

# ÜRTİKER VE ANJİOÖDEM

Dr. Volkan İnal

GATA İç Hastalıkları ABD

Dr. Murat Pınar

GATA İç Hastalıkları ABD

Dr. Levent Yamanel

GATA Acil Ad, Dahiliye Yoğun Bakım KL

**Ürtiker;** hekimlerin günlük pratikte sık karşılaştıkları, neredeyse Hipokrat zamanından beri bilinmekte olan bir deri lezyonudur. Oldukça yaygın görülen bu lezyonlar aslında birçok nedene sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Bu terimin, dokunulduğunda hiperemi ve kaşıntıya neden olan ısırgan otu "Urtica ureus"un bir türü olduğu kabul edilmektedir. Avrupa'da 1882 yılında tanımlanmış olup genellikle Quinck's ödemi olarak adlandırılmıştır. Ürtiker ve anjioödem o zamanlar can sıkıcı bir problem olarak tanımlanmıştır. Her ne kadar immünolojide belirgin ilerlemeler olmuş, çeşitli ürtiker formları hakkında bilgilerimiz artmış, biyopsi çalışmaları ve laboratuvar yöntemleri geliştirilmiş de, gerek etiyopatenez gerekse de tedavi yönünden ürtiker halen can sıkıcı bir problem olmaya devam etmektedir.

## ■ Tanım ve Epidemiyoloji

Ürtiker deri yüzeyinde oluşan, etrafı eritem ile çevrili, büyüklüğü birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen, ortası sıklıkla soluk, kaşıntılı ödematöz papül veya plaklardır. Dudak veya iç organların mukoza ödemleriyle birlikte olan ya da dermisin derin kısımları ile deri altı

tabakasını da tutan formuna ise anjioödem adı verilmektedir.

Ürtiker oldukça yaygın bir deri reaksiyonu olup, popülasyonun %15-20'si yaşamlarının herhangi bir evresinde ürtiker atağı geçirmektedir. Genel popülasyonda, farklı ürtiker ve anjioödem tiplerinin, sıklık, prevalans ve insidansı tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak ürtikerin kümülatif prevalansı %15-25 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Bu değerler tanımlama, coğrafik lokalizasyon ve ürtiker tiplerine bağlı olarak büyük değişiklikler göstermektedir. Sıklık her iki cinsiyette eşittir.

Ürtiker süresi, aktivitesi, lezyonların morfolojik yapısı ve histopatolojik görünümleri itibarıyla hastadan hastaya değişen bir tablodur. Tipik lezyonlar normal deri yüzeyinde, pruritik papül ve plaklar şeklinde gözlenir. Çoğunlukla ataklar 24 saatten daha kısa sürede kendiliğinden kaybolurlar. Lezyonların rengi hastadan hastaya değişebilmekle birlikte genellikle eritematöz papüller ya da orta kısmı beyaz etrafı eritematöz plaklar şeklinde gözlenir. Lezyonların büyüklüğü birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir ve genellikle

le farklı büyüklükteki lezyonlar birlikte bulunur. Klasik lezyonlar oval şekildedir. Fakat anüler, arkuat ya da serpiginöz de olabilir. Lezyonlar ani başlar ve saatler içinde rezolüsyona uğrar.

Ürtiker atakları 6 haftadan daha kısa bir zaman periyodunu içeriyorsa akut ürtiker, altı haftadan uzun bir süre ataklar halinde tekrarlayarak devam ediyorsa kronik ürtiker olarak adlandırılır. Akut ürtiker çoğunlukla çocuk ve genç erişkinlerde görülürken, kronik ürtiker erişkin ve özellikle orta yaş bayanlarda sık görülmektedir. Haris ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif çalışmada 94 ürtikerli çocuktan 58'inde 6 aydan fazla semptomsuz bir dönem gözlenmiş, %42'sinde ise rekürren semptomlar devam etmiştir. Kronik vakalarda semptomlar 6 ay ila 10 yıl arasında devam eder ve hastaların %90'ından fazlasında belirgin bir etiyoolojiye rastlanmaz.

## ■ Etiyoloji

Sık görülen bu deri lezyonları aslında birçok nedene ikincil olarak ortaya çıkarlar. Tablo-1'de ürtikerin etiyoolojiye dayalı bir sınıflaması görülmektedir. Ürtikerin etiyoojisinde rol oynadığı düşünülen ajanlar ve muhtemel etki mekanizmaları şunlardır:

### (a) Alerjenler:

Ürtiker nedeni olarak suçlanan başlıca alerjenler şunlardır:

- Fındık
- Yumurta
- Taze meyve özellikle turuncgiller
- Çikolata
- Balık ve kabuklu deniz hayvanları
- Domates
- Süt ve peynir
- Baharatlar
- Mayalı ürünler

Kronik ürtikerli vakaların %50'sinden fazlasında etiyoolojide yiyecekler rol oynamaktadır. Akut jeneralize ürtikeriyal reaksiyon yiyeceğin alınma-

sından 30 dakika sonra başlamaktadır. Erişkinlerde balık, kabuklu deniz hayvanları ve fındık önemli rol oynamaktadır.

Aeroalerjenler olarak ağaç, çimen, yabancı bitki polenleri ürtiker ve anjiödemde neden olabilir. Bazı hastalarda mevsimsel seyirle tekrarlayan akut ürtiker ataklarında bu alerjenlerin inhalasyon, oral ya da deriye temas yoluyla alınmasının önemi büyüktür. Bu hastalarda aynı antijene bağlı olarak rinit veya astma semptomları da olabilir. Ancak Ig-E aracılıklı olan deri bulgularının hastalarda niçin dominant bulgu olduğu bilinmemektedir.

### (b) Çevresel faktörler:

Polenler, ev akarları, mantarlar ve ısı değişiklikleri bilinen etkenlerdir. Aşırı sıcak, aşırı soğuk ve basınç ürtikeri indükler.

### (c) İlaçlar:

Özellikle çocuk ve genç yaş grubunda ilaçlar ön plandadır. Antibiyotikler, hormonlar, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, aşular ve yabancı proteinler olarak sınıflandırılabilir.

Beta-laktam grubu içeren ve sulfa kökü içeren antibiyotikler hemen hemen tüm ilaç gruplarının yaptığı alerjik reaksiyonların %90'ını içermektedir. Penisilin alerjisi, hakkında en fazla bilgi sahibi olunan ilaç alerjisidir ve penisilin alerjisinin en sık görülen klinik bulgusu ürtikerdir. Penisilinlere bağlı ürtiker tablosu ilacın alınımı takiben dakikalar içinde gelişebildiği gibi, bu süre 10 güne kadar uzayabilmektedir.

Progesteron içeren kontraseptif ajanlar bayanlarda özellikle sıklık ürtikerden sorumludur. Lokal anestezipler ürtiker ve anjiödemde yol açan diğer bir gruptur.

Bazı ilaçlar Ig-E bağımlı yol dışında mast hücrelerini doğrudan uyarmak suretiyle de ürtiker ve anjiödemde yol açabilir. Bu ilaçların başında opiat türevi analjezikler, morfin ve kodein ve anesteziik tip kas gevşeticileri atracurium, vecuronium, succinylcholine ve curare bulunur. Hızlı bir

vankomisin infüzyonundan sonra, direkt mast hücre degranülasyonu ile "Red Man" sendromu adı verilen bir tablo görülebilir. Yüksek osmoliteye sahip radyokontrast ajanlar da ürtiker ve anjiödem yol açabilir.

Akut ürtiker bazen kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu sırasında veya transfüzyonu müteakip ortaya çıkabilmektedir. Bu tür sitotoksik reaksiyonlarda transfüzyon sonlandırıldıktan sonra genellikle semptomlar kendiliğinden kaybolmaktadır.

Hasta sığırlarda tedavi amaçlı kullanılan penisilin türevi antibiyotikler süte geçerek düşük dozlarda da çocuklarda ürtikerial döküntülere neden olabilir.

Bununla birlikte tüm ilaçların duyarlı bireylerde ürtiker ve anjiödem yol açabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

#### (d) Enfeksiyonlar:

İnsekler, parazitolar, fungal, protozoal ajanlar, bakteriler ve virüsler enfeksiyon sırasında ürtiker ve anjiödem gelişimine neden olabilir. Bakteriyel toksinler, immün kompleks oluşumu ve kompleman aktivasyonu ürtiker gelişiminde muhtemel mekanizmalardır. Pediatrik vakalarda enfeksiyonlar akut ürtiker olgunlarında önemli bir yere sahiptir. Geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu, enfeksiyonlarla tetiklenen ürtikerin önemli nedenlerinden biridir. Viral enfeksiyonlardan özellikle coxsackie A ve B, hepatitis A, B, ve C. Hepatitis B ve C özellikle kriyoglobulin oluşumu ve hipokomplementemik ürtikerial vaskülit ile ilişkilidir. Ürtiker bazen de özellikle HIV enfeksiyonunun başlangıç döneminde görülebilmektedir. Shelley ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları bir yayında Epstein-Barr ve herpes virus enfeksiyonlu hastalarda görülen ürtikerial lezyonların hastaya uygulanan asiklovir tedavisinden sonra gerilediğini söylemiştir. Benzer şekilde bakteriyel sinüzit, otitis media ve dental enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan ürtikerial lezyonlar tedavi sonrasında kaybolmaktadırlar. Schistosoma mansoni ve Blastocystis ho-

minis ile oluşan parazitik enfeksiyonlar sırasında da ürtikerial döküntüler görülmektedir. Bazı vakalarda tinea pedis enfeksiyonu sırasında görülen ürtiker, dermatofitin başarılı tedavisinden sonra kaybolmaktadır.

