

Kronik Ürtiker: Etiyoloji ve Patogenez

Chronic Urticaria: Etiology and Pathogenesis: Review

Uz.Dr. Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR,^a
Prof.Dr. Mehtap YAZICIOĞLU^a

^aPediyatrik Allerji BD,
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Edirne

Geliş Tarihi/Received: 19.08.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 06.01.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediyatrik Allerji BD, Edirne
TÜRKİYE/TURKEY
drpinar1975@gmail.com

ÖZET Kronik ürtiker; lezyonların en az 6 hafta süreyle her gün veya hemen hemen her gün görüldüğü ürtiker tipidir. Lezyonların uzun süreli olması ve yaşam kalitesini etkilemesinin yanı sıra; etiyolojiye yönelik olarak yapılan araştırmaların pek çok olguda sonuçsuz kalması hasta ve hekim açısından zorluk yaratmaktadır. Altta yatan sebebin saptanabildiği kronik ürtiker olguları ile fiziksel ürtikerler ve ürtikeryal vaskülitler elimine edilince geri kalan olguların %45'i otoimmün ürtiker, %55'i ise idiopatik kronik ürtiker olarak karşımıza çıkmaktadır. Patogenezde otoimmün mekanizmaların rolüne ilişkin bilgiler arttıkça otoantikorların yol açtığı mast hücre ve bazofil degranülasyonuna kompleman sisteminin katkısı ortaya konmuştur. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda hücre içi sinyal iletimindeki bozuklukların kronik ürtikerli hastaların bazofillerinde çeşitli uyaranlara karşı düşük veya aşırı yanıtta sorumlu olabileceğine, öte yandan bu hastaların serumlarında artmış protrombin fragmanı, D-dimer ve FVIIa düzeylerinin saptanması ile ekstremsk koagülasyon sistemindeki aktivasyonun da kronik ürtiker patogenezinde rol oynadığına dair görüşler ortaya atılmıştır. Bu derlemede, kronik ürtiker etiolojisinde rol alan faktörler ve patogenezde rol oynayan mekanizmalar yeni literatür bilgileri doğrultusunda ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ürtiker; etiyoloji; otoimmünite

ABSTRACT Chronic urticaria is defined as an urticaria type that consists of lesions that have continued every day or almost every day for at least for 6 weeks. These lesions last long and effect patient's standard of living; limited results of researches intended for etiology in most cases create difficulty for both patient and physician. When we eliminate chronic urticarias the underlying cause is determined, physical urticarias and urticarial vasculitis, remaining cases include 45% of autoimmune urticaria and 55% of chronic idiopathic urticaria. As the knowledge related to role of autoimmune mechanisms in pathogenesis increases, contribution of complement system to the autoantibody-induced mast cell and basophil degranulation was introduced. Some recent studies claimed that intracellular signal conduction defects are responsible for low or high response to various stimulants in basophils and extrinsic coagulation system activation detected by increased levels of prothrombin fragment, D-dimer and FVIIa in these patients' serum plays role in chronic urticaria pathogenesis. In this paper, factors taking place in chronic urticaria etiology and mechanisms taking role in pathogenesis discussed in connection with the new literature knowledge.

Key Words: Urticaria; etiology; autoimmunity

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012;21(1):21-6

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Ürtiker; dermisin üst tabakalarında damarlardaki vazodilatasyon ve ödeme bağlı olarak gelişen kaşıntılı, eritematöz, basmakla solan, kabarık ve sınırları belirgin lezyon olarak tanımlanır. Lezyonların süresine göre akut ve kronik olarak sınıflanabilir.

