

Kronik Ürtikerli Hastalarda Etyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Ümmühan ŞEKER¹, Esra ÖZSOY ADIŞEN²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Çalışmamızda kronik ürtiker (KÜ)'e neden olabilecek faktörlerin tespitinde anamnez, klinik bulgular, rutin tanısal testler ile otolog serum ve plazma deri testlerinin (OSDT ve OPDT) yeterliliği ve gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya altı haftadan uzun süre ürtiker ve/veya anjioödem semptomları tarifleyen 52 erişkin hasta dahil edildi. Tüm hastalar allerjik, otoimmün, enfeksiyöz ve dahili hastalıklar açısından tetkik edildi. Ürtiker-ürtikeryal vaskülit (ÜV) ayrımında kesin tanı histopatolojik değerlendirme ile konuldu. Otolog serum ve plazma deri testi 51 hasta ve 28 sağlıklı gönüllüye uygulandı. Hastaların %32,7'sinde fiziksel ürtiker (FÜ) tespit edildi. Emosyonel stres, en sık (%75) tetikleyici olarak belirlendi. Kronik spontan ürtiker (KSÜ)'li hastalarda OSDT ve OPDT sırasıyla %55,5 ve %16 oranında pozitif bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,021$). Tiroid otoantikörleri ile OSDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,031$). Fiziksel ürtiker, kronik ürtikeryal semptomlarla başvuran hastalarda öncelikle dışlanması gereken ürtiker alt tipidir. Hastalığın yönetiminde emosyonel stres kontrolü göz önünde bulundurularak hastalara gereken psikososyal destek sağlanmalıdır. Otolog serum deri testi pozitif olan hastaların tiroid otoimmünitesi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Rutin ve geniş laboratuvar incelemelerinin yerine anamnez ve fizik muayene ile elde edilmiş verilere dayanılarak etyolojik araştırmalar planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik ürtiker. Etyoloji. Tanısal testler. Otolog serum deri testi. Otolog plazma deri testi.

Etiologic Factors in Patients with Chronic Urticaria

ABSTRACT

In our study, we aimed to evaluate the sufficiency and necessity of anamnesis, clinical findings, routine diagnostic tests, and autologous serum and plasma skin tests (ASST and APST) in determining the factors that may cause chronic urticaria. Fifty-two adult patients with urticaria and/or angioedema symptoms for more than six weeks were included in the study. All patients were investigated for allergic, autoimmune, infectious and internal diseases. Differential diagnosis of urticaria and urticarial vasculitis was made by histopathological evaluation. Autologous serum and plasma skin tests were applied to 51 patients and 28 healthy volunteers. Physical urticaria was detected in 32.7% of all patients. Emotional stress was the most frequent (75%) trigger. Autologous serum and plasma skin tests were found positive in 55.5% and 16% respectively in patients with chronic spontaneous urticaria and the difference was statistically significant ($p = 0.021$). There was a statistically significant relationship between thyroid autoantibodies and ASST positivity ($p=0.031$). Physical urticaria is the subtype of urticaria that should be excluded primarily in patients presenting with chronic urticarial symptoms. Psychosocial support should be provided to patients by taking emotional stress control into consideration in management of the disease. Patients with positive ASST should be evaluated for thyroid autoimmunity. Instead of routine and extensive laboratory studies, etiologic investigations should be planned based on the data obtained by anamnesis and physical examination.

Key Words: Chronic urticaria. Etiology. Diagnostic tests. Autologous serum skin test. Autologous plasma skin test.

Geliş Tarihi: 19 Ekim 2018
Kabul Tarihi: 25 Aralık 2018

Dr. Ümmühan ŞEKER
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı,
Görükle, BURSA
Tel.: 0224 295 09 40
E-posta: md.u.seker@gmail.com

Kronik ürtiker, genel popülasyonun %0,5-1'inde görülen ve altı haftadan uzun süren ürtiker ve/veya anjioödem atakları ile seyreden bir hastalık olup, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir¹. Hastalığın etyopatogenezinde ve tetiklenmesinde rolü olan faktörlerin tespiti ve uzaklaştırılması en ideal tedavi yaklaşımı olmakla birlikte, KÜ'lü olguların %50'sinde spesifik bir tetikleyici faktör tespit edilememektedir². Son yıllarda KÜ'lü hastalarda tarama esasına dayanan rutin incelemelerin yapılması yerine, tetkiklerin anamnez ve fizik muayene bulguları doğrultusunda

planlanması önerilmektedir³. Ancak hasta beklentisi ya da altta yatan bir hastalığın tanısının atlanması endişesiyle ayrıntılı laboratuvar testleri uygulanmaya devam edilmektedir.