#### (e) Sentetik maddeler:

Bireysel temizlik maddeleri, deodorantlar, parfüm, talk pudrası, lateks ürünler (kondom, eldiven vb.) ve kozmetik ürünleri duyarlı bireylerde ürtiker ve anjiödem neden olabilir.

#### (f) Emosyonel faktörler:

Özellikle kronik ürtikerde emosyonel faktörlerin rolü oldukça yüksektir. Emosyonel stres ürtikere eğilimi artırır.

#### (g) Sistemik hastalıklar:

Ürtiker bazen sistemik hastalıkların bir bulgusu olarak da ortaya çıkabilir. Tiroid bozuklukları, SLE, polisitemi ve malign hastalıklarda (lemfoma) bazen ilk bulgu olarak da karşımıza çıkabilir. Yine diyabetik hastalarda sıklıkla ürtikerial döküntüler görülmektedir. Kronik ürtikerli hastalarda sıklıkla tiroid peroksidad antikorları, antitiroglobulin antikorları ve antimikrozomal antikorların saptanabilirliği artmıştır. Kronik ürtiker ve anjiödemli hastalarda Hashimoto Tiroiditi ve daha az sıklıkla da Grave's hastalığının görülme sıklığı yüksektir. Diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı da artmıştır. Örneğin pernisiyöz anemi ve vitiligonun bunlarda görülme sıklığı yüksektir.

#### (h) Mastositozis:

Doku mast hücrelerinin aşırı proliferasyonu ve birikimiyle karakterize bir grup bozukluk bu grupta yer almaktadır. Kutanöz formu ürtikerial pigmentosa ile ilişkilidir. Pigmente bir papülle karakterize olup, hafif bir travma ya da baskıyla ortaya çıkabilirler. Buna Darier's sign denir. Bu lezyonlardan biyopsi yapılacak olursa mast hücrelerinin fokal birikimi gözlenir. Genellikle tek gerekli olan H1 antihistaminik ile kaşıntı tedavisidir. Sistemik mastositozlu hastalarda ise artralji, kemik ağrıları ve anafloktoid belirtiler vardır.

### (i) Fiziksel ürtiker:

Fiziksel ürtikerin potansiyel tetikleyenleri basınç etkisi (basınç ürtikeri), düşük ısı (soğuk ürtikeri), egzersiz, terleme, sıcak duş (kolinerjik ürtiker) olarak kabaca sınıflandırılabilir. Aslında bunlar birer kontakt ürtikerdir. Kontakt ürtiker reaksiyonları IgE aracılıklı mast hücre degranülasyonuna bağlıdır. Örneğin ileri derecede kedi ya da köpek duyarlılığı olan hastalarda bu hayvanların yaladığı yerlerde kontakt ürtiker oluşmaktadır.

Bununla birlikte kontakt ürtiker sorumlu ajanın deriye penetrasyonu ve farmakolojik mast hücre degranülasyonu ile de nonimmünolojik olarak oluşabilmektedir. Bu yolla ürtikere neden olan maddeler arasında amonyum sülfat, dime-til sülfoksit, sinnealdehit sayılabilir. Tablo-2'de kontakt ürtiker nedeni olarak saptanmış maddeler görülmektedir.

- Kompleman sistemi veya araziidonik asit metabolik yolunun aktivasyonuyla
  - Kazanılmış anjiödem
  - Serum hastalığı
  - Nekrotizan vaskülit
- Non-immünolojik mekanizmalarla oluşan ürtiker
  - Doğrudan mast hücre degranülasyonu
  - Histamin sekresyonu yaptıran maddeler
  - İntolerans reaksiyonları
- İdyopatik

Ürtiker ve anjiödem tüm formlarında mast hücreleri majör efektör hücrelerdir ve son yolda görev alırlar. IgE bağımlı hipersensitivitede mekanizma şu şekilde çalışmaktadır: Deri, solunum sistemi veya sindirim sistemi ile alınan allerjenlere karşı immünolojik mekanizmalarla reagin veya

Tablo-1: Ürtikerin Sınıflandırılması

Tip	Etiyoloji
<b>İmmünolojik</b>	
IgE- bağımlı	Atopik, anti-IgE antikorları Spesifik antijen ile oluşan ör: yiyecekler
Fiziksel ürtiker ve kontakt ürtiker Kompleman aracı	Dermografizm, basınç, ısı, su, soğuk, güneş ışığı, kolinerjik ajanlar Hereditör anjiödem; esteraz inhibitör eksikliği Kazanılmış; lenfoma Otoimmün, C3b-inaktivatör eksikliği
<b>Nonimmünolojik</b>	
Direkt stimülasyonla mast hücre degranülasyonu yapan maddeler	İlaçlar; opiatlar, kinin, klortetrasiklin, aspirin Kimyasal maddeler; dekstran, benzoat, azo-dies Yiyecekler; yumurta beyazı, çilek, kabuklu deniz hayvanı
Histamin içeren yiyecekler Fiziksel ajanlar ve kolinerjik etkiler	Örneğin bazı peynirler, uskumru, ton balığı

### ■ Patolojik Mekanizmalar

Ürtiker ve anjiödem şu 4 yoldan biriyle oluşabilir:

- İmmün mekanizmayla oluşan ürtiker
  - IgE bağımlı hipersensitivite
  - Atopik diatez
  - Fiziksel ürtiker ve kontakt ürtiker

reaginik antikor adı verilen IgE sınıfı spesifik antikorlar oluşur. Bu antikorlar koruyucu değil, duyarlandırıcı antikorlardır; deri ve diğer dokularda ki mast hücreleri ve bazofilere bağlanabilme yeteneği taşırlar. Dokulara bu surette bağlanan IgE antikorlarının yarılma ömürleri 12 gün kadardır.

Mast hücreleri ve bazofiller IgE bağlayacak reseptörlere sahiptir. Bir hücrenin 10.000-40.000 IgE molekülü bağlayabileceği hesaplanmıştır. Spesifik IgE bağlandığı zaman, mast hücreleri duyarlanmış olur. Bu duyarlılık hali 12 haftaya kadar uzayabilir. IgE'nin Fc parçası ısıya duyarlı olduğundan ısıtma ile antikorlar mast hücrelerini duyarlandırma yeteneklerini kaybederler. Spesifik alerjenler organizmaya girip mast hücreleri yüzeyinde IgE ile köprüleşince, hücre granülleri ortama dökülürler. Bu reaksiyona kompleman katılmaz.

Fiziksel ürtikerin ve anjioödemde hangi mekanizmalarla oluştuğu günümüzde tam olarak aydınlanmamıştır. Bazı otörler immün bazıları ise non-immün mekanizmalarla sınıflandırmaktadır. Muhtemel olarak soğuk ürtikerde kriyoglobulinler ve soğuk aglutininler rol oynamaktadır. Bu anormal proteinler komplemanı fikse etmekte ve ortaya çıkan anafolatoksinler aracılığı ile histamin salınımı olmaktadır. Generalize ısı ürtikerinde ya da kolinerjik ürtikerde ise lezyon bölgesindeki muskarinik reseptör sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Bu ürtiker tipinde kolinerjik ajanlarla medyatör salınımına neden olan intriksik bir hücrenel anormallik olduğu düşünülmektedir. Bazen lokal anjioödem ile seyreden basınç ürtikerinde patogeneze intriksik bir anomali sonucunda kinin salınımı rol oynamaktadır.

Kompleman aracılı ürtiker ve anjioödemde C5a, C3a, C4a mast hücrelerinden degranülasyona neden olmaktadır. Sonuçta ürtiker ve anjioödemde tüm tiplerinde mast hücreleri son yolda görev yapmaktadırlar. Hücrelerdeki granüllerin boşalması özetle şöyle olaylanır.

Duyarlı mast hücrelerinde reagin-alerjen köprülenmesini müteakip Ca<sup>++</sup> hücre içine alınır, proesteraz aktive olur ve sitoplazmik mikro filamentler kontraksiyona uğrarlar. Sonuçta granüller mikrotübülüs veya plasma membranına doğru hareket ederler. Enerji gerektiren bu olay sonucunda vazoaaktif aminler ekstrasellüler alana serbest kalırlar (degranülasyon). Bu mekanizmanın

işlemesi Ca<sup>++</sup> iyonları yardımıyla siklik guanozin mono fosfat (cGMP) etkinliğini gerektirmektedir. Hücre içinde cAMP artışı ise degranülasyona karşı koyar. Bu nedenle hücre içindeki cAMP/cGMP dengesi önemlidir.

Nitekim  $\beta$ -adrenarjik reseptör agonistleri cAMP artışına neden olarak reaksiyonları keserler. Kortikosteroidler  $\beta$ -adrenarjik reseptiviteyi artırır, fosfolipaz A2'yi inhibe ederler ve adrenalinin aksine reaksiyonun geç fazını baskırlar (cAMP artışı, eozinopeni, bazopeni, nötrofil, IgE sentezinin baskılanması, bazofil medyatör salınımının inhibisyonu, degranülasyonu müteakip mast hücrelerinde yeniden histamin akümüülasyonunun engellenmesi, vazokonstiksiyonun indüksiyonu, vasküler permeabilitenin azalması, mukus sekresyonunun inhibisyonu).

Aminofilin, fosfodiesteraz enzim inhibitörü olarak cAMP'nin aktivasyonunu geciktirerek aynı doğrultuda (olumlu) etki yapar. Buna karşılık  $\beta$ -adrenarjik reseptör agonistleri ise cAMP'yi azaltarak vazoaaktif aminlerin salınmasına yol açarlar.

