

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK ÜRTİKER VE TİROİD OTOİMMÜNİTESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sevilay OĞUZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Başak KANDİ**

ELAZIĞ - 2009

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında değerli hocam Doç. Dr.Yunus SARAL ve Doç. Dr.Başak KANDİ COŞKUN'a, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. İbrahim Kökçam ve Yrd. Doç. Dr. Demet Çiçek'e, tiroid hormon ve otoantikör düzeylerinin çalışılmasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğre tim üyesi Doç. Dr. Nermin Kılıç'a, tez çalışmamda büyük katkıları olan Gö ğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr Teyfik TURGUT'a ve tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik sekreterimiz M. Ali KAVURAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1. TANIM.....	3
3.2. TARİHÇE.....	3
3.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
3.4. ETYOLOJİ.....	4
3.5. PATOGENEZ.....	4
3.5.1. Ürtiker Patogenezinde rol alan hücreler ve mediyatörleri.....	7
3.6. SINIFLAMA.....	12
3.6.1. İmmünolojik ürtiker.....	13
3.6.1.1. IgE'ye bağımlı ürtiker\anjioödem.....	13
3.6.1.2. Kompleman ilişkili.....	20
3.6.2. Nonimmünolojik ürtiker -anjioödem.....	22
3.6.2.1. Direkt mast hücre salınımına bağlı.....	22
3.6.2.2. Araşidonik Asit Metabolizması Bozulması.....	22
3.6.3. Kronik idiyopatik ürtiker.....	23
3.7. HİSTOPATOLOJİ.....	25
3.8. TANI.....	26
3.8.1. Laboratuvar tetkiklerinin uygulanması.....	27
3.9. TEDAVİ.....	31
3.9.1. Akut ürtiker tedavisi.....	35
3.9.2. Kronik ürtiker tedavisi.....	36
3.10. Tiroid otoantikorları ve Hashimoto Tiroiditi.....	38
3.10.1. Tiroid otoantikorları.....	38
3.10.2. Hashimoto Tiroiditi.....	41
4. GEREÇ-YÖNTEM	42
5. BULGULAR	44
6. TARTIŞMA	49
7. KAYNAKLAR	52
8. ÖZGEÇMİŞ	60

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo-1. Ürtikerde etyolojik faktörler	4
Tablo-2. Mast Hücre Mediatörleri	8
Tablo-3. Antihistaminikler.....	33
Tablo-4. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri	44
Tablo-5. Çalışılan serbest T3, serbest T4 ve TSH, anti-TG antikor ve anti-TPO antikorun ortalama serum düzeyleri	46

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil-1. KİU ve kontrol grubunda ortalama serum T3 düzeyleri	46
Şekil-2. KİU ve kontrol grubunda ortalama serum T4 düzeyleri	47
Şekil-3. KİU ve kontrol grubunda ortalama serum TSH düzeyleri	47
Şekil-4. KİU ve kontrol grubunda ortalama serum TPO düzeyleri.....	48
Şekil-5. KİU ve kontrol grubunda ortalama serum TG düzeyleri	48

KISALTMALAR LİSTESİ

ANA	: Antinükleer antikor
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
C1-INH	: C1 esteraz inhibitör
ECF-A	: Anaflatoksinin eozinofilik kemotaktik faktörü
FcERI	: Yüksek affiniteli IgE reseptörleri
F-MLP	: Formil-Met-Leu-Phe
GM-CSF	: Granülosit- makrofaj koloni stimüle edici faktör
HF	: Hageman faktör
HF _a	: Aktive Hageman faktör
HMW Kininojen	: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
IL-5	: İnterlökin 5
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
KİÜ	: Kronik idiyopatik ürtiker
KÜ	: Kronik ürtiker
LT	: Lökotrien
MCAF	: Monosit kemotaktik ve aktive edici faktör
MCP	: Monosit kemotaktik peptit
MIP	: Makrofaj inflamatuvar peptid
NCF	: Nötrofil kemotaktik faktör
OSDT	: Otolog serum deri testi
OİTH	: Otoimmün Tiroid hastalığı
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PG	: Prostaglandin
PGI ₂	: Prostasiklin
RAST	: Radioallergosorbent test
TG	: Tiroglobulin
TPO	: Tiroid peroksidaz
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid

1.ÖZET

Kronik idiyopatik ürtikerin (KİÜ) etyolojisi ve patogenezi hakkında pek çok çalışma yapılmış olmakla birlikte, kesin olarak ispatlanmış bir neden ve mekanizma halen bilinmemektedir. Bu nedenle KİÜ etyolojisi ve patogenezinin yönelik araştırmalar halen önemini korumaktadır. Bu çalışma KİÜ ile tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne, Haziran 2005-2007 tarihleri arasında başvuran, 71'i kadın 29'u erkek toplam 100 erişkin hasta arasında yapılmıştır. Hastalar kronik ürtiker (KÜ) etyolojisi yönünde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmiştir. Tiroid otoantikorları (anti-TG antikor ve anti-TPO antikor), Fırat Üniversitesi Hastanesi Immünoloji Laboratuvarında otomatik TRİTURUS ELISA cihazı ile; serbest T3, serbest T4 ve TSH, Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Hormon Laboratuvarında Immulate 2000 cihazı ile ölçülmüştür. İstatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Hasta grubu ile kontrol grubunun değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında ortalama serum serbest T4, anti-TG ve anti-TPO antikor seviyelerinin KİÜ hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.04$, $p=0.02$) ve ortalama serum serbest T3 düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Ortalama serum TSH seviyelerinin de KİÜ hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p=0.010$). Bu nedenle KÜ'li hastalarda değişen sıklıkta tiroid otoantikor pozitifliği saptanabilir.

Sonuç olarak tiroid hastalığı hikayesi olan ve klasik tedavilere dirençli tüm KÜ'li hastalarda tiroid otoimmünitesi araştırılmalı ve etyolojiye yönelik immünolojik testler yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik ürtiker, tiroid otoimmünitesi

2. ABSTRACT

THE RELATION BETWEEN CHRONIC URTICARIA AND THYROID AUTOIMMUNITY

Many studies have been carried out to find out the etiology and pathogenesis of chronic idiopathic urticaria (CIU), but no definitive cause or mechanism could be detected yet. Therefore, studies into the etiology and pathogenesis of CIU are still important. This study was made to research the association between CIU and thyroid autoimmunity.

This study registered 100 adult patients, 71 of whom were females and 29 males, who presented at the Dermatology Clinic of Fırat University Medical School Hospital from June 2005 to June 2007. The patients were evaluated on the bases of anamnesis, physical examination and laboratory investigations directed towards CIU etiology. Thyroid autoantibodies (anti-TG antibody and anti-TPO antibody) were measured using an automatic TRITURUS ELISA apparatus at the Immunology Laboratory of Fırat University Hospital, free T3, free T4 and TSH were measured using an Immulite 2000 apparatus at the Biochemistry Hormone Laboratory of Fırat University Hospital. Statistical analyses were conducted with SPSS 11.0 package software.

A comparison of the values in the patient and control groups revealed that mean serum levels of free T4, anti-TG and anti-TPO antibody in the CIU patients were statistically significantly higher than those in the control group ($p=0.012$, $p=0.04$, $p=0.02$, respectively). It was seen that there was no significant difference in mean serum free T3 levels ($p>0.05$). Mean serum TSH levels were found statistically significantly lower in CIU patients, relative to the control group ($p=0.010$). Because of this, variable frequency of thyroid autoantibody positivity can be determined in the CU patients.

Eventually, thyroid autoimmunity must be researched and immunological tests must be done about etiology in the all CU patients who have thyroid disease story and the patients resistant to classical treatments.

Key words: Chronic urticaria, thyroid autoimmunity.

3.GİRİŞ

3.1. TANIM

Ürtiker, eritemli, deriden kabarık, genellikle kaşıntılı, dermisin yüzeyel kısmını tutan, pembe kırmızı renkte, sınırları belirgin, hafif ödematöz, çeşitli şekil ve büyüklüklerde olabilen ve genellikle 24 saatten kısa süren kutan vasküler bir reaksiyondur (1,2). Ödem; derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjiyoödem adını alır (3). Hastalık, altı haftadan kısa sürerse akut ürtiker, altı haftadan daha uzun sürerse kronik ürtiker olarak isimlendirilir (4,5).

3.2. TARİHÇE

Ürtiker kelimesinin, dokunulduğunda hiperemi ve kaşıntıya neden olan Latince ‘Urtica Urens’den (ısırgan otu) kaynaklandığı kabul edilmektedir. İnsanlık tarihi boyunca dikkat çeken hastalıktan Romalı Celsus , MÖ 30 yıllarında ‘‘Aspridito’’ adıyla bahsetmiştir. Hipocrates tarafından sivrisinek ısırması sonucu gelişen ürtikerler bildirmiştir. Ürtiker terimini ilk kez 1771 tarihinde John Peter Frank kullanmıştır. 1882 yılında Avrupa’da ‘‘Quincke ödemi’’ olarak isimlendirilmiştir. Ürtiker ve anjiyoödem o zamanlar ‘‘can sıkıcı bir problem’’ olarak tanımlanmıştır. Rook ürtikerin epidemiyolojik immünolojik bulgularını toplu olarak 1961’de bildirmiştir (6).

3.3. EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker ve anjiyoödem çok yaygın görülen deri hastalıklarından biridir. Populasyonun %10-25’inde hayatlarının herhangi bir döneminde ürtiker atağı ortaya çıkmaktadır. Genel olarak ürtikerin populyasyondaki prevalansı % 1 ile % 5 arasındadır. Ürtikerin tek başına görüldüğü olguların %50’sinin 1 yıldan daha kısa sürdüğü, %20 olgunun ise 20 yıldan daha uzun süre epizodlar halinde görüldüğü saptanırken, anjiyoödemle birlikte olan olgularda ise %75’inin 1 yıldan daha uzun sürdüğü belirlenmiştir. Ürtiker tüm yaş gruplarında görülebilir ancak , akut ürtiker genellikle çocuk ve genç erişkinlerde, kronik ürtiker ise erişkinlerde ve özellikle orta yaş kadın hastalarda daha sık görülmektedir (7). Hastaların % 40’ında tek başına ürtiker, % 11’inde tek başına anjiyoödem, % 49’unda ise ürtiker ve anjiyoödem bir arada görülür. Ortalama prevalans erkeklerde % 0.11, kadınlarda ise % 0.14 olarak

bulunmuştur. Akut ürtikerin kronik ürtikere oranı 1/3, kronik ürtikerde kadın erkek oranı 2/1'dir. Kronik ürtikerli hastalardaki kişisel ve ailesel atopi öyküsünde normal popülasyona göre fark saptanmamıştır. Çocuklarda görülen şiddetli atakların bir kısmında atopinin etkisi bulunduğu bildirilmiştir. Klasik ürtiker ve anjiyoödem genetik yönünün olmadığı düşünülmektedir (4).

3.4. ETYOLOJİ

Etyolojide çok sayıda faktör rol oynar. Akut ürtiker ataklarında n, özellikle çocuklarda gıdalar, erişkinlerde ise ilaçlar sorumludur (8).

Tablo-1. Ürtikerde etyolojik faktörler şu başlıklar altında toplanabilir (8,9):

-
- 1-İlaçlar
 - 2-Yiyecekler
 - 3-Solunum yoluyla giren allerjenler
 - 4-İnfeksiyonlar,
 - 5-Böcek ısırıkları
 - 6-Penetre olan veya temas eden maddeler,
 - 7-Bazı sistemik hastalıklar
 - 8-Kompleman aktivasyonu ve immüno kompleks olayları,
 - 9-Psikojen faktörler
 - 10-Genetik anomaliler
 - 11-Fiziksel ajanlar (Dermografizm, basınç ürtikeri, soğuk ürtikeri, sıcak ürtikeri, kolinerjik ürtiker, güneş ürtikeri)

3.5. PATOGENEZ

Ürtiker ve anjiyoödem neden olan mekanizmalar immünolojik ve nonimmünolojik olarak iki grupta incelenebilir. Akut ya da kronik ürtiker olarak gözlenen klinik tablolar, bu mekanizmalardan biri veya birkaçının birlikteliği sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bazen ürtiker ve anjiyoödem bilinmeyen bir mekanizma ile oluşabilmektedir (idiyopatik) (4,6).

Ürtiker ve anjiyoödem, lokal vazodilatasyon ile artmış vasküler permeabiliteye bağlı olarak küçük kan damarlarından sıvı geçişi sonucu oluşmaktadır. Çok sayıda mediyatör damar geçirgenliğini artırarak tablo için

karakteristik olan eritemli, ödemli ve kaşıntılı ürtiker papül ve plaklarının oluşmasına neden olur. Farklı klinik görünümdeki ürtikerler olasılıkla bu değişik mediyatörlere, ya da mediyatör kombinasyonlarına bağlı olarak gelişmektedir. Ürtiker patogeneziindeki temel hücre mast hücresi, ana mediyatör ise histamindir (7,10,11). Histamin dışında, serotonin, asetilkolin, prostoglandinler (PG), lökotrienler (LT), proteazlar, platelet aktive edici faktör (PAF), bradikinin ve çeşitli diğer kininler de reaksiyon gelişiminde rol oynarlar. Bazofillerde histamin içermesine rağmen histaminin en önemli kaynağı derideki mast hücreleridir (4,6,12-14).

Ürtiker fizyopatolojisinde rol oynayan histamin ve diğer vazoaaktif mediatörlerin salınımı ile ilgili çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. En önemli mekanizma, bazofil ya da doku mast hücreleri üzerindeki IgE antikorunun antijen ile birleşmesi sonucunda histaminin ve diğer mediatörlerin salınmasıdır. Histamin bu antijen-antikor reaksiyonu sonucunda önceden hazırlanmış (preforme) granüllerden salınmaktadır ve vazodilatasyon (eritem), vasküler permeabilite artışı (ödem) ve reaksiyonun daha geniş olmasını sağlayan akson refleksi şekli inde gelişen klasik üçlü cevaba neden olur. Akson refleksi antidromik iletimle nonadrenerjik, nonkolinerjik tip C kutanöz liflerden substans P'nin salınması sonucunda gerçekleşir. Substans P güçlü bir vazodilatatördür. Aynı zamanda mast hücrelerinin histamin sekresyonunu stimüle etmek yoluyla da reaksiyon şiddetlendirir. Bunlara ek olarak mast hücre degranülasyonu birçok lipid kaynaklı vazoaaktif faktörlerin de salınmasına neden olur. Araşidonik asit metabolitlerinden PG D2 vazodilatasyon yapmakta, LT C ve LT D ise vasküler permeabiliteyi artırmaktadır. Ödem ve kızarıklık oluşturmada histaminden 100-1000 kat daha güçlüdür, ancak salınan miktarı çok azdır. Kutanöz mast hücresi degranülasyonuna neden olan herhangi bir uyarı, bu mediatörlerin salınımını sağlayarak deride ürtiker plağının oluşmasına neden olur (11,15).

Bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını sağlayan ikinci mekanizma ise kompleman sistemidir. Kompleman komponentlerinden C3a, C4a ve C5a anafatoksinler olarak adlandırılır ve hücre yüzeyinde antikorlar olmasa da direkt etkileşim ile histamin salınımını tetikler. Anafatoksinler permeabiliteyi artırır. C5a, diğerlerine göre daha güçlü bir permeabilite faktörüdür ve nötrofil, eozinofil ve mononükleer hücreler için de kemotaktik olarak görev yapar (15).

Hemen tüm inflamatuvar reaksiyonlarda vasküler permeabilite artışı, plazma proteinlerinin yüzeylerle ya da makromoleküler partiküllerle temasına ve plazma

kinin sistemi aktivasyonuna neden olmaktadır. Hageman faktör (HF)'ün yüzeyle teması, otoaktivasyonunu sağlar. Plazmada bulunan çok düşük miktarda aktif hageman faktör (HF_a) de, yüzeye bağlanmış HF'ün daha fazla HF_a oluşturmamasını sağlar. HF_a koagülasyon ve fibrinolizisi başlatır ve prekallikreini kallikreine dönüştürür. Kallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojeni (HMW Kininojen) parçalayarak vazodilatör peptit olan bradikinin oluşmasını sağlar. Bradikinin beta₂ reseptörler aracılığı ile vazodilatasyon ve permeabilite artışına neden olur (15).

Genel olarak negatif yüklü yüzeyler HF aktivasyonunu başlatmaktadır. Endotoksin, sodyum ürat ve pirofosfat kristalleri ve insolubl kollajen gibi biyolojik materyaller HF aktivasyonunu başlatabilmektedir. Doku hasarında, kollajen mukopolisakkarit kompleksleri veya vasküler bazal membran bu sistemin lokal aktivatörleri olarak fonksiyon görmektedir. Alerjik reaksiyonlarda, mast hücresi ve bazofillerden salınan heparin ve kondroitin sülfat gibi mukopolisakkaritler de HF aktivasyonunu başlatabilir (16).