Çalışmamızda, KÜ'ye neden olan faktörlerin tespitinde anamnez, klinik bulgular, OSDT, OPDT ve rutin laboratuvar tetkiklerinin yeterliliği ve gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

En az altı hafta süreyle tekrarlayan ürtiker ve/veya anjiödem yakınmaları nedeniyle değerlendirilen on sekiz yaş üstü 52 ardışık hasta prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Gebelik ve emzirme döneminde olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Ototolog serum ve plazma deri testi için daha önce ürtiker atağı geçirmemiş, bilinen sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, yaş ve cinsiyet özellikleri çalışma grubundaki hastalara benzer 28 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam alınarak, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

Standart bir anket formu ile hastaların sosyodemografik özellikleri, hastalık süreleri, ataklara eşlik eden semptom ve bulguları, olası tetikleyicileri, eşlik eden atopik ve sistemik hastalıkları, ilaç kullanımları, ailesel atopi öyküleri, başvuru anına kadar aldıkları tedaviler ve bu tedavilere yanıtları kaydedilmiştir.

Çalışmamızda hastalar klinik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır³. Anamnez ve klinik özellikleri ile FÜ düşünülen olgularda tanı provokasyon testleriyle doğrulanmıştır⁴. Ürtikeryal vaskülit tanısı histopatolojik değerlendirme ile konulmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tam kan sayımı (CBC), açlık kan şekeri (AKŞ), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT), tam idrar tetkiki (TİT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), anti-streptolizin O (ASO), hepatit belirteçleri, tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve tiroid otoantikörleri (Anti T, Anti TPO, Anti TSH reseptör blokeri), anti-nükleer antikor (ANA), kompleman (C3, C4) ve immünglobulin düzeyleri (IgA, IgG, IgM, IgE) incelemeleri yapılmıştır. Gizli enfeksiyon odaklarının tespitine yönelik hastalar boğaz kültürü, sinüs (Water's) grafisi, postero-anterior akciğer grafisi, dışkıda parazit taraması ve *H.pylori* enfeksiyonuna yönelik C14-üre nefes testi ile değerlendirilmiştir. Klinik şüphe varlığında olgular, kadın hastalıkları ve doğum, ağız ve diş sağlığı ve psikiyatri bölümlerine konsülte edilmiştir.

Deri prik testi, almakta oldukları antihistaminik ve/veya immünsüpresif tedavileri kesilebilen 18 hastaya, hastalığın remisyon döneminde uygulanmıştır; 11 inhalan ve 20 besin (Allermed Laborato-

ries&Allergenic Extracts, San Diego, CA, USA) olmak üzere toplam 31 standart allerjen kullanılmıştır. İşlemden on beş dakika sonra negatif kontrol ile reaksiyon yokluğunda allerjenin oluşturduğu endurasyon çapının 3 mm ve üzerinde olması durumunda yanıt pozitif kabul edilmiştir.

Hastalığın aktif döneminde toplam 51 hastaya OSDT ve OPDT uygulanmıştır. Bir hasta OSDT ve OPDT uygulamasını kabul etmemiştir. Ototolog serum ve plazma deri testi için 0,05 mL steril otolog serum, son konsantrasyonu 0,125 mol/L olacak şekilde trisodyumsitrat ile muamele edilmiş otolog plazma, negatif kontrol (%0,9 serum fizyolojik ve 0,105 M trisodyum sitrat) ve pozitif kontrol (10 mg/mL histamin) kullanılmıştır⁵. Serum fizyolojik ve trisodyum sitrat ile reaksiyon yokluğunda, otolog serum ve plazmanın neden olduğu eritemli papülün çapının 1,5 mm'den büyük olması durumunda testler pozitif kabul edilmiştir.

Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi: Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak; kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testiyle araştırılmıştır. Kategorik değişkenler, Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelenmiştir. Kronik spontan ürtiker grubunda OSDT ve OPDT prevalansları arasındaki farkın önemliliği ise McNemar testiyle değerlendirilmiştir. Sonuçlar $p < 0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Demografik/Klinik Özellikler: Çalışmamıza %34,6'sı (n=18) erkek, %65,4'ü (n=34) kadın toplam 52 hasta dahil edilmiştir. Hastalarımızın yaşı 20 ile 79 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $41,3 \pm 13,6$ dır.

Hastaların %36,5'i (n=19) KSÜ, %32,7'si (n=17) FÜ, %19,2'si (n=10) ÜV, %5,8'i (n=3) kronik epizodik ürtiker (KEÜ), %5,8'i (n=3) ürtikerin eşlik etmediği anjiödem (ÜEA) tanısı almıştır. Fiziksel ürtikerli hastaların %88,2'sine (n=15) semptomatik dermatografizm (SD), %5,9'una (n=1) akkiz soğuk ürtikeri ve %5,9'una (n=1) kolinerjik ürtiker tanısı konulmuştur. Fiziksel ürtikerli hastaların %23,5'inde (n=4) eş zamanlı ikinci bir FÜ formu saptanmıştır. Kronik spontan ürtikerli hastaların %31,5'inde (n=6) ve ÜV'li hastaların %40'ında (n=4) ikinci bir ürtiker formu olarak SD ve/veya gecikmiş basınç ürtikeri tespit edilmiştir. Hastalık süresi medyan değeri 19 (4-480) ay olarak belirlenmiştir.

