T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SOĞUK ÜRTİKA PLAKLARINDA DOKU SUBSTANS P, KİMAZ VE ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM DÜZEYLERİ

Dr. Ceyda ÇAYTEMEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2020

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SOĞUK ÜRTİKA PLAKLARINDA DOKU SUBSTANS P, KİMAZ VE ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM DÜZEYLERİ

Dr. Ceyda ÇAYTEMEL

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Zafer TÜRKOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2020

Bu çalışma Türk Dermatoloji Derneği "Uzmanlık Öğrencileri Araştırma Projeleri Destek Bursu" tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve engin tecrübelerinden faydalandığım, tezimin planlanma ve sürdürülmesinde büyük emeği olan eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Zafer Türkoğlu'na, uzmanlık eğitimime büyük destek sağlayan Doç. Dr. Filiz Topaloğlu Demir'e,

Kendisini tanımasaydım çok şeyin eksik kalacağı, birlikte çalışma şansına eriştiğim sevgili Uzm.Dr. L. Kadriye Koç'a,

Eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve desteklerini benden esirgemeyen başta Uzm. Dr. Şenay Ağırgöl olmak üzere, Uzm. Dr. Oya Yeşim Hacımustafaoğlu Utkan, Uzm. Dr. Tuğba Akbulut, Uzm. Dr. Tuğba Atçı, Uzm. Dr. Zehra Gülsevin Şimşek'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım kıdemlilerim Dr. Mehmet Alataş, Dr. İlay Taşyürek, Dr. Yağmur Çiçek Akkurt, Dr. Eda Ustaoğlu ve Dr. Yavuz Tezcan'a,

Sevgili asistan arkadaşlarım, Dr. Meltem Hüdaverdi, Dr. Yunus Meydan, Dr. Nazlı Caf, Dr. Baran Cayhan, Dr. Başak Baykut ve Dr. Esra Soylu'ya

Bugünlere gelmemi sağlayan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım aileme,

Hayatıma girdiği günden itibaren desteğini ve sevgisini hep yanımda bulduğum canım eşim Dr. Berkay Çaytemel'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
RESİM LİSTESİ iv
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
KISALTMALAR vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. ÜRTİKER 2
2.1.1. SOĞUK ÜRTİKERİ 7
2.1.1.1. TARİHÇE 8
2.1.1.2. EPİDEMİYOLOJİ 8
2.1.1.3. ETYOLOJİ ve PATOGENEZ 9
2.1.1.4. KLİNİK BULGULAR 11
2.1.1.5. TANI 12
2.1.1.7. TEDAVİ 21
2.1.1.8. PROGNOZ 26
2.2. SUBSTANS P 26
2.3. KİMAZ 28
2.4. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. Araştırma tipi 32
3.2. Hasta popülasyonu 32
3.3. Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi 32
3.4. İstatiksel analiz 34
4. BULGULAR 35
5.TARTIŞMA VE SONUÇ 47
6. KAYNAKLAR 53
EK 1: ETİK KURUL ONAYI 61

EK 2: ÖZGEÇMİŞ 63

RESİM LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1. Buz küp testi…….13
Resim 2. TempTest 4.0 cihazı…….15
Resim 3. Şeffaf okuma kartı ile kritik sıcaklık eşik değerinin belirlenmesi…….16
Resim 4. Lezyon olmayan sağlam deri örneğinde ortokeratoz, yüzeyel dermiste hafif ödem ve perivasküler mononükleer infiltrasyon…….38
Resim 5. Soğuk ürtika plağında otrokeratotik epidermis, papüller dermiste hafif ödem, bazı damar lümenleinde nötrofil ve perivasküler eozinofil içeren mononükleer infiltrasyon…….38
Resim 6. Lezyon olmayan sağlam deride Substans P antikoru ile negatif boyanma ve erektör pili kası içerisinde granüler boyanma……..……39
Resim 7. Plak lezyonda Substans P antikoru ile negatif boyanma ve erektör pili kası içerisinde granüler boyanma……...40
Resim 8. Lezyon olmayan sağlam deride mast hücre kimazı ile pozitif boyanma…...42
Resim 9. Soğuk ürtika plağında mast hücre kimazı ile pozitif boyanma…….43
Resim 10. ACE antikoru ile muamele edilen lezyon olmayan sağlam deride epidermiste tam kat ve damar endotellerinde kuvvetli pozitif boyanma …….45
Resim 11. ACE antikoru ile muamele edilen plak lezyonda epidermiste tam kat ve damar endotellerinde kuvvetli pozitif boyanma…….....46

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Ürtiker sınıflaması …….....2
Tablo 2. Kronik indüklenebilir ürtikerde tanı testleri……5
Tablo 3. Atipik soğuk ürtikeri……18
Tablo 4. Ailesel soğuk ürtikeri……19
Tablo 5. Soğuk ürtikerde randomize kontrollü çalışmalar ile etkinliği gösterilen tedavi seçenekleri……..……24
Tablo 6. Soğuk ürtiker hastalarında demografik veriler……35
Tablo 7. Soğuk ürtiker hastalarında histopatolojik bulgular……37
Tablo 8. Soğuk ürtika plaklarında ve lezyon olmayan sağlam deride doku mast hücre kimazı düzeyleri……40
Tablo 9. Doku mast hücre kimazı düzeyi ile hastaların yaşı, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve KSED arasındaki ilişki……....43
Tablo 10. Atopik hastalık öyküsü, KSED ve hastalık şiddetine göre doku mast hücre kimazı düzeyleri……44

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Mast hücre degranülasyon mekanizmaları……...4

Şekil 2. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzunda önerilen basamaklı tedavi algoritması……6

Şekil 3. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 tarafından önerilen güncel tedavi klavuzu…….7

Şekil 4. Renin-Anjiotensin ve Kinin-Kallikrein sistemi…….31

Şekil 5. Soğuk ürtiker hastalarında buz küp testi, anjioödem, anaflaksi ve atopik hastalık öyküsü yüzdeleri……36

Şekil 6. Soğuk ürtika plaklarında ve lezyon olmayan sağlam deride doku mast hücre kimazı düzeyleri……..41

Şekil 7. Soğuk ürtikerinde Substans P, Kimaz ve ACE'nin etkisi hipotezi…….47

KISALTMALAR

ACE : Anjiotensin dönüştürücü enzim

ANA : Anti nükleer antikor

AT1 : Anjiotensin 1

AT2 : Anjiotensin 2

cAMP : Siklik adenozin monofosfat

CAPS : Kriyoprin ilişkili periyodik sendrom

CRP : C-reaktif protein

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

FCAS : Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom

FCU : Ailesel soğuk ürtikeri

FcεRI : Yüksek afiniteli IgE reseptörü

H&E : Hematoksilen&Eozin

IP3 : İnositol trifosfat

KSÜ : Kronik spontan ürtiker

MAPK : Mitojenle aktifleştirilen protein kinaz

MWS : Muckle–Well sendromu

NK : Nörokinin

NK1R : Nörokinin 1 reseptörü

NOMID : Neonatal-başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık

RAS : Renin anjiotensin sistemi

SKÜ : Soğuk kontakt ürtikeri

SP : Substans P

ÖZET

Giriş ve Amaç: Substans P soğuk ile uyarım sonucu deri nöronlarından salınır. Aynı zamanda mast hücre degranülasyonuna yol açar ve mast hücre granüllerinden kimaz salınımına neden olur. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ise substans P'nin yıkımında görev alır. Bu çalışmada, nöropeptid olan Substans P, Substans P'nin yıkımında ve angiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünde rol alan ACE ve mast hücre granüllerinden uyarı sonucu salınan kimazın soğuk ürtika plaklarındaki doku düzeylerini değerlendirmek, buradan yola çıkarak etyopatogenezin aydınlatılması ve yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 01 Ocak 2019 - 01 Ocak 2020 tarihleri arasında S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'ne başvuran 8-65 yaş arası, buz küp testi ve peltier elementli uyarı testi (TempTest®) ile soğuk ürtikeri tanısı konan hastalar çalışmaya dahil edildi. Uyarı testi sonucu oluşan ürtika plağı ve lezyonsuz sağlam deri örnekleri Substans P, mast hücre kimazı ve ACE antikoru ile boyandı ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Soğuk ürtika plağında ve lezyonsız deri örneklerinde substans P ile boyanma saptanmazken, ACE ile epidermiste tam kat, damar endoteli çevresinde, ekrin ve sebase glanlarda kuvvetli pozitif boyanma tespit edildi. Mast hücre kimazı lezyonlu deride lezyonsuz sağlam deriye göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı.

Sonuç: Mast hücre kimazı mast hücre degranülasyonu sonucu salınmaktadır. Soğuk ürtika plaklarınında da mast hücresi santral rolünü korumaktadır. Substans P mast hücre degranülasyonuna neden olurken dokuda ACE tarafından yıkıma uğrayıp ortamda saptanamamış olabilir. ACE'nin kantitatif değerlendirildiği ve sağlam deri ile karşılaştırıldığı çalışmalarla bu desteklenmelidir. Bu moleküllerin soğuk ürtika patogenezindekini kesin rolünün değerlendirilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: anjiotensin dönüştürücü enzim, edinsel soğuk ürtikeri, kimaz, mast hücre kimazı, soğuk ürtikeri, substans P, uyarılabilir ürtiker

ABSTRACT

Introduction: Substance P is released from skin neurons as a result of cold stimulation. It causes mast cell degranulation and therefore causes chymase release. Angiotensin converting enzyme (ACE) is involved in the destruction of the substance P. This study was aimed that evaluate tissue levels of Substance P, which is neuropeptide; ACE, which plays a role in the destruction of Substance P and the conversion of angiotensin I into angiotensin II; and kimase released from the mast cell granules as a result of stimulation in cold urticaria plaques and clarify etiopathogenesis of cold urticaria and help developing of new therapeutic approaches.

Material and Method: Between 01 January and 01 January 2020, Patients between the ages of 8-65, who applied to Healt Sciences University, Haseki Training and Research Hospital, Dermatology and Venereology Clinic, who were diagnosed with cold urticaria with an ice cube test and a peltier element stimulation test (TempTest®) were included in the study. Urticaria plaques and lesion free skin samples formed as a result of the stimulation test were stained with Substance P, mast cell chymase and ACE antibody and evaluated immunohistochemically.

Results: In the cold urticaria plaques and lesion-free skin samples, there was no staining with substrate P, whereas ACE showed full positive staining in the epidermis, vascular endothelial cells, and ecrin and sebaceous glands. Mast cell chymase was statistically significantly higher in lesional skin than lesion-free skin samples.

Conclusions: Mast cell kimase is released as a result of mast cell degranulation. In cold urticaria plaques, the mast cells maintain their central role. While Substance P causes mast cell degranulation; Substance P may not be detected in the tissue because it is destroyed by ACE. This must be supported by quantitative evaluation of ACE and studies compared with intact skin. Further studies are needed to assess the exact role of these molecules in cold urticaria pathogenesis.

Keywords: angiotensin converting enzyme, acquired cold urticaria, chymase, mast cell chymase, cold urticaria, substance P, inducible urticaria

1. GİRİŞ

Soğuk kontakt ürtikeri (SKÜ) indüklenebilir ürtiker grubu içerisinde bulunan göreceli olarak sık görülen fiziksel ürtiker sebeplerinden biridir. Soğukla karşılaşma sonrası temas yerlerinde, histamin, lökotrienler ve diğer proinflamatuar mast hücre mediatörlerinin salınımına bağlı ortaya çıkan ürtika plakları ve bazen de eklenen anjiyoödem ile karakterize heterojen bir grup tabloyu içerir (1).

Mast hücre aracalı mediatörlerin spontan ürtiker hastalarında olduğu gibi plakların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir ancak başlatıcı olay olan soğukla tetiklenme ve sonrasında gelişen moleküler mekanizmalar açık değildir (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda histamin aracılı vasküler geçirgenlik, vazodilatasyon, ödem ve eriteme sebep olan ve bir nöropeptid olan Substans P'nin ürtiker hastalarının serumlarında yüksek olarak saptandığı tespit edilmiştir (3). Soğukla nörojenik uyarılma sonrası salınan bu nöropeptid, ekstraselüler aralıkta nötral endopeptidazlar ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından yıkılır (4). Substans P'nin mast hücre degranülasyonunu uyarıcı özelliği de bilinmektedir (5).

Kimaz, serin proteaz ailesinden mast hücre sekretuvar granüllerinde bulunan majör bir proteindir. Mast hücre uyarısı ile sekretuvar granüllerden salınmaktadır. Kimazın intradermal enjeksiyonu insan derisinde artmış mast hücre akümülasyonuna neden olmaktadır. Bazı çalışmalarda kimazın alerjik hastalıkların patogenezinde önemli bir rolü olduğu üzerinde durulmaktadır (6). Mast hücre kaynaklı kimaz aynı zamanda angiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü de sağlamaktadır (7).

Bu çalışmada, nöropeptid olan Substans P, Substans P'nin yıkımında ve angiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünde rol alan ACE ve mast hücre granüllerinden uyarı sonucu salınan kimazın soğuk ürtika plaklarındaki doku düzeylerini değerlendirmek, buradan yola çıkarak etyopatogenezin aydınlatılması ve yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRTİKER

Ürtiker tüm toplumlarda sık görülen, aniden ortaya çıkıp 24 saat içinde kendiliğinden kaybolan, kaşıntılı, eritemli ve ödemli plaklar ile karakterize bir deri hastalığıdır. Hastaların yaklaşık yarısında derin dokularda ödeme bağlı olarak mukozalarda şişme ile karakterize anjioödem eşlik etmektedir. Altta yatan mekanizmalar ve uyarıcı nedenlere bağlı olarak değişik şekillerde sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Hastalığın yaklaşık altı haftadan daha kısa süren akut formları dışında yıllarca süren kronik formları, daha nadir görülen uyarılabilen veya sendromik formları da mevcuttur. (8).

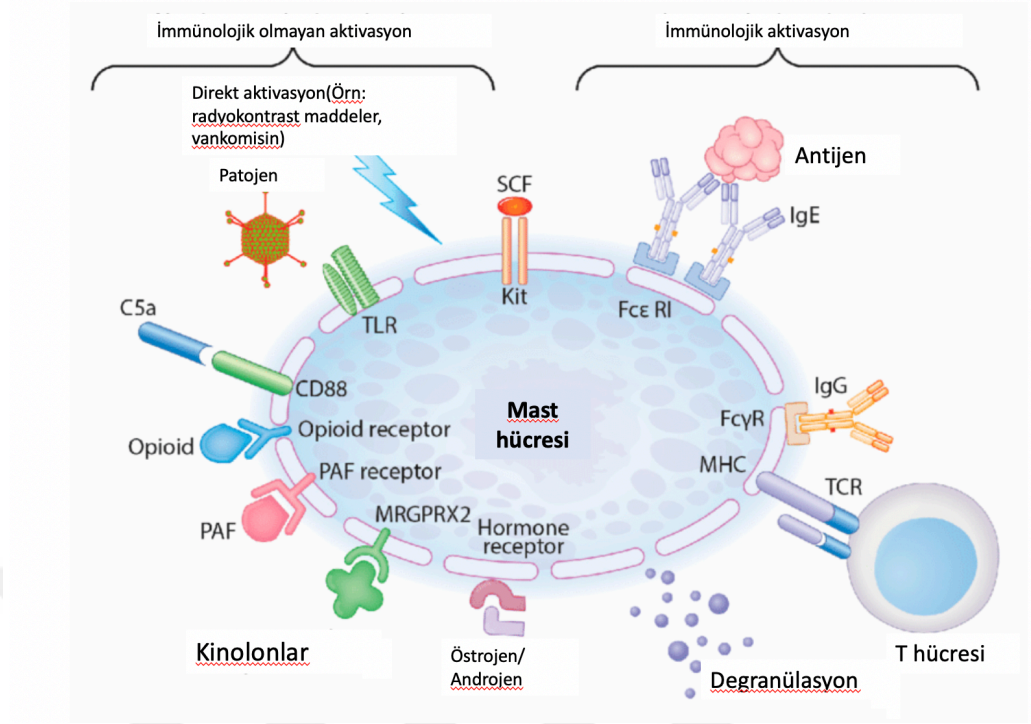
Tablo 1. Ürtiker sınıflaması

Akut ürtiker	Kronik ürtiker	
<6 hafta	**>6 hafta**	
	Kronik spontan ürtiker	**Kronik uyarılabilir ürtiker**
		Semptomatik dermografizm Soğuk ürtikeri Geç basınç ürtikeri Solar ürtiker Sıcak ürtikeri Titreşim anjiyoödemi Kolinerjik ürtiker Akuajenik ürtiker Temas ürtikeri

Kronik ürtiker en sık 20-40 yaş aralığında saptanır ve kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür (9,10). Tüm insanların %0,5-5'ini etkiler (11). Kronik ürtiker olgularının yarısından biraz fazlasını, kronik spotan ürtiker (KSÜ) olguları oluşturmaktadır. Kronik ürtiker olgularının %5-25'ini fiziksel (uyarılabilir) ürtiker grubu oluşturmaktadır (10). Kronik uyarılabilir ürtiker sıklıkla genç erişkinlerde görülür. KSÜ ve fiziksel ürtiker (en sık semptomatik dermografizm ve geç basınç ürtikeri) birlikteliklerinin oranının %10-50 arasında değiştiği bildirilmektedir (10).

Ürtiker etyolojisinde sorumlu tutulan birçok faktör vardır. Akut ürtiker hastalarında ilaçlar, enfeksiyonlar ve gıdalar primer sorumlu iken, KSÜ hastalarında alevlendirici bir faktör olarak rol oynamaktadırlar. KSÜ'lü olguların %50'sinde etiyoloji bulunamamaktadır. Uyarılabilir ürtikerde ise neden çoğunlukla bellidir (8).

Ürtiker mast hücre aracılı bir hastalıktır ancak mast hücre aktivasyonuna yol açan sinyaller çeşitlilik gösterir ve net olarak ortaya konulamamıştır (Şekil 1). Uyarım sonucu mast hücresi tarafından salınan histamin ve trombosit aktive edici faktör gibi mediyatörler ve sitokinler duyusal sinir aktivasyonu, vazodilatasyon ve plazma ekstravazasyonu ile ürtiker lezyonlarına yol açar (12). Ürtika plaklarında endotelyal hücre adezyon moleküllerinde upregülasyon, mast hücre sayısında hafif-orta derecede artış ve değişken yoğunlukta, T hücre ağırlıklı olmak üzere monosit, nötrofil, eozinofil ve bazofillerin bulunduğu enflamatuvar perivasküler infiltrat görülür. Bazı ürtiker tiplerinde bu değişikliklere lezyonsuz deride de rastlanmaktadır (13).



Şekil 1: Mast hücre degranülasyon mekanizmaları

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), deride yaygın bir şekilde eksprese edilir ve substans P molekülünü azaltmaktadır. Substance P, histaminin deri mast hücrelerinden salınmasını provoke etme kapasitesine sahiptir. ACE geninin insert / delesyon polimorfizmleri olan Türk popülasyonunda kronik ürtikerde anjioödem ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu bulgular bu polimorfizmin kronik ürtikerli hastalarda anjiyoödeme yatkınlığa katkıda bulunduğunu göstermektedir (14).

