

**Doç. Dr. Mustafa ARGÄ¹,**  
**Prof. Dr. Koray HARMANCI²**

¹ *İstanbul Medeniyet Üni. Tıp Fak.  
Göztepe Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı,  
İstanbul,*

² *Osmangazi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Allerji Bilim Dalı, Eskişehir*

**Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:**

**Doç. Dr. Mustafa ARGÄ**  
*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Göztepe Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji  
Bilim Dalı 34722 Kadıköy/ İstanbul*

**Tel/phone:** +90 505 526 14 68

**mail:** mustafarga@gmail.com

**Anahtar Kelimeler:**

Ürtiker, anjioödem

**Keywords:**

Urticaria, angioedema

**Geliş Tarihi - Received**

23/12/2016

**Kabul Tarihi - Accepted**

17/01/2017

## Ürtiker ve Anjioödem

### *Urticaria and Angioedema*

#### **Öz**

Ürtikerin heterojen klinik ve histopatolojik özelliklere sahip olması, bazı olgularda birden fazla ürtiker tipinin birlikte görülmesi tanısal sorunları beraberinde getirmektedir. Hekimlerin etiyolojiyi belirleme ve tanıyı koymada sahip olduğu en önemli anahtar doğru ve ayrıntılı klinik öykü ile fiziki muayenedir. Her hastada rutin detaylı laboratuvar incelemelerinin yapılması tanısal bir iyileştirme sağlamamakta ve önemli sağlık harcamalarına neden olmaktadır. Etiyolojik nedenlerin ve tetikleyicilerin saptanması ve ortadan kaldırılması en uygun tedavi yaklaşımı olmasına rağmen bu çoğu hastada mümkün olmamaktadır. Hastaların çoğunda tek tedavi seçeneği semptomatik tedavidir. Antihistaminler tedavinin temel taşı olmasına rağmen hastaların yaklaşık yarısında bu tedaviye yanıt alınmamaktadır. Aynı zamanda pratik hayattaki tedavi uygulamaları ürtiker tedavi rehberlerinden önemli oranda farklılıklar taşımaktadır.

#### **Abstract**

Urticaria, having heterogeneous clinical and histopathological characteristics, and more than one concomitant urticaria subtypes in certain cases bring along diagnostic issues. The most important keys the physicians have to identify the etiology and the diagnosis are detailed clinical history and physical examination. Performing routine detailed laboratory analyses in each patient provides no diagnostic improvement and leads to significant health expenses. Although detecting and eliminating the etiologic and triggering factors is the most convenient treatment approach, that is not possible in most patients. The only treatment choice is symptomatic treatment in most of the patients. Although antihistamines are the corner stone of the treatment, no response could be received in about half of the patients. Also, treatment practices in daily life have considerable differences from guidelines of urticaria treatment.

#### **Giriş**

Ürtiker ani başlangıçlı, deride kızarıklık ve kabartılarla ve/veya anjioödemle seyreden bir hastalıktır. Günümüzde artan bilimsel veriler ürtikerde, farklı klinik ve hi-

stopatolojik özelliklere sahip heterojen alt grupların varlığını ortaya koymuştur. Bu yazıda ürtiker sınıflandırılması, tanısı, tedavisi, izlemi ve doğal seyri güncel uluslararası rehberler doğrultusunda tartışılmıştır.

## I. Tanım

Ürtiker dermisin üst tabakalarını tutan deriden kabarıklık, üzerine basmakla solan, beyazımtırak, pembe veya kırmızı renkte, sınırları belirgin, genellikle çevresinde eritem halkası bulunan ödematöz lezyonlardır. Ürtiker lezyonları, çeşitli şekil ve büyüklükte olabilir ve vücudun her yerinde görülebilir. Tipik olarak çok kaşıntılıdır, kaşıntı geceleri ve stresle artış gösterir. Lezyonların 1-24 saat içinde iz bırakmadan tamamen düzelmesi en önemli ayırıcı özelliklerinden birisidir (1-4).

Anjioödem, dermisin alt tabakalarını ve subkutan dokuyu tutar. Genellikle destek bağ dokusunun gevşek olduğu göz, dil, dudak, kulak, el, ayak ve genital bölgelerde görülür. Ürtikerdeki kaşıntının aksine, ödemli bölgede klinik olarak ağrı ve yanma hissi ön plandadır. Lezyonların iyileşme süresi de ürtikere göre yavaştır ve bu süre 72 saati bulabilir (1-4).

## II. Fiziopatoloji

Ürtiker gelişiminde esas rol oynayan hücre mast ve bazofil hücreleridir (5,6). Bu hücreler immün ve immün aracılı olmayan mekanizmalarla aktive olabilmektedir. İmmün aracılı mekanizmalardan en iyi bilineni, bazofil ya da mast hücrelerindeki IgE antikorunun antijen ile birleşmesi sonucunda ortaya çıkan IgE-aracılı (Tip 1) immün reaksiyondur. Antijen-antikor kompleksi oluşumu, kompleman sistem aktivasyonu (C3a, C4a ve C5a), da mast hücre uyarımına yol açabilen diğer immün sistem aracılı mekanizmalardır. Aynı zamanda, kontrast madde, opiyatlar ve anestezi ilaçları direkt mast hücre aktivasyonuna ve vazoaaktif mediatörlerin salınımına yol açmaktadır. Bu vazoaaktif mediatörler, deride vazodilatasyon, duysal sinir aktivasyonu ve plazma ekstravazasyonuna neden olmaktadır. Histamin bu mediatörler arasında en iyi bilinen ve esas rol oynadığı düşünülen vazoaaktif mediatördür (5,6). Ancak, bazı olgularda en etkin antihistaminlerle bile kliniğin kontrol altına alınmaması, histaminin ürtiker patofizyolojisinden tek sorumlu mediatör olmadığını desteklemektedir (6). Trombosit aktive edici faktör (PAF), substans P, prostoglandinler (PG), lökotrienler (LT) ürtiker fiziopatolojisinde rol oynadığı bilinen diğer vazoaaktif mediatörlerdir (4). Lökotrienlerin vazodilatasyon yapıcı ve vasküler permabiliteyi artırıcı etkile-

ri bulunmaktadır. Salisilatlar veya diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımı araziidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz enziminin inhibe etmekte ve PG'lerin sentezini azalmaktadır. Bu metabolizmadaki bir diğer enzim olan lipooksijenazın etkisiyle fazla miktarda LT sentezi oluşmaktadır (5,6).

Olguların yaklaşık yarısında ürtiker ve anjioödem birlikte görülürken, % 40'ın da ürtiker ve %11'in de anjioödem tek başına bulunmaktadır (3). İzole anjioödem gelişiminde rol oynayan fiziopatolojik mekanizmalar önemli farklılıklar gösterir. Hereditör anjioödem ve ilaçlara (örn; ACE inh) bağlı izole anjioödem gelişiminde ürtikerden farklı olarak brakinin-aracılı mekanizmalar rol oynamaktadır. Bradikinin vasküler tonusun kontrolünde rol oynayan önemli bir vazoaaktif mediatördür. Plazma proteinlerinin yüzeylerle ya da makromoleküllerle teması sırasında plazma kinin sistemi aktive olmaktadır. Bu sistemin aktivasyonu sonucunda oluşan kallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojenden bradikinin (BK) oluşumunu sağlar. Bradikinin, vasküler endotel üzerinde bulunan BK 1 ve 2 reseptörlerine bağlanarak etki etmektedir. Bradikinin, BK-2 reseptörü üzerinden vazodilatasyon ve vasküler permabilitede artışına, BK-1 reseptörü üzerinden de ağrı oluşumuna neden olmaktadır. Bradikinin, aminopeptidazlar ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından inaktif metabolitlerine dönüştürülür. ACE inhibitörlerine bağlı gelişen anjioödemde rol oynayan mekanizma bradikinin yıkımındaki azalmadır (6-8).

Ürtiker lezyonlarında histolojik olarak, nötrofil, eozinofil, makrofaj ve T lenfositlerinden oluşan mikst tipte perivasküler inflamasyon bulunur. Aynı zamanda, cilt biyopsi örneklerinde hem normal hem de lezyon bölgesinde endotel hücre adezyon moleküllerinin ve çeşitli sitokinlerin artmış ekspresyonu da gösterilmiştir. Ancak, bu histolojik özelliklerin hiçbirisi ürtiker için spesifik değildir (4-6).

## III. Sınıflandırma

Ürtikerde, geçmişte birçok farklı sınıflandırma yöntemleri kullanılmıştır (3). Bu farklı sınıflandırmaların kullanımı hastaların izleminde, klinik çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasında ve güvenilir verilerin oluşturulmasında bazı zorlukları da beraberinde getirmiştir (3-4). Bu nedenle on yılı aşkın süredir Dünya Allerji Organizasyonu (WAO), Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) ürtikerin nedenine ve süresine göre klinik sınıflandırılmasını önermektedir (3-4). Bu öneriye göre ürtiker klinik süresine göre akut veya kronik, tetikleyici fak-

tör varlığına göre spontan veya tetiklenebilir ürtiker olarak alt gruplarda sınıflandırılmaktadır (4). Bu sınıflamaya göre lezyonlar altı haftadan daha kısa sürede geçerse akut ürtiker, altı haftadan uzun sürerse ve hemen hemen her gün lezyonlar ortaya çıkarsa kronik ürtiker olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) (4). Saptanabilen tetikleyici faktörler çoğunlukla fiziksel faktörlerdir (4-6).

