T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ BEYOĞLU KAMU HASTANELER BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

S.B.Ü. ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İdari ve Eğitim Sorumlusu:

Doç. Dr. İlknur KIVANÇ ALTUNAY

ÜRTİKER HASTALARINDA KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN KORELASYONU VE RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.SEVİLAY EREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
SİMGE ve KISALTMALAR iv
ŞEKİLLER v
TABLO DİZİNİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT iv

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1.Tanım 2
2.2.Tarihçe 2
2.3.Epidemiyoloji 3
2.4.Etyoloji 3
2.5.Patogenez 7
2.6.Ürtikerin Sınıflandırılması 8
2.6.1.Akut Ürtiker 9
2.6.2.Kronik Ürtiker 10
2.6.2.1.Kronik Spontan ürtiker 10
2.6.2.2.Kronik İndüklenebilir Ürtiker 10
2.6.2.2.1.Semptomatik Dermografizm 11
2.6.2.2.2.Soğuk Ürtikeri 12
2.6.2.2.3.Gecikmiş Basınç Ürtikeri 12

2.6.2.2.4.Solar Ürtiker 13

2.6.2.2.5.Sıcak Ürtikeri 13

2.6.2.2.6.Vibratuar Anjioödem 13

2.6.2.2.7.Kolinerjik Ürtiker 14

2.6.2.2.8.Kontakt Ürtiker 14

2.6.2.2.9.Akuajenik Ürtiker 15

2.7.Ürtikeryal Vaskülit 15

2.8.Histopatoloji 19

2.9.Tanı 22

2.10.Ayırıcı Tanı 28

2.11.Tedavi 30

3. GEREÇ VE YÖNTEM 36

3.1.Hasta Seçimi 36

3.2.Çalışma protokolü 36

3.3.Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi 37

3.4.İstatistiksel analiz 39

4. BULGULAR 40

5. TARTIŞMA 56

6. SONUÇLAR 61

7. KAYNAKLAR 62

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde eğitimime büyük katkılarda bulunan; bilimsel gelişimimde her zaman varlığını hissettiğim; desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen; değerli hocam; Klinik Şefimiz Doç Dr. İlknur Kıvanç Altunay'a ,

Mesleki tecrübelerini her koşulda bizimle paylaşan, her konuda bana desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Nihal Aslı Küçükünal'a, Uzm.Dr.Aslı Aksu Çerman'a ve Uzm.Dr.Ebru İkizler'e,

Tezin yazılmasındaki büyük katkılarından dolayı Uzm.Dr.Özben Yalçın'a,

Rotasyonlarım süresince ilgi ve bilgilerini bizden esirgemeyen tüm klinik şeflerimize ve uzman meslektaşlarıma,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım bütün arkadaşlarım, hemşire, sağlık memuru, sekreter ve tüm hastane personeline,

Her zaman yanımda olan ve hayattaki en değerli varlığım olan eşime ve aileme,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevilay EREN

SİMGE ve KISALTMALAR

EAACI/GA2LEN/EDF/WAO: European Academy of Allergy and Clinical Immunology /Global Allergy and Asthma European Network/European Dermatology Forum/ World Allergy Organisation

KSÜ: Kronik spontan ürtiker

SRS-A: Anaflakside yavaş etkili molekül

CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptit

HLA: Human lökosit antijen

FcεRI:Yüksek afiniteli IgE reseptörü

KINDU: Kronik indüklenebilir ürtiker

UVA, UVB: Ultraviyole A, ultraviyole B

IgA: Immünglobulin A

IgG: Immünglobulin G

IgE:İmmünglobulin E

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

SLE: Sistemik lupus eritematozus

C3a,C5a: Kompleman 3a, Kompleman 5a

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

CRP:C reaktif protein

FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi

AÖ: Anjioödem

HAÖ: Herediter anjioödem

H1, H2, H3: Histamin 1, 2, 3

ŞEKİLLER

Şekil 1. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013 ürtiker sınıflaması

Şekil 2. Ürtikerde tanısal algoritma

Şekil 3. Ürtiker için önerilen tedavi algoritması

Şekil 4. Histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Şekil 5. Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı

Şekil 6. Yaş min-maks, %25-75 persentil, median değerleri

Şekil 7. Çalışma grubunun hastalık özellikleri

Şekil 8. Çalışma grubunun hastalık sınıflaması

Şekil 9. Çalışma grubunun hastalık histopatolojik özellikleri

Şekil 10. Patolojik bulgulardan vaskülit gruplarında hastalık tipleri

Şekil 11. Patolojik bulgulardan ödem gruplarında hastalık tipleri

Şekil 12. Patolojik bulgulardan inflamasyon gruplarında hastalık tipleri

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Ürtikeryal lezyonların etyolojisi ve patolojik mekanizmaları

Tablo 2. Ürtikere en sık neden olan ilaçlar

Tablo 3. Kronik ürtiker subtipleri

Tablo 4. Ürtikeryal vaskülitin deri bulguları

Tablo 5. Ürtikeryal vaskülitin tanısal histopatolojik kriterleri ve kronik ürtikerin histopatolojik özelliklerinden farklılıkları

Tablo 6. Ürtikeryal vaskülitin histopatolojik özellikleri

Tablo 7. Kronik ürtikerde tanısal testler

Tablo 8. Uyarılabilir ürtikerlerde deri testleri

Tablo 9. Ürtiker aktivite skoru

Tablo 10. Ürtikerin ayırıcı tanısına giren kutanöz hastalıklar

Tablo 11. Ürtiker tedavisinde onaylanmış 2. ve 3. kuşak antihistaminler

Tablo 12. Çalışma grubunun genel özellikleri

Tablo 13. Çalışma grubunun hastalık özellikleri

Tablo 14. Çalışma grubunun hastalık sınıflandırması

Tablo 15. Çalışma grubunun hastalık histopatolojik özellikleri

Tablo 16. Patolojik bulgulardan vaskülit gruplarının genel özellikleri ve hastalık sınıflandırması

Tablo 17. Patolojik bulgulardan ödem gruplarının genel özellikleri ve hastalık sınıflandırması

Tablo 18. Patolojik bulgulardan inflamasyon gruplarının genel özellikleri ve hastalık sınıflandırması

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Ürtiker eritemli, ödemli, kaşıntılı kabarıklıklarla karakterize bir hastalıktır ve sıklıkla anjioödemle ilişkilidir, anjioödem subkutan ve submukozal dokularda kaşıntısız, soluk ödemle seyreder.Ürtiker akut ve kronik olarak sınıflandırılır.Akut ürtiker 6 haftadan daha kısa süren ürtikerdir.Kronik ürtiker, devamlı veya aralıklı en az 6 hafta süren ürtiker olarak tanımlanır.Spesifik bir uyaranın olup olmamasına göre kronik ürtiker, spontan veya indüklenebilir ürtiker olarak ayrılır.Ürtikerde ana vazoaktif medyatör histamindir.Histamin ve ürtiker patogenezinde yer alan diğer medyatörler hastalıktaki selüler infiltratı oluşturan nötrofil, lenfosit ve eozinofil gibi inflamatuar hücrelerin bölgeye göç etmesini sağlarlar.

Bu çalışmada ürtiker biyopsilerinde görülen bu inflamatuar infiltrasyonun tipini, dermal ödemi ve vasküliti değerlendirmeyi ve bu bulguları klinik bulgularla karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOT: Şişli Hamidiye Etfal Dermatoloji Kliniğine Ocak 2013 ve Ağustos 2016 tarihleri arasında başvuran 76 ürtiker hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, mesleği, hastalığın başlangıç zamanı, kabarıklıkların sıklık ve süresi, ilişkili anjioödem, ilişkili subjektif semptomlar, tetikleyici ajanlar, ilaç kullanımı, yiyeceklerle ilişkisi ve ürtiker aktivite skorları kaydedildi.Histopatolojik bulgulardan dermal ödem, vaskülit, hücresel infiltrat tipi (lenfositik, eozinofilik, nötrofilik, mikst) kaydedildi ve klinik bulgularla histopatolojik bulgular karşılaştırıldı.Tüm sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: 34 (%44.7) hastada akut ürtiker, 13 hastada (%17,1) kronik idyopatik ürtiker ve 24'ünde (%31,6) ürtikeryal vaskülit saptandı.41 (%53,9) hasta lenfosit baskın dermal inflamatuar infiltrata sahipti.Biyopsilerin 53'ünde (%69,7) hafif dermal ödem görüldü.Kronik idyopatik ürtikerde lenfosit baskınlığı, ürtikeryal vaskülitte mikst inflamatuar infiltrat ve nötrofil baskınlığı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$).Akut ürtikerde ise lenfositik ve mikst inflamatuar infiltrat görülme oranı anlamlı olarak artmıştı ($p<0.001$).

SONUÇ: Akut ürtiker lenfosit baskın dermal inflamatuar infiltrat gösterir ve ürtikeryal vaskülitte nötrofil baskınlığı görülür.Mikst infiltrat ise sıklıkla her ikisinde de görülür.

Benzer antijenlere immün cevaptaki farklılıklar histopatolojik bulguları etkileyebilir.Dermiste görülen ödemin şiddetinin klinik bulgularla anlamlı bir ilişkisi yoktur.Fiziksel ürtiker subtipleriyle histopatolojik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Ürtiker, nötrofilik, lenfositik, eozinofilik, mikst, histopatoloji

ABSTRACT

BACKGROUND: Urticaria is a disease characterized by edematous, erythematous, pruritic wheals and is often associated with angioedema, which is a non-itchy, pale swelling of subcutaneous or submucosal tissue.Urticaria is classified as either acute or chronic.Acute urticaria is defined as urticaria that has been present for less than 6 weeks.Chronic urticaria is defined as urticaria that has been continuously or intermittently present for at least 6 weeks.Depending on whether a specific trigger can be identified or not, chronic urticaria is either inducible or spontaneous.The main vasoactive mediator involved in urticaria is histamine.Histamine and other mediators participate in attracting other inflammatory cells such as neutrophils, lymphocytes and eosinophils, which play role in inflammation maintenance, characterizing the cellular infiltrate of the disease.

This study aims to evaluate the present infiltration in urticaria biopsies and correlate it with the clinical characteristics of urticaria.

MATERIALS AND METHOD: 76 patient with urticaria were enrolled in this study visited Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital Dermatology Clinic, between January 2013 and August 2016. Age, type of work, time of onset of disease, frequency and duration of wheals, associated anjioedema, associated subjective symptoms of lesion, induction by physical agents, use of drugs, observed correlation to food and urticaria activity score noted. Dermal edema, vasculitis and the type of cellular infiltrate (lymphocytic, eosinophilic, neutrophilic or mixed) recorded as histopathologic findings.These clinical and histopathological characteristics correlated.

RESULTS: 34 patients (%44,7) had acute urticaria, 13 (%17,1) had chronic idiopathic urticaria and 24 (%31,6) of them had urticarial vasculitis.41 (%53,9) had lymphocyte predominant dermal inflammatory infiltrate.Mild dermal edema was present in 53 (%69,7) biopsies.In chronic idiopathic urticaria the lymphocyte predominancy; in urticarial vasculitis mixt inflammatory infiltrate and neutrophil predominancy was significantly higher ($p<0.001$).In acute urticaria mixt inflammatory infiltrate and lymphocyte predominancy was significantly higher ($p<0.001$).

CONCLUSION: Acute urticaria shows lymphocyte predominant inflammatory dermal infiltrate and in urticarial vasculitis neutrophil predominance is present.Also mixed infiltrate is frequently seen in both of them.Variation in the immune response of

individuals to similar antigens may influence the histopathologic findings. There was no statistically significant difference between the severity of dermal edema and clinical findings.There was no statistically significant difference between physical urticaria subtypes and histopathologic findings.

Key Words: *urticaria, neutrophilic, lymphocytic, eosinophilic, mixed, histopathology*

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ürtiker, patogenezi tam aydınlatılamamış, sık görülen bir hastalıktır.Etyolojide akut ürtikerde özellikle çocuklarda gıdalar, erişkinlerde ise ilaçlar sorumludur.Kronik ürtikerde ise nedeni bulmak genellikle daha zordur.

Ürtiker EAACI/GALEN/EDF/WAO klavuzuna göre 6 haftadan uzun sürüp sürmemesine göre akut ve kronik ürtiker olarak ayrılmaktadır.Kronik ürtiker de kronik idyopatik ve kronik indüklenebilir ürtiker olarak ayrılır.Ürtikeryal vaskülit ise tekrarlayan ürtiker epizotlaryla giden bir lökositoklastik vaskülittir.

Ürtiker histopatolojisinde dermal ödem, genellikle hafif ve perivasküler yerleşimli bir inflamatuar infiltrat görülür.Bu inflamatuar infiltratta, akut ürtikerde az sayıda lökositler, kronik ürtkerde T hücreleri ve makrofajlar, ürtikeryal vaskülitte nötrofiller baskın olarak görülür.Dermal ödem ise çoğu vakada hafiftir.Ürtikerde nötrofillerin sıklıkla erken lezyonlarda görüldüğü ve nispeten seyrek oldukları bilinmektedir.

Literatürde ürtikerde histolojik bulgularla ilgili yapılan çalışmalarda dermiste nötrofilik infiltratın baskın olduğu grupta dermografizm, kolinerjik ürtiker ve soğuk ürtikeriyle birliktelik gösterilmiştir [1].Ayrıca bu grupta lezyonların 24 saatten kısa sürdüğü ve sistemik semptomların da görülmediği bildirilmiştir [2].Klinik ve histopatolojik bulguların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise biyopsilerde eozinofilik infiltrat baskın bulunmuş ve eozinofil baskın grupta hastalık şiddetinin daha fazla olduğu saptanmıştır [3].Bazı çalışmalarda ise klinik bulgularla histopatoloji arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda ürtiker tanısı konulmuş olan biyopsileri dermal ödem şiddeti ve baskın olan inflamatuar infiltratın tipine göre değerlendirmek ve bu histopatolojik bulguları yaş, cinsiyet, hastalık ve döküntü süresi, ürtiker aktivite skoru, fiziksel ürtiker subtipleri; anjioödem, sistemik bulgular ve dermografizmin eşlik edip etmemesi gibi klinik bulgular ile karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Ürtiker, ürtika denilen kısa süreli geçip tekrarlayan, kaşıntılı, eritematöz papül ve plaklarla karakterizedir [4].Bu kabarıklıklar ve/veya anjioödem ani oluşur.Bu kabarıklıklar üç tipik özellik göstermektedir [5]:

1.Etrafı refleks eritemle çevrili santral şişlik

2. İlişkili kaşıntı, bazen yanma hissi

3.Geçici karakter-deri genellikle 1-24 saatte normal haline döner.

Anjioödemin özellikleri arasında;

1.Dermis ve subkutiste aniden ortaya çıkan şişlik

2.Bazen kaşıntı yerine ağrı olması

3.Sıklıkla müköz membranların tutulması

4.Tutulan bölgenin genellikle 72 saat içinde normal görünüme kavuşması vardır.

2.2.Tarihçe

Ürtiker Hipokrat zamanından beri bilinen bir tablodur.Ürtiker isminin deriye değdiğinde eritem, yanma ve kaşıntıya neden olan ısırgan otu (ürtika dioica) kaynaklı olduğu düşünülmektedir [6].Ürtiker ismi, derideki kızarıklık ve kabarıklığın ısırgan otu ile temas sonrasında oluşan lezyonlara benzetildiği 18. yy'a kadar dayanmaktadır [7]. Ürtiker ismi, ilk defa 1972'de Johann P. Frank tarafından kullanılmıştır [8].

2.3.Epidemiyoloji

Ürtiker konusundaki epidemiyolojik veriler yetersiz ve zaman zaman birbiriyle uyumsuz özellikler göstermektedir.Bu uyuşmazlıklar genetik, coğrafi, ülkesel farklılıklar kadar; yapılan bilimsel çalışmaların özelliklerinden, niteliklerinden ve tanımlardan kaynaklanmaktadır [9].Akut ürtiker en sık görülen deri hastalıklarından biridir.Toplum bireylerinin yaklaşık %20-30'u yaşamlarında en az bir kez akut ürtiker atağı geçirmektedir [4].Kronik ürtiker baskın olarak erişkinlerde görülür ve kadınlarda erkeklerden iki kat fazladır [10].Kronik ürtikerin prevalansı %0.6 olarak saptanmıştır [11].Anjioödem %40 sıklıkta ürtikerle birlikte, %10-20 olguda ise tek başına görülmektedir [12].

Akut ürtiker genellikle çocuk, adölesan ve genç erişkinlerde görülürken, kronik spontan ürtiker orta yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir. İndüklenebilir ürtiker formlarından gecikmiş basınç ürtikerinde erkek baskınlığı görülürken, kolinerjik ürtiker ve soğuk ürtikeri her iki cinsi eşit olarak etkilemektedir [13].

Obezite, anksiyete, dissosiyatif ve somatoform bozukluklarda, malignensilerde; immünsupresif ve uzun süreli sistemik kortikosteroid kullananlarda kronik spontan ürtiker daha sık olarak saptanmıştır [14].

Kronik ürtiker kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır.Olguların %70'ten fazlası 6 ay içinde semptomsuz hale gelir. %8.7'si 1-5 yıl ,%11.3'ü 5 yıldan fazla sürmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 40 yaş olarak bildirilmektedir [11].

2.4.Etyoloji

Etyolojide çok sayıda faktör rol oynamakla birlikte, akut ürtiker ataklarından özellikle çocuklarda gıdalar, erişkinlerde ise ilaçlar sorumludur [6].Kronik spontan ürtikerli (KSÜ) olguların %50'sinde etyoloji bulunamamaktadır [9].Kronik ürtiker etyolojisinde enfeksiyonlar, metabolik ve hormonal hastalıklar, maligniteler ve emosyonel faktörler

suçlanmasına rağmen bunlarla ilgili güçlü kanıtlar yoktur [15].Ürtikeryal lezyonların etyolojisi ve patolojik mekanizmaları Tablo 1'de gösterilmiştir [7].

Tablo 1: Ürtikeryal lezyonların etyolojisi ve patolojik mekanizmaları
İdyopatik
İmmünolojik • Otoimmün (FcεRI yada IgE'ye karşı gelişen otoantikorlar) • IgE bağımlı (Alerjik) • İmmün kompleks (vaskülitik) • Kompleman ve kinin bağımlı (C1 esteraz inhibitor yetmezliği) **Non-immünolojik** • Doğrudan mast hücre salınımına neden olan ajanlar (opiatlar gibi) • Vazoaktif uyaranlar (ısırgan sokmaları gibi) • Aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuarlar, diyete bağlı psödoallerjenler • Anjiotensin-converting enzim inhibitörleri

İlaçlar: Akut ürtiker etyolojisinde sık görülen ilaçlar beta laktam antibiyotikler, non steroid antiinflamatuar ilaçlar, narkotikler, kas gevşeticiler, radyokontrast maddeler, progesteron içeren oral kontraseptifler, östrojen, fibrinolitik ajanlar, ACE inhibitörleri, anjiotensin 2 reseptör antagonistleridir [16].Akut ürtikerde ilaçlar ya immünolojik (IgE aracılı) yada non immünolojik (non allerjik, psödoallerjik) mekanizma ile lezyon gelişimine neden olmakta, kronik ürtikerde ise non immünolojik mekanizma rol almaktadır.İlaçlar akut ürtikerde birincil sebep olabilirken, kronik ürtikerde lezyonların oluşumunu tetikleyen veya alevlendiren bir sebep olarak kalmaktadır [9].Ürtikere en sık neden olan ilaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir [9].