Histamin salınımını sağlayan diğer bir mekanizma ise, mononükleer hücrelerden salınan histamin salgılatıcı faktörlerdir. Histamin salgılatıcı faktörler, solunum yolları ve deride gözlenen geç faz reaksiyonlarda uzamış "IgE bağımlı olmayan" histamin salınımından da sorumludur. Histamin salgılatıcı faktörler, nötrofil, platelet, alveolar makrofaj ve T lenfosit, B lenfosit ve monosit gibi mononükleer hücrelerde yapılmaktadır. Beta kemokin ailesiyle ilişkili birçok histamin salgılatıcı faktör tanımlanmıştır. 8-10 kD MA' da olan bu proteinler kemotaksis ve hücre aktivasyonuna neden olurlar. Beta kemokinlerden olanlar monosit kemotaktik ve aktive edici faktör (MCAF), monosit kemotaktik peptit-1 (MCP-1), monosit kemotaktik peptit-2 (MCP-2), monosit kemotaktik peptit-3 (MCP-3), MIP-1 α , MIP-1 β (makrofaj inflamatuvar peptid) ve Eotaksin'dir. MCP-3 eozinofiller için en önemli kemotaktik faktör ve aktivatördür. Bu faktörler geç faz reaksiyonlardaki bazofil infiltrasyonu, uzamış histamin salınımı ve eozinofil birikimine neden olmaktadır. Aynı zamanda T lenfositler ve monosit/makrofaj serisi hücrelerin inflamasyon alanına gelmesini ve aktivasyonunu da sağlamaktadır. Kronik ürtiker, geç faz reaksiyonunun bir varyantı olduğu için, tüm bu faktörlerin kronik ürtikerde gözlenen inflamatuvar cevapta rolü olması muhtemeldir (11,15).

Bazofiller ve mast hücreleri nötrofil kemotaktik faktör (NCF) olarak adlandırılan bir makromolekül içerirler. NCF'nin salınması nötrofillerin erken

dönemde kısa süreli artışını sağlar. Devam eden alerjik reaksiyonlarda ise tipik olarak eozinofillerin birikimi sözkonusudur. Ancak, eozinofil infiltrasyonunun hangi mekanizma ile oluştuğu hala tam olarak belirlenmiş değildir. A naflaksinin eozinofil kemotaktik faktörü (ECF-A) olarak bilinen tetrapeptit, histamin ve NCF ile birlikte salınmaktadır ve ayrıcalıklı olarak eozinofiller için kemotaktiktir. Bununla birlikte, inflamasyon yerindeki eozinofil sayısını sağlayacak kadar güçlü değildir. Histamin de selektif olarak eozinofiller için kemotaktik faktördür. Fakat eozinofil kemotaksisinde ECF'den daha potent değildir. LT-B ve PAF, eozinofil ve nötrofiller için potent kemotaktik faktörler olarak kabul edilmektedir. PAF, mast hücrelerinden salınan primer kemotaktik faktördür ve eozinofillere daha spesifiktir. IgE aracılıklı reaksiyonlardaki eozinofil birikiminden, tüm bu birbirinden farklı faktörlerin kombinasyonlarının sorumlu olması muhtemeldir (15).

İnterlökin-5 (IL-5), kemik iliğinden eozinofil mobilizasyonunda önemli olan bir sitokindir. Eozinofiller için zayıf bir kemotaktik faktördür. IL -5, IL-3 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ile birlikte apoptotik hücre ölümünü antagonize eder ve eozinofillerin yaşam süresini uzatır (15).

3.5.1. ÜRTİKER PATOGENEZİNDE ROL ALAN HÜCRELER VE MEDİYATÖRLERİ

Mast Hücreleri: Mast hücreleri çeşitli dokularda dağılmış olmalarına rağmen özellikle deri, akciğer ve sindirim sisteminde daha yoğun olarak bulunurlar (17). Kimaz ve triptaz içeren ve sadece triptaz içeren olmak üzere iki farklı tip mast hücresi vardır. Kimaz ve triptaz içeren mast hücresi, deri ve barsak submukozasında, sadece triptaz içeren mast hücresi ise, akciğer ve sindirim sistemi mukozasında belirgindir. Derideki mast hücreleri kan damarları ve deri eklerinin etrafında bulunurlar (6,11,17). Mast hücreleri aktive olduklarında çok sayıda medi yatör içeren sekretuar granüller salgılamaktadırlar (11). Çok sayıda mast hücre medi yatörü bildirilmiştir (tablo-1) (18).

Tablo-2. Mast Hücre Mediatorleri (18).

Önceden Üretilmiş Mediatorler (primer)	
*Histamin	Kaşıntı, vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, muköz sekresyon, lökosit toplanması, PG yapımı, gastrik asit salınımı, immün regulasyon.
*Nötral proteazlar	
Triptaz	C3 parçalanması, fibrinoliz, yüksek molekül ağırlıklı kininojen aktivasyonu
Kimaz	Tip 4 kollajenin oluşumu, Anjiotensin I inhibisyonu
Karboksipeptidaz A	Enzimsel dönüşüm
*Heparin	Antikoagülasyon, kompleman aktivasyonu
*Eozinofil kemotaktik faktör	Eozinofil kemotaksisi
*Nötrofil kemotaktik faktör	Nötrofil kemotaksisi
*Asit hidrolazlar	Enzimsel dönüşüm
*Oksidatif enzimler	Hücrel toksisite, LTC4 inaktivasyonu
Yeniden Üretilenler (sekonder mediatorler)	
*PGD2	Vazodilatasyon, damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, trombosit agregasyon inhibisyonu
*Lökotrienler	
LTC4, D4, E4	Damar geçirgenliği artışı, düz kas kasılması, muköz sekresyon
LTB4	Nötrofil kemotaksisi, yapışması, aktivasyon ve degranülasyonu, damar geçirgenliği
*PAF	Damar geçirgenliği, trombosit agregasyonu, muköz sekresyon, düz kas kasılması, eozinofil ve nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu
*Trombaksan A2	Düz kas kasılması, trombosit agregasyonu
*Adenozin	Düz kas kasılması
*Oksijen metabolitleri	Hücrel sitotoksisite
*Bradikinin	Bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon

Histamin: Mast hücre ve bazofillerden salınan ve ürtiker patogeneğinde temel rol oynayan mediyatördür. Etkisini H1, H2 ve H3 adı verilen hücreye spesifik reseptörler üzerinden gerçekleştirir. Histamin, H1 reseptörü aracılığı ile eozinofil ve nötrofil kemotaksisini, prostasiklin (PGI₂) salınımını, damar geçirgenliğini ve hücre içi cGMP düzeyini artırır. H2 reseptör aracılığı ile eozinofil ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder, supresör T-lenfositlerini uyarır, IgE aracılı mast hücre salınımını azaltır, hücre içi cAMP artışına neden olur (11). Histaminin deri için enjeksiyonu eritem, papül ve pruritus oluşturarak Lewis'in üçlü yanıtını oluşturur. Bu da ürtikeryal lezyonların karakteristik bir özelliğidir. Histamin H1 ve H2 reseptörlerine bağlanıp, vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışına, dolayısıyla eritem ve ödem oluşumuna yol açar. Histamine bağlı oluşan kaşıntılı eritemin yalnızca H1 reseptörleri ile oluştuğu düşünülmektedir. H3 reseptörleri santral ve periferik sinir sisteminde yer alırlar. Histamin sentezi üzerine negatif-feed back etki oluştururlar (11). H1 antihistaminiklerine olan klinik cevap ve histaminin gerek deri, gerekse doku sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda saptanıyor olması, histaminin ürtiker oluşumunda rol oynayan en önemli mediyatör olduğunu gösterir (19).

Histamin en önemli preforme mediatördür. Yeni sentez edilen lökotrienler (LTC₄, D₄, E₄), PAF, PGD₂ devam eden inflamatuvar olaylara yardım etmektedirler (11).

Dermal mast hücreleri, IL-4, IL-8 ve TNF-alfa gibi çok farklı sitokinler üretebilmektedir. Ayrıca IL-3, GM-CSF gibi sitokinler ve MIP-1 α gibi kemokinler yeni tarif edilen maddelerdir (20).

Kronik ürtikerdeki mast hücre sayıları ile ilgili olarak fikir birliği yoktur. Mast hücrelerinin sıradan boyalarla boyandığında arttığı görülmekte ancak triptazla bu artış gözlenmemektedir (21).

Ürtikerin birçok formunda histaminin esas rol oynadığı kabul edilmektedir. İntrakütan histamin enjeksiyonu ile ürtikeryal lezyonların oluşması, büyük çoğunluğunun antihistaminiklerle tedavi edilmesi, lokal ve plazma histamin düzeylerinde artış, deri mast hücrelerinde degranülasyonun gözlenmesi ürtikerde histaminin major rol oynadığını gösteren bulgulardır. Fakat en güçlü antihistaminiklerle bile bazen ürtikerin tam olarak baskılanamaması, histaminin ürtiker fizyopatolojisinde sorumlu tek mediyatör olmadığını, başka mediyatörlerin de varlığını göstermektedir. Bunlar PG D₂, LT C₄, proteazlar (karboksipeptidaz, triptaz,

kimaz) ve proteoglikanlardır (heparin ve kondroitin sülfat). Dermal mast hücreleri IL-4, IL-8 ve TNF-alfa gibi çok farklı sitokinler üretebilmektedir. İnsan akciğer mast hücrelerinin de IL-4, IL-5, IL-6 ve TNF-alfa kaynağı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca IL-3, GM-CSF gibi sitokinler ve MIP1 α gibi kemokinler yeni tarif edilen maddelerdir (20).

Histamin dışı mediyatörlerin ürtiker plağı gelişimindeki rolleri tam olarak ortaya konamamıştır. Duyu sinirleri yakınındaki mast hücreleri nöropeptidlerin işe karışmasını kolaylaştırmaktadır. Böylece vazoaaktif intestinal peptid (VIP), somatostatin, substans P mast hücre degranülasyonuna neden olurlar. Histamin tarafından akson refleks uyarımı ile sinir uçlarından substans P salındığında, damarsal geçirgenliği artırarak sonraki mast hücre aktivasyonu için pozitif uyarım yapmaktadır. Ayrıca VIP'in de benzer yollarla etkili olması dolayısıyla VIP sentezi, salınımı ve reseptör fonksiyonunu inhibe eden ilaçların tedavide değerli olabileceği öne sürülmektedir (11).

Araşidonik asit metabolitlerinin ürtikerdeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Soğuk ürtikerinde soğuk testinden sonra PGE₄ ve PGD₂ artışı gösterilmiştir. Benzer çalışmalarda PAF seviyesinde de artış saptanmıştır (11).

Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda lezyonsuz deride toplam mast hücre sayısında artış saptanmıştır. Bu hasta grubunda histamin dışı mediyatörlerin rolü net olmamakla birlikte lezyon regülasyonunda önemli oldukları düşünülmektedir. PG D₂ ve LT C₄ vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı yaparlar. TNF α , IL-4 ve LT-C₄ ve D₄, endotelial hücreler üzerindeki adezyon moleküllerinin upregülasyonunu ve bu yolla lökosit toplanmasını ve adezyonunu idare ederler. MIP-1 α eozinofillerin toplanmasına sebep olur. Benzer şekilde IL-8 nötrofil toplanmasına ve depolanmasına enzimlerin salınımına neden olur. IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofillerin çoğalma, farklılaşma, olgunlaşma ve varlığını sürdürmesinde önemli rol oynarlar. Farelerde IL-4, T-lenfosit farklılaşmasını ve B hücreleri tarafından IgE sentezinin upregülasyonunu stimüle eder (22).

IL-4 mast hücre toplanmasını, bazal ve uyarılmış histamin salınımını artırır. Ayrıca IL-3 varlığında mast hücre proliferasyonunu uyarır. Kalsitonin gene bağlantılı peptid, henüz üzerinde yeterince çalışılmamış olmasına rağmen, kronik idiyopatik ürtikerdeki uzamış eritemden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (11).

Bazofiller: Bazofillerin bazı özellikleri mast hücrelerine benzer. Yüksek affiniteli IgE reseptörleri (FcεRI) ve sekretuar granüller içerir ve uyarılınca histamin ve LTC4 salgırlar. PGD2 ve proteazlar bu hücrelerden salgılanmazlar. Çok az triptaz içerirler. Her iki hücrede kemik iliğindeki öncü hücrelerden gelişmelerine rağmen mast hücrelerinin aksine bazofiller, maturasyonlarını kemik iliğinde tamamlarlar. Bazofillerin olgunlaşması IL -3'e bağlı iken mast hücreleri stem hücre faktörüne (c-kit ligand) ihtiyaç duyarlar. Mast hücreleri sadece c-kit ligand ve IL4 için reseptör içerirler ve pek çok sitokin salgırlar. Tam tersi bazofiller pek çok sitokin için reseptör içerirler fakat sadece IL4 salgırlar. Bazofillerin ve eozinofillerin toplanması benzer sitokinlerin kontrolünde olur ve bunların pek çoğu mast hücreleri tarafından salgılanır. Bazofillerinin ürtiker oluşumunun erken fazında rolü olmadığı düşünülmektedir. Ama geç faz reaksiyonlarında görüldüğü gibi, bazofiller dolaşımdan ürtiker lezyonlarına migrasyon yaparak bu lezyonları artırmakta ve devamına neden olmaktadır (11).

Mast hücresi ve bazofil aktivasyonu: Mast hücresi ve Bazofiller FcεRI içerirler. Bu reseptör 1a, 1b ve 2g zincirinden oluşan bir trans-membran polipeptid zincirdir. IgE'nin Fc bölgesi, a zincirinin ekstrasellüler kısmına bağlanır. Antijene spesifik IgE ile FcεRI'nin çapraz bağ yapması ile aktive olurlar. Bu yol degranülasyonu başlatan mekanizmalardan biridir (11).

Diğer uyarılar hücreye spesifik etki gösterirler: F-MLP (formil-Met-Leu-Phe); bazofillerden histamin salınımına, morfin, VIP, somatostatin ve substans P; triptaz içeren mast hücrelerinden histamin salınımına, C5a; bazofil ile akkiz ve triptaz içeren mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur (11).

3.6. ÜRTİKERİN SINIFLAMASI

I-İmmünolojik ürtiker-anjiyoödem

A- IgE'ye bağımlı ürtiker-anjiyoödem

- 1- Atopik eğilim
- 2- Spesifik antijen duyarlılığı(besin, ilaç -terapötik ajan, aeroallerjen, himenoptera zehiri, helmintler)
- 3- Bazı fiziksel ürtiker tipleri (akkiz dermografizm, basınç, soğuk, ışık, kolinerjik gibi)
- 4- Kontakt ürtikerlerin bir kısmı

B- Kompleman ilişkili

- 1- Herediter anjiyoödem
- 2- Malignite veya otoantikör varlığında oluşan akkiz anjiyoödem
- 3- Nekrozitan vaskülit
- 4- Serum hastalığı
- 5- Kan ürünlerine karşı reaksiyon

II- Nonimmünolojik ürtiker-anjiyoödem

A- Direkt mast hücre salınımına bağlı

- 1- Opiyatlar
- 2- Antibiyotikler
- 3- Kürar, alfa-tubokürarin
- 4- Radyokontrast madde
- 5- Polimiksin-B

B- Araşidonik asit metabolizması değişimine bağlı

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

III- İdiopatik ürtiker-anjiyoödem (23).

Kronik ürtiker ve anjiyoödemde etyolojik faktörün tanımlanma oranı değişik çalışmalara göre %10 ile %80 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Ancak gerçek etyolojik faktör oranı %20'yi geçmemektedir. Bu kadar farklı oranlarda bildirilerin olması muhtemelen çalışmalar a alınan hasta populasyonları, çalışmaların yapıldığı merkezler ve çalışmayı yapan klinisyenlerdeki farklılıklara bağlıdır. Diğer bir neden ise tanı kriterlerini belirlemedeki farklılıklardır. Şöyle ki; belli bir antijenin

tekrarlayan maruziyetleriyle oluşan akut ürtiker atakları, bazen kronik ürtiker olarak değerlendirilebilmektedir (24).

3.6.1. I- İMMÜNOLOJİK ÜRTİKER

3.6.1.1. A- IgE'YE BAĞLI ÜRTİKER: IgE, insanlarda ani hipersensitif reaksiyonlarda rol oynayan antikordur. Plasentadan geçmez ve yarı ömrü 3 gündür. Mast hücre yüzey antijeniyle birleştiği zaman bu süre 14 güne uzayabilir. Antijenin, uyardığı mast hücresi veya bazofiller üzerindeki duyarlanmış spesifik IgE antikorları ile etkileşimi sonucu, biyolojik aktif maddelerin salınımı ile oluşur.

Tip I reaksiyon gelişimi üç basamakta olur (25).

1. Membran aktivasyonu (antijen ve IgE etkileşimi). Antijen iki komşu IgE molekülüne bağlanmalı ve bu iki molekül arasında köprü kurmalıdır.
2. Postreseptör intrasellüler olaylar (membran aktivasyonu ve sitoplazmik granüller atılması arasındaki biyokimyasal olaylar) antijenin mast hücreleri veya bazofillere bağlanması sonucu, bir esteraz aktivasyonu oluşur. Bu da glikoliz ve hücre içi kalsiyum akışına neden olur.
3. Mediyatör salınımı.