Bu sınıflandırma içerisinde ürtikerya pigmentoza (kutanöz mastositozis), ürtikeryal vaskülit, otoinflamatuvar sendromlar (kryoprin ilişkili periyodik sendromlar veya Schnitzler sendromu), non-mast hücre aracılı (bradikinin aracılı) anjioödem gibi farklı patogenetik mekanizmaların rol oynadığı hastalıklar dahil edilmemiştir (Tablo 2) (4).

### IIIa. Akut Ürtiker

Yaşam boyu her dört ya da beş kişiden birinde akut ürtiker atağı gelişmektedir (1-3). Çocuklarda kronik ürtikere göre daha sık görülür. Bu sıklık atopik ve küçük çocuklarda daha belirgindir (5). Enfeksiyonlar, besin ve ilaç allerjileri tespit edilebilen en sık akut ürtiker nedenleridir (Tablo 3) (1,5). Ancak olguların önemli bir kısmında neden tespit edilemez (1-6).

Enfeksiyon, en sık saptanan akut ürtiker nedenidir (5,9). Viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlara bağlı gelişebilir. En sık viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile birliktelik gösterir (1). Yapılan çalışmalar, çocukluk çağı akut ürtikerinin % 30-79'undan virüslerin sorumlu olduğu göstermiştir (10,11). Çalışma sonuçları arasında farklılık olmakla birlikte adenovirüs, enterovirüs, influenza, Hepatit A, B, C, Sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), Parvo virüs B19 saptanmış olan en sık viral etkenlerdir. Mikoplazma pnomoni, A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları bildirilen en sık bakteri nedenleridir (10).

İlaçlar bir diğer akut ürtiker nedenidir (1,5). Burada unutulmaması gereken en önemli nokta tüm ilaçların ürtikere neden olma potansiyellerinin olduğudur (6). Çocukluk çağında en sık ürtikere neden olan ilaçlar penisilin grubu antibiyotikler, NSAİİ'lerdir (1,4-6). Bu durumun muhtemel nedeni çocukluk yaş grubunda bu ilaçların çok sık kullanılmalarıdır (5). Ayrıca, bu ilaçlar çoğunlukla enfeksiyonlar sırasında kullanıldığı için ürtikerin ilaçlara ya da enfeksiyona mı bağlı olduğunu belirlemek ol-

**Tablo 1.** Kronik ürtiker sınıflaması\*

Tip	
<b>Kronik spontan ürtiker</b>	Tetikleyen faktörün belirlenemediği ve > 6 haftadan uzun süren ürtiker ve/veya anjioödem varlığı
<b>Kronik tetiklenebilir ürtiker</b>	Semptomatik dermografizm (dermografik ürtiker, urticaria factitia) Soğuk ürtikeri (Soğuk temas ürtikeri) Gecikmiş basınç ürtikeri (Basınç ürtikeri) Solar ürtiker Sıcak ürtikeri (Sıcak temas ürtikeri) Kolinerjik ürtiker Kontakt ürtikeri (Temas ürtikeri) Akuajenik ürtiker Vibratuar anjioödem

\*4 nolu yayından alınmıştır.

**Tablo 2.** Tarihsel nedenler veya klinik bulguları nedeniyle ürtiker ile ilişkilendirilmiş hastalıklar\*

- Ürtikerya pigmentoza (makülopapüler kutanöz mastositozis)
- Ürtikeryal vaskülit
- Bradikinin aracılı anjioödem (örn; ACE inh)
- Egzersizle tetiklenen anafilaksi
- Kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS)
- Muckle-Wells Sendromu (MWS)

Sensorinöral işitme kaybı ile tekrarlayan ürtiker, ateş ve artrit atakları

- Ailevi soğuk otoinflamatuvar sendrom (FACS)
- Neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID)
- Schnitzler Sendromu

Monoklonal gamopati, lenfadenopati, tekrarlayan ateş, artrit ve ürtiker atakları

- Gleich Sendromu

IgM gamopatisiyle epizodik anjioödem ve eozinofili atakları

- Well sendromu (eozinofilik selülitis)

Eozinofilinin eşik ettiği granülatöz dermatit

\*4 nolu yayından alınmıştır.

**Tablo 3.** Akut ürtiker ve/veya anjioödem nedenleri \*

- İnfeksiyonlar (örn; Parvo virüs B19, EBV)
- Besin allerjileri (IgE-aracılı)
- İlaç allerjileri (IgE-aracılı)
- İmmün aracılı olmayan ilaç yan etkileri (örn; opiatlar, NSAİİ, kontrast madde)
- Tetiklenebilir ürtiker atakları (örn; dermatografizm veya kolinerjik ürtiker)
- Böcek ısırıklarına bağlı gelişen papüler ürtiker (örn; tahta kurusu, pire, scabies)
- Besin zehirlenmesi (örn; skombroidoz)
- Kontakt (Temas) ürtikeri (örn; bitkiler, hayvan sekresyonlarıyla temas)
- Erken kontakt dermatiti (örn; zehirli sarmaşık, nikel)

\*1 nolu yayından alınmıştır.

dukça güçtür (4). Bunun için serolojik inceleme ile organizmanın gösterilmesi gereklidir. Ancak bu laboratuvar çalışmaların zaman gerektirmesi ve klinik uygulamalara ek yarar sağlamaması nedeniyle pratik hayatta rutin olarak kullanımları önerilmemektedir (10-12).

Besin allerjisi (IgE-aracılı) bir diğer akut ürtiker nedeni olup, sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır (1-4). Akut ürtikere en sık sebep olan besinler süt, yumurta, kabuklu kuruyemişler ve deniz ürünleridir (5). Aileler ve hastalar gelişen ürtikerin çoğunlukla alınan besinlere bağlı olduğunu düşünmektedir (2,12). Ancak akut ürtiker etiolojisini belirlemeye yönelik yapılan çalışmada, olguların %69'nda klinik öykü sonrasında neden olarak besin allerjisinden şüphe edilmişken, yapılan incelemeler sonucunda bu 109 hastanın sadece birinde IgE-aracılı besin allerjisi gösterilebilmiştir (13). Son dönemdeki çalışmalar, besin ve besinlerin içerisinde kullanılan koruyucu, renklendirici katkı maddelerine karşı oluşan pseudoallerjik (IgE-aracılı olmayan) reaksiyona bağlı gelişen akut ürtiker oranının daha fazla olabileceğini göstermektedir (2-6). Ayrıca, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, kontrast madde uygulamaları, kontakt ürtiker de diğer akut ürtiker nedenleridir (6).

### IIIb. Kronik Ürtiker

İmmünolojideki belirgin ilerlemelere rağmen halen birçok olguda etiyolojik tanının konulamaması ve tedavi cevaplarının iyi olmaması nedeniyle kronik ürtiker halen "can sıkıcı" bir hastalık olmaya devam etmektedir (14). Kronik ürtiker anlamlı düzeyde yaşam kalitesini etkilemekte ve tüm dünyada önemli bir sosyoekonomik yükü neden olmaktadır (15). Çalışmalar, sağlık ve iş gücü kaybı nedeniyle kronik ürtikerli olguların oluşturduğu toplumsal ekonomik yükün A.B.D'de 2.5-5 milyar \$/yıl, Avrupa'da ise 5-10 milyar \$/yıl olduğunu ortaya koymaktadır (16,17). Cilt hastalıkları arasında yaşam kalitesini en olumsuz yönde etkileyen hastalıklardan birisidir (4). Bu etki erişkin hastalarda ağır koroner hastalığın yapmış

olduğu etkiye benzer büyüklüktedir (15). Çocuklarda ise okul devamı ve performansını oldukça olumsuz yönde etkilemektedir (1,4).

Kronik ürtikerin yaşam boyu görülme prevalansı %0.5-1 arasındadır (3-6). Her yaşta görülebilmese rağmen, erişkin hayatta çocukluk dönemine göre daha sık gözlenmektedir. Kadınlarda sıklığı iki kat fazladır ve en sık 20-40 yaş arasındaki çalışan popülasyonda görülür (2,6).

Kronik ürtiker etiyojisi akut ürtikere göre önemli oranda farklılıklar göstermektedir (1-6). En sık belirlenen neden fiziksel tetikleyicilerdir. Bir çocukta birden fazla fiziksel tetikleyici kronik ürtiker nedeni olabilir. Çocuklarda semptomatik dermatografizm, soğuk, kolinerjik ve gecikmiş basınç ürtikeri en sık belirlenen tetikleyicilerdir (5).