Ürtiker tanısında hedef ürtikerin tip ve alt tiplerini belirlemek, hastalık şiddetini değerlendirmek, altta yatan nedenler varsa ortaya koymak ve ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar açısından değerlendirmektir. Her ürtikerli hastada olası etken faktörlerle ilgili tüm tetkiklerin yapılması gerekli değildir. Tanıda ilk basamak ayrıntılı bir anamnez alınmasıdır. Başlangıç zamanı, plağın şekli, sıklık, süresi, dağılımı, eşlik eden anjiödem varlığı, ilişkili sistemik semptom varlığı, gıda, ilaç ve stresle ilişkisi sorgulanmalıdır (12). İkinci basamak hastanın dermatolojik ve sistemik muayenesidir. KSÜ'de istenmesi gereken rutin tanısal tetkikler konusunda farklı görüşler olmasına

karşın genellikle hasta öyküsüne göre sınırlı sayıda tetkik istenir. Rutin tanısal tetkikler; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'dir. Öyküye dayalı olarak, tiroid hormon ve otoantikorları, otolog serum deri testi, lezyonlu deri biyopsisi ve uyarılabilir ürtiker için deri testleri yapılabilir. Uyarı testleri acil girişim şartlarının bulunduğu ortamlarda yapılmalıdır (8,12) . Kronik indüklenebilir ürtikerde tanı testleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

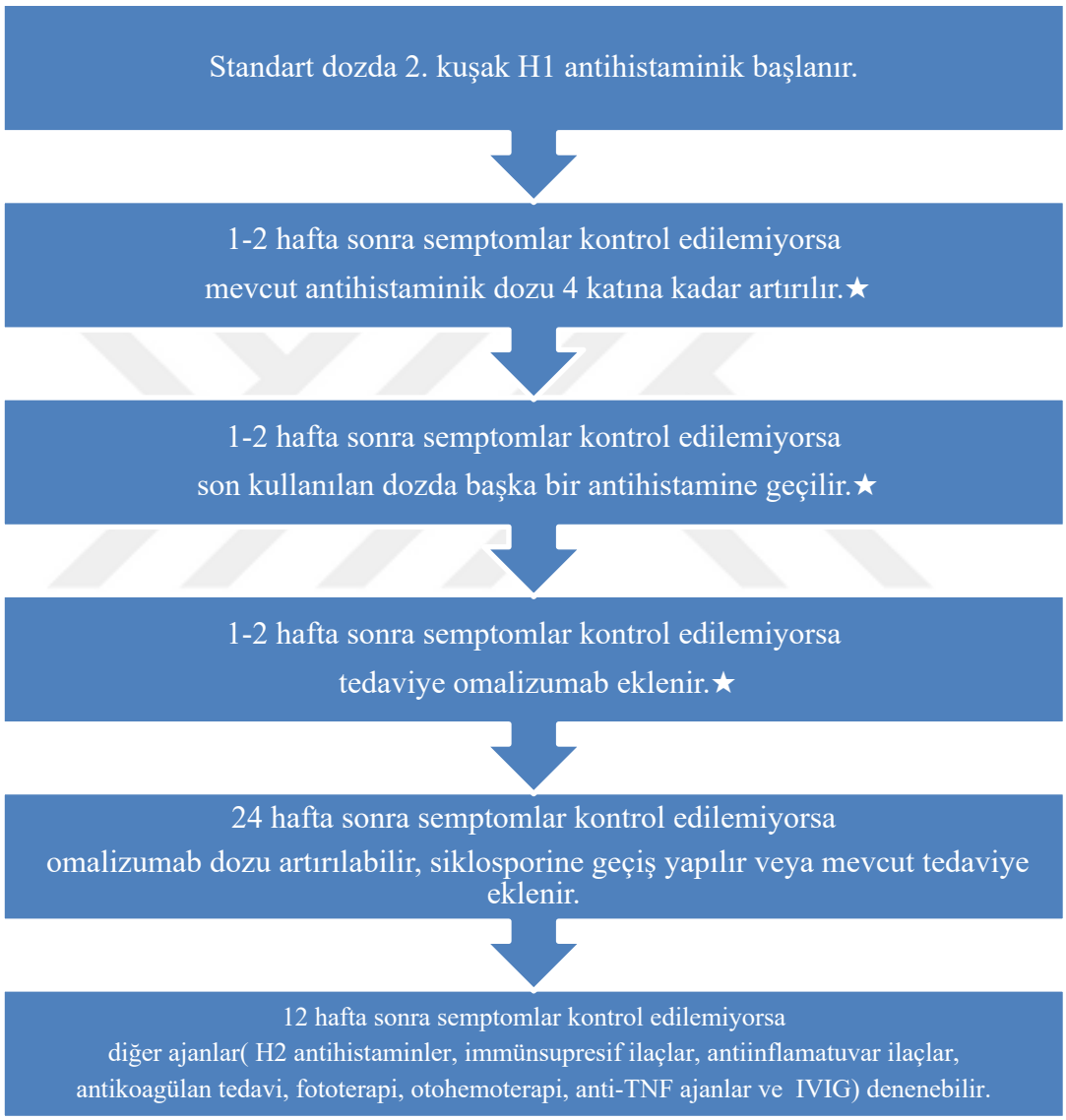
Tablo 2. Kronik indüklenebilir ürtikerde tanı testleri

Soğuk ürtikeri	**Buz küp testi ya da peltier elementli uyarı testi**
Gecikmiş basınç ürtikeri	Basınç testi
Sıcak ürtikeri	Isı ile provakasyon ve peltier elementli uyarı testi
Solar ürtiker	Ultraviyole A ve B ile provakasyon testi
Semptomatik dermografizm	Künt bir cisimle deride dermografizmin uyarılması
Akuajenik ürtiker	Vücut ısısında ıslak giysi giydirilmesi
Kolinerjik ürtiker	Eforlu egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya 42°C sıcak banyo provokasyonu
Temas ürtikeri	Deri provokasyon testi (lateks ve besinlerle yapılan ve 20. dakikada değerlendirilen açık-kapalı yama testi, deri delme testi)
Vibratuvar anjioödem	Titreşim aleti (1000 rpm) ile provakasyon

Kronik ürtikerin ayırıcı tansında ürtikeryal vaskülit, büllöz pemfigoid gibi birçok dermatolojik hastalık, ailsel akdeniz ateşi gibi otoinflamatuvar sendromlar ve Gleich sendromu ve Clarkson sendromu gibi sitokinlerle ilişkili anjiödem sendromları yer almaktadır (8).

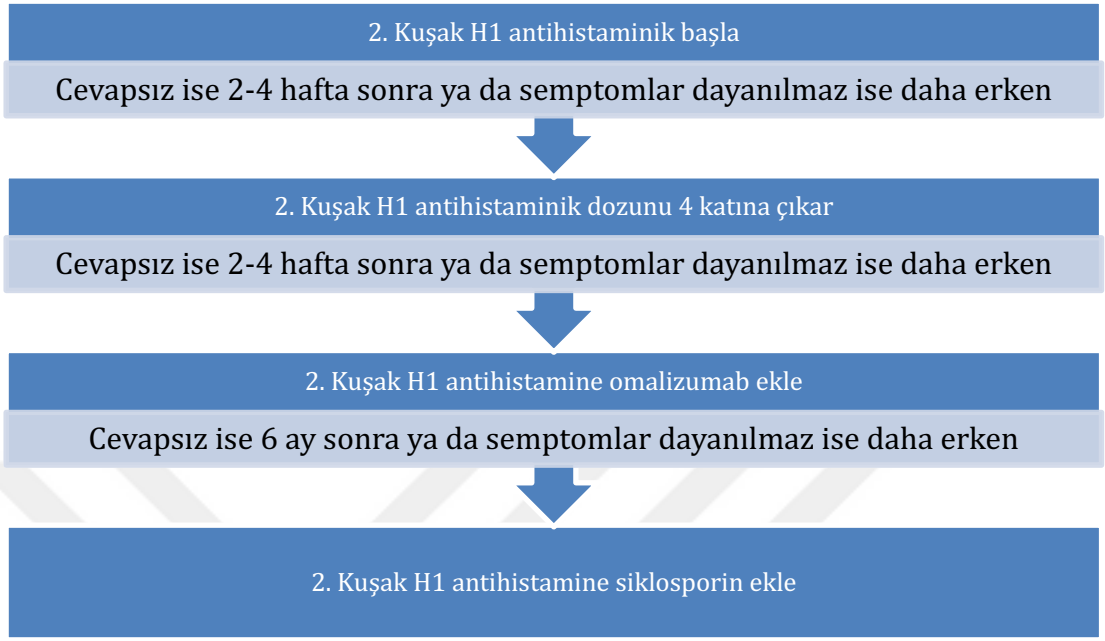
Ürtiker tedavisinde temel iki hedef; nedenin ortadan kaldırılması ve mast hücre degranülasyonunun engellenerek semptomların giderilmesidir. Akut ürtikerde neden sıklıkla belliyken, kronikleşen ürtikerde nedenin saptanması veya ortadan kaldırılması güç olabilir. Fiziksel tetikleyiciler, NSAİİ ve aspirin başta olmak üzere bazı ilaçlar,

bazı gıdalar ve stres gibi ürtikeri alevlendirebilecek etmenlerden sakınılması tüm hastalara önerilir. Semptomların tedavisinde 2. Kuşak H1 antihistaminikler ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzunda önerilen basamaklı tedavi algoritması Şekil 2'de sunulmaktadır. EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO 2018 tarafından önerilen güncel tedavi klavuzu ise Şekil 3'de sunulmaktadır.



Şekil 2. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzunda önerilen basamaklı tedavi algoritması (★ Seçilmiş olgularda Lökotrien reseptör antagonistleri eklenebilir.)

Atak sırasında 10 günü aşmayacak şekilde 0,5-1 mg/kg perdnisolon veya eşdeğerinde sistemik steroid verilebilir.



Şekil 3. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 tarafından önerilen güncel tedavi klavuzu

2.1.1. SOĞUK ÜRTİKERİ

İlk kez 18. yüzyılda tanımlanan soğuk ürtikeri, kronik uyarılabilir ürtiker grubu içerisinde yer alan fiziksel bir ürtiker sebebidir. Soğukla temas sonrası oluşan, temas yerlerine sınırlı eritemli, ödemli ürtika plakları ve bazen de eşlik eden anjioödem ile karakterize kaşıntılı bir dermatozdur. Hastaların özellikle kış aylarında, bulaşık yıkama gibi günlük aktivitelerini ve yaz aylarında soğuk denize girme gibi tatil aktivitelerini etkileyerek hayatlarını zorlaştırmaktadır. Nadiren anaflaksiye varan sistemik reaksiyonlara neden olarak hayatı tehdit eden olaylara neden olmaktadır (1).

Görece nadir görülmesi nedeniyle soğuk ürtiker konusunda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastalığın epidemiyolojisi, patogenezi ve tedavi seçenekleri açısından az sayıda veri bulunmakta ve gelecekteki çalışmalar için araştırma konusu olabilme potansiyeli taşımaktadır.

2.1.1.1. TARİHÇE

Soğuk ürtikeri ilk kez 1792 yılında Frank tarafından tanımlanmışıtr. Soğuk ürtikeri tanımı ise ilk defa 1925 yılında Duke tarafından yapılmıştır. Bu tanımlamada Duke 'fiziksel ajanlarla tetiklenen ürtiker' ifadesini kullanmıştır. Bu ifade ile soğuk hipersensitivitesinin bir grubuna dahil etmiştir ve fiziksel allerji sınıfında değerlendirilmiştir. 1936 yılında Horton ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, soğuk su aktiviteleri sırasında hayatı tehdit edebileceğinin gözlemlenmesi ile soğuk ürtikeri bilim camiasında daha çok dikkat çekmeye başladı (15) .

2.1.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Soğuk ürtikerinin tahmin edilen insidansı %0.05-%4.6' dır. Yapılan çalışmalarda fiziksel ürtikerler arasındaki sıklığı %5.2-%33.8 arasında bulunmuştur. Bu farklılık coğrafi iklim değişikliklerinden kaynaklanmaktadır. Kuzeye gittikçe ve soğuk iklimlerde prevalansı artmaktadır. Soğuk ürtikeri KSÜ, dermografik ürtiker ve kolinerjik ürtikerden sonra en sık görülen dördüncü kronik ürtiker tipidir (16).

Yapılan çalışmaların çoğunda kadın predominansı görülürken, bazı çalışmalarda erkek ve kadın cinsiyette benzer sıklıkta olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda yapılan geniş hasta popülasyonlu bir çalışmada ise kadın ve erkek cinsiyette benzer oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir (17).

Hastalık genellikle erken erişkinlik döneminde başlar. Stepaniuk ve ark. yapmış oldukları derlemede tanı anındaki ortlama yaşı 28.5 olarak bulmuşlardır. Hasta yaşları 2–62 arasında değişmektedir (18). Yee ve ark.'nın yapmış olduğu pediatrik popülasyonlu bir çalışmada ise tanı anındaki ortalama yaş 8.9 olarak bulunmuş ve 4 ve 15 yaş olmak üzere iki pik yaptığı tespit edilmiştir (17). Deza ve ark. yapmış olduğu çalışmada pediatrik ve erişkin başlangıçlı grup arasında hastalık şiddeti, tetikleyiciler ve antihistaminik tedavisi ile hastalık kontrolü arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak pediatrik hastalarda hastalık rezolusyon oranları daha düşük bulunmuştur (19).

Soğuk ürtikeri hastalarında bildirilen herhangi bir ırksal farklılık tespit edilmemiştir.

2.1.1.3. ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

Soğuk ürtikerinin etyoloji ve patogenezinin altında yatan sebepler ve mekanizmalar hala net olarak tanımlanmamıştır. Soğukla temas sonrası; histamin, lökotrienler ve proinflamatuvar mast hücre mediatörlerinin salınımı sonucunda ortaya çıkan ürtiker plakları ve anjioödem tablosu ile karakterizedir (16). Doku mast hücreleri ve dolaşan bazofillerin ana hücreler olduğu, histaminin ana mediatör, prostaglandinler, protienazlar ve kininlerin diğer mediatörler olarak görev aldığı düşünülmektedir. Ancak aktivasyon ve degranülasyona yol açan mekanizmalar açık değildir. En çok desteklenen hipotez, ekspresyonu uygun çevresel tetikleyiciler tarafından indüklenebilen farklı otoantijenlerin, yüksek afiniteli IgE reseptörü (FcεRI) yoluyla mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyindeki IgE'ye bağlanması ve aktivasyonu ile sonuçlanmasıdır (20). Son yıllarda yapılan bir çalışmada effektör hücreler üzerindeki FcεRI ekspresyonun arttığı tespit edilmiştir (21). Hastalıkta görülen vasküler değişiklerde ise histaminin ana rolü oynamadığı düşünülmektedir (2).

Edinsel soğuk ürtikeri primer ve sekonder olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Enfeksiyonlar, kriyoglobulinler, ilaçlar, böcek sokması, hematolojik maligniteler ve immünoterapi gibi altta yatan tetitkleyici bir faktör saptandığında sekonder edinsel soğuk ürtikeri olarak sınıflandırılmaktadır. Altta yatan herhangi bir tetikleyici bulunamayan hastalarda ise primer ya da idiopatik edinsel soğuk ürtikeri tanısı konur (18,20). Sekonder edinsel soğuk ürtikerinin en sık sebebi kriyoglobulinemi iken, ikinci en sık neden enfeksiyonlardır (22).

Kriyoglobulinemi, anti-lamin B antikorları, C4 ve C1 esteraz inhibitor seviyesinde azalma, trombosit active edici faktör seviyesinde artış ve trombosit faktör 4 seviyesinde artış çeşitli vaka bildirilerinde saptanmıştır. Ancak hastalık ile ilişkisi açık değildir. Arı sokması, gıda ve ilaç intoleransı bazı olgularda sorumlu tutulmaktadır. Edinsel soğuk ürtikeri hastalarının %70'inde artmış IgE antikorları saptanmış ve bazı çalışmalarda bu hastalarda artmış atopi insidansı olduğu vurgulanmıştır. Ek olarak fonksiyonel anti-IgE antikorları (IgG ve IgM) bazı

hastalarda raporlanmıştır (16). Son yıllarda dirençli hastalarda yapılan anti-IgE ile başarılı tedaviler bu ilişkiyi ortaya koymaktadır (23). Ancak IgE ve anti-IgE antikorların patogenezdeki rolü hala tam olarak açıklanmamıştır.

Soğuk ürtikerin ve borreliyozis, sifiliz, kızamıkçık, hepatit, enfeksiyoz mononükleoz ve insan immun yetmezlik virusu gibi viral ve bakteriyal enfeksiyonlarla olan birliktelikleri bildirilmiştir (16,24,25). Ek olarak Helicobakter pylori kolonizasyonu, akut toxoplazma enfeksiyonu ve çeşitli parazitik enfestasyonlarla birliktelikleri de bildirilmiştir (26). Üst solunum yolu enfeksiyonları, diş enfeksiyonları ve ürogenital sistem enfeksiyonaları da edinsel soğuk ürtikeri ile ilişkili olabilir. Bu bazı hastaların antibiyoterapiye vermiş oldukları yanıt ile açıklanabilir (27). Ancak halen enfeksiyonlar ve soğuk ürtikeri arasındaki ilişki tam olarak tespit edilememiştir.

Hematolojik, lenfatik ve neoplastik hastalıklarla ilişkisi az sayıda vakada bildirilmiştir (16). Yine çölyak hastalığı ve otoimmün tiroid hastalıkları ile birlikteliğine az sayıda vakada değinilmiştir (1).

Soğuk ürtikeri hastalarına KSÜ ya da dermografik ürtiker ve kolinerjik ürtiker gibi fiziksel ürtiker grubundan ikinci bir ürtiker çeşidi eşlik edebilmektedir. Yapılan bir çalışmada soğuk ürtikeri hastalarının %19'unda dermografizm ve %7'sinde kolinerjik ürtiker tespit edilmiştir ve normal popülasyona göre bu hastalarda artmış sıklıkta saptanmıştır (18).

Soğuk ürtiker hastalarında ikincil bir allerjik hastalık sıklığında artış tespit edilmiştir. Stepaniuk ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada hastaların yaklaşık yarısında ikincil bir allerjik hastalık (en sık allerjik rinokonjonktuvit ve astım) tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise hastaların dörtte birinde başka bir atopik hastalık tespit edilmiş ve en sık atopik dermatit ve allerjik rinokonjonktuvit saptanmıştır (18). Yine başka bir çalışmada atopi sıklığı %35 olarak saptanmıştır ve atopi eşlik eden hastalarda rezolusyon oranlarının daha az olduğu iddia edilmiştir (28). Diğer çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (19). Bazı çalışmalarda ise atopi sıklığının normal toplumdan farklı olmadığı söylenmiştir (29). Atopi ve soğuk ürtiker arasındaki ilişkinin aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Soğukla indüklenen ürtikerin görüldüğü ailesel ve genetik geçişli sendromlar mevcuttur. Kriyoprin ilişkili periyodik sendrom (cryopyrin-associated periodic syndrome-CAPS), NLRP3 genindeki mutasyonlar sonucunda oluşan genetik geçişli otoimmün hastalıklardan biridir. CAPS; ailesel soğuk otoinflamatuvar/ürtiker sendrom (Familial cold autoinflammatory/urticaria syndrome-FCAS/FCU), Muckle–Well sendromu (MWS) ve neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (Neonatal-onset multisystem inflammatory disease-NOMID) gibi sendromları içermektedir. Bu hastalıkların ayırımında genetik testler ve ayrıntılı laboratuvar testleri ve cilt biyopsileri kullanılmaktadır (18). Primer edinsel soğuk ürtikeri hastalarında benzer ailesel yatkınlık ve genetik geçiş henüz ortaya konmamıştır. Neittannmaki ve ark. yapmış oldukları çalışmada aile öyküsü olan soğuk ürtikeri hastalarının oranını %4.5 olarak bulmuşlardır (29). Bir başka çalışmada ise soğuk ürtikeri hastalarında aile öyküsü %6 oranında tespit edilmiştir ve bu hastalar CAPS ile ilişkilendirilmemiştir (18) .