Spesifik antijen duyarlılığı:

Gıdalar: Gıdalar hem akut hem de kronik ürtiker ve anjiyoödemden nedeni olabilir. Ancak kronik ürtiker ve anjiyoödemde daha az sıklıkla tespit edilen bir etyolojik faktördür. Gıdalar kronik ürtiker ve anjiyoödemden nedeni olarak düşünüldüğünde genellikle gıdalarla deri testi uygulanmaktadır. Gıdalarla deri testleri pozitif olarak bulunsa bile, genellikle hastanın semptomları ile korelasyon sağlanmamaktadır. Bu nedenle gıdalarla deri testlerinin kronik ürtikerde faydalı bir tanı aracı olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Gıdalara bağlı kronik ürtiker - anjiyoödem düşünülen hastalarda kademeli gıda eliminasyonu ile semptomların seyrinin değerlendirilmesi daha faydalı bir yöntemdir (11,15). Gıdalara bağlı ürtiker çocuklarda daha sıktır (1,8,26). Akut ürtikerin gıda ile ilişkili olduğunu gösteren vakaların çoğunda semptomlar gıda alımından birkaç saat sonra ortaya çıkar (27). En sık suçlanan gıda maddeleri; kuruyemişler, balık, deniz kabukluları, yumurta, inek sütü, çikolata, domates, çilek, kola, tahıl, süt ve süt ürünleri, meyve suları, çay ve baharatlardır (8,27,28). Ancak doğrudan doğruya besin maddelerine değil, içerdikleri

koruyucu maddeler ve renklendirici boyalarında ürtikere neden olabileceği unutulmamalıdır (6,29). Katkı maddeleri ise doğal ve sentetik olarak iki gruptur. Doğal katkı maddelerinden en çok kullanılanlar mayalar, salisilatlar, sitrik asit, yumurta ve balık albüminidir. Sentetik katkı maddeleri olarak başlıca tartrazin, diğer azo boyaları, benzoat, hidroksi-benzoat ve sülfidlerdir (6,25). Tartrazin duyarlılığı kronik ve kontrol edilmesi zor ürtiker vakalarının %8'inden sorumlu etken olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte tartrazin için verilen bu oranın bu kadar yüksek olmadığı ve salisilat ve benzoat duyarlılığının da kronik ürtikerde etken olmadığı yönünde görüşler vardır (11,15).

İlaçlar: Ürtiker ve anjiyoödem belki de en sık rastlanılan nedenleri ilaçlardır. İlaçlar içerisinde de en sık penisilin ve penisilin türevi antibiyotikler görülmektedir. Penisilinler dışında aspirin, sülfanamidler ve özellikle tiyazid sınıfı olmak üzere diüretikler nispeten sık karşılaşılan ürtiker nedeni ilaçlardır (30). Direkt mast hücre degranülasyonu yapan polimiksin B ve vankomisin hariç diğerleri IgE'ye bağımlı reaksiyon ile hareket ederler (31). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin yaptığı reaksiyon, bradikinin yıkımını azaltarak bu maddenin birikimine neden olmasıdır. Bu reaksiyon anjiyoödem ile sonuçlanır. ACE inhibitörlerinin ürtiker veya anjiyoödem sebepleri olmaları sıklığı sırasıyla % 0,1-0,3 ve % 0,7'dir . En sık suçlanan ajanlardan birisi de aspirindir. Kronik ürtikerli hastaların %6.7- 67'sinde nonsteroid antiinflatuar ajanlara karşı intolerans bildirilmiştir. Aspirinin ürtiker oluşturduğu hastalarda lökotrien reseptör antagonistleri ile alevlenme olması, mekanizmasının lökotrien reseptör uyarılmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir (32-34). İlaça bağlı olgularda klinik belirtiler çoğunlukla ilaç alımından 1-2 saat sonra ortaya çıkar. Ancak bu süre 15 dakikaya kadar kısalabileceği gibi 15 güne kadar da uzayabilir. Bu nedenle anamnez alınırken 15 gün öncesine kadar ilaç alımının sorgulanması önemlidir. Anamnezde bir başka önemli husus hastaların genelde doğum kontrol hapları, vitaminler ve rutin kullanılan (başta aspirin olmak üzere) ağrı kesicileri ilaç olarak kabul etmemeleridir. Bu nedenle bu preparatlar özellikle isim belirtilerek sorulmalıdır. Aspirin ürtikere neden olması dışında başka bir nedenle ortaya çıkmış ürtiker olgularında da şiddetlendirici etki gösterir (alkol de benzer etki gösterebilir). Alkol, kodein, morfin ve oral kontraseptifler ürtiker yaptığı iyi bilinen diğer ajanlardır. Ayrıca besinlerde

renklendirici veya koruyucu olarak kullanılan tartrazin, azo boyaları ve benzoik asit ile de çapraz duyarlık göstermektedir. Özellikle ilaç etkisi düşünülen olgularda anamnez titizlikle yürütülmelidir. Son derece karmaşık problemlerle karşılaşılabilir. Örneğin; ineklerde mastitis tedavisi için penisilin kullanılması halinde süte karışan penisilin ürtikere neden olabilir. Benzer şekilde bira da fermantasyon ürünleri içerisinde penisilin bulunması nedeniyle ürtikere neden olabilir (1,8,25,26,35).

Böcek sokmaları: Böcek sokmaları, doğrudan farmakolojik etki ile ya da alerjik mekanizmaya bağlı olarak ürtiker ve diğer deri lezyonlarını oluşturabilirler. Sivrisinek, pire gibi böceklerin pikürleri çoğu kişide lokal toksik bir reaksiyon olarak papüler ürtikere neden olur. Bu reaksiyon genellikle çocuklar ve açık tenli kişilerde daha şiddetli olmakta ancak yine lokal reaksiyonun ötesine geçmemektedir. Nadir olgularda bazı uçucuların sokmaları generalize ürtiker veya anjiyoödem neden olabilmektedir. Duyarlı kişilerde anafilaksiye neden olabileceğinden bu tür olgular yaşamsal risk taşıyabilmektedirler. Bu tür hastalarda hiposensitizasyon denenmeli ve hastalar olası pikür riski halinde yanlarındaki adrenalin bulundurmalarıdır (1,8,35-37).

Sistemik hastalıklar: Birçok sistemik hastalık tablosunda ürtiker sıklığının artmış olduğu gözlenmiş olmakla beraber bu hastalık tablolarının doğrudan doğruya ürtikere neden olduğu yolunda bir bulgu yoktur. Bu nedenle bu tabloları etken olarak nitelemek yerine ürtiker veya anjiyoödem ile bir ilişkiden söz etmek daha doğru olacaktır. Bu hastalıklar arasında kollajenozlar (lupus eritematosus), romatizmal hastalıklar (poliarteritis), hipertiroidi ve hipoparatiroidi yer almaktadır (38). Bazı internal malignitelerde de ürtiker sıklığında artış bildirilmiştir. Sık görülmemekle beraber özellikle hematolojik maligniteler (lösemi ve lenfomalar) olmak üzere akciğer ve kolon karsinomları ürtikerle ilişkili olabilmektedir (39). Ancak gerek maligniteler gerekse kronik ürtiker sık rastlanan hastalıklar olduğundan bu vakaların koincidens olması daha muhtemeldir. Eğer ürtiker tablosu malignitenin rezeksiyonu ya da tedavisi ile ortadan kalkıyor ise, malignite ile ürtiker arasında daha kesin bir ilişki kurulabilir. Diğer yandan, teorik olarak tümör antijen-antikor komplekslerinin, diğer immün kompleks hastalıklarında da olduğu gibi ürtikere neden olması muhtemeldir. Ama bu konuyla ilgili ileri çalışmalar yoktur (15). Bunların dışında

bildirilen az sayıda olguda menstruasyonlarla yineleyen ürtiker atakları (sıklık ürtiker) hormonal bir bağlantı olasılığını düşündürmektedir (8,35,36,38).

Respiratuvar allerjenler: Polenler, küf sporları, tüylü hayvanların kepekleri, çeşitli organik tozlar ve astım veya alerjik rinit nedeni olabilir ecek tüm respiratuvar alerjenler seyrek de olsa akut veya kronik ürtiker nedeni olabilirler (8,23).

Reaksiyon genellikle temas sırasında ortaya çıkar ve bazı olgularda respiratuvar belirtilerle birlikte. Hastada rinit, astım atağı varlığı ve ürtikerin mevsimsel görülüyor olması, inhalanlar ile ilişkiyi düşündürür. Buna rağmen inhalanlar ile ürtikerden ziyade alerjik rinokonjunktivit oluşumu gözlenir (8).

İnfeksiyonlar: Tespit edilemeyen infeksiyon odakları uzun yıllar kronik ürtiker ve anjiyoödem nedeni olarak düşünülmüştür, ancak gerçek insidans oldukça düşüktür. (15). İnfeksiyon ajanının yapısındaki proteinin antijen olarak hareketi sonucunda Tip I ve Tip III yanıtlarının ortaya çıktığı sanılmaktadır (8). Bakteriyel infeksiyonların akut ürtikere neden olması nadir olmakla beraber kronik fokal bakteriyel infeksiyonlar erişkinlerde görülen kronik ürtikerlerin önemli nedenlerinden biridir. İki olay koinsidens olarak birlikte bulunabilir ya da ürtikerde olduğu gibi hastanın infeksiyon nedeniyle aldığı ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir (1,2,8,15,25,35).

Ürtiker ile birlikteliğine inanılan fokal infeksiyonlar arasında en sık periapikal dental abse, tonsillit, sinüzit, sistit, kolesistit, gastrointestinal sistem ve üriner sistem infeksiyonları sayılır (19).

Kronik tinea pedis (atlet ayağı) ile ürtiker arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir (18).

Helikobakter pilori infeksiyonunun kronik ürtiker nedenlerinden biri olduğu görüşünü, etkenin tedavisi ile ürtiker ataklarının remisyona girmesi desteklemiştir. Bakteriye yönelik tedavi ile tüm hastalarda ürtiker ataklarının gerilememesi ise etyolojide sanıldığı kadar yüksek oranda etkili olmadığı şeklinde değerlendirilmiş tir (40).

Kandida infeksiyonu çok nadiren de olsa ürtiker nedeni olarak tanımlanmıştır. İntestinal parazitler nadiren ürtikere neden olurlar ve eozinofili ile birlikte dirler (27). Hepatitler, infeksiyöz mononükleoz, ,koksaki infeksiyonları gibi bazı sistemik viral

infeksiyonlar da ürtiker nedeni olabilmektedir (8). Fakat bu tür ürtiker genellikle kronikleşmekten çok kendi kendini sınırlayan akut epizodlar şeklinde seyretmektedir (15).

Çocuklarda akut ürtiker özellikle streptokokların yaptığı üst solunum yolu infeksiyonları ile ilişkili olabilmektedir (25).

Psikolojik Faktörler: Psikolojik faktörler, tek başına ürtiker nedeni olabildikleri gibi, diğer nedenlere bağlı ürtikerleri de şiddetlendirebilirler (8). Hastanın sorunlarının ya da günlük streslerinin giderilmesi kronik ürtiker tedavisinin başarısını artıracaktır (15).

2. Fizik ürtikerler: Spesifik fiziksel uyarılara karşı yanıt olarak ürtiker papülünün ortaya çıkması şeklinde tanımlanan bir ürtiker tipidir (27). Geç basınç ürtikeri dışında gelişen diğer fiziksel ürtiker tiplerinde, stimulusdan hemen sonra kaşıntı ve ürtiker papüllerinin gelişimi ve uyarıcı stimulusun uzaklaşmasından birkaç dakika sonra veya en çok iki saat içinde kaybolması karakteristiktir. Fiziksel ürtiker tanısının provakatif testlerle doğrulanması önemlidir (41). Basınç, sıcak, soğuk, terleme, suyla temas, egzersiz, güneş, titreşim ile ürtikeryan reaksiyon gelişebilir. Genç erişkinlerde daha sık görülür. Tüm kronik ürtikerler arasında görülme sıklığı % 20-31 arasındadır. Fiziksel ürtiker tiplerinin birkaçı bir arada olabileceği için, herhangi bir fiziksel ürtiker varlığında diğer tiplerin varlığı da araştırılmalıdır (42).

Dermografik ürtiker: Dermografizm mekanik sürtünmeye karşı abartılı bir eritemli, ödemli reaksiyon gelişimidir. Normal popülasyonunun %25 -50'sinde görülebilir. Kaşıntıyla birlikte olursa semptomatik dermografizm denir. Prevalansı %1,5-4,2 arasındadır. Kronik ürtikerde %22 oranında gözlenebilmektedir (23,36,41). Her hangi bir nedene bağlı ürtiker olgusunda da dermografizm müsbet olabilir. Ancak bazı olgularda ürtikeryan ataklar yalnızca mekanik sürtünmeye bağlı olarak gelişirler ki bu olgular dermografik ürtiker olarak adlandırılır. En sık rastlanan fiziksel ürtiker grubudur. Genellikle sürtünmeden 5-10 dakika sonra kaşıntı ile beraber lineer bir eritem ve ödem görülür. Reaksiyon 30 dakika kadar devam eder ve solarak kaybolur. Nadir bazı olgular herediter olup, genellikle yaşam boyu sürerler. Çok daha sık karşılaşılan edinsel formlar kronik ürtiker şeklinde seyrederek ve bir

kaç yıl devam etme eğilimindedirler. Bu olguların büyük çoğunluğunda psişik bir komponent saptamak olasıdır ve bu nedenle de kaşıntı başladıktan sonra lezyon çıkışı saatlerce devam edebilir. Sedatif antihistaminiklerin (hidroksizin) kullanımı tercih edilmelidir (1,2,8,36).

Basınç Ürtikeri: Basınç altında kalan alanlarda, derin ödemle karakterize ürtikeryan bir reaksiyondur. Kemer bölgesi, ayakkabı bağlarının altı, sütyen ve çorapların sıktığı alanlarda basınca maruz kalındıktan hemen sonra veya 4-6 saat içinde gelişen, ağrılı, eritemli lokalize şişliklerdir. Ödemli olan lezyonlar kaşıntıdan çok ağrılı olma eğilimindedir. Deriye basınç uygulandıktan sonra ortaya çıkması bazen 24 saate kadar uzayabilir. Ateş, titreme, artralji, sedimantasyon artışı ve lökositoz da eşlik edebilir. Avuç içi ve ayak tabanı tutulumu sıktır. Sıklığı % 2-37 arasında bildirilmiştir (41,43). Beraberinde dermografizm bulunabilir veya bulunmayabilir. Spontan ataklar daha çok omuzda, ayak tabanlarında ve avuç içlerinde oluşmaktadır. Antihistaminikler genellikle etkisizdir ve sistemik kortikosteroidler ile daha iyi cevap alınmaktadır (1,23,35).

Vibratuvar Anjiyoödem: Akkiz ve herediter formu olan vibratuvar anjiyoödem oldukça nadir bir hastalıktır (44). Koşma, masaj, motosiklete binme, çekiç kullanma gibi vibratuvar bir uyarıyı takiben saniyeler içinde hastada kaşıntı ve şişlik oluşmaktadır (1,25).

Soğuk Ürtikeri: Herediter ve akkiz formları mevcuttur. Akkiz tipi daha sık görülür. Baş ağrısı, nefes darlığı, hipotansiyon ve senkop ile birlikte olabilir. Ataklar soğuk yiyecek ya da sıvıları aldıktan sonra, buz ile temasından sonra ya da ısı değişikliklerinden sonra dakikalar içerisinde oluşur. Nadiren bazı akkiz soğuk ürtikerli olgular; kriyoglobülinler, kriyofibrinojenler, soğuk hemolizinler veya soğuk aglütininleri ve viral hastalıklarla özellikle infeksiyöz mononükleozla birlikte olabilmektedir (23).

Lokalize Sıcak Ürtikeri: En nadir görülen fizik ürtiker formlarından biridir. Sıcak temasından 5 dakika sonra başlayıp, 1 saate kadar sürebilir. Hastalığın

gelişiminde kompleman sisteminin rolü olabileceği düşünülmesine rağmen patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (27).

Kolinerjik ürtiker: Otonom sinirlerden salınan asetilkoline karşı aşırı vasküler yanıt sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Stres, sıcak banyo, aşırı sıcak, egzersiz ve terleme provakatif faktörlerdir. Bu faktörlerin etkisi ile çok kısa bir süre içinde, kaşıntıyla beraber en büyüğü 5mm çapında olan papüler bir döküntü gelişir (41). Egzersiz testinin 30. dakikasında reaksiyon görülür. Terlemeyle şikayetler başlayabilir. Metakolin gibi kolinerjik ajanlarla yapılan deri testiyle hastaların 1/3'ünde klinik semptomlar oluşabilir (45). Plak oluşturma eğilimi yoktur. Ataklar çok kısa sürelidir ve lezyonlar 15-20 dakika içerisinde sönerler. Provakatif faktörlerle ilişkinin çok açık olması sebebiyle hastalar sıcak, efor gibi etkenlerden kaçınarak genellikle hastalıkları ile birlikte yaşamaya alışmışlardır. Ayrıca belirtilerin de çok kısa sürüyor olması nedeniyle aslında nadir olmayan bu tabloya poliklinik kayıtlarında sık rastlanmaz. Antihistaminikler, bazı olgularda ise antikolinerjikler faydalı olabilir. Egzersizin oluşturduğu anafilaksi kolinerjik ürtikerin şiddetli bir formudur (1,35,36).

Solar ürtiker: Güneş ışığı ya da yapay ışığa maruz kalmayı takiben genellikle bir kaç dakika içinde ortaya çıkan ürtikeryen lezyonlarla karakterize nadir rastlanılan bir tablodur. Kaşıntı, eritem, ödem, bazen anjiyoödem, bronkospazm ve senkop görülür. SLE ve eritropoetik protoporfiri ile birlikte görülebilirse de sıklıkla idiyopatiktir. Reaksiyon çoğunlukla 5 dakikada başlar, bazen 3 saate kadar uzar. UVA, UVB ve görünen ışığa maruz kalınmasından sonra kanda histamin, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktör artışı tanımlanmıştır (8,23).