Besin allerjisi (IgE-aracılı) daha nadir bir etiyolojik faktördür (5). Özellikle günlük döküntüleri olan bir çocukta etiyolojide öncelikle besin allerjisi düşünülmemelidir (2). Son dönemde yapılan çalışmalar, besin katkı maddelerinin (renklendirici, koruyucu) pseudoallerjik (IgE-aracılı olmayan) etki ile kronik ürtikere yol açabileceği gösterilmiştir (5). Enfeksiyonlar akut ürtikerdeki gibi belirgin bir etiyolojik faktör değildir (1). Hepatit B, C gibi viral enfeksiyonlar ile H.pylori, diş absesi, üriner sistem bakteriyel enfeksiyonları ve Anisakis Simplex gibi paraziter enfeksiyonlar yapılan çeşitli çalışmalarda kronik ürtiker nedeni olarak gösterilmiş ve bunların tedavisi ile klinik düzelmenin sağlandığı çalışma sonuçlarında bildirilmiştir (9,18). Ancak kronik ürtiker etiyojisinde saptanan bu etkenlerin sıklığı çalışmalar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Bu durum diyet alışkanlıklarındaki ve enfeksiyon sıklıklarındaki bölgesel farklılıklar ile açıklanmaktadır (3-4).

Kronik ürtikerin bazı otoimmün hastalıklar ile birlikteliği siktir. Kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidit bunlardan en iyi bilinenidir (1-4). Kronik ürtikerli hastaların %12-14'ünde anti-tiroglobulin ve anti-peroksidaz otoantikör varlığı gösterilmiştir. Çölyak hastalığı, kronik ürtikerle ilişkili bir diğer otoimmün hastalıktır (6). Kronik ürtikerli olgularda genel popülasyona göre bu hastalığın görülme sıklığı yüksektir. Bazı çalışmalar, bu hastalara

uygulanan diyet ve tedavi ile kronik ürtiker kliniğinin düzeldiğini göstermiş olsa da, bu hastalıklar ile kronik ürtiker arasındaki nedensel ilişkiyi tam olarak ortaya koyacak yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır (1,19).

Kronik ürtiker ayrıca sistemik hastalıkların bir bulgusu olarak da ortaya çıkabilmektedir.3,4 Sistemik lupus eritematozis (SLE), Sjörge Sendromu ve romatoid artrit gibi kollejen doku hastalıkları bunların en iyi bilinenleridir. Ayrıca, solid veya hematolojik maligniteler ile birlikteliğinin rapor edildiği yayımlar bulunmaktadır. Ancak, bu birlikteliğin koincidans olması daha muhtemeldir. Ürtiker tablosu malignitenin tedavisi ile düzeliyorsa, ürtiker ile malignite arasında bir ilişkiden bahsedilebilir (1-6).

Kronik ürtikerde stres tetikleyici ve şiddeti artırıcı bir faktördür (12,15). Olası mekanizma olarak, kronik ürtiker hastalarındaki artmış kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) reseptör düzeyine paralel olarak, stres nedeniyle salınan CRH düzeyindeki artış sonucunda deri mast hücre degranülasyonunun oluştuğu ileri sürülmektedir (20).

Kronik ürtikerli olguların yaklaşık yarısından fazlasında neden belirlenemez ve kronik spontan ürtiker olarak sınıflandırılır (6). Son dönemde bu hastaların yaklaşık %30-50'sinde otoimmünitenin patogeneze rol oynadığını destekleyen otoantikörler saptanmıştır (1-6). Bunlardan en sık görüleni, bazofil ve mast hücre yüzeylerindeki yüksek affiniteli IgE reseptörünün alfa zincirine (FC $\epsilon$ R1 $\alpha$ ) karşı oluşan otoantikördür. İkincisi ve daha nadir görülen IgE antikorunun kendisine karşı gelişen anti-IgE otoantikörüdür. Bu IgG tipindeki otoantikörler, FC $\epsilon$ R1 $\alpha$  veya IgE'ye bağlanarak bazofil ve mast hücrelerinin aktivasyonuna neden olmaktadır (1-6). Kronik ürtiker etiolojisinden sorumlu otoantikörlerin belirlenmesi bir alt grup olarak "kronik otoimmün ürtiker" veya "otoantikör ilişkili ürtiker" tanımının yapılmasını beraberinde getirmiştir (1,4). Kronik otoimmün ürtiker görülme sıklığı erişkin ve çocuk olgularda benzer oranlardadır (2).

### IIIc. Tetiklenebilir (Fiziksel) Ürtiker Tipleri

Bunların ortak özelliği tetikleyicilere maruziyet sonrasında ürtiker kliniğinin tekrarlamasıdır. Klinik oluşumuna neden olacak tetikleyici uyarının şiddeti ve süresi hastadan hastaya hatta aynı hastada zamanla değişkenlik gösterebilir (4-6).

#### *Semptomatik Dermografizm*

Tetiklenebilir (fiziksel) ürtikerin en sık görülen formudur (4). Toplumdaki sıklığı %2-5'tir. Ancak, olguların çok az bir kısmında tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

Derinin künt bir cisimle çizilmesini takiben hızlı bir şekilde önce refleks vazokonstriksiyona bağlı beyaz bir hat, takiben kaşıntı, eritem ve lineer bir şişliğin oluştuğu klinik tablodur. Lezyonların iyileşme süresi (30 dakika) oldukça kısadır. Hastaların yaklaşık yarısında serum ile pasif transferinin gösterilmesi nedeniyle IgE-aracılı bir mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmüş olmasına rağmen ilişkili olabilecek herhangi bir antijen tespit edilememiştir (6).

#### *Soğuk Ürtikeri*

Soğuk ürtikeri, soğuğa maruziyetten kısa süre sonra ortaya çıkan ürtiker tablosudur. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve cinsiyet ayrımı yoktur. Ürtiker daha çok soğuk madde ile doğrudan temas eden yerde görülmektedir. Sıcaklığın değişim miktarından çok, ani olması önemlidir. Olguların çoğunda, soğuk veya rüzgârlı havalarda dışarı çıkılması kliniğin oluşmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda, vücudun tamamının soğukla ani teması (örn; soğuk suda yüzme gibi) çok fazla miktarda vazoaktif mediatör salınmasına ve sonuçta hipotansiyon ve şok tablosunun gelişmesine neden olabilir. Literatürde, soğuk ürtikere bağlı gelişen hipotansiyon ve şok sonrasında ölümler bildirilmiştir (6,12).

Soğuk ürtikeri kriyoglobulinemi, soğuk aglütininin hastalığı, kriyofibrinojenemi ve paroksizmal soğuk hemoglobinürisi gibi soğukta fonksiyon kazanan anormal immünglobulinlerin bulunduğu hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Ancak, vakaların büyük kısmında anormal bir protein tespit edilememekte ve idiopatik olarak adlandırılmaktadır (6).

#### *Geç Basınç Ürtikeri*

Basınç ürtikeri, basınca maruz kalan vücut bölgelerinde yaklaşık 4-6 saat sonra ortaya çıkan ürtiker ve anjioödem tablosudur. Heterojen bir kliniğe sahiptir. Erkeklerde daha sıktır ve genellikle otuzlu yaşlarda görülür. Bazı hastalarda, basınca maruz kalan bölgelerde ürtiker gelişmesinin sadece şişlik oluşabilir. Bu nedenle basınç ilişkili anjioödem olarak da adlandırılmaktadır. Lezyonlar, genellikle vücudun giysilerle (iç çamaşırı ve çorabın lastik bölgeleri) basınca maruz kalan bölgelerinde oluşmaktadır. Uzun süreli yürüme sonrası ayak tabanlarında, oturma sonrası gluteal bölgede ve elle yapılan basınç uygulamaları sonrasında elde gelişebilir. Hastaların, lezyon bölgesinde kaşıntıdan çok ağrı ve yanma hissi tarif etmeleri, antihistaminlere genellikle cevap alınmaması, hastalığın patogenezinde bradikinin gibi vazoaktif mediatörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (14,21).

### ***Kolinerjik Ürtiker***

Tetiklenebilir ürtikerin yaklaşık %30'unu oluşturur (21). Kolinerjik ürtiker, egzersiz, terleme, stres veya sıcak banyo yapma gibi uyaranlara maruziyet sonrası ortaya çıkan, etrafı belirgin eritemle çevrili küçük noktasal ürtikerlerin olduğu klinik tablodur. Nadiren acılı yiyecekler ve alkol tüketimi sonrasında da gelişebilmektedir. Lezyonlar, bu uyaranların vücut ısısını artırması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla genç erişkin bireylerde görülmektedir. Kliniğin ilk olduğu dönemlerde lezyonlar daha çok göğüsün üst kısmı ile boyun bölgesinde görülürken, zamanla tüm vücuda yayılabilir. Bazı hastalarda, kolinerjik sistem aktivasyonuna bağlı olarak lakrimasyon, salivasyon ve diyare gibi klinik bulgular da gelişebilir (6, 21).