Alerjik kişilerde, alerjenin gittikçe artan dozda enjeksiyonu ile IgG sınıfı blokan antikorlar oluşturulabilir (desensitizasyon). Bunlar antijeni girişte bağlayarak onun, duyarlanmış mast hücrelerine ulaşmasını engelleyebilirler ve IgE yapımını azaltarak Ts aktivitesinin artmasını sağlayabilirler. Blokan antikorlar dokuya fikse olma yeteneği taşımazlar.

Anafilaksi pasif olarak transfer edilebilir. Duyarlı kişiden alınan serum, duyarlı olmayan kişinin derisi içine enjekte edildiğinde 12 saat sonra bu bölgeye spesifik antijen enjekte edilecek olursa, 10-20 saatlik bir latent periyottan sonra burada ürtiker plağı oluşur. Buna "Praustnitz-Küstner reaksiyonu" (P-K testi) veya "anaflaksin pasif transferi" denir. Tablo-3'te doku mast hücrelerinin ürtikerdeki rolü görülmektedir.

Bu medyatörler içinde histamin en önemli vazoaaktif amindir ve olayın akut fazına katılır. Histamin kapiller permeabilite artışı, bronşial spazm ve mukus artışı yapar. Etkisi antihistaminikler ile

**Tablo-2: Kontakt Ürtikere neden maddeler**

Tanımlanmış kimyasallar	Tanımlanamamış kimyasallar	
Amonyum persülfat	<b>Hayvanlar</b>	<b>Tekstil ürünleri</b>
Basitrasin	Artropod ısınkları	Yün
Peru balsamı	Deniz anaları	İpek
Benzoik asit	Hayvan serumları	Kauçuk
Kloramfenikol	Salyalar	<b>Yiyecekler</b>
Klorpromazin	<b>Kozmetik ürünler</b>	Deniz ürünleri
Epoxy resins	Tırnak cilaları	Fındık
Formaldehit	Saç spreyleri	Tavuk, yumurta
Lanolin	Parfüm	Flor
Para-aminodifenilamin	<b>Bitkiler</b>	İçecekler
Parabens	Isırgan otu	
Penisilin	Kaktüs	
Salisilik asit		

kalkar. Lökotrienler ise histamin ile sağlanan erken fakat kısa süreli etkinin devamından sorumludurlar ve histaminden en az 1000 kat daha potentirler. Etkileri antihistaminikler ile bloke olmaz. Eozinofiller ve makrofajlardan salınan trombosit aktive edici faktör (PAF) ve mast hücrelerinden salınan eozinofilik kemotaktik faktör (ECF-A) selektif olarak eozinofillerin anafaktik enflamasyon alanına toplanmalarına neden olur.

### ■ Histopatoloji

Ürtiker bölgesinden yapılan cilt biyopsilerinde dermal ödem, perivasküler lenfositik ve eozinofilik infiltrasyon, süperfisial dermisteki küçük venüller ve kapillerlerde dilatasyon, dermal papillalarda genişleme, rete peglerde yassılaşıma ve kolajen liflerde şişme görülür.

Peters ve Winkelmann'ın yaptığı 241 serilik bir çalışmada ürtikerial döküntü alanından alınan biyopside perivasküler dermal lenfositik inflamasyon (eozinofil olsun ya da olmasın), perivasküler lenfositik inflamasyon ve sonuçta belirgin nekrotizan vaskülit görülmüştür. Dermatografizm bulguları gösteren normokomplementemisi bulunan ve negatif immunfloresan çalışması yapılmış bir grup hastanın biyopsi materyalinde vasküler hasarın bulguları olmaksızın inflamatuvar infiltrat-polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu izlen-

miştir.

1983 yılında Jones ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik idiyopatik ürtikerin histopatolojik bulguları şu üç grupta sınıflandırılmıştır:

**Grup 1:** Nötrofilik vaskülit

**Grup 2:** Polimorfik perivasküler infiltrasyon (Nötrofil, eozinofil ve mononükleer hücreler)

**Grup 3:** Perivasküler lenfositler

Bu sınıflandırma klinik tedavi ve değerlendirilmede de çok faydalı olmuştur. Örneğin grup 3'te bulunan hastalar H1 antihistaminiklerden oldukça fayda görmektedirler. Grup 1'de

bulunan hastalar oldukça agresif bir tedavi gerektirmektedirler. Grup 2 ürtikerial vaskülitli bulunan hastalarda ise IgG anti IgE reseptör antikoranı saptanmıştır.

**Ürtikerial vaskülitin başlıca özellikleri şunlardır:**

1. Lezyonlar genellikle 24 saatten uzun sürer.
2. Genellikle alt ekstremitelerde daha belirgindir.
3. Lezyonların purpurik komponentleri vardır.
4. Lezyonlar iyileşirken yerlerinde hemosiderin pigmenti bırakırlar.
5. Lezyonlara aynı zamanda artrit/artralji, GİS bulguları, subfebril/febril ateş ve solunumsal komponentler eklenebilir. Ürtikerial vaskülit cilt ile birlikte sinovyum, böbrekler, GİS, solunum sistemi, göz ve merkezi sinir sistemini tutabilir.

Anjioödemde ise benzer patolojik değişiklikler dermisin daha derin kısımlarında ve subkutan dokuda meydana gelir. Bu nedenle anjioödemde asıl klinik bulgu tutulan dokuda şişmedir. Anjioödemde oluşan derin dokularda mast hücresi ve sensorial sinir uçları çok az sayıda olduğundan hastalar kaşıntıdan çok ağrı ve yanma hissi tanımlamaktadırlar.

## ■ Sık Görülen Ürtiker Ve Anjioödem Tabloları Soğuk Ürtikeri

Soğuk ürtikeri düşük ısıya maruziyetten kısa süre sonra ortaya çıkan kaşıntı, eritem ve şişlik ile karakterize bir hastalıktır. Lezyonlar soğuğa maruz kalan bölge ile sınırlıdır ve bu alanın tekrar ısınmasıyla maksimal olmaktadır. Semptomlar tipik olarak soğuk hava ve rüzgara maruziyet ile ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, hastanın eline soğuk bir cisim almasıyla elde ya da soğuk gıdaların yenmesiyle dudaklarda lezyonlar oluşabilmektedir. Dil ve farinkste anjioödem ise daha az rastlanır, larinks ödemi ve abdominal krampolar ise çok nadir olmakla birlikte görülebilmektedir. Vücutun tamamen soğuğa maruziyeti ise masif medyatör salınımına ve hipotansiyona neden olabilir. Bu şekilde maruziyetlere bağlı hipotansiyon nedeniyle ölümler sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilir ve belirgin bir cinsiyet ayrımı yoktur. Soğuk ürtikerinden şüphelenilen vakalarda önkola 4 dakika süreyle buz uygulanır ve 10 dakika sonra değerlendirilir. Eğer hastada soğuk ürtikeri varsa buzun kaldırılmasından sonra 2 dakika içinde uygulama yapılan alanda önce kaşıntı başlar daha sonra geniş bir ürtiker plağı oluşur (ice cube test). Bazı hastalara buzun daha uzun sürelerde tatbik edilmesi gerekebilir.

Soğuk ürtikeri krioglobulinemi, kriofibrinojenemi, soğuk aglütinin hastalığı ve paroksizmal soğuk hemoglobulinüri gibi soğukta fonksiyone olan anormal immünglobulinlerin bulunduğu hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda krioglobulinlerle hastalığın pasif olarak transfer edilebildiği gösterilmiştir. Bu anormal proteinler komplemanı fiks etmekte ve ortaya çıkan anafilotoksinler aracılığı ile histamin salınımı oluşturmaktadır. Anormal proteinlerin krioadgregasyonu hastalığın soğuğa bağlı mekanizmasını açıklayabilmekle birlikte, bu hastalarda IgE yapısında "cold-induced" deri antijenlerinin de olduğu düşünülmektedir.

Hastaların çoğunda anormal bir protein tespit

edilememekte ve hastalık idiyopatik olarak adlandırılmaktadır. Tedavi, varsa altta yatan hastalığın tedavisi ve semptomatik tedaviden ibarettir. Genel olarak tüm antihistaminiklere cevap iyi olmakla birlikte siproheptadinin özellikle etkili olduğu bilinmektedir. Bölünmüş dozlarda günlük 8-16 mg siproheptadinin birçok hastada soğuğa bağlı semptomları iyileştirdiği ve buz testini negatifleştirdiği gösterilmiştir. Siproheptadin klasik H1 reseptör antagonisti olarak etki etmektedir. Siproheptadine cevap vermeyen hastalarda histamin dışındaki vazoaaktif maddelerin ürtikerial reaksiyon ile ilişkili olması muhtemeldir. Klasik tedaviye cevap vermeyen hastalarda buz banyoları ile desensitizasyon tedavisi faydalı olabilmektedir ancak anafilaksi riski çok yüksek bir tedavi yöntemidir.

## ■ Soğuğa Bağlı Diğer Sendromlar

Soğuk ürtikeri dışında soğuğa bağlı başka sendromlarda tanımlanmıştır. Bu sendromların insidansı tam olarak bilinmemektedir. Bu sendromlardan biri gecikmiş soğuk ürtikeridir. Bu sendrom da ürtiker soğuğa maruziyetten 9-18 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ailesel olduğu ve otozomal dominant geçişli olduğu gösterilmiştir.