Eksersize Bağlı Anafilaksi: Egzersiz sonrası gelişen, kolinerjik ürtiker bulgularına ek olarak anjiyoödem ve senkopun eşlik ettiği bir tablodur (23).

Adrenerjik Ürtiker: Emosyonel stres sırasında oluşan beyaz bir halka ile çevrili şişliklerle karakterizedir. Noradrenalinin intrakutanöz enjeksiyonu ile ürtiker lezyonları oluşabilmektedir (23).

Akuajenik Ürtiker: Isısı ne olursa olsun su ile temas eden alanlarda görülen bir ürtiker formudur. Kaşıntılı ödemli papüller su ile temastan sonra bir kaç dakikada gelişirler ve yaklaşık 30-60 dakika içerisinde de kaybolurlar. Ter ve gözyaşı bile reaksiyonu ortaya çıkarabilir. Son derece nadir görülen bir tablodur. Polisitemia vera ve yaşlılığa bağlı kseroziste akuajenik pruritus görülebilir (45).

3. Kontakt ürtiker: Duyarlanmış madde ile direkt temas sonucu genellikle lokal reaksiyon şeklinde ortaya çıkar. Tüylü hayvan kepekleri, lateks, yün, yumurta akı, bitkiler (ısırgan otu) ve ilaçlara bağlı olarak oluşabilir. Genellikle temastan hemen sonra, bazı olgularda ise geç reaksiyon şeklinde 1-2 gün sonra ortaya çıkar. IgE bağımlı immunolojik veya nonimmunolojik mekanizmalar sorumlu olabilir. Temas alanında yanma, kaşıntı, eritem ve ödem gelişir. Bölgesel bir ürtiker olgusunda eğer fiziksel uyaran öyküsü yoksa temas olasılığından şüphelenilmelidir (1,25,31,35,39).

3.6.1.2. B-KOMPLEMANLA İLİŞKİLİ ÜRTİKER

Komplemanın aktivasyonu sonucu C3a ve C5a gibi anaflatoksinler ortaya çıkar. C3a ve C5a, mast hücre yüzeyindeki kompleman fikse eden antikorlar ile antijenin reaksiyona girmesini sağlayarak mast hücre degranülasyonunu başlatır. İçlerinden en potent olanı C5a'dır ve nötrofiller, eozinofiller ve mononükleer hücreler için de kemotaktikdir (46,47).

Komplemanı klasik yoldan yani C1 üzerinden aktive edenler, çözünür proteinler ve oligosakkaritlerdir. Alternatif yol aktivasyonu yapanlar ise genelde infeksiyöz ajanlar, anormal eritrositler ve bazı lenfoblastoid hücre takımlarıdır. Kompleman aktivasyonu hem Tip II hem de Tip III reaksiyonla oluşabilir. Tip II reaksiyona bağlı ürtiker çok sık değildir. Transfüzyon reaksiyonlarında görülen bazı ürtiker olguları buna örnek olabilir. Tip III reaksiyona bağlı ürtiker olguları ise çok daha siktir.

Tip III, immünkomplekslerle oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Organizma yabancı bir proteine maruz kaldıktan 7-10 gün sonra, bu antijenik maddeye karşı antikorlar oluşmaktadır. Sentezlenen bu antikorlar ile antijenin reaksiyona girmesi, immün komplekslerin (Ag -Ab) oluşmasına yol açmaktadır. Bu komplekslerin komplemanı aktive etmeleri; anafilatoksin (C3a, C5a) etkisi ile mast

hücresi ve bazofillerden mediatör salınımına neden olmaktadır (48). Serum hastalığı, kollajenozlar, viral hastalıklar ve nekrotizan venülit tip III reaksiyona örnektir. C1 -INH eksikliğine bağlı gelişen hereditör anjiyoödemde de kompleman aracılı reaksiyon oluşur (37,49).

Hereditör Anjiyoödem: Deri, muköz membran, respiratuar ve gastrointestinal yolda anjiyoödem ataklarıyla karakterize otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir tablodur. Tüm anjiyoödem olgularının %1'ini oluşturur. Beraberinde ürtiker görülmez. Lezyonlar genellikle ağrılı olup, kaşıntı ve eritem nadir olarak gözlenmektedir. Saatler içinde gelişen lezyonlar 2-5 gün sürebilmektedir (50).

Hereditör anjiyoödem otozomal dominant olarak geçiş gösterir. 50.000-100.000'de 1 kişide görülür. Bu hastalığın 2 fenotipik formu vardır; Tip I'de C1 -INH proteini normal ancak plazma seviyeleri düşüktür, Tip II'de C1 -INH seviyeleri normal veya artmış ancak disfonksiyoneldir (25).

Akkiz Anjiyoödem: Akkiz anjiyoödemli hastalar klinik semptomları ile hereditör anjiyoödemden ayırt edilemezler. Fakat dördüncü dekattan sonra başlaması ve aile hikayesinin olmaması akkiz anjiyoödemini düşündürür. B hücreli lenfoma, kronik lenfositik lösemi, myeloma, myelofibrozis, monoklonal gammopatilerle ve SLE ile birlikte olabilmektedir. Bunun dışında C1 -INH karşı bazı olgularda otoantikorlar saptanmıştır (25).

Ürtikeryal Vaskülit: Ürtikere benzer cilt lezyonları görülmesine rağmen, histopatolojik olarak vaskülit özelliklerini gösterir. Karakteristik histopatolojik değişiklikler; endotelyal şişme, eritrosit ekstravazasyonu, lökosit ve nötrofillerden zengin perivasküler hücresel infiltrasyon ve kan damarları çevresinde fibrinoid depozitleri içerir. Daha az sıklıkla lenfositik infiltrasyon görülebilir. Ürtikeryan vaskülit, dolaşan immükompleksler, immünglobulin ve komplemanın damar duvarında depolanması ve kompleman seviyesinin belirgin düştüğü Tip III hipersensitivite reaksiyonu olarak kendini göstermektedir. Hipokomplementemi her zaman gözlenmez eğer olursa özellikle C1q düzeylerinde düşüklük gösterir. Klinik olarak genellikle 24 saatten uzun süren, kaşıntıdan çok yanma hissinin olduğu, ağrılı

ürtikeryal papül ve plaklarla karakterizedir. İyileşirken yerlerinde rezidüel pigmentasyon gözlenmektedir. Nadiren büller oluşabilmektedir. Anjiyoödem %40'dan fazla hastada gözlenebilmektedir. Buna rağmen sıklıkla ürtikeryan vaskülitin klasik ürtikerden ayrımı sadece lezyonların klinik görünümü ile mümkün değildir (27).

Sistemik tutulum sık olarak gözlenmektedir. En sık görülen semptom artraljidir. Bunun dışında sıklık sırasına göre; ağrı, bulantı, kusma ile ken dini gösteren gastrointestinal tutulum, pulmoner obstruktif hastalık, mikroskopik proteinüri ve hematüri gözlenebilmektedir (27).

Tanı, histopatolojik bulgularla konur. Hastaların laboratuvar tetkiklerinde anormallikler gözlenebilmektedir. Eritrosit sedimantasyon hızında artış sık olarak görülür. Hipokomplementemi %50 hastadan daha azında gözlenmektedir. Ancak bu bulgu ciddi sistemik tutulumla koreledir. Daha az sıklıkla dolaşan immünkompleksler, antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör pozitifliği (genellikle düşük titrede), kriyoglobulin ve C1q çökeltileri saptanabilmektedir (27).

Araştırmalar sistemik tutulum ve ek gelişen hastalıkları da içermelidir. Tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, idrar analizi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum kompleman ve immünglobulinleri, akciğer grafisi yapılmalıdır (27).

3.6.2. II- NON İMMÜNOLOJİK ÜRTİKER

3.6.2.1. A-DİREKT MAST HÜCRE SALINIMI YOLUYLA

Tanı ve tedavi amacı ile kullanılan çeşitli ajanlar spesifik antikor yokluğunda anafaksi benzeri sendrom ve ürtiker/anjiyoödem tablosu oluşturabilirler. Radyokontrast maddelerin, serum kompleman seviyesi azalması ve histamin artışı ile alternatif kompleman yolunu aktive ettiği gösterilmiştir. Hiç klinik yan etki görülmeyen bireylerde bile bu serum değişlikleri gözlenmiştir.

1. İlaçlar: Radyokontrast maddeler, opiyatlar, antibiyotikler, kürar.

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

3. Temas yolu ile etki edenler: Meyve, patates, peru balsamı, çiğ et, balık, saç boyası, benzoik asit (1,35,36).

3.6.2.2. B-ARAŞİDONİK ASİT METABOLİZMASI BOZULMASI

Ürtiker, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ajanların alımından sonra ortaya çıkabilir. Bu reaksiyon ayaktan tedavi gören hasta popülasyonunun %1'inde ortaya çıkmaktadır ve bu kişilerde ailesel bir yatkınlık gözlenmektedir. Kronik ürtikerli hastalarda aspirin intoleransı %20-%50 arasında bildirilmiştir (43,51).

Aspirine intoleransı olan hastalarda indometazine ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara ve aynı zamanda; azo boyaları, özellikle tatrazine ve gıda koruyucu olarak kullanılan benzoatlara karşı da reaksiyon görülebilir. Klinik bulgular, intolere olan bu ajanın alımından 15 dakika ile 20 saat sonrasında ortaya çıkabilmektedir (43).

Araşidonik asit kaskatındaki bozukluk ile PG sentezinin inhibisyonu ve LT artışının ürtiker oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmüştür (51).

3.6.3. III. KRONİK İDİYOPATİK ÜRTİKER

Kronik ürtiker, hemen hemen her gün denilebilecek sıklıkta oluşan ürtiker ataklarının altı haftadan fazla devam etmesidir. Kronik idiyopatik ürtiker diyebilmek için fiziksel ürtiker ve neden olabilecek diğer tüm faktörlerin mevcut olmadığını gösterilmesi gerekir. Kronik idiyopatik ürtiker kronik ürtikerli hastaların % 70-90'ını oluşturur, toplumun % 0,1'ini etkiler. Kadınlarda iki kat daha sıktır (52). Kronik ürtikerli hastaların pek çoğunda etyoloji bulunamaz. Bazı serilerde bu %1'in bile altında bulunmuştur (40). Bu durum otoimmüniteyi gündeme getirmiştir. İlk tespit otoimmün hipotroidili (Hashimoto tiroiditi) hastalarda tiroglobulin ve peroksidaz otoantikörlerinin varlığı ile birlikte kronik ürtiker görülmesidir. Kronik ürtikerli hastalarda bu otoantikörlerin görülme oranı değişik çalışmalara göre %12 -14 arasında değişmektedir. Ancak bu hastalarda tiroid bezinin aktivitesi ile ürtikerin ortaya çıkması arasında bir ilişki yoktur ve hastalar ötiroid duruma gelse bile ürtiker tablosu devam edebilmektedir. Diğer yandan otoantikörlerle da tedavi ile değişiklik olmamaktadır (15,53).

Kronik ürtikerli hastalarda tanımlanmış diğer otoantikörler, IgG ya da IgM yapısında anti-IgE antikörlerdir. Bu antikörlerin oranı %5-10 olarak bildirilmektedir. Sağlıklı kontrollerin serumlarında bulunmamaktadır ve soğuk ürtikeri hariç diğer ürtiker tiplerinde tespit edilmemektedir. İleri sürülen hipotez bu antikörlerin mast

hücrelerini degranüle ederek akut ürtiker plağını oluşturmaları ve sonrasında gelişen geç faz hücresel infiltrasyona aracılık etmeleri şeklindedir (15,54,55).

Kronik ürtikerli hastalarda diğer bir antikor ise %30-40 oranında bildirilen anti-IgE reseptör antikorudur. Anti reseptör antikorları %10 hastada anti -IgE antikorları ile birlikte bulunur. Bu antikorların otoreaktivitesi, otolog serumla yapılan intradermal testlerle gösterilir. Bu hastaların serumları bazofilleri degranüle ederek histamin salınımına neden olmaktadır. Serumların reaktivitesi IgE alfa subüniti ya da direkt IgE'nin kendisi ile baskılanabilmektedir (7,15,54,56). Fakat serumdaki etkili faktörün, yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin alfa zincirine [Fc(epsilon)RI(alfa)] karşı gelişmiş IgG yapısında antikorlar olduğunun gösterilmesi ancak 1993'te mümkün olmuştur. Kanında histamin salgılatıcı otoantikorlar taşıyan bu hastaların eşit iki gruba ayrılabilmesi gösterilmiştir. Birinci grupta IgG otoantikorlarının % 25-30'u mast hücre yüzey reseptörü FcεRIa'ya karşı, % 5 -7'si ise IgE'ye karşı olduğu bulunmuştur. Anti-FcεRIa otoantikorları hem mast hücrelerinden hem de bazofillerden histamin salgılatma yeteneğine sahiptirler. Yani fonksiyonel antikorlardır (55,57,58).

Olguların üçte birinde mast hücre yüzey reseptörü (FcεRI)'nin alfa zincirine bağlanmak için IgE ile yarışır. Fakat geri kalan üçte iki olguda yüzey reseptörünün IgE-bağımsız bölümleriyle reaksiyona girer. İkinci grupta ise histamin salgılatıcı faktör mast hücrelerine spesifiktir ve bazofillerden histamin salınımı yapmaz. Mast hücrelerine spesifik bu faktör ısıya dayanıklı ve immünglobulin olmayan bir mediatördür. IgE ve çözünür FcεRIa ile preinkubasyon yapıldığında aktivitesi inhibe olmaz. Mast hücrelerinin FcεRIa yolu ile uyarılmasına eş zamanda etki eder. Bu özellikleriyle bilinen mast hücre aktivatörlerinden oldukça farklıdır. Başlangıçta bu faktörün hastaların üçte birinde olduğu düşünülürken bugün bu oran yaklaşık %10'dur (59).

Sonuç olarak kronik idiyopatik ürtiker kapsamına alabileceğimiz olgularda en azından 3 grup hasta vardır;

1. Mast hücre yüzey reseptörü FcεRIa'ya karşı ve daha az olmakla birlikte IgE'ye karşı dolanan fonksiyonel antikorları olan,
2. Mast hücrelerine spesifik histamin salgılatıcı faktörü olan,
3. OSDT negatif olan ve dolanan antikor bulunamayan (11).

Kronik idiyopatik ürtiker hastalarında otoimmün temelin araştırılmasında OSDT ilk önemli adımdır. Uygulamalara standart geliştirmek amacıyla yapılan çalışmada ortalama % 68 sensitivite ve % 80 spesifite bulunmuştur (60).

Pozitif OSDT otoimmüniteyi akla getirir, fakat invitro testler ile antikor varlığı doğrulanmalıdır. Ne yazık ki antikor varlığını göstermede henüz yeterli bir ELİSA testi geliştirilememiştir. Sağlıklı bireylerden alınan bazofillerden invitro histamin salınımı testi altın standarttır. Western blot yöntemi halen devam eden çalışmalarda ümit vericidir (61).

3.7. HİSTOPATOLOJİ

Ürtiker histopatolojisi genel olarak dermal ödem ve seyrek perivasküler lenfosit infiltrasyonu olarak tanımlanabilir. Ancak, ürtiker klinik görünümünde olduğu gibi histopatolojisinde de hastadan hastaya birtakım farklılıklar göstermektedir. Bazı hastalarda süperfisiyel damarlarda ve lenfatiklerde dilatasyon ve dermal ödem belirgin bulgudur. Bu bulgulara ek olarak mononükleer hücre, nötrofil ve eozinofillerden oluşan yoğun perivasküler infiltrasyondur. Nadir olarak da histolojik patern gerçek vaskülit ile uyumludur ve dermal damarlarda nötrofilden zengin perivasküler infiltrasyonla birlikte lökositok laszis ve fibrin birikimi vardır. Direkt immünfloresans çalışma ile immünkompleks hastalığını gösteren immünglobulin, C3 ve/veya fibrin biri kimi gösterilebilir (7,11,18).

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

1-Nötrofilik vaskülit

2-Polimorf perivasküler infiltrasyon: Nötrofil, eozinofil, mononükleer hücreler

3-Seyrek perivasküler lenfositler.

Bu histopatolojik tablonun tedaviyi düzenleme ve tedavi den alınabilecek faydayı tahmin etmede yararlı olabileceği ve birinci grubun ürtikeryal vaskülitini teşkil ettiğini ve agresif tedavi gerektirdiğini, ikinci grubun ise IgG anti IgE reseptör antikorları gözlenen ürtiker formunu oluşturduğu, üçüncü grubunda klasik H1 antihistaminiklerden iyi yarar gören formu olduğu bildirilmiştir (62).