### ***Solar Ürtiker***

Güneş ışığına (280-760 nm) maruziyet sonrası, saniiyeriler içerisinde kaşıntı, kızarıklık ve kabarıklık gelişir. Lezyonlar genellikle 1-3 saat içinde kaybolmaktadır. Herhangi bir yaşta görülebilmeye karşın, genellikle 30-40'lı yaşlardaki kadınlar daha sık etkilenmektedir. Oldukça nadir olarak görülmesine karşın, vücudun büyük kısmının güneş ışığına maruz kalması sonrasında hipotansiyon ve solunum sistemi bulguları gelişebilir (6).

### ***Akuajenik Ürtiker***

Suyun sıcaklığından bağımsız olarak, direkt suyla temas sonrasında ortaya çıkan ve kolinerjik ürtiker lezyonlarına benzeyen noktasal çevresi belirgin eritemli ürtiker tablosudur (3,4).

### ***Vibrasyon Ürtikeri***

Ailesel geçişin bildirildiği nadir görülen ürtiker tipidir. Sporadik vaka raporları da bildirilmiştir. Özellikle pnömatik çekiç kullanan kişilerde, maruz kalınan vibrasyon uyarımı sonrasında belirgin kaşıntı ve ödemle seyreden klinik tablodur (6).

### ***Kontakt (Temas) Ürtiker***

Kontakt ürtiker, ekzojen protein ve kimyasallara verilen aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Klinik sadece antijenle temasın olduğu bölgede gözlenir. Kontakt ürtiker oluşumundaki mekanizma IgE-aracılı mast hücre aktivasyonudur. Duyarlılığı bulunanlarda hayvan salgıları, gıdalar, kimyasal maddeler ve lateks gibi allerjenlere maruziyet sonrasında gelişebilmektedir (1).

## **IV. Tanı**

Akut ürtikerde tanı ayrıntılı klinik öykü ve fizik muayene ile konulur (1,6). Akut ürtiker çocuklarda sıklıkla infeksiyonlar, besin ve ilaç allerjilerine bağlı gelişebileceğinden öykü dikkatlice bu açılardan sorgulanmalıdır. Özellikle süt çocuklu döneminde ülkemiz için başta inek sütü ve yumurta başta olmak üzere IgE-aracılı besin allerjisi akılda tutulmalı; ürtiker anafilaksin bir parçası olabileceğinden diğer sistemlere ait semptomlar ve fizik muayene bulguları anafilaksi açısından dikkatlice sorgulanmalıdır (4). Klinik öykü ile şüpheli tetikleyici nedenin belirlenemediği durumlarda güncel uluslararası rehberler akut ürtiker tanısında rutin laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını önermemektedir (1-4). Bu olgular çoğunlukla uygun semptomatik tedavi ile veya kendiliğinden iyileşmektedir. Ancak, mutlaka olgular klinik düzelmeye açısından mutlaka takip edilmelidir (5).

Kronik ürtikerde ise tanıya yönelik yapılacak birçok test bulunmakta ve halen pratik hayatta hekimler tarafından tanısal değerlendirme amacıyla gereğinden fazla tetkik yapılmaktadır (3). Ancak çalışmalar tanısal amaçlı geniş kapsamlı laboratuvar tetkiklerin tanıyı belirlemede anlamlı bir katkısının olmadığını ortaya koymuştur (22). Bu nedenle güncel rehberler kronik ürtiker tanısında basamaklı tanı algoritmalarının kullanılmasını önermektedir (Şekil 1) (4). Bu rehberlerde, her hasta için detaylı, invaziv ve maliyeti yüksek standart bir tanısal değerlendirme yapılması önerilmemektedir (1-4). Bu rehberlerin tanı algoritmalarının ilk basamağını, ayrıntılı klinik öykü ve fizik muayene ile olası sistemik hastalık birlikteliğinin dışlanmasını sağlayacak olan tam kan sayımı (TKS), C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon gibi temel laboratuvar testleri oluşturmaktadır. Birbirleriyle büyük oranda benzerlikler taşıyan bu tanı algoritmalarında, detaylı testlerin kliniği uzun süredir devam eden, şiddetli ve/veya persistan semptomlara sahip hastalarda yapılması önerilmektedir (Tablo 4) (4,23).

Kronik ürtiker tanısının temelini de ayrıntılı klinik öykü ve fizik muayene oluşturur (1-6). Buradan etiyolojiye yönelik elde edilecek bulgular tanı için istenecek laboratuvar testlerine rehberlik edecektir. Hekimlerin aşağıdaki soruların cevaplarını kapsayacak şekilde hastalardan klinik öykü alması oldukça önemlidir (4).

- Hastalığın başlangıç zamanı
- Lezyonların görülme sıklığı ve iyileşme süresi
- Semptomların gün içi değişkenliği
- Hafta sonu/hafta içi/ seyahat sırasında görülme sıklığı
- Ürtiker lezyonlarının şekli, büyüklüğü ve dağılımı

- Anjioödem eşlik edip etmediği
- Lezyonlara eşlik edebilecek kaşıntı, yanma hissi veya ağrının varlığı
- Lezyonların oluşumuyla fiziksel tetikleyicilerin veya egzersizin ilişkisi
- Lezyonların oluşumuyla alınan besinler arasındaki olası ilişki
- Lezyonların oluşumuyla kullanılan ilaçların ilişkisi (NSAİİ, hormon, immünizasyon, laksatifler, göze veya kulak damlası, vitaminler, bitkisel içerikli ilaçlar)
- Kliniğe eşlik eden ateş, halsizlik, kilo kaybı, artralji ve artrit gibi sistemik hastalık bulgularının varlığı
- Çalışmakta olduğu iş alanı ve sıklıkla yapılan hobiler
- Ailede ve çocukta atopi ve ürtiker öyküsü
- Özgeçmişte veya eşlik eden infeksiyon, allerji, tiroid, kollejen doku, gastrointestinal veya diğer sistemik hastalık varlığı
- Eşlik eden psikosomatik veya psikiyatrik hastalık varlığı