2.1.1.4. KLİNİK BULGULAR

Soğuk ile temastan sonra dakikalar içinde temas yerlerinde eritemli, ödemli ve kaşıntılı düzgün sınırlı ürtika plakları ile karakterizedir (22). Hastalarda çoğunlukla temas yerlerinde plaklarla karakterize lokal hastalık gelişirken bazı hastalarda daha yaygın plak oluşumu, eşlik eden anjoödem tablosu ve hatta bazen anaflaksiye kadar ilerleyen sistemik reaksiyonlar görülebilir (1).

Semptomlar; soğuk hava, soğuk objeler, soğuk yiyecek (dondurma gibi), soğuk içecek alımı ya da soğuk su ile temas sonrası gelişebilir (1). Semptomlar çoğunlukla lokalizedir. Temastan dakikalar sonra meydana gelir. Isının normale dönmesi ile geriler (18). Soğuk yiyecek ve içeceklerle temas sonrası dil, dudak mukozasında ve farengeal ödem meydana gelebilir. Genellikle benign ve kendini sınırlayan bir hastalık olsa da yüzme gibi su aktiviteleri sonrası tüm vücudun soğuk su ile teması sonucu anaflaksi olguları görülebilmektedir. Yaygın ve yoğun soğuk teması şiddetli sistemik reaksiyonlarda artışa yol açmaktadır (16). Sistemik reaksiyon ile başvuran hastaların %93'ünde su aktiviteleri sonrasında semptomların görüldüğü tespit edilmiştir. Bunun

nedeninin su aktivitelerinde daha geniş vücut yüzey alanının daha uzun süre soğuk ile temas etmesi ve vücut kor ısısında meydana gelen ani değişimler olabileceği düşünülmektedir (22). Soğuk ürtiker hastalarında bu tür aktiviteler sonrası şiddetli sistemik reaksiyon görülme riskinden dolayı hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır (19). Soğuk intravenöz solüsyonların uygulanması ve cerrahi işlemler sırasında soğuk hava, infüzyon sıvıları ya da yıkama sıvıları ile temas sonrası benzer reaksiyonlar görülebilir (1).

Hastaların üçte birinde başağrısı, halsizlik, hipotansiyon, dispne, bilinç kaybından anaflaksiye varan sistemik reaksiyonlar görülebilir (1,16). İspanya ve Portekiz'den yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların yaklaşık %20'sinde hayatı tehdit eden sistemik reaksiyonların meydana geldiği bildirilmiştir (19). Böylece soğuk ürtikeri hastaların yaşam kalitelerini bozmakta ve kişisel aktivitelerini kısıtlamaktadır (28).

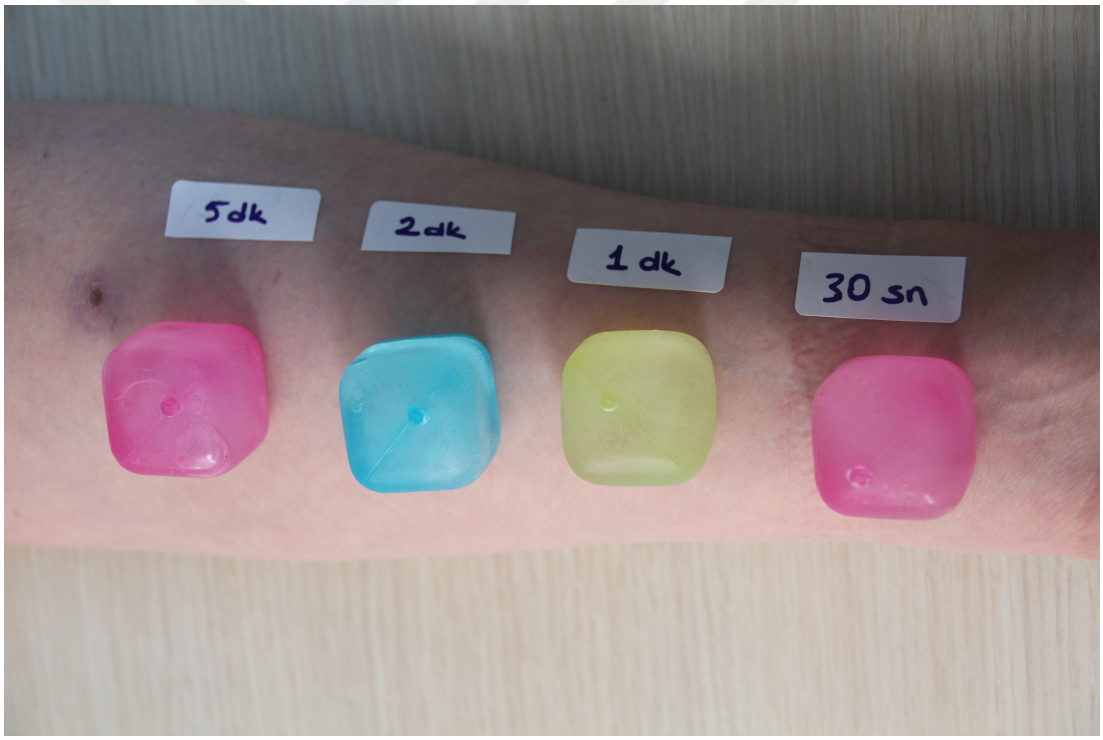
Wanderer ve ark. hastaları yaygınlık ve sistemik septomların varlığına göre soğuk ürtikeri hastalarını 3 tipe ayırmıştır: tip 1; lokalize ürtiker veya anjioödem, tip 2; hipotansiyon olmadan sistemik reaksiyonların eşlik ettiği generalize ürtiker veya anjioödem, tip 3; hipotansiyon ile birlikte şiddetli sistemik reaksiyonların görüldüğü generalize ürtiker veya anjioödem(örneğin; baş dönmesi, bayılma, disoryantasyon, şok) (30). Katsorau ve ark. yapmış oldukları çalışmada 30 yaş ve üzeri hastalarda lokalize hastalığın daha yaygın olduğunu ve erken başlangıç yaşının daha şiddetli hastalık ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (28).

2.1.1.5. TANI

Soğuk ürtikeri tanısı hikaye, fizik muayene ve soğuk ile provokasyon testi ile konur. Hastaların soğuk obje, soğuk su, soğuk yiyecekler ve içecekler ve soğuk çevre ile temas sonrası ürtiker ve anjioödem semptomlarına sahip olup olmadıkları sorulur (17). Tanıyı doğrulamak için provakasyon testlerine başvurulur. Bu testler; buz küp testi, soğuk torbaları ile provakasyon testi, soğuk su banyoları ve TempTest(Emo

Systems, Berlin, Germany) isimli Peltier element bazlı soğuk provakasyon cihazıdır (31).

Buz küp testi soğuk ürtiker tanısında en sık başvurulan yöntemdir. Plastik bir torba içerisindeki buz küpü hastanın volar önkolunda sağlam bir deri alanına temas ettirilir (Resim 1). Buz küpünün plastik torbada olması önemlidir. Çünkü bazı vakalarda buzun erimesi sonucunda akuajenik ürtiker vakaları ile karışması önlenmiş olur. Beş dakika soğuk ile temas sonrasında 10 dakika değerlendirme için beklenir. Bu süre sonunda temas bölgesinde ürtikeryal plak gelişimi pozitif test olarak kabul edilir. (12). Ödemli plak oluşmadan sadece eritem ve kaşıntı olması durumunda test negatif kabul edilir (31).

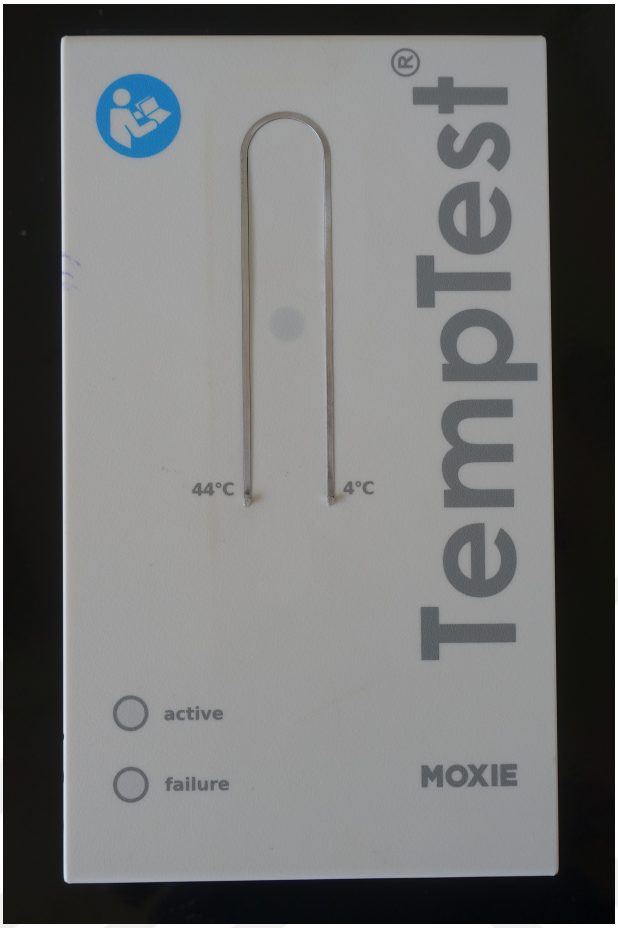


Resim 1. Buz küp testi (*S.B.Ü. Haseki Eğitim veAraştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği'ne aittir.)*

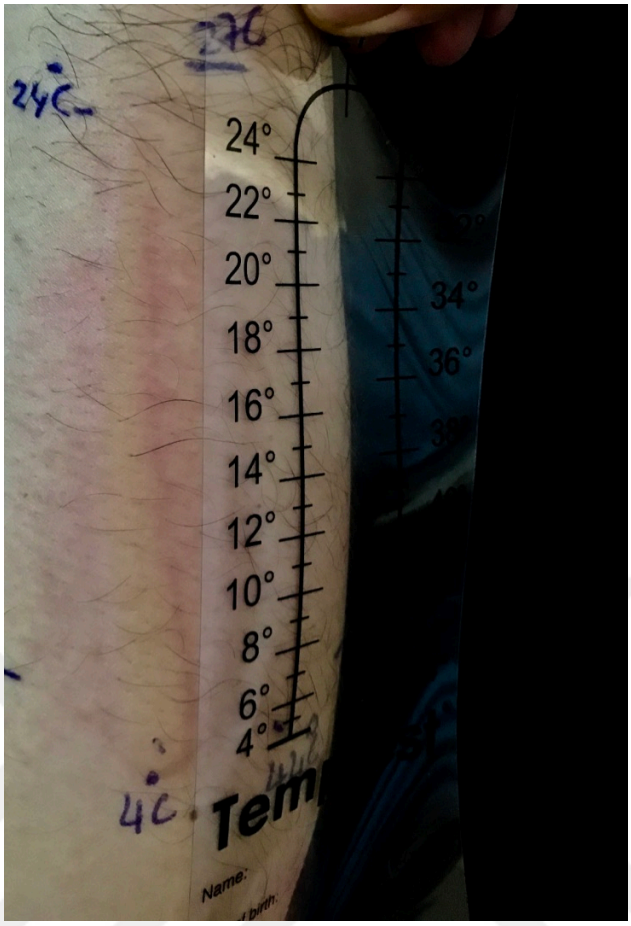
Soğuk torbaları ya da soğuk banyoları sistemik reaksiyonları tetikleyebileceğinden öncelikli olarak tercih edilmemelidir (31). Test uygulama prensipleri buz küp testi ile benzerdir (32).

Soğuk ürtikeri tanısında bir başka seçenek, son yıllarda kullanıma giren ve EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV (The European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network/European Dermatology Forum/Universidad Nacional Evangelica) kılavuzunda da önerilen peltier elementli uyarı testi cihazı TempTest'dir (12). Bu cihaz soğuk ürtiker hastalarında bireysel kritik sıcaklık ve zaman eşikdeğerinin tespitinde önemlidir. Hastaların semptomlarının ortaya çıktığı en yüksek sıcaklık ve en az gerekli süre değerinin belirlenmesine olanak sağlar. Böylelikle hastaların sakınması gereken sıcaklık eşikdeğeri konusunda bilgilendirilmesini sağlar (31). Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki kritik sıcaklık eşikdeğeri hastalık aktivitesinden etkilenmektedir. Hastalık aktivitesi bu ölçümlerle takip edilebilir (33).

Peltier elementli uyarı cihazı TempTest 4.0, üzerinde 2mm genişliğinde 350 mm uzunluğunda 4 °C–44 °C arasında ısı yayan metal kısımdan oluşmaktadır (Resim 2). Hastalar bu kısma önkolun volar yüzü ile temas etmektedir. Beş dakika temastan sonra temas sonlandırılır. İşaretleyici kalem ile şeklin başlangıç ve bitiş noktaları işaretlenir. On dakika sonra eritem, ödem ve kaşıntı değerlendirilir. Testin pozitif kabul edilmesi için ürtika plağının oluşması gerekmektedir. Daha sonra oluşan ödemli plağın bitiş noktası belirlenir ve şeffaf plastik okuma kartı ile hastaların kritik sıcaklık eşik değeri bir dereceye kadar olan yanılma payı ile tespit edilir (Resim 3) (34).



Resim 2. TempTest 4.0 cihazı (*S.B.Ü. Haseki Eğitim veAraştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği'ne aittir.)*



Resim 3. Şeffaf okuma kartı ile kritik sıcaklık eşikdeğerinin belirlenmesi (*S.B.Ü. Haseki Eğitim veAraştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği'ne aittir.)*

Öyküsünde kuvvetle soğuk ürtiker düşündürmesine rağmen buz küp testi ve TempTest negatif hastalar olabilmektedir. Bu hastalar için ellerini ve kollarını buz, tuz ve su içeren bir kovaya batırma testi önerilmektedir. Böylelikle 1°C–3°C sıcaklık değerleri elde edilerek hastaların 5 dakika boyunca ellerini kovada bekletmeleri istenir. Diğer testlere benzer şekilde yorumlanır. Bu yöntemle TempTest negatif olan hastaların bazılarında pozitiflik saptanmıştır. Ancak yine de bir kısım hasta negatifliğini korumaktadır (35).

Tanı testleri antihistaminikler, yüksek doz oral ve topikal steroidler ve immunsupresif ilaçlardan etkilenmektedir. Bu nedenle testten önce hastaların ilaçlarını

kesmeleri söylenmelidir. Refrakter periyot nedeniyle test uygulanan bölgeye negative sonuçlar alınmaması adına 24 saat süre ile yeniden test uygulanmamalıdır (31).

Tüm soğuk ürtikeri hastalarında rutin laboratuvar testleri önerilmemektedir. Eğer altta yatan bir hastalığı düşündüren semptom ve bulgular varsa ileri araştırma yapılması önerilmektedir. Hastanın semptomlarına göre tam kan sayımı, elektrolitler, kan glukoz düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, C-reaktif protein(CRP) düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kriyoglobulin, kriyofibrinojen varlığı, Antinükleer antikor (ANA) varlığı, bakteriyel ve viral serolojik testler yapılabilir. Ancak soğuk ürtikeri hastalarının birçoğunda sebep bulunamamaktadır ve idiopatiktir (1,31).

Soğuk uyarı testleri tüm edinsel soğuk ürtikeri hastalarını tespit etmez. %41.7'ye varan oranlarda hastaların testlerinin negatif olabildiği gösterilmiştir (19). Bu hastalar atipik edinsel soğuk ürtikeri olarak tanımlanmaktadır. Soğuk bağımlı dermografizm, soğukla indüklenen kolinerjik ürtiker ve sistemik edinsel soğuk ürtikeri gibi atipik soğuk ürtikeri hastalarında sonuçlar negatif olabilmektedir (17).

Soğuk uyarı testlerinin sensitivite ve spesifitelerini karşılaştıran yayınlar olmamasına karşın buz küp testi ve peltier elemetli uyarı testi (TempTest) bugün için kabul gören uyarı testleridir (12). Kolay kullanımı, standart bir yöntem olması ve kritik sıcaklık eşikdeğerinin tespiti gibi sebepler TempTest'in faydalı yönleridir (34).

2.1.1.6. AYIRICI TANI

Edinsel soğuk ürtikeri (ESÜ) diğer ürtiker tiplerinden dikkatli öykü ve spesifik tanı testleri ile kolaylıkla ayrılmaktadır. Klasik olarak ESÜ primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılmaktadır. Altta yatan bir sebep bulunduğunda sekonder, altta yatan tetikleyici bir neden yoksa primer ya da idiopatik olarak sınıflandırılmaktadır (22).

Soğuk ürtikeri hastalarının bir kısmında soğuk uyarı testleri negatif ya da atipik olabilmektedir. Bu hastalar atipik soğuk ürtikeri olarak olarak sınıflandırılmaktadır.

Sistemik soğuk ürtikeri, soğukla indüklenen dermografizm, soğukla indüklenen kolinerjik ürtiker, gecikmiş soğuk ürtikeri ve soğuk refleks ürtikeri buna örnektir ve bu vakalar oldukça nadir görülmektedir (Tablo 3) (31).

Tablo 3. Atipik soğuk ürtikeri

Hastalık	Klinik Özellikler
Sistemik soğuk ürtikeri	Soğuk ve nemli hava plakların gelişimini indükler. Lokalize ya da yaygın olabilir.
Soğukla indüklenen dermografizm	Önceden soğumuş olan deride sınırlı dermografik plaklar oluşur.
Soğukla indüklenen kolinerjik ürtiker	Soğuk ortamda egzersiz sonrası yaygın plaklar oluşur.
Gecikmiş soğuk ürtikeri	Soğuk temasından 12-48 saat sonra lokalize plaklar oluşur.
Soğuk refleks ürtikeri	Soğuk ile uyarılan alanın temas yerinde değil çevresinde plak oluşur.

Soğuk ürtikeri her yaşta görülebilir. Deza ve ark. yapmış olduğu çalışmada atipik ESÜ sıklığı, pediatrik popülasyonda erişkin başlangıçlı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (19).

Soğuk ürtikerinin ailesel formları olabilmektedir. Ailesel soğuk ürtikeri hastalarında soğuk uyarı testleri negatif olmaktadır. Aile öyküsü olan ve soğuk uyarı testi negatif hastalarda bu yönden değerlendirilme yapılmalıdır. Şimdiye kadar üç ailesel soğuk ürtikeri tipi tanımlanmıştır. Bunlar ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCAS), ailesel gecikmiş soğuk ürtikeri ve ailesel atipik soğuk ürtikeridir (Tablo 4) (31).

FCAS, kriyopirinle ilişkili periyodik sendromlara (CAPS) ait otozomal dominant kalıtsal hastalık bir hastalıktır. Bu hastalığa *CIAS1* kryopirin genindeki

mutasyonlar neden olmaktadır (36). Bu mutasyon interlökin-1beta aktivasyonuna yol açmaktadır (22). Genel soğuk maruziyetinden 1 ila 2 saat sonra gelişen ürtiker benzeri deri döküntüleri ile karakterizedir. İlişkili semptomlar ateş, titreme, artralji, baş ağrısı ve konjonktivittir (31). En şiddetli fenotiplerde ayrıca sensörinöral işitme kaybı, merkezi sinir semptomları ve/veya deforme edici artropati gelişir (37). Diğer CAPS'ların ortak bir özelliği olan amiloidoz, FCAS'ta nadiren görülür. Genellikle, soğuk kaynaklı döküntüler doğumdan hemen sonra veya ilk 6 ay içinde başlar ve ömür boyu devam eder. Periyotlar ortalama 12 saat sürer ve sonra azalır. Bununla birlikte, çoğu hasta soğuğa maruz kalmasa bile bazal günlük semptomlar bildirmektedir (22).

Ailesel gecikmiş soğuk ürtiker ve yeni tarif edilen ailesel atipik soğuk ürtiker de otozomal dominant kalıtım paterni gösterir. Ailesel gecikmiş soğuk ürtikerde, soğuk uyarı testi negatiftir ve ürtiker semptomları soğuğa maruz kaldıktan sonra 9 ila 18 saatten daha erken gelişmez. Kabarcıklar hiperpigmente maküllerle düzelebilir (38). Ailesel atipik ürtiker, yaşam boyu soğuk kaynaklı ürtiker, negatif soğuk uyarı testi ve CAPS'ta görüldüğü gibi ateş veya eklem ağrısı gibi başka inflamatuvar semptomlar olmadan ortaya çıkar (39).