Bir diğer sendrom soğuğa bağlı kolinerjik ürtikerdir. Hastalar soğuk ortamda egzersiz yaptıktan sonra kolinerjik ürtikere benzer şekilde lezyonlar oluşmakta, ancak bu lezyonlar sıcak ortamda yapılan egzersiz sonrasında görülmemektedir.

Sistemik soğuk ürtikeri diğer bir sendromdur. Bu hastalarda ise soğuğa maruziyet sonrasında tüm vücutta ürtiker oluşmaktadır. Hastanın soğukla direkt temas etmeyen vücut bölgelerinde de ürtiker plakları ortaya çıkması ayıncı tanıda önemlidir. Ayrıca buz testi bu hastalarda negatiftir.

Soğuğa bağlı dermografizm'de de buz testi ya da sistemik soğuk maruziyeti ile ürtiker oluşmamaktadır. Dermografinin test edilmesi için deri çizildiğinde zayıf bir cevap elde edilmekte, ancak çizilen bölgenin soğutulması ile dramatik bir cevap ortaya çıkmakta ve dermografi belirgin hale gelmektedir.

Lokalize soğuk ürtikeri daha önce predispozan bir faktöre (allerjen enjeksiyonu, insect bite) maruz kalmış deri bölgesinde soğuk ile ürtikerinin oluştuğu bir sendromdur.

Soğuk ile ilişkili olarak tanımlanmış son sendrom ise lokalize soğuk refleks ürtikerdir. Bu sendromda buz testinin uygulandığı yerde lezyon oluşmazken, bu alanın etrafında kolinerjik ürtikere benzer şekilde lezyonlar ortaya çıkmaktadır.

### ■ Kolinerjik Ürtiker ve Lokal Isı Ürtikeri

Isı ürtikeri lokal ve jeneralize formlarda olabilir. Lokal formu deriye temas eden ısı uyarını sonrasında ortaya çıkar. Hastada lokal ısı ürtikeri düşünlüyorsa 44°C ısıda sıvı ile dolu test tüpü önko-la 4-5 dakika süreyle tatbik edilir. Test tüpünün kaldırılmasından sonra uygulama yapılan yerde ürtiker plağı oluşur. Hastalığın bu lokal formu çok nadirdir. Diğer fiziksel ürtiker tipleriyle birlikte görülebilir. Hidroksisizin ve siproheptadin gibi klasik antihistaminik tedaviye cevap alınmamaktadır.

Jeneralize ısı ürtikeri diğer adıyla kolinerjik ürtiker, egzersiz, sıcak banyo, terleme ve anksiyete gibi uyarınlarla ortaya çıkan, etrafı belirgin eritemle çevrili küçük, nokta şeklinde lezyonlardır. Daha çok göğüsün üst kısmı ve boyunda gözlenmekle birlikte tüm vücutta yaygın olarak oluşabilir. Kolinerjik ürtikerin karakteristik lezyonları 0.1 ml salin içinde 0.01 mg metakolinin intradermal olarak uygulanması ile ortaya çıkartılabilir. Enjeksiyon yerinde lokalize bir plak ve etrafında daha küçük satelit lezyonlar tipiktir. Tanıda challenge testi daha sensitiftir. Hasta 28°C (85F) ısıdaki bir odada 10-15 dakika süreyle bisiklet egzersizine tabi tutularak lezyonların oluşup oluşmadığı gözlenir.

Kolinerjik ürtikerde, kolinerjik ajanlarla medyatör salınımına neden olan intrinsik bir hücrel anormallik olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada lezyon bölgesindeki muskarinik reseptör sayısında artış olduğu gösterilmiştir.

Tedavide seçkin ilaç hidroksizindir. Hastaların

çoğunda günlük 100-200 mg dozlarında çok iyi cevap alınmaktadır. Hidroksisizin diğer antihistaminiklere göre daha etkili olması, muhtemelen hidroksisizin antihistaminik etkilerine ek olarak diğer etkilerinin olmasına bağlıdır. Bunlardan birisi ürtikere neden olan nörolojik reflekse engel olmasıdır. Oral olarak verilen antikolinerjik ajanlar ise, yeterli sistemik doza ulaşamadığından genellikle etkisizdir.

### ■ Egzersize Bağlı Anafilaksi

İlk kez 1980 yılında, çoğu deneyimli atletlerden oluşan bir grup hastada tanımlanan ve egzersiz sırasında pruritus, anjiödem, wheezing ve hipotansiyonun birlikte görüldüğü bir sendromdur. Semptomların her egzersiz sırasında ortaya çıkmaması kolinerjik ürtikerden ayrılmasında önemli bir bulgudur. Ayrıca bu hastalık birtakım özellikleriyle de kolinerjik ürtikerden farklıdır:

1. Her iki hastalıkta da egzersiz presipite edici faktör olmakla birlikte, kolinerjik ürtikerde olduğu gibi sıcak banyo ya da egzersize bağlı olmayan terleme ve anksiyete gibi faktörler egzersize bağlı anafilaksi oluşturmamaktadır.
2. Lezyonlar kolinerjik ürtikerden daha geniş çaplıdır (10-15 mm).

Hipotansiyona neden olan ağır kolinerjik ürtiker atakları egzersize bağlı anafilaksi ile karışabilmektedir. Ayırıcı tanıda hipertermik battaniye ya da sıcak su banyosu ile vücut ısı 0.7°C arttırıldığında kolinerjik ürtikerde tipik lezyonlar, histamin salınımı ve anafilaktik semptomlar ortaya çıkmasına rağmen egzersize bağlı anafilakside semptomların oluşmaması önemlidir.

Egzersize bağlı anafilaksi hastalarında egzersiz sırasında mast hücre degranülasyonu olduğu ve plazma histamin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ancak plazma histamin düzeyleri ile semptomların ortaya çıkışı arasında ilişki kurulamamıştır. Ayrıca klasik H1 ve H2 antihistaminlerle profilaktik tedavi faydalı olmamaktadır.



Egzersize bağı anafilakside, diğere birçok fiziksel ürtiker tipinin tersine hastalar büyük oranda (1/2-2/3) atopiktir. Ayrıca diğere tip fizik ürtikerler, özellikle soğuk ürtikeri, bu hastalarda sıklıkla birlikte görülmektedir.

Hastalığın gıda ile ilişkili bir alt grubu da tanımlanmıştır. Bazı gıdaların (bazı hastalarda tüm gıdaların) alınmasıyla birlikte egzersiz yapıldığında semptomlar ortaya çıkmaktadır. Sadece gıda ya da sadece egzersiz semptomlarına neden olmamaktadır. Tedavide semptomları uyaran spesifik gıdanın (ya da gıdaların) eliminasyonu sağlanır. Egzersize bağı anafilaksiye bağı fatalite bildirilmemiştir.

## ■ Basınç Ürtikeri

Basınç ürtikeri basınca maruz kalan vücut bölgelerinde 4-6 saat sonra ortaya çıkan ürtiker ve anjiödemdir. Geç ortaya çıkması ile diğere ürtiker ve anjiödem tiplerinden ayrılmaktadır. Heterojen bir kliniğı vardır. Bazı hastalarda basınca maruz kalan deri bölgesinde ürtiker plakları olmaksızın sadece şişlik oluşur. Bu tablo basınç anjiödem olarak adlandırılır. Bazı hastalarda ise lokal anjiödem, ürtiker plakları ile birlikte.

Semptomlar vücudun giysilerle basınç altında kaldığı bölgelerinde veya yürüme ya da uzun süreli oturma gibi uzamış basınca maruz kalan bölgelerinde ortaya çıkar. Tanı için, önkol ya da omuza 10-20 dk süreyle 2-7 kg (5-15 pound) ağırlık uygulanması şeklinde bir test uygulanabilir. Test için kademeli basınç uygulayan cihazlar da (g/mm) kullanılmaktadır.

Hastaların, lezyon bölgelerinde tipik olarak yanma ve ağrı tanımlamaları hastalığın patogenezinde kininler gibi ağrıya neden olan medyatörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Antihistaminikler genellikle çok etkili olmamaktadır. Şikayetleri ciddi olan hastalarda sıklıkla kortikosteroidlerle tedavi gerekmektedir.

Basınç ürtikeri kendi başına bir hastalık olarak görülebilmekle birlikte daha çok kronik ürtikere

eşlik etmektedir. Basınca bağı ürtikeri olan kronik ürtikerli hastalarda gıda alerjisi insidansının artmış olduğu yönünde bulgular vardır.

## ■ Dermografizm

Popülasyonun %2-5'inde görülür. Derinin künt bir cisimle çizilmesini takiben önce refleks vazokonstriksiyona bağı beyaz bir hat, takiben pruritus, eritem ve lineer bir şişlik şeklinde klasik "wheal and flare" reaksiyonu gözlenir. Hastaların yaklaşık yarısında serum ile pasif transfer gösterilmiş ve IgE aracılığı düşünülmüştür. Ancak anti-jen izole edilememiştir.

Tedavide seçkin ilaç difenhidramin (Benadryl) dir. Semptomlar ağır değilse yeni kuşak antihistaminikler de faydalı olmaktadır. Dermografizm birçok kronik ürtiker tipiyle birlikte görülebilmektedir. Hastalığın ağır formu ürticaria pigmentoza ya da sistemik mastositozis gibi sistemik hastalıklarla birlikte görülür, ancak burada lezyonlar klasik dermografizmden daha uzun sürelidir.

