

Ürtiker

Yavuz HARMANYERİ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Klinik Tanım

Ürtiker çok yaygın bir hastalık olup, toplumun %15-%25'i yaşamları süresince en az 1 kez ürtiker ve/veya anjiyoödem atağı geçirmektedir. Bu olguların %50'sinde ürtiker ile anjiyoödem birlikteliği, %40'ında sadece ürtiker, %10'unda ise sadece anjiyoödem bulunmaktadır.

Klinik olarak, vücudun çeşitli yerlerinde, değişik şekil ve boyutlarda, pembe kırmızı renkte, yanma batma ve kaşıntılarla seyreden kabartılarla karakterizedir. Lezyonlar maküler eritem şeklinde veya papül şeklinde olabilir, lokalize veya generalize dağılım gösterebilirler.

Anjiyoödem, ürtiker oluşturan patojenetik olayın derin dermis, subkutis veya mukozada oluşmuş şeklidir. Derin dermis ve subkutiste dermise kıyasla daha az mast hücreleri ve serbest sinir uçları bulunduğu için anjiyoödem kliniğinde kaşıntı yok veya yok denecek kadar az olup ağrı ve yanma hissi daha belirgindir.

Klinik Sınıflandırma

Çok çeşitli uluslararası ürtiker sınıflaması bulunmakla birlikte bu derlemede Avrupa klinik sınıflandırma yönergesi "Clinical Classification of the current European guide-Line" kullanılacaktır. Bu sınıflamaya göre Ürtiker 3 ana gruba ayrılmaktadır;

1. Spontane ürtikerler,
2. Fiziksel ürtikerler,
3. Diğer ürtikerler

1. **Spontane ürtikerler:** İki gruba ayrılmaktadır.
 - a. Akut ürtiker; 6 haftadan daha az süren ürtikerlerdir.
 - b. Kronik ürtiker; 6 haftadan daha fazla süren ürtikerlerdir.
2. **Fiziksel ürtikerler:** Altı gruba ayrılmaktadır.
 - a. Dermografik ürtiker; Künt travma ile oluşmaktadır.
 - b. Soğuk ürtikeri; Deriye soğuk teması ile oluşmaktadır (soğuk hava, soğuk su, soğuk cisimler)
 - c. Gecikmiş basınç ürtikeri; Deriye uygulanan 3-8 saat süreli sabit basınç ile oluşmaktadır.
 - d. Isı ürtikeri; Derinin lokal ısıya maruz kalması ile oluşmaktadır.
 - e. Işık ürtikeri; Derinin ultraviyole veya görünür ışığa maruz kalması ile oluşmaktadır.
 - f. Vibrasyon ürtikeri; Deriye titreşim uygulaması ile oluşmaktadır.

3. **Diğer ürtikerler:** 4 gruba ayrılmaktadır.
 - a. Kolinerjik ürtiker; Vücut genel ısısının artmasıyla oluşmaktadır.
 - b. Ekzersiz ürtikeri; Yoğun fiziksel aktivite sonucu oluşmaktadır.
 - c. Akuajenik ürtiker; Derinin suyla (suyun ısısına bağlı olmaksızın) teması sonucu oluşmaktadır.
 - d. Kontakt ürtiker; Ürtiker oluşturabilen herhangi bir maddenin (ürtikeryojen madde) deriye teması sonucunda oluşmaktadır.

Tanı ve Etyolojik Yaklaşımlar

Genellikle, döküntülerin yeri şekli dağılımı ve bunlara eşlik eden semptomlar tanıya götürmekle birlikte aşağıdaki araştırmaların yapılması gereklidir.