Akut ürtikerde semptomlar 6 haftadan kısa sürer. Toplumun %20'sinde yaşamının herhangi bir döneminde görülebilir. Etiyolojik faktörler sıklıkla tanımlanabilmekte ve en sık olarak enfeksiyon, ilaç veya gıdalara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Pediatrik yaş grubunda en sık gözlenen ürtiker formu olup; sebep sıklıkla enfeksiyonlardır. Lezyonlar genellikle 24 saatten daha kısa sürelidir. Kronik ürtiker/anjiyoödem ise 6 haftadan daha uzun süren, her gün veya hemen hemen her gün gözlenen lezyonlardır. Kronik ürtiker popülasyonun %0,5'inde görülür.^{1,2} İntermittan ürtiker tanımında tam bir görüş birliği olmamakla beraber; kronik ürtiker lezyonlarında en az bir hafta arayla olan relapslar kast-edilmektedir ve kronik ürtikerden ayrımı mümkün değildir.³

Kronik ürtiker, orta yaşlı kadın hastalar başta olmak üzere özellikle erişkin yaş grubunda görülür. Çocukluk çağında kronik ürtiker sıklığına ilişkin net ve tutarlı veriler bulunmamaktadır, İngiltere'de tamamına yakını kronik ürtiker hastalarından oluşan bir referans merkezinde; kronik veya intermittan ürtiker tanısıyla izlenen hastalar içinde 16 yaş ve altındakilerin oranı %5 olarak verilmiştir.³ Saçkesen ve ark., ürtiker tanısıyla izlenen pediatrik yaş grubundaki hastalarda yaptıkları bir çalışmada akut ürtikeri %68,5; kronik ürtikeri ise %31,5 oranında tespit etmişlerdir.⁴

SINIFLAMA VE ETİYOLOJİ

Kronik ürtiker genel olarak aşağıdaki şekilde sınıflanabilir (Tablo 1).⁵

Akut ürtikerde etiyolojik tanı genellikle mümkün olmasına karşın, kronik ürtikerde altta yatan sebep çoğu zaman saptanamamaktadır. Çocukluk çağında da kronik ürtiker olgularının %70'inden fazlasında altta yatan sebep tanımlanamamaktadır.⁶ Ancak kronik ürtiker olgularını değerlendirirken bazı spesifik etiyolojilerin rol alabileceği göz önünde tutulmalıdır (Tablo 2).⁷

TABLO 1: Kronik ürtiker tipleri.

Fiziksel ürtikerler (%35-45)
Ürtikeryal vaskülitler (%5)
Kronik idiyopatik ürtiker (%50-60)

TABLO 2: Kronik ürtiker etiyolojisi.

İdiopatik
Otoimmün
Fiziksel
Kriyoprinopatiler
Ürtikeryal vaskülitler
Enfeksiyonlar

Besinler, katkı maddeleri, psikofizyolojik reaksiyonlar, mantar enfeksiyonları ve *Helicobacter pylori* ile kronik ürtiker arasında ilişki kurulmaya çalışılmış, ancak *H. pylori* dışında hiçbirisi ile sebep sonuç ilişkisi gösterilememiştir. Akut ürtikerin aksine enfeksiyonların rolü çok sınırlıdır. *H. pylori*'nin ise direkt olarak bir sebep sonuç ilişkisinden çok gastrik epitelde HLA DR ekspresyonunu artırmak suretiyle bu hücrelerin antijen sunan hücre gibi davranmasını sağlamak veya otoantikör oluşumunu uyarmak şeklinde etki ettiği öne sürülmektedir.⁸ Ancak *H. pylori* tedavisi ile kronik ürtikerin seyrinde önemli bir değişiklik görülmemektedir.⁹ Kadınlarda menstrüel siklusla ilişkili sıklık ürtiker ya da kronik ürtiker seyrinde alevlenmeler görülebilir, bu da hormonların patogeneze rolü olabileceğini göstermektedir ancak mekanizması bilinmemektedir.² Etiyolojide genetik faktörlerin rolü üzerinde durulmuş ve otoimmün kronik ürtikerli hastalarda otoimmünite ile ilişkili HLA DR4 ve DQ8 gibi bazı HLA tiplerinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır.¹⁰