Kronik ürtiker lezyonlarındaki perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu bir geç faz reaksiyonu olarak değerlendirilmektedir. Ancak, kronik ürtikerdeki

histopatoloji bilinen klasik geç faz reaksiyonlarından farklıdır. Örneğin burun, akciğerler ve derideki geç faz reaksiyonlarında bazofiller belirgindir. Bununla birlikte kronik ürtiker lezyonlarında bazofil artışı gözlenmemektedir. Eozinofiller burun mukozası ve akciğerlerdeki geç faz reaksiyonunun en önemli hücreleridir. Ama kronik ürtiker lezyonlarında az sayıda gözlenmektedir. Kronik ürtiker lezyonlarında major basic proteinin tespit edilmesi, eozinofillerin olaya geçici olarak katıldığını ya da teknik birtakım nedenlerle histolojik olarak gösterilemediklerini düşündürmektedir. Akciğer, burun mukozası ve deride klasik geç faz reaksiyonlarında monosit artışı minimaldir. Bununla birlikte kronik ürtiker lezyonlarındaki hücrelerin %20'sini monositler oluşturmaktadır. Bu da önemli bir farklılıktır. Aynı şekilde lenfositlerde kronik ürtiker lezyonlarında belirgin hücrelerdir. Kronik ürtikerde gözlenen ve mast hücrelerinin rol oynadığı bu histopatolojiler ile ilgili daha fazla bilgiye ihtiyaç olduğu kesindir. Ayrıca, özellikle otoimmün kronik ürtikerlerde, burun mukozası ve akciğerlerdeki mast hücrelerinin de aynı otoantikorlara aynı cevapları vermesi beklenirken, bu tür farklı geç faz reaksiyonlarının neden sadece deriye sınırlı kaldığı da açıklanamamıştır (15).

3.8. TANI

Kronik ürtiker ve anjiyoödem tanısında ilk basamak ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenedir. Anamnez ve fizik muayene laboratuvar tetkikleri için rehber teşkil etmektedir. Semptomların ortaya çıkış zamanı, lezyonların kalış süresi, presipite eden faktörler belirlenmelidir. Ürtiker papülünün lokalizasyonu, sayısı, şekli değişkendir ve sıklıkla ürtikerin ayırıcı tanısında yardımcı olmaz. Ancak kolinerjik ürtikerin tipik küçük, monomorfik, kısa ömürlü ürtiker papülleri bunun dışında tutulabilir. Anjiyoödem varlığında, özellikle orofarenksi etkilediğinde yutkunma ve solunum güçlüğü ile birlikte görülür. Sıcak, soğuk, deriye lokalize basınç, friksiyon ve güneş ışığı gibi başlatıcı veya presipite edici fiziksel faktörler sorgulanmalıdır. Ayrıca ateş, halsizlik, kilo kaybı, baş ağrısı, abdominal ağrı, artralji ve artrit gibi birlikte olabilecek bir sistemik hastalığa ait bulgular sorgulanmalıdır (63).

Vaskülitin kutanöz bulgularının ürtikerden ayırt edilmesi önemlidir. Vaskülitik lezyonlar 24 saatten uzun sürelidir ve genellikle lezyon yerinde purpura ya da hiperpigmentasyon bırakarak kaybolmaktadır. Vaskülitli hastalarda ateş, halsizlik ya da diğer sistemik hastalık bulguları mevcuttur. Klinik olarak vaskülit

şüphelenildiğinde, lezyonlardan biyopsi alınması ve ileri laboratuvar tetkiklerini n yapılması gereklidir (7,11,27).

Fiziksel ürtikerlerin ayırıcı tanısı anamnez ile yapılabilir. Soğuk, terleme, egzersiz ya da sıcak veya güneş ışığı ile lezyonların oluşumunun ilişkisi sorgulanmalıdır. Bu tür olguların çoğunda klinik bulguların ortaya çıkması epizodiktir ve gerçek anlamda kronik ürtiker değildir. Ayrıca fiziksel ürtiker tanısına yönelik spesifik testler de uygulanabilir (7).

Gıdaların ve ilaçların tekrarlayan, persistan veya akut ataklar şeklinde seyreden ürtikerde neden olup olmadığı ortaya konmalıdır. Anamnez ile tanıya gidilebilir, ayrıca deri testleri de uygulanabilir. Ancak deri testleri yerine eliminasyon yöntemleri tanıda daha faydalıdır. (7).

Hastada veya ailesinde tiroid hastalığı veya diğer otoimmün hastalıkların olup olmadığına yönelik ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Öykü negatif olsa da, özellikle tiroid otoimmünitesi yönünden hasta mutlaka değerlendirilmelidir. Çünkü kronik ürtikerli hastalarda tiroid hastalığı normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. (7,64).

3.8.1. LABORATUVAR TETKİKLERİNİN UYGULANMASI

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

Eozinofili tespit edilmesi bir Atopik hastalık ya da parazit enfestasyonu araştırılması konusunda yol gösterici olabilir. Yüksek sedimentasyon değerleri, sistemik bir hastalık açısından daha ileri tetkikler yapılmasını gerektirir. Çünkü sadece kronik ürtikere bağlı olan sedimentasyon yüksekliği beklenmez. Böyle bir hastada yapılabilecek daha ileri laboratuvar tetkikleri arasında ANA, kompleman profili, hepatit virus markırları, serum protein elektroforezi gibi tetkikler sayılabilir. Bu tetkiklerin planlanması mevcut klinik bulgular ve öntanıya göre yapılmalıdır (7).

Otolog serum ile deri testi uygulanması kolay ve herhangi bir masraf gerektirmeyen bir testtir. Ancak, kronik ürtikerin rutin araştırılmasında henüz tam olarak yer almış bir tanı tetkiki değildir (25). Kronik idiyopatik ürtikerli hastaların

üçte birinin serumunda FcεRI veya IgE'e karşı fonksiyonel antikorlar bulunur. Otolog serumun intradermal enjeksiyonun bazı kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda şişlik ve eritem reaksiyonuna neden olması OSDT temelini oluşturur.

Deri biyopsisi ise klinik bir yaklaşım olmaktan çok araştırmaya yönelik bir işlemdir. Kütanöz veya sistemik vaskülit düşündüren bulgular olmayan hastalarda uygulanmaması önerilmektedir (24).

Bu otoantikorlar, sağlıklı donörlerin bazofillerinde serumun indüklediği histamin salınımı yoluyla ya da Westernblot analizi yoluyla tespit edilebilir (60,61).

Son zamanlarda otoantikorların tespiti için ELISA testi geliştirilmiştir. Western blot ve ELISA yöntemleri fonksiyonel olan otoantikorlarla olmayanları ayıramamaktadır. Günümüzde bu testler yalnızca bir kaç özel laboratuarda yapılmakta ve testlerin yapılması zaman almaktadır (60).

KRONİK İDİOPATİK ÜRTİKERDE GEREKLİ İNCELEMELER (23).

Tüm hastalarda:

Anamnez ve fizik muayene

Fiziksel ürtiker için provokasyon testleri

Seçilmiş hastalarda:

Tam kan sayımı

Eritrosit sedimentasyon hızı

İdrar tahlili

Biyokimyasal testler

Dışkıda parazit ve parazit yumurtası aranması

ANA

Hepatit B ve C virus yüzey antijenleri ve antikorları

Tiroid mikrozomal ve peroksidaz antikorları

Prick test

Spesifik IgE için radioallergosorbent test (RAST)

CH50

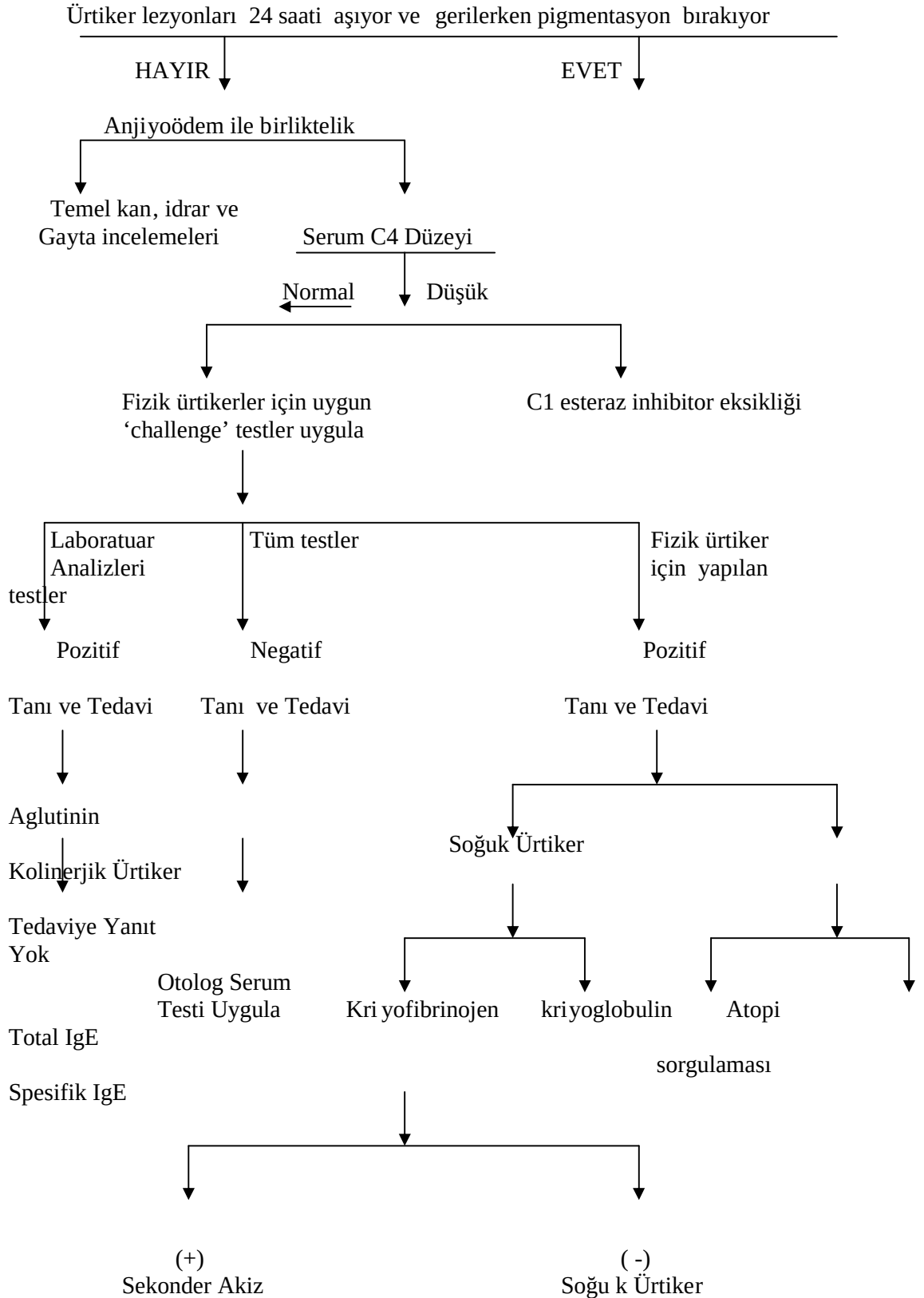
Kriyoproteinler

Plazma ve eritrosit protoporfirinler

C1-INH düzeyi

OSDT

KRONİK ÜRTİKERDE ALGORİTMİK YAKLAŞIM (65).



3.9. TEDAVİ

Ürtiker ve anjiyoödem tedavisi, başlatıcı nedene, efektör hücreye, onun mediyatörlerine ve hedef dokudaki reseptörlere yöneliktir (23).

1-Etkenin saptanması: Ürtiker tedavisinde ideal olan etkenin saptanıp, ortadan kaldırılmasıdır. Eğer bunun olanağı yoksa çeşitli tetikleyici faktörlerin azaltılmasına gayret edilmelidir (8,23).

Özellikle fizik ürtikerli hastalarda, tetikleyici faktörler anamnezden bulunabilir (21,66). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların ve aspirinin yasaklanması önemlidir (19,21,23,27). Çünkü hastaların %50'sinde bu ilaçlar ürtiker ataklarının alevlenmesine neden olmaktadır. Analjezik olarak asetaminofen önerilebilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla oluşan psödoallerjik reaksiyon akut ürtikerin bir nedenidir ve bu anjiyoödem ve anafaktoid reaksiyon olarak karşımıza çıkabilir. Aspirin ile şikayetleri alevlenen hastalar, aynı zamanda çapraz reaktivite veren azo boyaları ve benzoatlardan da kaçınmalıdır (67). Kronik ürtikerde, kodeine karşı deri test reaksiyonu olan hastalarda kodein ve diğer opiatların yasaklanması önemli bir yaklaşımdır. Minör viral enfeksiyonlar sırasında kronik ürtiker alevlenmesi yaygın olarak görülür. Ancak bunun hastalığın yeni bir atağı mı yoksa hastalık için kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğunun ayrımını yapmak güçtür. ACE inhibitörü kullanan hastada anjiyoödem geliştiğinde bu ilaç yasaklanmalıdır. Nadiren yan etki olarak ürtikere neden olurlar. Tedavinin başlangıcında n aylar sonra dahi olabilir (21).

2- Farmakolojik tedavi: Mast hücrelerine yönelik tedavi hücrelerin mediyatör yapımının inhibisyonu ya da mediyatör salınımının blokajını içerir. Kalsiyum ve siklik nükleotid seviyelerinin modülasyonu veya membran stabilizasyonu ile salınım bloke edilebilir. Tedavi lenfosit gibi diğer efektör hücrelere yönelik olabilir (23).

Antihistaminikler: Antihistaminikler kronik ürtikerde etkili ve ilk tercih edilen ilaçlardır. Antihistaminiklerin tedavide kullanımının temeli, kronik ürtiker fizyopatolojisinde primer olarak mast hücresi kaynaklı histaminin rol oynamasıdır. Antihistaminikler genellikle lezyonların sayısını azaltmamakla birlikte pruritusu belirgin olarak baskılamaktadır (10,24).

H1 antihistaminikler hedef dokulardaki histamin reseptörlerini yarışmalı olarak bloke ederler. Antihistaminiklerin bunların dışında; sedatif, antikolinergik, lokal anestezi ve antiemetik etkileri de bulunmaktadır. 2.kuşak antihistaminikler, daha az lipofilik olduğundan kan beyin bariyerinden minimal geçer ve öncelikli olarak periferik H1 reseptörlerine bağlanır. H2 antihistaminikler lipofobik olduklarından merkezi sinir sistemini baskılayıcı etkileri yoktur. Antihistaminikler tablo-3’de verilmiştir (68).

Klasik birinci kuşak H1 antihistaminler ve ikinci kuşak sedatif olmayan uzun etkili antihistaminler genellikle eşdeğer etkinliktedir. Çoğu hastada tek bir antihistamin yeterli olabilmekle birlikte, bazı hastalarda ayrı gruplardan iki antihistamin kombinasyonu da gerekebilir (24).

Tablo-3. Antihistaminikler

1. Kuşak H 1 Antihistaminikler (8,68)

Alkilamin(propilamin)	Brompheniramin maleat Chlorpheniramin maleat Dexchloropheniramin maleat Dexbrompheniramin maleat Triprolidine hidroklorid
Etanolamin(aminoalkil eter)	Klemastin fumorat Difenhidramin hidroklorid Doksilamin süksinat
Etilendiamin	Tripelenamine sitrat Tripelenamin hidroklorid
Fenotiyazin	Metdilazin Metdilazin hidroklorid Prometazin hidroklorid Trimeprazin tartrat
Piperidin	Azataadin maleat Siproheptadin hidroklorid
Piperazin	Hidroksizin hidroklorid Hidroksizin pamoate

2 . Kuşak H1 Antihistaminikler (68)

Piperidin	Terfenadin Astemizol Loratadin Feksofenadin Desloratadin Mizolastin Ebastin Oksatomid
Piperazin	Setrizin
Alkilamin	Akrivastin

H 2 Antihistaminikler (68)

Simetidin, Ranitidin, Famotidin,
Nizatidin

Antihistaminik etkili diğer ilaçlar:

Trisiklik antidepresanlar H1 ve H2 reseptörler yoluyla etki ederler. Güçlü bir H1 reseptör antagonisti ve aynı zamanda H2 reseptör aktiviteli bir trisiklik antidepresan olan doksepin, kronik ürtiker tedavisinde etkili bir ilaçtır ve histaminin oluşturduğu ödemli papülleri klorfeniramine göre daha kolay baskılar. Ancak sedasyon etkisi çok fazla olduğundan genellikle iyi tolere edilemediği bildirilmekte ve gece dozu olarak kullanılması önerilmektedir (69).

Benzosikloheptadin derivativesi ketotifen, H1 antihistaminik etki si ve kalsiyum kanal blokajı ile mast hücrelerinden histamin salınımını engeller (68).

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler de kronik ürtiker tedavisinde kullanılan ve etkinliği tartışılmaz ilaçlardır. Kortikosteroidler direkt olarak mast hücresi degranülasyonunu baskılamaz, ancak birçok inflamatuvar hücre fonksiyonları ve sitokin yapımı üzerinden fonksiyon göstererek etkili olurlar (15,18,67).

Özellikle mukozal ödemin söz konusu olduğu hastalarda 40 -60 mg metil prednisolon intravenöz uygulanması ödemin giderilmesini hızlandıracaktır. Akut ürtiker olgularında 1-4 günlük sistemik kullanım oldukça sık önerilirken, kronik ürtikerlilerde uzun vadeli kullanım tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle tercih edilmez (1,23,25). Hastaların çoğunda kortikosteroidlerin kesilmesini takiben ürtiker nüks etmektedir. Bu nedenle son yıllarda daha uzun süreli ve özellikle gün aşırı kortikosteroid tedavileri kronik ürtiker hastaları için önerilmektedir (15,18,67).

β Adrenarjik Ajanlar: İntrasellüler cAMP düzeylerini artırarak mast hücrelerinden histamin salınımını azaltmaktadır. Epinefrin gibi β adrenerjik ajanların şiddetli akut ürtiker veya anafilaktik ataklarda yararlı olduğu es kiden beri bilinmektedir (8). Antihistaminiklerle birlikte verilmesi önerilmektedir (19).

