarında inhalasyonla alınmalarına göre daha sık olarak reaksiyon geliştirirler. Gıdalardan proteinler, katkı maddeleri Ig E'ye bağlı mekanizmlarla ürtiker yaparken, yumurta akı, çilek, deniz ürünleri nonimmünolojik mekanizmayla histamin salınımına neden olurlar. Çeşitli allerjenler deriye temas ile ürtiker oluşturabilir. Örneğin atropot tüyleri, çeşitli gıdalar, kimyasal maddeler mast hücrelerinden direk etkiyle histamin salgıatabilirler (1,9,10,12).

Fiziksel ürtikerlerin patogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Tetikleyici uyarın ile temas sonrasında neden mast hücre degranülasyonu olduğu anlaşılmamıştır. Dermografizm, soğuk ürtiker, kolinerjik ürtiker, solar ürtikerli bazı vakalarda pasif transfüzyonla aktarılabilen immünglobulin yapıda serum faktörü gösterilmiştir (6). Soğuk ürtikerinde kandaki bazı anormal proteinlerin komplemanı fıkse ettiğı ve kriyopresipitasyon oluşturduğu düşünülmektedir. Kolinerjik ürtikerde

mast hücrelerinden kolinerjik ajan varlığında mediyatör salınımına yol açan intrensik anomali olduğu sanılır. Basınç ürtikerinde dermal ödem ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Kaşıntıdan çok ağrının olması ve antihistaminiklere yetersiz cevap kininlerin mediyatör olarak rol aldığını düşündürmektedir. Solar ürtikerin hassas olunan dalga boylarına göre 6 tipi vardır. Tip 1 ve 4'de Ig E rol almaktadır ve sorumlu antijen tespit edilememiştir. Tip 2, 3, 5'in oluşum mekanizması bilinmemektedir. Tip 6 ise protoporfirin 9'un ışığa maruziyeti sonucu komplemanı aktive etmesiyle oluşmaktadır. Dermografizmli hastaların %50'inde olayın Ig E' ye bağlı oluştuğu gösterilmiştir; ancak antijen tespit edilememiştir (1-3,6).

Kompleman sistem aktivasyonu ile mast hücresi ve bazofillerden degranülasyon olabilir. C3a ve C5a mast hücre yüzeyindeki komplemanı fikse eden antikorlarla antijenin reaksiyona girmesini sağlayarak mast hücre degranülasyonunu başlatır. Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kompleman sistem ve hageman faktör aktivasyonu ile anafatoksinler ve bradikinin oluşmakta; bu da ürtiker gelişimine neden olmaktadır. Kininlerin deri anafleksisi, ödem oluşumu ve dermografizmdeki rolleri tanımlanmıştır. Ürtikerli hastalarda kallikreinin intradermal enjeksiyonuna artmış duyarlılık vardır. Vasküler permeabilite artışı sonucu plazma proteinleri vasküler bazal membran ve kollajen mukopolisakkaritler gibi yüzeylere temas eder. Hageman faktör bu temasla aktive olarak koagülasyonu ve fibrinolizisi başlatır. Ayrıca prekallikreinden kallikrein oluşturur. Kallikreinde yüksek molekül ağırlıklı kininojenden bradikinin oluşumuna neden olur. Mast hücreleri ve bazofillerde bulunan heparin ve kondroitin sülfat gibi mukopolisakkaritler hageman faktörü aktive edip kinin oluşumuna neden olabilirler (5,9,10).

Transfüzyon reaksiyonlarında görülen ürtikerler tip 2 sitotoksik mekanizmayla oluşur. Serum hastalığı, ürtikeryan vaskülit, kollajen doku hastalıkları ve viral hastalıklarda tip 3 reaksiyon ürtiker gelişimine neden olan patogenetik mekanizmadır (1-3,6).

2.1.2. Non-immünolojik mekanizmalar

Ürtikeryal lezyon oluşturma yeteneği olan mediyatörleri aktive eden veya serbestleştiren ya da hedef hücreler üzerine direk etkili uyaranlarla ürtiker

lezyonları gelişebilir. Antijen antikor etkileşimleri burada rol almazlar. Radyokontrast maddeler, opiatlar, d-tübokürarin, polimiksin, dekstran, deniz kabukluları, çilek gibi maddeler direk olarak mast hücre degranülasyonu yaparak ürtiker oluşturabilir. Aspirin, indometazin, gıda katkı maddeleri ise arasıdonik asit metabolizmasını etkileyerek ürtiker oluştururlar (1,2,3,5).

Bazı endokrinolojik hastalıklarla ve menstruasyonla ürtikerin şiddetlenebilmesi patogeneze hormonların rolünü düşündürür ama kesin kanıtlar yoktur (1,9).

Helikobakter pilori ve kronik ürtiker arasındaki bağlantı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Otoantikor üretiminde bu ajanın indirek rolü bazı çalışmalarda gösterilebilmiştir (13).

2.2. KİÜ patogenezi

KİÜ antihistaminiklere bazen cevap vermeyen ve tedavisi oldukça zor bir hastalıktır. Patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte primer etkili hücre mast hücrelidir (9). Son yapılan çalışmalarda KİÜ'li hastaların 1/3'ünde dolaşımda histamin salıcı aktivitesi olan ve FCεR1α'ya bağlanan otoantikorlar, ve daha az sıklıkla mast hücrelerinden histamin salgılatıcı aktivitesi olan Ig E'ler gösterilmiştir (5,7,8,14). İmmünomodülasyon tedavisine iyi cevap ve bazen HLA-DR₄ ile ilişki KİÜ'li hastalarda otoimmün temeli destekleyen bulgulardır (8).

Yiyecek allerjenleri akut ürtiker ve anjioödem için iyi bilinen nedenleri olmasına rağmen bunların KİÜ'deki rolleri tam bilinmez ve akut alevlenmelerin %2-30 nedeni olabildiği bildirilir. Benzoik asit ve azo boyaları gibi gıda katkı maddeleri patogeneze etkili olabilirler. Aspirinin %6-7 kronik ürtikeri alevlendirdiği bilinir. Bunun dışında ACE inhibitörleri, morfin, penisilin, oral kontraseptifler, alkol KİÜ'yi alevlendirebilen ilaçlardır. Psikolojik stres ve febril hastalıklar yine alevlenmelere neden olabilir (1-5,10,15).

KİÜ patogeneze yönelik yapılan çalışmalarda otoimmünite yaklaşık %25 hastada saptanmıştır (7,10). Otoimmün ürtiker deyimi son on yıl içinde histamin salgılatıcı antikorlar ve bunların hastalık aktivitesi ile ilişkisi ortaya konmaya başlamasıyla kabul görmeye başlamıştır. 1946'da Malmros ürtikerli bazı hastaların serumlarını derilerine enjekte ettiğinde ani ödem ve eritem geliştiğini görmüştür.

1986'da Grattan 12 kronik ürtikerli hastaya kendi serumlarını intradermal olarak vermiş ve 7 hastada klinik, histolojik olarak ürtiker lezyonları olduğunu gözlemlemiştir. Sağlıklı kişilerde reaksiyonun görülmemesi ile otoantikörler gündeme gelmiştir (5,9). Patogeneizde de etkili olabileceği savunulan ve hastalık aktivitesi ile ilişkili serum faktörünün FCεR1α'ya karşı gelişmiş Ig G yapısında otoantikör olduğu ancak 1993' de gösterilebilmiştir. Hasta serumundaki otoantikörler sağlıklı donörlerin bazofillerinden histamin salınımının olmasıyla veya western-blotting ile gösterilebilir (5,6,10). Otolog serumun intradermal enjeksiyonuyla oluşturulan ürtiker lezyonu histopatolojik olarak KIÜ'den farklı değildir. Otolog serumun histamin salgılatıcı aktivitesi çeşitli çalışmalarda %27-60 arasında tespit edilmiştir. Histamin salıcı aktivite hastalık aktifken mevcut olup, hastalık remisyondayken kaybolmaktadır. Bu yüzden aktiviteyi yansıtan belirleyicilerdendir (14). Otolog serum deri testi (OSDT) cevabı heparinize plazma kullanılarak gösterilebilir ve Ig E'yi inaktive etmek için 30 dakika 56° C'de ısıtılan serumda bozulmaz. Pasif olarak sağlıklı gönüllülere transfer edilebilir. Antihistaminiklerle tedavi veya mast hücre degranülasyonu yapan 48/80 maddesi ile cevap azalır. Bu da histamin veya mast hücrelerine bağımlı olduğunu akla getirir. Bununla beraber pıhtılaşma sırasında ortaya çıkan vazoaktif maddeler OSDT cevabına katkıda bulunabilir. KIÜ'li hastaların %60'ında OSDT'nin pozitif olması serumdaki histamin salgılatıcı faktörleri göstermektedir (7,14,16). OSDT pozitif kronik ürtikerlilerin bazofilleri ile yapılan ilk çalışmalarda Ig G yapıda anti-Ig E otoantikörlerinin önemli derecede histamin serbestleştirici aktivitesi gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda OSDT spesifitesi %71-78, sensitivitesi ise %65-81 arasında bulunmuştur (14). Sağlıklı kişilerin bazofilleri düşük düzeyde Ig E ile histamin serbestleştirmişlerdir. Bu bazofillerin anti-Ig E'ye cevapları yetersizdir; bu durum salınım mekanizmasının hücreye bağlı Ig E'den bağımsız olduğunu gösterir. Daha sonra yapılan ileri çalışmalarda bu Ig G'lerin bazofil ve mast hücrelerindeki FCεR1α'ya karşı fonksiyonel otoantikörler olduğu gösterilmiştir (5,14). Bu çalışmalarda hastalar iki gruba ayrılmışlardır. Birinci grupta FCεR1α'ya çapraz reaksiyon veren Ig G, 1/4 oranında Ig E tipi antikörler gösterilmiştir. Anti-FCεR1α antikörleri mast hücresi ve bazofillerden histamin salınımı yaptıklarından fonksiyonel olduğu gözlenmiştir. 1/3 hastada reseptöre bağlı Ig E varlığında

otoantikörün bağlanması engellendiği görülmüştür. Antikörün Ig E ile bağlanma yeri için kompetitif olarak yarıştığı bulunmuştur. Daha fazla serumla yapılan çalışmalarda 2/3 hastada hücreye bağlı Ig E varlığında otoantikörlerin FCεR1α'ya bağlanabildiği gösterilmiştir. Bu otoantikörler nonkompetitif olarak bilinir. İkinci grupta histamin salıcı faktör mast hücreleri için spesifiktir, bazofillerden histamin salınımı yapmaz (5,10,14-17). Sonuçta hastalar üç gruba ayrılmıştır.

1-Daha az Ig E'ye daha fazla FCεR1α'ya karşı otoantikörlerin olduğu grup.

2-Mast hücrelerinden spesifik histamin salınımının olduğu grup.

3-OSDT negatif ve histamin salınım aktivitesi negatif olan grup (5,6).

Yapılan çalışmalarda bazofilden histamin salınımının enzimatik olarak mast hücreleri ile benzer olduğu gösterilmiştir (10). Daha sonraları soğuk ürtikeri ve kronik ürtikerde immün deneyler sonunda anti-Ig E otoantikörleri saptanmıştır. Ancak sadece bir tane soğuk ürtiker serumu fonksiyonel histamin serbestleştirici aktivite göstermiştir. Bazı araştırmacılar bazofillerden salınan histaminden daha yüksek oranda anti-FCεR1α otoantikörlerini western-blotting ile göstermişlerdir (5,10). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda daha fazla sayıda serumun taranmasına izin veren anti-FCεR1α antikörleri için ELISA (Enzim linked immunosorbant assay) yöntemi geliştirilmiştir (5). Bu çalışmalarda kronik ürtikerli 281 hastanın %38'inde, pemfigus vulgarisliilerin %39'unda, dermatomyozitlilerin %36'sında, SLE'jilerin %20'sinde, büllöz pemfigoidlilerin %13'ünde anti-FCεR1α otoantikörlerini bulunmuştur. Sadece kronik ürtikerlilerin otoantikör pozitif serumları bazofillerden histamin salınımını tetikleyebilmiştir. Anti-Ig E antikörleri normal kişilerde, atopide, astımda da gösterilmiş ancak KİÜ'deki patogeneze katkıları tam olarak anlaşılamamıştır. KİÜ'de anti-FCεR1α otoantikörlerinin fonksiyonel rolleri bu hastaların serumlarının intradermal enjeksiyonu ile ürtiker lezyonu gelişmesi şeklinde invivo olarak; mast hücresi ve bazofillerden histamin salgılatması ile de invitro olarak gösterilebilir. Oluşan bu cevap insan rekombinant anti-FCεR1α antikörleri ile oluşturulabilir. Ayrıca plazmaferez ve IVIG (İntravenöz İmmünglobulin) ile klinik remisyon sağlanabilmesi hem bu fonksiyonel otoantikörleri hem de otoimmüniteyi destekleyen bulgulardandır (5).

Otoantikor aracılıklı histamin serbestleşmesinde komplemanın rolü ısıtma ile komplemansızlaştırılmış ürtiker serumlarının fonksiyonel aktivite kaybının oluşturulmasıyla gösterilir. Fonksiyonel kayıp C5a inhibitör peptid kullanımıyla tekrar oluşturulabilir (5). Bununla birlikte ürtiker papüllerinde kompleman birikimi ürtikeryan vaskülitteki gibi gösterilememiştir (5,6,7).

Yapılan çalışmalarda kronik ürtikerli 624 hastanın %14'ünde troid otoimmünitesi olduğu bulunmuştur. Bu oran normal popülasyonda %6 civarındadır (8). OSDT pozitif kronik ürtikerli hastalarda HLA DQ₈ ve HLA DR₄ ile invitro bazofil histamin serbestleştirici aktivite arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (18).

OSDT kronik ürtikerli hastalarda fonksiyonel otoantikorları saptamada altın standarttır. Otoantikorlu kronik ürtikerli hastalar daha şiddetli ürtiker ataklarına sahip olmalarına rağmen klinik olarak otoantikorsuz olanlara benzeyebilirler. Sabroe ve arkadaşları (14) otoantikoru pozitif olanların tedavilere daha iyi cevap verdiğini, daha şiddetli bir hastalığa sahip olduğunu ve sistemik semptomların daha fazla eşlik ettiğini bulmuştur. Histopatolojik olarak anlamlı bir fark yoktur (5,8-10,16).