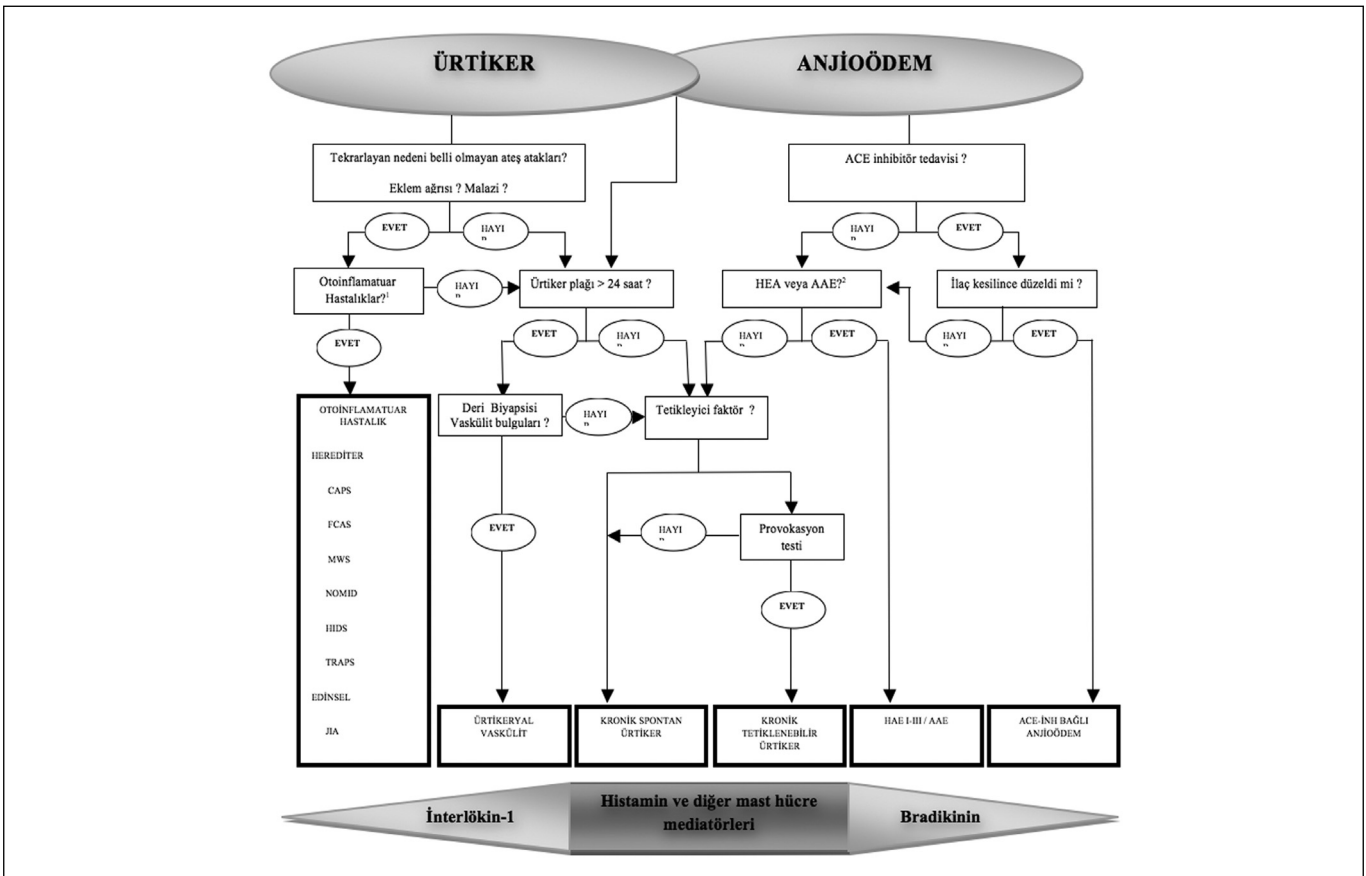
Yaşamdaki stres düzeyi

Kliniğin yaşam kalitesi üzerine olan etkisi

Kullanılan tedaviler ve bu tedavilere klinik yanıt

Yukarıdaki sorulara alınacak yanıtlar ve fizik muayene bulguları sonucunda olası tetikleyici faktör ya da faktörler belirlenmişse bir sonraki aşamada bu tetikleyicilere yönelik uyarı (provokasyon) testleri yapılmalıdır (1-4). Bu testler tanı konulmasının yanında kliniğin oluşması için gerekli uyaran eşliğinin de belirlenmesini sağlamaktadır. Bu eşliğin belirlenmesi klinik izlemde, hastalığın şiddetinin ve tedavi yanıtının belirlenmesinde faydalı olacaktır (4). Ancak, günümüzde sadece soğuk ürtiker (Temp-Test®) ve semptomatik dermografizm (dermografometre) için standardize edilmiş ticari provokasyon testleri bulunmaktadır (24).

Besin allerjisi (IgE-aracılı) çok nadiren kronik ürtiker sebebi olabilmektedir (1-4). Aile veya hastaların çoğunluğu gelişen ürtikerin besin allerjisi ile ilişkili olduğuna inanmakta ve sıklıkla birinci basamak hekimler tarafından allerji testi yapılması amacıyla hastanelere sevk edil-



**Şekil 1.** Ürtiker tanı algoritması. 1 Aile öyküsü ve semptomların başlangıç zamanı detaylı sorgulanmalı, kan inflamasyon belirteçlerinde (CRP, Sedimantasyon) artış gözlenmeli, periodik sendromlar için genetik mutasyon bakılmalıdır. 2 Serum kompleman C4, C1q esteraz düzeyi ve fonksiyonu, erişkinlerde C1q inhibitör antikoru ve genetik mutasyon çalışması yapılmalıdır. CAPS, kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar; FCAS, ailevi soğuk otoinflamatuar sendromlar; MSW, Muckle Wells Sendromu; NOMID, neonatal başlangıçlı multisistemik inflammatuar hastalık; HIDS, Hiper-IgD sendromu, TRAPS, Tümör nekroz alfa ilişkili periyodik sendrom; HAE, Hereditör anjioödem; AAE, Akkiz anjioödem; ACE; Anjiotensin convering enzim; JIA, Juvenil idiyatik artrit. Allergy 2014;69:868-87.

**Tablo 4.** Ürtiker tanısında kullanımı önerilen testler\*

Tip	Alt tipler	Temel Tanı Testleri	Detaylı Tanı Testleri
Spontan ürtiker	Akut ürtiker	önerilmez	önerilmez
	Kronik ürtiker	CBC, ESR veya CRP Şüpheli ilaçların kullanımı önlenebilir (örn: NSAİİ)	Deri prik testi Tiroid hormonları ve otoantikoları Diğer fonksiyonel otoimmün antikolar (çölyak otoantikoları, ANA, anti-DNA) İnfeksiyon hastalıkları (örn. H.Pylori) Otolog serum testi Psedoallerjenik diyet (3 hafta) Triptaz † Cilt biyopsisi
Tetiklenebilir ürtiker	Soğuk ürtikeri	*Soğuk provokasyonu testi (ön kol buz testi, soğuk su veya rüzgar testi)	CBC, ESR veya CRP, kriyoproteinler, prote in elektroforezi diğer oto-inflamtuar hastalıkların ayırıcı tanısı için önerilir
	Geç basınç ürtikeri	*Basınç testi	önerilmez
	Sıcak ürtikeri	*Sıcak su provokasyon testi	önerilmez
	Solar ürtiker	*Değişik dalga boyutlarında UV veya ışıkla provokasyon testi	Diğer dermatozlar dışlanmalı
	Semptomatik dermografizm	*Cildin sert cisimle çizilmesi (dermagrafometre)	CBC, ESR veya CRP
	Kolinerjik ürtiker	Egzersiz veya sıcak banyo ile provokasyon	önerilmez
	Akuajenik (su) ürtiker	Vücut sıcaklığındaki ıslak giysi ile provokasyon (20 dakika)	önerilmez
	Kontakt (temas) ürtiker	Deri prik testi	önerilmez
	Vibratuar anjioödem	Vorteks ile test	önerilmez

\* 4 nolu yayından alınmıştır. CBC, tam kan sayımı; ESR, sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein, ANA, antinükleer antikor

† Şiddetli, persistan ve/ veya uzun süreli hastalık varlığında ya da ayırıcı tanı gereksinimi olduğunda şüphe edilen nedene göre yapılmalıdır. Klinik öykü istenilecek testler için belirleyici olmalıdır.

‡ Şiddetli hastalık varlığında; \* Provokasyon testinde klinik ile ilişkili tetikleyici uyaran eşiği belirlenmelidir.

mektedir. Hastalar/aileler 24 saat veya daha uzun süre önce almış oldukları besinlerle gelişen klinik bulgular arasında ilişki kurmaktadır (2). Ancak, besinlerin alınmasının üzerinden bir gece geçen veya sabah kalktığında bulguları ortaya çıkan hastalarda besin allerjisi öncelikle düşünülmemelidir. Özellikle günlük semptomlara sahip hastalarda besin allerjisi (IgE-aracılı) oldukça nadirdir (1,4). Ürtiker nedeni olarak besin allerjisi (IgE-aracılı);

- Belirli bir besin alınımından sonraki ilk 60 dakika (genellikle ilk 20 dakika) içinde klinik bulgular ortaya çıkıyor ve aynı besinin tekrar alımı sonrasında klinik bulgular tekrarlıyorsa,
- Egzersizli takiben belirli bir besin alınımından sonra klinik bulgular ortaya çıkıyorsa
- Lateks maruziyeti sonrasında oluşuyorsa ve
- Bilinen duyarlılığa sahip bireyde aynı antijenle temas sonrası klinik bulgular ortaya çıkıyorsa öncelikle düşünülmemelidir (2).

Yukarıdaki klinik öykülerden birine sahip hastalarda olası allerjenle epidermal prik testi veya spesifik IgE ölçümü yapılmalıdır (6).

Son dönemlerde besin katkı maddelerine (koruyucu, renklendirici) bağlı gelişen psedoallerjik (IgE-aracılı olmayan) reaksiyonlar da kronik ürtiker nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle hazır gıda ve abur cubur tüketme alışkanlığına sahip olgularda öncelikle diğer tetikleyici faktörler saptanamıyorsa psedoallerjik reaksiyon varlığı değerlendirmek amacıyla diyet günlüğü tutulabilir. Diğer rehberlerden farklı olarak EAACI rehberi tanı algoritmasında, özellikle semptomatik tedaviye yanıtız olgularda 3-4 hafta süre ile besin katkı maddelerinin uzaklaştırılacağı diyet eliminasyonun yapılması önerilmektedir. Bu dönemde klinik, diyet eliminasyonundan bağımsız olarak kendiliğinden düzelmiş olabilir. Bu nedenle diyet eliminasyonuna klinik yanıt veren hastalarda diyetin açılması ile kliniğin tekrarladığının gösterilmesi son derece önemlidir (4).

Klinik öykü ve fizik muayene ile olası tetikleyici belirlenemeyen kronik spontan ürtikerli olgularda ilk basamak laboratuvar testleri olarak CBC, CRP ve sedimentasyon ölçümü yapılmalıdır (1-4). Sedimentasyon yüksekliği bulunan hastalarda öncelikle eşlik eden sistemik has-



talık varlığından şüphe edilmelidir. Sadece ürtikere bağlı sedimantasyon yüksekliği beklenmez. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, organomegali, artalji ve artrit gibi semptom ve bulgularında kliniğe eşlik etmesi sistemik hastalık varlığını kuvvetlendirir. Bunlar arasında kollejen doku hastalıkları (SLE), sistemik vaskülitler, kronik enfeksiyonlar (Hepatit B, C, H.pylori), paraproteinemiler başlıca düşünülmeli gereken hastalıklardır. Böyle olgularda kompleman C3 ve C4 düzeyleri, ANA, serum protein elektroforezi, hepatit serolojisi ve idrar analizleri yapılmalıdır. Aynı zamanda olguda veya ailesinde tiroid hastalığı olanlarda tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikör düzeyleri ölçülmelidir (1-4). Büyüme ve gelişme geriliği, ishal başta olmak üzere gastrointestinal semptomları olan özellikle çocuk hastalarda çölyak serolojisi araştırılmalıdır (2,3). Tüm bu ileri laboratuvar tetkikleri klinik öykü ve fizik muayene bulgularına göre istenmelidir (1-6). Rutin olarak malignite veya kronik enfeksiyon varlığını dışlamak için laboratuvar testleri istenmemelidir (3).