Tablo 4. Ailesel soğuk ürtikeri(31)

Hastalık	Klinik Özellikler
Ailesel soğuk otoinflamutuvar sendrom	Soğuk maruziyetinden 1 ila 2 saat sonra gelişen ürtiker benzeri deri döküntüleri ile karakterizedir. İlişkili semptomlar ateş, titreme, artralji, baş ağrısı ve konjonktivittir. *CIAS1* gen mutasyonları; soğuk uyarı testi negatif
Ailesel gecikmiş soğuk ürtikeri	Soğuk maruziyetinden 9 ila 18 saat sonra gelişen ürtiker benzeri deri döküntüleri, hiperpigmentasyonla iyileşebilir.
Ailesel atipik soğuk ürtikeri	Soğuk maruziyetinden sonra hızlı gelişen plaklar; soğuk uyarı testi negatif

Soğuk kaynaklı ürtiker benzeri deri döküntüleri bazı monogenik otoinflamatuvar hastalıklarda da görülür. Sistemik belirtilere, aile öyküsüne ve/veya laboratuvar anormalliklerine ek olarak soğuk ürtikeri varlığı, doktorları monogenik otoinflamatuvar bir hastalık konusunda uyarmalıdır. Bu hastalarda tipik olarak soğuk uyarı testleri negatifdir. Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile tanı konur (20). Soğuğa maruziyetle tetiklenen ve/veya alevlenen jeneralize ürtikeryal deri döküntüsü bu sendromların başlangıç belirtisi olabilmesi nedeniyle erken tanıya olanak sağlar (40). Bu otoinflamatuvar sendromlar arasında; CAPS (FCAS dahil), NLRP12 ile ilişkili ailesel soğukla indüklenen otoinflamatuvar sendrom (FCAS 2), NLRC4 ile ilişkili otoinflamatuvar sendrom ve PLCγ2 ile ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon sendromu (PLAID) sayılabilir (40–43). Bu bozukluklar tipik olarak erken bebeklik döneminde semptomların başlaması ile tekrarlayan sistemik inflamasyon, soğuk ürtikeri ve çoklu organ tutulumu ataklarıyla karakterizedir. Bununla birlikte, hastalıkların atipik varyantları konvansiyonel olmayan klinik belirtiler, yetişkinlik döneminde hastalık başlangıcı, başlangıcında veya hastalığın seyrinde ürtikeryal döküntü olmaması veya belirgin ve izole kutanöz belirtilerle daha hafif hastalık fenotipleri ile ortaya çıkabilir (44,45).

NLRP12 ve NLRC4 ile ilişkili ailesel soğuk kaynaklı otoinflamatuvar sendromun fenotipi, hafif bir CAPS formuna benzeyebilir (42). PLAID hastalarında soğuk ürtikeri, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, hipogamaglobulinemi, otoimmünite ve granülomatöz cilt hastalığı görülür (43,46). Pozitif aile öyküsü, aktif hastalık sırasında artmış inflamasyon belirteçleri ve geleneksel tedavilere zayıf yanıtı olan ve ek olarak yukarıda belirtilen semptomların bir kombinasyonu ile başvuran hastalarda bu tanılar düşünülmelidir. Gen mutasyon analizi tanıyı doğrular ve spesifik ilaçlarla hızlı ve erken tedavi klinik bulguları önemli ölçüde iyileştirir (20).

Otoinflamatuvar hastalıklarda, soğuk kaynaklı ürtikeryal döküntü sıklıkla bebeklik veya çocukluk döneminde başlar ve ömür boyu sürer (22). Bu semptomlar genellikle soğuk nesnelerle temastan ziyade soğuk hava veya soğuk su gibi soğuk

uyaranlara genel maruziyetle tetiklenir (43). Soğuğa maruziyetten 1-2 saat sonra gelişir. Soğuk uyarı testleri nagatiftir (20). Klinik olarak, otoinflamatuvar hastalıklarda soğukla tetiklenen ürtikeryal döküntü, bazen ürtiker özellikleri olan, ancak daha yaygın olarak eritematöz ve ödemli papüller ve plaklar ile daha geniş bir lezyon spektrumuna sahiptir. Bu döküntü gövde ve/tgy6yveya ekstremitelerde oldukça simetrik olarak dağılır, genellikle başı korur, nadiren kaşıntılıdır ve sıklıkla yanma hissi uyandırır (40,41). Aksine, edinsel soğuk ürtikeri, vücuda asimetrik olarak dağılmış tipik kaşıntılı, kabarık ve parlak plaklar ile karakterizedir. Ortalama tekil lezyonların süresi de edinsel soğuk ürtikeri (dakikalar - saatler) ile karşılaştırıldığında otoinflamatuvar hastalıklarda (24 saate kadar) daha uzundur (20). Son olarak, otoinflamatuvar sendromlu hastalar antihistaminikler, lökotrien antagonistleri veya omalizumab gibi geleneksel ürtiker tedavilerine yanıt vermezler (40).

2.1.1.7. TEDAVİ

a. Soğuktan Korunma

Tüm soğuk ürtikeri hastaları öncelikli olarak soğuktan korunma konusunda uyarılmalıdır. Semptomları önlemek için ilk ve en önemli adım soğuktan korunmadır. Hastalara, anaflaksi riski daha yüksek olan su aktivitelerinden kaçınmaları ve orofarengeal ödeme yol açabilen dondurma ve buzlu yiyecek ve içecek tüketmemeleri konusunda tavsiyede bulunulmalıdır (31). Denizde yüzme gibi aktivitelerden kaçınmaları, bu mümkün değilse suyun sıcaklık değerini kontrol etmeleri, yüzerken yanında birinin bulunması ve kıyıya yakın yüzme tavsiye edilebilir. Antihistaminiklerle premedikasyon yapılabilir (1). Eğer uyarı testi sonucunda kritik sıcaklık eşikdeğeri tespit edilmişse hastaya söylenmeli ve kritik sıcaklık eşikdeğerinin altındaki ısılarda özellikle dikkatli olunması vurgulanmalıdır. Böylelikle hastalar günlük yaşamlarında soğuk maruziyetini daha iyi kontrol altına almış olacaklardır. Bununla birlikte, yüksek sıcaklık eşikleri olan hastalarda, soğuğa maruz kalmaktan kaçınmak zor ve çoğu zaman yetersiz olduğundan, çoğu zaman önemli bir yaşam kalitesi bozukluğu yaşarlar (31).

Ameliyathaneler bir diğer yoğun soğuk maruziyeti için potansiyel kaynaktır. Ameliyat öncesinde cerrah ve anestezist bu konu hakkında bilgilendirilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. Özellikle ameliyat sırasında kullanılan soğuk yıkama sıvılarına dikkat edilmelidir (47). Anafilaksi yaşayan (veya gelecekteki anafilaksi açısından daha yüksek risk altında olduğu düşünülen) kişilere tıbbi uyarı takıları takmaları ve acil durumlarda kullanmak üzere bir adrenalin oto-enjektör taşıması tavsiye edilir (1).

b. Semptomatik Tedavi

Edinsel soğuk ürtikeri hastalarında tercih edilen semptomatik tedavi 2. Kuşak H1 antihistaminiklerin kullanılmasıdır (48). Birinci kuşak anthistaminikler de terapötik olarak yararlı olsa da sedatif ve antikolinerjik yan etkileri nedeniyle birinci basamak tedavi olarak tercih edilmemektedir. Setirizin, mizolastin, ebastin, desloratadin ve rupatadin dahil olmak üzere diğer H1 antihistaminiklerinin edinsel soğuk ürtikeri klinik semptomlarına karşı korunmada veya azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (31).

Hastalığın şiddetine bağlı olarak, antihistaminikler sadece ihtiyaç halinde (genellikle düşük sıcaklık eşiği ve hafif semptomları olan hastalarda) veya profilaktik tedavi olarak (yüksek sıcaklık eşiği ve/veya soğuk maruziyetinden sonra sistemik reaksiyon deneyimi olan hastalarda) kullanılır. Bununla birlikte, birçok hasta standart günlük antihistaminik dozlarına tatmin edici bir şekilde cevap vermez. Son veriler, H1 antihistaminiklerinin dozunun yükseltilmesinin semptomları azaltmada tek doz tedaviden daha güvenli ve daha etkili olduğunu göstermiştir. Yedi gün boyunca kullanılan desloratadin 20 mg, desloratadine 5 mg ile karşılaştırıldığında, 20 mg desloratadine ile kritik sıcaklık eşikdeğerinde önemli gerilemeler tespit edilmiştir. Ek olarak, yüksek doz desloratadine tüm hastaların% 50'sinde tam koruma sağlarken, 5 mg grubundaki hastalarda bu oran sadece % 23 olarak saptanmıştır (49).

Soğuk ürtikeri semptomlarının azaltılmasında hem antihistamin hem de trombosit aktive edici faktör antagonist etkisi olan rupatadin ile tedaviye iyi bir yanıt gözlenmiştir (50). Her iki çalışmada da yüksek doz desloratadin ve rupatadin iyi tolere edildiğinden, semptomları standart dozajda yetersiz kontrol edilen hastalarda yüksek

doz H1 antihistaminik kullanımı desteklenmektedir (48). Üçüncü kuşak bilastinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 20 mg/gün dozda etkili bulunmuş ve 80 mg/gün'e varan dozlarda kritik sıcaklık eşikdeğerinde düşme olduğu gösterilmiştir (51). Diğer bir 3. Kuşak antihistaminik olan ebastin de başka bir çalışmada 20 mg/gün dozunda etkili bulunmuştur (52). H1 antihistaminik dozlarının yükseltilmesine rağmen semptomları devam eden şiddetli hastalarda, lökotrien antagonistlerinin veya H2 histamin blokerlerinin birlikte kullanımı tanımlanmıştır (53). Soğuk ürtiker hastalarında omalizumabın etkinliği Metz ve ark. yapmış olduğu randomize kontrollü çalışmada etkili bulunmuş, 150 mg ve 300 mg dozlar benzer etkinlikte değerlendirilmiştir. Antihistaminiklere dirençli hastalarda omalizumab tercih edilebilir (23). Ancak omalizumab şu anda soğuk ürtiker için endikasyonlu değildir. Hem antihistaminik hem antidepresan etkileri olan doksepin ile yapılan çalışmalarda soğuk ürtiker hastalarında yararlı etkileri bulunmuştur (29).

Soğuk ürtikerinde siklosporin kullanımı olgu sunumlarında etkili bulunmuş ve etkisi kronik spontan ürtiker tedavisindeki başarısına dayanmaktadır (18)

Kulthanan ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan sistematik derlemede H1 antihistaminiklerin soğuk ürtikeri tedavisinde etkili olduğu, yüksek dozların standart dozlardan daha etkili olduğu ve yan etki riskinde artış olmadan kullanılabileceği vurgulanmıştır. Birinci kuşak antihistaminikler semptomları azaltmada etkili olsa da daha fazla sedasyon ve olası yan etkilerinden dolayı birinci basamakta tercih edilmemelidir (35). 2018 yılında Dressler ve ark. tarafından yapılan sistemetaik derlemede de benzer sonuçlar elde edilmiştir (54). Antihistaminiklerin kendi aralarında ve omalizumab ile kıyaslandığı kontrollü çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Soğuk ürtikerde randomize kontrollü çalışmalar ile etkinliği gösterilen tedavi seçenekleri Tablo 5'te özetlenmektedir.

Tablo 5. Soğuk ürtikerde randomize kontrollü çalışmalar ile etkinliği gösterilen tedavi seçenekleri (23,50,51,55–61)

Tedavi seçenekleri	Yazar, Yıl
1. 1. kuşak H1 antihistaminler	
Klorfeniramin	Wanderer 1977
Hidroksizin	Neitaanmaki 1984
Siproheptadin	Wanderer 1977, Neitaanmaki 1984
Doksepin	Neitaanmaki 1984
2. 2. kuşak H1 antihistaminler	
Setirizin	Villas Martinez 1992
Mizolastin	Levnadier 1997, Dubertret 2003
Desloratadin	Kaplan 2010, Magerl 2012
Loratadin	Villas Martinez 1992
Rupatadin	Gimenez Arnou 2009, Metz 2010, Abaijan 2016
Ketotifen	St. Pierre 1985, Villas Martinez 1992
3. 3. kuşak H1 antihistaminler	
Bilastin	Krause 2013
4. Anti-IgE antikoru	
Omalizumab	Metz 2017

c. Acil tedavi

Soğuk ürtikeri hastaları anafilaksi veya orofaringeal ödem riski altındadır. Adrenalin enjektörü, kortikosteroid ve antihistamin içeren bir acil durum kiti anafilaksi veya sistemik semptomları olan hastalarda yararlı olabilir. Hastalar acil durum kitlerini uygun şekilde kullanacak şekilde eğitilmelidir.Bir adrenalin otoenjektörü kullanımının ciddi sistemik reaksiyonlarında hayat kurtarıcı olduğu gösterilmiştir (62).

d. Diğer tedaviler

Soğuk ürtikerinin altında yatan nedenler büyük ölçüde bilinmediğinden, hedefe yönelik tedaviler yoktur. Tam hastalık remisyonuna yol açan penisilin veya tetrasiklin ile başarılı antibiyotik tedavisi raporları vardır (27). Bununla birlikte, sadece enfeksiyon ile çakışan hastalarda değil, aynı zamanda saptanabilir enfeksiyon olmadan da fayda gösterilmiştir. Bu nedenle, antibiyotik tedavisinin altta yatan bir enfeksiyonu gerçekten iyileştirip iyileştirmediği veya soğuk ürtikerinin bilinmeyen tetikleyici faktörlerle etkileşime girip girmediği bilinmemektedir.

Topikal bir tedavi seçeneği olarak, kapsaisin kullanımı rapor edilmiştir. Küçük bir vaka serisinde, kapsaisin topikal kullanımı ürtikeryal semptomların birkaç gün önlenmesine neden olmuştur (63).

İnterlökin-1beta antagonisti anakinra ve insan monoklonal interlökin-5 antikoru reslizumab olgu bildirimlerinde etkili bulunmuştur (64,65).

e. Tolerans İndüksiyonu

Soğuk tolerans indüksiyonu ve sürdürülmesi soğuk ürtikeri hastalarında başka bir seçenektir (66). Soğuk hassasiyetinin giderilmesi için, tekrarlayan soğuk uyarılarına (örn. soğuk banyolar veya duşlar) maruz kalmak gerekir. Genellikle, tolerans indüksiyonu sınırlı cilt bölgelerinin eşik üstü sıcaklık maruziyeti ile başlar ve tüm vücut soğuk suya maruz kaldığında hiçbir semptom görülmeyene kadar vücut yüzeyinde bir artış ve sıcaklık düşüşüyle yavaş yavaş yoğunlaşır. Şiddetli sistemik reaksiyon riski nedeniyle, hastalar bir doktor tarafından denetlenmeli ve toleransı korumak için günlük soğuk duş almaya devam edilmelidir. Bununla birlikte, günlük soğuk maruziyeti çoğu hasta için zaman alıcı ve rahatsız edicidir ve çok az hasta bu tedavi rejimine uzun bir süre uymayı başarır. Retrospektif bir çalışmada, katılan tüm hastalar, yan etkiler veya motivasyon eksikliği nedeniyle haftalar veya aylar sonra soğuk su tedavisine son vermişler ve hepsinde soğuk kaynaklı semptomların nüksü görülmüştür (67).

2.1.1.8. PROGNOZ

Soğuk ürtikeri kendi kendini sınırlayıcı bir hastalıktır. Hastalığın ortalama süresi 4-5 yıldır. Hastaların %50'sinde 5 yıl içinde semptomlarda iyileşme beklenir (16). Semptomların tam olarak iyileştiğini gösteren hastaların yüzdesinin hastalığın ilk 5 yılında % 26,6 ve ilk 10 yıl içinde % 44,5 olduğu tahmin edilmektedir (19).

Pediatrik hastalarda hastalık seyri erişkinlerden bazı farklılıklar göstermektedir. Erken başlangıçlı hastalık; soğuk uyarı testleri ile daha zor indüklenme, daha düşük oranda tem remisyon oranları ve daha uzun hastalık süresi ile ilişkili bulunmuştur. Aileler hastalık seyrinin bu farklılığı konusunda bilgilendirilmelidir (19).

2.2. SUBSTANS P

Substans P, Von Euler ve Gaddum tarafından 1931'de at beyin ve bağırsak ekstraktlarında hipotansiyon ve kas kasılmasını indükleyebilen bir peptid olarak keşfedilmiştir (68). Daha sonra benzer şekilde fare, tavşan ve insanlarda da tanımlanmıştır. SP, *TAC1* geni tarafından kodlanır ve bu gen insanlarda 7. kromozomda bulunur. SP, taşikinin peptit hormon ailesinin bir üyesidir. Bu ailede yine T*AC1* geni tarafından kodlanan diğer üç nöropeptit, yani nörokinin A, nöropeptit K ve nöropeptit γ bulunur (69).

Substans P; nöronlar, astrositler, mikroglia, epitel hücreleri ve endotel hücreleri gibi birçok hücre tarafından eksprese edilir. T hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve eozinofiller gibi bağışıklık hücreleri de önemli düzeyde SP eksprese etmektedir. SP ayrıca immünomodülatör mezenkimal kök hücreler dahil olmak üzere bazı kök hücreler ve progenitör hücreler tarafından da eskprese edilir. Çeşitli hücre tiplerinde SP'nin bu kadar yaygın ekspresyonu, çok sayıda sinyal yolunu aktive ederek çok çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlara yol açabilmektedir (69).

P maddesinin fiziksel ve kimyasal özellikleri fonksiyonunun temelini oluşturur. SP peptidi, fizyolojik pH'da net pozitif yüke sahip 11-amino asitten (RPKPQQFFGLM-NH2) oluşur (70). Pozitif yüklü kalıntılar N terminalinde

bulunurken C terminalinde hidrofobik kalıntılar bulunur; bu ayırma işlemi SP'yi amfifilik bir peptit yapar. P maddesinin amfifilik doğası, lipit iki tabakalı membranlarldan transferine aracılık eder. SP, asıl işlevini hücre yüzeyinde bulunan G protieni bağlı nörokinin (NK) reseptörleri ile ortaya çıkarır (69).

Substans P plazmada stabildir ancak dokularda kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir. SP'nin yarı ömrü; hücre dışı ortamda kimyasal veya enzimatik bozunma kinetiği, hücrelere bağlanma ve hücresel transfer dinamikleri ile tanımlanır. SP yarı ömrü için bildirilen değerler, dokularda ve kanda saniye ila on dakika arasındadır. Ekstrakte edilen kan plazmasında SP, saatlerce stabildir (69)

Substans P'nin NK1 reseptörleri ile etkileşimi birkaç hücre içi yolağın uyarılmasını sağlar. Bu yollar, diaçil-gliserol (DAG), inositol trisfosfat (IP3) ve sitokinlerin ekspresyonunu kontrol eden ve iyon kanalı aktivitelerini modüle eden siklik adenosin monofosfat (cAMP) gibi ikinci habercileri içerir. SP ve Nörokinin 1 Reseptörü (NK1R) birleşmesi, sırasıyla DAG/IP3 ve cAMP üretmek için fosfolipaz C'yi ve adenilat siklazı aktive eder ve sonunda mitojenle aktifleştirilen protein kinaz (MAPK) aktivasyonuna yol açar. MAPK ise hücre çekirdeğinde bulunan bir takım moleküller ile sitokinlerin ekspresyonuna aracılık eden transkripsiyon faktörlerini uyarır (69).