2.2.1. Mast hücrelerinin rolü

KİÜ hastalarında dermatopatolojik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mast hücre artışı gösterilmiştir (9,10). Bu hücrel infiltrasyonun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Ancak mast hücrelerinden salınan bazı kemotaktik faktörlerin ve bazı adezyon moleküllerinin buna neden olabileceği düşünülmektedir. Bu inflamatuvar hücrelerden salınan bazı sitokinlerin mast hücre proliferasyonu yada birikimine veya degranülasyona neden olabileceği sanılmaktadır (1,11). Dermal mast hücreleri IL-4, IL-8, TNF- α gibi çok sayıda sitokin üretebilmektedir. Akciğer mast hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α üretebilirler (8,12,19). Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, ...) görevleri arasında; adezyon moleküllerinin sentezlenmesi, kemotaksis, kapiller geçirgenliğin artırılması, araşidonik asit derivelerinin sentezlenmesi, kompleman aktivasyonu, nöropeptid salınımı, hücrelerin aktivasyonu ve çoğalması vardır (1). KİÜ lezyonlarının başlangıç evresinde CD 4 T hücreleri lezyonlarda baskın olan hücre tipidir. Bu hücrelerden salınan sitokin ve kemokinler inflamatuvar olaya katkıda bulunurlar (19). T lenfositlerinden salınan başlıca sitokinler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3 : Lenfosit alt tipleri ve ürettikleri sitokinler(1,8,19)

HÜCRELER	ÜRETTİKLERİ SİTOKİNLER
Th 1	İnterferon- γ (IFN- γ), IL-2, Tümör nekrozis faktör- β (TNF- β),
Th2	IL-4, IL-5, IL-1 β
Th1 ve Th2	TNF- α , IL-3, IL-6, IL-10

Mast hücreleri ve salgıladıkları proinflatuar mediatörler tüm ürtiker tipleri için patogeneze birincil olarak sorumludurlar (9,20). Kronik ürtikerde mast hücre sayısındaki artış hakkında kesin anlaşma yoktur. Konvansiyonel boyamalarla artış var gibi görünmektedir ancak triptaz seviyeleri normal düzeydedir. Degranelasyon sırasında mast hücrelerinden IL-3, 4, 5, 6, 8, 13, proteazlar, heparin gibi çok sayıda proinflatuar mediatör salınımı olur. Mast hücresi ve bazofillerden mediatör oluşum ve salınımı hücre içi siklik adenezis monofosfat (cAMP) ve siklik guanosiz monofosfat (cGMP) seviyelerine bağlıdır. Adrenalin, PG E, isoproterenol, efedrin, terbutalin gibi β adrenerjik ajanlar cAMP düzeyini artırarak histamin salınımını inhibe ederler. Teofilin gibi metilksantin grubu ilaçlar cAMP'nin yıkımını inhibe ederek mediatör salınımını önler. Asetil kolin cGMP'yi artırarak histamin artışına neden olur (6,9,10). Mast hücrelerinden salınan bazı sitokinler ve bunların özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4 : Bazı sitokinlerin majör özellikleri (21,22)

İnterlökin,sitokin	Eski adı	Hücreyel kaynak	Temel etki
IL-1 β ,IL-1 α	Lenfosit aktive edici faktör, hematopoetin	Makrofaj, diğer antijen sunucu hücreler, somatik hücreler	T ve B hücre proliferasyonu, Ig yapımı, ateş, hematopoez antijen sunucu hücrelerin kostimülasyonu
IL-2R	T hücre büyüme faktörü	Aktive Th1, T sitotoksik ve NK (Doğal öldürücü) hücreleri	Aktive T hücresi, NK, B hücresi, T sitotoksiklerin proliferasyonu, Ig G yapımı
IL-3	Multi koloni stimülasyon faktörü	T lenfositler	hematopoezis
IL-4	B hücre büyüme faktörü	Th2 hücreleri, mast hücreleri	B hücre proliferasyonu, Ig E yapımı, Th2 ve T sitototoksik proliferasyonu, mast hücresi gelişimi
IL-5		Th2 hücreleri, mast hücreleri	Eozinofillerin gelişimi ve fonksiyonları
IL-6	IFN- β 2, hepatosit stimüle edici faktör	Aktive Th2, diğer antijen sunucu hücreler, somatik hücreler	IL-1 ile sinerjistik etki ile T hücre kostimülasyonu, karaciğerden akut faz cevabı
IL-8		Makrofajlar, somatik hücreler	Nötrofil ve T hücreleri için kemoatraktan
IL-10	Sitokin sentez inhibitör faktörü	AktiveTh2, makrofaj, CD 8 T ve B lenfositler	Sitokin üretilmesinin durdurulması, mast hücre gelişimi
IL-13		Th2	IL-4 benzeri etki
TNF- α	Kaşektin	Aktive makrofajlar, somatik hücreler	IL-1 benzeri etki, vasküler tromboz ve tümör nekrozu

Histaminin deri içi enjeksiyonu Lewis'in eritem, ödem, aksonal refleksin sonunda eritemin genişlemesi ile karakterize üçlü yanıtına neden olur (1-5). Histamin deri damarlarındaki H_1 ve H_2 reseptörlerine bağlanır. Bunun sonucunda vazodilatasyon ve permeabilite artar bu da kendini eritem ve ödemle gösterir. H_2 reseptörleri daha fazla histamin salınımını, eozinofil ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder. H_3 reseptörleri ise histamin biyosentezini ve salınımını düzenler. Nöropeptid salınımı sonucu aksonal refleksi uyarak eriteme neden olur. Ayrıca ratlarda postkapiller venüllerde histaminin P-selektin yoluyla lökosit toplanmasını sağladığı ve bunda inflamasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Çeşitli ürtiker tiplerinde plakta histamin seviyelerinin artmış olması ve histamin düzeyi ile plağın gelişim süreci arasında bağlantı oluşu histaminin etkisini göstermektedir. Ayrıca H_1 ve H_2 antagonistlerle klinik bulguların ve özellikle kaşıntının kısmen de olsa giderilmesi bunu desteklemektedir (5,6,11). Mast hücrelerinden salınan kemokin ve sitokinlerin ürtikerdeki muhtemel katkısı yapılan çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (9,10). Yapılan bir çalışmada mast hücre degranülasyonunun insan hücre kültürlerine olan etkisinin TNF- α 'ya karşı antikor kullanılarak önlenildiği gösterilmiş ve ürtiker gelişiminde bu sitokin rolü üzerine durulmuştur (9,23). Ürtiker papüllerinde histaminin taşıflaksi göstermeye olan eğilimi ve antihistaminiklerin kliniği her zaman düzeltememesi hastalık patogenezinde histamin dışı diğer mediatörlerin varlığını düşündürmektedir (5). Duyu sinirleri yakınındaki mast hücreleri somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), substans P gibi nöropeptidlerin salınımını yapmakta ve bunlar ürtiker plağı gelişimine katkıda bulunmaktadır. Histamin aksonal refleks yoluyla substans P salgısını sağladığında damarsal geçirgenliğin arttığı ve sonraki mast hücre aktivasyonu için pozitif uyarı olduğu bilinmektedir. Ayrıca VIP'in de aynı etkiye sahip olduğu sanılmaktadır (9,10). Araşidonik asit metabolitlerinin ürtikerdeki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Soğuk ürtikerinde buz testinden sonra PG E_4 , D_2 ve PAF artışı gösterilmiştir (5). PG D_2 ve LTC_4 vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinde artış yaparlar. TNF- α , IL-4, LTC_4 , LTD_4 endotelial hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin up-regülasyonunu ve bu şekilde lökosit toplanmasını ve adezyonunu kontrol ederler (5,24). Benzer şekilde IL-8 nötrofil toplanmasına ve degranülasyonuna neden olur. IL-3, 5 ve Granülosit-Monosit koloni stimulan faktör

(GM-CSF) eozinofillerin olgunlaşma, farklılaşma, çoğalmalarında önemli rolleri vardır. Ratlarda IL-4 T-lenfosit farklılaşması ve B lenfositlerinin fonksiyonlarını stimüle eder. IL-4 mast hücre toplanmasını ve bazal ve uyarılmış histamin salınımını artırır. Ayrıca IL-3 varlığında mast hücre proliferasyonunu uyarır (25,26). Kalsitonin gene bağlantılı peptidin KİÜ'de uzamış eritemden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (5,9). Deride mast hücre degranülasyonunun başlaması ve diğer dokularda degranülasyonun önlenmesi hala tam olarak açıklanamamıştır.

2.2.2. Bazofillerin rolü

Bazofiller bazı özellikleri ile mast hücrelerine benzerler. FCεRIα ve sekretuar granüller içerirler. Uyarıldıklarında LTC₄ salarlar. PG D₂ ve proteaz içermezler. Bazofiller matürasyonlarını kemik iliğinde tamamlarlar; mast hücrelerinin olgunlaşması IL-3'e bağlı iken bazofiller stem hücre faktörüne (c-kit ligand) ihtiyaç duyarlar. Bazofiller pek çok sitokin için reseptör içerirler fakat sadece IL-4 salgılarlar (9). Plak oluşumunun erken safhasında periferik kan bazofillerinin rolü yoktur ancak geç fazda bu hücrelerin ürtikeryan plağa migrasyonu sağladığı görülmektedir. KİÜ lezyonlarında artmış histamin düzeyleri gösterilmiş olmasına rağmen mast hücre sayısındaki artış tüm yazarlarca kabul görmemiştir. Mast hücre sayısının artmamasına rağmen histamin düzeyinin artmış olması bazofil sayısı artışı ile açıklanabilir. Ancak henüz KİÜ'de bazofil infiltrasyonu net olarak gösterilememiştir (9,27). Bununla beraber, KİÜ'nin histolojik özellikleri, bazofillerin de rolünün gösterildiği geç faz yanıt ile benzerlikler göstermektedir. Antijen uyarısından sonra geç faz yanıtta histamin iki zirve yapar. Birinci zirve mast hücre degranülasyonu sonrası ilk saatte görülür. İkinci zirve ise antijen uyarımından 11-12 saat sonra PG D₂ ve triptaz seviyelerinde artış olmaksızın gelişir. Bundan dolayı bazofillerin geç faz yanıtta histamin kaynağı olduğu düşünülmüştür (9,19).

KİÜ papüllerinin devamlılığında bazofillerin önemli rolü olduğu sanılır. Spesifik belirleyici markerleri olmadığından KİÜ'de histopatolojik olarak bazofilleri incelemek oldukça zordur. Ayrıca bazofiller degranülasyon sonrası belirleyici morfolojik özelliklerini kaybederler (10).

KİÜ'de bazopeni olduğu bilinmektedir. Bunun aktive bazofillerin dolaşımdan ödem sıvısına veya retiküloendotelyal sisteme alınması yoluyla gerçekleştiği

düşünülür. Bazofillerin anti-Ig E ile aktive olması sonucu adezyon moleküllerinde artış olur. Histamin salınımı için gerekenden daha az miktardaki anti-Ig E varlığında bile kültüre endotel hücreleri ve bazofiller yapışır. Kronik ürtikerli hastalardaki bu gibi mekanizmalar, otoantikörlerin aktive ettiği bazofillerin dolaşımdan çekilmesini kolaylaştırır. Atopik deride antijen uyarı testi sonucu geç faz yanıtta bazofil sayısı kontrol bölgesine göre 14 kat artmış bulunmuştur (1,9,19).

3. ETİYOLOJİ

Ürtiker etiyojisinde çok sayıda neden rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda çocuk yaş grubunda ve akut ürtiker olgularında %55 neden saptanabilirken; bu oran erişkinde ve kronik ürtikerlerde ancak %15-20 mümkün olabilmektedir (1). İlaçlar, gıda maddeleri, respiratuar allerjenler, enfeksiyonlar, bazı iç hastalıkları, böcek sokmaları, fiziksel kökenli ürtikerler, psişik faktörler ve emosyonel stres, genetik faktörler, mast hücresi hastalıkları ve endokrin nedenler başlıca ürtikere yol açabilen nedenlerdir (1-4).

3.1. İlaçlar

Ürtiker ve anjioödem belki de en sık nedeni ilaçlardır. İlaçlar arasında özellikle penisilinler ve β -laktam antibiyotikler, aspirin ve antienflamatuar ilaçlar, sülfonamidler, vitaminler, östrojenler, insülin, narkotik analjezikler, tiazid sınıfı diüretikler sık olarak ürtikere neden olabilir (1-4). Kronik ürtikerli hastaların %6,7-67'sinde asprine ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlara intolerans bulunmaktadır. Bu hastaların lökotrien reseptör antagonistleri ile başarılı tedavisi bize lökotrien reseptörlerinin uyarılmasının patogenetik mekanizma olabileceğini düşündürür (1). İlaça bağlı gelişen ürtikerde klinik bulgular ilaç alımından genelde 1-2 saat sonra ortaya çıkar. Bu süre 15 dakikaya kadar kısalabileceği gibi 15 güne kadar da uzayabilir. Özellikle ilaç etkisi düşünülen olgularda anamnezde bu süreler göz önünde bulundurulmalıdır (1-4,28).

3.2. Gıda maddeleri

Kronik ürtikerlerde daha az sıklıkla olmakla birlikte besinler de ürtikere neden olabilmektedir. Besinlere bağlı ürtikerler çocuklarda oldukça sıktır. Çocuk ürtikerlerinde %40 besinler suçlanabilirken bu oran erişkinlerde %1 civarındadır (1). Erişkinlerde ürtiker nedeni olarak en sık yiyeceklerden başta kabuklu deniz

ürünleri (midye, ıstırdye, ıstakoz) olmak üzere deniz ürünleri, ilek, yumurta, kabuklu çerezler, kolalı içecekler sayılabilir. Çocuklarda rtikere en fazla süt ve süt ürünleri, tahıllar, meyve suları, çikolata, yumurta ve ilek gibi besinler neden olur. Gıda maddeleri ile oluşan ürtiker madde alımından 1-2 saat sonra oluşur; ancak yine günler sonra ürtiker lezyonları gelişebilir. Doğrudan besin maddesinin değil de içerdiği koruyucu yada renklendirici maddelerin ürtikere neden olabileceği unutulmamalıdır. Ürtiker nedeni olabilen doğal gıda katkı maddeleri; mayalar, salisilatlar, sitrik asit, yumurta ve balık albuminidir. Sentetik gıda katkıları ise azo boyaları, benzoik asit türevleri, tartrazindir (1-4).

3.3. Respiratuar allerjenler

Polenler, hayvan tüyleri, ev tozları ve hatta sigara dumanı allerjik rinit veya astım belirtileri ile beraber ya da tek başına ürtiker oluşturabilir(1-4).

3.4. Enfeksiyonlar

Enfeksiyon ve paraziter enfestasyonların ürtiker etiyolojisindeki rolleri değişik çalışmalarda farklı sonuçlar vermiştir. Paraziter enfestasyonlar özellikle çocuklarda sık görülen ürtiker nedenidirler. Ajanın yapısındaki proteinin antijenik rolü ile tip 1 veya tip 3 reaksiyon sonucu ürtiker tablosu oluşabilir. Yine özellikle çocuklarda viral enfeksiyonlar ürtikere neden olabilmektedir. Bazı virüsler klasik yada alternatif kompleman yolunu aktive ederek vazoaktif mediatörlerin salınımına neden olabilirler(1-4). Ürtiker ve hepatit C virüs ilişkisi tanımlanmakla beraber geniş serilerde artış görülmemiştir (29). Bakteriyel enfeksiyonların akut ürtikere nadiren neden olurken, kronik fokal enfeksiyonlar (tonsillit, dental apse, sinüzit, sistit, kolesistit, üriner enfeksiyonlar) erişkinlerde kronik ürtikerlerin önemli nedenlerindendir. Mantar enfeksiyonları sırasında da ürtiker gelişebilmektedir(1-4,15). Helikobakter pilori enfeksiyonun kronik rtikerlilerde daha yüksek oluşu ve bu ajana yönelik tedavilerle hastalığın remisyona girmesi etiyolojide bu enfeksiyonu gündeme getirmiştir (13).

3.5. İç hastalıkları

Birçok sistemik hastalıkta ürtiker sıklığının artmış olduğu görülmüş ancak bu hastalıkların doğrudan ürtikere yol açtığı ispatlanamamıştır. Bu hastalıklar kollojen doku hastalıkları, romatizmal hastalıklar, hematolojik maligniteler, internal

maligniteler, endokrinolojik bozukluklar (hipo-hipertroidizm, premenstruel dönem, hipoparatroidizm), polistemi, gastrointestinal sistem hastalıkları olabilir (1-4,30).

3.6. Böcek sokmaları

Özellikle çocuklar ve açık tenli kişilerde böcek pikürleri lokal toksik bir reaksiyon olarak papüller ürtikere neden olabilir. Sıklıkla alt ekstremitelere lokalize olur ve tipik ürtiklerden daha uzun süren reaksiyon gelişir. Genelde lokalize kalabilmekle bazen hayatı tehdit eden anaflaktik reaksiyona neden olabilir (1-4).

3.7. Fiziksel kökenli ürtikerler

Basınç, sıcak, soğuk, terleme, suyla temas, egzersiz, güneş, titreşim ile ürtiker reaksiyonu gelişebilir. Tüm kronik ürtikerler içinde fiziksel ürtikerler %20-30 arasında etiyolojide yer tutarlar (1-4,31).

3.8. Psikişik faktörler ve stres

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi ürtiker de psikojenik stresle agreeve olabilmektedir. İdiyopatik ürtiker olarak tanımlanan tabloların önemli bir kısmında psikojenik köken mevcuttur. Bazı kolinerjik ürtiker olgularında emosyonel stresin rolü bariz şekilde saptanabilir (1,6,32).

3.9. Penetre olan veya temas eden maddeler

Bazı maddelerin deriye teması nadiren ürtiker oluşturabilir. Bunlar; gıda maddeleri, ilaçlar, hayvan salgıları, çimenler, lateks ürünler, endüstriyel ürünler, metaller olabilir (2,4,6).

3.10. Genetik faktörler

Hereditör anjioödem, famiyal soğuk ürtikeri, hereditör vibratuar anjioödem, famiyal sıcak ürtikeri, eritropoietik porfiriya, Muckle-Wells sendromu (sensorinöral işitme kaybı, amiloidozis, ürtiker) gibi hastalıklarda genetik faktörlerin rolü ortaya konmuştur (1-4,18).