Mast Hücre Degranülasyonunu Önleyen İlaçlar: Disodyum kromoglikat ve kromalin sodyum mast hücre membranını stabilize ederek ve intrasellüler cAMP düzeylerinin stimülasyonu yolu ile histamin salınımını azaltmaktadırlar. Ketotifen ve oksatomidin, kromaline benzer etkilerinin yanı sıra H1 antihistaminik etkileri de bulunur (8).

Bir kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin de kronik idiopatik ürtikerde kullanılmış ve oldukça iyi sonuçlar alınmıştır (29). Antihistaminiklerle birlikte kullanımı önerilmektedir (19).

Kolşisin : Kolşisin, PMNL'lerin baskın olduğu ürtiker tedavisinde antihistaminiklerle birlikte kullanılması önerilen ilaçlardan birisidir. Kolşisin lökositlerde bulunan tübülünlere bağlanarak dimerler oluşturur ve tübülünlerin mikrotübülüsler ile birleşmelerini engeller. Böylece nötrofillerin migrasyon, motilite,

kemotaksis ve degranülasyon gibi fonksiyonlarını bozar ve fagositoz sırasında inflamasyonu hazırlayan enzimler ile kemotaktik faktörlerin salınımı azalır (67).

Dapson : Dapson, 50-150 mg/gün dozlarında kullanılır ve antihistaminiklerle kombine olarak verilmesi önerilir. Antibakteriyel ve immünoşüpresif etkileri vardır. G6PD enzim defekti olan hastalarda kontrendike olduğundan, tedavi öncesinde hastanın bu yönden değerlendirilmesi gereklidir. (67)

Kolşisin ya da Dapson tedavisi uygulanacak hastalara, bu ilaçların etkinliği kısa süre içinde görülmediğinden, 3-5 gün süreyle 30 mg/gün dozunda prednizolon verilmesi önerilmektedir (67).

Lökotrien antagonistleri: Aktive mast hücrelerinden histamin dışında lökotrienlerde salınmaktadır. Bu nedenle ürtiker tedavisinde alternatif ajanlar olarak kullanılabilir. Zileuton ve zafirlukastın bazı kronik ürtiker olgularında faydalı olduğuna dair bildiriler vardır (70)

Levotiroksin : Tiroid otoantikorları pozitif olan bazı hastaların tiroid hormon tedavisinden fayda gördüklerine dair olgu bildirileri ve küçük hasta gruplarında yapılmış çalışmalar vardır (43,71,72).

Danazol ve Stanazolol: Anabolizan androjenlerdir (8,23). Proteaz inhibitör seviyesini artırarak etki ettikleri düşünülmektedir. Steroidlerle sinerjistik etkileri vardır. Stanazolol soğuk ürtikeri, danazol kolinerjik ürtikerde etkilidir. Her iki ilaç da herediter anjiödem ve progesterona bağlı ürtiker tedavisinde etkilidir (73).

PUVA ve UVB Fototerapi: Fizik ürtikerin bazı formlarında birkaç hastada cevap alınmıştır (23).

İmmünoşüpresif Tedavi: Kronik idiopatik ürtikerde otoimmünite ile birlikte immünoşüpresif tedavi gündeme gelmiştir (73).

Siklosporin

Kortikosteroidler

İntravenöz immünglobulin

Plazmaferez

İnterferon

3.9.1. AKUT ÜRTİKER TEDAVİSİ

Ürtiker, olgularının çoğunda birkaç gün veya hafta devam eder. Tedavide ilk yapılması gereken, şüphelenilen ilaç veya gıdadan kişinin uzaklaştırılmasıdır. H1 tipinde antihistaminikler olağan tıbbi tedavide kullanılan antihistaminiklerdir. Şiddetli ürtikeryan reaksiyon gösteren veya astım, larengeal ödem, tehlikeli sirkülatuvar kollaps gibi durumlarla birlikte seyreden olgularda ise, ciddi önlemler alınması gerekmektedir. Bu hastalarda;

- 1- Subkutan epinefrin enjeksiyonu yapılmalı
- 2- Sistemik olarak kortikosteroid verilmeli
- 3- Entübasyon gerekebileceğinden hospital ize edilmelidir (8).

3.9.2. KRONİK ÜRTİKER TEDAVİSİ

En iyi tedavi etken olan nedenin saptanarak ortadan kaldırılmasıdır. Ancak bu her zaman mümkün olmadığından ilaç tedavisi gerekebilir (73).

Birinci Basamak İlaç Tedavisi:

Kronik ürtikerde oral antihistaminikler ilaç tedavisinin temelidir (21,74). Bunlar hedef hücrelerde histamin reseptörlerini histamin ile yarışarak bloke ederler ve histaminin etkilerini inhibe ederler (68). Hastalığın kontrolü için düzenli ilaç almak gerekmektedir. Buna rağmen hastalar kısa dönem antihistaminik almayı tercih etmektedirler (21,23). Bu nedenle, antihistaminik tedaviye yanıt alınmaması yani atakların devam etmesi halinde öncelikle tedavinin önerildiği biçimde kullanılıp kullanılmadığı araştırılmalıdır. Tedaviye yanıtsızlık söz konusu ise doz yeniden ayarlanarak artırılmalı veya kullanılan antihistaminiklerde grup değişikliğine gidilmelidir (21,23,73).

Antihistaminiklerin hiçbirinin teratojenik olmamasına rağmen özellikle gebeliğin ilk üç ayında bütün antihistaminiklerin kullanılmasından kaçınılmalıdır (21). Gebelik sırasında antihistaminik reçete edilecekse klorfeniraminin en güvenli olduğuna dair fikir birliği mevcuttur. Klorfeniramin nonmutajeniktir (19,21). Kronik ürtiker için sedatif antihistaminiklerin monoterapi olarak kullanılması çok tercih

edilmez. Araba kullanma veya konsantrasyon gibi kognitif fonksiyonları azaltmaktadır (1,21,23,27). Trisiklik antidepresan olan doksepinin potent antihistaminik etkisi vardır. Ama simetidin, monoaminoksidaz inhibitörleri ve terfenadin ile birlikte alınmamalıdır (19). Çünkü hepatik sitokrom P450 enzim yoluna etkisi ile ilaç seviyelerinde belirgin oynamalara neden olmaktadır (19).

H2 antihistaminiklerin, H1 antihistaminik tedaviye eklenmesi az miktarda yarar sağlamasına rağmen önem arz etmektedir (19). Disodyum kromoglikat ve benzeri ajanlar mast hücre membranlarının stabilizasyonu ve intersellüler cAMP düzeylerinin stimülasyonu yoluyla histamin salınımını azaltmaktadırlar. Astım da inhalasyon yoluyla kullanılan kromalin sodyumun oral yolla yalnızca %1'i absorbe edilebilmektedir. Kromaline benzer etkilerinin yanı sıra H1 antihistaminik etkileri de bulunan ketotifen ve oksatomid, bazı kronik ürtiker olgularında başarılı olarak bulunmuştur (21).

İkinci Basamak İlaç Tedavisi:

Tam doz antihistaminik tedaviye cevap vermeyen kronik ürtikerli hastaların, şiddetli ataklarında kısa dönem oral kortikosteroidlere ihtiyaç duyulabilir. Geç basınç ürtikeri ve ürtikeryan vaskülit antihistaminiklere za yıf cevap verir (19,21). Şiddetli olgularda oral kortikosteroid kullanılabilir (21). Erişkinlerde önerilen doz, sabah erken saatlerde tek doz 30mg prednizolon şeklindedir. Doz azaltılarak tedavi 3 haftada tamamlanmalıdır (19). Kortikosteroidlerin uzun dönem kullanımı önerilmemektedir. Kortikosteroid kullanılacaksa düşük doz ve kısa süre kullanılmalıdır (21). Uzamış tedavilerde neredeyse tüm hastalarda toksik yan etkiler ortaya çıkmaktadır (19).

Antihistaminiklere cevapsız kronik ürtikerde çeşitli tedaviler rapor edilmiştir. Çok küçük sayıda çalışmalar yapıldığı için bu buluşların etkinliği henüz kanıtlanamamıştır. 1 ve 2. basamak tedavileri başarısız olduğunda ürtikerin spesifik subgrupları için yeni tedavi yaklaşımları uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin, tiroid ototikörleri pozitif ötiroid hastalarda tiroksin kullanılabilir. Kronik ürtikerde helikobakter pilori eradikasyon tedavisi uygulanabilir. Kronik ürtiker için nifedipin, geçikmiş basınç ürtikerinde sülfosalazin, aspirine duyarlı ürtikerde lökotrien reseptör antagonistleri kullanılabilir. Ürtikeryan vaskülitde kolşisin, hidrosilazlar, dapson, ve indometazin başarılı olarak görülmektedir (21).

Üçüncü Basmak İlaç Tedavisi (immünsupresif tedavi):

Kronik idiyopatik ürtikerli bazı hastalarda, otoimmün etyolojinin kanıtları artmaktadır. Bu durum kronik idiyopatik ürtikerli hastaların tedavilerinde immünsupresif ajanları yeni tedavi seçenekleri olarak sunmaktadır (75). Otoimmün temeli kanıtlanan kronik ürtikerli bazı hastalarda, immünsup resif tedavi giderek etkin bir seçenek haline gelmektedir. Ancak bu tedavi şekli hastalık diğer tedavilere dirençli olarak devam ettiğinde tercih edilmelidir. Siklosporinin 2-5 mg/kg doz aralığında yararlı olduğu gösterilmiştir. Azotiyopürin, metotreksat, mikofenolat mofetil gibi diğer immünsupresif tedaviler de ürtikerde yararlı olabilir (21). Dolaşan antikorları olan hastalarda plazmaferez denenebilir (23). Ama serum histamin salgılatıcı aktivite yeniden oluştuğunda nüks görülebilir (21). İntravenöz Immünglobulin (IVIG) tedavisinin yararı sınırlıdır (23). Optimal tedavi rejimlerinin oluşması için protokollerin geliştirilmeye ihtiyacı vardır (23).

3.10. TİROİD OTOANTİKORLARI VE HASHİMOTO TİROİDİTİ

3.10.1. TİROİD OTOANTİKORLARI

Kronik otoimmün tiroiditte birtakım tiroid antijenlerine karşı antikorlar tanımlanmıştır. Bu tiroid antijenleri:

1. Tioglobulin (TG)
2. Tiroid peroksidaz (mikrozomal antijen) (TPO)
3. Tirotropin (TSH) reseptörü
4. İyodin transporter' i dir.

Tioglobulin ve tiroid peroksidaz: TG, folliküler hücreler tarafından sentezlenir ve kolloid olarak depolandığı tiroid follikül lümenine salgılanır. TPO TG'nin tirozin residülerinin iyodinizasyonunu katalize ederek monoiodotirozin ve diiodotirozinlerin oluşumunu sağlar. TG, her bir alt ünitesi yaklaşık 330 kD olan büyük bir glikoprotein dimeridir. TG'nin 72 tirozin rezidüsünden yaklaşık 45 tanesi iyodinize olabilir. TG'nin hem ileri derecede iyodinize olması, hem de translasyon sonrası modifikasyonu, muhtemelen immünojenitesini belirleyen önemli özellikleridir. TPO, tiroid hormonogenezisinde anahtar bir enzimdir. Tiroid epitelyal hücresi mikrovilluslarının lüminal yüzeyinde yer alır. 933 aminoasitten oluşan 107

kd'luk bir glikoproteindir. TPO, tirozin iyodinizasyonu ve iyodotirozil rezidülerinin T3 ve T4 oluşturmasını katalize eder (76).

Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikorları: Hashimoto tiroiditli hastaların hemen tümünde TG ve TPO'a karşı yüksek titrelerde antikor tespit edilmektedir. Bazı TG ve TPO antikorları tiroid hücrelerinin invitro olarak li zise uğratabilmekte ve bazı TPO antikorları da TPO enziminin aktivites ini baskılayabilmektedir (76,77).

Tiroid otoantikorları, temel olarak tiroiditli hastaların tiroid dokusundaki aktive lenfositler tarafından yapılmaktadır. İnvitro ortamda tiroid antikor larını spontan olarak sekrete ettikleri gösterilmiştir. Bu görüşü destekleyen diğ er bir görüş ise antitiroid ilaçlarla (karbimazol) tedavi sonrasında bu antikorların düzeyinin düşmesidir (66).

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

TG ve TPO antikorlarının patojenik rolü: TG ve TPO otoantikorları, tiroid hasarına sekonder cevap olarak oluşmakta dır. Fakat bu antikorlarla otoimmün tiroid hastalığının (OİTH) maternal-fetal transferi ya da deney hayvanları arasında transferi gösterilmemiştir. Bu gözlem TG ve TPO'a karşı oluşan otoantikorların, OİTH'nı başlatıcı rolü olmadığını göstermektedir. Bun unla birlikte, her iki otoantikor da kompleman fiksasyonu aracılıklı sitotoksik aktiviteye sahiptir ve TPO antikorlarının düzeyi tiroid dokusundaki hasar ve lenfositik infiltrasyonla korelasyon göstermektedir. Her iki antikor tipi de poliklonaldır ve IgG y apısındadır. Ancak tek bir IgG alt grubuna sınırlı değildir. Hastanın serumundaki otoantikor alt grubunun tipi (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4) OİTH'nın kliniğini belirleyebilmektedir. IgG1 antikorları kompleman fiksasyonuna neden olurken, IgG4 tipi otoantikorla r neden komplemanı fikse etmemektedir (78).

Hashimoto tiroiditinde tiroid otoantikorları: TG ve TPO antikorlarının en sık tespit edildiğı hastalık hashimoto tiroiditidir. Tiroid otoantikorlarının titresi, tiroid bezindeki lenfositik infiltrasyonun derecesi ile ilişkilidir. Konvansiyonel test

yöntemleriyle çalışıldığında TPO antikorı otoimmün tiroidit tanısında TG antikoruna göre daha duyarlıdır. İmmünoassay yöntemiyle ise her iki otoantikor da otoimmün tiroiditli hastaların %100'ünde pozitif olarak tespit edilmektedir. TPO antikoru affinitesi ve konsantrasyonu daha yüksektir (76).

Graves hastalığında tiroid otoantikorları: TPO ve TG otoantikorları, Graves hastalığı olan hastaların %50-90'ında pozitifdir. Graves hastalığına eşlik eden ve histolojik olarak ta gösterilebilen tiroiditi gösterir. Hipertiroid Graves hastasında yüksek titrelerdeki TPO ve TG antikorlarının varlığı, antitiroid tedavi sonrasında hastada gelişebilecek olan hipotiroidizmin belirleyicisi olabileceğine dair sınırlı sayıda gözlem vardır (79).

Otoimmün olmayan tiroid hastalarında tiroid otoantikorları: TPO ve TG antikorları, sporadik guatr, multinodüler guatr, izole tiroid nodülü ve tiroid kanseri hastalarında genel popülasyona göre daha sık olarak tespit edilmektedir. Bu bulgu, genellikle mevcut tiroid patolojisi ile birlikte tiroiditinde olduğunu göstermektedir. Tiroid kanserlerinde tiroid otoantikorları olan hastaların prognozu daha iyidir. Düşük düzeyde tiroid otoantikorları subakut tiroiditli (De Quervain Tiroiditi) hastalarda geçici olarak pozitif bulunabilir. Bu pozitiflik muhtemelen tiroid doku hasarına nonspesifik bir cevap olarak ortaya çıkmaktadır.

Tiroid otoantikorları, diğer otoimmün hastalıklarda da sıklıkla tespit edilebilmektedir (örnek; insüline bağımlı diyabetes mellitus) (79).

Normal popülasyonda tiroid otoantikorları: TPO ve TG antikorları normal popülasyonda da tespit edilebilmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık tespit edilmektedir. Tiroid otoantikorlarının yapımı mendelian dominant bir patern ile gerçekleştiğinden, akrabalarında OİTH bulunan genç kadınlar tiroid otoantikor pozitifliği yönünden risk grubu teşkil etmektedir. Normal tiroid fonksiyonları varlığında, bu antikorların düşük titrelerde pozitifliğinin klinik önemi şüphelidir. Değişik çalışmalarda normal popülasyonda %5.3 ile %8 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada normal popülasyonda %3.7 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte bu oranı %20 gibi yüksek değerlerde bildiren yayınlarda vardır (79-81).

3.10.2. HASHİMOTO TİROİDİTİ

Hashimoto tiroiditi kronik otoimmün tiroiditlerden birisi olup 1912 yılında Hashimoto tarafından tanımlanmış ve ilk önce struma lenfomatoza ismini almıştır. Bu hastalık hashimoto tiroiditi, kronik tiro idit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son olarak da otoimmün tiroidit gibi isimler almıştır (82).

Tüm tiroid hastalıkları içinde en yaygın olanıdır ve populasyonun %2'sinde bulunur ve hastaların %95'i kadındır. Yılda her bin kişiden 0.3 -1.5'unda geliştiği tahmin edilmektedir. 30-50 yaşları arasında daha sık görülür. Kadınlarda erkeklere göre 20 kat daha fazla görülür. Hashimoto tiroiditli hastaların birinci derece akrabalarının %50'sinde tiroid otoantikorları vardır ve dominant bir geçiş söz konusudur (66,83)

Hashimoto hastalığı klinik evresine göre; subklinik otoimmün tiroidit, kronik otoimmün tiroidit, klasik hashimoto hastalığı ve atrofik tiroidit olmak üzere 4 alt gruba ayrılır.