Kronik Ürtikerde Etyolojik Faktörler

Kronik spontan ürtikerli olguların %73,7'si (n=14), FÜ'lü olguların %5,9'u (n=1), ÜV'li olguların %90'ı (n=9) ile KEÜ'lü olguların %100'üne (n=3) anjiödem tablosunun eşlik ettiği belirlenmiştir. Kronik spontan ürtikerli, KEÜ'lü ve ÜV'li hastalar arasında anjiödem sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=1,000).

En sık aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİ) olmak üzere hastalarımızın %9,6'sı tarafından ilaçlar tetikleyici faktör olarak tanımlanmıştır. Şikayetlerini spesifik bir gıda tüketimi ile ilişkilendiren 12 hastada (%23) kuruyemiş, katkılı gıdalar ve deniz ürünleri tetikleyici olarak kaydedilmiştir. Diş-diş eti, üst solunum yolu ve genito-üriner sistem enfeksiyonları ile ürtikeryal ataklarını ilişkilendiren hasta oranı %7,7 (n=4) olarak belirlenmiştir. Kadın olguların %5,9'u (n=2) şikayetlerinin premenstrüel dönemde artış gösterdiğini bildirmiştir. Yünlü kıyafetler, iki hasta (%5,9) tarafından kontakt tetikleyici olarak belirtilmiştir.

Kronik spontan ürtikerli hastalar arasında kişisel ve ailesel atopi öyküsü, sırasıyla %5,2 (n=1) ve %31,5 (n=6) hasta tarafından bildirilmiştir.

Olguların %19,2'si (n=10) eş zamanlı otoimmün bir hastalığa sahip olduğunu ifade etmiştir.

Fizik Muayene Bulguları: Beş olguda dermatofit enfeksiyonu, üç olguda akne, bir olguda vitiligo, bir olguda rekürren aftöz stomatit ve bir olguda verruka vulgaris olmak üzere olguların %23'8'inde (n=10) ürtikere eşlik eden başka bir dermatolojik hastalık saptanmıştır.

İlgili bölümlerce değerlendirme sonucu hastaların %21,1'inde (n=11) dental, kadın hastaların %26,4'ünde (n=9) vajinal enfeksiyon tespit edilmiştir.

Emosyonel uyarıların atakların başlamasına ve mevcut atağın şiddetlenmesine etkisi sorgulandığında, hastaların %75'i (n=39) emosyonel stresin hastalığın seyir ve şiddetini etkilediğini belirtmiş ve psikiyatri bölümüne konsülte edilmiştir. Bir hasta psikiyatrik değerlendirmeyi kabul etmemiştir. Ürtiker alt grupları arasında tanımlanmış psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo I).

Tablo I. Tanı gruplarına göre hastaların tanımlanmış psikiyatrik bozuklukları

Tanı	KSÜ (n=19) n (%)	FÜ (n=16) n (%)	ÜV (n=10) n (%)	ÜEA (n=3) n (%)	p
Depresyon	5 (%26,3)	4 (%25)	4 (%40)	-	0,657
Yaygın anksiyete bozukluğu	1 (%5,2)	-	-	-	-
Obsesif kompulsif kişilik özelliği	2 (%10,5)	3 (%18,7)	-	-	0,570
Algılanan stres	3 (%15,8)	4 (%25)	2 (%20)	3 (%100)	0,330
Alkol bağımlılığı	-	-	1 (%10)	-	-
Patoloji saptanmayan	4 (%21,0)	1 (%6,2)	1 (%10)	-	-

*her bir durum için kolon yüzdesi

Laboratuvar Bulguları: Hastalarımızın laboratuvar bulguları detaylarıyla Tablo II'de gösterilmiştir. Laboratuvar bulgularında anormal değerler saptanan olgu sayısı az olduğundan sadece ESR ve CRP değerleri yönünden KSÜ, FÜ ve ÜV alt grupları arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo II. Tanı gruplarına göre hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Kronik spontan ürtiker (n=19)	Fiziksel ürtiker (n=17)	Ürtikeryal vaskülit (n=10)	Kronik epizodik ürtiker (n=3)	ÜEA (n=3)	p
CBC anormallikleri	3	2	2	3	-	
AKŞ yüksekliği	1	2	1	-	-	
KCFT anormallikleri	3	-	1	-	1	
BFT anormallikleri	-	-	-	-	-	
TİT anormallikleri	2	-	-	-	-	
ESR yüksekliği	7	1	4	1	-	0,049*
CRP yüksekliği	13	2	6	2	-	0,003*
ASO yüksekliği	-	-	-	-	-	
TFT anormallikleri	2	-	-	-	-	
Tiroid otoantikörleri	5	6	3	1	1	
Hepatit belirteçleri	-	1	-	-	1	
HIV pozitifliği	-	-	-	-	-	
ANA pozitifliği	3	5	-	-	-	
IgE yüksekliği	1	-	-	-	-	
Hipokomplementemi	-	-	-	-	1	
Gamopati	-	-	-	-	-	
Gaytada parazit**	-	-	1	-	-	