Tablo 2: Ürtikere en sık neden olan ilaçlar
Antienflamatuarlar: Aspirin, NSAİİ
Antimikrobiyaller: Penisilinler, Sefalosporinler, Sulfonamidler, Aminoglikozidler, Tetrasiklinler
ACE inhibitörleri: Enalapril, kaptopril
Radyokontrast maddeler
Narkotik analjezikler: Opiatlar, kodein, morfin
Kas gevşeticiler
Antifungaller: Flukonazol, ketokonazol
İntravenöz sıvılar ve kan ürünleri: Dekstran, sorbitol, mannitol, tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma
Polipeptit hormonlar: İnsülin, kortikotropin, vazopressin
Anestezik ajanlar
Hipnotikler
Kontraseptifler
Monoklonal antikorlar
Vitaminler
Aşılar
Diğerleri: Kinin, hidralazin, pentamidin, atropin, polimiksin B, amfetamin

Besinler: Besinlerin neden olduğu IgE aracılı akut ürtiker çocuklarda daha fazla görülür ve yaşla birlikte azalır [17].Çocuklarda süt, yumurta, et, kabuklu yemişler, fıstık, deniz ürünleri en sık rastlanan allerjenlerdir.Erişkinlerde deniz ürünleri, kabuklu yemişler, fıstık en sık neden olarak bildirilmiştir [18].Tatlandırıcı, koruyucu ve renklendirici gibi gıda katkı maddeleri ise psödoallerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir [19].Kronik ürtikerde gıda allerjisi nadir bir neden olarak bilinmektedir.Buna rağmen çoğu kişi gıdaların bir neden veya tetikleyici faktör olduğunu düşünmekte ve uygunsuz gıda kısıtlamasına gitmektedir [20].Yetişkin ve

çocuklarda gıda ile ilişkili kronik spontan ürtiker olgularının çoğunluğunun psödoallerjik reaksiyon olduğu kabul edilmektedir [21].

Enfeksiyonlar: Akut ürtikerin en sık sebebi enfeksiyonlardır.En sık rhinovirus ve rotavirus enfeksiyonlarına bağlı akut ürtiker oluşmaktadır.Bunların dışında hepatit B, mononükleozis, influenza A ve herpes simpleks enfeksiyonları da sık karşılaşılan viral etkenlerdir.A grubu streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonları ile mikoplazma enfeksiyonları da en sık karşılaşılan bakteriyel nedenlerdir [16].Kronik ürtikerde enfeksiyonların birincil neden olmaktan çok, hastalığın seyrinde tetikleyici ve alevlendirici olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir [22].Helicobacter pylori, Streptococci, Staphylococci, Yersinia, Giardia lamblia, M. pneumonia, hepatit virüsleri, Norovirüs, Parvovirus B19, Anisakis simplex, Entamoeba spp. gibi viral, bakteriyel, paraziter ve fungal enfeksiyonların coğrafik dağılım ve hasta gruplarına göre değişmekle beraber kronik spontan ürtiker (KSÜ) patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir [23].Helikobakter pilori tedavisine yanıt alınan olgular olduğu gibi cevap alınamayan olgular da mevcuttur.Özellikle parazitozların endemik olduğu bölgelerde parazit enfestasyonları ürtikeryal döküntülere neden olabilmektedir.Giardia ve blastokistler en sık suçlanan parazitlerdir [6].

Bunun dışında fokal bakteriyel enfeksiyonlar (ürogenital, dental v.s.) onikomikoz, tinea pedis, kandidiyazis kronik ürtiker ataklarını tetikleyebilir [22].

Sistemik hastalıklar ve malignite: Noninfeksiyoz kronik inflamatuar durumlar da kronik ürtiker etyolojisinde yer almaktadır.Gastrit, reflü özefajit, safra kesesi ve safra yolları inflamasyonu ve nadiren sistemik lupus eritematozus ve neoplaziler bunlar arasında yer almaktadır [24].KSÜ hastalarında normal topluma göre iki kat daha fazla tiroid hastalığına rastlanmaktadır.KSÜ hastalarının yaklaşık dörtte birinde tiroid antikorlarının düzeyi (antiperoksidaz, antimikrozomal) daha yüksektir ancak bu olgularda tiroid fonksiyonları sıklıkla normaldir [23].

Diğerleri: Çayır polenleri, maya sporları, ev tozu akarları, sigara, ortopedik ve dental implant ve protezler ve amalgam diş dolgusunun kronik spontan ürtikeri tetiklediği ve/veya alevlendirdiği bildirilmiştir.Psikolojik stres, depresyon ve anksiyete ürtiker

etyolojisinde özellikle de akut atakların tetiklenmesinde ve alevlenmesinde rol oynayabilir [9].

2.5.Patogenez

Tipik ürtikaryen reaksiyon, deriye histamin enjekte edildiğinde ortaya çıkan Lewis'in üçlü cevabına benzer: başlangıçta, enjeksiyon alanında vazodilatasyona sekonder bir eritem oluşur, sonra ödem nedeniyle ödematöz plak oluşur, son olarak aksonal refleks ile bu plağı çevreleyen eritematöz bir halka meydana gelir [4].

Patofizyolojik olarak aktive olmuş subepidermal mast hücrelerinden çeşitli medyatörlerin salınması en önemli rolü oynamaktadır.Histamin salınımı lokal vazodilatasyona ve artmış kapiller permeabiliteye yol açmaktadır [21].Mast hücre granülleri histamin, proteazlar, nötrofil kemotaktik faktör, eozinofil kemotaktik faktör, prostaglandinler, trombosit agreve edici faktör, anaflakside yavaş etkili molekül (SRS-A), tümör nekrozis faktör, interlökin 3,4,5,6,13, granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör, heparin, lökotrien C4 gibi çok sayıda proinflamatuar sitokin içermektedir [6].Mediatör salınımını sağlayan patojenik mekanizma immunolojik veya nonimmunolojik olarak tetiklenebilir [25].

Mast hücreleri ve periferik sinir sistemi de çok yakından ilişkilidir.P maddesi gibi nörotransmitterler mast hücre degranülasyonuna neden olabilir [4]. Vazoaktif intestinal peptit, nörokinin, CGRP, sinir büyüme faktörü gibi nörotransmitterlerin de ürtika plağı yapabildikleri tespit edilmiştir [8],[26].Sinirler ve mast hücreleri arasındaki bu yakın ilişki psikososyal faktörler ve ürtiker arasındaki bağlantının anlaşılmasını kolaylaştıracaktır [4].

1960 yılında ilk defa kronik ürtikerin otoimmün olabileceği hipotezi öne sürülmüştür.Otoimmün teori, otolog serum deri testi ile otoreaktifliğin saptandığı olgular ile desteklenmiştir.Otolog serum deri testinin pozitif olduğu olgularda otoreaktiviteyi otoantikorların mı yoksa serum veya plazma faktörünün mü tetiklediği tartışmalıdır [27].

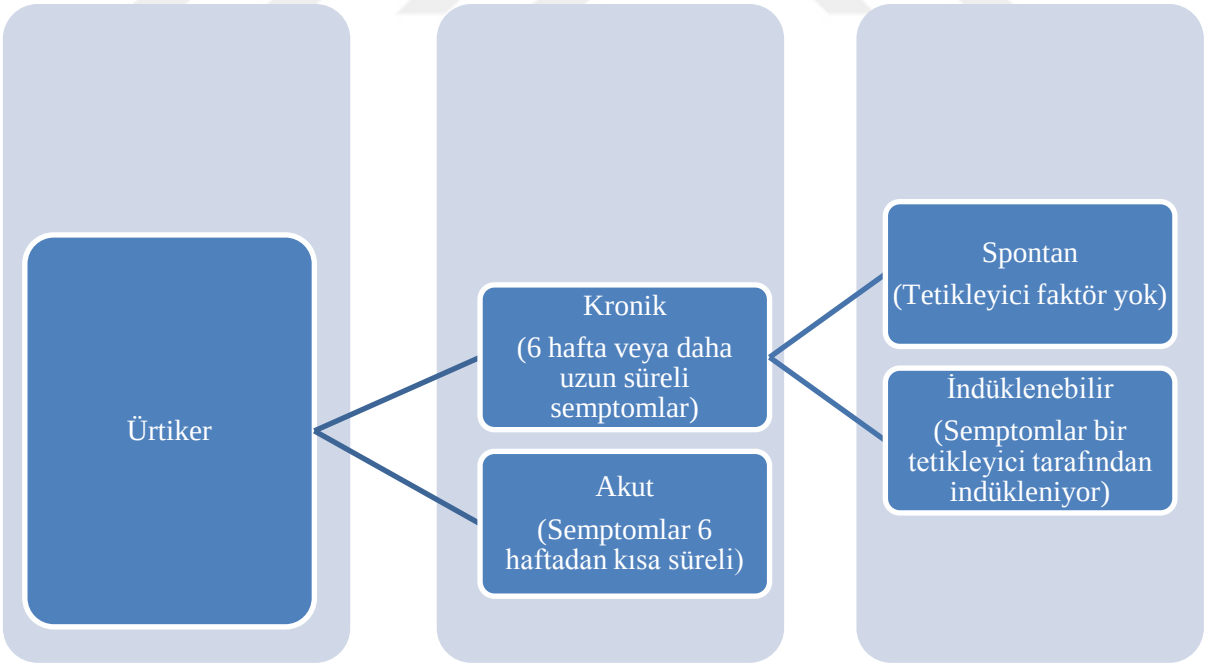
Kronik spontan ürtikerli hastalarda, karakteristik olarak otoimmun hastalıklarla ilişkili olan HLA-DR ve HLA-DQ allelleri artmıştır.Bu hastaların bir kısmı ürtikerin nedeni olabilecek fonksiyonel anti FcεRI ve/veya anti-IgE otoantikorlarına sahiptirler [8].

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum 25 hidroksi D3 seviyeleri kronik ürtikerli hastalarda belirgin olarak düşük bulunmuştur [28].

2.6.Ürtikerin sınıflandırılması

The European Academy for Allergy and Clinical Immunology (EAACI)/Global Allergy and Asthma European Network (GALEN)/European Dermatology Forum (EDF)/World Allergy Organization (WAO) ürtiker sınıflaması semptomların süresi, sıklığı ve nedenine dayanmaktadır.EAACI/GALEN/EDF/WAO 2013 ürtiker sınıflaması Şekil 1 ve Tablo 3'te gösterilmiştir [29].

Şekil 1: EAACI/GALEN/EDF/WAO 2013 ürtiker sınıflaması



Tablo 3:Kronik ürtiker subtipleri	
Kronik spontan ürtiker	**İndüklenebilir ürtiker**
	Semptomatik dermografizm
	Soğuk ürtikeri
	Gecikmiş basınç ürtikeri
	Solar ürtiker
	Sıcak ürtikeri
	Vibratuar anjioödem
	Kolinerjik ürtiker
	Kontakt ürtiker
	Akuajenik ürtiker

Kronik ürtiker subtipleri Tablo 3'te gösterilmiştir.Bu sınıflamada bazı tutarsızlıklar da bulunmaktadır; örneğin fiziksel ürtikerler aynı zamanda kroniktirler, fakat tetikleyici faktörlere göre ayrı ayrı gruplandırılırlar [5].

2.6.1.Akut Ürtiker

Akut ürtiker, 6 hafta içinde gerileyen, nadiren 12 saatten uzun süren gelip geçici kabarıklıklarla karakterizedir [10].Tüm ürtikerler akut başlangıçlıdır.Bazıları genellikle 6 hafta veya daha uzun olarak tanımlanan bir süre sonunda kronik hale dönebilir [7].Birçok infeksiyon, yiyecekler ve ilaç akut ürtikerde tetikleyici faktör olarak tanımlanmışsa da olguların %50'den fazlası idyopatiktir [7],[30].Akut ürtikerden kronik spontan ürtikere dönüşümün nedeni çok fazla anlaşılamamıştır [30].

2.6.2.Kronik Ürtiker

Kronik ürtiker, ürtiker tablosunun 6 hafta veya daha uzun sürmesi olarak tanımlanır.İndüklenebilir olup olmamasına göre, kronik spontan ürtiker (KSÜ) veya kronik indüklenebilir ürtiker (KİÜ) olarak sınıflandırılır.Kronik spontan ürtiker bilinen (ör.otoantikorlar) veya bilinmeyen nedenlere bağlı olabilir.İndüklenebilir ürtikerler dermografizm, soğuk ürtikeri, gecikmiş basınç ürtikeri, kolinerjik ürtiker, solar ürtiker, sıcak ürtikeri, vibratuar ürtiker, kontakt ürtikeri ve akuajenik ürtikeri içerir.Bir hasta birden daha fazla ürtiker tipine sahip olabilir.Bahsedilen tabloların çoğunluğunda histamin başlıca medyatördür [5][31].

2.6.2.1.Kronik Spontan Ürtiker

24 saat içinde kaybolan, tekrarlayıcı, kaşıntılı, deriden kabarık lezyonlar vardır.%30-50 anjiödemle birlikte olabilir [32].

20-40 yaşlar arasında pik yapar, çoğu hastada 1-5 yıl sürer, şiddetli olgularda daha uzun sürebilir.İş veya okul performansı ve uyku büyük ölçüde etkilenebilir [33].

IgE, tiroid hastalıkları ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmun durumlar kronik spontan ürtikerle ilişkili bulunmuştur [34].Akut ürtikerle kıyaslandığında, eksternal uyaranlara IgE aracılı yanıt kronik spontan ürtikerde genellikle neden değildir [32].

2.6.2.2.Kronik İndüklenebilir Ürtiker

Fiziksel bir dış uyaran tarafından uyarılan, kendiliğinden oluşmayan, farklı bir ürtiker alt grubunu temsil eder [7].Kronik ürtikerli olguların yaklaşık %35'inde görülmektedir.Bu formdaki hastaların çoğu genç erişkinlerdir [6],[35].Fiziksel ürtikerlerde deri lezyonları

mast hücre aktivasyonu ve mediatör salınımı sonucu oluşur.Fiziksel uyaranın deri mast hücrelerini aktive etme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır [35].

Kronik indüklenebilir ürtiker grubu içinde semptomatik dermografizm/faktitisyel ürtiker, soğuk ve sıcak ürtikeri, gecikmiş basınç ürtikeri, solar ürtiker ve vibratuar ürtiker fiziksel ürtikerler olarak tanımlanmıştır.Fiziksel olmayan kronik indüklenebilir ürtikerler ise kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtikerdir. Bu hastalarda deride kabarıklık ve anjioödem yalnızca tetikleyici bir faktöre karşı cevap olarak oluşur [36].Çoğu fiziksel ürtiker lezyonlarının provakasyonu dakikalar içinde oluşup iki saat içinde düzelmesine rağmen birkaç fiziksel ürtiker (örneğin gecikmiş basınç ürtikeri, gecikmiş dermografizm) birkaç saatlik bir gecikme sonrasında gelişir ve 24 saat veya daha uzun süre devam eder [7].Bazı olgularda uyaran çok şiddetli ise hayatı tehdit eden semptomlar olabilir [6].

Döküntüler genellikle uyaran bölgeye lokalizedir [7].Bazen çeşitli ekstrakutanöz belirtilerle birlikte generalize ürtiker oluşabilir [35].Nadir olgularda bir hastada iki veya daha fazla indüklenebilir ürtiker subtipi görülebilir [37].

Fiziksel ürtikerlerle kıyaslandığında, kolinerjik ürtiker, kontakt ürtiker ve akuajenik ürtikerler fiziksel bir faktörle değil, aktif veya pasif ısınmayla tetiklenirler [36].

2.6.2.2.1.Semptomatik Dermografizm

Dermografizm kelime olarak deri üzerine yazı yazma anlamına gelmektedir [6].Kaşınma bölgelerinde, yaka ve giysi manşetleri gibi sürtünme bölgelerinde lineer kabarıklıklarla kendini gösterir [7].Semptomatik dermografizm (ürtikerya faktitisya, dermografik ürtiker), fiziksel ürtikerlerin en sık görülen formudur ve genel popülasyonda prevalansı % 2-5 oranındadır.Ürtikeryal lezyonlar tipik olarak birkaç saniye veya dakika içinde oluşurlar ve 1,5-2 saat sürebilirler.Semptomatik dermografizmin patomekanizması hala bilinmemektedir [38].Dermografizm, hipotiroidi, hipertiroidi, enfeksiyon hastalıkları, diyabet ve menopoz başlangıcı sırasında görülebilir.Lokalize veya generalize pruritusun bir nedeni olabilir [10].

2.6.2.2.2.Soğuk Ürtikeri

Soğuk ürtikeri soğuğa maruz kaldıktan sonra yeniden ısıtmanın ilk dakikaları içinde meydana gelen döküntülerin oluşturduğu heterojen bir grubu temsil eder.Primer, sekonder, refleks soğuk ürtikeri ve ailesel olarak görülebilir.Primer soğuk ürtikeri solunum yolu enfeksiyonlarını, eklem bacaklı ısırıklarını takiben gelişebilir.Kaşıntı, yanma ve döküntüler derinin yeniden ısınmasından sonra soğuğa maruz kalan bölgelerde, yağmurlu, rüzgarlı havalarda ve buz gibi soğuk nesneler ile temastan sonra dakikalar içinde ortaya çıkar.Soğuk banyo ve yüzmeden genellikle kaçınılmalıdır [7].Sekonder tipi daha nadir olup kriyoglobulinemi, kriyofibrinojenemi, multipl myelom, sekonder sifiliz, hepatit, enfeksiyoz mononükleoz gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olabilir [10].Refleks soğuk ürtikerinde vücudun genel soğuması yaygın döküntüleri tetikleyebilir.Hastalar soğuk göle dalma gibi durumlarda soğuğa maruz kalındığında hayatı tehdit eden reaksiyonlar yaşayabilirler.Buz testi negatiftir.Ailesel soğuk ürtikerinin Muckle-Wells sendromu ile alel (aynı gen mutasyonları nedeniyle) olduğu bilinmektedir [7].Soğuk ürtikerinin tanısında bir torba içinde buz kalıbının deriye değdirilmesi ve torba kaldırıldığında ürtikeryal lezyonların gösterilmesi yeterlidir [6].

2.6.2.2.3.Gecikmiş Basınç Ürtikeri

Lokal basınç uygulamasından 3-12 saat sonra kabarıklık ve ağrı oluşmasıyla karakterizedir. Ağrı ve kabarıklık 8-24 saat sürer.Artralji, ateş, grip benzeri belirtiler ve lökositoz eşlik edebilir [10].Dar kıyafetler giyilmesinden sonra bel, çorapların elastik kısımları, sıkı ayakkabılardaki ayak, el işi sonrası avuç içi, yürüme veya merdiven çıkmadan sonra ayak tabanı ve cinsel ilişkiden sonra genital bölge sık tutulan bölgelerdir [7].Yaşam kalitesini en fazla bozan ürtiker tipidir.Tüm ürtikerlerin %2'sini oluşturmaktadır [6].

2.6.2.2.4.Solar Ürtiker

Solar ürtiker nadir görülen, IgE aracılı ve kromofor bağımlı bir fotodermatozdur.Ürtikeryal lezyonlar ışık maruziyetinden birkaç dakika sonra başlar.En sık indükleyiciler UVA ve görünür ışıktır [39].Döküntüler bir saatten kısa bir sürede sona erer, başağrısı ve senkop gibi ciddi reaksiyonlara eşlik edebilir [7].Reaksiyonu tetikleyen ışığın dalga boyuna göre sınıflandırılır.Porfiri, lökositoklastik vaskülit ve Churg-Strauss sendromunun bir belirtisi olabilir [10].

2.6.2.2.5.Sıcak Ürtikeri

Derinin 43°C üzeri ısıya 5 dakika maruz kalması ile oluşur.Bu nadir ürtiker tipi generalize olup kramp, zayıflık, flushing ve kollapsa neden olabilir [10].Çoğu olgu 20-45 yaş kadın hastalardır [40].Üst gövdede küçük bir alana 5 dakika süreyle 45°C ısı uygulanarak provakatif test yapılır [10].

2.6.2.2.6.Vibratuar Anjioödem

Otozomal dominant kalıtımla geçen ailesel olgular tanımlanmıştır fakat çoğu olgu kazanılmış veya sporadiktir [4].Bir vibratuar uyarı sonucu dakikalar içinde ortaya çıkan ve 30 dakika süren lokalize şişme ve eritemin görüldüğü çok nadir bir ürtiker formudur [7]. Etkilenmiş hastalarda dermografizm, basınç ürtikeri ve kolinerjik ürtiker görülebilir.Ataklar sırasında plazma histamin seviyeleri yükselir [10].