Tüm kronik ürtiker hastalarının %5'ini ürtikeryal vaskülit oluşturur.⁵ Ürtikeryal vaskülit genellikle idiyopatik olmasına rağmen sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu gibi kollajen doku hastalıklarına eşlik edebilir, ayrıca enfeksiyonlar (örnek; hepatit C enfeksiyonu), ilaçlar, paraproteinemiler, hematolojik hastalıklar, kompleman eksiklikleri, fiziksel ürtiker ve maligniteler ile birlikte de görülebilir.⁷

Kronik ürtiker; "kriyoprinopatiler" olarak adlandırılan bir grup genetik otoinflamatuvar sendromun parçası olarak da görülebilmektedir. Bu grup içinde familial soğuk otoinflamatuvar sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendromu, neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık (NOMİD) yer

almaktadır. Bu gruptaki hastalıkların hepsinde CIAS1 genindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan “kriyopirin” adı verilen proteine bağlı olarak soğukla tetiklenen ürtiker ve eşlik eden çeşitli sistemik semptomlar görülmektedir.⁷

Kronik ürtiker %35-45 hastada fiziksel ürtiker formunda gözlenir.⁵ Fiziksel ürtiker formlarının birçoğunda etiyoloji tam olarak bilinmemektedir.

Bugün için kronik ürtiker; tanımlanabilen bir sebebe bağlı olgular, fiziksel ürtikerler ve ürtiker-yal vaskülitler bir kenara bırakılırsa; geri kalan olguların %45’inde otoimmün bir hastalık olarak karşımıza çıkmakta, ancak %55’i patogenezdaki giderek artan bilgilere rağmen kronik idiyopatik ürtiker olarak adlandırılmaya devam etmektedir.⁸ Otoimmün gruptaki hastalarda serumda IgE’nin yüksek affiniteli reseptörünün (FCεRI) α alt ünitesine (%35-40) ya da IgE’nin kendisine (%5-10) karşı gelişen otoantikolar bulunmaktadır. Kronik idiyopatik ürtiker ve kronik otoimmün ürtiker ekzojen bir allerjene karşı IgE aracılığıyla oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkili değildir ve kronik ürtikerli hastalar atopik değildir, bu hastalardaki egzama, astım ve allerjik rinit insidansı kontrollere kıyasla daha fazla değildir.

IgE düzeyleri normaldir. Otoimmün kronik ürtikerle birlikte; tiroid otoimmünitesi, vitiligo, adrenalitis, paratiroidit, pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıkların klinik ve laboratuvar bulguları görülebilmektedir. Kandi ve ark.nın kronik ürtikerli 100 erişkin hastada yaptıkları çalışmada, serbest T4, anti-tiroid peroksidaz antikoru, anti-tiroglobülin antikoru, anti-gastrik parietal hücre antikolarının serum düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır.¹¹ Kronik idiyopatik ürtikerli grupta otoimmün parametreler de negatif olup; etiyojolojiyi saptamaya yönelik tetkikler genellikle sonuçsuz kalmaktadır.^{1,2}

Kronik ürtikerli çocuklarda da otoimmün ve idiyopatik grup mevcut olup otoimmünite insidansı erişkinlerde bildirildiği gibi yaklaşık %30-40 civarındadır.^{6,12} Brunetti ve ark., kronik ürtikerli çocuklarda otoimmün ürtikeri erişkinlerdekine yakın olarak %30 oranında saptamış, ancak erişkinlerden farklı olarak bu gruptaki hastalarda eşlik eden oto-