* KSÜ, FÜ ve ÜV grupları arasında

** 51 olguda, en az 1 değerlendirme

CBC:Hb (11-17,5) g/dL>), Beyaz küre (4,5-11x10.97/uL), Trombosit (130-400 x10.97/uL)

AKŞ:(70-100 mg/dl)

KCFT:AST: 0-40 U/L, ALT: 0-40 U/L, Alkalen fosfataz:53-141 U/L, GGT:0-50 U/L, T.bilirubin:0,2-1,3 mg/dl, D.bilirubin:0-0,5 mg/dl

BFT:BUN:5-25 mg/dl, Kreatinin:0,5-1,4 mg/dl

TİT:Hematüri, piyüri bulgularından en az birinin varlığı

ESR:(0-20 mm/h);CRP:(0-6 mg/L)

ASO:(0-200 IU/ml)

TFT:sT3:2,3-4,2 pg/ml, sT4: 0,89-1,76 ng/dl, TSH:0,35-5,5 mIU/ml

Tiroid otoantikörleri: Anti T:0-60 U/ml, Anti TPO: 0-60 U/ml

ANA:(+ ile ++++ arasında)

Total C3:79-152 mg/dl Total C4:16 -38 mg/dl

Total IgG:751-1560 mg/dl, Total IgM: 46-304 mg/dl, Total IgA:82-453 mg/dl, Total IgE:10-506 IU/ml

Diğer incelemeler: Hastaların %55'inin (n=29) sinüs (Water's) grafisinde mukozal kalınlaşma veya havalanmada azalma bulgularından en az biri izlenmiş olup hiçbirinde polipoid kalınlaşma, hava-sıvı seviyesi ve tam opasifikasyon izlenmemiştir. Grafisinde patolojik bulgu tespit edilen hastaların %19,2'si (n=10) eşlik eden sinonazal semptomlar nedeni ile kronik sinüzit tanısı almıştır.

Olguların %94'ünün (n=49) postero-anterior akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmaz iken bir olguda kostofrenik sinüs küntlüğü, bir olguda şüpheli nodül ve bir olguda retikülonodüler dansite artışı saptanmıştır.

Olgularımızın %57,7'sinde (n=30) C14-üre nefes testi ile *H.pylori* pozitifliği tespit edilmiştir. *H.pylori* enfeksiyonu belirlenen olguların %50'sinde hastalık semptomatik seyretmiştir. Kronik spontan ürtiker grubunun %52,6'sında (n=10), FÜ grubunun %58,8'inde (n=10) pozitiflik tespit edilmiş olup ürtiker alt grupları arasında *H.pylori* enfeksiyonu görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,544).

Deri Testleri: Deri prik testi uygulanabilen 18 hastanın %27,8'inde (n=5) en az bir allerjene karşı pozitif reaksiyon saptanmıştır. Bu beş hastanın ikisinde aeroallerjenler ile, birinde gıda allerjenleri ile, diğer ikisinde ise hem aeroallerjen hem de gıda allerjenleri ile pozitif reaksiyon elde edilmiştir.

Kronik spontan ürtiker ile yaş ve cinsiyet özellikleri bakımından bu gruptan farklı olmayan (p=0,874) sağlıklı kontrol grubunun OSDT ve OPDT sonuçları Tablo III'te belirtilmiştir. Kronik spontan ürtikerli bir hasta otolog serum ve plazma deri testi uygulanmasını kabul etmediği için 18 KSÜ'lü hasta değerlendirilmiştir. Kronik spontan ürtikerli hasta grubunda OSDT'nin OPDT'ye göre pozitif olma oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,021). Otolog serum ve plazma deri testi uygulanan 17 FÜ'lü hastanın birinde negatif kontrol alanında reaksiyon saptanması üzerine 16 hastanın sonucu değerlendirmeye alınmıştır. Fiziksel ürtikerli 16 hastanın %31,2'sinde (n=5) OSDT pozitif, %68,8'inde (n=11) negatif; OPDT ise %6,2'sinde (n=1) pozitif, %93,8'inde (n=15) negatif tespit edilmiştir. Kronik spontan ürtiker ile FÜ grupları arasında OSDT ve OPDT pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p:0,193 ve p=0,401).

Kronik spontan ürtiker grubunda olguların OSDT sonuçlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları Tablo IV'te özetlenmiştir. Birinci basamak tedaviye yanıt verme yönünden OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=1,000).