3.11. Diğer nedenler: Kan ürünleri, Mastositoma, ürtikerya pigmentosa (1-4,33).

4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Ürtiker kırmızı veya pembe renkli, basmakla solan, deriden kabarık, genellikle kaşıntılı, gelip geçici karakterli, değişik büyüklüklerde papül ve plaklarla karakterize lezyonlar şeklinde kendini gösterir. Ürtikerde dermal ödem mevcutken, eğer derin dermis ve subkutan dokuya ilerleme olursa anjioödem olarak

isimlendirilir. Sefalji, vertigo, abdominal kramplar, diyare, boğazda tıkanıklık hissi, dispne gibi sistemik semptomlar ürtikere eşlik edebilir (1-4,6). Ürtiker ve anjioödem tek başlarına veya birlikte bulunabilir. Yapılan çalışmalarda %40 tek başına ürtiker, %11 tek başına anjioödem, %49 hastada ise ürtiker ve anjioödem birlikte görülmüştür (34). Ürtiker, anjioödem klinik olarak 5 alt grupta incelenir (5).

1-Basit-olağan ürtiker (aşağıdaki katagorilere girmeyen akut, kronik veya epizodik ürtiker)

2-Fiziksel ürtikerler (adrenerjik ürtiker, akuajenik ürtiker, kolinerjik ürtiker, soğuk ürtikeri, bası ürtikeri, dermatografizm, egzersize bağlı anaflaksi, lokalize sıcak ürtikeri, solar ürtiker, vibratuar anjioödem)

3-Kontakt ürtiker

4-Ürtikeryal vaskülit

5-Herediter anjioödem

Lezyonlar birkaç milimetreden vücudu kaplayacak boyuta kadar değişebilir. Klasik ürtiker olgusunda lezyonlar aniden kaşıntı ve yanma hissi ile oluşur. Soluk eritemli ve ödemli papüllerle başlayan lezyonlar birleşerek plak oluşturabilirler. Papül yüzeyi düzgün olmakla birlikte plaklarda ödeme bağlı portakal kabuğu görünümü oluşabilir. Başlangıç lezyonlarında eritem belirgin olup ödemin gelişmesiyle renk solar. Atak gerilerken ödemin kaybolmasıyla eritem tekrar belirginleşir. Ödemin vazoaaktif maddeleri dilüe etmesi ve vazokonstriksiyona bağlı lezyon giderek geriler ve saatler içinde kaybolur. Klasik ürtikerde lezyon süresi hemen hiçbir zaman 24 saati geçmez; ve iz bırakmaz. Ortadan iyileşerek çevreye yayılan lezyonlar polisiklik halkalar ve yarım ay görüntüsü oluşturabilir. Kaşıntı genellikle vardır. Yüzeyel lezyonlarda daha fazla iken derin lezyonlarda daha azdır. Mediyatör salınımını sağlayan mast hücre degranülasyonundan sonra yeniden granüller doluncaya kadar mast hücreleri hiçbir uyarana cevap veremezler. Bu nedenle ataklar arasında sessiz dönemler bulunur ve ürtiker lezyonu gelişen yerde yeni lezyonun gelişmesi için birkaç gün gerekir. Sessiz dönemler uyarıcı ile temasın sürüp sürmemesine veya etkenin vücuttan elimine edilip edilmemesine göre değişir. Ürtiker vücudun her yerinde olabilmekle birlikte en fazla gövdede, bası alanlarında (kalça, dizler, dirsekler) ve yüzde lokalize olur. Periorbital ve perioral lokalizasyonlar anjioödemle birliktelik açısından önemlidir.

Ürtiker lezyonları bazen büller içerir. Bu durum özellikle strofulus denilen çocuklarda böcek ısırığı sonrası görülen papüller ürtikerde görülür (1-4). Kronik ürtiker toplumun %0,1-3'ünü etkiler ve kadınlarda iki kat fazla görülür. Kronik ürtikerlerin %40'ında ataklar 10 yıldan uzun sürer (5). Ürtiker atakları sırasında bazen serabral ödem sonucu mental konfüzyon veya konvülsiyonlar görülebilir (1).

4.1. Fiziksel ürtikerler

Fiziksel bir uyarım (basınç, ekzersiz, güneş, vibrasyon, sıcak, soğuk terleme, su) ile derinin etkilenmesi sonucu gelişen ve genellikle etkilenen bölgede lokalize kalan ürtikerlerdir. Tüm kronik ürtikerler arasında %20-31 fiziksel ürtiker görülür (1-4,31).

4.1.1. Dermografizm: Derinin hafif travmatize olan alanlarında lineer, eritemli, ödemli, kaşıntılı ürtikeryan lezyonlar gelişimidir. Normal kişilerde lineer travma sonucu kırmızı ve atopik kişilerde beyaz dermografizm şeklinde görülebilir. En sık görülen fiziksel ürtiker tipidir. Prevalansı %1,5-4,2 arasındadır. Travmadan 5-10 dakika sonra lineer eritem ve ödem gelişimi olur ve yaklaşık yarım saatte kaybolur. Herhangi bir yaşta ve bir tetikleyici olmaksızın oluşabilir ve 2-3 yıl devam edebilir. Mukozal tutulum ve anjioödem oluşturmaz ve sistemik anomalilerle (atopi veya otoimmünite gibi) birlikteliği yoktur. Tedavide sedatif antihistaminikler (hidroksizin gibi) faydalıdır (1-5).

4.1.2. Kolinerjik ürtiker: Stres, egzersiz, sıcak, terlemenin provake ettiği otonom sinirlerden salınan asetilkoline karşı aşırı vasküler yanıt sonucu oluşan, daha çok gövdeye ve kolun üst kısımlarına lokalize en büyüğü 3-4 mm çapında perifoliküler yerleşimli papüllerle karakterize durumdur. Genellikle adolesan ve genç adütlerde görülür. Metakolin gibi kolinerjik ajanlarla yapılan deri testiyle hastaların 1/3'ünde klinik semptomlar oluşabilir. Kolinerjik maddelerin cGMP yoluyla mast hücre degranülasyonuna yol açtığı sanılmaktadır (1-5).

4.1.3. Basınç ürtikeri: Deriye uygulanan basınçtan hemen sonra veya 2-6 saat sonra gelişen çoğu kez ağrılı, eritematöz derin ödemle karakterize ürtikeryan reaksiyonlardır. Lezyonlar 24-72 saat sürebilir. Dermografizm ve KIÜ'le birlikte olabilir. Ateş, titreme, sedimentasyon yüksekliği, artralji, lökositöz eşlik edebilir (1-5). Basınç testi sonucu oluşan lezyonlardan alınan sıvıda IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur (35). Histopatolojik incelemede geç faz yanıtı benzer şekilde orta

dereceli hipersensitif cevap vardır. Gelişiminde Ig E aracılıklı mekanizmanın rolü yoktur. Antihistaminikler orta dereceli başarılı olabilirler (35).

4.1.4. Soğuk ürtikeri: Soğuk maruziyeti sonucu hızlı başlangıçlı, gelip geçici eritemli papüller ve ödemle karakterizedir. Familial ve edinsel tipleri vardır. Soğuk ürtikeri vakalarının %90'ını oluşturan primer edinsel soğuk ürtikerinde soğuk maruziyeti sonrası dakikalar içinde ürtiker papülleri oluşur. Edinsel soğuk ürtikeri birçok bozuklukla ilişkili olabilir. Üst solunum yolu enfeksiyonu, hepatit virüsleri, askaris, fokal enfeksiyonlar suçlanmıştır. Ayrıca krioglobunemi, kriofibrinojenemi, soğuk hemolizinler, soğuk aglutininler ve hematolojik maligniteler altta yatan neden olabilir. Soğuk ürtikerinde kandaki bazı anormal proteinler komplemanı fikse ederek kriopresipitasyon oluşturduğu ve Tip 3 hipersensitivite reaksiyonuna neden olduğu sanılmaktadır (1-5).

4.1.5. Lokalize sıcak ürtikeri: Sıcığa maruz kalındıktan birkaç dakika sonra başlayan ve bir saat kadar süren eritemli papüllerle karakterize nadir bir ürtiker türüdür. Alternatif kompleman yolu aktivasyonu sonucu geliştiği sanılır (1).

4.1.6. Solar ürtiker: Güneş ışığı veya yapay ışıkla temas sonrası genelde birkaç dakikada oluşan ve 30-60 dakikada kaybolan ürtikeryan papüllerle karakterizedir. Nadir olarak SLE, lenfositoma kutis, eritropoetik protoporfi ile birlikte olabilir ve sulfonamidler gibi fotosensitizan ajanlarla provake olabilir (5,36).

4.1.7. Adrenerjik ürtiker: Emosyonel stres sırasında gelişen etrafı beyaz bir halka ile çevrili lezyonlarla karakterize çok nadir bir durumdur. Lezyonlar deri içine noradrenalin enjeksiyonu ile oluşturulabilir (1,6).

4.1.8. Akuajenik ürtiker: Herhangi bir sıcaklıktaki suyla temas sonrası kolinerjik ürtikerdekine benzer şekilde perifoliküler eritemli papüllerle karakterize nadir bir tablodur. Temastan hemen sonra oluşan lezyonlar ortalama 30-60 dakikada kaybolurlar. Myelodisplastik sendrom, hodgkin hastalığı, polistemia vera'da akuajenik pruritus olabilir (1-4).

Vibratuar anjioödem ve egzersize bağlı anafilaksi nadir görülen fiziksel ürtiker tipleridir (1).

4.2. Kontakt ürtiker

Nadir görülmekle birlikte çeşitli iritan veya allerjen maddelerin deriye direk teması sonucu lokal reaksiyon şeklinde eritem ve ödemle ortaya çıkan ürtikerdir.

Genellikle temastan sonra 1 saat içinde bazısında ise geç reaksiyon şeklinde günler sonra gelişir. Patogenezinden immünolojik veya non-immünolojik mekanizmalar sorumlu olabilir (1-4).

4.3. Ürtikeryal vaskülit

Karakteristik klinik özelliği 24 saatten daha uzun süren, ağrılı, hiperpigmente renkli ürtikeryan plaklardır. Purpurik papüllerden, büyük plaklara tüm ürtikeryan lezyonlar bulunabilir. Merkezi sinir sistemi, böbrekler, barsaklar, eklemler, perikard tutulumu olabilir. Normokomplementemik ürtikeryan vaskülit genelde idiyopattır ama hipokomplementemik ürtikeryan vaskülit altta yatan SLE, Sjögren sendromu veya krioglobunemi ile ilişkili olabilir. Ayrıca serum hastalığı ve enfeksiyonlar sırasında bu tablo oluşabilir (1-5).

5. TANI VE AYIRICI TANI

Ürtiker tanısında ayrıntılı anamnez ve fizik muayene oldukça önemlidir. Ani başlangıç, ataklar halinde seyir, tipik ödemli papül ve plaklar, kaşıntı, kısa süreli olma önemli ipuçlarıdır. Akut ürtikerde dikkatli bir öykü etiyolojik faktörü saptamada çok yararlıdır. Gıdalar, ilaçlar, enfeksiyonlar, inhalanlar sıklıkla neden olarak bulunabilir. Lezyonların şekli, oluş süresi, devam etme süresi, iz bırakıp bırakmadığı, dağılım yeri, sistemik semptom varlığı ürtikeryan vaskülit ve fiziksel ürtikerleri ayırmada faydalıdır. Akut ürtiker olgularının çoğunda tanı ve etiyoloji kolaylıkla bulunurken, kronik ürtikerlerin %70'inden fazlasında etiyoloji aydınlatılamaz (1-6). Kronik ürtikerlerde ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrası şüpheleniliyorsa fizik ürtikerlere yönelik provakasyon testleri uygulanabilir. Ayrıca tam kan sayımı, idrar tahlili, sedimantasyon hızı, gaita mikroskopisi, kronik enfeksiyonlara yönelik tetkikler, sistemik hastalıklara yönelik olarak kan biyokimyası ve immünolojik parametreler, otoimmün hastalıklara yönelik troid fonksiyonları kronik ürtikerlilerde araştırılması faydalı olabilir. Kronik ürtikerlerde prick deri testleri ve spesifik Ig E ölçümleri çok faydalı değildir (1-6,37-39).

Sebebi bulunamayan ve tedavilere dirençli kronik ürtikerlerde otoimmün temeli araştırmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Ayırıcı tanıda ürtikeryan vaskülit, büllöz pemfigoid, eritema multiforme, pitriyazis rozea, gebeliğin pruritik ürtikeryan papül ve plakları, insekt bite, granüloma annülare, sarkoidoz, mastositoz, SLE, eritema annülare santrifijum,

sweet sendromu, ilaç erüpsiyonları, dermatitis herpetiformis, guttat psoriasis düşünülmesi gereken hastalıklardır (1-5).

6. HİSTOPATOLOJİ

Ürtiker lezyonlarının histopatolojik incelemesinde epidermis normaldir. Akut ürtikerde özellikle dermisin üst kısımlarında ödem, venüllerde ve lenfatiklerde dilatasyon, kollajen liflerde ayrılma, perivasküler lenfositik, histiyositik ve lökosit infiltrasyonu ile fibrin birikimi gözlenir (1-5).

Kronik ürtikerde seyrek yoğunlukta perivasküler inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Bu infiltrasyon lenfositler daha çok olmak üzere, mast hücresi, nötrofil ve daha az olarak plazma hücrelerinden oluşmaktadır. KIÜ'de perivasküler infiltratta CD 4 T lenfositler ve monositler başta olmak üzere mononükleer hücreler vardır (9,10). Kronik ürtikerde mast hücre sayısındaki artış liken planus, atopik dermatit ve psoriasis aksine lezyonsuz deride de mevcuttur (11). KIÜ hastalarında otoantikör bulunanlar ve bulunmayanlar arasında histopatolojik olarak fark yoktur (7,9,10).

Histopatolojik olarak ürtikeryan vaskülitte endotel hücre ödemi, eritrosit ekstravazasyonu, lökositoklazi, endotele lökosit invazyonu, fibrin depozitleri görülebilir. Direk immün floresan incelemede immünglobulin ve kompleman birikimi görülebilir (5,6,41).

7. TEDAVİ

Ürtiker tedavisi; başlatan ve kolaylaştıran faktörler, etkili hücreler ve mediatörleri ve hedef doku reseptörlerine yöneliktir. Özellikle sorumlu etkenin bulunması ve eliminasyonu tedavinin esasını oluşturur. Ancak özellikle kronik ürtikerlerde etkeni saptamak çoğu zaman mümkün değildir; ve tedavi daha çok semptomatiktir. Kolaylaştırıcı faktörlerden ısı, dar giyinme, stres, alkol, efordan kaçınılmalıdır. Fiziksel ürtikerlerde gereken önlemleri almak ve uyaranlardan kaçınmak gerekir. Örneğin solar ürtikerde güneş koruyucuları, sıcak ürtikerinde serinletici losyonlar ve ılık duş, kolinerjik ürtikerde emosyonel stres, efordan kaçınma ve soğuk banyolar oldukça faydalıdır (1-5,42-44). Etiyolojide ilaçlardan şüpheleniyorsak aynı etkiyi gösteren başka grup ilaçlar kullanmak faydalı olacaktır. Özellikle aspirin ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır. Aspirin ürtiker oluşumuna ve/veya mevcut olan ürtikerin alevlenmesine de neden olabilir.

Kronik  rtikerli hastalarda kodeine karşı artmış deri reaktivitesi saptanmıştır. Bu yüzden kodein ve diğ r opiyatlardan kaçınma tavsiye edilmelidir (5). Geçirilen viral enfeksiyonlar sırasında kronik ürtiker alevlenmeleri olabilir. Bu alevlenmenin hastalığa mı, kullanılan ilaca mı bağlı olduğunu bulmak oldukça zordur. Anamnezde özellikle anjioödem öyküsü olanlarda ACE inhibitörü kullanıp kullanmadığı iyi sorulmalıdır. Anjioödem tedavinin başlamasından aylar sonra oluşabilir (28).  rtikerde Ig E aracılı besin allerjileri oldukça az görülür. Diyetteki gıda koruyucuları, katkı maddeleri, salisilatlar gibi ps doallerjenlerden kaçınmanın kronik ürtikerdeki yararı tartışmalıdır. Çift kör plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada 49 hastanın %19'u düşük ps doallerjen diyetinden fayda görmüştür (5).