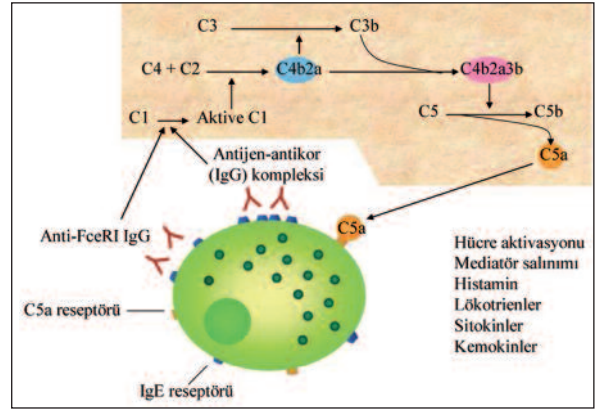
immün hastalık, tiroid otoimmünitesi, çölyak hastalığı veya *H.pylori* enfeksiyonu açısından fark saptamamışlardır.⁶ Ancak bu durumun otoimmün hastalık insidansında yaşla orantılı artışla izah edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Öte yandan fiziksel uyaranlar, allerji veya enfeksiyon gibi bilinen tetikleyicilerin tanımlanabildiği çocuklarda da otoantikoları pozitif olarak saptamışlar ve otoimmünitenin kronik ürtikerde tüm bu tetikleyicilerden daha fazla rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir. Jiraponksananuruk ve ark.nın kronik ürtikerli 94 çocuk hastada fiziksel ürtikerli hastaları elimine ederek yaptıkları çalışmada, 38 (%38,3) hastada otolog serum testi pozitif bulunmuş, besin allerjisi yönünden yalnızca 15 hastada öykü ile ilişkili deri testi pozitifliği saptanmıştır.¹³ Ürtikeryal vaskülit, anormal serum kompleman düzeyi, tiroid otoantikoları ve tiroid fonksiyonları yönünden hiçbir hastada anlamlı sonuç elde edilememiş, yalnızca 5 hastada klinikle korele olmaksızın parazit enfestasyon saptanmıştır.

PATOGENEZ

Ürtiker patogenezinde başta histamin olmak üzere çeşitli vazoaaktif mediatörlerin etkisiyle oluşan bölgesel vazodilatasyon (eritem), vasküler geçirgenlikte artış (ödem) ve akson refleksi (reaksiyonun yayılması) esas rol oynamaktadır. Histamin ve diğer vazoaaktif mediatörlerin salınımı ise üç şekilde olmaktadır: (1) bazofiller veya doku mast hücresi yüzeyindeki IgE antikorunun antijenle birleşmesi sonucu, (2) kompleman sistemi aracılığıyla C3a, C4a, C5a etkisi ile, (3) mononükleer hücrelerden salınan histamin salgılatıcı faktörlerin etkisi ile. Mast hücre degranülasyonu sonucunda histaminin yanı sıra salınan prostoglandin D2, lökotrien C,D ve platelet aktive edici faktör de oluşan vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışında rol oynamaktadır. Tüm bu sitotoksik olmayan mekanizmalarla salınan histamin ve diğer mediatörlerin yanı sıra, hemen tüm inflamatuvar reaksiyonlarda olduğu gibi; artmış vasküler permeabilite plazma kinin sistemini aktive eder. Bu aktivasyonda plazma proteinlerinin kontakt yüzeyler veya başlatıcı makromoleküler partiküllerle teması rol oynar. Plazma kinin sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan bradikinin de vazodilatasyon ve permeabilite artışına katkıda bulunur.²