## ■ Solar Ürtiker

Güneş ışığına maruziyet ile 1-3 dakika içinde ürtiker tablosunun ortaya çıktığı bir hastalıktır. Tipik olarak güneşe maruz kalan bölgelerde ilk 30 saniye içinde önce pruritus oluşur, takiben eritem ve ödem meydana gelir. Eritem ve ödem alanı çevresinde akson refleksine bağı belirgin bir eritamatoz zon oluşur. Geniş vücut sahası güneş ışığına maruz kalırsa hipotansiyon ve solunum sistemi semptomları da oluşabilir.

**Solar ürtiker 6 alt gruba ayrılmaktadır:**

Tip I ve Tip IV serumla transfer edilebilmektedir ve muhtemelen IgE aracılıktır. Tip I 2800 A, Tip IV 3200 A dalga boyu ışıkta ortaya çıkmaktadır. Antijen tanımlanamamıştır.

Tip V 4000 A dalga boyunda aktiflenir. Metabolik bir hastalıktır ve eritropoietik protoporfiria olarak adlandırılmaktadır. Protoporfirin IX fotoduyarlılaştırıcı olarak fonksiyon görmektedir. Ferroşelataz eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Hastalık oral olarak verilen beta-karoten tedavisine cevap

vermektedir. Beta-karoten protoporfirin absorbe ettiği dalga boyundaki ışığı absorbe ederek etki göstermektedir.

Tip II (4000 A), Tip III (4000-5000 A) ve Tip V (2800-5000 A) solar ürtikerde, ürtikere neden olan mekanizma bilinmemektedir. Serum ile pasif transferi yoktur.

Solar ürtiker tedavisinde güneş ışınlarından korunmak en etkin yöntemdir. Ayrıca ışığı absorbe eden ya da yansıtan topikal preparatlar da kullanılabilir. Etanol içinde %5'lik paraaminobenzoik asit solüsyonu 2800-3200 A aralığında ışıktan korunmada etkilidir. Görünen ışık spektrumundan korunmada ise titanyum oksit veya çinko oksit ya da ikisinin kombinasyonu kullanılabilir. Solar ürtikerde antihistaminiklerin, antimalariyal ilaçların ve kortikosteroidlerin etkinliğini tam olarak ortaya koyan ayrıntılı çalışmalar yoktur.

### **Akuajenik Ürtiker**

Akuajenik ürtiker, suyun ısısından bağımsız, direkt su ile temasa bağlı olarak ortaya çıkan küçük ürtiker plakları şeklinde bir klinik tablodur. Kaynak suyu ya da distile su ile direkt deri üzerine kompres uygulanmasıyla test edilebilir. Tanısı, diğer tüm ürtiker tiplerinin ayırıcı tanıların yapılması ve su testinin pozitif bulunması ile konur.

### **Hereditör Ürtiker ve Anjioödem Formları**

#### **Familial Soğuk Ürtikeri**

Soğuk intoleransının nadir bir formudur. Otozomal dominant trait geçişlidir ve histolojik olarak gerçek ürtiker formunda olmayıp, biyopside dokuda ödem ve hemen hemen tamamı PMNL'den oluşan yoğun bir inflamatuvar infiltrasyon vardır. Dilate kapillerler etrafındaki hücreler ise genellikle eozinofillerdir. Soğuğa maruziyetten yaklaşık 30 dakika sonra yanma hissi ile birlikte papüller deri lezyonları, ateş, titreme, baş ağrısı, eklem ve kas ağrıları ve lökositozis ortaya çıkar.

#### **Hereditör Vibroanjioödem**

Bir ailede otozomal dominant geçişli bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Vibrasyon uyarımı sonra-

sında pruritus ve dokuda ödemle seyrettiği için fiziksel ürtikerler arasında kabul edilmektedir. Hastalarda dermografi ya da basınç ürtikeri yoktur. Lezyonlar vorteks cihazında 4 dakika süreyle titreşim uygulanmasıyla tekrarlanabilmektedir. Hastalar difenhidraminden kısmi olarak fayda görebilirler. Nonfamilial sporadik vaka raporları da bildirilmiştir.

### **C3b İnaktivatör Eksikliği**

C3b inaktivatör (faktör I) eksikliği 3 hastada tanımlanmıştır. Bu hastalarda alternatif kompleman yolunda spontan aktivasyon söz konusudur. Histaminüri ve klinik olarak ürtiker görülmektedir. Otozomal resesif geçiş paterni düşünülmektedir.

### **Ürtiker ve Amiloidozis**

Familial ürtiker, amiloidoz, nöral sağrılık ve ekstremitelerde ağrıları ile birlikte görülebilir. Otozomal dominant kalıtım düşünülmektedir. Ürtiker kolinerjik ürtiker, anjioödem veya klasik ürtiker plakları şeklinde görülebilir.

### **Hereditör Anjioödem ve Akkiz C1 İnhibitör Eksikliği**

Hereditör anjioödem otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. C1 inhibitörünün yokluğu ile birlikte vücudun herhangi bir bölgesinde oluşabilen anjioödemlerle karakterizedir. Ataklar sıklıkla bir travma ile oluşmaktadır. Fakat bazen tetikleyici faktör tespit edilemeyebilir ve anjioödem spontan olarak ortaya çıkabilir. Ürtiker ile birlikteliği yoktur. Ailesel öykünün olmadığı, ürtiker ile anjioödem birlikte olduğu vakalarda C1 INH düzeyleri genellikle normal olarak bulunmaktadır.

Hereditör anjioödemde en ciddi komplikasyon larinks ödemidir ve mortalitenin en önemli nedenidir. Hastalarda aynı zamanda kusma, ciddi karın ağrısı ve defans ile seyreden abdominal ataklar da oluşabilir. 2 güne kadar uzayabilen bu abdominal ataklar intestinal ödeme bağlıdır ve genellikle kendiliğinden iyileşmektedir.

Hereditör anjioödem hastalarında aktif kompleman komponenti 1 ölçülebilir düzeyleridir. Nor-

mal şahıslarda ise bu protein genellikle dolaşım-  
da inaktif enzim olarak bulunmaktadır. Serum C4  
düzeyi azalmıştır ve ataklar sırasında ölçülemeye-  
cek düzeylere düşer. Bu nedenle C4 düzeyinin  
ölçülmesi herediter anjiödemde basit bir tarama  
testi olarak kullanılmaktadır. C4 düzeyi düşük  
olarak ölçüldüğünde C1 INH düzeyine mutlaka  
bakılmalıdır.

Hastaların %15-20'sinde C1 INH normal veya  
yüksek olarak bulunabilir. Bu hastalarda C1 INH  
fonksiyonel değildir ve anormal elektroforetik  
mobilitate sergiler. Bu nedenle klinik olarak C1  
INH eksikliği düşünülen ancak C1 INH düzeyi  
normal olarak bulunan hastalarda bu proteinin  
fonksiyonel değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Akut atakların tedavisinde glossal, laringeal veya  
faringeal obstrüksiyon varsa subkutan adrenalin  
enjeksiyonu ve topikal %2'lik efedrin spreyleri  
uygulanır. Larinks ödemeine bağlı solunum sıkın-  
tı bazen trakeostomi ya da yapılabilirse entü-  
basyon gerektirebilir. Akut atak tedavisinde en  
etkili yöntem taze donmuş plazma ya da C1 INH  
konsantrasyonunun infüzyonudur.

### **Tablo-3: Doku mast hücrelerinin ürtikerdeki rolü**

#### **I. Histamin salınımına neden olan faktörler**

1. Nonsitotoksik stimuluslar
  - Ag- spesifik IgE
  - Substance P
  - Compound 48/80
  - Bradikinin
  - Ca<sup>++</sup> ionophore
  - Fosfolipaz A2
  - Calcitonin gene - related peptide
  - Morfin
  - Kodein
  - Tubokurarin
2. Sitotoksik stimulus
  - Terminal kompleman komponentleri
  - Surfaktan
3. Anaflaktoid maddeler
  - Dekstran, endotoksin, radyokontrast madde

Önleyici tedavi olarak androjenler ve yüksek  
dozda antifibrinolitik ajanlar (aminokaproik asit  
ve traneksamik asit gibi) faydalıdır. Antifibrinoli-  
tik ajanlar C1 aktivasyonu sağlayan plazmini ve  
C1'in immün kompleksler ile aktivasyonunu bas-  
kılayarak etki göstermektedir. Bugün için seçkin  
olan ilaçlar ise danazol ve stanozolol gibi andro-  
jen derivelilerdir. Bu ilaçlar hastalarda atakları ön-  
lemektedir ve C1 INH sentezini indüklemekte ve  
C4 düzeylerini normale getirmektedir. Androjen-  
ler fonksiyonel C1 INH defekti olan hastalarda da  
etkilidir.

Hastalığın, lenfoma hastalarında dolaşım-  
da düşük molekül ağırlıklı IgM ve düşük C1 INH dü-  
zeyleriyle karakterize bir akkiz formu da tanımlan-  
mıştır. Düşük C1 düzeyi akkiz formu herediter  
olandan ayırmaktadır. C1 düzeyinin düşüklüğü,  
immün komplekslere bağlı C1 aktivasyonuna se-  
konder olarak ortaya çıkabilir. Diğer bir mekaniz-  
ma ise lenfoma B lenfositleri yüzeyindeki im-  
münglobulinlere bağlanan antiidiyopatik anti-  
korlar nedeniyle C1 fiksasyonu ve C1 INH düze-  
yinin düşmesidir. Lenfomadan başka, özellikle  
SLE olmak üzere konnektif doku hastalıklarında

#### **II. IgE aracılı mast hücre aktivasyonu**

1. Fosfolipid metilasyon
2. Kalsiyum alımı
3. Araşidonik asit salınımı
4. Medyator salınımı

#### **III. Mast hücre medyatorları**

1. Preforme medyatorları
  - Histamin
  - Enzimler: hidrolaz, tripsin, kimotripsin  
superoksit dismutaz, miyeloperoksidaz
  - Kallikrein
  - Nötrofil ve eozinofil kemotaktik  
faktörler
2. Yeni Üretilen medyatorlar
  - Prostaglandinler, lökotrienler
  - Platelet aktive edici faktör

ve ayrıca karsinomalarda da akiz C1 INH eksikliği görülebilir ve bu hastalar da androjen tedavisinden fayda görürler.