Tablo III. Kronik spontan ürtiker grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında OSDT ve OPDT sonuçlarının karşılaştırılması

	Kronik spontan ürtiker (n=18)	Sağlıklı kontrol grubu (n=28)	p
OSDT			
Negatif	8 (%44,5)	20 (%71,4)	0,037
Pozitif	10 (%55,5)	8 (%28,6)	
OPDT			
Negatif	15 (%83,3)	28 (%100)	0,176
Pozitif	3 (%16,7)	-	

Tablo IV. Kronik spontan ürtiker grubunda OSDT sonuçlarına göre olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	OSDT (-) (n=8)	OSDT (+) (n=10)	p
Yaş (yıl)**	36,5±11,7	33,2±13,4	0,179
Cinsiyet *			
Kadın	4 (%50)	7 (%70)	0,278
Erkek	4 (%50)	3 (%30)	
Hastalık süresi (ay)***	7 (4-262)	7 (5-120)	0,470
Anjiödem sıklığı*	4 (%57,1)	9 (%90,0)	0,156
ESR (mm/h)***	31 (5-65)	11 (6-31)	0,150
CRP (mg/L)***	9,6 (4,2-51,9)	9,3 (1,9-14,7)	0,347
TFT anormallığı*	2 (%28,6)	2 (%20,0)	1,000
Tiroid otoantikorları*	-	5 (%50,0)	0,031
ANA pozitifliği*	1 (%14,3)	2 (%20,0)	1,000
H.pylori pozitifliği*	5 (%62,5)	6 (%60,0)	1,000
Serum IgE düzeyi (IU/ml)***	59,6 (12-7860)	125 (31,9-258)	0,890

*n (%), ** ortalama±ss, *** medyan (min-max)

Tartışma

Kronik ürtiker, genel popülasyonda %0,5-1 sıklığında görülen, altı haftadan uzun süren ürtiker ve/veya anjiödem atakları ile seyreden bir hastalıktır¹. Çalışmamızda olduğu gibi genel olarak kadınlarda ve 30-40 yaş grubunda daha sık görülmektedir⁶⁻⁹.

Çalışmamıza dahil olan 52 hasta, sıklık sırasına göre KSÜ (%36,5), FÜ (%32,7), ÜV (%19,2), KEÜ (%5,8) ve ÜEA (%5,8) şeklinde tanı almıştır. Hastalarımızın yaklaşık 1/3'ünde belirlediğimiz FÜ sıklığı, literatür verisi ile benzer olup (%13,2-33,2), KÜ etyolojisi araştırılırken ilk aşamada FÜ'nün dışlanması gerektiğini düşündürmektedir^{6,8-12}. Çalışmamızda olgularımızın %19,2'si histopatolojik olarak ÜV tanısı almıştır. Literatürde KÜ'lü hastalarda ÜV sıklığı %2-20 arasında değişen oranlarda bildirilmekte; oranlar arasındaki büyük fark vaskülit tanısında kullanılan histopatolojik kriterlerin uniform olmayışına bağlanmaktadır¹³.

Kronik Ürtikerde Etyolojik Faktörler

Kronik ürtikerde ilaç reaksiyonları sıklıkla psödoallerjik reaksiyonlarla gelişir. Literatürde KÜ etyolojisinde ilaçlar %1,2-9,1 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir^{1,6,7,11}. Çalışmamızda hastalarımızın %9,6'sı ilaçları tetikleyici faktör olarak tanımlamış ve ilaç kullanımı ile alevlenme en sık aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar ile bildirilmiştir.

Çalışmamızda KSÜ'lü hastaların %27,8'sinde deri prik testi ile atopi belirlenmiştir. Ancak gerek gıda, gerekse aeroallerjenler ile pozitiflik saptanan hastaların hiçbirinde deri testi pozitifliği ürtiker kliniği ile ilişkilendirilmemiştir. Kronik ürtikerin IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonlarından çok farklı nedenlerle gelişen bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünülmekte ve anamnezde şüphelenilmedikçe deri prik testinin rutin olarak yapılması önerilmemektedir¹.

Kronik ürtiker etyolojisinde enfeksiyöz hastalıkların rolü yüz yılı aşkın süredir tartışma konusu olmuştur¹⁴. Genel popülasyonla kıyaslandığında KÜ'lü hastalarda bakteriyel, viral, parazitik ve fungal enfeksiyon prevalansının daha yüksek olmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte enfeksiyöz durumların eradikasyonunun faydasını bildiren çalışmalar mevcuttur¹⁴⁻¹⁷.