2.6.2.2.7.Kolinerjik Ürtiker

Etrafı belirgin hale ile çevrili, çapı 2-3 mm olan geçici papüler döküntülerle seyreder [7].Adölesan ve genç erişkinlerde görülen bu tabloda hastaların çoğu atopik özellikler taşımaktadır [6].Tipik olarak 2 saatten daha kısa sürer. En sık etkilenen alanlar gövde üst kısmı ve proksimal bacaklardır.Hasta aktivite, banyo, duş, yemek veya büyük bir emosyonel stres sonrası kaşıntı tarif eder.Sorun aylar veya yıllarca devam eder fakat sonunda kaybolur [4].Uygun uyarıcı sonrasında, kaşıntıyı simetrik dağılmış, küçük monomorfik döküntülerin gelişimi takip eder [7].Lezyonlar yatkınlığı olan hastalarda vücut ısısının egzersiz veya ılık bir banyoyla 0.7-1.0°C yükseltilmesi ile indüklenebilir.Bazı olgularda soğuk bir duş alarak vücudun hızlı soğutulmasıyla bir atak atlatılabilir [10].

2.6.2.2.8.Kontakt Ürtiker

Deri ve mukozaya temas bölgelerinde gelişen ürtiker olarak tanımlanır ama kontakt eritem ve eritemsiz yanma ve batma bile bazen bu tanıma uyabilir.IgE bağımsız yada spesifik IgE ile etkileşen alerjene bağımlı olan kontakt ürtiker, immünolojik ve non immünolojik olarak tanınmaktadır.Alerjik kontakt ürtiker ot, hayvanlar ve gıdalar gibi çevresel allerjenlerle duyarlanmış atopik dermatitli çocuklarda yada lateks alerjisi olan eldiven kullananlarda görülebilir.Non immünolojik (yani alerjik olmayan) kontakt ürtiker göz solüsyonlarındaki sorbik asit, benzoik asit ve gıdalar veya ısırgan sokmalarındaki histamin, asetilkolin ve serotonin gibi maruziyetlerde ürtikantların kan damarlarındaki doğrudan etkilerine bağlıdır [7].

2.6.2.2.9.Akuajenik Ürtiker

Derinin herhangi bir ısıdaki su ile teması sonucu oluşabilir.Lezyonlar kolinerjik ürtikere benzer şekilde küçük, yoğun kaşıntılı kabarıklıklardır.Su ile temastan sonra dakikalar içinde başlayıp, 2 saatten daha kısa sürede kaybolurlar [4].

2.7. Ürtikeryal Vaskülit

Ürtikeryal vaskülit, 24 saatten uzun süren ürtikeryal lezyonlar ve histolojik olarak lökositoklastik vaskülitle karakterize bir vaskülit alt grubudur [41].İlk olarak 1973 yılında McDuffie ve arkadaşları tarafından lökositoklastik vaskülitin ürtiker kliniği ile seyreden bir formu olarak tanımlanmıştır [42].Ürtikeryal vaskülit, normokomplemanemik ve hipokomplemanemik varyantlara ayrılabilir.Her iki grup da anjioödem, artralji, göğüs ve karın ağrısı, ateş, pulmoner hastalık, böbrek hastalığı, episklerit, üveit ve Reynaud fenomeni gibi sistemik semptomlarla ilişkili olabilir.Hipokomplemanemik form sistemik semptomlarla daha fazla ilişkilidir ve sistemik lupus eritematozus gibi bağ dokusu hastalıklarıyla bağlantılıdır [43].

Ürtikeryal vaskülit nispeten nadir görülür ve prevalans ve insidansı yazarlar arasında değişebilen, vaskülitin histolojik olarak tanımlanmasına bağlıdır.Prevalansı kronik ürtikerle prezente olan hastalarda %3-20 arasında değişebilen oranlarda bildirilmiştir [44][45].Ürtikeryal vaskülitin değişen prevalansı histolojik tanımlamanın katılığını yansıtmaktadır. Kronik ürtiker olarak değerlendirilen hastalarda tahmini ürtikeryal vaskülit prevalansı yaklaşık olarak %5'tir [45].Ürtikeryal vaskülitte erkek/kadın oranı 1:2'dir [46].Diğer immünolojik hastalıklarda olduğu gibi 4. dekatta pik yapmaktadır.Çocuklarda nadirdir, fakat glomerulonefrit, artralji, artrit, akciğer tutulumuyla birlikte olursa düşünülmelidir.

Ürtikeryal vaskülit olgularının %70-80'i normokomplemanemiktir ve ortalama üç yıllık bir süre ile benign bir gidiş izler.Birden çok çalışmada neredeyse eşsiz bir kadın baskınlığı,

hipokomplemanemik form için belirtilmiştir, ancak normokomplemanemik form, yalnız hafif bir kadın baskınlığına sahiptir [7].

Ürtikeryal vaskülitin bütün formlarıyla ilişkili olabilen hastalıklar; gamopatiler (IgG ve IgM gamopatisi), SLE, Sjögren sendromu, serum hastalığı ve viral enfeksiyonlar, özellikle hepatit C'dir.[10].Ürtikeryal vasküliti uyardığı bildirilen ilaçlar potasyum iyodid, floksetin, ve nonsteroid antiinflamatuarlardır.[7]

Ürtikeryal vaskülitin patogenezi diğer lökositoklastik vaskülitlerde olduğu gibi immün kompleks aracılı tip 3 hipersensitivite reaksiyonudur.İmmünkompleksler damar duvarında birikir, C3a ve C5a üretimiyle klasik kompleman yolunu uyarır.Anaflatoksinler, C3a ve C5a, mast hücre degranülasyonunu ve histamin, kemokin ve sitokinleri içeren mediatörlerin üretimini uyararak damar geçirgenliğini ve inflamatuar hücre (özellikle nötrofiller) kemotaksisini artırır [45].Ürtikeryal vaskülitteki immünkomplekslerdeki antikor genellikle IgG ve IgM'dir, bazen IgA'yı da içerebilir [47].

Ürtikeryal vaskülit, kronik ürtikerden tipik olarak 24 saatten uzun süren, çoğunlukla kaşıntıdan çok yanma ve ağrı ile birlikte olan ve postinflamatuar hiperpigmentasyon ile iyileşen bireysel lezyonlar ile ayırt edilir [7],[45].Ürtikeryal vaskülitin deri bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir [45].Çok nadir olarak purpura, nekroz ve ülser gibi diğer deri bulguları da görülebilir [47][48].Bazı olgularda diaskopi tekniğiyle, eritematöz lezyonun merkezinde önceden görünür olmayan purpura, koyu kırmızı veya kahverengi makül şeklinde ortaya çıkarılabilir [49].

Tablo 4: Ürtikeryal Vaskülitin Deri Bulguları

Ağrılı, gergin, yanma hissi bulunan veya kaşıntılı deri lezyonları
Lezyonların 24 saatten daha fazla sebat etmesi
Merkezi iyileşme gösteren koyu renkli lezyonlar
Palpabl purpura
İyileşen lezyonları takiben rezidüel hiperpigmentasyon

Ekstrakutanöz hastalık da sık görülür ve sıklıkla serum hemolitik kompleman aktivitesindeki düşüşle ilişkilidir.Gastrointestinal semptomlar hastaların %17-30'unda görülür ve karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyareyi içerir [45].Artralji ve artrit gibi kas iskelet sistemiyle ilişkili şikayetler hastaların %50-75'inde görülür [45][50].

Hipokomplemanemik ürtikeryal vaskülitli hastaların %20-30'unda proteinüri ve hematüri görülebilir ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir.Hastaların %20-30'unda kronik obstrüktif pulmoner hastalık görülebilir.Episklerit, üveit, konjuktivit gibi oftalmolojik komplikasyonlar hastaların %10'undan azında görülür [6].

Ürtikeryal vaskülit lezyonları ile olan bir başka sendrom, Schnitzler sendromudur.Tanı kriterleri, bir monoklonal IgM gammopatisi varlığında ürtikeryal vaskülite ek olarak aşağıdakilerin en az ikisidir: Ateş, artraljiler veya artrit, kemik ağrısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali, yüksek ESR, lökositoz veya incelemelerde kemik morfolojisinde anormal bulgulardır [7].

Artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve hipokomplemanemi ürtikeryal vaskülitteki en sık serolojik anomalilerdir.Dolaşan immün kompleksler hastaların çoğunluğunda görülür. Düşük titrede antinükleer antikor ve romatoid faktör, yalancı pozitif sifiliz serolojisi, kriyoglobulinler veya artmış poliklonal immunoglobulin seviyeleri nadiren gösterilmiştir [45].

Tanı için her zaman histolojik inceleme gerekmektedir [51].Biyopsi için en fazla 48 saat, direkt immunfloresan inceleme için en fazla 24 saattir mevcut olan bir lezyon tercih edilmelidir [48].Ürtikeryal vaskülitin histopatolojisinde vasküler hasar, ürtiker için tipik olan dermal ödem ve inflamasyon zemininde gelişmektedir.Vaskülit, süperfisyal vasküler pleksusu etkilemektedir.Eritrositlerin ekstravazasyonu vasküler hasarın bir kanıtıdır. Vaskülit, lökositoklastik vaskülit özellikleri göstermektedir fakat histolojik özellikler hafiftir ve kolaylıkla gözden kaçabilir.Hafif ve fokal fibrinoid değişiklikler ve nadir karyoreksis tipiktir.Vaskülit genellikle düşük derecelidir. Endotelyal nekroz sık değildir.Buna rağmen, şaşırtıcı bir şekilde bazen nekrotizan vaskülite rastlanabilir.Ürtikeryal vaskülit hafif vasküler hasardan nekrotizan vaskülite kadar değişen bir hastalık spektrumu olarak görülebilir [52].

Lezyonlar nötrofilik perivasküler infiltrat, endotel hücre hasarı ve şişmesi, nötrofil fragmentasyonu, nükleer tozlanma, eritrosit ekstravazasyonu ve damar duvarı etrafında fibrin depolanmasıyla karakterize lökositoklastik bir küçük damar vasküliti özelliği gösterir.Daha nadiren, histolojide birkaç granülositle birlikte mononükleer (lenfosit) hücre baskınlığı görülebilir [51].

Ürtikeryal vaskülitin tanısal histopatolojik kriterleri ve kronik ürtikerin histopatolojik özelliklerinden farklılıkları Tablo 5'te gösterilmiştir [53].

Tablo 5: Ürtikeryal Vaskülitin Tanısal Histopatolojik Kriterleri ve Kronik Ürtikerin Histopatolojik Özelliklerinden Farklılıkları

Ürtikeryal vaskülit	**Kronik ürtiker**
Damar duvarı ve perivasküler infiltrat (çoğunlukla nötrofiller)	Minimal veya hiç perivasküler infiltrat (çeşitli hücreler, çoğunlukla T lenfositler)
Endotel hücrelerinde hasar ve ödem (genellikle venüllerde)	Minimal endotelyal ödem
Endotel hücrelerinde fibrin depozitleriyle birlikte fibrinoid dejenerasyon	Fibrin depoziti yok
Lökositoklazi	Lökositoklazi yok

Ürtikeryal vaskülitli hastaların yarısından fazlasında immunfloresan incelemede damar duvarında immunglobulin, kompleman ve/veya fibrinojen depolanması görülür.Ayrıca bazal membran zonunda kompleman ve immunglobulinlerin granüler tarzda depolanması da görülebilir [45].

2.8.Histopatoloji

Ürtikerde, hücre tipi ve inflamatuar cevabın yoğunluğu değişkendir [54].Lezyonun süresi ve tetikleyici faktör, inflamatuar cevabın tipini ve yoğunluğunu etkileyebilir.

Kollajen demetlerin ayrılmasıyla tanınan dermal ödem, ürtikerde önemli bir özelliktir.Hafif derecede olduğunda tanınması zor olabilir.Genişlemiş interstisyumda granular, ince, bazofilik materyalin olmamasıyla musinozlardan ayrılabilir.Aynı zamanda küçük kan damarları ve lenfatiklerde dilatasyon vardır ve endotelde şişme sıklıkla görülür.Ürtikerde histopatolojik değişiklikler çoğunlukla üst dermistedir,fakat derin dermis tutulumu da görülebilir ve özellikle anjioödemle birliktedir [55].

Ürtikerde hücresel infiltrat genellikle hafif ve perivasküler yerleşimlidir.Lenfositleri ve çoğu vakada az sayıda eozinofilleri içerir [55].Nadiren interstisyel eozinofiller ve mast hücreleri de görülür.Ürtikerin çeşitli tiplerinde dermiste eozinofil granül major basic protein tanımlanmıştır [56].Nötrofiller sıklıkla erken lezyonlarda görülür fakat çoğu vakada nispeten seyrektirler.Daha çok fiziksel ürtikerlerde; özellikle gecikmiş basınç ürtikerinde belirgindirler [57].Çoğu erken ürtikerde önemli bir tanısal özellik, üst dermisteki küçük damarların lümeninde nötrofillerin, bazen de eozinofillerin görülmesidir [58].

Kronik spontan ürtikerde dermal perivasküler infiltrat başlıca CD3+, CD4+, CD8+ ve CD 25+ T lenfositleri içerir [8].

Erken lezyonlarda mast hücreleri, uyarılmamış deride bile sıklıkla artmasına rağmen, geç lezyonlarda degranüle mast hücrelerini gösterecek histokimyasal metotların eksikliğine bağlı olarak azalmış görünmektedirler [59][60].

Nötrofiller çeşitli farklı yerlerde tanımlanmışlardır.Daha önce de belirtildiği gibi, erken ürtikerde birkaç adet intravasküler ve perivasküler nötrofil sık görülen bir bulgudur [2][61].Zaman zaman, damar duvarından vaskülite benzerlik gösteren nötrofil transmigrasyonu olabilir, fakat fibrinoid değişiklikler, hemoraji veya lökositoklazi görülmez.Ürtikerlerin yaklaşık %10'unda daha diffüz bir dermal nötrofili de tanımlanmıştır.Nötrofilik ürtiker terimi de bu durumlar için kullanılmaktadır. Bu

olgularda nötrofiller genellikle üst dermiste kollajen demetleri arasında dağılmıştır.İnfiltrat genellikle hafif yoğunluktadır.Nadiren nükleer tozlanma da görülebilir.İnterstisyel eozinofiller, perivasküler eozinofil ve lenfositler de genellikle görülür [61].Akut ve kronik ürtiker lenfositik, nötrofilik, veya mikst inflamatuar infiltrata sahip olabilir.Ürtikerin nötrofilik varyantı dermal ödemle birlikte perivasküler nötrofil ve eozinofilik infiltratla karakterizedir [62].Bazen kronik ürtikerle birlikte olan lökositoklatik vaskülitte de nötrofiller görülebilir.Ürtikeryal vaskülit terimi, klinik görünümü ürtiker ve histopatolojisi vaskülit olan bu tip olgular için kullanılmaktadır. Ürtikeryal vaskülitte, ürtikeryal lezyonlar kronik ürtikere göre uzun sürelidir ve sistemik semptomlarla birlikte olabilir.Kronik ürtikerde vaskülit insidansı, vasküliti tanımlamak için kullanılan kriterlere göre değişiklik gösterir [63][64][65].Ürtikeryal vaskülitin histopatolojik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir [45].

Tablo 6: Ürtikeryal Vaskülitin Histopatolojik Özellikleri

	Ürtikeryal vaskülit	Kronik ürtiker	Akut ürtiker
Lökositler	Nötrofil baskın	T hücreleri, Makrofajlar ve Eozinofiller	Az sayıda
Yerleşim	Damar duvarı ve perivasküler	Perivasküler	Perivasküler
Endotelyal hücre Şişmesi	Var	Az	Yok
Lökositoklazi	Var	Yok	Yok
Eritrosit ekstravazasyonu	Var	Yok	Yok

Nötrofilik ürtikeryal dermatoz klinik olarak ürtikere benzer fakat histopatolojik olarak nötrofilik dermatozlardandır.Hastaların çoğunluğunda altta yatan otoinflamatuar hastalıklar vardır.Histopatolojide damar duvarında fibrinoid nekroz olmaksızın lökositoklazi; interstisyel ve perivasküler bölgede yoğun nötrofilik infiltrat görülür [62][66].

Zembowicz ve arkadaşları aspirinle indüklenmiş kronik idyopatik ürtikerli hastalardan alınan 16 biyopsiyi incelemişlerdir.Olguların büyük çoğunluğunda (16 olgunun 12'sinde) klasik ürtikeryal patern görülmüştür. İki biyopside interstisyel fibrohistiyositik (granuloma anulare benzeri) patern, birinde seyrek perivasküler lenfositik infiltrat, diğerinde hücresellik olmayan dermal musinoz görülmüştür [67].

Ürtikerin çeşitli spesifik tiplerinde bazı histopatolojik yapılar tanımlanmıştır. Dermografizmde, perivasküler mononükleer hücreler artmıştır [68].Kontakt ürtikerde subkorneal vezikülasyon ve spongioz rapor edilmiştir, bu durum alerjik veya irritan kontakt dermatiti düşündürebilir [69].Papüler ürtikerde inflamatuar infiltrat, genellikle diğer kronik ürtikerlerden daha şiddetlidir ve perivasküler yerleşimli yüzeyel ve derin lenfositik ve eozinofilik infiltratı içerir [70].Aynı zamanda interstisyel eozinofiller de görülebilir, 24 saatten daha kısa süreli lezyonlarda nötrofiller de bulunabilir [71].Değişken derecede subepidermal ödem vardır.Anjioödemde, ödem ve vasküler genişleme derin dermis ve subkutistedir, herediter formda genellikle inflamatuar hücre infiltrasyonu bulunmaz [72].Schnitzler sendromunda, sıklıkla dermiste nötrofilik ürtikeri taklit eden perivasküler nötrofil infiltrasyonu bulunur. Epidermis ve dermoepidermal bileşkede monoklonal IgM ve otoantikorunun birikimi görülür [73]. Üst dermiste hafif dilate damarların lümeninde trombositler ve diğer hücreler görülür.Lenfositler ve dendritik hücreler damarlara yakındır.Mast hücreleri normal veya degranüle olmuş olabilir [74].

2.9.Tanı

Ürtiker düşünülen bir hastada tetikleyici faktörleri, hastalık süresini, günlük yaşama etkisini, önceki diagnostik testleri ve tedavileri sorgulayan detaylı bir öykü almak en önemli ilk adımdır [75]. Her ürtikerli hastada tüm olası etken faktörlerin araştırılmasının gerekli olmadığının hatırlanması önemlidir [32].

Aşağıdaki maddeleri içeren sorular hastaya sorulmalıdır [32]:

1.Hastalığın başlangıç zamanı

2.Lezyonların sıklığı ve süresi

3.Diurnal varyasyon

4.Haftasonu, tatil ve seyahatle ilişkisi

5.Şekli, büyüklüğü ve dağılımı

6.Anjoödemin eşlik edip etmediği

7.Kaşıntı, ağrı gibi subjektif semptomların eşlik edip etmediği

8.Aile öyküsü ve kişisel öykü

9.Alerjiler, infeksiyonlar, iç hastalıkları ve diğer olası sebepler

10.Psikosomatik ve psikiyatrik hastalıklar

11.Cerrahi implantasyonlar

12.Gastrointestinal problemler

13.Fiziksel ajanlar veya egzersizle tetiklenip tetiklenmediği

14.İlaç kullanımı (nonsteroid antiinflamatuarlar, enjeksiyonlar, aşılar, hormonlar, laksatifler, supozituarlar, kulak ve göz damlaları, alternatif tedaviler)

15.Yemeklerle ilişkisi

16.Menstrüel siklusla ilişkisi

17.Sigara alışkanlığı

18.Meslek

19.Hobiler

20.Stres

21.Yaşam kalitesine etkisi ve emosyonel etkisi

22.Önceki tedaviler ve tedaviye cevabı

Hastadan alınan bilgi ürtikerin spesifik tiplerini ayırt etmede oldukça yararlıdır [5]. Yapılan öneriler, hastadan detaylı bir öykü almanın önemini vurgulamaktadır [76]. Tek başına ayrıntılı anamnezle etyolojiyi saptama olasılığının %72-%86 olduğu bildirilmiştir [77].