Yirmi yıldan fazla bir süredir kronik ürtiker patogenezinde otoimmünitenin rolü üzerinde durulmaktadır. İlk olarak Grattan ve ark. tarafından bazı kronik ürtiker hastalarında ürtikerin aktif olduğu dönemde hasta serumunun intradermal olarak enjekte edilmesi ile enjekte edilen bölgede kaşıntı, kızarıklık oluşturduğu gözlenmiştir.¹⁴ Oto-log serum ile histamin salınımına neden olan mekanizmanın ne olduğuna dair araştırmalar devam etmiş, Gruber ve ark. kronik ürtikerli ve bazı soğuk ürtikeri olan hastalarda %10 oranında dolaşan IgG veya nadiren IgM yapıda anti-IgE antikoru saptamışlar ve otoantikörlerin in-vivo olarak kutanöz mast hücrelerinin degranülasyonu ile ürtikere ve hücreyel infiltratın eşlik ettiği geç faz yanıtına sebep olduğunu öne sürmüşlerdir.¹⁵ Hide ve ark. kronik ürtikerli hastalarda %30-40 oranında serumda anti-IgE reseptör antikörleri ve %10 oranında anti-IgE antikörleri bildirmişlerdir.¹⁶ Yüksek afiniteli IgE reseptörünün α subunitinin (Fc ϵ RI α) kendisine karşı oluşmuş IgG yapısındaki antikoru çapraz bağlaması suretiyle mast hücresi aktive olur, sonuçta başta histamin olmak üzere çok sayıda mediatör salınımı gerçekleşir.⁸ Kronik ürtikerli hastaların bazofillerinin yüzeyinde serum IgE düzeyiyle korele olarak daha fazla Fc ϵ RI α ekspresyonu olduğu ve IL-3'e yanıtının daha fazla olduğu gösterilmiştir.¹⁷ IgG1, IgG3 (ve kısmen IgG4) yapısında olan otoantikörlerin fonksiyonel olduğu histamin salınım testi ile gösterilmiştir. Bunun otoantikörün reseptöre afinitesi veya α subunit epitoplarının antikora göre farklılık göstermesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.¹ Anti-IgE reseptör antikörlerinden IgG2 ve IgG4 yapısında olanların ise histamin salınımına yol açmayıp pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, dermatomyozit ve SLE gibi diğer otoimmün dermatozlarda pozitif olabileceği gösterilmiştir.¹⁸

Patogeneze ilişkin bilgiler arttıkça otoantikörlerin yol açtığı mast hücre degranülasyonuna başta C5a olmak üzere kompleman sisteminin de katkısı ortaya konmuştur. Hem IgE reseptörüne hem de IgE'nin kendisine karşı olan otoantikörlerin yüksek afiniteli IgE reseptörüne çapraz bağlanması sonucu mast hücresi ve bazofillerde degranülasyonun yanı sıra kompleman aktivasyonu ile C5a salınımı olmaktadır (Şekil1).¹⁹ Öte yandan kompleman siste-



ŞEKİL 1: 8* :Mast hücresinin IgE yapısında anti IgE reseptör antikoru ve C5a aracılığı ile aktivasyonu. IgE reseptörüne anti-Fc ϵ RI IgG'nin bağlanması mast hücresinden histamin salınımına yol açar. Öte yandan oluşan immün kompleks klasik yoldan kompleman aktivasyonuna yol açar. Klasik yoldan kompleman aktivasyonu sonucu oluşan C5a ise mast hücre yüzeyindeki C5a reseptörüne bağlanarak histamin salınımının artmasına neden olur(Kaplan AP'den izin alınmıştır).

(Renkli hali için Bkz. <http://pediatri.turkiyeklinikleri.com/>)

minin klasik yoldan aktivasyonunun IgE reseptörünün otoantikoru ile çapraz bağlanmasını güçlendirmek suretiyle histamin salınımına yol açtığı ve C5a'nın nötrofil, eozinofil, ve monositler için kemotaktik özellikleri ile hücreyel infiltrat oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ancak C5a reseptörünün neden sadece kutanöz mast hücresinde olup akciğerde olmadığı henüz bilinmemektedir.^{20,1}

Otoimmün ve idiopatik grupta inflamatuvar sürecin en başında mast hücre degranülasyonu olduğu iyi bilinmekte ancak idiopatik grupta mast hücre degranülasyonunu neyin başlattığı henüz bilinmemektedir. Son zamanlarda idiopatik grupta olduğu düşünülen hastalarda da başka otoimmün mekanizmaların rol oynayabileceğine dair yayınlar mevcut olup, eozinofiller üzerindeki düşük afiniteli IgE reseptörüne karşı IgG yapısında antikörlerin eozinofil degranülasyonuna, bazofil ve muhtemelen mast hücre aktivasyonuna neden olduğu öne sürülmüştür.²¹