- Akut ürtiker: Atopi, fokal infeksiyon ve ilaç hikayesi (Aspirin ve benzeri?) araştırılması
- Kronik ürtiker:
- İnfeksiyon araştırması (Tam kan, Sedim, CRP, ASO, Helikobacter pilori tetkikleri, diş ve KBB konsültasyonu)
- Otoreaktivite araştırması (otolog serum deri testi, tiroid otoantikorları)
- Pseudoallerji araştırması (ilaç, besin, besin katkıları, eliminasyonu ve/veya provokasyon testi)
- Dermografik ürtiker: Dermografizm testi, fokal infeksiyon, diabet ve tiroid araştırılması.
- Soğuk ürtikeri: Buz testi, fokal infeksiyon, borellia, sifiliz ve HIV araştırılması ayrıca kriyoglobulin ve kriyofibronojen araştırma
- Geçikmiş basınç ürtikeri: Basınç testi, fokal infeksiyon araştırılması
- Isı ürtikeri: Isı testi
- Işık ürtikeri: Ultraviyole veya görünür ışıkla provokasyon testi
- Vibrasyon ürtikeri: Vibratör ile provokasyon
- Kolinerjik ürtikeri: Vücutun 42° C suda 10 dakika bekletilmesi veya ısıtıcı battaniye ile örtülmesi.
- Egzersiz ürtikeri: Egzersiz testi (10 dakika düz koşu)
- Akuajenik ürtiker: Oda sıcaklığında ıslak giysi ile 20 dakika provokasyon
- Kontakt ürtiker: Şüpheli materyal ile "açık yama testi"

Patojeniz

Ürtiker, dermal mast hücrelerinin aktive edilmeleri sonucu gelişen vasküler bir yanıt olup bu hücrelerden salınan başta histamin olmak üzere, çeşitli medyatörlerin etkisiy-

le oluşmaktadır. Bir başka deyişle, ürtiker mast hücreleri medyatörlerinin etkisiyle oluşan kaşıntı, vazodilatasyon, vasküler geçirgenliğin artması ve plazma ekstrasvazasyonu sonucu gelişen eritem ve ödemdir.

Mast hücrelerinden medyatör salgılatan faktörler 2 gruba ayrılmaktadır.

1. Non immünolojik faktörler:

- a. Doğrudan histamin salgılatan faktörler (psödoalerjenler)

Ksenobiotikler: Opium alkaloidleri, aspirin ve benzeri ilaçlar, kolloidal plazma genişleticileri, radyokontrast maddeler

Bazı Besinler: Deniz ürünleri, çilek

Besin katkıları: Azo boyaları, benzoik asit, sorbik asit

- b. **Fiziksel ajanlar;** Dermografizm, soğuk, sıcak, ısı, ışık, basınç ve su teması

2. İmmünolojik faktörler.

- a. **IgE aracılığı ile oluşan ürtiker:** Tip 1 aşırı duyarlılık sonucu mast hücrelerinden salgılanan medyatörlerin oluşturduğu ürtikerdir.

- b. **Anafatoksiner aracılığı ile oluşan ürtikerler:** Kompleman sistemi aktive olduğundan oluşan C3a ve C5b komponentleri (anafatoksiner) mast hücrelerinden medyatör salgılatarak ürtiker oluşturmaktadır.

- c. **Otoantikörler aracılığı ile oluşan ürtikerler:** Mast hücreleri üzerindeki IgE reseptörlerine ya da bu reseptörlere bağlanmış IgE antikörlerine karşı oluşan otoantikörler bu hücrelerden medyatör salgılatarak ürtiker oluşturmaktadır.

Tedavi

Akut ürtiker hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, orafaringeal/laringeal anjiyoödemle birlikte olduğunda ise yaşamsal tehdit taşımaktadır. Bazı olgularda, anjiyoödem takiben anafaksi gelişebilmekte ve yaşamsal tehdit daha ciddi boyutlara ulaşmaktadır. Kronik ürtiker olgularında ise yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesi devam etmekle birlikte, yaşamsal tehdit olasılığı ve bu tehditin ciddiyeti giderek azalmaktadır.



Resim 1: Ürtiker

Ürtiker tedavisinde pratik yaklaşım, destekleyici ve semptomaya yönelik olmalıdır. Yani öncelikle tetikleyici, hızlandırıcı ve eğer biliniyorsa etyolojik faktörlerden kaçınılmalıdır. Bu amaca yönelik olarak hasta serin ortamda bulundurulmalı, stres ve aşırı yorgunluktan, alkol tüketiminden, friksiyon olayının atakları tetikleyebileceği ihtimalinden dolayı da dar giysilerden uzak tutulmalıdır. Ayrıca aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİD) alınması da önlenmelidir.