Otoimmün olayın tiroid antijenlerine spesifik CD4 T lenfositlerin aktivasyonu ile başladığına inanılmaktadır. Ancak bugüne kadar hashimoto tiroiditli hastaların tiroid dokusundan bu antijen spesifik T lenfositler izole edilmemiştir. Bu hücrelerin nasıl aktive olduğu tam olarak bilinmemektedir. CD4 T hücreleri aktive olduktan sonra B hücrelerini stimüle ederek tiroid antikorları salınır. Tiroid otoantikorları 3 esas antijene karşı oluşur. Bunlar; TG, TPO ve TSH reseptörüdür. TPO antikorları komplemanı fikse eder ve sitotoksik olabilir. Aktive olan CD4 T hücreleri sitotoksik CD8 T hücreleri ve B hücrelerinin tiroid bezi içine girmesine neden olur. CD8 hücrelerinin tiroid hücrelerini öldürmesi hipotiroidizmin esas mekanizması olarak bilinmektedir. Ancak tiroid otoantikorlarının da patogeneze rolü vardır. Anti -TPO antikorları TPO enzim aktivitesini inhibe eder. Antikor yoluyla oluşan sitotoksitede gösterilmiştir. Ancak bu olayların hipotiroidiye katkısı tam bilinmemektedir (84).

Çoğu hasta asemptomatiktir. Hastalar karşımıza geniş klinik özellikler spektrumu ile gelebilirler. Öyle ki bu klinik tablo hiçbir semptomun olmadığı ve sadece küçük bir guatrın olabildiği bir tablo ile belirgin miksödem tablosu arasında değişebilir. Sıklıkla 30-50 yaş arasında tanı konur. Hashimoto tiroiditi şüphelenildiğinde tiroid otoantikorları ve tiroid fonksiyon testleri tanıyı desteklemede yardımcı olur. Hashimoto tiroiditli olguların yaklaşık %80'inde tanı

konduğunda normal T4, T3 ve TSH düzeyleri vardır. Anti - TPO antikorlar olguların %95'inde ve Anti-TG antikorlar olguların %60'ında pozitifdir. Atrofik formu vakalarda antikor titreleri guatrli formdan daha yüksektir. Tiroid antikorları pozitif olguların %50-75'i ötiroid iken %25-50'sinde subklinik hipotiroidizm saptanmıştır. Tiroid antikorları diğ er tiroid hastalı klarından daha yüksek bulunur (65,84).

Kronik idiyopatik ürtikerli olgular da yapılan araştırmalar sonucunda hastaların bir kısmında otoimmunityle birliktelik saptanmıştır. İlk tespit edilen otoimmün hipotiroidili (Hashimoto tiroiditi) hastalardaki tiroglobulin v e peroksidaz otoantikorlarının pozitifliğinin yanı sıra , buna eşlik eden kronik ürtiker varlığıdır.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Kliniğine Haziran 2005-2007 tarihleri arasında başvuran 120 erişkin kronik idiyopatik ürtiker hastasından tetkiklerini tamamlayabilen 100 erişkin hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların büyük bölümü daha önce en az bir antihistaminik ve/veya mast hücre stabilizatörü kullanmış ve tedaviden uzun süreli fayda görmemişlerdi. Daha önce hastaların hiçbiri immünsupresif tedavi almamıştı ve önceden bilinen bir tiroid hastalığı veya otoimmün hastalığa sahip değillerdi ve ürtikeri tetikleyebilecek herhangi bir bulguları yoktu.

Hastalar kronik ürtiker ve anjiyoödem etyolojisi yönünde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleriyle değerlendirildiler. Anamnezde, hastalara semptomların ortaya çıkış zamanı, lezyonların kalış süresi, ürtiker nedeni olabilecek şüpheli gıda, ilaç, inhalanlar, temas eden maddeler, fiziksel ajanlar, atopik dermatit, infeksiyon hastalığı öyküsü, dışkıda parazit, diş çürüğü, psikolojik stres gibi hastalığı presipite eden faktörler ve ateş, halsizlik, kilo kaybı, artralji -artrit gibi sistemik hastalık semptomları sorgulandı. Sistemik fizik muayeneyi takiben laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, ALP, direkt / indirekt bilirubin, GGT, total protein, albumin, protein elektroforezi, tam idrar tetkiki, gaita mikroskopisi, sedimantasyon ölçümü, ASO, CRP düzeyleri, hepatit B ve C yüzey antijen ve antikor tayini, VDRL, RPR, TPHA, anti -HIV antikorları, total IgE, serbest T3, serbest T4, TSH, anti-TG antikor, anti-TPO antikor, ANA, anti DNA, Kriyoglobulin ve kriyofibrinojen akciğer ve ön sinüs grafisi) istendi. Ayrıca bayan hastalar kadın doğum muayenesine, tüm hastalar kulak burun boğaz ve diş muayenesine gönderildi. Gerekli görülenlerden psikiyatri konsültasyonu istendi.

Sağlıklı kontrol grubuna daha önce hiç ürtiker atağı geçirmemiş 20 sağlıklı birey alındı.

Çalışma ile ilgili olarak yerel etik komiteden gerekli izin alındı. Tüm olgulara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve çalışmaya katılmaya kabul edenlerden onam formu alındı.

Tüm hasta ve kontrol grubundan sabah saat 10.00'da oturur pozisyonda deri lokal olarak antiseptik solusyonla silindikten sonra önkoldan 5cc kan alındı.

Tiroid otoantikorlarından serum anti-TG ve anti-TPO, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Fırat Üniversitesi Hastanesi İmmünoloji Laboratuvarı'nda ölçüldü. Bu amaçla ticari ELISA kiti (AESKU.DIAGNOSTICS, Wendelsheim, Germany) kullanıldı ve otomatik TRİTURUS ELISA cihazı ile çalışma kit prosedürüne uygun olarak yürütüldü. Sonuçlar IU/ml olarak belirlendi. Serum serbest T3, serbest T4 ve TSH Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Hormon Laboratuvarı'nda Immulate 2000 cihazı ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz:

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS-11.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tüm değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Gruplar arası cinsiyetlerin dağılımı için chi-square testi, hasta grubu ile kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı, $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafikler yine SPSS-11.0 programı kullanılarak çizdirildi.

5.BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 hastanın 71'i kadın 29'u erkekti. Yaşları 19 -67 arasında olup, yaş ortalaması ve standart sapması $35,650 \pm 11,409$ yılı. Sağlıklı kontrol grubu olarak alınan 20 olgunun 16'sı kadın 4'ü erkekti. Yaşları 20 -49, ortalama ve standart sapması $31,450 \pm 10,007$ idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımında fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri tablo-4' de gösterilmiştir.

Tablo-4: Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri .

	<i>Hasta Grubu</i>	<i>Kontrol Grubu</i>	<i>p</i>
Olgu sayısı (n)	100	20	
Yaş ortalaması (yıl)	35.65 ± 11.40	31.45 ± 10.00	>0.05
Cinsiyet (E/K)	29/71	4/16	>0.05

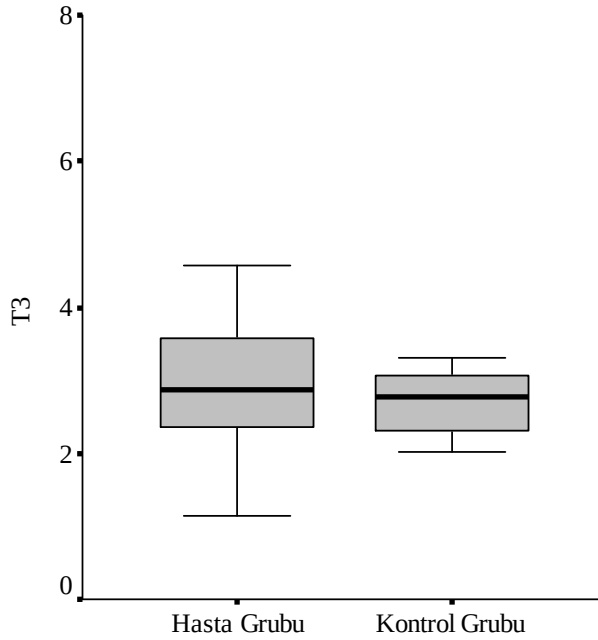
Tiroid otoantikorlarından anti-TPO antikorları 100 hastanın 15'ünde (14 kadın, 1 erkek), anti-TG antikorları 100 hastanın 23'ünde (20 kadın, 3 erkek), anti-TPO ve anti-TG antikorları birlikteliği 100 hastanın 11'inde (10 kadın, 1 erkek) pozitif bulundu. anti-TPO antikorları 20 kontrolün 2'inde (2 kadın), anti-TG antikorları 20 kontrolün 9'ünde (7 kadın, 2 erkek), anti-TPO ve anti-TG antikorları birlikteliği 20 kontrolün 1'inde (1 kadın) pozitif bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubunun değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında ortalama serum serbest T4, anti-TG ve anti-TPO antikor seviyelerinin KİU hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.04$, $p=0.02$). Ortalama serum serbest T3 düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$). Ortalama serum TSH seviyelerinin KİU hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p=0.010$) (Şekil 1-5) (tablo 5).

Çalışılan serbest T3, serbest T4 ve TSH, anti-TG antikor ve anti-TPO antikoru ortalama serum düzeyleri Tablo-5'de sunulmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubunun değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında ortalama serum serbest T4 ve TSH, anti-TG antikor ve anti-TPO antikor kronik idiyopatik ürtiker hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.010$, $p=0.001$ ve $p=0.000$). Ortalama serum serbest T3 düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$) (Şekil 1 -5).

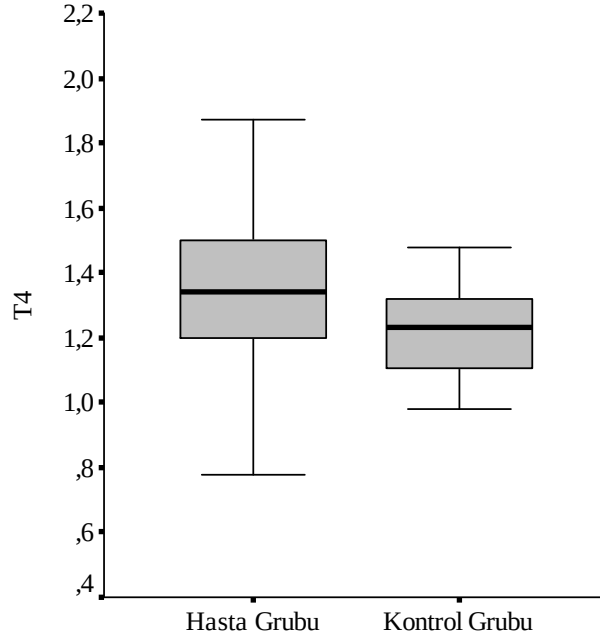
Tablo-5: Çalışılan serbest T3, serbest T4 ve TSH, anti-TG antikor ve anti-TPO antikorun ortalama serum düzeyleri.

	<i>Hasta Grubu (n=100)</i>	<i>Kontrol Grubu (n=20)</i>	<i>P<0.05</i>
Serbest T3	2.97 ± 0.88	2.69 ± 0.41	0.187
Serbest T4	1.34 ± 0.24	1.21 ± 0.14	0.012
TSH	1.57 ± 1.36	1.95 ± 0.73	0.010
Anti-TPO	143.37± 192.47	9.5± 8.40	0.020
Anti-TG	181.88± 229.78	29.38 ± 30.90	0.040

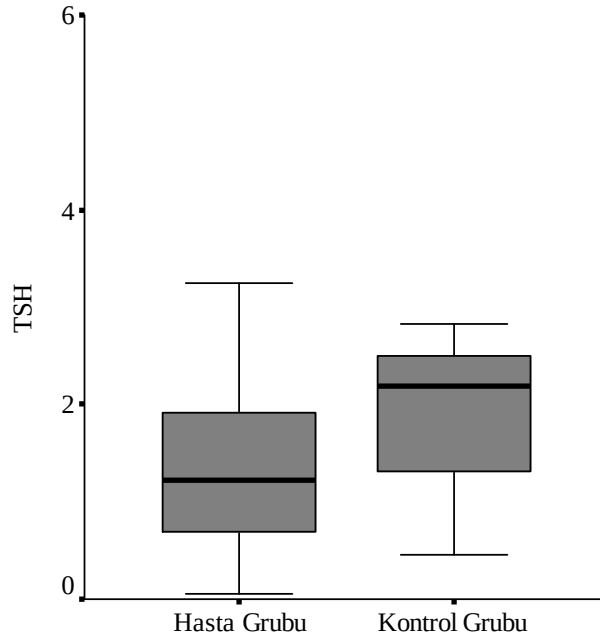
Bizim laboratuvarımızdaki normal değerler: **Serbest T3:** 1.57-4.71 pg/mL; **Serbest T4:** 0.93-1.71 ng/dL; **TSH:** 0.27-4.2 µIU/mL; **Anti-TPO** <50 IU/mL; **Anti-TG** < 150 IU/mL



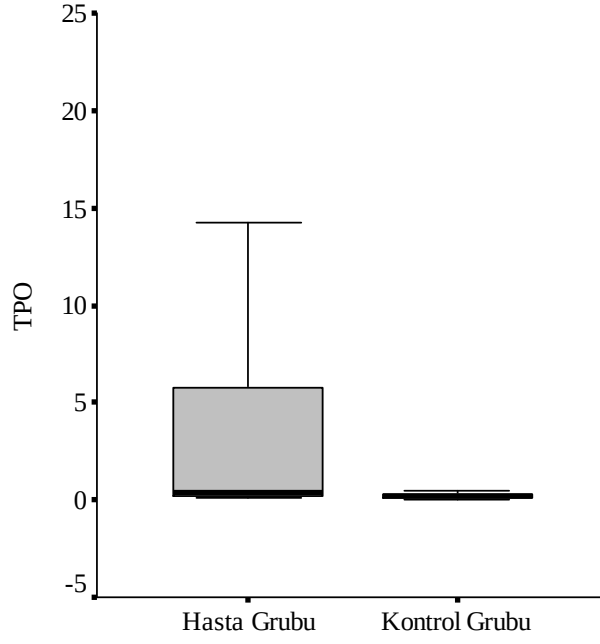
Şekil-1: Hasta ve kontrol grubunda ortalama serum T3 düzeyleri (p=0.187).



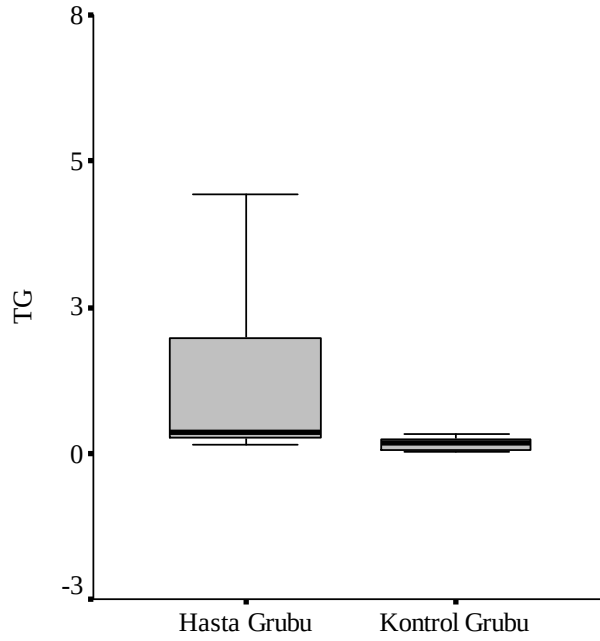
Şekil-2: Hasta ve kontrol grubunda ortalama serum T4 düzeyleri ($p=0.012$).



Şekil-3: Hasta ve kontrol grubunda ortalama serum TSH düzeyleri ($p=0.010$).



Şekil-4: Hasta ve kontrol grubunda ortalama serum TPO düzeyleri ($p=0.001$).



Şekil-5: Hasta ve kontrol grubunda ortalama serum TG düzeyleri ($p=0.000$)

6.TARTIŞMA

Kronik ürtiker, bazen yıllarca devam ederek, hastaların iş ve sosyal hayatlarını etkilemekte, olguların %80'inden fazlasında etyolojinin belli olmaması ve bu nedenle etkin bir şekilde tedavi edilememesi nedeniyle hem hastalar hem de doktorlar açısından sorun olmaya devam etmektedir.

Kronik ürtiker patogenezi ile ilgili son bilgiler, birçok olguda altta yatan bir otoimmün hastalık olabileceğini göstermektedir. Son zamanlarda artan insidansda antitiroid antikorların (özellikle anti-TPO) ve anormal tiroid fonksiyon testlerinin, histamin salgılatan otoantikoru bulunan kronik idiyopatik ürtiker'li hastalarda daha fazla bulunduğu üzerinde durulmaktadır (19, 60, 85).