Substans P'nin, birçok fizyolojik ve patolojik etkileri bulunmaktadır. En yaygın olarak bilinen rolü, her ikisi de öncelikle NK1R reseptörünün aracılık ettiği nosisepsiyon ve nörojenik inflamasyondur (71). Bununla birlikte, NK1R'nün çeşitli nöronal olmayan hücre tipleri üzerinde farklı ekspresyonu, ağrı duyusundaki rolüne ek olarak çeşitli başka işlevlerde rol aldığını düşündürmektedir. Fibroblastlardaki matris metaloproteinazların ve metaloproteinazın doku inhibitörlerinin ekspresyonunu kontrol ederek hücre dışı matriks bütünlüğünün düzenlenmesi, nitrik oksit salınımını kontrol ederek anjiyogenez ve vazodilatasyonun düzenlenmesi ve kemik metabolizmasının düzenlenmesi bunlara örnek olarak verilebilir. SP'nin kemik iliği fibrozu, tümör hücresi proliferasyonu ve inflamatuar süreçlerde yer aldığı da bilinmektedir (69).

Substance P ek olarak immün cevapta önemli bir oynar. SP'nin birçok doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtında rol oynayan hücrelerde etkileri ortaya konmuştur. Birçok hücreyi etkileyerek sitokin ekspresyonunu indüklemektedir. T hücreleri, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, mast hücreleri ve eozinofiller gibi birçok bağışıklık hücrelerisi üzerinde etkileri bulunmaktadır (69).

Substans P bazı dermatolojik hastalıklarda da çalışılmıştır. Keratinositin aşırı çoğalması ile karakterize bir hastalık olan psoriasis hastalığında deride yüksek miktarda SP görülür (72). SP, mast hücrelerini IL-1 ailesi sitokinleri üretmeye teşvik eder ve bu da keratinosit proliferasyonunu uyarır (73). Son olarak, atopik dermatit, rosacea ve prurigo nodülaris gibi dermatolojik hastalıklarda da nörojenik inflamasyon aracılığıyla çeşitli etkileri ortaya konmuştur (74).

2.3. KİMAZ

Kimaz mast hücre sitoplazmik granüllerinde önceden sentezlenip sekretom adı verilen granüllerde depolanan bir proteazdır. Uygun mikroçevre durumunda mast hücre granüllerinden salınır ve ekstraselüler matriks ve hücreler üzerinde enzimatik etkilerini gösterir. Geleneksel sınıflandırmaya göre, insan
mast hücreleri granüllerinde triptaz, kimaz veya her iki proteaz içeren mast hücreleri olmak üzere üç tipe ayrılır (75).

İnsan kimaz *CMA1* geni, kromozom 14 (14q11.2) üzerinde bulunur ve nötrofile spesifik katepsin G geni (CTSG) ile birlikte lokalizedir(76) .

Mast hücresinin kimaz granül içeriği hücrenin tamamını kaplayacak düzeyde olabilir. Kimaz mast hücre granüllerinde aktif olarak depolanmaktadır. Böylelikle uygun sinyal ortamında hızlı salınım ve etki gösterir. Aktif olarak depolanmasına rağmen granül içerisinde biyolojik etkinliğini göstermez. İntragranüler pH düzeyi ve proteoglikanlarla kompleks olarak depolanması bunu sağlamaktadır (75).

Hücre dışı matrikse kimaz salınmından sonra, biyolojik aktivitesinin ortaya çıkmasında heparine bağlanmasının ve endojen proteaz inhibitörlerinin (alfa 1-

antikimotripsin, alfa 2-makroglobulin ve alfa 1-proteinaz inhibitörü gibi) etkisinden korunmasının rolü önemlidir. Özellikle, heparine bağlı kimazın hücre dışı matriskte aktif durumda birkaç hafta kalabildiği bilinmektedir (75).

İnsanlarda kimaz, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye aktif hidrolizi sağlamaktadır ve hipertansif hastalığın patogenezi dahil olmak üzere arteriyel basıncı destekleyen lokal ve sistemik mekanizmalarla bağlantılıdır. Anjiyotensin I ile ilişkili katalitik kimaz aktivitesinin, kalpteki anjiyotensin I dönüştürücü enzimin enzimatik aktivitesindan 20 kez daha fazla olduğu bildirilmektedir (77). Böylelikle , kardiak duvardaki anjiyotensin II'nin % 80'i kimaz aktivitesinden oluşmaktadır (75). Anjiyotensin II, sırayla, anjiyogenez indüksiyonu, rejenerasyonu ve doku hücresi büyümesinin yeniden şekillenmesinde etkilere sahiptir (78).

Kimazın proinflamatuvar etkileri bilinmektedir. İnterlökin 1,6,8,18, TGF-alfa, endotelin 1 ve 2, nötrofil aktifleştirici peptid 2 dahil birçok büyüme faktörü ve sitokinin aktivasyonuna neden olur. Doku mikro ortamına lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil ve nötrofil göçüne yol açar. Kimazın histaminin etkilerini güçlendirdiği gösterilmiştir. Hücre dışı matrikse histamin salınmını artırır. Ayrıca, artmış IgE ve IgG1 sentezi bilinen diğer kimaz etkileridir(75).

Kimaz, bağ dokusunun dengeli metabolik ortamının oluşumunda önemli bir rol oynadığı için, bazı patolojik durumların tedavisinde tanısal bir belirleyici ve farmakolojik hedef olarak düşünülmelidir.

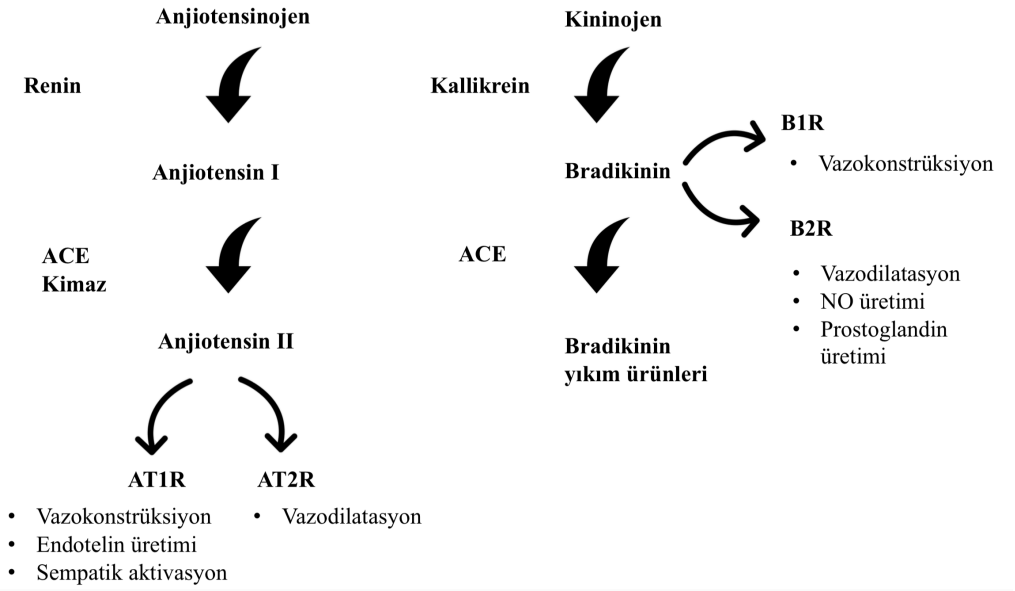
2.4. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin I 'in vazoaktif ve aldosteron uyarıcı peptit anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize eden bir çinko metallopeptidazdır. Enzim ayrıca bir vazodilatatör olan bradikinin inaktivasyonunda rol oynar. ACE, endotelyal hücrelerde ve çeşitli epitelyal ve nöroepitelyal hücrelerde membrana bağlı bir enzimdir. Vasküler tonusun düzenlenmesinde ve yeniden şekillenmesinde ve aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (79).

Anjiotensin II etkilerini iki spesifik reseptöre (AT1 ve AT2) bağlanarak gerçekleştirir. Vazokonstriksiyon da dahil olmak üzere anjiotensin II'nin fizyolojik etkilerinin çoğu AT1 reseptörü tarafından düzenlenir (80). Bu reseptör aracılığı ile vazokonstriktör etkilerine yol açar. Anjiotensin resptörleri kardiyovasküler ve renal kökenli dokularda da gösterilmiştir. Bu dokular üzerindeki etkilerini AT2 reseptörü ile gösterdiği düşünülmektedir. AT2 vazodilatasyon yanında reseptörünün proliferasyon kontrolü, hücre farklılaşması, apoptoz, doku onarımı ve doku yeniden şekillenmesinde yer aldığı ortaya konmuştur. Böylelikle anjiotensin II'nin sadece kan basıncının düzenlemesi değil aynı zamanda hücre çoğalması ve farklılaşmasında da rol oynadığı açığa kavuşmuştur (81).

Memeli cildi yüksek turnover hızı ve hücre farklılaşması nedeniyle anjiotensin II için bir hedeftir. Steckelings ve ark. yapmış olduğu çalışmada insan cilt dokusunda renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) varlığı tespit edilmiştir. Anjiotensin II sentezi için gerekli olan prekürsör (anjiyotensinojen) ve enzimler (renin ve ACE) mevcuttur ve Ang II lokal olarak sentezlenir. Ayrıca, insan derisi aynı zamanda AT1 ve AT2 reseptörlerini eksprese eder, yani insan derisi sadece Ang II'nin kaynağı değil aynı zamanda hedef organıdır (81). Sistemik RAS sisteminde bağımsız lokal RAS sistemi kutanöz hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir.

ACE aynın zamanda kinin kallikrein sisteminden bradikinin yıkımına yol açar. Bradikinin etkilerini Bradikinin 1 ve 2 reseptörleri üzerinden göstermektedir. ACE inhibitöri kullanan hastalarda bradinin birikimi sonucu bu reseptörlerin etkilenmesi sonucu anjiödem gibi yan etkiler görülür (Şekil 4) (82).



Şekil 4. Renin-Anjiotensin ve Kinin-Kallikrein sistemi

İnsan cildinde keratinositler ve damar endotelleri ACE eksprese etmektedir. Ancak bunun önemi hala bilinmemektedir. Yaralı insan epidermisinde ACE overekspresyonu gösterilmiş ve yara iyileşmesi ve remodeling ile ilgili görevleri olabileceği öne sürülmüştür. Son yıllarda psoriasis (79), patolojik skar oluşumunda (80) ve keloidlerde (83) ACE ve RAS ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

İnsan derisinde ek bir hormon sisteminin varlığının bilinmesi, keratinosit farklılaşması veya yara iyileşmesi gibi fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmaların daha da açıklığa kavuşturulmasına ve özellikle ACE inhibitörleri ve AT1 reseptör antagonistlerinin kutanöz yan etkilerini açıklamaya yardımcı olabilibileceği düşünülmektedir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma , S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 1551 sayılı kararı ile yapılmıştır.

3.1. Araştırma tipi

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel, kontrollü, prospektif bir çalışmadır.

3.2. Hasta popülasyonu

01 Ocak 2019-01 Ocak 2020 tarihleri arasında S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'ne başvuran 8-65 yaş arası, buz küp testi ve peltier elementli uyarı testi(TempTest®) ile soğuk ürtikeri tanısı konan gönüllü hastalar çalışmaya dahil edildi.

Edinsel soğuk ürikeri dışındaki soğuk ürtiker varyantaları (gecikmiş SKÜ, soğuğa bağlı dermografizm, soğuğa maruz kalan ve soğuğun indüklediği kolinerjik ürtiker, kriyoglobulinemi veya kriyofibrinojenemi gibi serum anormallikleri ile ilişkili sekonder soğuk kontakt ürtikeri) ve ailesel soğuk ürtikeri hastaları, ACE inhibitörü kullanan hastalar, tüberküloz, sarkoidoz gibi bilinen granülomatöz hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bağımlı grupta geniş etki büyüklüğündeki farkın (large effect size dz: 0,8) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi öngörülerek örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. %95 Power 0,05 alfa anlamlılık seviyesinde toplam örneklem büyüklüğü 19 olarak belirlenmiştir.

3.3. Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, eşlik eden atopik hastalık öyküsü, anjioödem ve anaflaksi öyküsü gibi demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Soğuk ürtiker hastalarından klniğimizde rutin olarak değerlendirilen hemogram, sedimentasyon, CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, anti-HIV,

anti-HCV, anti-HbS antikorları, HbSag, VDRL ve TPHA, EBV serolojisi, total IgE, ANA, kriyoglobulin ve kriyofibrinojen istendi. Sonuçları kaydedildi.

Hastaların varsa kullanmış olduğu antihistaminik, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, topikal ve sistemik steroidler testten bir hafta önce kesildi. Hastaların bir önkoluna buz küp testi ve diğer önkoluna TempTest olmak üzere soğuk uyarı testleri uygulandı. Plastik kaplı buz küpleri 30,60,120 ve 300 saniye süre ile önkolda tutuldu ve 10 dakika sonra değerlendirildi. Eritemli, ödemli plak oluşumu pozitif test olarak kabul edildi. Hastaların diğer koluna TempTest cihazı ile test yapıldı. Hasta 5 dakika süresince kolunu cihazda tuttuktan sonra 10 dakika değerlendirme için beklendi. Hastalarda oluşan eritemli ödemli plak pozitif test olarak kabul edildi. Hastaların buz küp testi sonuçları ve kritik sıcaklık eşikdeğerleri kaydedildi. Uyarı testi ile oluşan eritemli ödemli plaktan lokal anestezi altında 4mm punch biyopsi alındı. Kontrol olarak en az 10 cm uzaktaki bir alandan lokal anestezi altında 4 mm punch biyopsi alındı. Deri örnekleri değerlendirilmek üzere tamponlanmış formolin içine koyuldu ve incelenmek üzere S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği labaratuvarına gönderildi. Tüm histopatolojik ve immünohistokimyasal kesitler tek bir patolog tarafından incelendi.

Fiksasyondan sonra biyopsi örnekleri parafin bloklara gömüldü, Thermo Scientific kızaklı mikrotom kullanılarak 5-µm seri kesitler elde edildi. Kesitler 75°C derece sıcaklıktaki etüvde 1 saat bekletilerek deparafinize edildi. Örnekler Hematoksilen&Eozin (H&E) ile boyandıktan sonra genel doku özellikleri incelendi. Histopatolojik bulgular kaydedildi.

Etüvden alınan kestiler oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra Ventana Brench Mark ULTRA tam otomatik immünhistokimya boyama cihazında ultra view universal DAB protokolü ile tavşan poliklonal substans P antikoru (biorbyt orb13610), tavşan poliklonal mast hücre kimazı antikoru (biorbyt orb6398) ve tavşan poliklonal ACE antikoru (biorbyt orb373680) kullanılarak boyandı. Boyama işlemi bittikten sonra cihazdan alınan kesitler 5 dakika sabunlu suda yaıkandı. Kurutularak %96'lık alkol ve ksilenden geçirilen lamlar elle kapatıldı.

Hazırlanan immünhistokimya preparatları ışık mikroskobunda incelendi. Substans P için sıçan beyin dokusu dış kontrol ve erektör pili kası iç kontrol olarak değerlendirildi. Epidermis ve dermiste boyanma değerlendirildi. Mast hücre kimazı değerlendirilirken en yoğun noktalar seçilerek 5 büyük büyütme alanında(X400) kimaz pozitif hücreler sayıldı ve kaydedildi. ACE için sıçan beyin dokusu dış kontrol olarak kullanıldı. Plak ve sağlam dokuda epidermis, damar endoteli, sebase glandlar ve erektör pilide boyanma varlığı kaydedildi.

3.4. İstatiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişken için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum olarak verildi. Bağımlı gruplarda sayısal değişken farkları normal dağılım koşulu sağladığı için Paired t Test ile yapıldı. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlandığından iki grupta Student t test ile analiz edildi. Bağımsız ikiden çok grupta gruplarda normal dağılım koşulu sağlandığında One Way ANOVA, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenlerin ilişkisi parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi ile, sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile bağımlı gruplarda oranlar Mc Nemar testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

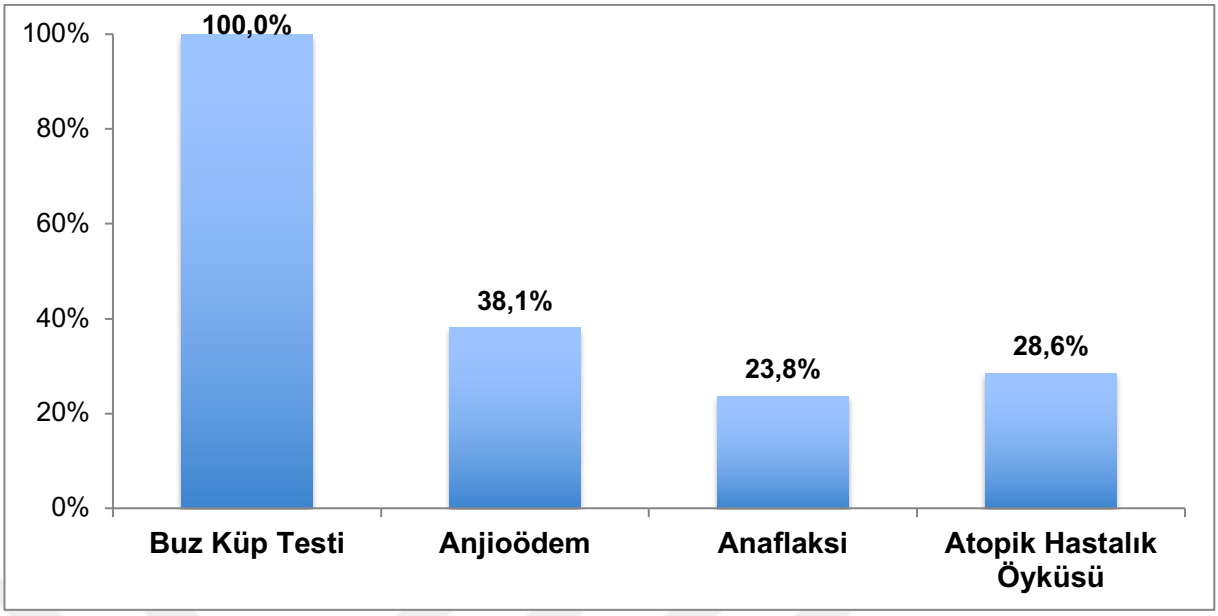
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta sayısı 5 (%23,8)'i erkek , 16 (%76,2)'sı kadın olmak üzere 21 idi. Ortalama yaş 35,5±14,8 (Ort.±SD) ve hastaların yaşları 8-63 arasında (median 40) değişmekteydi. Hastaların ortalama hastalık süresi 98,8±117,0(Ort.±SD) aydı. Hastalık başlangıç yaşı ortalama 27,5±14,4(Ort.±SD) ay olarak bulundu. Hastaların TempTest sonuçlarına göre elde edilen kritik sıcaklık eşik değeri ortalaması 19,1±5,4(Ort.±SD) °C olarak tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. Soğuk ürtiker hastalarında demografik veriler

		n (%)	
Cinsiyet	Erkek / Kadın	5 (23,8) / 16 (76,2)	
		Ort.±SD	Min-Maks (Median)
Yaş		35,5±14,8	8-63 (40)
Hastalık süresi (Ay)		98,8±117,0	3-444 (48)
Hastalık başlangıç yaşı		27,5±14,4	5-59 (25)
Kritik sıcaklık eşik değeri (°C)		19,1±5,4	8-28 (20)

Çalışmadaki tüm hastalarda eş zamanlı yapılan buz küp testi sonuçları pozitif olarak saptandı. Hastaların öykülerinde eşlik eden anjiödem 8(%38,1) hastada, anaflaksi 5 (%23,8) hastada ve atopik hastalık öyküsü 6(%28,6) hastada bulunmaktaydı (Şekil 5).