Çalışmamızda sadece iki (%3,8) hastada HBsAg pozitifliği tespit edilmiştir. Anti-HCV antikor pozitifliği ise hastalarımızın hiçbirinde saptanmamıştır. Hepatit A, B ve C enfeksiyonlarının özellikle prodromal dönemlerinde akut ürtiker görülebilir. Bu nedenle ürtiker, viral hepatitlerin pre-ikterik semptomlarından biri kabul edilmektedir^{16,18}. Bununla birlikte literatürde hepatit B virüsünün KÜ ile ilişkilendirildiği az sayıda olgu vardır¹⁶. Hepatit C enfeksiyonu ve KÜ arasında ise ilişki olmadığı düşünülmektedir^{14,18}. Bu veriler, KÜ etyolojisi araştırılırken hastanın anamnez veya klinik bulguları spesifik olarak bir riske işaret etmiyorsa viral hepatit açısından tetkik edilmesinin gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Kronik ürtikerli hastalarda konvansiyonel radyolojik grafilerle tanısı konulmuş kronik sinüs enfeksiyonları %2-9 oranında bildirilmektedir. Bununla birlikte bu enfeksiyonların tedavisinin KÜ seyrine etkisi tartışmalıdır¹⁹. Çalışmamızda hastalarımız direkt grafi ile değerlendirilerek %55'inde patolojik bulgu saptanmıştır. Ancak sadece %19,2'si kronik sinüzit tanısı almıştır. Genel olarak kronik sinüzit tanısında konvansiyonel grafilerin sınırlı yararı olduğu kabul edilmekte, bulguların anamnez ve fizik muayene bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir²⁰.

Çalışmamızda dental enfeksiyonlar %21,1 oranında tespit edilmiştir. Dental enfeksiyonların eliminasyonu ile iyileşen KÜ'lü olgular bildirilmekle birlikte geniş serilerde yapılan çalışmalarda KÜ ile kronik dental enfeksiyonların ilişkisi desteklenmemiştir^{1,14,21}.

Çalışmamızda 10 (%29,4) kadın hastada genitoüriner sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir. Kozel ve ark., 220 KÜ'lü hastadan oluşan çalışmalarında 132 kadın

hastanın %19,6'sında vajinit, %13,6'sında sistit saptadıklarını ancak enfeksiyona yönelik tedavi sonrası KÜ seyrinde değişiklik izlemediklerini bildirmişlerdir⁶.

Son yıllarda KÜ ile ilişkili enfeksiyonlar arasında *H.pylori*'nin ön plana çıktığı görülmektedir. Çalışmamızda KÜ'lü hastalarda *H.pylori* enfeksiyonu prevalansı %57,7 olarak saptanmıştır. Kronik ürtiker ve *H.pylori* enfeksiyonu arasında nedensellik ilişkisi netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte kronik enfeksiyon varlığında otoimmünitenin tetiklenebileceği belirtilmekte ve enfeksiyona yönelik uygun eradikasyon tedavisinin yapılması önerilmektedir^{3,14}. Çalışmamızda *H.pylori* saptanan hastalarımızın sadece % 50'sinde enfeksiyonun semptomatik seyretmesi prevalansı yüksek olan *H.pylori* enfeksiyonunun asemptomatik olarak da seyredebileceğini ve KÜ'lü hastalarda gastrik yakınmalar olmasa da araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Emosyonel stres, çalışmamızda hastalarımız tarafından en sık tanımlanan (%75) tetikleyici faktör olmuştur. Tespit edilen spesifik psikiyatrik patolojilerin yanısıra hastaların bir kısmında algılanan stres düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda, KÜ'nün özellikle idiyopatik formlarında emosyonel stres %80, psikiyatrik komorbiditeler ise %60 oranında bildirilmektedir^{7,9,11,22}. Bu oranlar genel popülasyonda ve atopik dermatit, psoriasis gibi dermatolojik hastalıklarda belirlenen oranlardan daha yüksektir^{23,24}. Hastaların %51'inde ürtikerin başlangıcının stres yaratan yaşam olayları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir²³. Olgularımızda psikiyatrik komorbiditenin yüksek olmasının hastalık sürelerinin nispeten uzun oluşu ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu veriler, hastalığın yönetiminde hastalara psikososyal destek sağlanmasının gerekliliğine işaret etmektedir.

Son yıllarda KÜ'nün patogenezi ile ilgili bilgiler arttıkça hastalığın alt tipleri önem kazanmaya başlamış ve otoimmün ürtiker üzerinde en çok çalışılan ürtiker alt tipi olmuştur. Otolog serum deri testi, KÜ hastalarında otoimmüniteyi önemli ölçüde ortaya koyabilen, fonksiyonel otoantikorların varlığını gösterebilen bir in vivo test olarak kabul edilmekte ve tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir²⁵. Ülkemizde yapılmış çalışmalarda KSÜ'lü hastalarda OSDT pozitifliği %42,9-63 olarak bildirilmiştir²⁶⁻³⁰. Çalışmamızda KSÜ'lü hastalarda OSDT pozitifliği %55,5 saptanmış olup, bu oran sağlıklı kontrollerden (%28,6) yüksek bulunmuştur. Kronik spontan ürtikerli hastalarda OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı ile hastalık şiddetiyle ilişkili olabilecek parametreler (hastalık süresi, anjiödem varlığı, ESR-CRP düzeyleri ile 1. basamak tedavisine yanıt verme oranları) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Otolog serum deri testi pozitifliği ve hastalık şiddeti ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir^{28,30-38}. Has-