Tanıda ikinci basamak yapılması gereken hastanın fizik muayenesidir.Bu, hastanın öyküsüne göre endikasyon varsa ilaç, besin ve fiziksel testlerle yapılan provakatif testleri içermelidir [32].

Akut ürtiker vakaların %95'inden fazlasında kendi kendini sınırlar ve 2 haftadan kısa sürer, ek olarak antihistaminiklerle başarıyla tedavi edilir.Bunlara dayanarak akut ürtikerde rutin diagnostik testler önerilmemektedir [78].

Kronik ürtikerde öncelikle ürtiker alttipi belirlenmelidir.Kronik spontan ürtikerde genellikle hasta öyküsüne göre sınırlı sayıda tetkik istenir.Kronik ürtikerde tanısal testler Tablo 7'de gösterilmiştir [9].

Tablo 7: Kronik ürtikerde tanısal testler		
	Rutin tanısal tetkik	Öyküye dayalı ileri tanısal tetkikler
Kronik ürtiker	Tam kan,ESH, CRP, Şüpheli ilaçların kesilmesi	-Enfeksiyon hastalıkları (H.pilori v.s.) -Tiroid hormon ve otoantikorları -Uyarılabilir ürtikerler için deri testleri -3 hafta süre ile psödoallerjensiz diyet -Otolog serum deri testi -Lezyonel deri biyopsisi

Ürtikerde tam kan sayımı genellikle normal olarak bulunur, belirli kan hücrelerinde artma varsa (ör. eozinofiller), atopik bir hastalık için ileri inceleme yapılabilir.Eritrosit sedimentasyon hızı veya CRP sonuçları da genellikle normal olarak bulunur; artmış seviyeler ürtikeryal vaskülit veya bir otoinflamatuar hastalığın göstergesi olabilir [75].

İleri tanısal tetkikler (enfeksiyon hastalıkları, tip 1 alerji, otoantikorlar, tiroid hormonları, deri testleri, psödoallerjenler, triptaz, otolog serum deri testi, lezyonel biyopsi) altta yatan sebepleri açıklamak ve diğer tanıları dışlamak amacıyla sadece şiddetli ve uzun süreli kronik spontan ürtiker hastalarında yapılmalıdır [75][29].Tiroid otoreaktivitesini değerlendiren,otolog serum deri testi, FcεRI'ne karşı otoantikorlar ve tiroid otoantikorları kronik spontan ürtikerde altsınıflamayı kolaylaştırmakta fakat mevcut durumda terapötik yarar sağlamamaktadır.Antinükleer antikor (ürtikeryal vaskülit, lupus eritematozusda), biyopsi (ürtikeryal dermatit, büllöz pemfigoid, ürtikeryal vaskülit, kutane mastositozu dışlamak için), bazal serum triptaz seviyeleri (mastozitozu dışlamak için), gaitada parazit incelemeleri (eozinofili ve total IgE artışı varsa), spesifik IgE antikorları gibi ileri tanısal tetkikler rutin olarak önerilmemektedir [13].

Uyarılabilir ürtikerler için yapılabilecek deri testleri Tablo 8'de özetlenmiştir [32]:

Tablo 8: Uyarılabilir Ürtikerde Deri Testleri

Tip/ Alt tip	**Rutin tanısal test**	**Şüphe durumunda istenecek testler**
Spontan Ürtiker		
Akut spontan ürtiker	Yok	Yok (kuvvetli şüphe olmadıkça)
Kronik spontan ürtiker	Tam kan sayımı Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP Şüpheli ilaçların kesilmesi	Enfeksiyonlar için test (Örn: H. pylori) Tip I hipersensitivite Fonksiyonel otoantikorlar Tiroid hormonları ve otoantikorları Deri testleri ve fiziksel testler Psödoallerjenden kısıtlı diyet, 3 hafta süre ile Triptaz Otolog serum deri testi Lezyonel deri biyopsisi
Tetiklenen Ürtiker		
Soğuk kontakt ürtiker	Soğuk provokasyonu ve eşik testi (Buz küp testi, soğuk su, soğuk hava)	Tam kan sayımı Eritrosit sedimentasyon hızı/CRP Kriyoproteinler
Geç basınç ürtikeri	Basınç testi (0.2-1.5 kg/cm2,10-20 dk)	Yok
Isı kontakt ürtiker	Sıcak provokasyonu ve eşik testi (sıcak su)	Yok
Solar ürtiker		

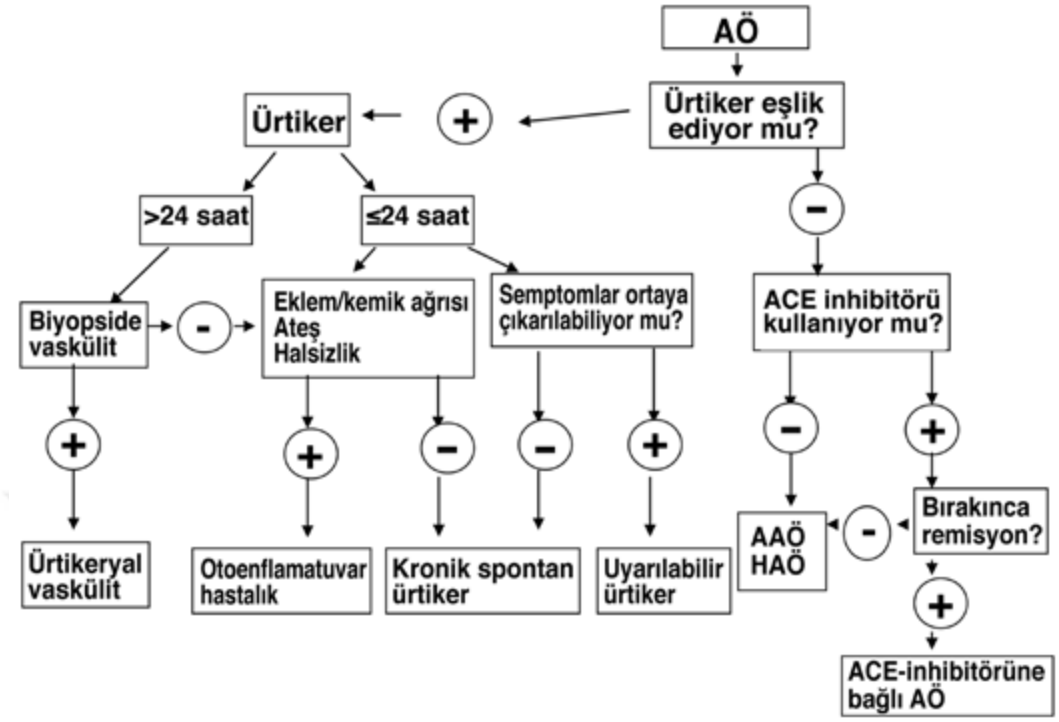
Tablo 8(devam): Uyarılabilir Ürtikerde Deri Testleri

Dermografik ürtiker	Derinin sert bir cisimle çizilmesi	Tam kan sayımı Eritrosit sedimentasyon hızı/CRP
Akuajenik ürtiker	Vücut sıcaklığında ıslak elbise, 20 dk	Yok
Kolinerjik ürtiker	Egzersiz ve sıcak duş provokasyonu	Yok
Kontakt ürtikeri	Prik/Yama testi	Yok
Vibratuar ürtiker	Vorteks ile test	Yok

Semptomatik dermografizmde, ön kol volar yüz veya sırtın üst kısmı künt, düzgün bir cisim (kapalı tükenmez kalem ucu, tahta spatula v.s) ile çizilir.On dakika sonra ürtika ve kaşıntı gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.Soğuk ürtikerinde ön kol volar yüzüne 5 dakika süre ile ince plastik bir torbadaki eriyen buz küpü uygulanır.On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.Sıcak ürtikerinde ön kol volar yüzüne 44°C termofor uygulanır.On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir. Gecikmiş basınç ürtikerinde omuz, üst sırt, uyluk veya ön kol volar yüzüne 7 kg ağırlık, 3 cm genişliğinde kuşağa bağlanarak 15 dakika süreyle asılır.6 saat sonra eritem ve ödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.Solar ürtikerde kalçaya 6 j/cm² UVA, 60 mj/cm² UVB ve görünür ışık (projektör) uygulanır.On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir. Vibratuar anjioödemde ön kol volar yüzüne 5 dakika süreyle titreşim aleti (1000 rpm) uygulanır.On dakika sonra anjioödem gelişimi pozitif olarak değerlendirilir.Kolinerjik ürtikerde 30 dakika eforlu egzersiz (koşu bandı veya bisiklet) veya 42°C sıcak banyo provokasyonu yapılır.On dakika sonra ürtika gelişimi pozitif olarak değerlendirilir [37].

Ürtikerde tanısal algoritma Şekil 2'de gösterilmiştir [9].

Şekil 2: Ürtikerde Tanısal Algoritma



Hastalık aktivitesini ve tedaviye cevabını değerlendirmek için uluslararası rehberler ürtiker aktivite skorunu (ÜAS) önermektedirler.ÜAS Tablo 9'da gösterilmiştir.Rekürren anjiödemi olan hastalarda anjioödem aktivite skoru kullanılabilir [75].

Tablo 9: Ürtiker Aktivite Skoru

Skor	**Ürtiker plakları**	**Kaşıntı**
0	Yok	Yok
1	Hafif(< 20 adet/24 saat)	Hafif (mevcut ancak rahatsız etmez)
2	Orta (20-50 adet/24 saat)	Orta (rahatsızlık verir ancak günlük aktivitesini ve uykuyu engellemez)
3	Şiddetli (>50 adet/24saat veya çok geniş alanlarda ürtiker)	Şiddetli (günlük aktiviteyi ve uykuyu etkiler)

2.10.Ayırıcı Tanı

Ürtikerin ayırıcı tanısına giren kutanöz hastalıklar Tablo 10 ’da özetlenmektedir [79].

Tablo 10: Ürtikerin Ayırıcı Tanısına Giren Kutanöz Hastalıklar
Sık
Ürtikeryal dermatit
Kontakt dermatit(irritan veya allerjik)
Böcek ısırığı reaksiyonları
Ekzentamatöz ilaç erüpsiyonu
Mastositoz(çocuklarda)
Otoimmün büllü hastalıklar
Subepidermal-büllöz pemfigoid, gestasyonel pemfigoid, lineer IgA dermatozu, kazanılmış epidermolizis bülloza, dermatitis herpetiformis
İntraepidermal-pemfigus herpetiformis
Gebeliğin pruritik ürtikeryal papül ve plakları
Küçük damar vaskülitleri (ürtikeryal vaskülit)
Nadir
Otoimmün progesteron/östrojen dermatiti
Ürtiker benzeri foliküler musinoz
Eozinofilik selülit (Wells sendromu)
Nötrofilik ekrin hidradenit

Ürtikerin ayırıcı tanısına giren sistemik hastalıklar arasında vaskülit ve immünolojik hastalıklar (SLE, dermatomiyozit, Wegener granülomatozu, poliarteritis nodoza, nötrofilik ürtikeryal dermatoz), hematolojik hastalıklar(Schnitzler sendromu, kriyoglobulinemi, hipereozinofilik sendromlar), otoinflamatuar sendromlar, herediter periyodik ateş sendromları (FMF, hiperimmunglobulin D sendromu), kriyopürin ilişkili

periyodik sendromlar (ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom, Muckle-Wells sendromu) sayılabilir [51].

Nötrofilik ürtikeryal dermatoz klinik olarak ürtikere benzer fakat histopatolojik olarak nötrofilik dermatozlardandır.Hastaların çoğunluğunda altta yatan otoinflamatuar hastalıklar vardır.Histopatolojide damar duvarında fibrinoid nekroz olmaksızın lökositoklazi; interstisyel ve perivasküler bölgede yoğun nötrofilik infiltrat görülür [66].

2.10.Tedavi

Ürtiker tedavisinde semptomların tamamen kontrol edilmesi amaçlanmaktadır [32].

Hasta eğitimi ve iyi bir diyalog, stres ve fiziksel egzersizden kaçınma, sıcak ortamlardan kaçınma, yeterli uyku, aşırı yorgunluktan sakınma, dar ve sıkı giysiler giymeme, alkol, ACE inhibitörleri, aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuarlardan kaçınma gibi genel önlemler hastalığın tedavisinde çok önemlidir [80].Tetikleyici faktörler tanımlanabiliyorsa hasta bunlardan kaçınma stratejileri ile ilgili bilgilendirilmedir (ör. soğuk ve basınçtan kaçınma)[81].

Akut ürtiker ve anjioödem, anaflaksiden ayırt edilmelidir.Solunum sistemi (hışıltı, öksürük), gastrointestinal sistem (kusma,ishal), sinir sistemi (baş dönmesi,bilinç kaybı), kardiyak sistem (kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri) semptom ve bulguları anaflaksili hastalarda görülebilir.Anaflaksi tanısı dışlanamıyorsa epinefrin verimelidir [82].Tehdit edici semptomların varlığında (oral/faringeal anjioödem, dolaşım bozukluğu, dispne, bulantı ve generalize ürtiker) intravenöz H1 antihistaminikler (sadece eski jenerasyon ajanlar IV kullanım için uygundur: klemastin, dimethinden, prometazin) ve kortikosteroidler (semptomların şiddetine göre 100-250 mg prednizolon eşdeğeri) verilmelidir. Genel semptomların yokluğunda H1 antihistaminikler, 4 katına kadar artan dozlarda, genellikle etkilidirler.Eğer cevap yoksa, ilave olarak oral kortikosteroidler (prednizolon 50 mg/gün dozuna kadar), en fazla 10 gün süreyle yararlı olabilirler [13].

Ürtiker tedavisinde ana amaç, histamin, PAF gibi mast hücre medyatörlerinin etkisini azaltarak semptomatik rahatlama sağlamaktır [32]. EAACI/GALEN/EDF/WAO rehberine göre akut ve kronik ürtikerde birinci basamak tedavide ikinci jenerasyon, nonsedatif antihistaminikler tercih edilmelidir [83],[84].Kronik ürtikerde eğer 2 hafta sonra semptomlar hala devam ediyorsa doz artırımı (4 katına kadar) önerilir. EAACI/GALEN/EDF/WAO ürtiker tedavi algoritması şekil 3'te gösterilmiştir [83]. Ürtiker tedavisinde onaylanmış ikinci ve üçüncü jenerasyon antihistaminikler Tablo 11'de gösterilmiştir [13].

Şekil 3: Ürtiker İçin Önerilen Tedavi Algoritması

Birinci basamak

İkinci jenerasyon H1 antihistaminikler

⇩ 2 hafta sonra semptomlar devam ediyorsa

İkinci basamak

İkinci jenerasyon antihistaminik dozu en yüksek 4 katı dozuna kadar artırılır

⇩ 1-4 hafta sonra semptomlar devam ediyorsa

Üçüncü basamak

Omalizumab, siklosporin A veya montelukast ekle

Alevlenme: kısa süreli(maksimum 10 gün) kortikosteroidler

Tablo 11.: Ürtiker Tedavisinde Onaylanmış 2. ve 3. Jenerasyon Antihistaminikler

İlaç	Günlük standart doz (erişkinlerde)	Onaylanmış en erken yaş
Setirizin	10 mg	2 yaş
Bilastin	20 mg	12 yaş
Desloratadin	5 mg	1 yaş
Ebastin	10 mg	18 yaş
Feksofenadin	180 mg	12 yaş
Levosetirizin	5 mg	2 yaş
Loratadin	10 mg	12 yaş
Mizolastin	10 mg	12 yaş
Rupatadin	10 mg	6 yaş

Ürtiker tedavisinde ikinci jenerasyon antihistaminikler, birinci jenerasyon antihistaminiklere tercih edilirler [32].Birinci jenerasyon antihistaminikler kronik ürtikerin uzun sureli tedavisinde önerilmemektedirler [85].İkinci jenerasyon oral H1 antihistaminiklerin, gerek duyulduğunda kullanmak yerine, gerekli olan en düşük dozda devamlı olarak kullanılması önerilmektedir.Tedavi algoritmasında ikinci jenerasyon antihistaminikler, 4 katına kadar artan dozlarda 2. basamak tedavi olarak önerilmektedir [32].

Birinci kuşak antihistaminikler öğrenmede, hafızada, sensorimotor eylemlerde bozulma, sedasyon, baş ağrısı, konfüzyon, ajitasyon, distoni, diskinezi, halüsinasyonlar, doza bağımlı sinüs taşikardisi, refleks taşikardi, atrial refraktif periyotta uzama, supraventriküler aritmiler, doza bağımlı QTC intervalinde uzama, ventriküler aritmiler, toksik yüksek dozlarda ciddi merkezi sinir sistemi ve kardiyak yan etkilere yol açabilirler.İkinci kuşak antihistaminiklerde ise yan etkiler minimaldir yada hiç görülmez [86].

Aynı tedavi algoritması çocuklarda, gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılabilir [32].Gebelerde antihistaminik tedavi verilecekse, klorfeniramin, setirizin veya loratadin düşük dozlarda kullanılmalıdır.Emziren kadınlarda antihistaminik tedavi kullanılacaksa setirizin veya loratadin düşük dozlarda önerilmektedir.Emziren kadınlarda mümkün olduğunca klorfeniramin tedavisinden kaçınılmalıdır [81]. Diğer taraftan, özellikle 1. trimestrda sistemik tedavilerden kaçınılmalıdır [32].

Uygulanan antihistaminik tedavisine yanıt alınamaması halinde öncelikle tedavinin önerildiği biçimde kullanılıp kullanılmadığı araştırılmalıdır [25].

Kronik ürtiker tedavisinde yüksek doz nonsedatif H1 antihistaminikler, nonsedatif çeşitli H1 antihistaminiklerin standart dozlarda kombinasyonuna tercih edilir [32][83]. Kronik spontan ürtikerde H1 antistaminikler semptomatik rahatlama sağlamalarına rağmen, kabarıklıklardan ziyade kaşıntının rahatlamasında daha etkilidirler.[8]

Ürtiker tedavisinde 3. basamakta omalizumab, siklosporin A veya montelukast, ikinci kuşak H1 antihistaminik tedavisine ek olarak denenebilir.[32]

Siklosporin düşük dozda, antihistaminiklerle kontrol edilemeyen şiddetli hastalıkta düşünülebilir.T hücre aracılı mekanizma düşünülmüştür fakat siklosporin aynı zamanda bazofil ve mast hücre degranülasyonunu inhibe etmektedir [81]. Yetişkinlerde ortalama dozu 200 mg/gündür (3-3,5 mg/kg/gün).Birkaç ay içinde ayda bir 50 mg azaltılarak 100 mg/gün dozuna inilir, takiben ayda 25 mg azaltılır.Kullanım süresi 3-6 aydır [9].Uzun sureli düşük doz siklosporin kullanımı nefrotoksisite ile ilişkilidir.Her 2-4 haftada bir üre, kreatinin, magnezyum, periyodik olarak lipit ve glukoz kontrolü önerilmektedir [87]. Sadece antihistaminiklere dirençli şiddetli hastalığı olanlarda önerilmektedir, fakat uzun süreli kullanımlı kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında daha iyi kar/zarar oranına sahiptir [32].

Montelukast (10 mg/gün) ve zafirlukast gibi lökotrien modifiye edici ajanlar gözlenen tedavi etkinlikleri az olsa da, monoterapi veya H1 antihistaminlerle birlikte kronik ürtiker tedavisinde etkili oldukları bildirilmiştir [88][89].Otoimmün ürtiker, aspirin, gıda ve gıda katkı maddelerine bağlı ürtiker ve gecikmiş basınç ürtikerinde önerilmektedirler [81].