Son yıllarda bir C1 INH eksikliği formu daha tanımlanmıştır. Bu tipte C1 INH'e karşı IgG tipinde otoantikörler vardır. C4 ve C1 INH düzeyi düşüktür. Aile öyküsü yoktur. C1 düzeyi genellikle normal sınırlardadır. Bu formda tedavi yaklaşımı olarak plazmaferez ve immünsüpressif ajanlar kullanılabilir.

## ■ Ürtiker ile İlişkili Diğer Durumlar

Ürtikeryal vaskülit çoğu yazar tarafından kollajen doku hastalıkları, özellikle SLE, kompleman eksikliği, viral enfeksiyonlar, serum hastalığı ve alerjik ilaç erupsiyonları ile ilişkilendirilmiştir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde görülen kaşıntılı papül ve plaklar ürtikeryal erupsiyonlarla ilişkilidir.

Schnitzler yaptığı bir araştırmada monoklonal IgM ile kronik ürtiker arasında bir ilişki bulmuştur. Bu iki durumun birlikteliği Schnitzler's sendromu olarak adlandırılmıştır. Bu tablodaki hastalar yaygın kemik ağrıları, anemi, ateş, yorgunluk ve kilo kaybından yakınırlar. Nedeni bilinmemektedir. Ancak yapılan bir çalışmada serumda anti-interlökin 1 alfa otoantikörleri saptanmıştır. Bu hastalardaki lezyonlar kaşıntılı değildir ve

hastalarda ki laboratuvar bulguları lökositoz, trombositoz, anemi ve artmış eritrosit sedimentasyon hızıdır. Bu hastaların serum protein elektroforezinde IgM monoklonal spike görülür.

## ■ Laboratuvar Bulguları

Tanı anamnez ve fizik muayene ile konur. Laboratuvar bulguları akut ürtikerde çoğunlukla normaldir. Jakobson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 125 kronik ürtikerli hastadan 26'sında (%21) anormal laboratuvar bulgularına rastlanılmıştır. Bunlarda tam kan sayımındaki ve eritrosit sedimentasyon hızındaki anomalilerdir.

Ürtikerli vakalarda eozinofili parazitik enfeksiyon veya atopik durumun saptanması için yol gösterici olabilir. Makrositik eritrositler otoimmün pernisiyöz anemilerin evaluasyonunda, yükselmiş ESR sistemik hastalıklardaki ürtikerin ayırıcı tanısının yapılmasında yol gösterebilir.

Etiyolojisi belirlenememiş ürtikerde, ANA, tiroid peroksidaz antikörleri, kompleman profilleri, hepatit markerleri ve serum protein elektroforezi çalışılmalıdır. Örneğin herediter anjioödemde C4 düzeyi düşüktür.

Ürtikerli hastalarda deri testleri ile etken alerjene yönelik tanısal yaklaşıma gitme metodu günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

### Tablo-4: Ürtiker Tedavisinin Esasları

#### 1. Stimulusun ortadan kaldırılması

- Antijenden kaçınmak
- Birçok hastada neden bulunamaz ve tedavi semptomatiktir

#### 2. Semptomatik tedavi

##### a. Antihistaminikler

- H1 ve H2 antihistaminiklerin birlikte kullanımı
- H1 ve H2 antihistaminiklerin birlikte kullanımı
- Klasik H1 antihistaminikler
- Yeni jenerasyon H1 antihistaminikler
- Ketotifen
- Doxepin

##### b. Beta adrenarjik agonistler

- Epinefrin (akut ürtikerde hızlı yanıt için)
- Terbutalin

##### c. Kortikosteroidler

- Akut şiddetli ürtikerde kullanılmalı

##### • Kronik ürtikerde kullanımından kaçınılmalı

- Uzun süreli kullanılmamalı
- Yan etkileri hakkında hasta uyarılmalıdır

##### d. Trisiklik antidepresanlar

##### e. Diğer ilaçlar

#### 3. Diğer ilaçlar

- a. Puva
- b. Hidroksiklorokin
- c. Hormonal girişimler

## ■ Tedavi

İlk yapılması gereken, ürtiker ve anjiödemli tetikleyen faktörlerin identifikasyonu ve eliminasyonudur. Özellikle hastalarda anaflaktik reaksiyonlar ve onun komplikasyonlarına yönelik dikkatli olmak ve acil girişimde bulunulabilecek tedbirleri almak gereklidir. Özellikle anjiödemde görülen dilde büyüme ve oral mukoza ödemindeki solunum sıkıntısına ilişkin nazofaringeal entübasyona hazır olunmalıdır. Solunum yolunun açık tutulması hedefdir. Bu grup hastalarda başlangıçta steroid verilmesi ve subkutan epinefrin yapılması oldukça etkili olacaktır.

Kronik anjiödem, steroid ve H<sub>2</sub> reseptör blokerlerine oldukça iyi yanıt vermektedir.

Hereditör anjiödem subkutan epinefrin, steroid ve antihistaminik kullanımına oldukça dirençlidir. Hereditör anjiödemde akut atakta stanozolol, anabolik steroidler, danazol ve gonadotropin inhibitörleri kullanılabilir. Tekrarlayan ataklardan korunmada aminokaproik asit verilebilir. Tablo-4'te ürtiker ve anjiödem tedavisinin esasları özetlenmiştir.

Puva tedavisi Martinez ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada akuajenik ürtikerde ve ürtikerya pigmentosada etkili olarak bulunmuştur.

## ■ Kronik Ürtiker ve Anjiödem

Hastada altı haftadan uzun süren ürtiker ve anjiödem ataklarının olması durumunda hastalığın kronikleştiğinden bahsedilir. Kronik ürtiker vakaları tüm ürtiker vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur. Etiyolojik faktörlerin tanımlanma oranı değişik çalışmalara göre %10-80 arasında bildirilmektedir. Bununla birlikte gerçekte tanıda başarı oranı %20'yi geçmemektedir. Bu kadar farklı oranlarda bildirilerin olması, muhtemelen çalışmalara alınan hasta popülasyonlarındaki, çalışmaların yapıldığı merkezlerde ve çalışmayı yapan klinisyenlerdeki farklılıklara bağlıdır. Diğer bir neden ise tanı kriterlerini belirlemedeki farklılıklardır. Şöyle ki; belli bir antijenin tekrarlayan

maruziyetlerine bağlı tekrarlayan akut ürtiker atakları, bazen kronik ürtiker olarak değerlendirilebilmektedir. Tablo-5'te kronik ürtikerin sık görülen tiplerinin özellikleri görülmektedir. Kronik ürtiker esas olarak erişkinleri etkiler. Yaklaşık olarak kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha siktir. Vakaların %40'ında 6 aydan 10 yıla kadar hala ürtikerial döküntülere rastlanır.

Kronik ürtikerli hastaların muayenesinde, değişik büyüklük ve şekillerde, fakat genellikle dairesel biçimde, kenarları palpe edilebilen, deriden kabark lezyonlar vardır. Histopatolojik olarak non-nekrotizan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edilir. Vasküler hasar ve hücre sel debris yoktur. Mononükleer hücreler lenfosit ve mast hücreleridir. Lenfositlerin T-helper fenotipleri baskın olup HLA-DR antijeni ekspres ederler. Bazı hastalarda hücre sel hasar olmaksızın kapiller ve postkapillovenüllerin etrafında nötrofil birikimi görülebilir. Kronik ürtiker lezyonlarındaki perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu bir geç faz reaksiyonu olarak değerlendirilmektedir. Ancak, kronik ürtikerdeki histopatoloji bilinen klasik geç faz reaksiyonlarından farklıdır. Örneğin burun, akciğerler ve derideki geç faz reaksiyonlarında bazofiller belirgindir. Bununla birlikte kronik ürtiker lezyonlarında bazofil artışı gözlenmemektedir. Eozinofiller burun mukozası ve akciğerlerdeki geç faz reaksiyonun en önemli hücreleridir. Ama kronik ürtiker lezyonlarında az sayıda gözlenmektedir. Kronik ürtiker lezyonlarında majör temel proteinin tespit edilmesi, eozinofillerin olaya geçici olarak katıldığı ya da teknik birtakım nedenlerle histolojik olarak gösterilemediklerini düşündürmektedir. Akciğer, burun mukozası ve deride klasik geç faz reaksiyonlarında monosit artışı minimaldir, bununla birlikte kronik ürtiker lezyonlarındaki hücrelerin %20'sini monositler oluşturmaktadır. Bu da önemli bir farklılıktır. Aynı şekilde lenfositler de kronik ürtiker lezyonlarında belirgin hücrelerdir.

Kronik ürtikerde gözlenen ve mast hücrelerinin rol oynadığı bu histopatolojiler ile ilgili daha

fazla bilgiye ihtiyaç olduğu kesindir. Ayrıca, özellikle otoimmün kronik ürtikerlerde, burun mukozası ve akciğerlerdeki mast hücrelerinin de aynı otoantikorlara aynı cevapları vermesi beklenirken, bu tür farklı geç faz reaksiyonlarının neden sadece deriye sınırlı kaldığı da açıklanamamıştır.