ta sayımız genelleme yapmamıza olanak vermemekle birlikte bulgularımız OSDT pozitifliğinin hastalık şiddeti ile korelasyon göstermediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tiroid otoantikörleri ile OSDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu konuyla ilgili çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir^{26,30,32,33,35,39,40}. Kronik ürtiker ve tiroid otoimmünitesi birlikteliğinin sebebi kesin olarak bilinmemektedir. Herhangi bir tiroid otoantikörünün KÜ etyopatogenezinde rolü olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bu iki tablonun sık birlikteliği, polien dokrin otoimmün sendromlar spektrumunda olduğu gibi, herhangi bir otoimmün hastalığın başka otoimmün hastalığın gelişimi için artmış risk oluşturması teorisi ile açıklanmaktadır⁴¹. Bulgularımız literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, klinik olarak tiroid hastalığı bulunmayan olgularda OSDT pozitifliği saptanması durumunda hastanın tiroid otoantikörleri yönünden araştırılmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

Asero ve ark., serum hazırlanırken pıhtılaşma sırasında oluşan bradikinin ve C5a'nın OSDT yanlış pozitifliğine neden olabileceği görüşünden yola çıkarak, sodyum sitrat ile antikoagüle edilmiş OPDT ile daha spesifik yanıt elde edilebileceğini savunmuşlardır. Ancak çalışmalarında OSDT ile %53, OPDT ile %86 oranında pozitiflik elde etmişlerdir⁵. Aynı popülasyonda, trombin üretiminin in vivo güvenilir bir göstergesi olan plazma protrombin fragment F₁₊₂ seviyelerinin yüksek olduğu ve yüksekliğin ürtiker şiddeti ile korele olduğu gözlemlenmiştir. Toplam 200 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, OSDT pozitifliği %37,5, OPDT pozitifliği ise daha önce bildirilenden daha düşük (%43) bulunmuştur⁴². Daha sonra yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda Kocatürk ve ark. OSDT, Kumaran ve ark. ise OPDT duyarlılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir^{30,34}. Başka yazarlar tarafından ise OSDT ve OPDT pozitiflik oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir^{28,37,38}. Çalışmamızda hastalarımızın %16,7'sinde (n=3) OPDT pozitifliği saptanmıştır. Her üçünde aynı zamanda OSDT pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda daha düşük oranda OPDT pozitifliği elde edilmesi, testin uygulanış veya yorumlanış biçimi ile ilişki olabilir. Asero ve ark., OPDT pozitifliği için 3 mm'den büyük kızarıklık gelişmesini yeterli bulmuşlardır. Çalışmamızda ise pozitiflik kriteri olarak ürtikeryal papülün gözlenmesi koşulu aranmıştır. Öte yandan herediter anjiödem ve büllöz pemfigoid gibi mast hücre degranülasyonu ile karakterize olmayan dermatolojik hastalıklarda da koagülasyon kaskadının ekstrinsik yolunun aktive olduğu gösterilmiştir^{43,44}. Bu durumda koagülasyon sisteminin aktivasyonu ürtiker patogenezinde sekonder bir olay (otoimmünite teorisinde olduğu gibi) olarak ortaya çıkmış olabilir. Bununla birlikte gerek Asero ve ark.'nın çalışmasında gerekse bizim çalışmamızda tespit edilen ve göz ardı

edilmemesi gereken durum OPDT'nin sağlıklı hastaların hiçbirinde pozitiflik göstermemesidir. Sonuç olarak, bu veriler KÜ hastalarında otoimmünite değilse bile otoreaktivitenin değerlendirilmesinde OSDT'nin tarama testi olarak tek başına yeterli olduğunu düşündürmektedir. Otolog plazma deri testinin klinik öneminin anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kronik ürtiker heterojen bir hastalıktır. Birden fazla patogenetik faktörün etkileşimi ile hastalık provoke olmaktadır. Allerji ve hiperreaktivite varlığı, eşlik eden enfeksiyöz hastalıklar, olası sistemik hastalıklar (özellikle otoimmün) ile ilişki yönünden detaylı araştırmamızın sonuçları, hastalığın multipl etyolojiye sahip olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Sanıldığının aksine, geniş klinik çalışmalar KÜ'nün büyük oranda altta yatan şiddetli bir hastalıkla ilişkili olmadığını göstermiştir. Çalışmalarda rutin araştırmalara ayrılan zaman ve bütçenin gereksizliği üzerinde durulmakta ve ayrıntılı anamnez alınmasının ve fizik muayene bulgularına dayanılarak tanısal testlerin planlanmasının önemi vurgulanmaktadır^{6,8,45}. Kronik ürtikerde öncelikle ürtiker alt tipi belirlenmelidir. Kronik spontan ürtikerde ilk basamakta istenmesi gereken rutin incelemeler tam kan sayımı, ESR ve CRP'yi içermelidir^{2,3}.