Omalizumab IgE'nin Fc kısmını yüksek oranda bloke eden bir rekombinan insan monoklonal antikorudur [77].Yüksek doz antihistamin tedavisine rağmen semptomları devam eden kronik spontan ürtiker hastalarında onaylı, etkin ve güvenilir tek tedavi seçeneğidir [9].Anjioödemin eşlik ettiği veya etmediği kronik spontan ürtikerde etkisi çift kör randomize placebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir.4 haftada bir 300 mg doz, kaşıntı, kabarıklıkların sayısı, anjioödem ve yaşam kalitesinde en etkili dozdur [90].Hastaların yaklaşık %80'inde etkilidir ve dirençli semptomlarda hızlı bir iyileşme görülür.6 ay tedavi önerilmektedir fakat tedavi bırakıldığında tipik olarak relapslar görülür [81].Başağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, artralji ve enjeksiyon bölgesinde irritasyon gözlenebilmesine rağmen, yan etkiler plasebo ile kıyaslanabilir.Omalizumab aynı zamanda soğuk ürtikeri, solar ürtiker, kolinejik ürtiker ve semptomatik ürtikerya faktitisya gibi diğer ürtiker formlarında da etkili bulunmuştur [90].Yaş (12-75 yaş), etnisite, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bazal IgE seviyeleri, anti FcεRI antikorları, eşzamanlı verilen H2 antihistaminikler veya lökotrien antagonistlerine bağlı olarak herhangi bir doz azaltımına gerek yoktur [13].

Ürtiker tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin uzun sureli kullanımı önerilmemektedir. Akut alevlenmelerde veya üçüncü basamak tedavi olarak kısa sureli kullanımları denenebilir [32].

Kronik ürtikerde H2 bloker kullanımı önerilmemektedir.Dapson sulfosalazin, hidroksiklorokin ve kolşisin, metotreksat, mikofenolat mofetil, azatiyopurin, takrolimus, mizorubin, siklofosfamid gibi ilaçların etkinlikle ilgili kanıt düzeyleri düşüktür [9].

Ürtiker tedavisinde salisilat ve benzoatlardan fakir diyet kabul edilmiştir.Buna rağmen, düşük salisilat diyetlerinin rutin kullanımlarını destekleyen bir kanıt yoktur [81].

Metotreksat genel olarak, spontan ürtiker tedavisinde önerilen ilaçlardan biri değildir, daha çok ürtikeryal vaskülit tedavisinde yararlı olabilir.Azatiopürin ve mikofenolat mofetil kronik spontan ürtikerde tedavi alternatifleridir, fakat EAACI rehberlerinde önerilen ilaçlardan biri değildir [90].

Aynı tedavi algoritması çocuklarda, gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılabilir [32].Birinci kuşak antihistaminler psikomotor yeti azalmasına yol açması nedeni ile

çocuklarda kullanılmamalıdır.Antihistamin dozları, yanıt alınamayan durumlarda, çocuğun yaş ve kilosu dikkate alınarak 2-4 katına kadar çıkılabilir [9].Setirizin, desloratadin, feksofenadin, levosetirizin ve loratadin çocuklarda iyi çalışılmış ve pediatrik popülasyonda uzun dönem güvenlikleri iyi belirlenmiştir [32].Antihistamin tedavisine dirençli olgularda omalizumab 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda 150-300 mg/ay dozunda kullanılabilir [9].

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

'Ürtiker hastalarında klinik ve histopatolojik bulguların korelasyonu ve retrospektif olarak değerlendirilmesi' isimli tez çalışmamız için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açıdan sakınca olmadığına dair onay alındı (Onay yazısı sayı:1288).

3.1.Hasta seçimi

Çalışmamıza Ocak 2013 ve Ağustos 2016 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvurmuş olan, klinik ve histopatolojik olarak ürtiker ve ürtikeryal vaskülit tanısı konulan, kendisine sorulan soruları yanıtlamayı kabul eden ve yanıtlayabilen 76 hasta dahil edildi.

3.2.Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, hastalığının ne zaman başladığı, hastalık süresi ve öyküsü kaydedildi.

Döküntülerin ne kadar süredir aynı bölgede sebat ettiği kaydedildi.Döküntü süresi 24 saatten kısa olanlar ve 24 saatten uzun olanlar olarak 2 gruba ayrılarak kaydedildi.

Döküntünün 6 haftadan uzun sürüp sürmediği kaydedildi.Başvuru sırasında döküntüleri 6 haftadan daha kısa süredir var olan hastalar akut ürtiker, 6 haftadan daha uzun süredir var olan hastalar kronik ürtiker olarak gruplandırıldı. 6 haftadan uzun süreli olup herhangi bir fiziksel indükleyici faktör olmayan hastalar kronik idyopatik ürtiker olarak, indükleyici bir faktör olan ve yapılan testlerde pozitiflik saptanan hastalar

kronik indüklenebilir ürtiker olarak gruplandırıldı.Histopatolojik incelemesi ürtikeryal vaskülit olarak sonuçlanan hastalar vaskülitik ürtiker olarak gruplandırıldı.

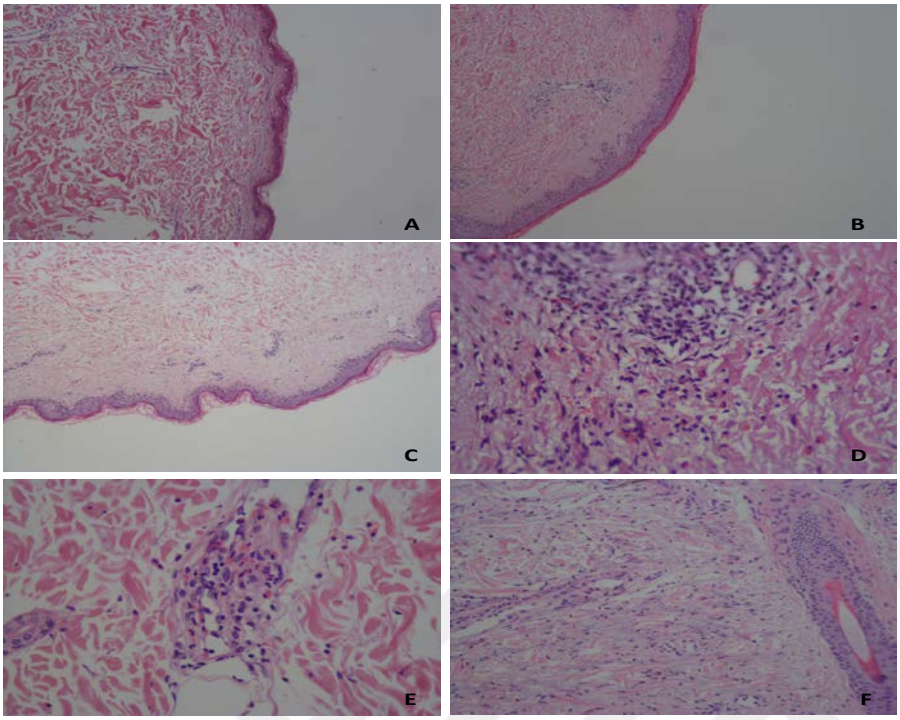
Döküntünün yerleşimi, anjioödemin eşlik edip etmediği, kaşıntıya ağrı, yanma hissi, rezidüel purpura ve rezidüel hiperpigmentasyonun eşlik edip etmediği, ateş,halsizlik, eklem ağrısı gibi sistemik semptomların eşlik edip etmediği, düzenli kullandığı ilaçlar, öncesinde kullandığı ilaçlar, sigara, alkol gibi alışkanlıkları, tetikleyici faktörlerin olup olmadığı (ilaçlar, enfeksiyonlar, besinler,diğer), eşlik eden sistemik hastalık veya deri hastalığı olup olmadığı kaydedildi.Tüm hastaların ürtiker aktivite skorları kaydedildi.

Dermografizmin eşlik edip etmediği, döküntünün fiziksel faktörlerle (soğuk, basınç, güneş, sıcak, titreşim,su, egzersiz, temas gibi) ilişkisi olup olmadığı sorgulandı. Öyküsünde fiziksel bir tetikleyici faktör olan hastaların kayıtlarından uyarılabilir ürtikerler için deri testlerin pozitif olup olmadığı kaydedildi.

Hastalardan alınmış olan 4 mm punch biyopsi materyalleri patoloji laboratuarında incelendi.

3.3.Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Alınan punch biyopsi örnekleri %10 formalin solüsyonu kullanılarak tespit edildi. Parafin takibi sonrası 3 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Kesitler hematoksilen eozin (H&E) ile boyandı. Mikroskobik incelemede yüzeyel dermisteki ödem hafif, orta, yoğun olmak üzere 3 dereceye ayrıldı (Şekil 4, A,B,C). Baskın inflamatuar hücre tipine göre lenfositik, nötrofilik, eozinofilik ya da mikst olarak gruplandı.Eritrosit ekstravazasyonu ve vaskülit varlığına göre değerlendirildi (Şekil 4).



Şekil 4: Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

A. Hafif ödem (x40,H&E)

B. Orta yoğunlukta ödem (x40,H&E)

C. Yoğun ödem (x40,H&E)

D. Eozinofil, nötrofil ve lenfosit içeren mikst tipte inflamasyon ve eritrosit ekstravazasyonu(x200,H&E)

E. Eozinofil baskın inflamatuar hücre infiltrasyonu ve vaskülit (x200,H&E)

F. Dermiste nötrofil baskın inflamatuar hücre infiltrasyonu (x200,H&E)

3.4.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlanmadığından bağımsız iki grupta Mann Whitney U test, bağımsız ikiden çok grupta Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvurarak klinik ve histopatolojik olarak ürtiker veya ürtikeryal vaskülit tanısı alan 76 hasta retrospektif olarak incelendi.

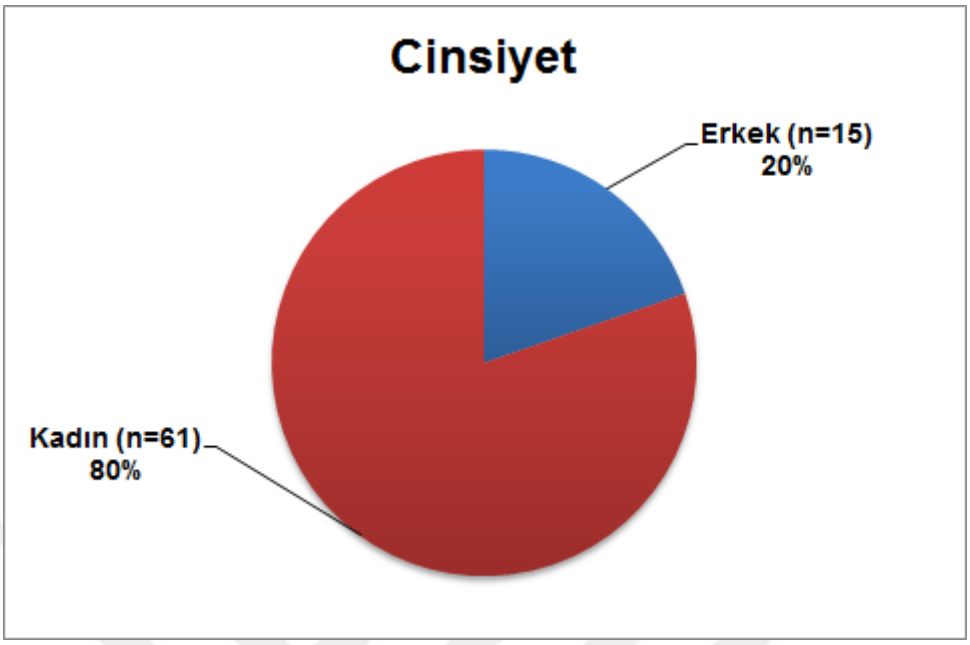
Çalışmamıza alınan hastaların 15'i (%19,7) erkek, 61'i (%80,3) kadındı.Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.Hastaların yaşları 10 ila 73 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 41,8 ± SD 14,2 yıl idi.(Şekil 6).

Çalışmamızda incelenen 76 hastanın hastalık süresi en az 1 gün ile en fazla 15 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 305,8 ± SD 995,6 gün idi.
Hastaların ürtiker aktivite skorları (ÜAS) 0-6 puan arasında değerlendirildiğinde ortalama ÜAS 4,6 ± SD 1,5 idi.ÜAS minimum 1, maksimum 6 olarak ölçüldü.Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo 12'de özetlenmiştir.

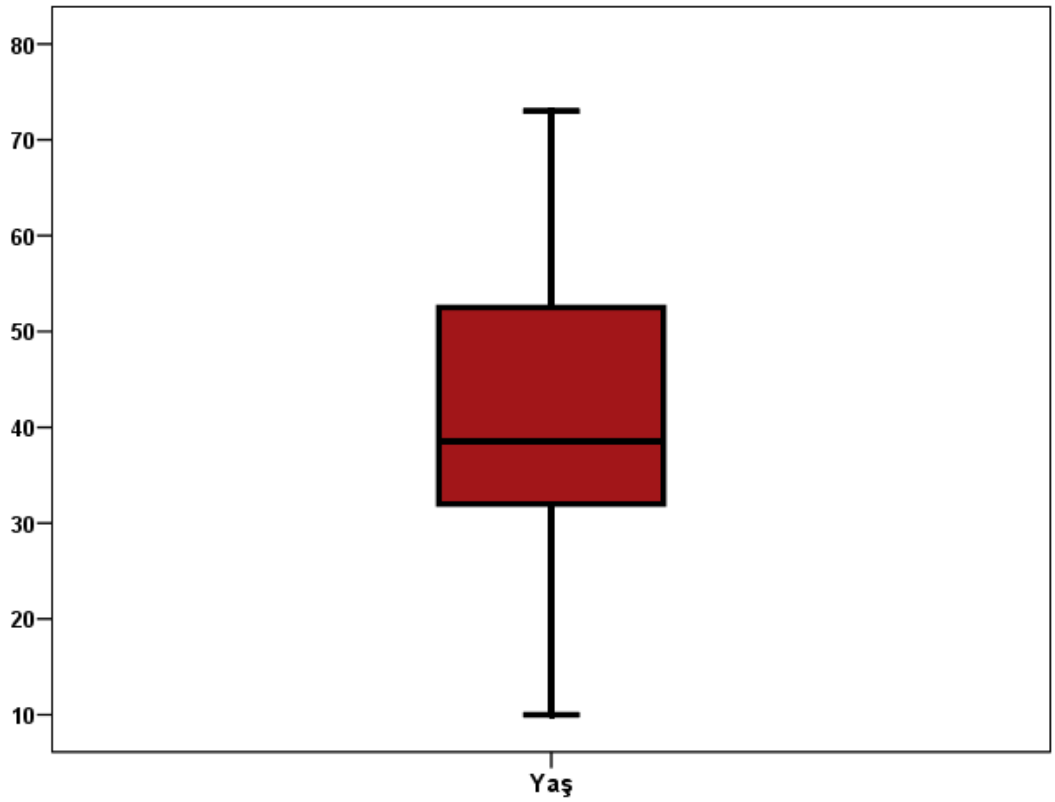
Tablo 12: Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

		N	%
Cinsiyet	Erkek	15	19,7
	Kadın	61	80,3
		Ort.±SD	Min-Maks
Yaş		41,8±14,2	10-73
Hastalık süresi (gün)		305,8±995,6	1-5475
ÜAS		4,6±1,5	1-6

Şekil 5: Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı



Şekil 6: Yaş min-maks, %25-75 persentil, median değerleri

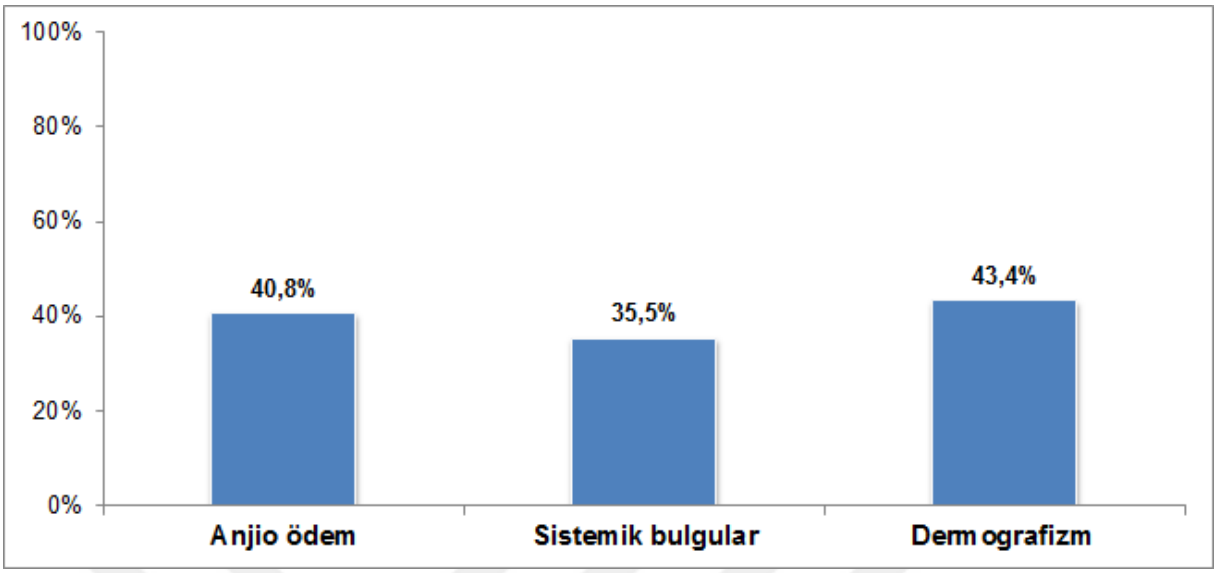


Çalışmaya alınan 76 hastanın 31'inde (%40,8) ürtikeryal döküntüye anjioödem eşlik ederken 45'inde (%59,2) anjioödem döküntüye eşlik etmiyordu.Döküntünün aynı bölgede sebat etme süresi 24 saatten uzun sürenler ve 24 saatten kısa sürenler olarak gruplandırıldığında 76 hastanın 49'unda (%64,5) döküntü 24 saatten kısa sürerken, 27'sinde (%35,5) 24 saatten uzun sürüyordu.Ateş, halsizlik, artralji gibi sistemik bulgular hastaların 27'sinde (%35,5) mevcuttu, hastaların 33'ünde (%43,4) sistemik bulgular eşlik etmiyordu.Hastaların 33'ünde (%43,4) dermografizm klinik tabloya eşlik ederken 43'ünde (%56,6) dermografizm eşlik etmiyordu.Çalışma grubunun hastalık özellikleri Tablo 13 ve Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Çalışma grubunun hastalık özellikleri

		n	%
Döküntünün süresi	< 24 saat	49	64,5
	>24 saat	27	35,5
Anjio ödem	Var	31	40,8
	Yok	45	59,2
Sistemik bulgular	Var	27	35,5
	Yok	49	64,5
Dermografizm	Var	33	43,4
	Yok	43	56,6

Şekil 7: Çalışma grubunun hastalık özellikleri

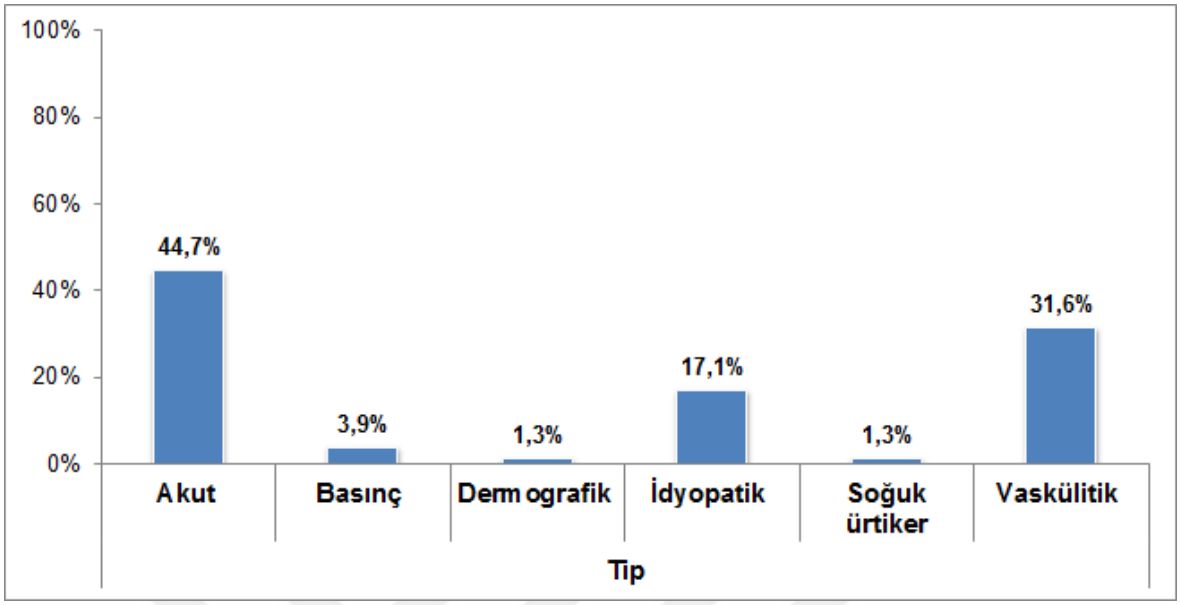


Klinik bulgulara göre çalışmaya alınan 76 hastanın 34'ü (%44,7) akut ürtiker (en sık), 24'ü (%31,6) ürtikeryal vaskülit (2. sıklıkta), 13'ü kronik idiopatik ürtiker (%17,1), 3'ü (%3,9) gecikmiş basınç ürtikeri, 1'i (%1,3) semptomatik dermografizm, 1'i (%1,3), soğuk ürtikeri, olarak sınıflandırıldı.Çalışma grubunun hastalık sınıflandırması Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: Çalışma grubunun hastalık tipleri

		n	%
Tip	Akut	34	44,7
	Basınç	3	3,9
	Dermografik	1	1,3
	İdyopatik	13	17,1
	Soğuk ürtiker	1	1,3
	Vaskülitik	24	31,6

Şekil 8: Çalışma grubunun hastalık tipleri



Çalışmaya alınan 76 hastanın histopatolojik bulguları incelendiğinde hastaların 26'sında (%34,2) vaskülit görüldü.Hastaların 50'sinde (%65,8) histopatolojik olarak vaskülit yoktu.