Bununla birlikte klasik ürtiker lezyonu (hives) görünümünde olup ancak histopatolojik görünümleri farklı olan birçok ürtiker tipi de vardır. Olayın fizyopatolojisinde rol oynayan temel medyatör histamindir ve lezyon bölgesinde belirgin bir konsantrasyonda ölçülmüştür. Diğer medyatörler ise kininler, eikosanoidler ve nöropeptidler olup lezyon bölgesinde anlamlı sayılabilecek konsantrasyonlarda ölçülmemişlerdir. Malcolm ve arkadaşları kronik idyopatik ürtikerli hastaların serumlarında nonsitokin medyatörler saptanmıştır. Bu molekül, molekül ağırlığı 100.000'in üzerinde olan IgG'dir. IgG kan bazofilleri ve deri mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur. Bunlar IgE reseptörlerinin alfa subunitlerine yüksek afinite göstererek bağlanırlar ve mast hücreleri ile bazofillerden histamin salınımı olur.

Diğer bazı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarla da kronik ürtikerin otoimmün bir hastalık olabileceği son zamanlarda değer kazanan diğer bir görüş olarak ortaya çıkmıştır. Bu görüşün ortaya atılmasında ilk tespit otoimmün hipotiroidili (Hashimoto tiroiditi) hastalarda tiroglobulin ve peroksidaz otoantikorlarının varlığı ile birlikte kronik ürtiker görülmesidir. Kronik ürtikerli hastalarda bu otoantikorların 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 etmektedir. Diğer yandan otoantikorlarda da tedavi ile değişiklik olmamaktadır.

Kronik ürtikerli hastalarda tanımlanmış diğer otoantikorlar, IgG ya da IgM yapısında anti-IgE antikorlarıdır. Bu antikorların oranı %10 olarak bildirilmektedir. Sağlıklı kontrollerin serumlarında bu-

lanmamaktadır ve soğuk ürtikeri hariç diğer ürtiker tiplerinde tespit edilmemektedir. İleri sürülen hipotez bu antikorların mast hücrelerini degranüle edilerek akut ürtiker plağını oluşturması ve sonrasında gelişen geç faz hücrenel infiltrasyona aracılık etmeleri şeklindedir.

Kronik ürtikerli hastalarda diğer bir otoantikor ise %30-40 oranında bildirilen anti-IgE reseptör antikorudur. Anti reseptör antikorları %10 hastada anti-IgE antikorları ile birlikte dir. 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.

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

Kronik ürtikerde, gıdalar akut ürtikerde olduğu kadar sık rastlanan bir neden değildir. Gıdalar kronik ürtiker ve anjiödem nedeni olarak düşünüldüğünde genellikle gıdalarla deri testi uygulanmaktadır. Gıdalarla deri testlerinin pozitif çıkma oranı yüksek olsa da, 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-anjiödem düşünülen hastalarda kademeli gıda eliminasyonu ile semptomların seyri değerlendirilebilir. Semptomlar günlük olarak ya da en azından bir hafta içinde birden fazla kez tekrarlamaktaysa, hasta 5 gün süreyle pirinç, su ve etten oluşan bir diyetle alınır. Ürtiker kliniğinde değişiklik olmaz ise gıdaların ve gıda katkı maddelerinin sorumlu etken olması ihtimali zayıftır. Ürtiker remisyonuna girer ise hastanın diyetine 2-3 günde bir yeni gıdalar kademeli olarak eklenir. Ürtiker tekrarladığında diyetle eklenen son gıda ürtikerden sorumlu etken olarak değerlendirilerek diyetten tamamen çıkarılma yoluna gidilir.

Gıda boyalarına, doğal salisilatlarla ve benzoik

asit derivelerine duyarlılık kronik ürtikere neden olabilir. Diyetten bu maddelerin eliminasyonu faydalı bir yaklaşımdır. Tarrazin duyarlılığı kronik ve kontrol edilmesi zor ürtiker vakalarının %8'inde sorumlu etken olarak bildirilmiştir. Fakat bu oranın bu kadar yüksek olmadığı ve salisilat ve benzoat duyarlılığının da kronik ürtikerde etken olma oranının sifıra yakın olduğu konusunda görüşler de vardır.

Kronik ürtiker ve anjiödem sistemik bir hastalığın bulgusu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Sistemik vaskülitler klinik olarak klasik ürtikere ayrılmayacak şekilde kronik ürtiker tablolarına neden olabilirler. Bu nedenle kronik ürtikerli erişkin hastalarda SLE c, Sjögren sendromu, romatoid artrit gibi kollagen vasküler hastalıklar akla getirilmelidir. Karsinomalar ve lenfoid malignitelerle birlikte kronik ürtiker vakaları da bildirilmiştir. Ancak, gerek maligniteler gerekse kronik ürtiker sık rastlanan hastalıklar olduğundan bu vakaların koinsidens 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 antijeni-antikör komplekslerinin, diğer immün kompleks hastalıklarında da olduğu gibi ürtikere neden olması muhtemeldir. Ama bu konuyla ilgili ileri çalışmalar yoktur.

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

Askaris, ankilositoma, strongloides, filaria, ekinokokkus, şhistozoma, trişinella, toxocara and fasiola gibi birçok enfestasyonun ürtikerle birlikte olduğu bilinmektedir. Bu parazitik enfestasyonlar genellikle periferik kanda belirgin

eozinofil artışı ile birlikte dir.

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

Diş abselerinin veya safra kesesi enfeksiyonlarının tedavisi ile iyileşen kronik ürtiker vakaları ile ilgili bildirimler vardır. Ama geniş serilerde yapılan çalışmalar bu enfeksiyonlar ile ürtiker arasında ilişki olmadığını ortaya koymuştur.

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

## ■ Ürtiker ve Vaskülitler

Bazı vaskülitlerde de kronik ürtiker görülmektedir. Serum hastalığı ya da SLE olan hastalarda ürtiker alta yatan asıl hastalığın bir manifestasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastaların biyopsilerinde küçük venüllerde nekrotizan vaskülit, PMNL infiltrasyonu, immünglobulin ve kompleman birikimi gösterilmiştir. Ayrıca sınıflandırılmı ş bir kollajen vasküler hastalığı olmayan kutanöz vaskülitli hastalarda da kronik ürtiker görülebilmektedir. Bu hastalar yüksek ve normal serum kompleman düzeyleri olanlar şeklinde iki ayrı alt gruba ayrılmaktadır.

Diğer bir özel kronik ürtikerli hasta grubu ise kutanöz vaskülit ve düşük serum kompleman düzeyi olan hastalardır. Bu hastalarda ANA negatiftir. Bu sendrom konnektif doku hastalığına benzetmekle birlikte herhangi bir sınıfa girmemektedir

Tablo-5: Kronik ürtikerin yaygın görülen tiplerinin özellikleri

Özellikler	Kronik ürtiker	Ürtikerial vaskülit
<b>Lezyonların özelliği</b> - Süresi - Purpura - Ağrı - Kaşıntı - Hiperpigmentasyon	<24 hayır hayır evet hayır	>24 evet evet belki evet
<b>Sistemik bulgular</b> - Artralji - Ateş - Abdominal ağrı - Nefrit - Obstruktif havayolu hastalığı	belki hayır belki hayır hayır	evet evet evet evet evet
<b>Laboratuvar bulguları</b> - Sedimentasyon - Akut faz reaktanlarındaki artış - Serum C3'te azalma - Serumda immün kompleksler	belki belki hayır hayır	evet evet belki belki
<b>Histolojik bulgular</b> - Venül endotel hücrelerinde şişme - Venülde lökosit invazyonu - Eritrositlerin ekstravazasyonu - Lökositoklastosis - Fibrin depositleri	belki belki hayır belki belki	evet evet evet evet evet
<b>Direkt immüno Floresan bulguları</b> - C3 - İmmünglobulin - Fibrin	hayır belki belki	evet evet evet
<b>Antihistaminik tedavisine yanıt</b>	evet	belki

ve hipokomplementemik ürtikeriyal vaskülit sendromu olarak adlandırılmaktadır.

Bu sendromda üveit, glomerulonefrit, psödotümör serebri, anjiyoödem, artralji veya miyalji gibi diğer sistem tutulumları da oluşabilmektedir. Hipokomplementemik ürtikeriyal vaskülit sendromu, klasik kompleman aktivasyonu ve dokuda immün kompleks birikimi ile birlikte inflamasyonun olduğu immün kompleks aracılıklı bir hastalıktır. Ürtiker, anafilatoksinlerin oluşumu ve kutanöz mast hücresi degranülasyonuna bağlıdır. Kronik ürtikerin ürtikeriyal vaskülitten ayrırcı tanısında Tablo-6'daki kriterler kullanılabilir.

## ■ Kronik Ürtikerde Tanıya Yönelik Testler

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

Kronik ürtikerli hastalarda tam kan sayımı veya periferik yayma anormallikleri veya yüksek sedimentasyon nadiren tespit edilen bulgulardır. Bu nedenle

rutin uygulamada bu testlerin her hastaya uygulanmasının gerekli olmadığı yönünde görüşler vardır. Bazen henüz tanı konmamış SLE hastalarında kronik ürtiker ilk klinik bulgu olarak görülebilir. Ama bu olasılık tüm kronik ürtiker hastalarında rutin olarak ANA tetkikinin yapılmasını gerekli kılmamaktadır. SLE tanısı gözden kaçırılmış olsa bile, hastalığın kısa süre sonra diğer klinik bulgularıyla kendini belli edeceği ve ileri tetkiklerin gerekeceği şeklinde görüşler vardır.