Bunlara ek olarak da dokulardaki mast hücreleri ve dolaşımdaki bazofillerden medyatör ve sitokinlerin salınmasının ve bunların dokularla etkileşiminin, farmakolojik ve immunomodülatif tedavilerle engellenmesi gerekmektedir.

Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin birinci basamağı antihistaminikler ve ketotifen oluşturmaktadır. Antihistaminiklerden ilk seçenek, H1 reseptör blokaj etkilerinin yanında nonsedatif olmaları, uzun süreli etkili olmaları ve yüksek dozlarda antiinflamatuvar etkileri nedeniyle 2. ve 3. kuşak (yeni kuşak) antihistaminiklerdir.

Ülkemizde akrivastin, loratadin, desloratadin, setirizin, levosetirizin ve feksofenadin gibi yeni antihistaminikler bulunmaktadır. Feksofenadin 120-180 mg/gün, akrivastin 3x8 mg/gün levosetirizin 5 mg/gün diğerleri ise 10 mg/gün dozajında uygulanmalıdır.

Birinci kuşak (klasik) antihistaminikler sedatif etkili olup, bunlardan ürtiker tedavisinde önerilenler, hidrokisizin (2x25 mg/gün), difenhidramin (2x25 mg/gün) ve doksepin (25-50 mg/gün) dir. Doksepin ülkemizde bulunmamaktadır.

Tedaviye yeni bir kuşak antihistaminikle başlanmalı, yanıt alınmazsa aynı kuşaktan başka antihistaminikler denenmelidir. Gece kaşıntısının belirgin olduğu olgularda ve/veya tetikleyici faktör olarak psikojenik faktörlerin bulunduğu olgularda, tedaviye gece dozu şeklinde bir klasik antihistaminik eklenmelidir. Yanıt alınmıyorsa mast hücreleri stabilizatörlerinden ketotifen (2x 1-2 mg/gün) tek başına ya da yeni kuşak bir antihistaminikle birlikte denenebilir. Yine yanıt alınmıyorsa yeni antihistaminik dozu 2-3 kat artırılır (endikasyon dışı kullanım)

Yeni veya klasik antihistaminiklerle birlikte H2 reseptör blokerlerinin kombinasyonu önerilmekle birlikte H2 blokerlerinin ürtiker tedavisinde etkinliği yok denecek kadar azdır.

Antihistaminiklere yeterli cevap vermeyen şiddetli ve yaygın olgularda veya özel bir nedenle kısa sürede hızlı tedavi gerektiren durumlarda antihistaminiklere ek olarak sistemik kortikosteroidler düşük dozda (prednisolon 0.5-1 mg/kg/gün), kısa süreli (7-14) gün giderek azaltılacak şekilde verilebilmektedir.

Bir tedavi alternatifini olarak ta lökotrien reseptör antagonistlerinden montelukastın (10 mg/gün) diğer tedavilere dirençli olgularda tek başına veya yeni kuşak antihistaminiklerle kombine edilerek verilebilir.

İmmunomodülatif Tedavi

Farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen şiddetli ve sık tekrarlayan olgularda immünomodülatif tedavilerden siklosporinin yararlı olabileceği bildirilmiştir. Renal fonksiyonları normal, tansiyonu normal ve prekanser/kanser öyküsü olmayan olgularda 3 ay süre ile 4 mg/kg/gün dozunda verilebilir. Hızlı etki gösterir. Küratif değildir. İlaç kesildiğinde nüks olur ancak sıçrama (rebound) olmaz. Ayrıca bir kür siklosporin tedavisinden sonra antihistaminiklere daha iyi yanıt alınmaktadır.