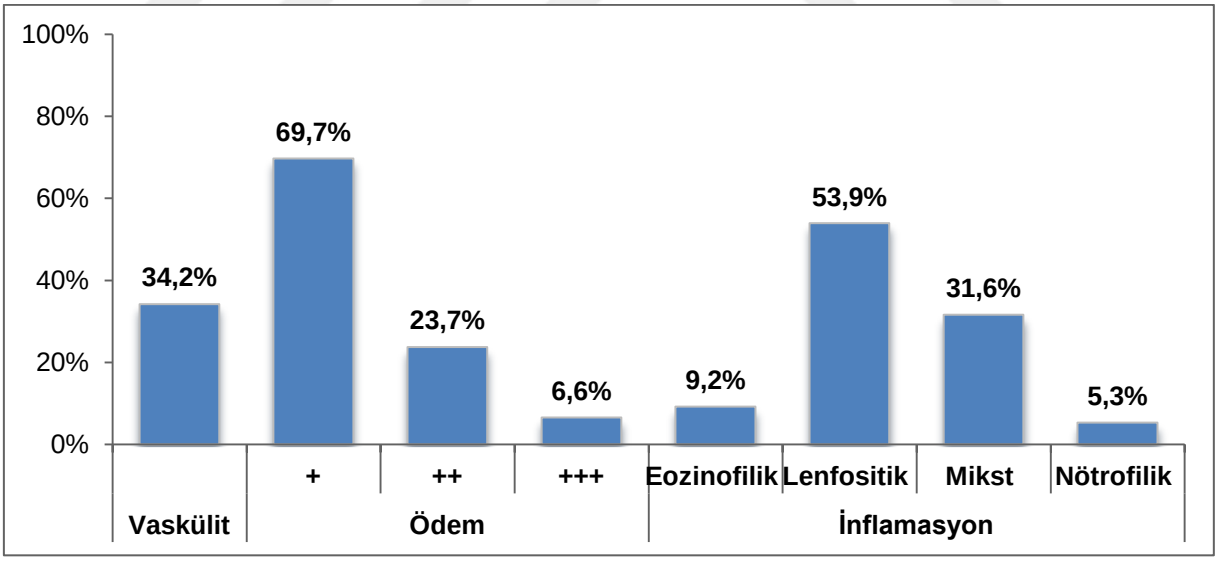
Dermal ödem hastaların 53'ünde (%69,7) + pozitif (en sık), 18'inde (%23,7) ++ pozitif, 5'inde (%6,6) +++ pozitifti.

Dermisteki iltihabi hücre infiltrasyonu baskın olan hücre tipine göre eozinofilik, lenfositik, nötrofilik ve mikst olarak dört gruba ayrıldığında hastaların 41'inde (%53,9) lenfositlerin baskın olduğu iltihabi hücre infiltrasyonu (en sık), 24'ünde (%31,6) mikst iltihabi infiltrat, 7'sinde (%9,2) eozinofillerin baskın olduğu iltihabi hücre infiltrasyonu, 4'ünde (%5,3) nötrofillerin baskın olduğu iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü.Çalışma grubunun hastalık histopatolojik özellikleri Tablo 15 ve Şekil 9'da gösterilmiştir.

Tablo 15: Çalışma grubunun hastalık histopatolojik özellikleri

			n	%
Patolojik Bulgular	**Vaskülit**	Var	26	34,2
		Yok	50	65,8
	Ödem	+	53	69,7
		++	18	23,7
		+++	5	6,6
	İnflamasyon	Eozinofilik	7	9,2
		Lenfosittik	41	53,9
		Mikst	24	31,6
		Nötrofilik	4	5,3

Şekil 9: Çalışma grubunun hastalık histopatolojik özellikleri



Histopatolojik bulgulardan vasküliti olan ve olmayan hastaların genel özelliklerine bakıldığında vasküliti olan hastaların yaş ortalaması 45,5 ± SD 15,0, vasküliti olmayan hastaların yaş ortalaması 39,9 ± SD 13,6 idi.

Vasküliti olan hastaların hastalık süresi 361,7 ± 1187,9, vasküliti olmayan hastaların hastalık süresi 276,8 ± 891,5 idi.Vasküliti olanların ÜAS 4,9 ±1,5, vasküliti olmayanların ÜAS 4,4 ±1,5 idi.

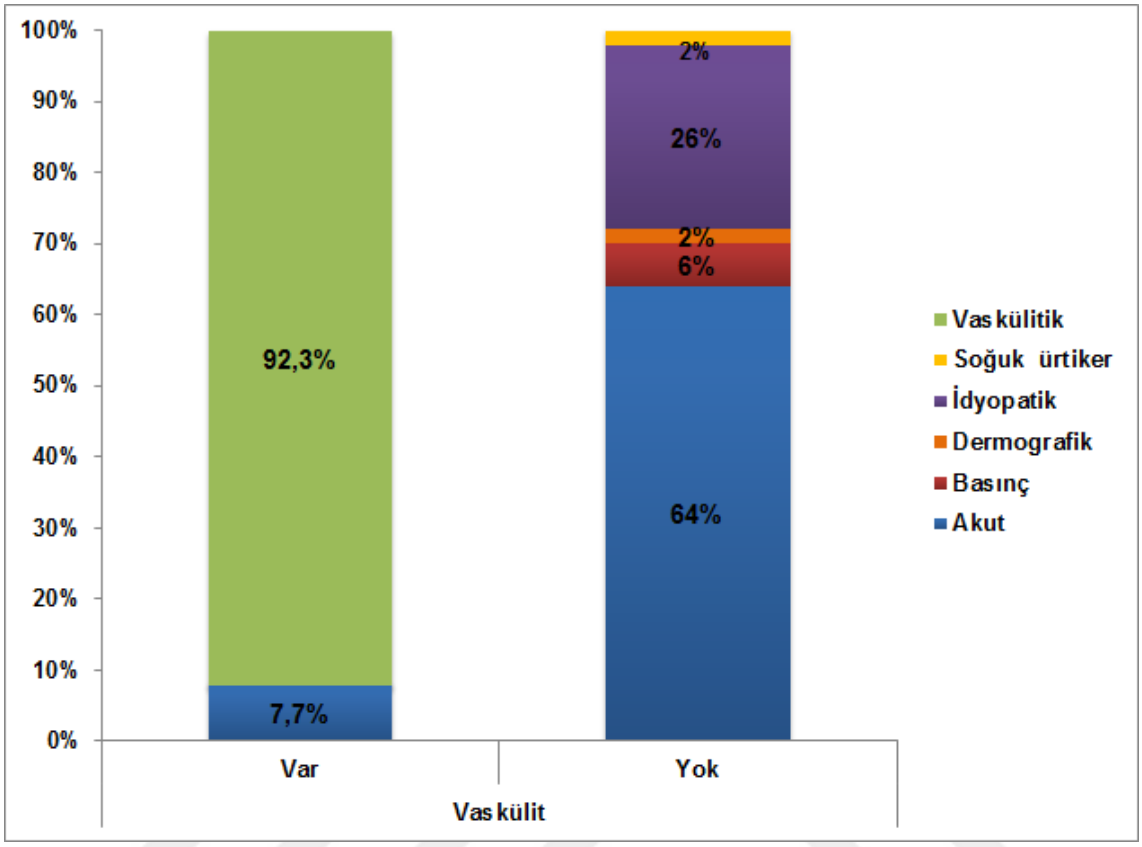
Histopatolojik bulgulardan vasküliti olan 26 hastanın 6'sı (%23,1) erkek, 20'si (%76,9) kadın, 14'ünde(%53,8) ürtikere anjioödem eşlik ediyor, 16'sında(%61,5) döküntü süresi 24 saatten kısa, 10'unda (%38,5) sistemik bulgular eşlik ediyor, 13'ünde(%50) dermografizm pozitif, 2'si (%7,7) akut ürtiker, 24'ü (%92,3) ürtikeryal vaskülit idi.

Histopatolojik bulgulardan vasküliti olmayan 50 hastanın 9'u(%18) erkek, 41'i (%82,0) kadın, 17'sinde (%34,0) ürtikere anjioödem eşlik ediyor, 28'inde (%56,0) döküntü süresi 24 saatten kısa, 17'sinde (%34,0) sistemik bulgular eşlik ediyor, 20'sinde (%40,0) dermografizm pozitif, 32'si (%64,0) akut ürtiker, 3'ü (%6,0) gecikmiş basınç ürtikeri, 1'i (%2,0) semptomatik dermografizm, 13'ü (%26,0) kronik idyopatik ürtiker, 1'i (%2) soğuk ürtikeri idi.Patolojik bulgulardan vaskülit gruplarının genel özellikleri ve hastalık sınıflandırması Tablo 16 ve Şekil 10'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Vaskülit gruplarının genel özellikleri ve hastalık sınıflandırması

		Vaskülit				
		Var		Yok		
		Ort.±SD		Ort.±SD		P
Yaş		45,5±15,0		39,9±13,6		0,107
Hastalık süresi (gün)		361,7±1187,9		276,8±891,5		0,734
ÜAS		4,9±1,5		4,4±1,5		0,216
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	6	23,1	9	18,0	0,554
	Kadın	20	76,9	41	82,0	
Anjio ödem	Var	14	53,8	17	34,0	0,187
	Yok	12	46,2	33	66,0	
Döküntünün süresi	< 24 saat	16	61,5	28	56,0	0,393
	>24 saat	10	38,5	22	44,0	
Sistemik bulgular	Var	10	38,5	17	34,0	0,334
	Yok	16	61,5	33	66,0	
Dermografizm	Var	13	50,0	20	40,0	0,180
	Yok	13	50,0	30	60,0	
Tip	Akut	2	7,7	32	64,0	<0,001
	Basınç	0	0,0	3	6,0	
	Dermografik	0	0,0	1	2,0	
	İdyopatik	0	0,0	13	26,0	
	Soğuk ürtiker	0	0,0	1	2,0	
	Vaskülitik	24	92,3	0	0,0	

Şekil 10: Vaskülit gruplarında hastalık tipleri



Histopatolojik bulgulardan ödem gruplarının genel özelliklerine bakıldığında ödem + pozitif olan hastaların yaş ortalaması 43,1 ±14,4, hastalık süresi 203,4 ±598,3 gün, ÜAS 4,7 ±1,5; ödem ++ pozitif olan hastaların yaş ortalaması 36,9 ±13,4, hastalık süresi 384,2 ± 1283,5 gün, ÜAS 4,3 ± 1,6; ödem +++ pozitif olan hastaların yaş ortalaması 46,0 ±12,9, hastalık süresi 1109,4 ±2440,6 gün, ÜAS 4,0 ± 1,4 idi.Histopatolojik bulgulardan ödem gruplarının genel özeliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Histopatolojik bulgulardan ödem gruplarının genel özelliklerine bakıldığında ödem + pozitif olan 53 hastanın 10'u (%18,9) erkek 43'ü (%81,1) kadın, 22'sinde (%41,5) ürtikere anjoödem eşlik etmekte, 30'unda(%56,6) döküntü 24 saatten kısa sürmekte, 22'sinde (%41,5) sistemik bulgular eşlik etmekte, 20'sinde (%37,7) dermografizm bulunmaktaydı. Ödem + pozitif olan hastaların 22'si (%41,5) akut ürtiker, 2'si (%3,8) gecikmiş basınç

ürtikeri, 1’i (%1,9) semptomatik dermografizm, 8’i (%15,1) kronik idyopatik, 20’si (37,7) ürtikeryal vaskülit sınıflamasına girmekteydi.

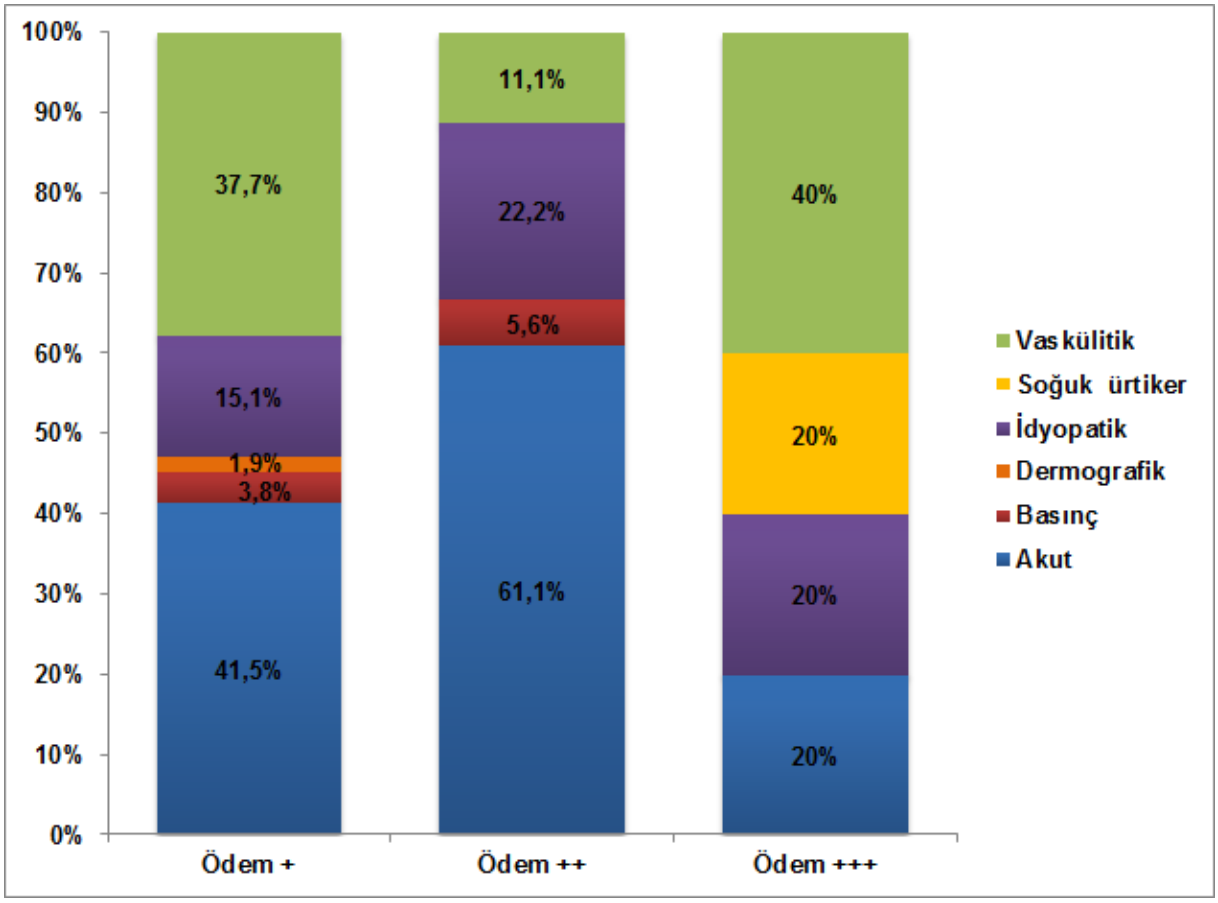
Ödem ++ pozitif olan 18 hastanın 4’ü (%22,2) erkek, 14’ü (%77,8) kadın, 8’inde (%44,4) ürtikere anjioödem eşlik etmekte, 10’unda (%55,6) döküntü 24 saatten kısa sürmekte, 5’inde (%27,8) sistemik bulgular eşlik etmekte, 10’unda (%55,6) dermografizm bulunmakta, 11’i (%61,1) akut ürtiker, 1’i (5,6) gecikmiş basınç ürtikeri, 4’ü (%22,2) kronik idyopatik ürtiker, 2’si (%11,1) ürtikeryal vaskülit sınıflamasına girmekteydi.

Ödem +++ olan 5 hastanın 1’i (%20,0) erkek, 4’ü (%80,0) kadın, 1’inde (%20,0) ürtikere anjioödem eşlik etmekte, 4’ünde (%80,0) döküntünün süresi 24 saatten kısa sürmekte, hiçbirinde sistemik bulgular eşlik etmemekte, 3’ünde(%60,0) dermografizm bulunmakta, 1’i (%20,0) akut ürtiker, 1’i (%20,0) kronik idyopatik ürtiker, 1’i (%20,0) soğuk ürtikeri, 2’si (%40,0) ürtikeryal vaskülit sınıflamasına girmekteydi. Histopatolojik bulgulardan ödem gruplarının genel özeliklerinde ve hastalık sınıflandırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Ödem gruplarının genel özellikleri ve hastalık sınıflandırması Tablo 17 ve Şekil 11’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Ödem gruplarının genel özellikleri ve hastalık sınıflandırması

		Ödem						
		+		++		+++		
		Ort.±SD		Ort.±SD		Ort.±SD.		P
Yaş		43,1±14,4		36,9±13,4		46,0±12,9		0,201
Hastalık süresi (gün)		203,4±598,3		384,2±1283,5		1109,4±2440,6		0,781
ÜAS		4,7±1,5		4,3±1,6		4,0±1,4		0,372
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	10	18,9	4	22,2	1	20,0	0,890
	Kadın	43	81,1	14	77,8	4	80,0	
Anjio ödem	Var	22	41,5	8	44,4	1	20,0	0,786
	Yok	31	58,5	10	55,6	4	80,0	
Döküntünün süresi	< 24 saat	30	56,6	10	55,6	4	80,0	0,784
	>24 saat	23	43,4	8	44,4	1	20,0	
Sistemik bulgular	Var	22	41,5	5	27,8	0	0,0	0,176
	Yok	31	58,5	13	72,2	5	100	
Dermografizm	Var	20	37,7	10	55,6	3	60,0	0,328
	Yok	33	62,3	8	44,4	2	40,0	
Tip	Akut	22	41,5	11	61,1	1	20,0	0,096
	Basınç	2	3,8	1	5,6	0	0,0	
	Dermografik	1	1,9	0	0,0	0	0,0	
	İdyopatik	8	15,1	4	22,2	1	20,0	
	Soğuk ürtiker	0	0,0	0	0,0	1	20,0	
	Vaskülitik	20	37,7	2	11,1	2	40,0	

Şekil 11: Patolojik bulgulardan ödem gruplarında hastalık tipleri



Histopatolojik bulgulardan inflamasyon gruplarının genel özelliklerine bakıldığında eozinofil baskın inflamatuar infiltratı olan hastaların yaş ortalaması 40,4 ± 14,1, lenfosit baskın inflamatuar infiltratı olan hastaların yaş ortalaması 40,0 ±14,2, mikst inflamatuar infiltrat saptanan hastaların yaş ortalaması 44,0 ± 15,1, nötrofil baskın inflamatuar infiltratı olan hastaların yaş ortalaması 49,3 ± 7,5 idi.İnflamasyon gruplarının yaşlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,484).