Antihistaminikler: Ürtiker tedavisinin esasını oluşturur. Hedef hücrelerde histamin reseptörlerini bloke ederler. Dermal kan damarlarında vazodilatasyon ve vazopermeabilite artışı histaminin H₁ reseptörlerinin uyarılması sonucu gelişmektedir. Antihistaminik tedavisine minimal etkin dozda başlanır ve gerekirse doz artırılır. Yine yararlı olmazsa iki farklı grup antihistaminik aynı anda verilir. Antihistaminikler sadece gerektiği zaman değil, düzenli olarak alınmalıdır (3,42,43). Yapılan bir çalışmada 390 hastanın %44'  H₁ reseptör antagonistlerine iyi cevap vermişken, %15'i kısmen fayda görmüştür (5). Semptomatik kronik ürtikerli tüm hastalara en azından 2 non-sedatif antihistaminik yada minimal sedatif antihistaminikler verilmelidir. Antihistaminikleri ilgilendiren ilaç etkileşimleri terfenadin ve astemizol n kullanılmamasıyla oldukça azdır. Hepatik sitokrom inhibitörleri ve Sınıf 1 ve 3 antiaritmikler gibi QT mesafesini uzatan ilaçlarla mizolastinin kullanımı sakıncalıdır. Antihistaminiklerin hiçbirinin teratojenik etkileri gösterilememiş olmasına rağmen özellikle gebeliğin ilk trimestrinde kullanımlarından kaçınılmalıdır. Gebelikte antihistaminik verilecekse klorfeniramin oldukça güvenlidir (6,45).

Birinci kuşak klasik antihistaminikler: Klemastin, hidroksizin, siproheptadin, klorfeniramin, difenhidramin başlıcalarıdır. Etkileri 30 dakikada başlar ve 24 saatten önce kaybolur. Çoğu kan-beyin bariyerini aşar, plasenta ve süte geçer. En sık yan etki sedasyon olmak üzere, sinirlilik, diplopi, görme bozukluğu, bulantı, kusma, mukoza kuruluğu, çarpıntı, tremor, iştah değişikliği, üriner retansiyon, baş

dönmesidir. Dermografizm ve kolinerjik ürtikerde en etkili ilaçlardır. Sedatif etkilerinden dolayı hastalığa bağlı anksiyeteyi azaltıp yararlı olurlar (1-5,45).

Yeni jenerasyon veya non-sedatif antihistaminikler: Setirizin, loratadin, feksofenadin, akrivastin, desloratadin, mizolastin, terfenadin, astemizol bu gruptandır. Kan-beyin bariyerini geçmediklerinden sedatif etkileri azdır, ve aynı zamanda yarı ömürleri uzun olduğundan kullanımları kolaydır. Terfenadin ve astemizolün kardiyak yan etkileri dolayısıyla kullanımları sona ermiştir. Akrivastin minimal sedatif etkisine rağmen en hızlı etkisi başlayan antihistaminiktir (1-6,45).

Antidepressan olan doksepinin güçlü antihistaminik özelliği vardır (6,45).

H₂ Antihistaminikler (simetidin, famotidin, ranitidin): Kutanöz H₂ reseptörleri vazopermeabilite ve vazodilatasyonu etkiler ama kaşıntıya katkı sağlamazlar. Ürtiker tedavisinde tek başına H₂ blokerler faydalı değildir. Yapılan çalışmalarda H₁+H₂ antihistaminikler tek başlarına H₁ antihistaminiklerden daha başarılı bulunmuştur (1-4,45).

Kalsiyum antagonistleri: Hücre içine kalsiyum geçişini azaltarak cGMP düzeyini düşürerek histamin düzeyini azaltabilirler. H₁+H₂ tedavisine yeterli yanıt vermeyen hastalara nifedipin tedavisi eklenebilir (6,42-45).

Mast hücre stabilizatörleri: Ketotifen mukozal mast hücrelerindeki stabilize edici etkisini dermal mast hücrelerinde gösteremez. Deride H₁ bloker etki gösterir. Günde 4 mg kullanımı setirizin kadar etkili bulunmuştur (6,42,45).

Stanazolol ve Danazol: Proteaz inhibitör seviyesini artırarak etkili oldukları sanılmaktadır. Herediter anjioödem profilaksisinde, progesterona bağlı ürtikerde, soğuk ürtikerinde ve kolinerjik ürtikerde etkilidirler (6,43).

Beta-2 agonistler: Terbutalin mast hücrelerindeki β_2 reseptörlerini aktive ederek cAMP düzeyini artırır; ve böylece histamin salınımı azalır. Ancak terbutalinle ilgili sonuçlar çelişkilidir (5,6,45).

Kortikosteroidler: Fosfolipaz A₂ enzimini inhibe ederek lökotrien ve prostaglandin yapımını azaltırlar. Ayrıca mast hücrelerindeki β_2 reseptörlerini aktive ederler. Özellikle mukozal ödem ve anjioödemle birliktelik durumlarında hızlı tedavi açısından kullanılmaları önerilmektedir. Akut ürtikerde 1-4 günlük 40-60 mg/gün prednisolon i.v kullanılabilir. Antihistaminiklere cevap vermeyen kronik ürtikerin akut alevlenmelerinde kısa süreli oral steroidler gerekebilir. Yan

etkilerinden dolayı uzun süre kullanımlarından kaçınılmalıdır. Yaklaşık 3 hafta uygulamadan sonra doz kademeli olarak azaltılmalıdır (1-6,43,46).

Adrenalin: Şiddetli akut ürtiker ve anjioödem durumlarında kardiyovasküler kollaps, laringeal ödemi ve oluşumunu önlemek için 0.25-0.5 mg subkutan olarak uygulanır. Beraberinde antihistaminik mutlaka uygulanmalıdır. Kardiyak problemi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (1-5).

Lökotrien antagonistleri: Kliniğimizden yapılan tek kör plasebo kontrollü bir çalışmada KIÜ'de montelukast etkili bulunmuştur (47). Montelukast ve feksofenadinle yapılan bir çalışmada (48) etkiler yakın bulunmasına rağmen montelukast OSDT cevabını daha fazla negatifleştirmiştir. Zafirlukast ve montelukast kortizona bağımlı ve aspirin hipersensitivitesi gösteren hastalarda immünsupressif tedavilerden önce denenebilir (45,49).

İmmünoterapi: Son yapılan çalışmalarda KIÜ'li hastaların 1/3'ünde dolaşımda histamin salıcı aktivitesi olan ve FCεR1α'ya bağlanan otoantikörler, ve daha az sıklıkla mast hücrelerinden histamin salgılatıcı aktivitesi olan Ig E ler gösterilmiştir (5,14). KIÜ'de otoimmüniteyle birlikte immünsupressif tedaviler gündeme gelmiştir. Bu amaçla kortikosteroidler, IVIG, plazmaferez, siklosporin ve diğer immünsupresifler konvansiyonel tedavilere dirençli KIÜ'de alternatif tedavi seçeneğini oluşturur (45). Siklosporin hariç yapılan randomize kontrollü çalışmalarda etkinliklerine yönelik halen kanıtlar elde edilememiştir. Plazmaferez şiddetli otoimmün ürtikerli 8 vakanın 6'sında başarılı sonuçlar vermiştir (44). IVIG ile yapılan çalışmalarda (2 g/gün, 5 gün) etkinliği gösterilmiş ancak tedavi sonrası alevlenmeler rapor edilmiştir. Azotioprin, metotreksate, mikofenolat mofetil yine etkili bulunan immünsupressiflerdir. Ciddi yan etkileri, tedavi sonrası sık nüksler ve yüksek maliyetleri nedeniyle bu tür ilaçlar seçilmiş vakalarda uygulanmalıdırlar (5,6,44,45).

Diğer tedaviler: Solar ürtikerde duyarsızlaştırma amaçlı PUVA (Psoralen+ultraviole A) başarılı olabilir. PUVA tedavisi üst dermisteki mast hücre sayısını azaltmakta; ve böylece mastositozda ve kronik ürtikerde faydalı olmaktadır (30,33,42). Ürtikeryal vaskülit ve geç tip bası ürtikerinde dapson, hidroksiklorokin, indometazin etkili olmaktadır (5,42,43,46). Nötrofillerin baskın olduğu olgularda H₁ blokerlere kolşisin, dapson, sülfasalazin eklenmesi ile başarılı

sonuçlar alınabilir (5,45). Troid otoantikorları pozitif ötroid hastalarda troksin tedavisi başarılı olabilir (5).

Humanize edilmiş monoklonal anti-Ig E, anti-TNF- α ve anti-IL5 antikorlarla veya FC ϵ R1 α 'ya toleransı sağlayacak DNA plazmid aşılılarıyla selektif immünoterapi halen deney aşamasında olan ve ümit vaat eden çalışmalardır (5,44).

8. SIKLOSPORİN

Siklosporinin 1972 yılında immünsupressif özelliğinin keşfi ile organ transplantasyonunda yeni bir çağ açılmıştır. T hücrelerinin organ transplantasyonundaki immünomodülatör etkilerinin ortaya konmasıyla dermatolojik bazı hastalıkların immün sistemle ilgisi daha iyi anlaşılmıştır. Beklenmedik şekilde birçok nonimmünolojik dermatoz da siklosporine iyi cevap vermektedir. En fazla psoriasis ve atopik dermatitte denenmiş ve başarılı bulunmuştur. İlk kez 1979'da psoriatik artritte başarılı olduğuna dair yayın bulunmaktadır (50). Siklosporin *Tolypocladium infatum* gams. adlı fungustan elde edilen 11 aminoasitli polipeptiddir. Halen kullanılan immünsupressiflerin içinde etkinliği en yüksek olanıdır. Antijenin tanınmasını izleyen otoimmün cevabın erken basamaklarını önleyerek immünsupressif etki yapar. CD4 tipi T lenfositlerinde, T lenfosit reseptörünün antijenle uyarılması ile başlatılan sinyalleme kaskadı basamaklarından birini oluşturan ve kalsiyuma bağlı bir enzim olan kalsinörini selektif biçimde inhibe eder. Kalsinörin bir defosfataz olup, aktive T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) adlı sitoplazmada inaktif haldeki faktörden fosfat gruplarını koparır ve onun etki yeri olan nukleusa girmesini sağlar. NFAT nukleusta IL-2 geninin promotor bölgesindeki bağlanma yerine bağlanarak gen transkripsiyonunu ve böylece IL-2 üretimini artırır. Siklosporin ile kalsinörin düzeyinin düşürülmesi IL-2 seviyesini düşürerek antijenik uyarının IL-2 aracılığı ile T lenfositlerinde etkinlik artmasını ve proliferasyon yapmasını önler. Siklosporin CD4 tipi T lenfositlerinin istirahat döneminde kalmasını sağlar. Immünsupressif etkisinin üç önemli özelliği vardır. Birincisi supressör T lenfositlerinin fonksiyonunu bozmaz. Böylece CD4 tipi T lenfositlerince yapılan ve supressör hücreleri indükleyen lenfokinlerin yapımına dokunmaz. İkinci önemli özelliği kemik iliği depresyonu yapmaz. Üçüncü önemli özelliği doğal öldürücü lenfositleri etkilemez. T hücresine bağlı antijenlerin yaptığı mitojenik etkinliği ve IL-2, IL-2R, IL-3, IL-4, TNF- α , IFN- γ gibi immün sistemin

önemli birçok düzenleyici proteininin yapımını azaltır. B lenfositlerinin antikor üretimini azaltır. Yapılan birçok çalışmada IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, E-selektin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (25,51).

Siklosporin mide-barsak kanalından kısmen absorbe edilir. Oral şekillerinin biyoyararlanımı %30-35 kadardır ve fazla değişkenlik göstermez. Plazmada lipoproteinlere bağlı olarak taşınır. Dokularda dağılımı lipoprotein reseptörlerinin dağılımına uyar; bu nedenle karaciğer, endokrin bezler, böbrekler ve yağ dokusunda toplanır. Karaciğerde karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından metabolize edilerek safra ile atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 27 saattir. Siklosporin başlıca transplantasyon reaksiyonlarında, Graft-Versus-Host reaksiyonunun önlenmesinde, otoimmün hastalıkların ve birçok dermatozun tedavisinde kullanılmaktadır (45,51). Siklosporine cevap veren dermatozlar Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5: Siklosporine cevap veren dermatolojik hastalıklar (50-53).

-Psoriasis	-Skleroderma
-Atopik Dermatit	-Dermatomyozit
-Liken Planus	-Mikozis Fungoides
-Alopesi Areata	-Sarkoidoz
-Behçet Hastalığı	-Büllöz Pemfigoid
-KIÜ	-Kontakt Dermatit, Fotosensitivite
-Granuloma Annulare	-Eritema Nodosum Leprosum
-Distrofik Epidermolizis Bülloza	-Hailey-Hailey Hastalığı
-Pitriyazis Rubra Pilaris	-Epidermolizis Bülloza Akkiza
- Pitriyazis Likenoides Kronika	-Toksik Epidermal Nekroliz
-Esansiyel Senil Pruritus	-Dermatitis Herpetiformis
-Liken Miksödematozus	-Hidradenitis süpürativa
-Graft-Versus-Host hastalığı	-Androgenetik alopesi
-Vitiligo	-Darier Hastalığı
-SLE	-Pemfigus
-İktiyozis	

Siklosporin kullanımı sırasında görülen yan etkiler Tablo 5’de sunulmuştur. Malignensi dışındaki tüm yan etkiler uygun dozdaki kullanımlarda reversibl kabul edilir. En sık görülebilen ciddi yan etkisi nefrotoksitedir. Akut nefrotoksik etki reversibldir. Ürik asitin renal atılımını azaltarak hiperürisemi yapar (50,51). Siklosporine bağlı görülebilecek yan etkiler Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6 : Siklosporine bağlı görülen yan etkiler (50- 53)

CİDDİ YAN ETKİLER	DAHA AZ CİDDİ YAN ETKİLER
-Renal disfonksiyon -Hipertansiyon -Malignite	Hipertrikozis, Diyare, myalji, Bulantı, Baş ağrısı, hiperlipidemi, enfeksiyonlar, serebellar disfonksiyon, karın ağrısı, dispepsi, psikiyatrik bozukluklar, gingival hipertrofi, hipoglisemi

Yapılan çalışmalarda 3-5 mg/kg/gün dozlarında verilen siklosporin ile renal fonksiyon bozukluğu görülmemiş ve bu dozlarda verilen kısa süreli siklosporin tedavisi sırasında serum düzeyinin monitörizasyonuna gerek olmadığı kanaatine varılmıştır (54).

Siklosporini metabolize eden karaciğer enzimleri (sitokrom p-450 3A) daha birçok ilaç metabolizmasında da görev alır; ve birçok ilaç bu enzimin fonksiyonuna etki edebilir (51). Siklosporinin ilaç etkileşimleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7 : Siklosporinin ilaç etkileşimleri (50-53)

Aditif nefrotoksik olanlar	Siklosporinin serum düzeyini yükselten ilaçlar	Siklosporinin serum düzeyini düşüren ilaçlar
Aminoglikozitler, Ranitidin, Melfalan, Amfoterisin B, Diklofenak, Takrolimus, Ketokonazol, Vankomisin, Ko-trimaksazol,	Kalsiyum kanal blokerleri, Doksisiklin, Metoklopramid, Bromokriptin, Allopurinol, Flukonazol, Itrakonazol, Kortikosteroidler	Rifampisin, fenobarbital, Karbamazepin, Fenitoin, Oktreotid, Tiklodipin,

Siklosporin tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında oluşabilecek yan etkileri önlemek ve gereken önlemleri almak için bazı parametreler incelenmelidir. Tedavi başlamadan önce hastalar siklosporinle alevlenebilecek böbrek hastalığı, hipertansiyon, malignite, enfeksiyonlar yönünden öykü ve fizik muayene olarak değerlendirilmelidir. Siklosporinle aditif toksik etki yapabilen veya siklosporin düzeyini etkileyebilen ilaç kullanım durumlarında siklosporinin serum düzeyi ölçülmelidir. Ayrıca tedaviye başlamadan önce hastaların tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, lipid düzeyleri, elektrolit değerleri mutlak ölçülmelidir. Tedavi sonrası veya tedavi uzun sürerse tedavi sırasında bu parametreler gözden geçirilmelidir (50-53).

Tablo 8 :Siklosporin kullanımının relatif ve kesin kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar	Relatif kontrendikasyonlar
Renal hastalıklar, Kontrolsüz hipertansiyon, Ciddi enfeksiyonlar	İmmün yetmezlikler, Gut hastalığı, İç organ malignensileri, Gebelik, Hasta uyumsuzluğu, Karaciğer fonksiyon bozukluğu, Siklosporinin serum düzeyini etkileyen ilaç kullanımı

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine Mayıs 2002-Mart 2003 tarihleri arasında başvuran ve klinik olarak kronik ürtiker tanısı konulan hastalar arasında yapıldı.