Otoimmün patofizyoloji ile ilgili mevcut bilgilere rağmen; kronik ürtikerin kutanöz mast hücresini etkileyen otoimmün bir mekanizmayla geliştiğini söylemek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Çünkü kronik ürtikerde görülen perivasküler infiltrasyon klasik geç faz yanıtına benzemekle

beraber bazı farklılıklar içermektedir. Burada monosit ve lenfositler daha belirgin olup lenfositlerde atopiyle ilişkili olarak TH2 baskınlığı yoktur, ayrıca burun ve akciğerdeki mast hücrelerinin de otoantikorlara yanıtı olduğu halde, olayın neden deriye lokalize olduğunu izah edilememektedir.²

Kronik idiopatik ürtikerli hastaların lenfositlerinde bazı otoimmün hastalıklarda olduğu gibi p21Ras yolu ile ilişkili sinyal iletiminde anormallikler mevcut olması hastalığın otoimmün kökenine dair bir bulgu olarak düşünülmektedir.²² Kronik idiopatik ürtikerli hastalarda hastalığın aktivitesi ile korele olarak periferik kanda bazopeni görülür. Bunun bazofillerin deride birikmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.²³ Caproni ve ark. kronik otoimmün ürtikerli hastalarda otolog serum testinden sonra lezyonlu ve lezyonsuz deride bazofil sayısının arttığını saptamışlardır.²⁴ Kronik ürtikerli hastaların bazofilleri anti IgE stimülasyonuna yanıt ve IgE aracılı degranülasyonda negatif regülatuar rol oynayan fosfatazların düzeyi bakımından “yanıtsız” ve “yanıtlı” olarak iki alt gruba ayrılır. Nedeni bilinmemekle beraber yanıtsız grupta SHIP (Src-homology 2-containing-5'-inositol phosphatase)-1 ve SHIP-2 düzeyleri yüksek ve bazofillerin IgE aracılı histamin salınımı düşük olarak saptanır. Bu düşüklik hastalığın aktif olduğu dönemlerde belirgin olup otoantikorların varlığı ile ilişkili değildir.²⁵

Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık yarısında otoantikorların pozitif olduğu ve daha ağır hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Otolog serum testinde otolog serumun intradermal enjeksiyonu sonucu oluşan ödemin çapı negatif kontrolle karşılaştırılır. Metodoloji ve pozitiflik kriterine göre değişmekle beraber bazofilden histamin salınımına dayanan testlerle kıyaslandığında otolog serum testinin pozitif prediktif değeri %55 civarında, negatif prediktif değeri ise %59-100 arasındadır. Otoimmün ürtiker için spesifik olmayan bu testin pozitifliği mast hücre aktivasyonunu sağlayan otoantikorların varlığına dair muhtemel bir işaret olarak kabul edilmektedir.²⁶ Otoantikorlar ile kompleman ortamdan uzaklaştırılmasına rağmen otolog serumla ciltte kızarıklık ve kabarıklık reaksiyonu oluşmaya devam edebilmektedir.²⁷ Öte yandan otolog plazma testinin hastaların %90'ında pozitif olarak saptanması

ve yeni yapılan bazı çalışmalarda kronik ürtikerli hastaların plazmalarında protrombin fragmanı (F1+2), D-dimer ve FVIIa düzeylerinin hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak yüksek olarak saptanması; patogeneizde pıhtılaşma faktörleri gibi başka mekanizmaların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^{19,28,29} Cilt biyopsilerinin immünohistokimyasal olarak incelemeleri sonucunda dermisin üst tabakalarındaki inflamatuvar hücrelerden doku faktörü ekspresyonu gösterilmiştir. Ürtikeryal cildin doku faktörüne immünoreaktivitesi ise normal cildin aksine artmış olarak saptanmıştır. Bu bilgiler; kronik ürtiker patogenezinde ekstrensek koagülasyon sistemi aktivasyonunun önemli rolü olabileceğini göstermektedir. Sonuçta oluşan trombinin etkisiyle vasküler permeabilitede artış ve ödem, mast hücre degranülasyonu ve C5a oluşumunda artış meydana gelmektedir.¹⁹