Antitiroit otoantikörlerinin kronik ürtiker ile birlikte görülebilmesine rağmen, ötiroid bir hastada bu tetkikin bir tarama testi olarak yapılması



önerilmemektedir. Diğer yandan, kliniğimizde sürdürülen bir çalışmanın ön bulguları bu görüş ile uyumlu değildir. Hastalar ötiroid ve normal ultrasonografik bulgulara sahip olsa bile, yüksek titrede tiroid otoantikörlerinin varlığında kronik ürtiker görülmektedir. Klasik tedavilere cevap vermeyen bu hastalar tiroid hormon replasman tedavisine iyi cevap vermektedirler. Bu nedenle özellikle diğer tedavilerden fayda görmemiş olan uzun süreli kronik ürtiker vakalarında tiroid otoantikörlerinin taranmasının faydalı olacağı düşünülebilir.

Deri biyopsisi ise klinik bir yaklaşım olmaktan çok araştırmaya yönelik bir işlemdir. Kutanöz veya sistemik vaskülit düşündürülen bulgular olmayan vakalarda uygulanmamalıdır.

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

## ■ Kronik Ürtiker- Anjiödem Tedavisi

Kronik ürtikerli hastanın tedavi yönüyle değerlendirilmesine etiyolojik faktörün tanımlanması ve eliminasyonu ile başlanmalıdır. Ürtiker şikayeti olan tüm hastalara asetil salisilik asit ve NSAİ ilaçları kullanmaması gerektiği özellikle belirtilmelidir. Çünkü bu tür ilaçlar hastaların yaklaşık %50'sinde ürtiker ataklarının alevlenmesine neden olmaktadır. Aspirin ile şikayetleri alevlenen hastalar, aynı zamanda çapraz reaktivite veren azo boyaları ve benzoatlardan da kaçınılmalıdır. Opiatlar da mast hücreleri degranülasyonuna neden oldukları için bu maddeyi içeren ilaçların da eliminasyonu sağlanmalıdır.

Kronik ürtiker tedavi stratejisi histopatolojik bulgulara göre belirlenebilir. Temel olarak 2 ayrı tip histopatoloji tespit edilmektedir: Lenfosit predominat olan tip ve PMNL predominat olan tip. PMNL predominat olan kronik ürtikerler, klasik tedavi yöntemlerine genellikle cevap vermemektedir. Bu nedenle klinik bulgular ve önceki tedavilerin sonuçlarıyla deri biyopsisi en-

dikasyonu konuyorsa, hastalara biyopsi uygulanarak histopatolojik değerlendirilme yapılması önerilmektedir. Fakat hastaların büyük bir kısmında ürtiker genellikle lenfosit predominant tipte olup başlangıçta deri biyopsisi gerekli değildir. Biyopsi endikasyonu belirlenirken, öncelikle hastaya klasik tedavi yöntemleri uygulanması, tedaviye cevap alınamayan vakalarda histopatolojik tanıya gidilmesi önerilmektedir.

Antihistaminikler kronik ürtikerde etkili ve ilk tercih edilen ilaçlardır. Antihistaminiklerin tedavide kullanımının temeli, kronik ürtiker fizyopatolojisinde primer olarak mast hücreli kaynaklı histaminin rol oynamasıdır. Antihistaminikler genellikle lezyonların sayısını azaltmamakla birlikte pruritusu belirgin olarak baskılamaktadırlar. Klasik birinci kuşak H1 antihistaminikler ve ikinci kuşak nonsedatif uzun etkili antihistaminiklerin etkinlikleri genellikle benzerdir. Çoğu hastada tek bir antihistaminik yeterli olabilmekle birlikte, bazı hastalarda ayrı gruplardan 2 antihistaminik kombinasyonu da gerekebilir. Uzun etki süreli ikinci kuşak antihistaminiklerden astemizol ve terfenadin ile tedavide özellikle dikkat edilmesi gereken nokta birlikte kullanılan diğer ilaçların olup olmadığıdır. Makrolid antibiyotikler ve imidazol grubu antifungal ilaçlar karaciğerde ilaç metabolizması ile ilgili enzim sistemini inhibe etmekte ve bu sistem ile metabolize olan astemizol ve terfenadinin serum konsantrasyonları artmaktadır. Bu yüksek konsantrasyonlar "torsade de pointes" olarak bilinen ve fatal potansiyel taşıyan kardiyak aritmilere neden olmaktadır.

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

Histaminin hem H1 hem de H2 reseptörleri üzerinden fonksiyon yaptığı düşünülerek

tedavide H1 ve H2 reseptör antagonistlerinin kombinasyonu da uygulanabilir. Bu kombinasyonun H1 antihistaminiklerin etkinliğine belirgin bir katkı sağlamadığı görüşü hakimse de, bazı hastalarda faydalı olduğuna dair bildirimler vardır. H1 antihistaminiklere yeterli cevabın alınmadığı hastalarda tedaviye eklenebilir.

Nifedipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin antihistaminiklerle birlikte verilmesinin bazı hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak etkinlikleri sınırlıdır ve yine tedaviye cevap alınmayan hastalarda alternatif kombinasyon olarak denenebilir.

Kortikosteroidler de kronik ürtiker tedavisinde kullanılan ve etkinliği tartışılmaz ilaçlardır. Ancak birçok yan etkileri nedeniyle kortikosteroidler uzun süreli kullanım için uygun değildir. Bununla birlikte hastalığın kısa süre içinde kontrol altına alınabilmesi için kısa süreli düşük doz (20-30mg/gün) kortikosteroid tedavisi uygulanabilir. Fakat hastaların çoğunda kortikosteroidlerin kesilmesini takiben ürtiker nüks etmektedir. Bu nedenle son yıllarda daha uzun süreli ve özellikle "alternate day" kortikosteroid tedavileri kronik ürtiker hastaları için önerilmektedir.

Ketotifen kronik ürtikerin uzun süreli tedavisinde etkili olan bir ilaçtır. Benzo-cyclo-hepta-thiophene derivativesidir. Mast hücre membranını stabilize etmesinin yanında H1 reseptör antagonist aktivitesi de vardır. Oral antidiyabetik kullanan hastalarda reversibl trombositopeni bildirilmiş olan nadir vakalar dışında toksisitesi olmayan bir ilaçtır. En önemli yan etkisi sedasyon ve iştah artışıdır.

Biyopside PMNL hücre hakimiyeti olan ürtiker vakaları antihistaminik tedaviye sıklıkla iyi cevap vermemektedir. Fakat histaminin ürtiker fizyopatolojisindeki rolü nedeniyle bu hastalara da antihistaminik tedavi diğer ilaçlarla birlikte veril-

melidir. Bu tür vakalardaki etkinliği nedeniyle önerilen antihistaminik setrizindir. Alındıktan sonra aktif metaboliti olan hidroksisizine yıkılan setrizinin 24 saat gibi uzun bir etki süresi vardır. Ayrıca antihistaminik etkinliği yanında antiinflamatuvar etkileri de sözkonusudur. Setrizinin nötrofil, eozinofil ve bazofillerin migrasyonunu basıncıladığını gösteren çalışmalar vardır.

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

Klasik tedavilere ve kabul edilebilir dozlarda kortikosteroidlere cevap vermeyen kronik ürtiker vakalarında immünsupressif tedavi alternatifini araştırılmaktadır. Fakat halen kabul edilmiş bir tedavi protokolü yoktur. Serumda otoantikörlerin bulunduğu kronik ürtikerli hastalarda plazmaferez, intravenöz gama globulin, metotreksat ve siklosporin gibi spesifik antiinflamatuvar tedaviler düşünülebilir.

## Referanslar:

1. Kılıçturgay, K. *İmmunoloji* 1996.
2. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M et al. *The impact of chronic urticaria on the quality of life. Br J Dermatol* 1997; 136: 197.
3. 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.
4. Tong IJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP et al. *Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 461.
5. Baty V, Hoen B, Hudziak H, Aghassian C et al. *Schnitzler's Syndrome: Two case reports and review of the literature. Mayo Clin Proc* 1995; 70: 570.
6. deShazo RD, Kemp SF. *Allergic reactions to drugs and biologic reagents. JAMA* 1997; 278: 1895.
7. Bernhisel-Broadbent J. *Allergenic cross-reactivity of foods and characterization of food allergens and extracts. Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 295.
8. Ortolani C, Spano M, Pastorello E, Bigi A et al. *The oral allergy syndrome. Ann Allergy* 1988; 61: 47.
9. Sampson HA. *Food allergy. JAMA* 1997; 278: 1888.
10. Golkar L, Bernhard JD. *Mastocytosis. Lancet* 1997; 349: 1379.
11. Charlesworth EN. *The spectrum of urticaria: All that urticates may not be urticaria. Immunol and Allergy Clin North Am* 1995; 15: 641.
12. Beltrani VS. *Urticaria and Angioedema. Dermatol Clinics* 1996; 14: 171.
13. Charlesworth EN. *Urticaria and angioedema: A clinical spectrum. Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 484.
14. Sabroe RA, Greaves MW. *The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. Arch Dermatol* 1997; 133: 1003.
15. Jacobson KW, Branch LB, Nelson HS. *Laboratory tests in chronic urticaria. JAMA* 1980; 243: 1644.
16. Malcolm Greaves. *Chronic urticaria. J. Allergy Clin Immunol* 105: 4.
17. Ernest N Charlesworth. *Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. Annals of Allergy* 1996.