Çalışmamıza 20'si kadın (%74,07), 7'si erkek (%25,93) toplam 27 hasta alındı. Hasta grubuna; 6 haftadan uzun süregelen ve haftada en az iki gün ürtiker atağı geçiren kişiler dahil edildi. Hastaların tedavi için sözel olarak onayları alındı. Bu hastalar anamnez, fizik muayene ve laboratuvar incelemelerine göre değerlendirildi. Tüm hastalarda, en az üç aydan beri devam eden kronik ürtikerin tipik klinik tablosu mevcuttu.

Anamnezde hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, ürtiker plaklarının şekli, süresi, başlangıç yerleri, ürtikerle birlikte solunum şikayetlerinin varlığı, lezyonlarla birlikte göz çevresi, dudaklar, el içi, ayak tabanında ödemin varlığı, lezyonların tekrarlama süresi, lezyonlardan sonra iz kalıp kalmadığı, kendiliğinden veya ilaç tedavisi ile iyileşme hikayesi; hastada veya yakınlarında atopi hikayesinin varlığı, hastanın herhangi bir sistemik hastalığı veya sürekli kullanılan ilaç öyküsü, hastalara göre lezyonların oluşum nedenleri (yiyeceklerden sonra, kullanılan ilaçlardan sonra, geçirilmiş veya geçirilmekte olan bir hastalık, sıcak, soğuk, güneş ışığı, basınç, travma, su, değişik bir maddeyle temas sonrası) sorgulandı.

Dermatolojik muayenede; ürtiker plaklarının yerleşim yeri ve yaygınlığı ile anjioödem varlığı, eski lezyon yerlerinde pigmentasyon ve purpuraların varlığı, başka bir deri hastalığının mevcudiyeti araştırıldı. Genel fizik muayene ile sistemik bir hastalığın varlığına ait bulgular araştırıldı ve şüpheli durumlarda ilgili kliniklerden konsültasyonlar istendi.

Laboratuvar tetkikleri olarak; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum elektrolitleri, kan üre azotu, kreatinin değeri, karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar analizi, gaita mikroskopisi, serum Ig E, C3, C4, antinükleer antikor (ANA), hepatit belirleyicileri, antistreptolizin O (ASO), C Reaktif protein (CRP), tiroid fonksiyon testlerine bakıldı. Ayrıca gerekli görülen durumlarda sinüs, akciğer

ve genitoüriner sistemin radyolojik incelemeleri yapıldı. (Çalışma dışı bırakma kriterleri Tablo 9'da bildirilmiştir)

Tablo 9: Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

1.	Fiziksel nedenli kronik ürtikerler
2.	Ürtikeryal vaskülit ve C1 esterase inhibitör eksikliği olanlar
3.	Deri kanserini de içeren bilinen malignensi hikayesi olanlar
4.	İki hafta öncesine kadar sistemik steroid ilaç kullanım öyküsü olanlar
5.	Epilepsi öyküsü olanlar
6.	Geçirilmekte olan enfeksiyonu olanlar
7.	Antihipertansif ilaç kullananlar
8.	Nefrotoksik etkili ilaç kullananlar (Aminoglikozitler, Ko-trimaksazol, Diklofenak, Ketakonazol, Ranitidin)
9.	Siklosporin'in serum düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı olanlar (Bakınız Tablo 7)
10.	Gebeliği olanlar
11.	Laktasyon döneminde olanlar
12.	Hipertansiyonu bulunanlar (Diastolik kan basıncı 95 mmHg dan yüksek olanlar)
13.	Serum kreatinin, potasyum, ürik asit, bilirubin ve karaciğer enzimleri normalin üzerinde olanlar.

Kontrol grubu olarak; daha önceden bilinen sistemik bir hastalığı olmayan, ilaç kullanım öyküsü olmayan 11'i kadın (%45,83), 13'ü erkek (%54,17) toplam 24 sağlıklı ve atopik olmayan gönüllü seçildi.

Seçilen tüm hastalara tedavi öncesi prick deri testi yapıldı. Hastalara tedavi öncesi ve sonrası daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği şekilde OSDT uygulandı (14,16). Hastaların antihistaminik alımı, testten en az 3 gün önce kesildi (Bu süre ketotifen alanlarda 7 gün olarak belirlendi). OSDT uygulaması tek bir hekim tarafından yapıp, aynı hekim tarafından değerlendirildi. Son 24 saat içerisinde ürtiker plağı geliştiği belirtilen alanlar, test alanı olarak kullanılmadı.

Tedavi öncesi ve sonrası tüm hastalardan 10 ml venöz kan steril cam tüpe alındı. 30 dakika oda ısısında bekletilen venöz kan, 10 dakika 2500 devir/dakika santrifüj edildi. Ayrıştırılan 0,1 ml taze otolog serum ve steril serum fizyolojik (SF) aralarında 3'er cm boşluk bırakılarak önkol volar yüzeyine intradermal olarak enjekte edildi. Enjeksiyon yerlerindeki kızarıklık ve kabarma 30 dakika sonra değerlendirildi. Otolog serumla oluşan plağın çapı SF ile oluşan plağın çapından 1,5 mm daha büyük ise OSDT pozitif olarak kabul edildi. Hastalardan elde edilen serumlar -20 °C'de muhafaza edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serumlarında ve kontrol grubu serumlarında IL-6, IL-8, IL-2R, IL-1 β , TNF- α düzeyleri kemiluminesans enzim immünometrik yöntemi ile Immulite Immunoassay Analyser (Immulite DPC, Los Angeles, CA, USA) cihazında ölçüldü. Ölçümlerin analitik hassasiyetleri sırasıyla IL-6, IL-8, IL-2R, IL-1 β , TNF- α , için 1 pg/ml, 2 pg/ml, 5 U/ml, 1,5 pg/ml, 1,7 pg/ml'dir. Her bir analitik ölçüm sırasında Immulite sitokin kontrolleri kullanıldı ve doğrulukları yine ölçüm sırasında saptandı. Elde edilen değişme katsayısı % 3,35 - 8,8 arasındaydı.

Tedavi öncesi ve sonrası hastalardan alınarak saklanan serumlarda ve kontrol grubunun serumlarında IL-5 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Ölçümler için CYTELISA marka ticari IL-5 kiti kullanıldı (Human IL-5 ELISA, Cytimmune Sciences INC College Park, Maryland, USA). Cytelisa yöntemi ile ölçümlerin duyarlılığı 0,87pg/ml olup, ölçüm sınırı ise 8-500 pg/ml arasındadır. Ölçümlerdeki değişkenlik katsayısı $\pm$ % 7,9'dır.

Bu yöntemde sırasıyla,

- 1- 100 μ l standart ve serum örneği tüplere konuldu.
- 2- 25 μ l IL-5 antikoru eklendi.
- 3- Tüplerin olduğu plaka kapatılarak oda ısısında (20-25 °C) 3 saat inkübe edildi.
- 4- İlk yıkama: Plaka üzerindeki kapatıcı örtü nazikçe çıkartılarak plakadaki tüpler 2 siklus halinde 5 kez yıkandı. İki siklus arasında 10 dakika zaman bırakıldı ve yıkamalar sırasında 250 μ l yıkama solüsyonu kullanıldı.
- 5- Her tüpe 50 μ l koyun anti-tavşan alkalen fosfatı eklendi.
- 6- Plaka üzeri tekrar kapatılarak oda ısısında (20-25 °C) 45 dakika inkübe edildi.

- 7- İkinci yıkama: ilk yıkama işlemi tekrarlandı.
- 8- 200 µl renkli ayırma solüsyonu eklendi. (Color reagent solution)
- 9- Standart 1 deki optik dansite 1,6-1,8 arasında oluncaya kadar ve 490 nm absorbans değeri elde edilene kadar oda ısısında yaklaşık 10 dakika inkübe edildi.
- 10- Daha sonra hesaplanan sonuçlar grafik halinde kaydedildi.

Hastalar tedavi öncesi ve 4 haftalık tedavi sonrası hastalık şiddeti ve tedavi etkinliği açısından daha önce yapılan çalışmada (5) kullanılan haftalık ürtiker aktivite skorlaması (ÜAS) ile takip edildi. Bu skorlama sistemi toplam ürtiker plağı sayısı ve boyutu ile kaşıntı şiddetinin toplamı ile elde edilmektedir. (Toplamda olası ÜAS haftalık 0-42 arasındadır).

Ürtiker plakları 0 ile 3 puan arasında derecelendirildi.

- | | |
|---|--|
| 0 | 10'dan az küçük plak varlığı (plak çapı<3 cm) |
| 1 | 10-50 küçük plak veya 10'dan az büyük plak olması (plak çapı>3 cm) |
| 2 | 50'den fazla küçük plak veya 10-50 arası büyük plak varlığı |
| 3 | Neredeyse tüm vücudu kaplayan lezyonların varlığı |

Kaşıntı ise şiddet olarak 0-3 puan arasında değerlendirildi.

- | | |
|---|--------------|
| 0 | Kaşıntı yok |
| 1 | Hafif |
| 2 | Orta düzeyde |
| 3 | Şiddetli |

Tedavi protokolü olarak hastaların tamamına 25 ve 100 mg siklosporin içeren Sandimmun Neoral (Novartis) yumuşak jelatin kapsül 4 hafta ortalama 2,5 mg/kg/gün verildi. Hastalara, ilacı günde iki doz halinde ve tok olarak kullanmaları önerildi. Siklosporinin bilinen yan etkileri açısından hastalar bilgilendirildi ve herhangi bir yan etkinin görülmesi halinde tekrar başvurmaları istendi.

Not: 4 haftalık tedavi sonunda hesaplanan ÜAS, başlangıçtaki değerlerin %25'inden daha az ise tedavi başarılı olarak değerlendirilmiştir (5).

İstatistik yöntemleri

Tüm sonuçlar SPSS for Windows 6.0 (Statiscal Packages for Social Scienses; Microsoft, USA) istatistik programı ile analiz edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ÜAS, IL-2R, TNF- α , IL-5 değerleri eşleştirmeli t testi (Paired-samples t-test) kullanılarak karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-2R, TNF- α , IL-5 değerleri ile kontrol grubunun IL-2R, TNF- α , IL-5 değerleri parametrik t test (Independent-samples t-test) kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 27 hastanın 20'si (%74,07) kadın, 7'si (%25,93) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların yaşları 17 ile 59 yıl (ortalama $36,18 \pm 11,76$) arasında ve hastalık süreleri ise, 3 ile 180 ay (ortalama $50,29 \pm 48,75$) arasında değişmekteydi. Tüm hastalar antihistaminiklere karşı yetersiz cevap veriyordu. Hiçbir hastaya daha önce immünsupressif tedavi verilmemesine rağmen 8'ine sistemik steroid tedavisi uygulanmıştı.

Tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası OSDT uygulandı. 27 hastanın 11'inde (3 erkek, 8 kadın) (%40,74) tedavi öncesi OSDT pozitif olarak saptandı. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 10'da görülmektedir.

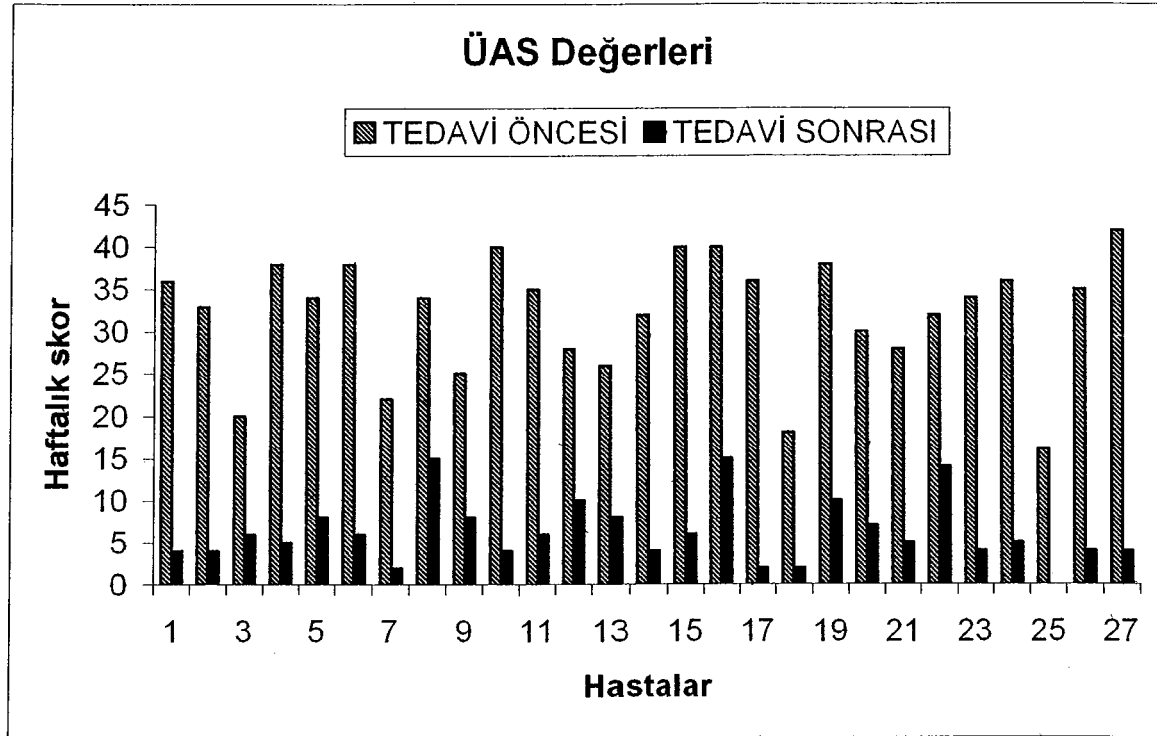
Tablo 10: Hastaların karakteristik özellikleri

Hasta Sayısı	27	
Cinsiyeti	20 Kadın	(%74,07)
	7 Erkek	(%25,93)
Ortalama yaş (yıl)	36,18 $\pm$ 11,76	(17-59)
Hastalık süresi (ay)	50,29 $\pm$ 48,75	(3-180)
OSDT Pozitifliği	11	(%40,74)
Steroid ilaç kullanımı	8	(%29,62)

Kontrol grubu olarak 11'i (%45,83) kadın 13'ü (%54,17) erkek toplam 24 sağlıklı gönüllü seçildi. Kontrol grubunun yaşları 23 ile 39 yıl arasında (ortalama $32,46 \pm 9,52$ yıl) değişmekteydi.

Siklosporin tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi haftalık ÜAS'ları 16-42 arasında (ortalama $32,07 \pm 7,05$); tedavi sonrası ÜAS'ları 0-15 arasında (ortalama $6,22 \pm 3,84$) bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede tedavi sonrası ÜAS'larında tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı bir azalmanın olduğu saptandı ($p=0,000$). 27 hastanın 19'unun (%70,37) tedavi sonrası ÜAS değerleri, tedavi

öncesi değerlerinin %25'inden daha düşük olarak bulundu ve bunların tedaviye tam cevap verdikleri olarak değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ÜAS'ları Şekil 1'de toplu olarak sunulmuştur.



Şekil 1: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ÜAS değerleri

Kontrol grubu ile hastaların tedavi öncesi ve sonrası serumlarında IL-6, IL-8, IL-1 β için yapılan çalışmalarda ölçüm değerleri 5 pg/ml'nin altında saptandı.