Kronik spontan ürtikeri olan, antihistamin tedavisine yeterli klinik yanıt almamayan, şiddetli ve persistan seyirli seçilmiş olgularda EAACI/WAO rehberi tanı algoritmasının ikinci basamağında, kronik otoimmün ürtiker (otoantikör ilişkili kronik ürtiker) varlığı değerlendirmek amacıyla otolog serum testi (OST) veya bazofil histamin salınım testi (BHST) yapılmasını önermektedir (3-4). Otolog serum testi herhangi bir masraf gerektirmeyen, hastaların serumlarındaki non-spesifik histamin salgılatıcı faktör(lerin) ve dolayısıyla otoimmünitenin varlığının değerlendirildiği bir testtir. Bu testin yapılmasında standardizasyonu sağlamak amacıyla EAACI 2009 yılında bir ortak görüş raporu yayınlamıştır (25). Ancak son dönemdeki çalışmalarda, sağlıklı kontrollerin %40-45'inde, allerjik veya allerjik olmayan solunum sistemi semptomları olan çocuk ve erişkin olguların %40-80'ninde OST'nin pozitif olduğunun gösterilmesi, invaziv yöntem olması, enfeksiyon bulaştırma riskinin dışlanamaması ve düşük duyarlılık ve seçiciliğe sahip olması nedeniyle özellikle çocuklar yaş grubunda BHST'nin OST yerine kullanılması ağırlık kazanmıştır (4). Bu rehberlerin aksine Amerikan rehberi tanı algoritması ise bu otoantikörler ile ürtiker kliniği, seyri, tedavi yanıtı ve prognozu açısından tam olarak nedensel ilişkinin halen yeterli kanıt düzeyinde ortaya konulamaması nedeniyle kullanımlarını önermemektedir (1).

Ürtiker ayırıcı tanısında farklı patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı, bazılarında ürtikerin kliniğin bir par-

çası olarak ortaya çıktığı sistemik hastalıklar öncelikle düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda en önemli nokta vaskülit bulgularının ürtikerden ayırt edilmesidir. Lezyonlar basmakla solmuyor ve peteşi ve purpura lezyonlara eşlik ediyorsa, lezyonların iyileşmesi 24 saatten uzun sürüyor ve iyileşen yerlerde hiperpigmentasyon oluşuyorsa, kaşıntı yerine ağrı ve hassasiyet lezyonlara eşlik ediyorsa vaskülit lehine değerlendirilmelidir (2). Klinik olarak vaskülitten şüphelendiğinde tanıyı doğrulamak amacıyla lezyonlardan cilt biyopsisi alınmalıdır (5,6). Biyopside küçük damarları tutan nekrotizan vaskülit bulguları, immünofloresan incelemede immünglobulin ve kompleman depolanması görülür (5,6). Ürtiker tanısında vaskülit şüphesinin olmadığı durumlarda rutin cilt biyopsisi yapılması önerilmemektedir (1-6). Çünkü bugüne kadar yapılan çalışmalarda belirlenmiş olan histopatolojik bulguların hiçbirisi ürtiker etiolojisini ve tiplerini belirlemek için spesifik ve patogonomik özellikler taşımamaktadır (5,6).

## V. Tedavi

Günümüzdeki rehberlerde önerilen ürtiker tedavi algoritması esas olarak iki başlık altında toplanmaktadır. Bunlardan ilki altta yatan nedenlerin ve tetikleyici faktörlerin belirlenmesi ve eliminasyonudur. Ancak hastaların çoğunda tedavi edilebilir bir neden belirlenemez (6). İkincisi ise semptomatik tedavidir. Bu tedavi yaklaşımlarıyla tüm hastaların semptomsuz kalmasını sağlamak esas amaçtır (1-6).

En iyi tedavi yaklaşımı ürtikerin nedenini belirlemek ve tedavi edebilmektir (4-6). Tetiklenen ürtikerde uyarandan kaçınmak en iyi tedavi seçeneğidir. Ancak, bunun hastalar tarafından gerçek hayatta sağlanabilmesi hiç kolay değildir. Mutlaka hastalara tetikleyici faktörlere nasıl maruz kalabileceği ve kaçınma yolları hakkında yeterli bilgi verilmelidir. Buna rağmen hastaların çoğunda kliniğin gelişimine neden olabilecek tetikleyici uyarın şiddetinin düşük olması bunlardan tam olarak kaçınabilmeyi olanaksız hale getirmektedir (1-4). Klinik öykü uyumlu ve laboratuvar testleriyle belirlenmiş besin allerjili (IgE-aracılı) olgularda sorumlu besin diyetten uzaklaştırılmalıdır (5,6). Ayrıca, besin katkı maddelerine bağlı olarak pseudoallerjik (IgE-aracılı olmayan) reaksiyonun etiolojiden sorumlu olduğu düşünülen durumlarda, hastalar düşük pseudoallerjen içerikli özel diyet uygulanabilir ve klinik cevap değerlendirilebilir (4). Besin allerjisinde (IgE-aracılı) sorumlu besinin diyetten uzaklaştırılmasından sonraki 24-48 saat içinde klinik iyileşme sağlanırken, pseudoallerjik reaksiyonda klinik iyileşmenin görülebilmesi

için en az 3-4 hafta süreyle bu diyetin uygulanması gereklidir (4). Bazı çalışmalarda, kronik spontan ürtikerli olguların yaklaşık yarısında klinik iyileşme geliştiği gösterilmiştir (3).

İlaçlar hem ürtiker nedeni hem de ürtiker alevlenmelerine neden olabilmektedir. Bundan dolayı ürtiker nedeni olan ilaçların kullanımı bırakılmalı veya güvenilir diğer grup ilaçlarla değiştirilmelidir (1-4). Ayrıca, ürtikerli hastalarda opiatlar, salisilat ve diğer NSAİİ kullanımından mümkün olduğunca uzak durulmalıdır (1). Enfeksiyon ve kronik sistemik inflamatuvar hastalıkların tedavisi ile ürtiker kliniği düzelebilir. Stresli yaşamla ürtiker arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamış olsa da, çalışma sonuçlarının çoğu stresin kronik spontan ürtiker gelişiminde, hastalığın alevlenmesi ve şiddetinin artmasında tetikleyici bir faktör olduğunu desteklemektedir (14,15). Ayrıca, ürtikerin kendisi de hastalar için önemli bir stres kaynağıdır. Bu nedenle hastaların stresten uzaklaşması klinik şiddeti azaltacak ve yaşam kalitesinin artmasını sağlayacaktır (12). Kronik spontan ürtikerli hastaların önemli bir kısmında anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluk görülmektedir. Bu nedenle hastaların tedavisinde eşlik eden psikiyatrik hastalık varlığı değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (12, 26).

### Semptomatik Tedavi

Semptomatik tedavide güncel rehberler birbirleriyle oldukça benzerlik gösteren basamaklı tedavi algoritmalarının kullanılmasını önermektedir (Şekil 2 ve 3) (1-4).

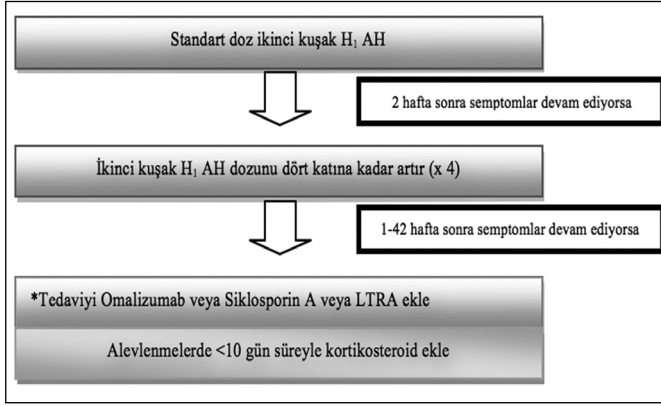
Antihistaminler ürtiker tedavisinin temelini oluşturur ve tüm ürtiker formlarında etkilidir (5,6). Bütün rehberler ilk basamak tedavisi olarak antikolinergik yan etkisi olmayan ve santral sinir sistemini baskılayıcı etkileri minimal olan ikinci kuşak antihistaminlerin kullanılmasını önermektedir (1-4). Ürtiker tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış oldukça güvenilir ilaçlardır. Aynı zamanda uzun terapötik etkinliğe sahip olmaları ve günde tek doz kullanılmaları tedaviye uyumunu artırmaktadır (1-6). Setrizin, levosetizin, loratadin, desloratadin, feksofenadin ve rupatadin çocukluk yaş grubunda güvenle kullanılacak ikinci kuşak antihistaminlerdir (4).