Sonuç

Çalışmamızda rutin araştırmaların sonunda elde edilen anormal değerlerin sıklıkla rastlantısal olarak saptandığı ve ürtiker kliniği ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Kronik ürtikeryal lezyonlarla başvuran hastalarda öncelik ürtiker alt tipini belirlemek olmalıdır. Kronik ürtiker ile olası tetikleyici faktör(ler) arasındaki sebep-sonuç ilişkisini kanıtlamak için sebebe yönelik uygun tanı, uygun eradikasyon protokolü, uygun eradikasyon doğrulama yöntemi, eradikasyonun doğrulanması için geçmesi gereken süre, KÜ'de iyileşmeyi değerlendirmek için geçmesi gereken süre, iyileşme tanımı gibi noktalar standardize edilmeli ve çalışmalar büyük ölçekli hasta ve uygun kontrol grubunda prospektif ve plasebo kontrollü olarak planlanmalıdır. Hastalığın psikososyal yönü göz önünde bulundurulmalı, hastalar bu açıdan desteklenmelidir. Seçilmiş bir grup hastada anamnezden elde edilen bilgiler doğrultusunda ileri laboratuvar ve in vivo testler planlanabilir.

Kaynaklar

1. Başkan EB. Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8(1):13-9.
2. Göncü EK, Aktan S, Atakan N, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of urticaria-2016. *Turkderm* 2016; 50(3): 82-98.

Kronik Ürtikerde Etyolojik Faktörler

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-87.
- Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64(12):1715-21.
- Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):1113-7.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134(12):1575-80.
- Silvares MR, Coelho KI, Dalben I, et al. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. *Sao Paulo Med J* 2007;125(5):281-5.
- Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria-which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(1):22-9.
- Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138(4):635-8.
- Irinyi B, Széles G, Gyimesi E, et al. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144(3):217-25.
- Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, et al. Chronic urticaria. Evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991;30(6):381-6.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(3):387-91.
- Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23(2):201-16.
- Wedi B, Raap U, Wiczorek D, et al. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):10.
- Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, et al. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(4):295-302.
- Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc* 2016;37(1):18-22.
- Al FD, Adışen E, Kuştımur S, et al. The role of protozoan parasites in etiology of urticaria. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2009;33(2):136-139.
- Cribier B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30(1):25-9.
- Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(5):387-96.
- Konen E, Faibel M, Kleinbaum Y, et al. The value of the occipitontal (Waters') view in diagnosis of sinusitis: a comparative study with computed tomography. *Clin Radiol* 2000;55(11):856-60.
- Demirdağ HG, Karıncaoğlu Y, Çaylı S, et al. Relationship between periodontal findings and chronic urticaria. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;18(4):232-5.
- Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(1):29-33.
- Chung MC, Symons C, Gilliam J, et al. Stress, psychiatric comorbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health* 2010;25(4):477-90.
- Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological comorbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(12):833-42.
- Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140(3):446-52.
- Emre S, Özçelik S, Akyol M. The relationship between autologous serum skin test and thyroid antibodies in patients with chronic idiopathic urticaria. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2004;14(3):149-55.
- Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(6):754-8.
- Alpay A, Solak Tekin N, Tekin İÖ, et al. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Res Pract* 2013;2013:267278. doi: 10.1155/2013/267278.
- Yıldız H, Karabudak O, Doğan B, et al. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2011;165(6):1205-9.
- Kocatürk E, Kavala M, Kural E, et al. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and anti-thyroid antibodies. *Eur J Dermatol* 2011;21(3):339-43.
- Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(1):29-31.
- Kulthanan K, Jiamton S, Gorvanich T, et al. Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria: prevalence, correlation and clinical implications. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24(4):201-6.
- Caproni M, Volpi W, Giomi B, et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol* 2004;84(4):288-90.
- Kumaran MS, Mangal S, Narang T, et al. Autologous serum and plasma skin tests in chronic spontaneous urticaria: A reappraisal. *Indian Dermatol Online J* 2017;8(2):94-99. doi: 10.4103/2229-5178.202266.
- Kumar YH, Bhaskar S, Shankar K. Comparative study of positive versus negative autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria and its treatment outcome. *N Am J Med Sci* 2016;8(1):25-30.
- Staubach P, Onnen K, Vonend A, et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 2006;212(2):150-9.
- Boonpiyathad T, Sangasapaviliya A. Autologous serum and plasma skin test to predict 2-year outcome in chronic spontaneous urticaria. *Asia Pac Allergy* 2016;6(4):226-235.
- Sajedi V, Movahedi M, Aghamohammadi A, et al. Comparison between sensitivity of autologous skin serum test and autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria for detection of antibody against IgE or IgE receptor (FcεR1α). *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011;10(2):111-7.
- Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):425-6.
- Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42(8):613-5.
- Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013;68(1):27-36.
- Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, et al. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus

- plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):705-6.
43. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, et al. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood* 1997;89(9):3213-8.
44. Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, et al. Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophils, and local and systemic implications. *Br J Dermatol* 2009;160(2):266-72.
45. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, et al. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(3):409-16.