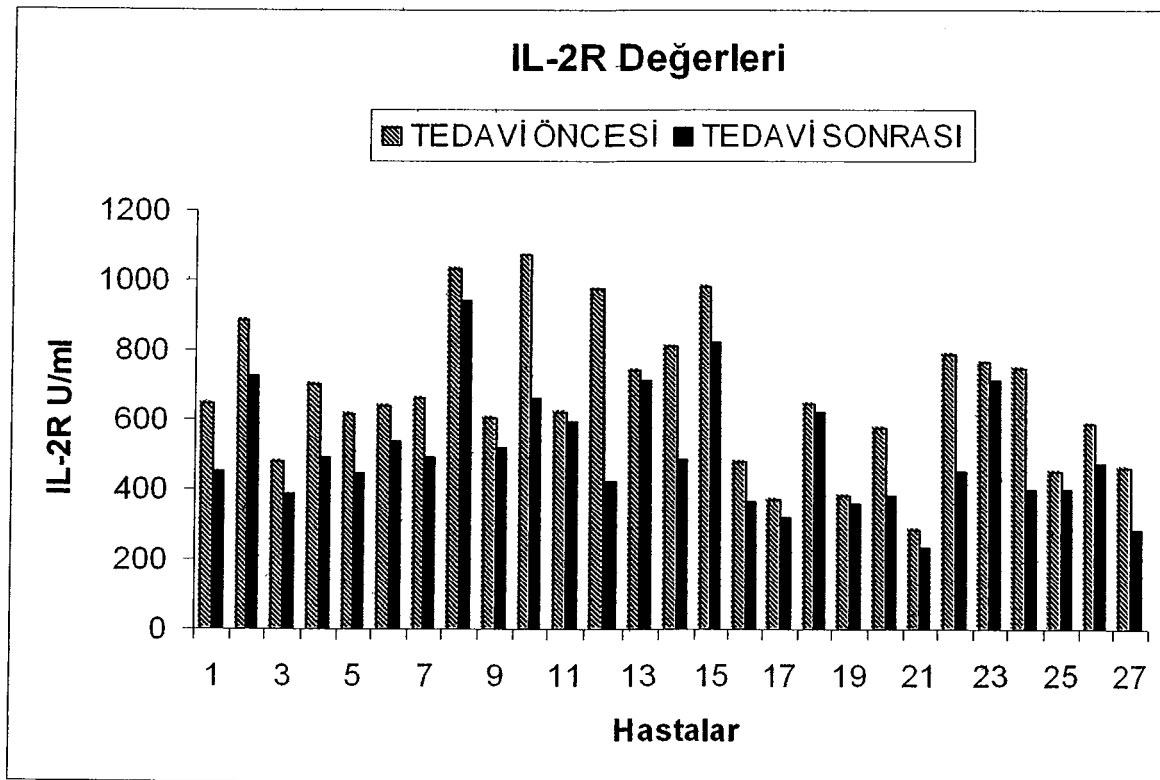
Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ortalama IL-2R, TNF- α , IL-5, düzeyleri Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11 : Tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun ortalama IL-2R, TNF- α , IL-5 düzeyleri

SİTOKİNLER	KONTROL GRUBU	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
IL-2R U/ml	477,12 $\pm$ 166,87	652,66 $\pm$ 213,04	522,48 $\pm$ 172,8
TNF- α pg/ml	8,08 $\pm$ 2,44	14,26 $\pm$ 4,17	7,81 $\pm$ 3,69
IL-5 pg/ml	98,15 $\pm$ 32,23	244 $\pm$ 67,18	114,95 $\pm$ 36,61

Hastaların tedavi öncesi IL-2R düzeyleri 288-1074 (ortalama $652,66 \pm 213,04$) U/ml arasında ölçüldü. Kontrol grubunun IL-2R düzeyleri ise 276-766 (ortalama $477,12 \pm 116,87$) U/ml arasında saptandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede; tedavi öncesi IL-2R düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$).

4 haftalık tedavi sonrasında hastaların IL-2R düzeyleri 232-941 (ortalama $522,48 \pm 172,8$) U/ml arasında ölçüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmede tedavi öncesi IL-2R düzeylerinin tedavi sonrasına göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0,0001$). Ayrıca yapılan değerlendirmede; tedavi sonrası ölçülen IL-2R düzeyleri ile kontrol grubunun ölçülen IL-2R düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı ($p=0,274$). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-2R düzeyleri Şekil 2’de toplu olarak görülmektedir.

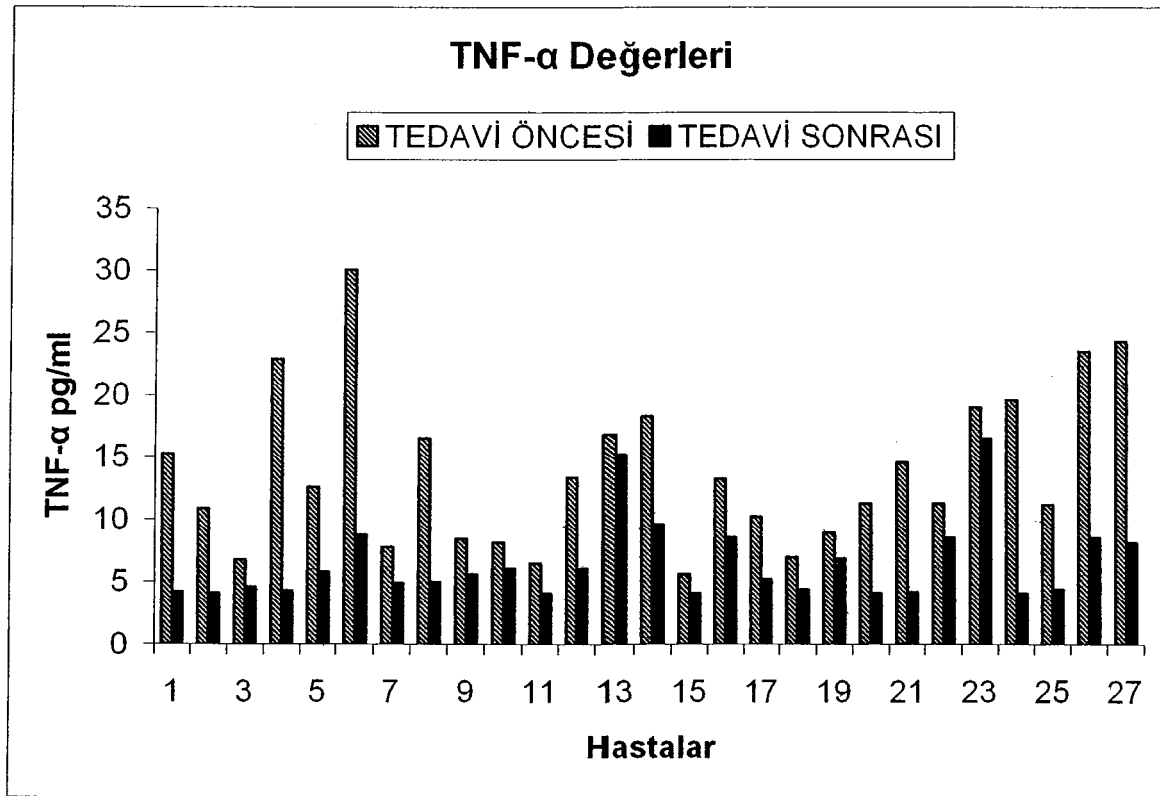


Şekil 2: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-2R düzeyleri

Hastaların tedavi öncesi TNF- α düzeyleri 5,6-30,1 (ortalama $14,26 \pm 4,17$) pg/ml arasında ölçüldü. Kontrol grubuna dahil sağlıklı gönüllülerin TNF- α seviyeleri 4,6-10,9 (ortalama $8,08 \pm 2,44$) pg/ml arasında bulundu. Yapılan istatistiksel

değerlendirmede; tedavi öncesi TNF- α değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p<0,0001$).

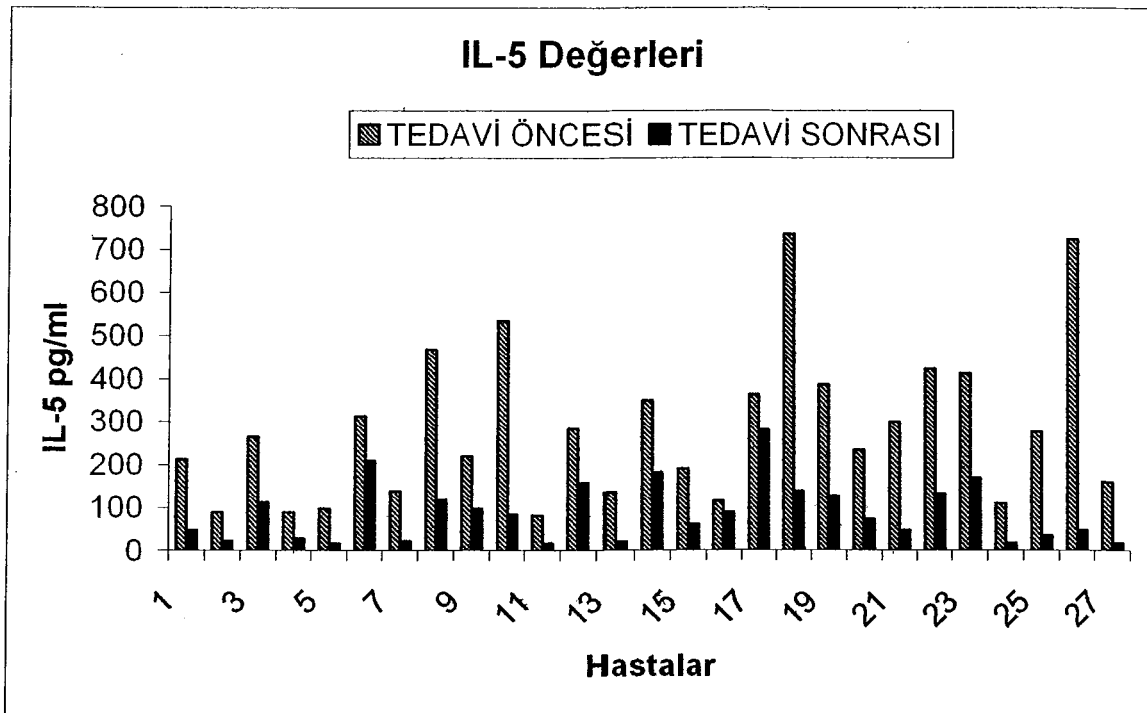
Tedavi sonrası hastaların TNF- α düzeyleri 4,1-16,5 (ortalama $7,81\pm3,69$) pg/ml arasında hesaplandı. Yapılan istatistiksel değerlendirmede tedavi öncesi hesaplanan TNF- α düzeylerinin tedavi sonrasına göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Ayrıca tedavi sonrası ölçülen TNF- α düzeyleri ile kontrol grubunun ölçülen TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ($p=0,139$). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası TNF- α değerleri Şekil 3'de görülmektedir.



Şekil 3: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası TNF- α düzeyleri

Hastaların tedavi öncesi ölçülen IL-5 düzeyleri 12,76-737,00 (ortalama $244\pm67,18$) pg/ml arasında bulundu. Kontrol grubunun ölçülen IL-5 düzeyleri ise 24,36-266,24 (ortalama $98,15\pm32,23$) pg/ml arasında bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede; tedavi öncesi IL-5 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$).

Hastaların tedavi sonrası IL-5 düzeyleri 2,91-281,31 (ortalama $114,95 \pm 36,61$) pg/ml arasında ölçüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmede tedavi öncesi ölçülen IL-5 değerleri, tedavi sonrası değerlerine göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Ayrıca tedavi sonrası ölçülen IL-5 değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığı saptandı ($p=0,284$). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-5 değerleri Şekil 4'te sunulmuştur.



Şekil 4: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-5 düzeyleri

Siklosporin tedavisi süresince, tedavi alan hastalardan sadece birinde yan etki olarak ikinci günde başlayan karın ağrısı ve bulantı oluştu. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir anomali olmaması üzerine tedaviye omeprazol eklendi ve bu yan etki 2 gün sonra ortadan kayboldu.

TARTIŞMA

Ürtiker değişik mekanizmalarla oluşan, eritemli, kaşıntılı, kendiliğinden geçme eğilimi olan papül ve plaklarla karakterize vasküler bir dermatozdur. Popülasyonun yaklaşık %20'sinin hayatları boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçirdiği düşünülürse yaygınlığının ne kadar fazla olduğu anlaşılabilir. Haftada en az iki kez ve altı haftadan uzun ürtiker atakları kronik ürtiker olarak adlandırılmaktadır. Kronik ürtikerin etiyolojisinde rol alan faktörler %20'nin altında vakada gösterilebilmiştir. Etiyolojisi aydınlatılamayan vakalar KIÜ olarak değerlendirilmekte; ve bu grup hastalar klasik tedavilere her zaman çok iyi cevap vermemektedir (1-4).

Ürtiker patogeneğinde temel hücrenin mast hücresi ve temel mediatörün de histamin olduğu çok uzun zamandır bilinmektedir. Mast hücrelerinden degranülasyonla çok sayıda kemokin ve sitokin salgılanmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalarla mast hücrelerinden salgılanan sitokin ve kemokinlerin fonksiyonlarının ortaya konmasıyla bu faktörlerin ürtiker etiopatogeneğine olan katkısı daha iyi anlaşılmıştır (1-7).

KIÜ hastalarında ürtiker lezyonlarından alınan deri biyopsi örneklerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mast hücre artışı gösterilmiştir. KIÜ lezyonlarının başlangıç evresinde CD 4 T hücreleri lezyonlarda baskın olan hücre tipidir. Bu hücrelerden salınan sitokin ve kemokinler inflamatuvar olaya katkıda bulunurlar (19). Bu hücreyel infiltrasyonun sebebi tam olarak bilinmemekle beraber mast hücrelerinden salınan bazı kemotaktik faktörlerin ve bazı adezyon moleküllerinin buna neden olabileceği düşünülmektedir. Bu inflamatuvar hücrelerden salınan bazı sitokinlerin mast hücre proliferasyonu yada birikimine veya degranülasyona neden olabileceği sanılmaktadır. Dermal mast hücreleri IL-4, IL-8, TNF- α gibi çok sayıda sitokin üretebilmektedir (1,8,12).

KİÜ grubundaki hastalarda mast hücre degranülasyonunun allerjen veya fiziksel nedenlere bağlı olduğu gösterilememiştir (55). Bazı otoimmün hastalıklarla beraber görülmesi ve tedavide immünsupressiflerin etkili olması, etiyopatogeneizde otoimmünitenin rolünü desteklemektedir. KİÜ'li hastaların yaklaşık yarısında serumlarındaki histamin salgılatıcı faktörlerin varlığı OSDT ile gösterilebilir. İlk kez 1946'da, otolog serumun intradermal enjeksiyonu ile ürtikerin gelişebileceği gösterilmiş; 1986'da ise bazı araştırmacılar bu reaksiyonun otoantikorlara bağlı geliştiğini savunmuştur. KİÜ patogenezinde de etkili olabileceği savunulan ve hastalık aktivitesi ile ilişkili serum faktörünün FCεR1α'ya karşı gelişmiş Ig G yapısında otoantikor olduğu ancak 1993'de gösterilebilmiştir (9,10,12,14). OSDT pozitif hastaların %30'unda FCεR1α'ya karşı otoantikorlar ve/veya Ig E'nin doğrudan kendisine karşı oluşmuş otoantikorlar Western-Blot veya ELISA gibi yöntemlerle gösterilmiştir (7,14).

KİÜ antihistaminiklere bazen cevap vermeyen ve tedavisi oldukça zor bir hastalıktır (5). KİÜ tedavisinin ilk basamağını tıpkı basit ürtikerde olduğu gibi oral antihistaminikler oluşturur. Antihistaminiklere cevap vermeyen ve/veya yetersiz cevap veren KİÜ hastalarında akut alevlenmeleri kontrol altına almak için kısa süreli oral kortikosteroidler verilebilir. Şiddetli KİÜ vakalarında önemli sorunlar; antihistaminiklere sınırlı cevap, kısa süreli steroidlere yeterli cevap ancak sık nüksler ve uzun süreli tedavilerle oluşabilecek yan etki risklerinin artmasıdır (1,5). KİÜ'de otoantikorlarla birlikte, otoimmün patogenezin ortaya konmasıyla immünsupressif tedaviler denenmeye başlanarak, değişik tedavi protokolleri oluşturulmuştur (9). Konvansiyonel tedavilere dirençli ve şiddetli KİÜ hastalarında immünsupressif tedaviler iyi sonuçlar vermiştir (44). Bu amaçla kortikosteroidler, IVIG, plazmaferez, siklosporin ve diğer immünsupresifler çok çeşitli çalışmalarda denenmiştir (44,45). Azatioprin, metotrexate ve mikofenolat mofetil etkili bulunan bazı immünsupressiflerdir. Ancak siklosporin dışında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda tedavi etkinliğine yönelik kesin kanıtlar yoktur (5,14).