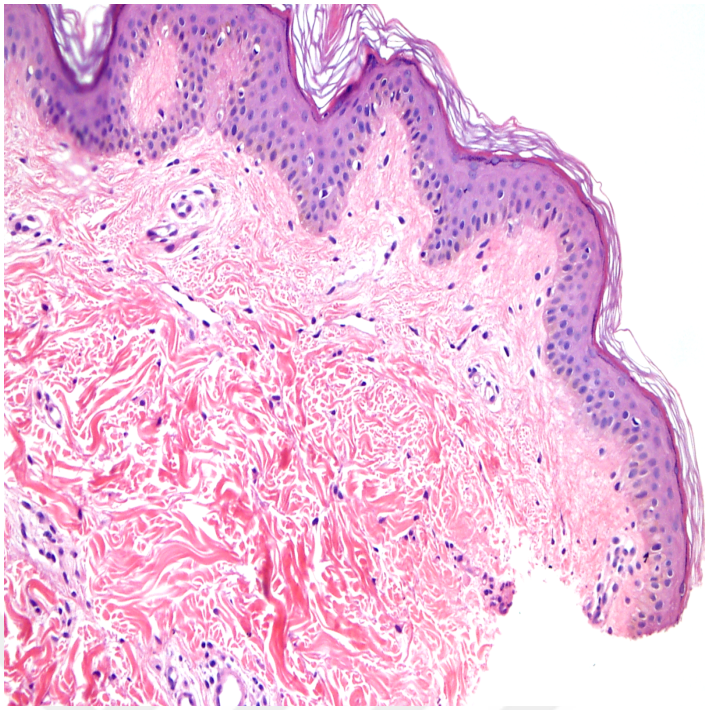
Şekil 5. Soğuk ürtiker hastalarında buz küp testi, anjioödem, anaflaksi ve atopik hastalık öyküsü yüzdeleri

Edinsel primer soğuk ürtikeri hastalarında olası diğer nedenleri dışlamak amacıyla bakılan ANA, kriyoglobulin ve kriyofibrojen düzeyleri, Anti-HIV ve Anti-HCV antikorları negatifti. Hiçbir hastada aktif HBV enfeksiyonu serolojisine rastlanmadı. Sifiliz serolojisi açısından bakılan VDRL ve TPHA tüm hastalarda negatifti. EBV serolojisi açısından bakılan EBV VCA IgG ve EBV EBNA IgG 17(%81) hastada pozitif olarak saptandı. Tüm hastalarda EBV VCA IgM negatifti.

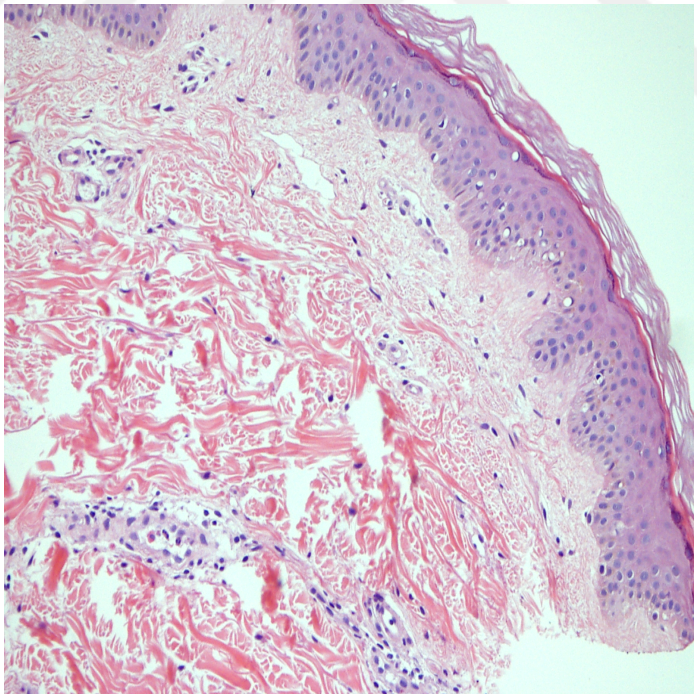
Hastaların histopatolojik preparatları tek bir patolog tarafından incelendi. Epidermal ve dermal değişikler kaydedildi. Epidermiste ortokeratoz, akantoz ve spongioz varlığı, dermiste perivasküler mononükleer infiltrasyon, interstisyel infiltrasyon, papüller dermiste ödem, dermal nötrofil varlığı, dermal eozinofil varlığı, dermal melanofaj varlığı, damar lümenünde nötrofil varlığı, endotelde belirginleşme ve vasküler ektazi varlığı plak ve lezyon olmayan sağlam deride değerlendirildi (Resim 4 ve 5). Plak lezyonda dermal nötrofil, damar lümeninde nötrofil, dermal eozinofil, papiller dermiste ödem, ortokeratoz oranları sağlam dokuya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,046 p=0,014 p=0,014 p=0,046 p=0,025). Soğuk ürtiker hastalarında histopatolojik bulgular Tablo 7'de özetlendi.

Tablo 7. Soğuk ürtiker hastalarında histopatolojik bulgular

		Plak		Kontrol		
		n	%	n	%	p
Dermal nötrofil	Var	6	28,6	2	9,5	0,046
	Yok	15	71,4	19	90,5	
Dermal melanofaj	Var	7	33,3	7	33,3	1,000
	Yok	14	66,7	14	66,7	
İnterstisyel infiltrasyon	Var	3	14,3	1	4,8	0,157
	Yok	18	85,7	20	95,2	
Damar lümeninde nötrofil	Var	6	28,6	-	-	0,014
	Yok	15	71,4	21	100	
Endotel belirginleşmesi	Var	4	19,0	1	4,8	0,083
	Yok	17	81,0	20	95,2	
Vasküler ektazi	Var	9	42,9	8	38,1	0,317
	Yok	12	57,1	13	61,9	
Dermal eozinofil	Var	10	47,6	4	19,0	0,014
	Yok	11	52,4	17	81,0	
Perivaskuler mononükleer infiltrasyon	Var	20	95,2	17	81,0	0,083
	Yok	1	4,8	4	19,0	
Papiller dermiste ödem	Var	21	100	17	81,0	0,046
	Yok	-	-	4	19,0	
Spongioz	Var	4	19,0	1	4,8	0,083
	Yok	17	81,0	20	95,2	
Akantoz	Var	5	23,8	2	9,5	0,083
	Yok	16	76,2	19	90,5	
Ortokeratoz	Var	19	90,5	14	66,7	0,025
	Yok	2	9,5	7	33,3	

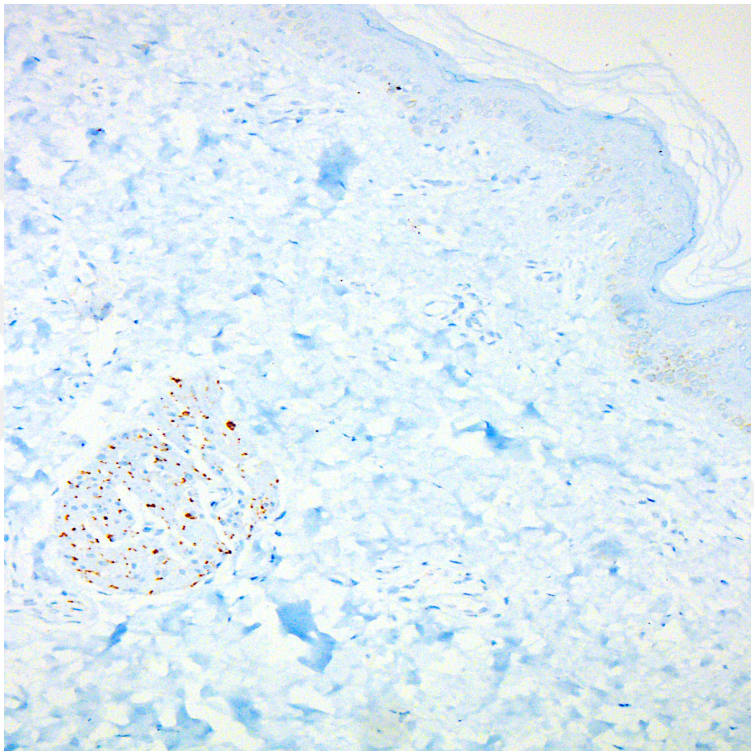


Resim 4. Lezyon olmayan sağlam deri örneğinde ortokeratoz, yüzeyel dermiste hafif ödem ve perivasküler mononükleer infiltrasyon (H&EX200)

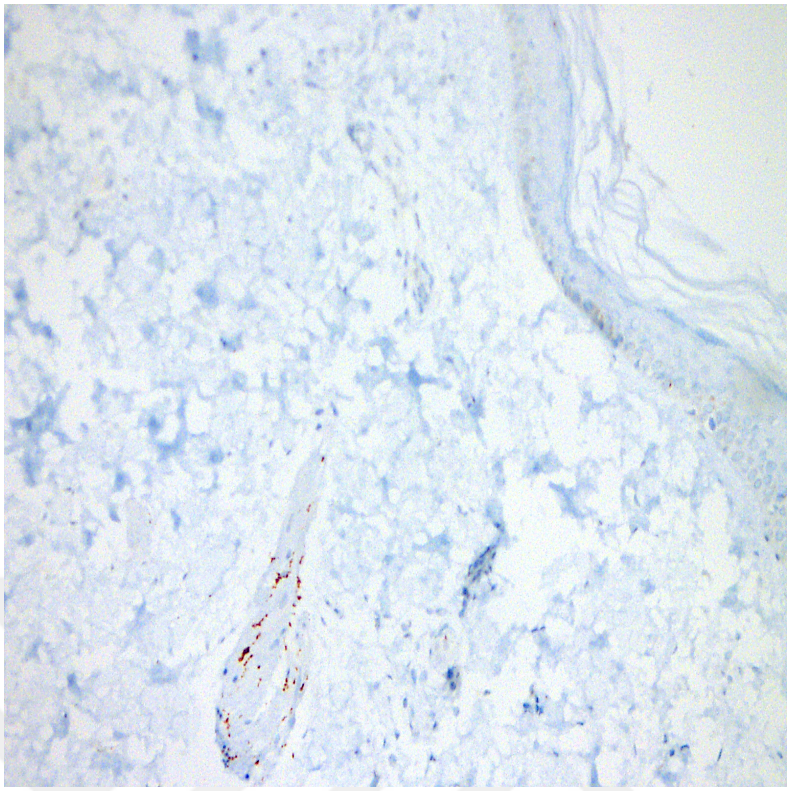


Resim 5. Soğuk ürtika plağında otrokeratotik epidermis, papüller dermiste hafif ödem, bazı damar lümenleinde nötrofil ve perivasküler eozinofil içeren mononükleer infiltrasyon (H&EX200)

Substans P ile muamale edilen doku örnekleri ışık mikroskobunda incelendi. Uyarı testi sonucu oluşan plaktan alınan ve kontrol sağlam deri örneklerinde epidermiste ve dermiste herhangi bir boyanma tespit edilmedi. Doku örneklerinin tamamında erektör pili kası içerisinde granüler tarzda pozitif boyanma tespit edildi (Resim 6 ve 7).



Resim 6. Lezyon olmayan sağlam deride Substans P antikoru ile negatif boyanma ve erektör pili kası içerisinde granüler boyanma (X200)

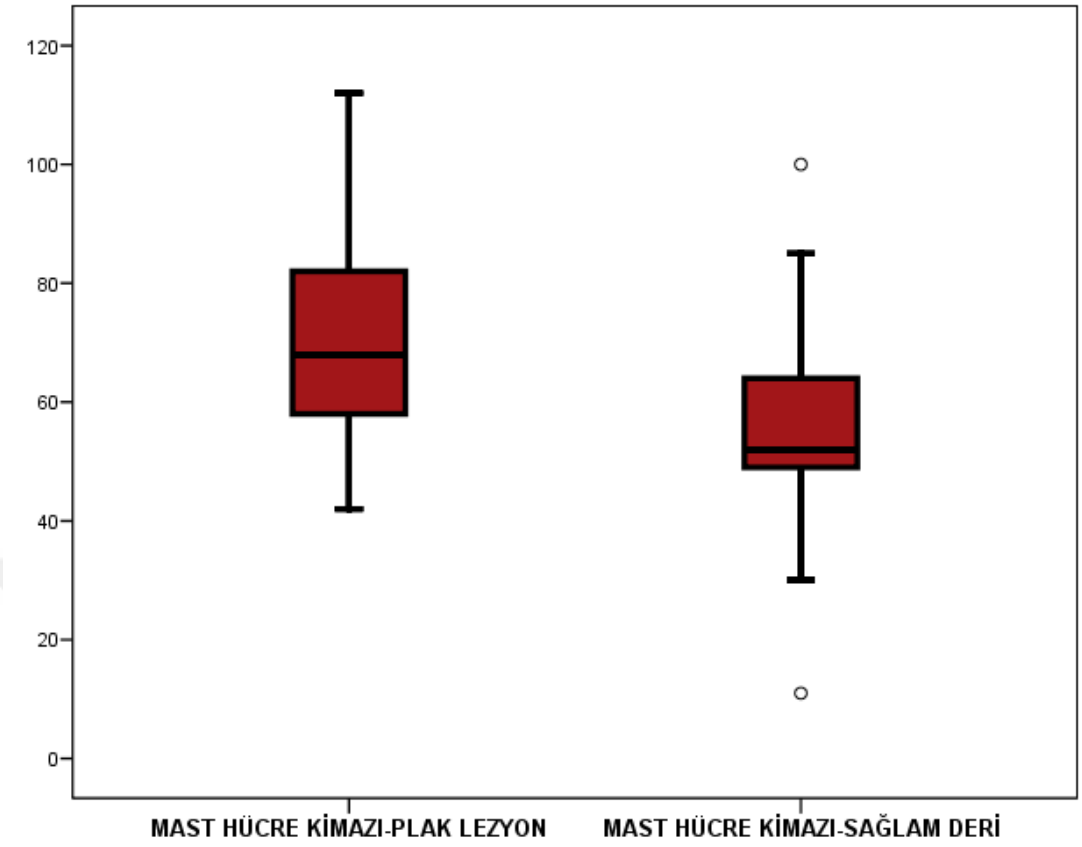


Resim 7. Plak lezyonda Substans P antikoru ile negatif boyanma ve erektör pili kası içerisinde granüler boyanma (X200)

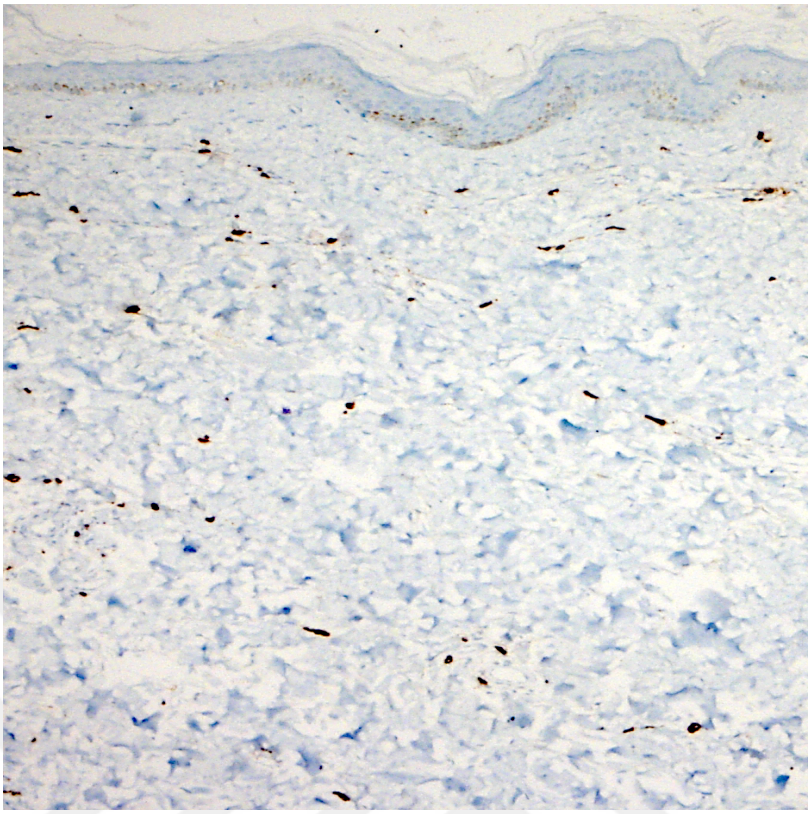
Plak lezyon ve normal sağlam deri örneklerinin mast hücre kimazı antikoru ile boyalı immünhistokimyasal preparatları incelendiğinde lezyonel deride sağlam deriye göre mast hücre kimazı istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 8, Şekil 6).

Tablo 8. Soğuk ürtika plaklarında ve lezyon olmayan sağlam deride doku mast hücre kimazı düzeyleri

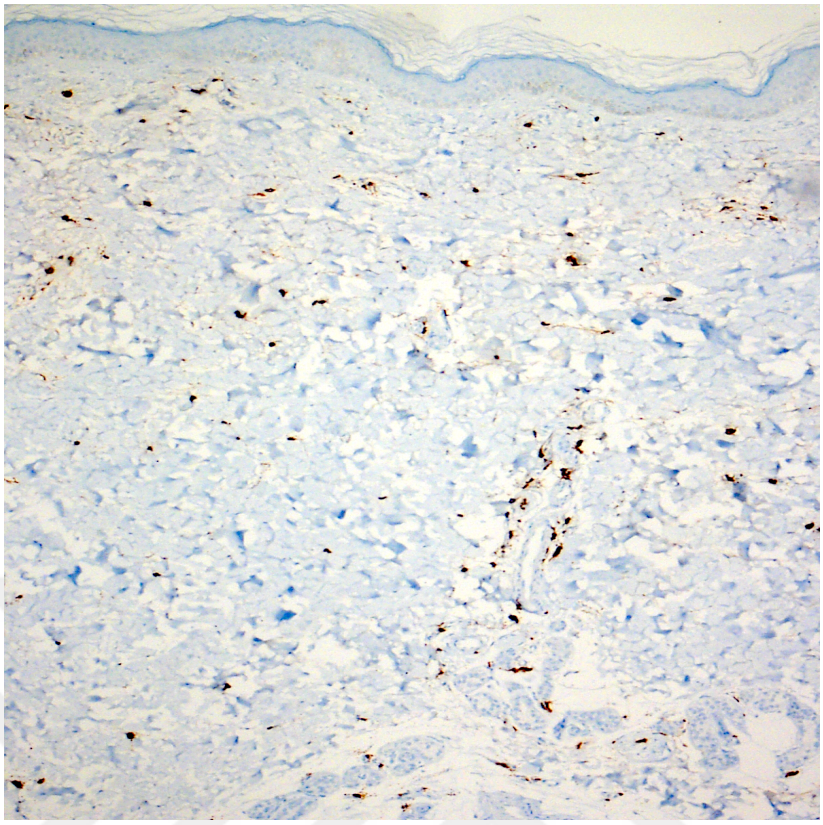
		Ort.±SD	Min-Maks	p
Mast Hücre Kimazı	Plak lezyon	74,3±20,4	42-112	<0,001
	Sağlam Deri	55,9±19,7	11-100	



Şekil 6. Soğuk ürtika plaklarında ve lezyon olmayan sağlam deride doku mast hücre kimazı düzeyleri



Resim 8. Lezyon olmayan sağlam deride mast hücre kimazı ile pozitif boyanma (x100)



Resim 9. Soğuk ürtika plağında mast hücre kimazı ile pozitif boyanma (x100)

Doku mast hücre kimazı düzeyi ile hastaların yaşı, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve KSED arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Doku mast hücre kimazı düzeyi ile hastaların yaşı, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve KSED arasındaki ilişki

	Mast Hücre Kimazı-Plak Lezyon		**Mast Hücre Kimazı-Sağlam Deri**	
	r	p	r	p
Yaş	0,020	0,930	-0,011	0,963
Hastalık süresi(ay)	0,059	0,800	-0,268	0,239
Hastalık başlangıç yaşı	0,057	0,806	0,316	0,163
KSED(°C)	-0,047	0,840	-0,011	0,961

Hastalar kritik sıcaklık eşik değerine göre 4 gruba (4-10°C, 11-16°C, 17-22°C, 23-28°C) ayrıldı. KSE'ne göre hastaların dağılımı şu şekildeydi: 4-10°C %9,5(n=2), 11-16°C %23,8(n=5), 17-22°C %33,3(n=7) ve 23-28°C %33,3(n=7).