İnflamasyon gruplarından eozinofilik grupta hastalık süresi 1129 ± 2075,7 gün, lenfositik grupta 261,6 ± 930,4 gün, mikst grupta 189,0 ± 603,3 gün, nötrofilik grupta 18,0 ± 28,1 gün idi.İnflamasyon gruplarının hastalık sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,206).

İnflamasyon gruplarından eozinofilik grupta ÜAS 4,3 ±1,6, lenfositik grupta 4,4 ±1,6, mikst grupta 5,0 ±1,3, nötrofilik grupta 5,0 ±2,0 idi.İnflamasyon gruplarının ürtiker aktivite skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,383).İnflamasyon gruplarının genel özellikleri ve hastalık sınıflandırması Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: İnflamasyon gruplarının genel özellikleri ve hastalık sınıflandırması

		İnflamasyon								
		Eozinofilik		**Lenfositik**		**Mikst**		**Nötrofilik**		
		Ort.±SD		Ort.±SD		Ort.±SD.		Ort.±SD		p
Yaş		40,4±14,1		40,0±14,2		44,0±15,1		49,3±7,5		0,484
Hastalık süresi (gün)		1129,9±2075,7		261,6±930,4		189,0±603,3		18,0±28,1		0,206
ÜAS		4,3±1,6		4,4±1,6		5,0±1,3		5,0±2,0		0,383
		n	%	n	%					
Cinsiyet	Erkek	2	28,6	6	14,6	6	25,0	1	25,0	0,553
	Kadın	5	71,4	35	85,4	18	75,0	3	75,0	
Anjio ödem	Var	5	71,4	13	31,7	11	45,8	2	50,0	0,198
	Yok	2	28,6	28	68,3	13	54,2	2	50,0	
Döküntün ün süresi	< 24 saat	4	57,1	25	61,0	11	45,8	4	100	0,396
	>24 saat	3	42,9	16	39,0	13	54,2	0	0,0	
Sistemik bulgular	Var	4	57,1	15	36,6	8	33,3	0	0,0	0,341
	Yok	3	42,9	26	63,4	16	66,7	4	100	
Dermografizm	Var	4	57,1	16	39,0	13	54,2	0	0,0	0,190
	Yok	3	42,9	25	61,0	11	45,8	4	100	
Tip	Akut	1	14,3	26	63,4	7	29,2	0	0,0	<0,001

Basınç	0	0,0	3	7,3	0	0,0	0	0,0
Dermografik	0	0,0	1	2,4	0	0,0	0	0,0
İdyopatik	3	42,9	9	22,0	1	4,2	0	0,0
Soğuk ürtiker	0	0,0	1	2,4	0	0,0	0	0,0
Vaskülitik	3	42,9	1	2,4	16	66,7	4	100

Eozinofilik grupta bulunan hastaların 2'si (%28,6) erkek, 5'i (%71,4) kadın, lenfositik grupta bulunan hastaların 6'sı (%14,6) erkek, 35'i (%85,4) kadın, mikst grupta bulunan hastaların 6'sı (%25,0) erkek, 18'i (%75,0) kadın, nötrofilik grupta bulunan hastaların 1'i (%25,0) erkek, 3'ü (%75,0) kadındı.İnflamasyon gruplarının cinsiyetlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,553).

Eozinofilik gruptaki hastaların 5'inde (%71,4), lenfositik gruptaki hastaların 13'ünde (%31,7), mikst gruptaki hastaların 11'inde (%45,8), nötrofilik gruptaki hastaların 2'sinde (%50) döküntüye anjioödem eşlik ederken eozinofilik gruptaki hastaların 2'sinde (%28,6),lenfositik gruptaki hastaların 28'inde (%68,3), mikst gruptaki hastaların 13'ünde (%54,2), nötrofilik gruptaki hastaların 2'sinde (%50) anjioödem eşlik etmiyordu. İnflamasyon gruplarının anjioödemle birlikteliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,198).

Eozinofilik gruptaki hastaların 4'ünde (%57,1), lenfositik gruptaki hastaların 25'inde (%61,0), mikst gruptaki hastaların 11'inde (%45,8), nötrofilik gruptaki hastaların 4'ünde (%100) döküntünün aynı bölgede sebat etme süresi 24 saatten daha kısaydı. İnflamasyon gruplarının döküntü sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,396).

Eozinofilik gruptaki hastaların 4'ünde (%57,1), lenfositik gruptaki hastaların 15'inde (%36,6), mikst gruptaki hastaların 8'inde (%33,3) ürtikere sistemik bulgular eşlik ediyordu.Nötrofilik gruptaki hastaların hiçbirinde ürtikere sistemik bulgular eşlik

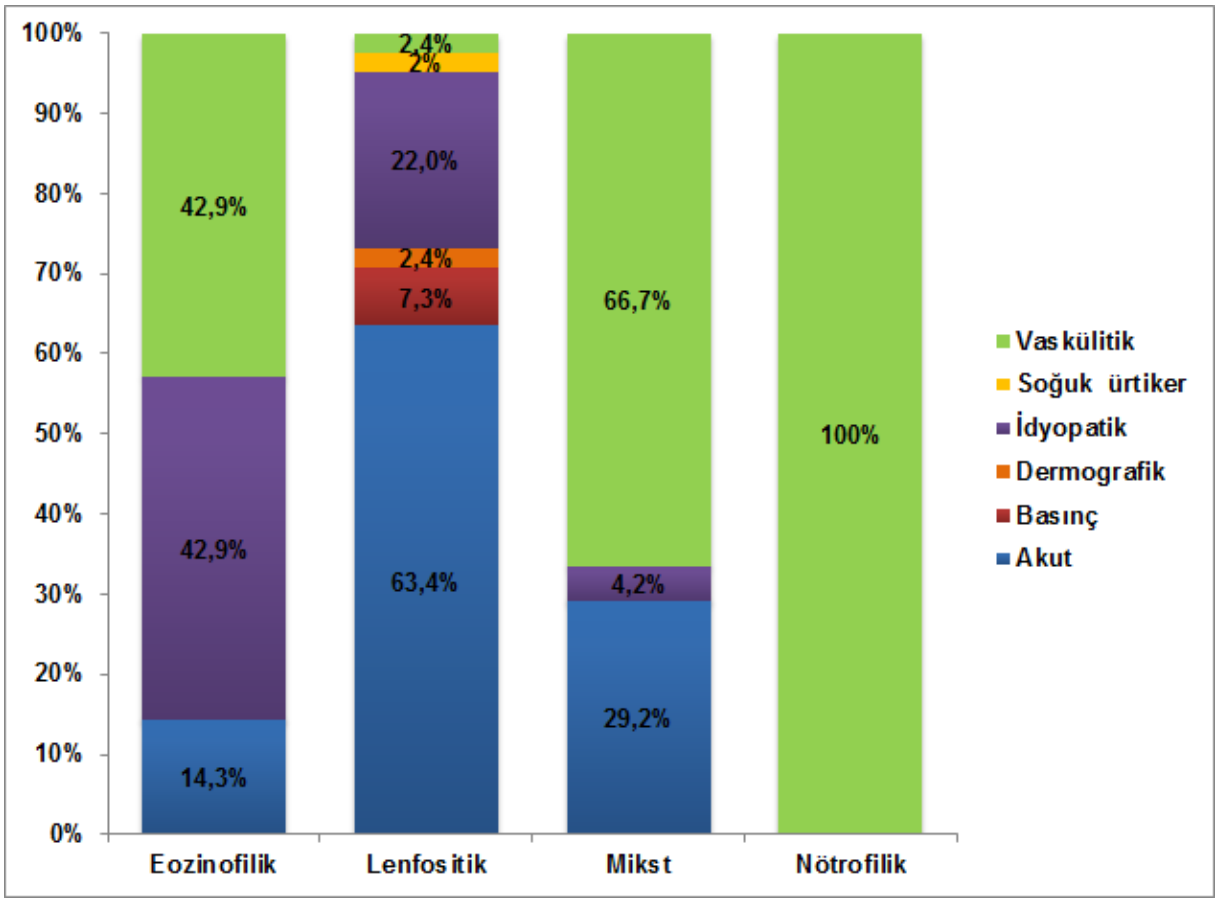
etmiyordu. İnflamasyon gruplarının sistemik semptom ve bulgularla birlikteliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,341).

Eozinofilik gruptaki hastaların 4'ünde (%57,1), lenfositik gruptaki hastaların 16'sında (%39,0), mikst gruptaki hastaların 13'ünde (%54,2) dermografizm pozitifti.Nötrofilik gruptaki hastaların hiçbirinde dermografizm pozitif değildi. İnflamasyon gruplarının dermografizmle birlikteliklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,190).

Akut ürtikeri olan 33 hastanın 1'i eozinofilik, 25'i lenfositik, 7'si mikst gruba giriyordu. Gecikmiş basınç ürtikeri olan 3 hastanın tümü lenfositik gruptaydı. Semptomatik dermografizmi olan 1 hasta lenfositik gruptaydı. Kronik idyopatik ürtikeri olan 13 hastanın 3'ü nötrofilik, 9'u lenfositik, 1'i mikst gruptaydı.Soğuk ürtikeri olan 1 hasta lenfositik gruba giriyordu.Ürtikeryal vasküliti olan 25 hastanın 3'ü eozinofilik, 2'si lenfositik, 16'sı mikst, 4'ü nötrofilik gruptaydı.

İnflamasyon gruplarından eozinofilik gruptaki hastaların 1'i (%14,3) akut ürtiker, 3'ü (%42,9) kronik idyopatik ürtiker, 3'ü (%42,9) ürtikeryal vaskülit olarak sınıflandırıldı. Lenfositik gruptaki hastaların 26'sı (%63,4) akut ürtiker, 3'ü (%7,3) gecikmiş basınç ürtikeri, 1'i (%2,4) semptomatik dermografizm, 9'u (%22) kronik idyopatik ürtiker, 1'i (%2,4) soğuk ürtikeri, 1'i(%2,4) ürtikeryal vaskülit olarak sınıflandırıldı.Mikst gruptaki hastaların 7'si (%29,2) akut ürtiker, 1'i (%4,2) kronik idyopatik ürtiker, 16'sı (%66,7) ürtikeryal vaskülit olarak sınıflandırıldı.Nötrofilik gruptaki 4 hastanın tümü ürtikeryal vaskülitti. İnflamasyon gruplarının hastalık sınıflandırması oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.001). Eozinofilik grupta idyopatik ve vaskülitik tip oranları, lenfositik grupta akut ve idyopatik tip oranları, mikst grupta akut ve vaskülitik tip oranları, nötrofilik grupta vaskülitik tip oranı yüksekti.Histopatolojik bulgulardan inflamasyon gruplarının genel özellikleri ve hastalık sınıflandırması Tablo 18 ve Şekil 12'de gösterilmiştir.

Şekil 12: Patolojik bulgulardan inflamasyon gruplarında hastalık tipleri



5.TARTIŞMA

Ürtikerde, hücre tipi ve inflamatuar cevabın yoğunluğu değişkendir.Lezyonun süresi ve tetikleyici faktör, inflamatuar cevabın tipini ve yoğunluğunu etkileyebilir.Kollajen demetlerin ayrılmasıyla tanınan dermal ödem, ürtikerde önemli bir özelliktir.

Çalışmamızda histopatolojik olarak dermal ödemi incelediğimizde hastaların yalnızca %6,6'sında şiddetli dermal ödem saptandı.Dermal ödemin zayıf, orta derecede veya şiddetli pozitif olmasının anjioödemin eşlik edip etmemesiyle, döküntünün süresiyle, sistemik bulgularla ve hastaların yaş ortalamasıyla herhangi bir anlamlı ilişkisi saptanmadı.Bu grupta hastalık süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte hafif ödem grubundan şiddetli ödem grubuna doğru gidildikçe hastalık süresi uzamaktaydı. Bu nedenle dermal ödemi şiddetli olan hastalarda ürtikerin daha dirençli olduğunu ve kronik tiplerin bu grupta daha fazla görülebileceğini söyleyebiliriz.Çalışmamızda akut ürtikerlerin çoğunda hafif dermal ödem saptanması da bu bulguyu desteklemektedir.

Hafif dermal ödem grubundan şiddetli dermal ödem grubuna gidildikçe ürtiker aktivite skorunun azalması da dermisteki ödemin şiddetiyle ürtikeryal plakların yaygınlığı veya kaşıntı şiddeti arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Haas ve ark. 108 ürtiker vakasını incelemişler hastaların %11'inde dermal ödemi şiddetli olarak bulmuşlardır [57].Bu oran bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.Aynı çalışmada, bizim çalışmamızın aksine akut ürtikerde nötrofillerin sayısını dermal infiltratta diğerlerine göre artmış olarak bulmuşlardır.Çalışmamızdaki akut ürtiker vakalarının çoğunda lenfositler baskındı.Diğer çalışmalara benzer şekilde ürtikerin tüm tiplerinde mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü.Bunun biyopsi alınmadan önce lezyonların ne kadar süredir var olduğuyla ilişkisi olduğu düşünülebilir.Çalışmamızda lenfositik dermal infiltrata sahip olan hastaların 24 saatten daha kısa süren lezyonlara sahip olma oranı (%61), 24 saatten uzun süren lezyonlara sahip olma oranından daha fazladır.24 saatten uzun süren lezyonlara sahip olan hastalarda da yine lenfosit baskın infiltrat daha sık görülmekle beraber mikst infiltrat da görülmektedir. Sabroe ve ark. da bu dağılımın lezyonların süresiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [91].

Çalışmamızda histopatolojik olarak nötrofilik infiltratın ağırlıklı olduğu hastaların hepsinde döküntü süresi 24 saatten kısaydı ve hiçbirinde ateş, artralji gibi sistemik bulgular ve dermografizm eşlik etmemekteydi.Winkelmann ve ark. 241 ürtiker hastanın deri biyopsilerini inceledikleri bir başka çalışmada hastaların 10 tanesini nötrofilik ürtiker olarak tanımlamışlardır.Bu hastalarda inflamatuar infiltrat en çok polimorf nüveli lökositlerden oluşurken, nötrofiller arteriol ve lenfatik damarlardan çok venüllerin duvarında saptanmış olup, 5'inde lezyonların 24 saatten daha kısa sürdüğü bildirilmiştir.Bu hastaların 8'inde dermografizm saptanmış, dermografizm olmayanlarda ise tetikleyici bir fiziksel faktör bulunmuş, hastaların hiçbirinde sistemik semptomlar görülmemiştir [2].Winkelmann ve ark. bu bulguları ürtikeryal vaskülitli hastaların erken lezyonları olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.Bizim çalışmamızda da nötrofil baskın dermal hücresel infiltrata sahip olan hastaların tümünün vaskülitik olması bu görüşü desteklemektedir.

Velasco ve ark. yaptıkları çalışmada, 84 hastayı incelemişler ve hastaları nötrofilik inflamatuar infiltrata sahip olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayırmışlardır. Her iki grupta da bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden fark bulmamışlardır [92].Haas ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada [57] nötrofilik inflamatuar infiltrata sahip olanlarda akut ürtikere daha fazla rastlamışlardır.Biz çalışmamızda lenfositik inflamatuar infiltratı daha sık saptadık.Ayrıca çalışmamızda mikst inflamatuar infiltrat grubunda akut ürtiker oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda lezyonların 24 saatten uzun sürmesiyle inflamatuar infiltrat tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte nötrofilden baskın infiltrata sahip olanlarda döküntü süresi daha kısa saptanmıştır.Velasco ve ark. da çalışmalarında benzer bir sonuca varmışlardır.

Nötrofilik ürtiker, nötrofil diyapedezi ve nötrofilden baskın bir ürtiker subtipi olarak tanımlanmıştır.Dermografizmle olası bir birlikteliğinin dışında klinik olarak hastalar diğer ürtiker hastalarından herhangi bir farklılık göstermemektedir [2]. Çalışmamızda nötrofilden baskın inflamatuar infiltrata sahip olan tüm hastalar vaskülitik gruptaydı. Nötrofilden baskın dermal infiltrata sahip hastalar incelendiğinde ise dermografizm hastaların hiçbirinde görülmemiştir.Nötrofilik infiltratın baskın olduğu grupta döküntü

süresinin daha kısa olduğu, sistemik bulguların eşlik etmediği, toplam hastalık süresinin daha kısa olduğu söylenebilir.

Yapılan çalışmalarda nötrofilik reaksiyon paterninin kronik, kolinerjik ve soğuk ürtikeri olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir [1][93].Winkelmann ve ark. 3 kolinerjik ürtikerli hastanın biyopsilerini incelemiş ve 2 tanesinde nötrofilik ürtiker gözlemlemişlerdir [1]. Çalışmamızda ise nötrofil baskın dermal inflamatuar infiltrata sahip olan hastalarda ürtikeryal vaskülit oranları anlamlı olarak artmış bulundu.

Ürtikerde hücresel infiltrat genellikle hafif ve perivasküler yerleşimlidir.Çoğunlukla lenfositleri ve çoğu vakada az sayıda eozinofilleri içerir.Bizim çalışmamızda da hücresel infiltrat çoğu vakada lenfosit ağırlıklı hücrelerden oluşmaktaydı.Bunu sıklık sırasıyla mikst, eozinofilik ve nötrofilik infiltrat takip etmektedir.Ürtikerde nötrofillerin sıklıkla erken lezyonlarda görüldüğü ve çoğu vakada nispeten seyrek oldukları bilinmektedir. Çalışmamızda da nötrofilden baskın hücresel infiltrat 76 vakanın sadece 4'ünde görülmüştür.

Marques ve ark.'nın 41 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında kronik ürtiker histopatolojisi ve klinik bulguları karşılaştırılmış, hastaların %46.3'ünde eozinofilik infiltrat görülmüş ve eozinofilik infiltratla ürtiker aktivite skoru ile belirlenen hastalık şiddeti arasında korelasyon olduğu saptanmıştır.Eozinofil baskınlığının olduğu vakalarda hem direkt hem indirekt aktivasyon yollarının tetiklenmesinin hastalığın klinik tablosunun oluşumu ve şiddetlenmesinde rol oynadığı belirtilmiştir [3].Çalışmamızda eozinofilik infiltratı baskın olarak saptadığımız hastalarda ürtiker aktivite skorlarında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte bu grupta ürtiker aktivite skorlarını diğer inflamayon gruplarına göre daha düşük olarak saptadık.

Jordaan ve ark. 30 papüler ürtikerli hastayı histopatolojik olarak inceledikleri çalışmada, 12 biyopside subepidermal ödem, 29'unda süperfisyel ve derin perivasküler, periadneksiyal ve interstisyal lenfosit ve makrofaj infiltrasyonuna rastlamışlardır.9'unda eozinofiller baskın, 7'sinde nötrofiller baskın, 9'unda her ikiside yaklaşık olarak eşit sayıda olmak üzere tüm biyopsilerin 25'inde eozinofil ve nötrofilleri görmüşlerdir.Bu bulgulara dayanarak papüler ürtikeri lenfositik, eozinofilik, nötrofilik ve mikst varyant olmak üzere 4 histopatolojik varyanta ayırmışlardır.Subepidermal ödem görülen 12 hastada dermal

ödem en sık hafif pozitif olarak değerlendirilmiştir [70].Bizim çalışmamızda incelenen 76 hastanın 41'inde lenfosit baskın, 7'sinde eozinofil baskın, 4'ünde nötrofilden baskın infiltrat bulunmuştur. Ayrıca 24'ü mikst selüler infiltrata sahiptir.Dermal ödem ise hastaların büyük çoğunluğunda (%69,7) hafif pozitif olarak saptanmıştır.