KİÜ üzerine yapılan çalışmalarda hastalarda OSDT pozitifliği oranı bölgesel değişkenlikler göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran, Harmanyeri ve ark. (16) %17,8, Hızal (60) %52, Erbağcı (47) %52,3 olarak bulunmuştur. Uluslar arası yapılan çalışmalarda ise; O'Donnell ve ark. (61) %60, Nettis ve ark. (17) %41,2, Asero ve ark. (40) %67, Piconi ve ark. (8) %47, Toubi

ve ark. (62) %40 OSDT pozitifliği saptamışlardır. Bizim çalışmamızda siklosporin tedavisi öncesi OSDT pozitifliği %40,7 olarak bulundu. Bu oranın literatürle uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Harmaneri ve ark. yaptıkları çalışmada OSDT oranındaki düşüklüğü bölgesel varyasyona ve vaka sayısının düşüklüğüne bağlamışlardır. KİÜ'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde bulunan otoantikorları ortaya koymada Western-Blot ve ELISA gibi yöntemlerin pahalı ve zaman alıcı olması nedeniyle ve immünoterapi düşünülen klasik tedavilere dirençli olguları seçmede; OSDT'nin oldukça yararlı ve kolay uygulanan, ucuz bir yöntem olduğu görülmektedir (7,8,14,16,17).

Piconi ve ark. (8) ondokuz hasta ve on sağlıklı kontrol üzerine yaptıkları çalışmada KİÜ hastalarında TNF- α , IL-10, MIP-1 α (Makrofaj inhibitör protein) gibi sitokin, kemokin ve proinflamatuvar sitokinlerin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu artmış sitokin düzeylerinin KİÜ hastalarındaki inflamatuvar sürece katkısı olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada, OSDT negatif olan hastaların pozitiflere göre daha yüksek kemokin ve sitokin düzeylerine sahip oldukları gözlenmiştir. Bu durum, OSDT pozitiflerde periferik mononükleer hücreleri inhibe eden başka faktörlerin varlığına bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, KİÜ hastalarında deri biyopsi örneklerinde ve serumda TNF- α 'nın arttığı bulunmuştur (63,64). Bu sitokinlerin periferik mononükleer hücrelerin fonksiyonlarının artmasını sağladığı bilinmektedir. Ayrıca bazı araştırmacılar inflamatuvar olayın devamında kemokinlerin diğer faktörlerden bağımsız olarak mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımını arttırdığını savunmuşlardır (65,66). Ying ve ark. (19) KİÜ hastalarının deri biyopsi örneklerinde atopik olmayan kontrollere göre eozinofil ve nötrofillerin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Yine benzer şekilde kontrol grubuna göre CD3+, CD4+, CD8+, CD25+ T lenfositler KİÜ grubunda daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada atopik olmayan kontrollere göre KİÜ grubunda T hücre sitokinlerinden IL-4, IL-5, IFN- γ düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, sağlıklı kontrollere göre KİÜ grubunda tedavi öncesi IL-2R, TNF- α , IL-5 düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Yapılan değişik çalışmalarda, aynı sitokinlerin serumda ve deri biyopsi örneklerinde arttığı saptanmıştır. Sonuç olarak yapılan bu çalışmalarda da vurgulandığı gibi T hücrelerinden sentezlenen bu sitokinlerin KİÜ etiyopatogenezinde önemli rolleri olduğu kanısındayız.

Siklosporin'in 1972 yılında immünsupressif özelliğinin keşfi ile organ transplantasyonunda ve patogenezinde otoimmünitenin suçlandığı birçok hastalık tedavisinde yeni bir çağ açılmıştır (51). Günümüzde kullanılan immünsupressiflerin içinde etkinliği en yüksek olanıdır (50). Siklosporin, Th1 cevabını baskılayıp hücrel immün cevabı inhibe ederek, B lenfositlerden üretilen antikör üretimini baskılar. Ayrıca insan bazofilleri ve deri mast hücrelerinden invitro olarak anti Ig E bağımlı histamin salınımını azalttığı gösterilmiştir (56-59). Siklosporin kalsinörini inhibe ederek, IL-2 düzeyini düşürerek, antijenik uyarının IL-2 aracılığı ile T lenfositlerinde proliferasyon yapmasını engeller. T hücresine bağlı antijenlerin yaptığı mitojenik etkinliği ve IL-2, IL-2R, IL-3, IL-4, TNF α , IFN- γ gibi immün sistemin önemli birçok düzenleyici proteininin yapımını azaltır. Yapılan bazı çalışmalarda IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, E-Selektin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (25,51).

Atopik dermatitte siklosporinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, hastalara 3 ay boyunca 3,5 mg/kg/gün dozunda siklosporin verilerek, ELISA yöntemi ile IL-2R, CD30+, IL-4 düzeylerini ölçülmüştür (67). Tüm hastaların tedavi sonrası serum IL-2R, CD30+, IL-4 düzeyleri tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, siklosporin tedavisi sonrası interlökin düzeylerindeki bu düşme ile klinik düzelme arasında paralellik olduğu belirtilmiştir. Atopik dermatitte yapılan diğer çalışmalarda da, siklosporinin IL-3, IL-4 ve IL-5 düzeylerini azalttığı saptanmıştır (68-71).

Atopik dermatit üzerine yapılan bir çalışmada, hastalara 5 mg/kg/gün siklosporin verilerek tedavi öncesi ve 12 haftalık tedaviden 8 gün sonra flowsitometrik analizle IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 ve TNF- α seviyelerini ölçülmüştür (72). Aynı çalışmada tedavi sonrasında tedavi öncesi değerlerine göre CD4+ IL-4, CD4+ IL-5, CD8+ IL-5, CD8+ IL-13 seviyeleri %50'den fazla azaldığı ve CD4+ IL-2 düzeyinin %31 azaldığı bulunmuştur. Benzer şekilde yapılan diğer bir çalışmada, atopik dermatitte siklosporin tedavisi ile artmış olan IL-2R, TNF- α düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (73).

Siklosporin'in klinik etkisinin T lenfositlerinden üretilen interlökinlerin, adezyon moleküllerinin ve çeşitli kemokinlerin sentezini inhibe etmesine bağlı olduğu; ve serum sitokin düzeylerindeki bu azalmanın klinik düzelmeye paralel olduğu yapılan çok sayıda çalışmada vurgulanmıştır (25,67,71,72,78). Biz de yaptığımız çalışmada

KİÜ hastalarında siklosporin tedavisi ile elde ettiğimiz klinik düzelmenin siklosporinin interlökin ve sitokin düzeylerini azaltması ile olduğu sonucuna vardık.

Toplam ürtiker plağı sayısı ve boyutu ile kaşıntı şiddetinin değerlendirilmesinden oluşturulan haftalık ÜAS hastalık şiddeti ve tedavi etkinliğini değerlendirme açısından oldukça yararlı, kolay uygulanan bir değerlendirme ölçeğidir. Biz çalışmaya aldığımız 27 KİÜ hastasına 4 hafta boyunca ortalama 2,5 mg/kg/gün oral siklosporin tedavisi uyguladık. Tedavi sonrası haftalık ÜAS değeri tedavi öncesi değerin %25'inden daha düşük olması tam remisyon olarak değerlendirilmektedir (79). Bizim çalışmamıza alınan hastaların siklosporin tedavisi sonrası ortalama ÜAS değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,0001$). Çalışmamıza alınan 27 hastanın 19'unda (%70,37) siklosporin ile tam remisyon elde ettik.

Toubi ve ark. (62) tarafından 35 KİÜ hastası üzerine yapılan çalışmada 25 KİÜ hastasına toplam 12 hafta siklosporin tedavisi uygulanmıştır. Tedavi protokolü olarak 6 hafta 3mg/kg/gün, 3 hafta 2 mg/kg/gün, ve 3 hafta 1 mg/kg/gün siklosporin verilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan 10 hastada çalışma sonunda hastalığın şiddetinde hiçbir azalma olmazken; siklosporin tedavisini tamamlayan 19 hastanın 13'ünde (%68) tam remisyon sağlandığı bildirilmiştir. Bu hastaların 8'i OSDT pozitifken bunlardan 5'i tedavi sonu OSDT negatifleşmiş ve bu sonuç OSDT'nin hastalık aktivitesi ve siklosporin tedavisine yanıt ile çok fazla korele olmadığı kanısını uyandırmıştır. Aynı çalışmada hastalara toplam 12 hafta azalan dozda siklosporin verilmiş ve tedavinin özellikle ilk ve 4 haftalık dönemleri sonunda hastalık şiddetinde azalma ile kendini gösteren tam remisyon bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalara daha düşük doz ve 4 hafta gibi kısa süreli siklosporin tedavisi verilmiş olmasına rağmen bahsedilen çalışma ile benzer remisyon oranlarına ulaşmamızın nedeni siklosporinin etkisinin hızlı başlaması olabilir. Ayrıca yukarıda bahsedilen çalışmada, ilk 6 hafta bizim verdiğimiz doza yakın olarak 3 mg/kg/gün dozunda siklosporin verilmiş ve daha sonra 2 ve 1 mg/kg/gün gibi azalan dozlara inmişlerdir. Bu çalışmada doz azaltılması ile hastalık aktivitesinin artması 2 mg/kg/gün dozundan daha az siklosporinin KİÜ hastalarında hastalık şiddetini baskılamaya yetmediğini düşündürmektedir.

Grattan ve ark. (79) antihistaminiklere yetersiz cevaplı, OSDT pozitif, 30 şiddetli KİÜ hastası üzerine yaptıkları randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada

4 mg/kg/gün siklosporinin bu hastalardaki klinik etkisini, yan etkilerini, histamin salıcı aktiviteye olan etkilerini gözlemlemişler. Aynı çalışmada hastalık aktivitesi ile tedavinin etkinliği bizim çalışmamızda da kullandığımız haftalık ÜAS ile takip edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan 20'si siklosporin tedavisi alırken kalan 10 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Bu çalışmada 2/3 (%66) hastada hastalık kontrol altına alınmıştır. Tedaviye cevap veren hastaların 1/4'ünde uzun süren iyileşme sağlanmıştır. Tedaviye olumlu cevap veren hastaların 3/5'inde orta dereceli nüks kriterlerine uymayan ürtiker atakları görülmüştür. Tedavi sonrası bu atakların sık olmasını, OSDT pozitif hastalardaki otoimmün temelin tedavi sonu devam etmesine bağlamak mümkündür. Toubi ve ark. (62) tarafından yapılan çalışmada bulunan %68 remisyon oranı, Grattan ve ark. (79) tarafından yapılan çalışma sonucu bulunan %66 remisyon oranı ile benzerdir. Barlow ve ark. (58) 2,5-3,5 mg/kg/gün 4 hafta siklosporin ile 12 hastalık çalışmada %75 cevap elde etmiştir. Vena ve ark. (80) ve Curatoli ve ark. (80) yine benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz %70,37 remisyon oranı yukarıda bahsedilen çalışmalardaki remisyon oranları ile benzerdir.

Ayrıca, Vena ve ark.(80) yaptığı çalışmada OSDT pozitif 10 hasta siklosporine cevap vermemiş; Toubi ve ark. (62) yaptıkları çalışmada ise tedaviye cevap veren 7 hastanın tedavi öncesi OSDT negatiftir. Grattan ve ark. OSDT pozitifliğini histamin salan otoantikorların belirleyicisi olarak görmüşler; ancak siklosporin tedavisine yanıt ve tedaviye başlangıç için ön koşul olarak değerlendirilmemiştir

Düşük doz siklosporin kullanımı ile yan etki sıklığı oldukça azdır. Yapılan çalışmalarda 3-5 mg/kg/gün dozlarında siklosporin ile yan etkilerin görülmeyeceği ve siklosporin düzeyinin monitörizasyonunun şart olmadığı vurgulanmıştır (54). Fradin ve ark. (81) şiddetli 3 KİÜ hastasını 6mg/kg/gün siklosporin ile tedavi ettiklerini yayınlamıştır. Bu çalışmada 3 hastada da 1. hafta sonunda tam remisyon elde edilmiş; ancak tüm hastalarda oluşan yan etkiler nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. 2 hastada serum kreatinin yükselmesi ve hipertansiyon, bir hastada ise daha önce var olan migren alevlenmesi olduğu rapor edilmiştir. Toubi ve ark. (62) 19 hastanın 2'sinde orta dereceli yan etkiye rastlamıştır. Bir hastada serum kreatinin yükselmesi oluşmuş ve tedavi kesildikten 2 hafta sonra normale gelmiş. Diğer hastada ajitasyon ve uykusuzluk oluşmuş ve siklosporin dozunun azaltılmasıyla bunların kaybolduğu belirtilmiştir. Grattan ve ark. (79) tedavinin kesilmesini gerektirmeyen bazı yan

etkilere rastladıklarını rapor etmişlerdir. Çocuklarda atopik dermatit tedavisinde kullanılan siklosporinin serum kreatinin düzeylerine önemli etki yapmadığı ve uzun dönem risklerinin (hipertansiyon, nefrotoksisite, hepatotoksisite, malignensi) yüksek olmadığı yapılan çalışmada vurgulanmıştır (82). Kronik ürtiker dışında dermatolojik hastalığı bulunan anti-HCV+ 4 hastaya 3 mg/kg/gün siklosporin tedavisinin verildiği çalışmada, hastalardan sadece birinde tedavinin 7. ayında hafif karaciğer enzim yükselmesi olduğu; hiçbir hastada HCV RNA titrelerinde artma olmadığı bildirilmiştir (74). Yapılan bir çalışmada 62 yaşındaki bir KİÜ hastasına 3 ay süreyle 3 mg/kg/gün dozunda verilen siklosporin ile tedavinin 10. gününden itibaren atak olmadığı; ancak hastada hafif tansiyon yükselmesi ve karaciğer fonksiyonlarında kötüleşmenin olduğunu bildirilmiştir (83). Bizim çalışmamızda 27 hastadan sadece birinde tedavinin ikinci günü gelişen bulantı, karın ağrısı ile karşılaştık. Hastanın muayenesinde ve laboratuvar tetkiklerinde bir değişiklik olmaması üzerine omeprazol tedavisi eklenerek tedaviye devam edildi. Hastanın bu şikayetleri verilen omeprazolle iki günde tamamen kaybolduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; biz yaptığımız bu çalışmada KİÜ tedavisinde 4 hafta boyunca 2,5 mg/kg/gün dozunda verilen siklosporinin klinik olarak etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu ÜAŞ skorlarında düşmeyi göstererek saptadık. Siklosporin tedavisi ile oluşan klinik düzelmenin serum sitokinlerindeki azalma ile paralellik göstermesi, bu etkinin serum sitokin düzeylerini azaltması sonucu oluştuğunu düşünmekteyiz. Daha önceki çalışmalarda da vurgulandığı gibi tedaviye başlamadan önce yapılacak muayene ve gerekli laboratuvar incelemeleri sonunda herhangi bir anomali yoksa bu dozlarda verilen siklosporinin serum düzeyinin monitörizasyonuna gerek olmadığı kanısındayız. KİÜ etiopatogenezinde rol oynayan otoantikorlara yönelik geliştirilecek hümanize edilmiş monoklonal anti-Ig E, anti-TNF- α , anti-IL-5 gibi spesifik immünoterapetik ajanların bu hastalığın tedavisinde yeni başarılar sağlayabileceği düşüncesindeyiz. Bu konuda yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. KİÜ'li hastalarındaki siklosporin tedavisi öncesi serum IL-2R, IL-5, TNF- α düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
2. KİÜ hastalarında siklosporin tedavisi öncesi OSDT %40,74 pozitif bulundu.
3. KİÜ'li hastalara 4 hafta süreyle verilen 2,5 mg/kg/gün siklosporin tedavisi klinik olarak oldukça etkili bulundu; ve bu etkinlik hastalardaki ÜAS skorlamasındaki düşmenin gösterilmesi (tedavi öncesi $32,07\pm7,05$, tedavi sonrası $6,22\pm3,84$) ile teyit edildi ($p<0,0001$).
4. KİÜ'de 4 haftalık 2,5 mg/kg/gün siklosporin tedavisi sonrası serum IL-2R, IL-5, TNF- α düzeyleri tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$).
5. KİÜ'de 4 haftalık 2,5 mg/kg/gün siklosporin tedavisi sonrası serum IL-2R, IL-5, TNF- α düzeyleri ile sağlıklı kontrollerin serum IL-2R, IL-5, TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı ($p>0,01$).
6. KİÜ tedavisinde 4 hafta süreyle verilen 2,5 mg/kg/gün siklosporin ile önemli herhangi bir yan etki gözlenmedi, KİÜ'de düşük doz siklosporinin tedavide oldukça etkili ve güvenilir olduğu gözlemlendi.