1983 yılından itibaren tiroid otoimmünitesi ile ürtiker arasında ilişki olduğunu gösteren birçok makale yayınlanmıştır. Leznoff ve arkadaşları ilk kez tiroid otoimmünitesi ile kronik ürtiker arasında bağlantı olduğunu ortaya koymuşlar ve 140 KÜ hastası ve 427 sağlıklı kontrolü kapsayan bir çalışmada serum anti-TPO antikor titrelerinin KÜ hastalarında (%12.1), sağlıklı kontrollere oranla (%5.6) yüksek olduğunu bulmuşlardır (85). Bundan 6 yıl sonra 1989 yılında, yine Leznoff ve arkadaşları, 624 KÜ hastasını içeren bir başka çalışmada 90 hastada (14%) anti-TPO ve anti-TG antikorlarının varlığını göstermişlerdir (64). Antikor seviyeleri yüksek olan hastaların 44'ünde tiroid hastalığının klinik bulgularının da mevcut olduğunu gözlenerek, 46 hastaya (hipotiroidi veya şiddetli KÜ bulguları nedeniyle) l-thyroxine 0.15-20 mg/day tedavisi başlanılmış ve 4-8 hafta sonra remisyon gözlenilmiştir. Bu çalışma KÜ ile tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkiyi daha da güçlendirmiştir. Çalışmada ayrıca KÜ'li 13 hastada vitiligo, adrenalit, paratiroidit ve pernisiyöz anemi tespit ederek, KÜ ile diğer otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiye de dikkat çekilmiştir (64).

Türktaş ve arkadaşları yaptıkları benzer bir çalışmada anti-TPO antikorlarını KÜ'li hastalarda %9.57 ve anti-TG antikorlarını %11.7 olarak saptarken bu oranların sağlıklı kontrollerde sadece %3.7 olduğunu bildirmişlerdir (81). Çalışmada antitiroid antikoru pozitif olan 11 hastanın 6'sında tiroid disfonksiyonu gözlenirken, 5'inin ötiroid olduğunu bildirmişlerdir (81). Gaig ve arkadaşları, 170 KÜ hastasında tiroid otoantikorları varlığını %14.7 olarak bildirmişlerdir (86). Zauli ve arkadaşları, KÜ hastalarını bilinen nedeni olanlar ve idiyopatik olanlar olarak 2 gruba ayırmışlar, bilinen nedeni olanlar arasında tiroid otoantikorlarının varlığını

%33, idiyopatik olanlarda ise %23 olarak bildirmişlerdir (87). Bu çalışmada hastalar tiroid hastalığı veya değişmiş TSH seviyeleri açısından değerlendirildiğinde bilinen nedenli grupta seropozitiflerin %39'unda ve idiyopatik grupta seropozitiflerin %42'sinde tiroid hastalığı veya değişmiş TSH seviyeleri olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak KÜ nedeni bilinsin veya bilinmesin tiroid otoimmünitesiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (87).

Benzer çalışmalarla; Heymann ve arkadaşları KÜ hastalarının %12.1'inde (88), Palmo-Carlos ve arkadaşları ise KÜ'li hastaların %28.5'inde tiroid otoantikor pozitifliğini saptamışlardır (89). Rottem ve arkadaşları ise KÜ'li hastalarda tiroid otoantikorlarının pozitifliği ile birlikte Hashimoto tiroiditinin de sıklığının arttığını bildirmişlerdir (90).

Daha sonraki yayınlarda KÜ 'in süresi ile tiroid otoantikor varlığının ilişkisi üzerinde durulmuştur. Toubi ve arkadaşları uzun süre izledikleri KÜ hastalarının 5 yıllık takipleri sonucunda, KÜ ataklarının, tiroid otoantikoru pozitif olanların %52'inde devam ettiğini, oysa tiroid otoantikoru negatif olanların %16'inde devam ettiğini ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (91).

Bu çalışmaların aksine Lanigan ve arkadaşları, tiroid hastalarında KÜ varlığını araştırmışlardır (92). Çalışmada tiroid otoantikorları pozitif olan 50 tiroid hastasında KÜ varlığını %28, tiroid otoantikorları negatif olan 50 tiroid hastasında KÜ varlığını %4 ve 50 sağlıklı kontrolde ise KÜ varlığını %6 olarak saptamışlar ve KÜ'in tiroid otoimmünitesi ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (92). Benzer bir çalışmada ise tiroid otoantikorları pozitif olanlarla tiroid otoantikorları negatif olanlar arasında KÜ sıklığı açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (93). Aynı çalışmada krizin sıklığı ve antihistaminiklere direnç açısından değerlendirildiğinde tiroid otoantikorları pozitif olanlar ile olmayan KÜ'li hastalar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır (93).

Otoimmün tiroid hastalığı ile pernisiyöz anemi, vitiligo, miyastenia gravis, sjögren sendromu, kronik aktif hepatit ve trombositopenik purpura gibi diğer otoimmün hastalıkların ilişkili olduğu bilinmektedir (94-97). Son zamanlarda KÜ'in etyolojisinde otoimmün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Kronik ürtiker patolojisinde de diğer organ spesifik otoimmün hastalıklarda bulunan aktive CD4 T hücrelerinin varlığı bu hipotezi destekler niteliktedir. Hastaların çoğunda KÜ'den çok önce tiroid otoimmünitesi mevcut olmak la birlikte KÜ de tiroid otoimmünitesine

sebepe olabilir. Bu nedenle bu iki birbirinden bağımsız hastalığın ilişkisi poliendokrin hastalık spektrumundaki hastalıkların birbiriyle ilişkisine benzer. Bununla birlikte b ir organdaki kronik immünolojik inflamasyonun varlığı genetik yatkınlık nedeniyle diğere bir organ veya dokuda otoimmünite gelişimi açısından potansiyel bir risk oluşturabilir (94,98). Biz de çalışmamızda bu düşünceden yola çıkarak KİÜ'li hastalarda anti-tiroid antikorlarının varlığını araştırdık.

Sonuç olarak KİÜ'li hastalarda artan oranda anti -tiroid antikorları olduğunu tespit ettik. KİÜ'in otoimmün diğere hastalıklarla birlikte olabileceği unutulmamalı ve özellikle ailesel veya kişisel tiroid hastalığı hikayesi olan ve klasik tedavilere cevap alınamayan KÜ'li hastalarda tiroid otoantikorları mutlaka araştırılmalı ve bu nedenle tiroid otoimmüniteli tüm hastalarda eğer diğere endokrin veya otoimmün hastalık klinik bulguları varsa bu hastalara spesifik endokrin ve immünolojik testler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Urticaria, anjioedema and anaphylaxis. *Dermatology*. 2. Baskı, Berlin: Springer, 2000: 431-56.
2. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Polano Mk, Suurmond D. Urticaria and angioedema. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 3. Baskı, New York: Mc Graw-Hill Company, 1997: 314-321.
3. Black AK, Champion RH, Urticaria. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Ed. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG ve ark. 6.Baskı, Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1998: 2113-2139.
4. Odom RB, James WD, Berger TG. Erythema and urticaria. *Andrews' Diseases of the Skin*'de. 9.Baskı, Philadelphia. WB Saunders Co., 2000: 146-171.
5. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves W. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol*. 2005; 53(2): 31-5.
6. İşçimen A, Göksügür N: Ürtiker ve anjioödem -I etyoloji ve patogenezi. *Dermatose* 2002;1: 43-51.
7. Leznoff A. Chronic urticaria. *Can Fam Physician*. 1998; 44: 2170 -2176.
8. Yalçın Tüzün Tüzün Y: Ürtiker. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir E.H, Baransü O. 2. Baskı, İstanbul: Nobel tıp kitapçıları, 1994: 280-91.
9. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. : *Acta Derm Venereol*. 2007; 87(3): 196-205.
10. Friedmann PS. Assessment of urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29: Suppl 3: 109-112.
11. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol*. 1997; 133(8): 1003-1008.
12. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 363-368.
13. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria. Aetiology, management and current future treatment options. *Drugs* 2004; 64: 2515 -2536.

14. Monroe E. Review of H1 antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Cutis* 2005; 76: 119–126.
15. Kaplan AP: Urticaria and Angioedema. In: Middleton E, et al: *Allergy Principles and Practice*. Vol.2, Ch.79, Fifth Edition. Mosby -Year Book Inc. St. Louis, Missouri, USA, 1998: 1104-1118.
16. Barlow R.J., Warburton F., Watson K., Kobza Black A., Greaves M.W.: Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin A *Eur J dermatol.* 1993; 3: 273-275.
17. Schwartz LB: Mast cell and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25: 190-204.
18. Charlesworth EN: Urticaria and anjoedema: a clinical spectrum. *AnnAllergy Asthma Immunol* 1996; 76: 484-489.
19. Greaves MW: Chronic urticaria. *New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1967-1772.
20. Greaves MW: The immunopharmacology of skin inflammation: the future is already here! *British Journal of Dermatology* 2000; 143: 47 -52.
21. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW: Chronic Urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 645-657.
22. Nicod LP. Cytokines, I: overview. *Thorax* 1993; 48: 660 -667.
23. Soter AN, Kaplan AP: Urticaria and anjoedema. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen K F, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baski, New York: McGraw-Hill, 2003: 1129-43
24. Kaplan A.P.: Urticaria and Angioedema. In: Kaplan AP: *Allergy*. Ch.35, Second Edition. WB Saunders Comp. Philadelphia, Pennsylvania, USA, 1997: 573-589
25. Odom RB, James WD, Berger TG. Urticaria. *Andrews Disease of the Skin*. 9. Baski. Philadelphia, Saunders Company, 2000: 160-171.
26. Champion R.H: Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* . 1988; 119: 427-36.
27. Black A.K and Champion R.H: Urticaria. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology*. Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breat hnachi SM. 6. Baski, London: Blackwell Science Ltd, 1998: 2113-2139
28. Habif TP: Urticaria. *Clinical dermatology*. Ed. Habif TP. 3. Baski, Missouri, Mosby-Year Book, 1996: 122-47.

29. Bressler RB, Sowell K, Huston DP: Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: Demonstration of beneficial effect in a double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83: 756-763
30. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol.* 1991; 30: 381-386
31. Katz HI. Anaphylactic syndrome. *Dermatology*'de. Ed . Moschella SL, Hurley HJ. 3rd edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 280-307
32. Tharp MD. Urticaria. *Primary Care Dermatology*' de. Ed. Kenneth A, Bruce U, June K, Philip E. WB Saunders Company , 1997: 208-214.
33. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81:588-597
34. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria. *Allergy* 2001; 56: 456-457.
35. Orkin M, Maibach HI, Dahl MV :*Dermatology.* 1. Baskı, London: Prentice-Hall International Inc., 1991: 417-421
36. Soter NA: Urticaria and angioedema. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*' de. Ed. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF. Fifth Edition, Newyork: Mc Graw Hill Pb, 1999; 1409-2053.
37. Maize JC. Urticaria and angioedema. *Clinical Dermatology*'de. Ed. Demis DJ. 8th edition, Philadelphia: Lippincott Company, 1991: 347-359.
38. Arnold HL, Odom RB, James WD. Urticaria. *Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology*'de. 8th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990: 146-157.
39. Huston DP, Bressler RB. Urticaria and angioedema. *Clinical Allergy. The Medical Clinics of North America* 1992; 76: 805 -840
40. Ozkaya-Beyazit E, Demir K, Ozguroglu E, Kaymakoglu S, Ozarmagan G. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1165-1167.
41. Greaves MW: Chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 105: 664-672.

42. Dice JP: Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 225-246
43. Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 146-154
44. Mathelier-Fusade P, Vermeulon C, Leynodier F: Vibratory anjioedema. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 750-752.
45. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. *Allergy, Principles and Practice de*. Ed. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al. 5th Edition, 1998: 1104-1122
46. Kaplan AP: Urticaria and anjioedema. *Allergy Principles and Practice*. Ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson EF Jr, Yunginger JW, Buse W, 4. Baskı, Mosby Yearbook Inc, 1993: 1553-80.
47. Robbins SL, Kumar V: İmmunite bozuklukları. *Patoloji*. Ed. Robbins SL, Kumar V 4. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi, 1990: 162-231.
48. Kılıçturgay K: Hipersensitivite. *İmmunoloji* 2000. 1. Baskı, Bursa: 2000: 265-281
49. Kaya Tİ, Akyol A: Ürtiker patogenezi: kronik idiopatik ürtiker patogenezi konusundaki gelişmeler. *T Klin Dermatoloji* 1999; 9: 41 -50
50. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77(6): 1700-5.
51. Nettis E, Pannofino A, Aprile CD, Ferrannini A, Tursi A: Clinical and laboratory investigations: Clinical and etiological aspects in urticaria and anjioedema. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 501 -506.
52. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria and its management. *Dermatol Ther* 2000;13: 384-391
53. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Barr RM, Winkelmann RK, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy*. 1994; 24(7): 624-7.
54. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria --which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of

- 339 patients. J Dtsch Dermatol Ges. 1994; 33(3): 164-165.
55. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kin  t JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 1997; 99(4): 461-465.
 56. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschl  ger M, Kin  t JP, Stingl G. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? J Clin Invest. 1995; 96(6): 2606-2612.
 57. Kermani F, Niimi N, Francis DM et al. Characterization of a novel mast cell - specific histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria (CIU). J Invest Dermatol 1995; 105: 452
 58. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 89-98.
 59. Fiebiger E, Wichlas S, Stingl G, Maurer D. Autoantibodies directed against Fc epsilon RIalpha: IgG subtype composition, prevalence, and disease specificity. J Invest Dermatol 1996; 107: 492
 60. Sabroe RA, Grattan CH, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic urticaria. Br J Dermatol 1999; 140: 446-452
 61. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocr Rev. 1994; 15(6): 788-830
 62. Singer PA. Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. Med Clin North Am. 1991; 75(1): 61-77
 63. Beltrani VS. Urticaria and angioedema. Dermatol Clin. 1996; 14(1): 171-198
 64. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol. 1989; 84(1): 66-71.
 65. Jones R.R.; Bhogal B., Dash A., et al.: Urticaria and vasculitis: A continuum of histological and immunopathological changes. Br J Dermatol, 1983; 108: 695-703.

66. Su Ö, Onsun N, Atılganoğlu U, Kural BY, Aygün S, Konuk E: Kronik ürtiker etyopatogenezinin algoritmik yaklaşımın pratikte sağladığı yararlar. *Türkderm* 2002; 36: 24-28
67. Stack PS. Methotrexate for urticarial vasculitis. *Ann Allergy*. 1994; 72(1): 36 - 38
68. Davies T.F.: Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis) in UpToDate Vol. 7 No.3 UpToDate Inc. 1999
69. Soter AN: Antihistamines. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı, New York: McGraw-Hill, 2003: 2420-2426
70. Spector S, Tan RA. Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101(4 Pt 1): 572.
71. Dreyfus DH, Schocket AL, Milgrom H. Steroid-resistant chronic urticaria associated with anti-thyroid microsomal antibodies in a nine-year-old boy. *J Pediatr*. 1996; 128(4): 576-8.
72. Rumbly JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96(6 Pt 1): 901 -5.
73. İşçimen A, Gökşüğü N: Ürtiker ve anjiyoödem -II klinik ve tedavi. *Dermatose* 2002; 2: 31-39
74. Grattan C: Immune therapy in chronic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2002; 16: 21 -29
75. Greaves M.W: Autoimmune urticaria, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2002; 23: 171 -183
76. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77(6): 1700-1705.
77. Kohno Y, Yamaguchi F, Saito K, Nii mi H, Nishikawa T, Hosoya T. Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clin Exp Immunol*. 1991; 85(3): 459 -463.

78. Green S.L., Reed C.E., Schroeter A.L.: Double blind cross-over study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 669-674.
79. McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, Middleton SL, Dlichert-Toft M, Siersboek-Nielsen K, Date J, Carr D, Clark F, Rees Smith B. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987; 26(3): 335-346
80. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977; 7(6): 481 - 493
81. Turkas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol*. 1997; 36(3): 187-190.
82. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996; 335(2): 99-107
83. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43(1): 55-68
84. Niimi N, Francis DM, Kermani F, Greaves MW, Black AK, O'Donnell BF, Hide M, Black AK. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1001-1006.
85. Leznoff A, Josse RG, Denbuge J, Dolovich J: Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119: 636-640.
86. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000; 10: 342-345.

87. Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G, Bianchi FB. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2001; 22(2): 93-95.
88. Heymann W: Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 229-232.
89. Palmo-Carlos AG, Palmo-Carlos ML. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005; 143 -146
90. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev.* 2003; 2(2): 69-72.
91. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* . 2004; 59: 869-873.
92. Lanigan SW, Short P, Moulton P. The association of chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Clin Exp Dermatol.* 1987; 12(5): 335-338.
93. Verneuil L, Leconte C, Balet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, Reznik Y, Leroy D: Kronik ürtiker ve tiroid otoimmunitesi arasındaki ilişki: 99 hastayı içeren prospektif bir çalışma. *Dermatology (Turkish edition)* 2004; 208: 330 - 335.
94. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1216-1225.
95. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2005; 18: 300-305.
96. Erten G, Gurol AO, Deniz G, Satman I, Yilmaz MT. Organ Specific Autoantibodies in Preclinical and Early Clinical Type 1 Diabetes in Turkey. *Upsala J Med Sci.* 2007; 112: 231–243.
97. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T, Shapiro MS, Shenkman L. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci.* 2006; 332: 119 - 122.
98. Kaplan AP. Chronic urticaria. *N Engl J Med.* 2002; 3: 175 -179.

ÖZGEÇMİŞ

1977 Diyarbakır doğumluyum. İlkokulu Elazığ Fırat İlkokulu ve Kadıköy Örnek İlkokulunda okudum. Ortaokul ve Liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesinde tamamladım ve aynı yıl Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2003 yılında Elazığ Fırat Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalında asistanlığıma başladım.