İkinci kuşak antihistaminler önerilen dozlarda kullanıldığında kronik ürtikerli hastaların yaklaşık yarısında yeterli klinik yanıt elde edilememektedir (15). Klinik pratikte uzun zamandır antihistamin dozlarının artmasıyla daha iyi klinik yanıt alındığı bilinmektedir (2,4). Son dönemde setrizin, levosetizin, desloratadin ve rupatadin ile yapılan çalışmalarda, önerilen dozlardan dört kat yüksek doz-

larda kullanımlarının tedavi etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (27,28). Bu nedenle klinik yanıt alınamayan hastalarda önerilen dozların üzerine çıkarak antihistamin kullanılması rehberler tarafından önerilmektedir (1-4). Son EAACI rehber algoritmasında, önerilen dozda yanıt alınamayan tüm hastalarda klinik yanıt sağlanana kadar önerilen dozun dört katına kadar çıkılması ikinci tedavi basamağı olarak önerilmektedir (Şekil 2) (4). Ancak yüksek doz (önerilen dozun dört katı) kullanım beraberinde hastadan hastaya değişkenlik gösterse de sedatif yan etkilerin ortaya çıkabilmesine neden olmaktadır (1,2).

İkinci kuşak antihistamin ilaçların klinik etkinlikleri hastadan hastaya farklılık gösterir (6). Bu nedenle önerilen dozda uygulanan tedaviye yanıt vermeyen bir hastada diğer bir ikinci kuşak antihistamin daha iyi bir klinik yanıt verebilir. Aynı zamanda, her molekülünün histamin reseptörüne bağlanma ve onu inaktif durumda stabilize edebilme yeteneği değişkenlik gösterir. Bu nedenle ilk basamak tedaviye yanıt vermeyen bir hastanın tedavisine farklı molekül ikinci kuşak antihistamin eklenebilir ya da bununla değiştirilebilir. Özellikle BSACI ve Amerikan rehber algoritmalarında ikinci basamakta bu seçenekler yüksek doz kullanıma alternatif olarak önerilmektedir (1,2) (Şekil 3).

Birinci kuşak antihistaminler, ciddi antikolinergik ve santral sinir sistem baskılayıcı yan etkilere sahiptir (5,6). Kan-beyin bariyerini geçtikleri için santral sinir sisteminde sedasyon yapmakta, kognitif ve psikomotor performansı bozmakta ve hastaların günlük yaşamlarını önemli oranda etkilemektedir. Ayrıca birçok ilaçla etkileşime girebilmeleri (sedatifler, analjezikler, hipnotikler ve monoamin oksidaz inhibitörleri) ve terapötik etki sürelerinin kısa olması diğer önemli dezavantajlarıdır (1-6). Hidroksizine göre difenhidramin, klorfeniramin ve prometazinin daha fazla potansiyel yan etkiye sahip oldukları bilinmektedir (1). Güncel hiçbir rehber ilk basamak tedavide bu ilaçların kullanımını önermemektedir (1,2,4). Ancak Amerikan rehberi klinik etkinlikleri tam olarak bilinmeyen, yüksek maliyetli ve ciddi yan etki geliştirme riski bulunan diğer alternatif tedavilere geçilmeden önce birinci kuşak antihistaminlerinde (örn; hidroksizin, doksepin) mevcut tedaviye ek olarak denenebileceğini belirtmektedir (Şekil 3) (1). Ayrıca, bu rehberler LTRA'ların da bir tedavi seçeneği olarak bu basamakta kullanılmasını önermektedir (1,2). Düşük tedavi etkinliklerine rağmen, LTRA'ların iyi güvenlik profiline ve düşük maliyete sahip olmaları bu önerinin temelini oluşturur. EAACI rehber algoritmasında ise LTRA'lar diğer alternatif tedavileri oluşturan oma-

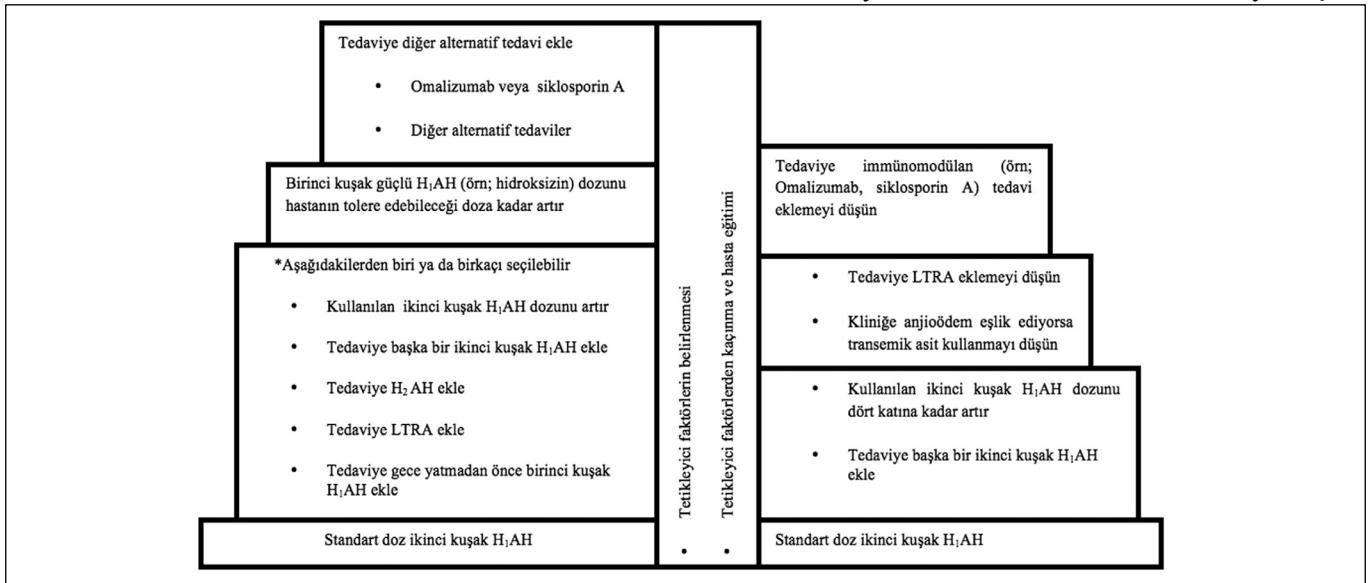


**Şekil 2.** Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisinin (EAACI) kronik ürtiker tedavi algoritması.

\* Sıralama tercih önceliğini göstermemektedir. AH, antihistamin; LTRA, lökotrien reseptör antagonisti; Allergy 2014;69:868-87

lizumab ve siklosporin ile birlikte üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Bu basamakta hangisinin (LTRA, omalizumab veya siklosporin A) tercih edileceği konusundaki karar hekime bırakılmıştır ve hasta bazında karar verilmesi önerilmektedir (4).

Siklosporin A, ürtiker tedavisinde en fazla bilgiye sahip olunan immünüsüpresif ilaçtır (6). Mast hücresinden mediatör salınımını engellemektedir (1,2). Son dönemde antihistamin tedavisine cevap alınmayan kronik ürtikerli hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda anlamlı düzeyde kliniği iyileştirici etkisi olduğu belirlenmiştir (29-31). Aynı zamanda kortikosteroidlere göre çok daha iyi bir risk/fayda oranına sahiptir (1-4). Bu nedenle klinik kontrol için uzun süre kortikosteroid kullanımı gereken hastalarda steroid kurtarıcı tedavi olarak kullanılabilir.



**Şekil 3.** Amerikan JTF rehberinin ve İngiliz Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneğinin (BSACI) kronik ürtiker tedavi algoritması.

\* Sıralama tercih önceliğini göstermemektedir. AH, antihistamin; LTRA, lökotrien reseptör antagonisti; J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1270-7; Clin Exp Allergy 2015;45:547-65.

lir. Ancak önemli yan etkilere sahiptir ve yakın klinik takip gereklidir (6).

Omalizumab, monoklonal anti-IgE antikorudur. Son dönemde yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalar kronik ürtikerli hastalarda oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur. Önceleri kronik otoimmün ürtikerde etkili olacağı düşünülmüş olsa da tüm kronik ürtiker formlarında etkiliği olduğu ve güvenle kullanılabilceği belirlenmiştir (32,33). Bu tedavinin en önemli dezavantajı yüksek maliyetidir (4). Serum total IgE düzeyinden bağımsız olarak aylık 150-300 mg dozunda kullanımı hastalarda etkin tedavi yanıtı oluşturmaktadır (1,4). Klinik yanıt bazı hastalarda ilk haftada, bazılarında ise aylar sonra ortaya çıkabilir. Ancak sağlanan klinik yanıt tedavi kesiminden hemen sonra bozulmaktadır (23). Geçen yıldan itibaren ülkemizde de omalizumab ürtiker tedavisinde on iki yaş üzeri hastalarda kullanılabilir.