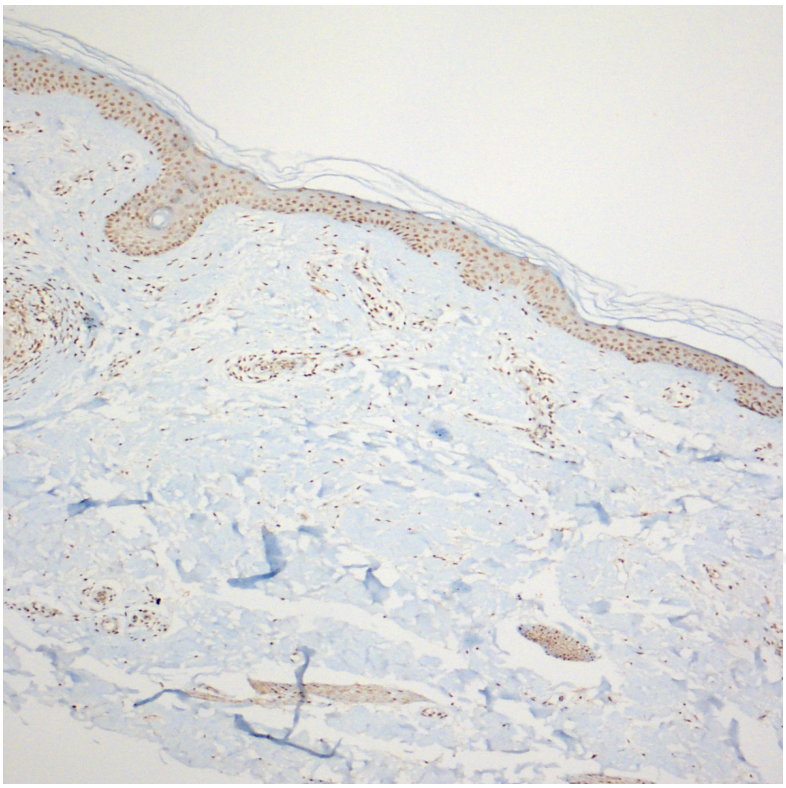
Hastalar Wanderer'in 1986 yılında yapmış olduğu gibi hastalık şiddetine göre tip 1, tip 2 ve tip 3 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tip 1 lokalize hastalığa sahip hasta sayısı 12(%57,1), tip 2 (hipotansiyon olmadan yaygın ürtiker) hasta sayısı 4(%19,0) ve tip 3(hipotansiyon ile şiddetli hastalık, anaflaksi) hasta sayısı 5(%23,8) idi.

Atopik hastalık öyküsü olanlar ve olmayanlar, KSED'ne göre 4 grup ve Wanderer sınıflamasına göre 3 tip arasında mast hücre kimazı doku düzeyi açısından istatitiksel olarak anlamlı faklılık saptanmadı (Tablo 10).

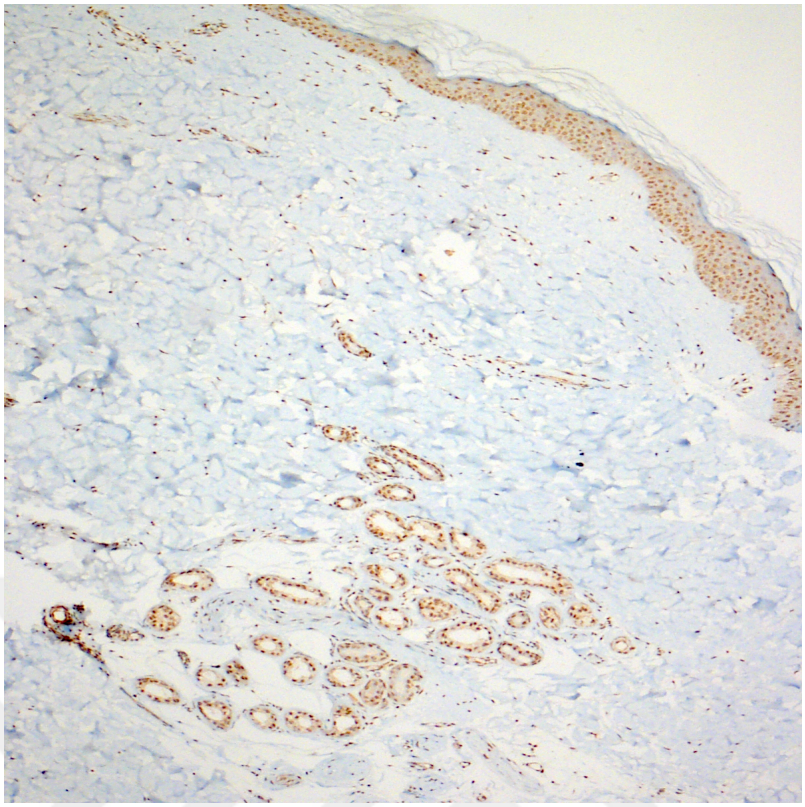
Tablo 10. Atopik hastalık öyküsü, KSED ve hastalık şiddetine göre doku mast hücre kimazı düzeyleri

		Mast Hücre Kimazı			
		Plak Lezyon		**Sağlam Deri**	
		Ort.±SD	%	Ort.±SD	%
Atopik hastalık öyküsü	Var	65,0±9,4	55-80	44,2±19,7	11-64
	Yok	78,1±22,5	42-112	60,5±18,3	30-100
	p	0,191		0,085	
KSED'ne göre gruplar (°C)	4-10	93,5±16,3	82-105	70,0±21,2	55-85
	11-16	67,6±21,7	55-105	50,6±25,3	11-80
	17-22	72,0±19,6	55-112	53,6±23,5	30-100
	23-28	76,0±21,7	42-112	57,9±11,7	45-80
	p	0,502		0,702	
Wanderer sınıflamasına göre tipler	1	74,8±18,6	55-112	50,3±18,0	11-80
	2	78,0±21,8	55-105	64,5±21,1	43-85
	3	70,4±27,0	42-112	62,2±22,3	45-100
	p	0,864		0,344	

ACE ile muamale edilen doku örnekleri ışık mikroskobunda incelendi. Uyarı testi sonucu oluşan plaktan alınan ve kontrol sağlam deri örneklerinin tamamında keratinositlerde, damar endotelinde, ekrin glandlarda, sebase glandlarda ve erektör pili kasında nükleer ve sitoplazmik kuvvetli pozitif boyanma tespit edildi. Ekspresyon kaybı görülmedi (Resim 10 ve 11).



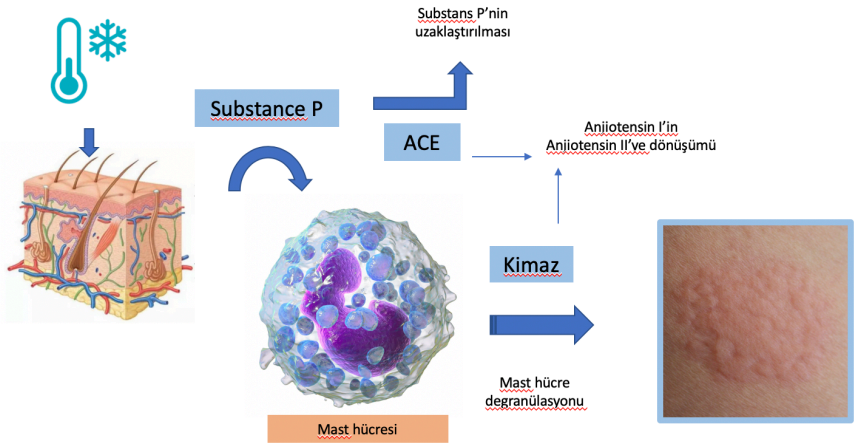
Resim 10. ACE antikoru ile muamele edilen lezyon olmayan sağlam deride epidermiste tam kat ve damar endotellerinde kuvvetli pozitif boyanma (x100)



Resim 11. ACE antikoru ile muamele edilen plak lezyonda epidermiste tam kat ve damar endotellerinde kuvvetli pozitif boyanma (x100)

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Substans P, periferik sinirler ve merkezi sinir sisteminde yaygın bulunan bir nöropeptitdir. P maddesinin intradermal enjeksiyonu eritem, ödem ve kaşıntı gibi nörojenik inflamasyonun ögelerinin oluşumuna neden olur. P maddesi soğuk ve sıcak gibi uyarıların merkezi sinir sistemine iletiminde rol alan C tipi periferik nöronların hücre cisimciklerinde sentezlenmektedir. Uyarı sonucu antidromik depolarizasyon yoluyla periferik sinir uçlarından salınır ve vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenlik sonucu nörojenik inflamasyona neden olur. Sinir lifleriyle mast hücreleri arasında substans P aracılı doğrudan bir bağlantı kanıtlanmıştır. Substans P NK1 reseptörleri aracılığıyla mast hücrelerini ve mast hücre degranülasyonunu uyarır (84). Mast hücre granüllerinden salınan kimaz birçok proinflamatuvar etkiye sahiptir. Atopik dermatit gibi deri hastalıklarında inflamasyona katkısı bilinmektedir (6). Kimaz aynı zamanda lokal renin anjiotensin sistemine olan etkileri ile önem kazanmaktadır. Aynı ACE gibi anjiyotensin I 'in vazoaktif ve aldosteron uyarıcı peptit anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize etmektedir. Kalp kasında ACE'den 20 kat etkili olduğu gösterilmiştir (77). Bu çalışmada Substans P, kimaz ve ACE arasındaki ilişkinin soğuk ürtiker patogenezinde yeri araştırılmak istenmiştir. Bu moleküllerin soğuk ürtikerindeki olası etkileri Şekil 7'deki hipoteze dayanmaktadır.



Şekil 7. Soğuk ürtikerinde Substans P, Kimaz ve ACE'nin etkisi hipotezi

İnsan cildi dışarıdan gelen dokunma, ısı ve ağrı gibi çok sayıda uyarana cevap vermek üzere sinir sonlanmalarıyla donatılmıştır. Bu uyaranlar sonucunda antidromik cevap yoluyla sinir sonlanmalarından Substance P'nin de içinde olduğu nöropeptidler salgılanmaktadır. Tóth-Kása ve ark. soğuk ve sıcak ürtiker hastalarında duyarlı sinirlerde fonksiyonel yetersizliğe yol açan kapsaisini hastalara uyguladıkları yerlerde 4-7 gün boyunca plak gelişimi olmadığını ve bu nöropeptidlerin ürtikeryal plak gelişiminde rolü olabileceğini vurgulamışlardır (63).

Metz ve ark. 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada ise kronik spontan ürtiker hastalarında sağlıklı kontrollere göre serum Substans P düzeylerinde 4 kat artış saptanmış olup ayrıca soğuk ürtiker hastalarında da benzer artış tespit edilmiştir (3).

Biz de buradan yola çıkarak soğuk ürtiker hastalarında doku Substans P düzeylerinin soğuk ürtiker patogenezindeki yerini araştırmak istedik. Ancak iç ve dış kontroller örneklerinin boyanmasına rağmen hasta ve lezyonsuz doku örneklerinde herhangi bir boyanma tespit etmedik.

Substans P ürtiker dışında diğer dermatolojik hastalıklarda da doku düzeyinde çalışılmıştır. Naukkarinen ve ark. psöriatik lezyonlarda yaptığı çalımada matür psöriasis plaklarında; dermal papillalarda, kapillerlerde ve bazı hastalarda epidermal olarak Substans P ile pozitif boyanma tespit etmişlerdir. Üstelik dermiste bu sinir liflerinin mast hücreleri ile olan ilişkisi gösterilmiştir (5). Tobin ve ark. nöropeptitlerin normal deride ve çeşitli dermatozlardaki durumunu benzer şekilde incelemiş ve normal deride dermiste damar çevrelerinde daha yoğun olmak üzere, dermiste kesişen sinir liflerinde ve nadiren epidermiste boyanma tespit etmişlerdir. Ürtiker hastalarında görece olarak az ve sadece papiller dermisteki damar duvarlarında boyanma ve atopik dermatit hastalarında artmış boyanma olduğunu vurgulamışlardır (85). Atopik dermatit hastalarında yapılan bir başka çalışmada lezyonlu ve lezyonsuz derideden alınan örneklerde papiller dermiste Substans P pozitif sinirler tespit edilmiş, ancak sağlıklık kontrollerde benzer boyanma gözlenmemiştir (86). Vitiligo hastalarında yapılan benzer bir çalışmada benzer boyanma hem hastalar hem de sağlıklı kontrollerde saptanmış, ikisi arasında bir fark tespit edilmemiştir (87).

Özetle bizim çalışmamızda herhangi bir boyanma tespit edilmemiş olması, Substance P'nin soğuk ürtiker hastalarında doku düzeyinde hızlıca tüketilmesinden kaynaklanıyor olabileceği gibi kullanılan metodolojik tekniklerdeki farklılık nedeniyle de saptanamamış olabilir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırma yapılamamış olması çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Mast hücre kimazı mast hücrelerinden sekrete edilen iki proteazdan biridir. Mast hücre uyarısı sonucundan mast hücre granüllerinden salınmaktadır. Aynı zamanda Substans P'nin yıkımında da görev almaktadır (5).

Sağlıklı insan cildinde mast hücreleri papiller dermiste kan damarları ve epidermal eklerin çevresinde gözlenir (88). Biz hastalarımızda benzer lokalizasyona ek olarak dermiste yaygın ve artmış dağılım tespit ettik.

Mast hücreleri alerjik reaksiyonlarda temel rol alan hücredir (89). Natbony ve ark.'nın kronik idiopatik ürtiker hastalarında yaptığı histolojik değerlendirmede normal deriye göre mast hücre sayısının 10 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir. Mast hücrelerini kimaz ve triptaz içeriklerine göre ayırmamışlardır (90). Bir başka kronik idiopatik ürtiker hastalarında yapılan çalışmada immünhistokimyasal boyamada hastaların lezyonel, lezyon olmayan derilerinde ve sağlıklı deride kimaz ve triptaz içerikleri açısından herhangi bir farlılık tespit edilmemiştir. Ürtiker hastalarında histamin artışının mast hücrelerindeki artıştan çok mast hücre histamin içeriğindenki artıştan kaynaklanabileceğini iddia etmişlerdir (91). Ürtikeri olan atlarda yapılan bir başka çalışmada ise ürtikerli grupta sağlıklı deriye göre azalmış mast hücre asyısı tespit etmişler ve bunun mast hücrelerinin uyarım sonucu granül içeriklerinin boşalması sonucunda boyanma kaybına bağlı olabileceğini vurgulamışlardır (92). Ürtiker hastalarında mast hücre sayısı ile ilgili bu farklılıklar hücre sayımında kullanılan boya çeşitliliğinden ve hücre sayım tekniklerinden kaynaklanıyor olabilir. Kimaz antikoru ile yapılan mast hücre sayımı oldukça spesifik ve boyamaya bağlı hata riski oldukça düşüktür (88).

Bir başka alerjik hastalık olan atopik dermatit hastalarında mast hücre doku düzeyi immünhistokimyasal olarak çalışılmış ve artmış olarak tespit edilmiştir. Kontrol olarak psöriasis hastalarını kullanmışlardır. Fakat aynı artış psöriasis hastalarında görülmemiştir (93).

Soğuk ürtiker hastalarında bildiğimiz kadarıyla doku mast hücre kimazını araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Biz hastalarımızda lezyonel deride lezyon olmayan deriye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak mast hücre kimazında artış tespit ettik. Allerjik hastalıkların merkezinde rol alan mast hücresinin soğuk ürtiker hastalarında da patogenezde önemli rolü olduğunu düşünmekteyiz.

Mast hücre kimazının kardiak dokularda ACE'den daha fazla Anjiotensin II üretimine yol açtığının fark edilmesinden sonra ACE inhibitörlerine alternatif olarak çok sayıda kimaz inhibitörü geliştirilmiştir. Birçok hayvan modelinde etkileri araştırılmış ve etkili bulunmuştur. (94). Atopil dermatit hayvan modelinde oral olarak uygulanan bir kimaz inhibitörü olan SUN13834 deneklerde etkili bulunmuş ve atopik dermatit için bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmüştür (95). Benzer şekilde soğuk ürtiker hastalarında da kimaz inhibitörlerinin mast hücre kimaz düzeylerini düşürerek terapötik etkinliği olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bunu söylemek için in vivo deneyler ve klinik çalışmaların dahil olduğu ileri araştırmalara gerek vardır.

ACE bilindiği gibi anjiotensin I'den anjiotensin II üretiminine yol açarak onun vazokonstriktör ve kardiyovasküler etkilerine yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sistemik renin-anjiotensin sisteminden farklı olarak dokularda lokal bir RAS olduğu ortaya konmuştur. Steckelings ve ark. yapmış oldukları çalışmada insan cildinde AT1 ve AT2 reseptörlerinin varlığını tespit etmişler ve aynı zamandan AT2 üretiminde rol alan ACE'nin varlığını da göstererek lokal RAS'ni ortaya koymuşlardır. Normal insan derisinde keratinositlerde ve damar duvarlarında ACE ekspresyonu görülmüştür (81). İnsan cildindeki bu lokal RAS'in fizyolojik ve patofizyolojik etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

ACE'nin dermatolojik hastalıklardaki rolü üzerine yapılan birkaç çalışma bulunmaktadır. Psöriasis hastalarında doku ACE düzeyleri spektrofotometrik yöntemle ölçülmüş ve sağlıklıklı deriye göre yüksek olarak saptanmıştır (79). Patolojik skar va yara dokularının incelendiği bir çalışmada patolojik skar dokularında kromatografi ile ölçülen bir artış tespit edilmiştir. Bu çalışmada bazal tabakada daha fazla olmak üzere spinöz tabakada ve damar endotellerinde sağlam deride immünhistokimyasal boyanma tespit edilmiştir (80). Bizim çalışmamızda ise epidermiste tam kat kuvvetli boyanma tespit ettik. Alopesi areata hastalarında yapılan bir başka çalışmada epidermis immünhistokimyasal ACE boyanma düzeylerine göre 0, 1+, 2+ olarak 3 gruba ayrılmış ve kontrol grubuna göre alopesi areata azalmış doku düzeyleri tespit edilmiş (96). Oysa bizim hastalarımızda hem soğuk ürtika plaklarında hem de lezyonsuz deride epidermiste tam kat ve kuvvetli boyanma tespit ettik. Bu artışın kantitatif olarak tespiti için spektrofotometrik yöntemler gibi daha ileri tetkiklerle desteklenmesi gerekmektedir. ACE ve lokal RAS'nin normal deri mikroçevresindeki rolü, hangi hastalıklarda artmış hangi hastalıklarda azalmış olduğu gibi sorular ileride yeni çalışmalara konu olacak gibi görünmektedir.