Sanchez ve ark. histopatolojik bulguları klinik bulgularla karşılaştırmak için ürtikerli hastaların lezyonlarından 36 biyopsi yapmışlar, nötrofilik, lenfositik ve mikst olmak üzere üç histopatolojik patern bulmuşlardır.Ancak bu paternler ve hastaların klinik bulguları arasında ilişki saptamamışlardır [94].

Nötrofilden baskın inflamatuar infiltrata sahip hastaların histopatolojik ayırıcı tanısı başlıca ürtikeryal vaskülit ile yapılmalıdır.Bu iki durumun beraber bulunabilmesi de ayırıcı tanıda bir problem olabilir.Bu nedenle gerçek insidansını, sistemik bulgularla, döküntü ve hastalık süresiyle ilişkisini tahmin etmek güç olabilir.

Monroe ve ark. kronik ürtikerde vaskülit sıklığını araştırmak için yaptıkları ve 45 olguyu inceledikleri çalışmada hastaların 9'unda (%20) lökositoklastik vaskülit bulgularına rastlamışlar, bunu anlamlı olarak değerlendirmişlerdir [95].Bizim çalışmamızda tüm hastaların %34,2'sinde vaskülit görülmüş ve bu hastalar histopatolojik olarak ürtikeryal vaskülit tanısı almışlardır.Bu nedenle çalışmamızda vaskülit saptanmayan 50 hastada kronik idyopatik ürtiker ve bunun yanı sıra akut ürtiker oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Gecikmiş basınç ürtikerindeki hücresel infiltratın morfolojisinin incelendiği bir çalışmada [60], bizim çalışmamıza benzer şekilde mononükleer hücresel infiltrata rastlanmıştır. Ayrıca yama şeklinde eozinofilik infiltrat görülmüştür.Bu durum basınç bölgelerinde bilinmeyen antijenlere karşı oluşan bir hücresel immün cevabı düşündürmektedir.

Elias ve ark. kronik idyopatik ürtikerde hücresel infiltratla ilgili yaptıkları çalışmada T lenfositler, monositler ve mast hücre baskınlığına rastlamışlar, bu infiltratın hücresel immün reaksiyonlardakine benzer olduğunu belirterek ürtikerdeki medyatör salınımına T lenfositler/monositler ve mast hücreleri arasındaki etkileşimin neden olduğunu öne sürmüşlerdir [96].Bu çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da lenfosit baskınlığı vardı. Dermal infiltratta bulunan lenfositlerden salınan lenfokinlerin mast hücre degranülasyonunu tetiklediği düşünülebilir.Dermografik ürtikerde artmış mast hücre sayısı

dışında ürtikerin spesifik tiplerinde degranüle mast hücre sayısı ile bir ilişki bulunmamıştır [57].

Natbony ve ark. 43 kronik idyopatik ürtikerli hastayı incelemişler ve küçük damarlar çevresinde dört katına kadar artmış mononükleer hücre sayısı göstermişlerdir.Normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 13 hastada eozinofiller, 5 hastada nötrofiller artmıştır, bir hastada vaskülite rastlamışlardır [97]. Bizim çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğu (%85,5) lenfositten baskın ve mikst infiltrata sahipti ve lenfositten baskın inflamatuar infiltratı olan hastalarda kronik idyopatik ürtiker oranı anlamlı olarak artmış bulundu.Çalışmamızda klinik olarak kronik idyopatik ürtiker ve akut ürtikerin, histopatolojik olarak da lenfosit baskınlığının sık saptanması nedeniyle bu anlamlı ilişki beklenen bir bulgudur. Lenfositlerden sonra eozinofiller ikinci sıklıkla baskın hücre grubunu oluşturuyordu, daha sonra bu çalışmada olduğu gibi nötrofiller üçüncü sıklıkla baskın hücre grubunu oluşturuyordu.Vaskülit oranı (%34,2) ise bizim çalışmamızda daha fazlaydı.Yine bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da hastalık süresiyle histolojik patern arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

6.SONUÇLAR

1.Ürtiker hastalarında dermiste görülen ödemin şiddetinin hastalığın klinik bulgularıyla anlamlı bir ilişkisi yoktur.

2.Ürtiker hastalarında dermal hücresel infiltrat çoğu vakada lenfosit ağırlıklı hücrelerden oluşmaktadır.

3.Lenfositten baskın inflamatuar infiltrata sahip hastalarda akut ve kronik idyopatik ürtiker oranı artmıştır.

4.Mikst inflamatuar infiltrata sahip olan hastalarda akut ve vaskülitik ürtiker oranı yüksektir.

5.Nötrofilden baskın inflamatuar infiltrata sahip hastalarda vaaskülitik ürtiker oranı anlamlı olarak artmıştır.

6. Fiziksel ürtiker subtipleriyle histopatolojik bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

[1] Winkelmann R K 1985 Cholineric urticaria shows neutrophilic inflammation *Acta Derm. Venereol.* **65** 432–4

[2] Peters, MS. W R 1985 Neutrophilic Urticaria. *Br. J. Dermatol.* **113** 25–30

[3] Marques, R Filho, C Mello, C Speyer C 2016 Correlation between the histopathology of chronic urticaria and its clinical picture *An Bras Dermatol.* **91(6)** 760–3

[4] Burgdorf W, Plewig G, Wolff H H and Landthaler M 2009 *Braun-Falco's Dermatology*

[5] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church M K, Giménez-Arnau A, Grattan C E H, Kapp A, Merk H F, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena G A, Wedi B and Maurer M 2009 EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **64** 1417–26

[6] Tüzün, Y., Gürler M.Ali, Serdaroğlu S., Oğuz O. A V L 2008 *Dermatoloji*

[7] MD J .L. Bolognia, J.L.Jorizzo, R.P. Rapini 2012 *Dermatology*

[8] Greaves M W 2014 Pathology and Classification of Urticaria *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **34** 1–9

[9] Kocatürk Göncü, E. Aktan, Ş. Atakan, N. Bülbül Başkan, E. Erdem, T. Koca, R. Şavk, E. Taşkapan, O. U S 2016 Türkiye Ürtiker Tanı ve Tedavi Klavuzu-2016 *Türkderm-Deri Hast. ve Frengi Arşivi Derg.* **50** 82–98

[10] James, W., Berger, T., Elston D 2016 *Andrews' Diseases of the Skin*

[11] Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero M T, Domínguez F J, Echechipia S, García Abujeta J L, Gonzalo M A, Lleonart R, Martínez Cócera C, Rodríguez A and Ferrer M 2004 Epidemiology of urticaria in Spain *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **14** 214–20

[12] Fine L M and Bernstein J A 2015 Urticaria Guidelines: Consensus and Controversies in the European and American Guidelines *Curr. Allergy Asthma Rep.* **15**

[13] Wedi B, Wieczorek D, Raap U and Kapp A 2014 Urticaria. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **12** 997-1007-9

[14] Lapi, F. Cassano, N., Pegoraro, V., Cataldo, N., Heiman, F. Cricelli, I., Levi, M. Colombo D., Zagni, E, Cricelli C, Vena G 2016 Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy *Br. J. Dermatol.*

[15] Grattan C E H 2004 The urticaria spectrum: Recognition of clinical patterns can help management *Clin. Exp. Dermatol.* **29** 217–21

[16] Erdem T 2015 Akut ürtiker *Türkiye Klin. J Dermatol-Special Top.* **1** 7–12

[17] Frigas E and Park M A 2009 Acute urticaria and angioedema: Diagnostic and treatment considerations *Am. J. Clin. Dermatol.* **10** 239–50

[18] N. Franklin Adkinson Jr 2014 *Middleton'S Allergy Principles and Practice*

[19] Pfrommer, C., Bastl, R., Vieths S 1996 Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria *J. Allergy Clin. Immunol.* **97** 367

[20] Chung, BY., Cho YS., Kim HO., Park C 2016 Food Allergy in Korean Patients with Chronic Urticaria *Ann Dermatol* **28** 562–8

[21] Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M and Henz B M 2002 Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria *J. Allergy Clin. Immunol.* **109** 343–8

[22] B. W and U. R 2004 Chronic urticaria and infections *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **4** 387–96

[23] Bülbül Başkan E 2015 Kronik Spontan Ürtikerde Etiyoloji ve Patogenez *Türkiye Klin. J Dermatol-Special Top.* 13–9

[24] Colgecen E, Ozyurt K, Gul A I and Utas S 2015 Evaluation of etiological factors in patients with chronic urticaria. *Acta Dermatovenerol. Croat.* **23** 36–42

[25] İşçimen A 2001 Ürtiker ve Anjioödem *Cilt Hast. ve Yara Bakımı Sempozyumu* 65–75

[26] Smith C H, Atkinson B, Morris R W, Hayes N, Foreman J C and Lee T H 1992 Cutaneous responses to vasoactive intestinal polypeptide in chronic idiopathic urticaria *Lancet* **339** 91–3

[27] Karakök Güngör H. A A 2014 Kronik Ürtiker Patogenezi *Turk J Dermatol* **4** 223–6

[28] Movahedi M, Tavakol M, Hirbod-Mobarakeh A, Gharagozlou M, Aghamohammadi A, Tavakol Z, Momenzadeh K, Nabavi M, Dabbaghzade A, Mosallanejad A and Rezaei N 2015 Vitamin D deficiency in chronic idiopathic

urticaria *Iran. J. Allergy, Asthma Immunol.* **14** 222–7

[29] Giménez-Arnau A M, Grattan C, Zuberbier T and Toubi E 2015 An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU) *Jeadv* **29** 3–11

[30] Magen, E. Zueva, E. Mishal , J. Schlesinger M 2016 The clinical and laboratory characteristics of acute spontaneous urticaria and its progression to chronic spontaneous urticaria *Allergy Astma Proc* **37**

[31] Saini S 2016 Chronic urticaria: Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history *www.uptodate.com*

[32] Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica G W, Church M K, Ensina L F, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff A H, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini S S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons F E R, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena G A, Wedi B, Zhu X J and Maurer M 2014 The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **69** 868–87

[33] Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet P J, Bousquet J, Canonica G W, Church M K, Godse K V., Grattan C E H, Greaves M W, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan A P, Saini S S, Zhu X J and Zuberbier T 2011 Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **66** 317–30

[34] Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O and Goldberg A 2012 Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study *J. Allergy Clin. Immunol.* **129** 1307–13

[35] Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier H C T and Maurer M 2014 Physical Urticarias and Cholinergic Urticaria *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **34** 73–88

[36] Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C E H, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Metz M, Młynek A and Maurer M 2009 The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **64** 1715–21

[37] Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C E H, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, Meshkova R Y, Zuberbier T, Metz M and Maurer M 2016 The definition, diagnostic testing and management of chronic inducible urticarias - update and revision of the EAACI/GA 2 LEN/EDF/UNEV 2009 consensus panel recommendations *Allergy* **71** 780–802

[38] Schoepke N, Młynek A, Weller K, Church M K and Maurer M 2015 Symptomatic dermographism: An inadequately described disease *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **29** 708–12

[39] Goetze S and Elsner P 2015 Solar urticaria *JDDG - J. Ger. Soc. Dermatology* **13** 1250–3

[40] Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P and Girolomoni G 2016 Heat urticaria: A revision of published cases with an update on classification and management *Br. J. Dermatol.*

[41] Loricera J, Calvo-Río V, Mata C, Ortiz-Sanjuán F, González-López M a, Alvarez L, González-Vela M C, Armesto S, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, González-Gay M a and Blanco R 2014 Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine (Baltimore).* **93** 53–60

[42] McDuffie, FC. Mitchell, W. Maldonado, JE. Andreini, PH Conn, DL. Samayoa E 1973 Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis:possible immun complex syndrome. *Mayo Clin Proc* **48** 340–8

[43] Blanco R, Martínez-Taboada V M, Rodríguez-Valverde V and García-Fuentes M 1998 Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore).* **77** 403–18

[44] De Feo, G., Parente, R., Cardamone C., Triggiani M 2016 Urticarial vasculitis. A review of the Literature *Syst. Vasc. Curr. Status Perspect.*

[45] Venzor, J. Lee, L. Huston D 2002 Urticarial vasculitis *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **23** 201–16

[46] Mehregan D 2016 Urticarial Vasculitis *emedicine.medscape.com*

[47] Wisnieski J J 2000 No Titl *Curr. Oppinion Rheumatol.* **12** 24–31

[48] Mehregan D R, Hall M J and Gibson L E 1992 Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* **26** 441–8

[49] Davis M D P and Brewer J D 2004 Urticarial vasculitis and hypocomplementemic

urticarial vasculitis syndrome *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **24** 183–213

[50] Chang S and Carr W 2007 Urticarial vasculitis *Allergy Asthma Proc.* **28** 97–100

[51] Peroni, A. Colato, C. Zanoni, G. Girolomoni G 2009 Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria part 2. Systemic diseases *Am. Acad. Dermatology*

[52] Cochran A J 2012 *McKee's Pathology of the Skin*

[53] De Feo, G., Parente, R., Cardamone C., Triggiani M 2016 Urticarial Vasculitis. A Review of the Literature *Syst. Vasc. Curr. Status Perspect.*

[54] Lawlor, F. Barr R 1989 Arachidonic asid tranformation is not stimulated in delayed pressure urticaria *Br. J. Dermatol.* **121** 317–21

[55] Sánchez J L and Benmamán O 1992 Clinicopathological correlation in chronic urticaria. *Am. J. Dermatopathol.* **14** 220–3

[56] Leiferman K M, Norris P G, Murphy G M, Hawk J L and Winkelmann R K 1989 Evidence for eosinophil degranulation with deposition of granule major basic protein in solar urticaria *J Am Acad Dermatol* **21** 75–80

[57] Haas N, Toppe E and Henz B M 1998 Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch. Dermatol.* **134** 41–6

[58] Norris P 1988 A histological study of the evolution of solar urticaria *Arch Dermatol.* **124** 80

[59] Rantanen T and Suhonen R 1980 Solar urticaria: A case with increased skin mast cells and good therapeutic response to an antihistamine *Acta Derm. Venereol.* **60** 363–5

[60] Czarnetzki, BM. Meentken J K G B E 1985 Morphology of the cellular infiltrate in delayed pressure urticaria. *Am. J. Dermatopathol.* **12(2)** 253–9

[61] Winkelmann R K and Reizner G T 1988 Diffuse dermal neutrophilia in urticaria *Hum. Pathol.* **19** 389–93

[62] Kieffer C, Cribier B and Lipsker D 2009 Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* **88** 23–31

[63] Callen J P and Kalbfleisch S 1982 Urticarial vasculitis: a report of nine cases and review of the literature *Br.J.Dermatol.* **107** 87–93

[64] Sanchez N P, Winkelmann R K, Schroeter A L and Dicken C H 2015 The clinical

and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: Study of forty cases *J. Am. Acad. Dermatol.* **7** 599–605

[65] Aboobaker, J. Greaves M 1986 Urticarial vasculitis. *Clin. Exp. Dermatol.* **11** 436–44

[66] Gusdorf L, Bessis D and Lipsker D 2014 Lupus erythematosus and neutrophilic urticarial dermatosis: a retrospective study of 7 patients. *Medicine (Baltimore).* **93** e351

[67] Zembowicz A, Mastalerz L, Selkowicz M, Radziszewski W and Szczeklik A 2004 Histological spectrum of cutaneous reactions to aspirin in chronic idiopathic urticaria *J. Cutan. Pathol.* **31** 323–9

[68] English, JSC Murphy, GM Winkelmann R 1988 A sequential histopathological study of dermographism. *Clin. Exp. Dermatol.* **13** 314–7

[69] Burdick A E and Mathias C G 1985 The contact urticaria syndrome. *Dermatol. Clin.* **3** 71–84

[70] Jordaan, F., Schneider W 1997 Papular Urticaria: A Histopathologic Study of 30 Patients *Am. J. Dermatopathol.* **19(2)** 119–26

[71] Heng, MCY Kloss, SG Haberfelde G 1984 Pathogenesis of papular urticaria *J Am Acad Dermatol* **10** 1030–4

[72] Soter N 1987 Physical urticaria/angioedema. *Semin Dermatol* **6** 302–12

[73] Lipsker D, Spehner D, Drillien R, Schmitt P, Cribier B, Heid E, Humbel R L and Grosshans E 2000 Schnitzler syndrome: Heterogeneous immunopathological findings involving IgM-skin interactions *Br. J. Dermatol.* **142** 954–9

[74] Criado P R, Criado R F J, Valente N Y S, Queiroz L B, Martins J E C and Vasconcellos C 2006 The inflammatory response in drug-induced acute urticaria: Ultrastructural study of the dermal microvascular unit *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **20** 1095–9

[75] Weller K, Zuberbier T and Maurer M 2015 Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **29** 38–44

[76] Toubi E, Grattan C, Zuberbier T and Maurer M 2015 Diagnostic dilemmas in chronic urticaria *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **29** 12–5

[77] Erdem T 2014 Ürtikerli Hastaya Yaklaşım *Turk J Dermatol* **3** 178–82

[78] Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica G W, Church M K, Ensina L F, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff a H, Mathelier-Fusade P, Metz M, Saini S S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons F E R, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena G a, Wedi B, Zhu X J, Nast A and Maurer M 2014 Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* **69** e1-29

[79] Peroni A, Colato C, Schena D and Girolomoni G 2010 Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part I. Cutaneous diseases *J. Am. Acad. Dermatol.* **62** 541–55

[80] Utaş S 2012 Kronik idyopatik ürtikerde tedavi prensipleri *Turkiye Klin. J Dermatol* **5** 11–5

[81] Powell R J, Leech S C, Till S, Huber P A J, Nasser S M and Clark A T 2015 BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema *Clin. Exp. Allergy* **45** 547–65

[82] Bernstein J a., Lang D M, Khan D a., Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein D I, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas R a., Oppenheimer J, Portnoy J M, Randolph C R, Schuller D E, Spector S L, Tilles S a. and Wallace D 2014 The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update *J. Allergy Clin. Immunol.* **133** 1270–7

[83] Maurer M, Church M K, Goncalo M, Sussman G and Sanchez-Borges M 2015 Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **29 Suppl 3** 16–32

[84] Zuberbier T 2012 A Summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria *World Allergy Organ. J.* **5** S1–5

[85] Church M K, Maurer M, Simons F E R, Bindslev-Jensen C, Van Cauwenberge P, Bousquet J, Holgate S T and Zuberbier T 2010 Risk of first-generation H1-antihistamines: A GA2LEN position paper *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **65** 459–66

[86] Cömer Erkılınç A 2015 Ürtiker ve antihistaminler *Turkiye Klin. J Dermatol* **8** 67–75

[87] Beck, L. Bernstein, J. Maurer M 2016 A Review of International Recommendations for the Diagnosis and Management ofUurticaria *Acta Derm. Venereol.*

[88] Erbagci Z 2002 The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study *J. Allergy Clin. Immunol.* **110** 484–8

[89] Di Lorenzo G, Luisa Pacor M, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, Martinelli N and Battista Rini G 2004 Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria *J. Allergy Clin. Immunol.* **114** 619–25

[90] Vestergaard C and Deleuran M 2015 Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **6** 304–13

[91] Sabroe R a, Poon E, Orchard G E, Lane D, Francis D M, Barr R M, Black M M, Black a K and Greaves M W 1999 Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.* **103** 484–93

[92] Llamas-Velasco, M. Fraga J R L 2012 Neutrophilic urticaria or urticaria with predominantly neutrophilic inflammatory infiltrate: study of its clinical and histopathologic characteristics and its possible association with rheumatic disease *Acta Derm. Venereol.* **103(6)** 511–9

[93] Winkelmann R K 1985 Immunofluorescent and histologic study of cold urticaria. *Arch Dermatol Res* **278** 37–40

[94] Sanchez, JL. B O 1992 Clinicopathological correlation in chronic urticaria *Am. J. Dermatopathol.* **14(3)** 220–3.

[95] Monroe, EW. Schultz C M J J R 1981 Vasculitis in chronic urticaria: an immunopathologic study *J. Invest Dermatol* 103

[96] Elias J, Boss E and Kaplan A P 1986 Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: Prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells *J. Allergy Clin. Immunol.* **78** 914–8

[97] Natbony S F, Phillips M E, Elias J M, Godfrey H P and Kaplan A P 1983 Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* **71** 177–83