Kortikosteroidlerin, antihistamin tedavisine cevap alınmayan akut ürtikerde ve kronik ürtikerin akut alevlenmelerinde kısa süreli (<10 gün) olarak kullanılması önerilmektedir (4-6). Erişkinlerde prednizolon 40-60 mg/gün, çocuklarda ise 1 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Uzun süreli kullanımları ciddi sistemik yan etkileri nedeniyle önerilmez ve uzun süreli kortikosteroid ihtiyacı olan hastaların mutlaka bu konudaki deneyimli allerji ve dermatoloji kliniklerine yönlendirilmesi gereklidir (2).

İntravenöz immünglobulin, plazmaferez, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  antagonisti, metotreksat, dapson ve sulfasalazin tedavilerinin etkili olduğunu gösteren vaka raporları mevcuttur. Bu tedavi seçenekleri kronik ürtiker tedavisinde deneyimli merkezlerde son tedavi yaklaşımı

**Tablo 2.** Ürtiker Aktivite Skoru (UAS)

Puan	Ürtikeryal Lezyon (plak)	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (24 saatte 20'den az)	Hafif ( rahatsız edici değil)
2	Orta (24 saatte 21-50 arası)	Orta ( rahatsız edici fakat uyku veya günlük yaşamı etkilemiyor )
3	Yoğun (24 saatte 50'den fazla veya birbiriyle birleşen büyük lezyonlar)	Yoğun ( şiddetli, uyku ve günlük yaşamı etkiliyor )

olarak kullanılabilir (1,3). Önceki dönemlerde önerilen sodyum kromoglikat, nifedipin, kolsişin ve indometazin gibi ilaçların klinik etkisinin olmadığı randomize-plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (4). Fototerapi, ciltte bulunan mast hücre sayısını azaltarak etkisini göstermektedir. Kronik ürtiker ve semptomatik dermatografizmde antihistaminlere 1-3 ay süreyle UV-A ve UV-B tedavisi eklenebilir (3).

## VI. İzlem ve Prognoz

Akut ürtikerli hangi hastanın kronikleşeceği önceden öngörülemez (15). Bu nedenle akut ürtikerli hastalarda klinik iyileşme takip edilmeli ya da hastaya klinik seyir hakkında bilgi verilerek ne zaman tekrar başvurması gerektiği belirtilmelidir (1-6).

Kronik ürtikerde tedavi yanıtının değerlendirilmesi tedavi başlangıcından en az 2 hafta sonra yapılmalıdır (4). Bu sürenin sonunda tedaviye yeterli yanıt alınmayan hastada bir üst basamağa geçilmelidir. Hastanın kliniği kontrol altına alınana kadar, her 1-4 haftada klinik cevabın değerlendirilmesi amacıyla kontrol yapılmalıdır (4). Klinik kontrol altına alındıktan sonra rehberler en az 3-6 ay tedaviye devam edilmesini önermektedir (2). Başvuru öncesi hastalık süresi uzun olan veya anjioödem ürtikere eşlik ettiği olgularda bu süre 6-12 aya uzatılabilir (2). Her hastada ürtiker klinik şiddeti dalgalanmalar gösterebilir ve herhangi bir zamanda remisyona girebilir. Bu nedenle hastaların 3-6 ayda bir klinik değerlendirmesi yapılmalıdır. Rehberler tedavinin birden değil de azaltılarak kesilmesinin daha uygun olacağını belirtmektedir (1,2-4).

Rehber algoritmalarına göre yüksek doz antihistamin tedavisine yeterli sürede (1-4 hafta) klinik yanıt alınmayan hastalar ürtiker tedavisi konusunda deneyimli kliniklere sevk edilmelidir (4). Bu hastalara daha önce yapılmamışsa etiyolojik nedenleri belirlemek için detaylı tanısal inceleme yapılmalıdır. Özellikle çocuk hastalar olası alternatif tanılar açısından yeniden değerlendirilmelidir (2,5).

Tedavi izleminde hastalık şiddetinin belirlenmesi hekimlere oldukça önemli bilgiler sağlamaktadır. Tetiklenebilir ürtikerde kliniğe neden olan uyarı düzeyinin be-

lirlenmesi, klinik izlemde hem hastalık aktivitesinin hem de tedavi cevabının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ürtiker aktivite skoru (UAS) akut veya kronik spontan ürtikerli hastalarda kullanılabilir (2,4). Ürtiker aktivite skorlaması ürtiker lezyonları ve kaşıntının şiddetine göre yapılmaktadır (Tablo 5). Hem hasta hem de hekim için UAS hastalığın şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde güvenilir bilgiler sağlar (4). Kronik ürtikerli hastalarda yaşam kalitesinin artırılması tedavinin amaçlarından biridir. Bu nedenle kronik ürtikerli hastalar için geliştirilmiş olan yaşam kalite anketi (CU-Q2oL) Türkçe'ye çevrilmiştir. Bu yaşam kalite anketinin kullanılması kliniğin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olacaktır (34).

Kronik ürtikerli hastaların hekimlerden duymak istedikleri ne zaman düzeleceğinin söylenmesidir. Bunu söyleyebilmek şu an için oldukça güçtür (1-6). Yapılan izlem çalışmalarının sonuçları belirgin farklılıklar göstermektedir (2). Erişkin hastaların çoğunda hastalık süresi bir yıldan fazla, yaklaşık %11'inde beş yıldan uzun süre devam etmektedir (15). Çocuklarda erişkinlere göre sonuçlar daha yüz güldürücüdür (5). Bir çalışmada hastaların %11.6'sı ilk bir yılda, %38.4'ü beş yıl sonunda iyileşirken, diğer çalışmada çocukların %58'nin ilk altı ayda düzeldiği saptanmıştır (35,36). Son dönemde ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların %16'sının ilk bir yılda, %50'sinin ise beş yılın sonunda iyileştiği belirlenmiştir (37).

Kronik ürtikerde prognozu üzerine etkili olan dört önemli faktör belirlenmiştir. Kliniğin şiddetli olması, anjioödem eşlik etmesi, otoimmüniteyi gösteren OST pozitifliği veya fiziksel ürtiker birlikteliğinin olması hastalığın daha uzun seyirli olacağını desteklemektedir (1,4,6).

## Kaynaklar

- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1270-7.
- Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSA-CI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547-65.
- Sánchez-Borges M, Asero R, Anotegui JJ, Baiardini I,

- Bernstein JA, Canonica GW, et al; WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):125-47.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology.; Global Allergy and Asthma European Network.; European Dermatology Forum.; World Allergy Organization.. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868-87.
  5. Saini SS. Urticaria and anjioedema. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Heir RE. *Middleton's Allergy Principles and Practice. Vol.1, Ch.36 8th ed.* Elsevier Inc. Philedelphia, USA, 2014. p.575-587.
  6. Zuraw BL. Urticaria and anjioedema. In: Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA. *Pediatric Allergy Principles and Practice. Ch.52 3th ed.* Elsevier Inc. New York, USA, 2016. p.458-466.
  7. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-87.
  8. Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M, et al. New topics in bradykinin research. *Allergy* 2011;66 (11): 1397-406.
  9. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8.
  10. Huang SW. Acute urticaria in children. *Pediatr Neonatol* 2009;50:85-7.
  11. Bilbao A, García JM, Pocheville I, Gutiérrez C, Corral JM, Samper A, et al. Round Table: Urticaria in relation to infections. *Allergol Immunopathol* 1999;27:73-85.
  12. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
  13. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-7.
  14. Arga M, Harmançi K. Ürtiker ve Anjioödem. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* 2012;3(3):85-98.
  15. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup>LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317-30.
  16. Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol* 2008;144:35-9.
  17. Kapp A, Demarteau N. Cost effectiveness of levocetirizine in chronic idiopathic urticaria : a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Clin Drug Investig* 2006;26:1-11.
  18. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273-82.
  19. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzù G, Comisi F, Vita D, Barberio G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:428-32.
  20. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianeas NG, Tiblalex D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2005;125:952-5.
  21. Khan DA. Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:439-46.
  22. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:409-16.
  23. Fine LM, Bernstein JA. Urticaria Guidelines: Consensus and Controversies in the European and American Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(6):30.
  24. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715-21.
  25. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-68.
  26. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011;91:557-61.
  27. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676-82.
  28. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672-9.
  29. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P; Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-9.
  30. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143:365-72.
  31. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos PG, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol* 2011;91:50-4.
  32. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):567-73.
  33. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924-35.
  34. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN task force position paper. *Allergy* 2011;66:840-4.
  35. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:1-8.
  36. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:363-6.
  37. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:224-30.