ÖZET

Ürtiker eritemli, kaşıntılı, papül ve plaklarla karakterize ve ataklarla seyreden bir dermatozdur. Kronik ürtikerlerin ancak %20'sinde etiyolojik neden bulunabilir ve bulunamayan vakalar KIÜ olarak değerlendirilir. KIÜ etiyopatogenezinin tam olarak aydınlatılamaması nedeniyle tedavide her zaman iyi sonuçlar alınamamaktadır. Çalışmamızın amacı düşük doz siklosporin tedavisinin KIÜ'de bazı serum sitokin düzeylerine ve hastalık aktivitesine olan klinik etkisini incelemektir.

Çalışmamıza toplam 27 KIÜ hastası (20 kadın, 7 erkek) ve 24 sağlıklı (11 kadın, 13 erkek) atopik olmayan gönüllü alındı. Hastalara 4 hafta süresince ortalama 2,5 mg/kg/gün dozunda siklosporin tedavisi verildi. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası alınarak saklanan serumlarda ve kontrol grubunun serumlarında IL-2R, TNF- α , IL-5 düzeyleri ölçüldü. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ÜAS, IL-2R, TNF- α , IL-5, değerleri eşleştirmeli t testi; hastaların tedavi öncesi ve sonrası IL-2R, TNF- α , IL-5, değerleri ile kontrol grubunun değerleri parametrik t test kullanılarak karşılaştırıldı.

Hastaların tedavi öncesi IL-2R, TNF- α , IL-5 değerleri sağlıklı kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Hastaların tedavi öncesi ÜAS, IL-2R, TNF- α , IL-5 değerleri tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,05$). Ayrıca yapılan istatistiksel değerlendirmede tedavi sonrası IL-2R, TNF- α , IL-5 değerleri ile sağlıklı kontrol grubu değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Çalışmamız sonucunda KIÜ hastalarında 4 hafta süreyle 2,5 mg/kg/gün dozunda verilen siklosporin tedavisi klinik olarak etkili bulundu. Bu etkinlik haftalık ÜAS skorlarındaki düşme ile doğrulandı. Ayrıca bu tedavi ile artmış olan serum sitokin düzeylerinin normal değerlere inmesi sağlandı. Tedavi sırasında önemli herhangi bir yan etki görülmeydi. Düşük doz siklosporin tedavisinin KIÜ hastalarında etkili ve güvenli bir tedavi olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

Urticaria is a dermatosis that is characterized by erythematous, edematous, pruritic papules and plaques and episodic exacerbations. Etiologic causes could be found in only 20% of the chronic urticaria cases and other cases are called as chronic idiopathic urticaria (CIU). Since the etiopathogenesis of the disease is not clarified, the response to the treatment is not satisfactory every time. The aim of our study is the investigation of the clinical effects of low-dose and short-term cyclosporin treatment on the disease activity and on the serum cytokine levels in CIU.

Twenty-seven CIU patient (20 female, 7 male) were examined as the study group and 24 (11 female, 13 male) healthy, non-atopic volunteers were examined as the control group. The dose of 2,5 mg/kg/day cyclosporin treatment were given to the patients for 4 weeks. IL-2R, TNF- α and IL-5 levels were measured in the pre-treatment and post-treatment serums of the patients and the control group. Pre-treatment and post-treatment UAS and serum levels of the IL-2R, TNF- α and IL-5 of the patients were compared with Paired-Samples T-Test; pre-treatment and post-treatment serum levels of the IL-2R, TNF- α , IL-5 of the patients and the control group were compared with Independent-Samples T-Test.

IL-2R, TNF- α and IL-5 serum levels of the patients before treatment were found to be statistically in higher levels compared to the serum levels of the control group ($p < 0,05$). A statistically lower UAS measurement and serum levels of, IL-2R, TNF- α and IL-5 after treatment were determined in the patients compared to before treatment ($p < 0,05$). However, no statistical difference were found of the serum levels of IL-2R, TNF- α , IL-5 between the post-treatment serum levels of the patients and the control group ($p > 0,01$).

As a result, 2,5 mg/kg/day cyclosporin treatment for 4 weeks in CIU patients was found to be clinically effective in our study. This effectiveness was confirmed with the weekly reduction in UAS scores. In addition, a reduction of the serum cytokine levels were achieved with this treatment. No important side effects were seen during the treatment. In conclusion, low-dose and short-term cyclosporin treatment seems to be an effective and safe therapy in CIU patients.

KAYNAKLAR

1. Soter NA. Urticaria and anjioedema. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. (5th ed.) New York, McGraw-Hill, 1999;1409-19
2. Braun-Falco O, Plewing G. Urticaria, anjioedema and anaphylaxis. In: Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH (eds) Dermatology. (2th ed.) Berlin, Springer-Verlag 2000;431-456
3. Tüzün Y: Ürtiker. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, Baransü O (eds). Dermatoloji (2.baskı.) İstanbul, Nobel Tıp Yayınevi; 1994;280-291
4. Odom RB, James WD, Berger TG. Urticaria. In: Odom RB, James WD, Berger TG (eds) Andrews' Disease of the Skin. (9th ed.) Philadelphia, Saunders Company, 2000;160-171
5. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol. 2002 ; 46(5):645-657
6. İşçimen A, Göksügür N. Ürtiker ve Anjioödem-1 Etyoloji ve Patogenez. Dermatose 2002;1:43-154
7. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic ididopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-Fc epsilon RI or anti Ig E autoantibodies. J Am Acad Dermatol 1999;40:443-450
8. Piconi S, Trabattoni D, Iemoli E, Fusi ML, Villa ML, Milazzo F et al. Immune profiles of patients with chronic idiopathic urticaria. Int Arch Allergy Immunol. 2002;128(1):59-66.
9. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. Arch Dermatol 1997;133:1003-1008
10. Kaya Tİ, Akyol A. Ürtiker patogenezi: Kronik idiyomatik ürtiker patogenezi konusundaki gelişmeler. Türkiye Klinikleri Dermatoloji 1999;9:41-50
11. Lawrence B, Schwartz. Mast cell and their role in urticaria. J Am Acad Dermatol. 1991;25(1):190-203

12. Greaves MW. The immunopharmacology of skin inflammation: the feature is already here!. *Br J Dermatol* 2000;143:47-52
13. Ozkaya BE, Ozguroglu E, Kaymakoglu S, Ozarmagan G. Helicobacter pylori eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:1165-1167
14. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446-452
15. Martina M, Kozel A, Mekkes R, Patrick M, Bossuyt M, Bos JD. The Effectiveness of a History-Based Diagnostic Approach in Chronic Urticaria and Angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-1580
16. Harmaneri Y, Doğan B, Taşkapan OM, Öz M. Otolog serumda deri testi: Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda prevalans çalışması. *Türkderm* 2000;34(2):93-94
17. E. Nettis, Dambra P, D'Oronzio L, Cavallo E, Loria MP, Fanelli M. Reactivity to autologous serum skintest and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002;27: 29-31
18. Aydoğan K, Başkan EB, Tunalı Ş. Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda sınıf 1 ve sınıf 2 HLA antijenlerinin incelenmesi. *Türkderm* 2002;36:34-39
19. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):694-700.
20. Pawankar R. Mast cell function modulating IgE-mediated allergy. *Allergology International* 1999; 48: 171-182
21. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, Parslow GT (eds) *Basic and Clinical Immunology* (8th ed.) Middle East Edition. 1994;105-123
22. Erken E. Cytokines. *Turkish Journal of Immunology*. 1999; 4 (Suppl. 1): 48-50
23. Michael EB, Stein RB, Gary R. Integrating Anti-Tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. *Am J Gastroent* 2001;96 (7):49-58
24. Lee KH, Kim JY, Kang DS, Choi JY, Lee WJ, Ro JY. Increased Expression of Endothelial Cell Adhesion Molecules Due to Mediator Release from Human Foreskin Mast Cells Stimulated by Autoantibodies in Chronic Urticaria Sera. *J Invest Dermatol* 2002;118:658-663

25. Tokura Y, Rocken M, Clark RAF, Maurer M, Grabbe S, Haliasos E et al. What are the most promising strategies for the therapeutic immunomodulation of allergic diseases? *Exp Dermatol* 2001;10:128–140.
26. Rogalski C, Dummer R, Burg G. Immunomodulators in the treatment of cutaneous lymphoma. *JEADV* 1999;13: 83-90
27. CEH Grattan. Basophils in Chronic Urticaria. *J Invest Dermatol Symposium Proceedings* 2001;6:139-140
28. Sabroe RA, Kobza BA. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol* 1997;136:153-158
29. Doutre MS, Beylot BM, Beylot C. Urticaria and hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 1998;138:194-199
30. Krajnik M, Zylicz Z. Pruritus in advanced internal diseases Pathogenesis and treatment. *Netherlands J Med.* 2001;58:27-40
31. Çam O, Altunay IK, Köşlü A. Kronik Ürtikerli Hastalarda Fiziksel Ürtiker Sıklığı. *Türkderm* 2002;36:30-33
32. Sheean-Dare RA, Henderson MJ, Cotterill JA. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol* 1990;123:769-774
33. Marone G, Spadaro G, Granata F, Triggiani M. Treatment of mastocytosis: pharmacologic basis and current Concepts. *Leukemia Res* 2001;25: 583–594
34. Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:146-154
35. Lawlor F, Bird C, Camp RDR. Increased interleukin-6, but reduced interleukin-1, delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1993;128:500-503
36. Ryckaert S, Roelandts R. Solar urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:71-74
37. Friedman PS. Assessment of urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*, 1999;29, Supplement 3:109–112
38. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Kobza-Black A, Maurer D. Definition, Classification, and Routine Diagnosis of Urticaria: A Consensus Report. *J Invest Dermatol Symposium Proceedings* 2001; 6:123-127
39. Bindslev-Jensen C, Finzi A, Greaves M. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *JEADV* 2000;14:175-180

40. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletti T. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy*, 2001;31:1105-1110
41. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:441-48
42. Grattan CEH, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001;144(4):708-714.
43. Ormerod AD. Recognition, causes and treatment. *Drugs* 1994 ;48(5):717-730
44. Tedeschi A, Suli C, Lorini M, Airaghi L. Successful treatment of chronic urticaria. *Allergy* 2000;55:1097-1098
45. Yücel A, Durdu M, Aksungur VL. Dirençli kronik olağan ürtikerde tedavi. In: Gürer MA, Gülekon A eds. *T Klin Dermatoloji*, XV. Lütfü Tat Simpozyumu Ana Konular-1. 2002;12 (S) :104-108
46. Kobza-Black A. Management of urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:333
47. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;27:328-337
48. Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Loria MP, Ferrannini A, Turşi A. Comparison of Montelukast and Fexofenadine for Chronic Idiopathic Urticaria. *Arch Dermatol* 2001;137:99-100
49. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria. *Allergy* 2001; 56:456-457
50. Capella GL, Casa-Alberighi OD, Finzi AF. Therapeutic concepts in clinical dermatology: cyclosporine A in immunomediated and other dermatoses. *Int J Dermatol* 2001; 40: 551-561
51. Kayaalp SO. İmmün Sistem Bozuklukları Ve İmmünomodülatör İlaçlar. Kayaalp SO eds. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (9.baskı) 2000;1.cilt:412-414
52. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo j, Krueger G, Linden K et al. Cyclosporin consensus conference: With emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(3):464-475
53. Naeyaert JM, Lachapelle JM, Degreef H, Brassinne M, Heenen M, Lambert J. Cyclosporin in Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1999;198:145-152
54. Heydendael VMR, Spuls PI, Ten Berge IJM, Opmeer BCBos JD, De Rie MA. Cyclosporin trough levels: is monitoring during short-term treatment in psoriasis? A

systematic review and clinical data on trough levels. *Br J Dermatol* 2002;147:122-129

55. Champion RH. A practical approach to urticaria syndromes – a dermatologist's view. *Clin Exp Allergy* 1990;20:221-224

56. Cirillo R, Triggiani M, Siri L. Cyclosporin A rapidly inhibits mediator release from human basophils presumably by interacting with cyclophilin. *J Immunol* 1990;144:3891-3897

57. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cell. *J Invest Dermatol* 1992;98:800-804

58. Barlow RJ, Kobza Black A, Greaves MW. Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1993;3:273-275

59. Hide M, Francis DM, Grattan CEH. Autoantibodies against the high affinity Ig E receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Eng J Med* 1993;328:1599-1604

60. Hızal M: Kronik ürtikerde otolog serum deri testinin tanıdaki önemi. Uzmanlık tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 2000, Edirne

61. O'Donnell BF, Swann GT, Kobza Black A. Organ and nonorgan specific autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1995;133(suppl 45):42

62. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312-316

63. Tillie-Leblont I, Gosset P, Janin A, Dalenne R, Joseph M, Wallaert B et al. Tumor necrosis factor alpha release during systemic reaction in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:501-509

64. Hermes B, Prozhacka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF- α and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:307-314

65. Kuna P, Reddigari S, Schall TJ, Rucinsky D, Viksmann MY, Kaplan AP. RANTES, a monocyte and T lymphocyte chemotactic cytokine releases histamine from human basophils. *J Immunol* 1992;149:636-642

66. Moore KW, O'Garra A, de Waal MR, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 1993;11:165-190

67. Bottari V, Frezzolini A, Ruffelli M, Puddu P, Fontana L, De Pita O. Cyclosporin A (Cyc A) reduces sCD30 serum levels in atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy* 1999;54:507-510

68. Andersson J, Nagy S, Groth GC. Effect of FK506 and cyclosporin A on cytokin production studied in vitro at single cell level. *Immunolgy* 1992;75:136-142
69. Dokter WH, Esselink MT, Sierdsema SJ. Transcriptional and posttranscriptional regulation of interleukin-4 and interleukin-3 genes in human T cell. *Blood* 1993;81:35-40
70. Mori A, Suko M, Nishizaki Y. Regulation of interleukin-5 production by peripheral blood mononuclear cells from atopic patient with FK506, cyclosporin A and glucocorticoid. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:32-35
71. Ishii E, Yamamoto S, Sakai R. Production of interleukin-5 and the suppressive effect of cyclosporin A in childhood severe atopic dermatitis. *J Pediatr* 1996;128:152-155
72. Farrel AM, Antrobus P, Simpson D, Powell S, Chapel HM, Ferry BL. A rapid flow cytometric assay to detect CD4+ and CD8+ T-Helper (Th) 0, Th1 and Th2 cells in whole blood and its application to study cytokine levels in atopic dermatitis before and after cyclosporin therapy. *Br J Dermatol* 2001;144:24-33
73. Campbell DE, Kemp AS. Cyclosporin restores imbalance in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:857-859
74. Hiroyuki M, Yuka I, Yoshiko M, Tani M, Tanabe N, Isonokami M et al. Long-term administration of cyclosporin A to HCV-antibody-positive patients with dermatologic diseases. *Int J Dermatol* 1999;38:310-314
75. Yoshimura N, Oka T, Kita M. Combination therapy of cyclosporine with steroid inhibits gamma-interferon and interleukin-1 gene expression at the of mRNA synthesis in vivo. *J Clin Immunol* 1989;9:322-328
76. Yoshimura N, Kahan BD, Oka T. The in vivo effect of cyclosporine on interleukin-6 gene expression in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1991;23:958-960
77. Cockfield SM, Ramasar V. In vivo regulation of cytokine expression: effect of cycloheximide and cyclosporine on IFN-gamma and TNF-alpha expression. *Transplant Proc* 1991;23:254-255
78. Mrowietz U, Ruzicka T. Cyclosporin A for psoriasis. *Dermatologic Therapy* 1999;11:60-66
79. Grattan CEH, O'Donnel BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-372

80. Vena GA, Curatoli G, Fiordalisi F. La ciclosporina A nel trattamento dell'orticaria cronica idiopatica severa. Studio clinico su otto casi. Boll Dermatol Allergol Profess 1993;2:309-318
81. Fradin MS, Ellis CN, Goldfart MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporin for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. J Am Acad Dermatol 1991;25:1065-1067
82. Harper JI, Berth-Jones J, Camp RDR, Dillon MJ, Finlay AY, Holden CA et al. Cyclosporin for atopic dermatitis in children. Dermatology 2001;203:3-6
83. Bonilla AP, Segade JB, Torrijos EG, Brito FF. Urticaria and cyclosporine. Allergy 2002;57:650-651