Ürtiker, anjiyoödemle birlikte olduğunda yaşamsal tehdit taşıdığından özel dikkat, yakın takip ve ek tedaviler gerektirmektedir. Orafaringeal/laringeal anjiyoödem olgularında (orta şiddette) klasik tedavilere ek olarak adrenalin sprey (Medihaler-epi 280 mcgr/puf) uygulanmalı, gerektiğinde 15-20 dakikada bir tekrarlanmalıdır. Ülkemizde bulunmayan bu ilacın sık tekrarlayan olgular için yurtdışından temin edilmesinde yarar vardır. Şiddetli anjiyoödem olgularında yine klasik tedavilere ek olarak adrenalin (0.25-0.5 mg) subkutan verilmeli, yeterli yanıt alınmazsa 15-20 dakika ara ile tekrarlanmalıdır. Sık tekrarlayan şiddetli olgularda hasta, adrenalini kendi kendine uygulayabileceği "otoenjektör" bulundurmalıdır. (Epipen, 300 mcgrm, Epipeni 50 mcgr. Jr). Ancak bu preparatlarda ülkemizde bulunmamaktadır. Sık tekrarlayan şiddetli olgular için yurtdışından temin edilmesinde yarar vardır.

Diabet, hipertiroidi ve iskemik kalp hastalığı olan hastalar adrenalin uygulaması için özel olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca Beta bloker ve ACE inhibitörü kullanan hipertansiyon hastaları adrenaline yanıt vermeyebilirler. Bu durumdaki hastalara glukagon (Glucagen-Hypokit 1 mg) subkutan veya intramüsküler uygulanmalıdır. Trisiklik antidepresan kullanan hastalarda da aritmi gelişebilme ihtimalinden dolayı adrenalin dozunun düşük tutulması gerekmektedir.

Ürtikerlerde nonpratik tedavi yaklaşımları ise, intravenöz immünglobulin (İVİG), plazmaferez, darbant ultraviyole tedavileridir. Ayrıca traneksamik asit, sulfasalazin, hidrosiklorokin, metotreksat gibi anekdotal tedavi bildirileri de vardır.

Kaynaklar

1. Kircher S, Marquoudt D: Introduction to the immune system. *Manual of Allergy and Immunology*. Ed: Adelman D.C, Casale TE, Corren Y. 4. Baskı. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002; 1-24.
2. Dice YP: Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 225-46.

3. Zuberbier T, Maurer M: Urticaria Current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 196-205.
4. Hennino A, Berard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas YE: Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30: 3-11.
5. Schocket AL: Chronic urticaria: Pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy and Asthma Proceedings* 2006; 27: 90-5.
6. Marsland AM: Autoimmunity and complement in the pathogenesis of chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 265-9.
7. Sabroe RA, Greaves MW: Chronic idiopathic urticaria with finetional autoantibodies: 12 years on. *BrJ Dermatol* 2006; 154: 813-9.
8. Kaplan AP: Urticaria and angioderma. *Allergy Ed: Kaplan AP*. 2. baskı. Philadelphia, W.B.Sounders Company 1997; 573-602.
9. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645- 57.
10. Grattan CEH. The urticaria spectrum: Recognition of clinical patterns can help management. *Clin Dermatol* 2004; 29: 217-21.
11. Grattan C, Powell S, Humplreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144: 708-14.
12. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, Merk H, Stingl O, Henz BM. Management of urticaria: A consensus report. 3 Invest Dermatol Symposium Proceedings 2001; 6: 128-131.
13. Soter NA, Kaplan AP. Urticaria and Angiodema. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz IS. Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6 th ed. Newyork, McGraw-Hilli. 2003: 1129-39.
14. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticari. A role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 297-305.
15. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-74.
16. Spector S, Tan RA. Antileukotrienes in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:572.
17. Benseh O, Borish L. Leukotriene modifiers in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 348.
18. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: A randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1-7.
19. Black AK. Treatment of refractory chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 160-1
20. Lieberman PL: Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Middletons's Allergy Ed*. Adkinson NF, Yunginer JW, Bussew W, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. Philadelphia, Mosby, 1998; 1497-522.
21. Mehta DK: *British National Formulary*. Wallingford. The pharmaceutical pres 1997; 145-7.
22. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Kobza Black A. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001; 145: 340-3.
23. Reeves GEM, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J* 2004; 34: 182-6.