Scheffel ve ark. ailesel soğuk otoinflamatuvar sendromu (FCAS) olan bir ailede Faktör XIIa mutasyonlarının kinin kallikrein sistemi üzerinden soğuk ile uyarılan ürtikeryal plakların gelişiminde etkisini değerlendirmişlerdir. Faktör XII'nin yüksek molekül ağırlıklıklı kininojenden bradikinin oluşumunu artığını bunun da vasküler permaabiliteyi artırıp aynı zamanda monosit ve makrofajlardan interlökin-1β salınımına yol açtığını söylemişlerdir. İnterlökin-1β bradikinin birikimini artırırken, bradikinin yıkımında rol alan ACE'de downregülasyona yol açar. Aynı zamanda nötrofillerin doku içine göçüne yol açar. Nötrofiller de dokuda lokal Faktör XIIa üretimine yol açarak bu mekanizmanın devamlılığını sağlıyor olabilir. Normal dokuda bradikinin etkileri C1 inhibitörü tarafından sonlandırılır. Soğukla uyarılma bu inhibitör etkiyi azaltıyor olabilir (97). Otoinflamatuvar sendromlarda interlökin-1β ve nötrofiller üzerinden ilerleyen bu mekanizma etkili olurken, biz edinsel soğuk ürtikeri hastalarımızda ACE'de bir azalma tespit etmedik. Bu nedenle bradikinin sisteminden farklı bir mekanizmayla ACE'nin edinsel soğuk ürtikeri hastalarında etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada soğukla olan uyarımın C tipi sinir liflerinden P maddesi salınmına yol açması, P maddesinin mast hücre granüllerini uyararak kimaz salınımına neden olması, kimazın ACE gibi AT2 üretimine yol açması ve aynı zamanda substans P'nin yıkımında rol alması ortak bir patofizyolojik bağlamda değerlendirilmek istendi. Bizim çalışmamızda dokuda substans P olmaması ACE'nin artışına bağlı tüketilmesinden kaynaklanabileceği gibi, ekstraselüler alanda diğer moleküllerce hızlı yıkıma ikincil de olabilir. Ayrıca ACE'nin substans P yıkımındaki artışa yol açması AT2 üretimine yol açan yolaktan kaymaya ve yarışmaya neden olarak, vazokonstrüktör etkinin azalması ve soğuk ürtikerinde meydana gelen vazodilatasyona katkı sağlıyor olabilir. Mast hücre kimazındaki anlamlı artış soğuk ürtikeri patogenezinde de KSÜ'de olduğu gibi temel rolü oynamaktadır. Kimazın ayrıca ACE gibi davranışının lokal deri RAS içindeki rolü de araştırılmayı bekleyen konulardandır.

Sonuç olarak; bu çalışma bilindiği kadarıyla soğuk ürtika plaklarında doku substans P, kimaz ve ACE düzeylerini gösteren ilk çalışmadır. Soğuk ürtikeri hastalarında; doku substans P antikoru ile boyanma tespit etmezken, mast hücre kimazında anlamlı artış ve ACE ile pozitif kuvvetli boyanma tespit ettik. Bu moleküllerin soğuk ürtikeri patogenezindeki rolü henüz net değildir ve bunun aydınlatılması için ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2016;30(12):2066–71.

2. Steiss JO, Lindemann H. Cold urticaria. Padiatr Prax. 2005;67(1):89–93.

3. Metz M, Krull C, Hawro T, Saluja R, Groffik A, Stanger C, et al. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. J Invest Dermatol. 2014;134(11):2833–6.

4. Song Y, Stål PS, Yu JG, Lorentzon R, Backman C, Forsgren S. Inhibitors of endopeptidase and angiotensin-converting enzyme lead to an amplification of the morphological changes and an upregulation of the substance P system in a muscle overuse model. BMC Musculoskelet Disord. 2014;15(1).

5. Naukkarinen A, Harvima I, Paukkonen K, Aalto ML, Horsmanheimo M. Immunohistochemical analysis of sensory nerves and neuropeptides, and their contacts with mast cells in developing and mature psoriatic lesions. Arch Dermatol Res. 1993;285(6):341–6.

6. Ilves T, Harvima IT. Decrease in chymase activity is associated with increase in IL-6 expression in mast cells in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 2015;95(4):411–6.

7. Caughey GH, Raymond WW, Wolters PJ. Angiotensin II generation by mast cell α- and β-chymases. Biochim Biophys Acta - Protein Struct Mol Enzymol. 2000;1480(1–2):245–57.

8. Göncü EK, Aktan Ş, Atakan N, Başkan EB, Erdem T, Koca R, ve ark. Türkiye ürtiker tani ve tedavi kilavuzu-2016. Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars. 2016;50(3):82–98.

9. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: Current opinions about etiology, diagnosis and therapy. Acta Derm Venereol. 2007;87(3):196–205.

10. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: A worldwide perspective. World Allergy Organ J. 2012;5(11):125–47.

11. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(5):1270-1277.

12. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2018;73(7):1393–414.

13. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-α and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. J Allergy Clin Immunol. 1999;103(2 II):307–14.

14. Akcali C, Ozkur M, Erbagci Z, Benlier N, Aynacioglu AS. Association of insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with angio-oedema accompanying chronic urticaria but not chronic urticaria without angio-oedema or the autologous serum skin test response. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2008;22(1):83–6.

15. Czarnetzki BM. The History of Urticaria. Int J Dermatol. 1989;28(1):52–7.

16. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: Clinical picture and update on diagnosis and treatment. Clin Exp Dermatol. 2007;32(3):241–5.

17. Yee CSK, El Khoury K, Albuhairi S, Broyles A, Schneider L, Rachid R. Acquired Cold-Induced Urticaria in Pediatric Patients: A 22-Year Experience in a Tertiary Care Center (1996-2017). J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(3):1024-1031.

18. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. Allergy, Asthma Clin Immunol. 2018;14(1):1–7.

19. Deza G, Brasileiro A, Bertolín-Colilla M, Curto-Barredo L, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. J Am Acad Dermatol. 2016;75(5):918-924.

20. Deza G, Mensa-Vilaró A, March-Rodriguez A, Sánchez S, Pujol RM, Aróstegui JI, vd. Acquired cold urticaria vs. Autoinflammatory diseases, genetic and clinical profile and differential diagnosis: Study of a cohort of patients in a tertiary reference centre. Acta Derm Venereol. 2019;99(12):1071–7.

21. Deza G, March-Rodríguez A, Sánchez S, Ribas-Llauradó C, Soto D, Pujol RM, et al. Relevance of the Basophil High-Affinity IgE Receptor in Chronic Urticaria: Clinical Experience from a Tertiary Care Institution. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(5):1619-1626.

22. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced rticaria/urticaria-like syndromes. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24(2):259–86.

23. Metz M, Schütz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):864-867.

24. Doeglas HMG, Rijnten WJ, Schröder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. Br J Dermatol. 1986;114(3):311–8.

25. Lin RY, Schwartz RA. Cold urticaria and HIV infection. Br J Dermatol. 1993;129(4):465–7.

26. Miralles López JC, López Andreu FR, Sánchez-Gascón F, López Rodríguez C, Negro Álvarez JM. Cold urticaria associated with acute serologic toxoplasmosis. Allergol Immunopathol. 2005;33(3):172–4.

27. Moller A, Henning T, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. Cold urticaria: epidemiology and clinical features. Hautarzt. 1996;47(11):510–4.

28. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: A 10-year prospective study. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2008;22(12):1405–11.

29. Neittaanmäki H. Cold urticaria: Clinical findings in 220 patients. J Am Acad Dermatol. 1985;13(4):636–44.

30. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: Recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. J Allergy Clin Immunol. 1986;78(3 PART 1):417–23.

31. Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. Curr Allergy Asthma Rep. 2010;10(4):243–9.

32. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1119–30.

33. Młynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, vd. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. Br J Dermatol. 2010;162(1):198–200.

34. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2015;29(10):2043–5.

35. Kulthanan K, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Weerasubpong P, Subchookul C, et al. Treatments of cold urticaria: A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(4):1311–31.

36. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle– Wells syndrome. Nat Genet. 2001;29(3):301–5.

37. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: A series of 136 patients from the Eurofever Registry. Ann Rheum Dis. 2015;74(11):2043–9.

38. Soter NA, Joshi NP, Twarog FJ, Zeiger RS, Rothman PM, Colten HR. Delayed cold-induced urticaria: A dominantly inherited disorder. J Allergy Clin Immunol. 1977;59(4):294–7.

39. Gandhi C, Healy C, Wanderer AA, Hoffman HM. Familial Atypical Cold Urticaria: Description of a New Hereditary Disease. J Allergy Clin Immunol 2009. 2009;124(6):1245–50.

40. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, De Koning HD, vd. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2012;67(12):1465–74.

41. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of Urticaria: Urticarial Vasculitis and Autoinflammatory Diseases. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1162–70.

42. Romberg N, Vogel TP, Canna SW. NLRC4 inflammasomopathies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17(6):398–404.

43. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF. Cold Urticaria, Immunodeficiency, and Autoimmunity Related to PLCG2 Deletions. N Engl J Med. 2012;366(4):330–8.

44. Cantarini L, Lucherini OM, Rigante D. Caution should be used in the recognition of adult-onset autoinflammatory disorders: Facts or fiction? Front Immunol. 2013;4(APR):1–3.

45. Cantarini L, Vitale A, Lucherini OM, Muscari I, Magnotti F, Brizi G, et al. Childhood versus adulthood-onset autoinflammatory disorders: Myths and truths intertwined. Reumatismo. 2013;65(2):55–62.

46. Aderibigbe OM, Priel DL, Lee C-CR, Ombrello MJ. Distinct Cutaneous Manifestations and Cold-Induced Leukocyte Activation Associated With PLCG2 Mutations. JAMA Dermatol. 2015;151(6):627–34.

47. De la Borbolla J, Tapies S, Mbongo C, Lafuente A, Gastaminza G. Cold Urticaria: its Importance in the Operating Room. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20(5):446–53.

48. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2009;64(10):1427–43.

49. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(3):672–9.

50. Metz M, Scholz E, Med C, Ferrán M, Izquierdo I, Giménez-Arnau A, et al. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2010;104(1):86–92.

51. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2013;68(7):921–8.

52. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2007;62(12):1465–8.

53. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Passalacgua G. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination Patrizia. J Am Acad Dermatol. 2003;49(4):714–6.

54. Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: A systematic review of treatment options. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(5):1726–34.

55. AA W, JP SP, EF E. Primary acquired cold urticaria. Double-blind comparative study of treatment with cyproheptadine, chlorpheniramine, and placebo. Arch Dermatol. 1977;113(10):1375–7.

56. Neittaanmäki H, Myöhänen T, Fräki JE. Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepin, and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria: Usefulness of doxepin. J Am Acad Dermatol. 1984;11(3):483–9.

57. St-Pierre J, Kobric M, Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria. Ann Allergy. 1985;55(6):840–3.

58. F VM, FJ C, JM LC, MC LS, F MA. A comparison of new nonsedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria (ACU). J Investig Allergol Clin Immunol. 1992;2(5):258–62.

59. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK,

vd. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. Acta Derm Venereol. 2016;96(1):56–9.

60. Dubertret L, Pecquet C, Murrieta-Aguttes M, Leynadier F. Mizolastine in primary acquired cold urticaria. J Am Acad Dermatol. 2003;48(4):578–83.

61. Kaplan AP. Treatment of cold urticaria. Curr Allergy Asthma Rep. 2010;10(4):223–4.

62. Bird JA, Burks W. Peanut Allergy Saves a Patient with Cold-Induced Hypotension and Urticaria. J Pediatr. 2010;156(4):687.

63. Tóth-Kása I, Jancsco G, Ferenc O. Involvement of Sensory Nerve Endings in Cold and Heat Urticaria. J Invest Dermatol. 1983;80:34–6.

64. Bodar EJ, Simon A, De Visser M, Van Der Meer JWM. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). Neth J Med. 2009;67(9):302–5.

65. Maurer M, Altrichter S, Metz M, Zuberbier T, Church MK, Bergmann KC. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2018;32(3):e112–3.

66. Keahey TM, Indrisano J, Kaliner MA. A case study on the induction of clinical tolerance in cold urticaria. J Allergy Clin Immunol. 1988;82(2):256–61.

67. Von Mackensen YA, Sticherling M. Cold urticaria: Tolerance induction with cold baths [21]. Br J Dermatol. 2007;157(4):835–6.

68. Euler U, Gaddum J. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. 1931;612(21):74–87.

69. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M, Grace PM, Pothoulakis C, Reza Dana R. Neuropeptide Substance P and the Immune Response. Cell Mol Life Sci. 2016;73(22):4229–64.

70. Chang MM, Leeman SE. Isolation of a sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P. J Biol Chem. 1970;245(18):4784–90.

71. Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: Inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. Nat Rev Neurosci. 2014;15(1):43–53.

72. Naukkarinen A, Nickoloff BJ, Farber EM. Quantification of cutaneous sensory nerves and their substance P content in psoriasis. C. 92, Journal of Investigative Dermatology. 1989. s. 126–9.

73. Taracanova A, Tsilioni I, Conti P, Norwitz ER, Leeman SE, Theoharides TC. Substance P and IL-33 administered together stimulate a marked secretion of IL-1β from human mast cells, inhibited by methoxyluteolin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(40):E9381–90.

74. Choi JE, Nardo A Di. Skin Neurogenic inflammation. Semin Immunopathol. 2018;40(3):249–59.

75. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. Histochem Cell Biol. 2019;152(4):253–69.

76. Pejler G, Rönnberg E, Waern I, Wernersson S. Mast cell proteases: Multifaceted regulators of inflammatory disease. Blood. 2010;115(24):4981–90.

77. Balcells E, Meng QC, Johnson WH, Oparil S, Dell'italia LJ. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: Methods and species considerations. Am J Physiol - Hear Circ Physiol. 1997;273(4 42-4):1769–74.

78. Mukai K, Tsai M, Saito H, J. Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines and growth factors. Immunol Rev. 2018;282(1):121–50.

79. Huskić J, Alendar F. Tissue angiotensin-converting enzyme in patients with various clinical forms of psoriasis. Bosn J basic Med Sci. 2007;7(2):105–8.

80. Morihara K, Takai S, Takenaka H, Sakaguchi M, Okamoto Y, Morihara T, et al. Cutaneous tissue angiotensin-converting enzyme may participate in pathologic scar formation in human skin. J Am Acad Dermatol. 2006;54(2):251–7.

81. Steckelings UM, Wollschläger T, Peters J, Henz BM, Hermes B, Artuc M. Human skin: Source of and target organ for angiotensin II. Exp Dermatol. 2004;13(3):148–54.

82. Igić R. Four decades of ocular renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems (1977–2017). Exp Eye Res. 2018;166:74–83.

83. Wang R, Chen J, Zhang Z, Cen Y. Role of chymase in the local renin-angiotensin system in keloids: Inhibition of chymase may be an effective therapeutic approach to treat keloids. Drug Des Devel Ther. 2015;9:4979–88.

84. Bolognia Jean L, Schaffer J V, Cerroni L. Dermatology. 2017. 102–104 s.

85. Tobin D, Nabarro G, de la Faute HB, van Vloten WA, van der Putte SCJ, Schuurman HJ. Increased number of immunoreactive nerve fibers in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1992;90(4 PART 1):613–22.

86. Ostlere LS, Cowen T, Rustin MHA. Neuropeptides in the skin of patients with atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol. 1995;20(6):462–7.

87. R. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. Arch Physiol Biochem. 2000;108(3):262–7.

88. Schmolke B, Amon U, Zemcke N, Wolff HH. Immunohistochemical studies with skin mast cells. Agents Actions. 1994;41(1 Supplement):49–50.

89. Lipitsä T, Naukkarinen A, Harvima IT. Mast cell tryptase and chymase in the progress of cutaneous vasculitis. Arch Dermatol Res. 2015;307(10):917–24.

90. Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Ph D, Kaplan AP, et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 1983;71(2):177–83.

91. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 1995;96(3):360–4.

92. Rüfenacht S, Marti E, Von Tscharner C, Doherr MG, Forster U, Welle M, vd. Immunoglobulin E-bearing cells and mast cells in skin biopsies of horses with urticaria. Vet Dermatol. 2005;16(2):94–101.

93. Badertscher K, Brönnimann M, Karlen S, Braathen LR, Yawalkar N. Mast cell chymase is increased in chronic atopic dermatitis but not in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2005;296(10):503–6.

94. Ahmad S, Ferrario CM. Chymase inhibitors for the treatment of cardiac diseases: a patent review (2010-2018). Expert Opin Ther Pat. 2018;28(11):755–64.

95. Terakawa M, Fujieda Y, Tomimori Y, Muto T, Tanaka T, Maruoka H, vd. Oral chymase inhibitor SUN13834 ameliorates skin in fl ammation as well as pruritus in mouse model for atopic dermatitis. Eur J Pharmacol. 2008;601(1–3):186–91.

96. Fahim S, Montazer F, Tohidinik HR, Naraghi ZS, Abedini R, Nasimi M, et al. Serum and tissue angiotensin-converting enzyme in patients with alopecia areata. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019;85(3):295–9.

97. Scheffel J, Mahnke NA, Hofman ZLM, Maat S de, Wu J, Bonnekoh H, et al. Cold-induced urticarial autoinflammatory syndrome related to factor XII activation. Nat Commun. 2020;11(1).

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Soğuk Ürtika Plaklarında Doku Substans P , Kimaz Ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Düzeyleri"**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULBİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Ceyda ÇAYTEMEL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐			
		FAZ 2 ☐			
		FAZ 3 ☐			
		FAZ 4 ☐			
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐			
		İlaç dışı klinik araştırma ☐			
		Diğer ise belirtiniz:Prospektif Çalışma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe☒İngilizce☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe☐İngilizce☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	

ASLI İDARECE GÖRÜLMÜŞTÜR

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA
İmza:

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nihal TÜRKOĞLU ÖZER Müdür Yardımcısı

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Soğuk Ürtika Plaklarında Doku Substans P , Kimaz Ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Düzeyleri"**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1551	Tarih:07/12/2018	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALARETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Hale AKAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç.Dr.Feyzul[illegible]ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst.Üniversitesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Uz.Dr.Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Müh.Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Şinasi TAKAL	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	

*:Toplantıda Bulunma

ASLI İDARECE GÖRÜLMÜŞTÜR

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü
S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nihal TURKOĞLU ÖNDER
Müdür Yardımcısı

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA
İmza:

EK 2: ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ceyda Çaytemel
Doğum yeri ve tarihi : Yenimahalle-1991
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
İletişim adresi ve telefonu : Askeri Fırın sk. İnistanbul Sitesi B1 Blok Daire: 66 Zeytinburnu/İstanbul- 05057610319
Yabancı dili :İngilizce

II-Eğitimi

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2009-2015

III- Mesleki Deneyimi ve Ünvanları

2015-2016: Zonguldak Çocuk Hastalıkları ve Kadın Doğum Hastanesi, Pratisyen doktor
2016- : S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan doktor

IV-Üye olduğu bilimsel kuruluşlar

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği
Türk Dermatoloji Derneği
European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)

V-Bilimsel yayınları

Agirgol S, Ozturk HN, Ozkok Akbulut T, Gunduzoglu C, Koc LK, Turkoglu Z. Vascular twin nevi. Am J Med Genet A. 2017;173:1919-1921.

Caytemel C, Topaloglu Demir F, Buyukbabani N, Uzuner E, Turkoglu Z. Multifactorial painful leg ulcers due to hyperhomocysteinemia, plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 4G/5G heterozygote gene mutation, beta thalassemia minor: A case report. Int J Lower Extrem Wounds. 2019;18:339-341.

Caytemel C, Topaloglu Demir F, Uzuner E, Turkoglu Z. Systemic isotretinoin treatment in renal transplant patient developing sebaceous hyperplasia due to cyclosporine. North Clin Istanb. Doi: 10.14744/nci.2019.00087.

VI- Bilimsel etkinlikleri

EADV Cilt Kanseri Kursu, Trieste/İtalya, 2018
Stanford Üniversitesi, Lucile Packard Çocuk Hastanesi, Pediatrik Dermatoloji Kliniği, Gözlemci, San Francisco/USA, 2019

VII- Diğer bilgiler

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 2019