Özetle kronik ürtiker patogenezi; otoantikorlar, kompleman sistemi, hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan mekanizmalar ve koagülasyon sistemi gibi başlatıcı faktörlerin bir veya birkaçının rol oynadığı kompleks bir süreçtir. Bu sürecin sonunda gerçekleşen mast hücresi ve bazofil aktivasyonu ile salınan vazoaktif mediatörler ürtikere neden olmaktadır.

PATOLOJİ

Tipik olarak biyopside non nekrotizan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Mast hücreleri, mononükleer hücrelerde artışın yanısıra bazofillerin de mevcut olduğu görülür, perifer kanda ise muhtemelen deriye migrasyona sekonder olarak bazopeni dikkat çeker.² Elias ve ark. monoklonal antikorlar kullanarak mononükleer hücre infiltrasyonunu değerlendirmişler ve %50 gibi bir oranla T hücrelerinin baskın olduğunu saptamışlardır.³⁰ Ayrıca %20 monosit, %10 mast hücresi saptanırken B lenfosit saptamamışlardır. T hücre alt gruplarının oranı ise hastalar arasında oldukça değişkenlik göstermiştir. IgE aracılı kutanöz geç faz yanıtı ile karşılaştırıldığında kronik ürtikerdeki T hücreleri hem Th1 hem de Th2 alt tiplerinden oluştuğu, ve Th1'lerin IFN- δ ; Th2 lerin ise IL-4 ve IL-5 saldıgı gözlenmiştir, bu da Th 0 aktivasyonunun göstergesidir.¹ Öte yandan lezyonlar-

daki ICAM-1 ve E-selektin varlığı endotel aktivasyonuna işaret eder.³¹

Deri biyopsilerindeki eozinofil sayıları hastalar arasında değişkenlik göstermekte iken; yarısında eozinofil major bazik protein saptanması degranüle olmuş eozinofillerin göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Erken kronik ürtiker lezyonlarında önemli eozinofil infiltrasyonu ile birlikte nötrofil varlığı bildirilmiştir.²

Kronik ürtikerde IgE reseptör antikor pozitif olan olgularda nötrofil eozinofil CD4+ lenfosit ve

monosit kombinasyonu ile kütanöz geç faz yanıtına benzeyen ve daha yoğun bir inflamatuvar infiltrat vardır. Ancak C5a varlığı kronik ürtiker lezyonlarını geç faz yanıtından ayıran önemli bir farktır.⁸

Otoimmün ve idiyopatik kronik ürtikerli hastalar karşılaştırıldığında otoimmün grupta granulositlerin daha belirgin, sitokinlerdeki artışın daha hafif olduğu ancak idiyopatik grupta triptaz pozitifliğinin ve eozinofil sayılarındaki artışın daha fazla olduğu gözlenir.³²

KAYNAKLAR

- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3):465-74.
- Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, Lemanske RF, eds. *Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Inc; 2009. p.1063-81.
- Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000;55(4):309-20.
- Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adaloglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21(2):102-8.
- Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33(1-2):134-43.
- Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):922-7.
- Khan DA. Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008;29(5):439-46.
- Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39(6):777-87.
- Burova G, Mallet A, Greaves M. Is *Helicobacter pylori* a cause of chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl. S1):42.
- Tüzün B, Hasman D. [The association of autoimmune urticaria and autologous serum skin test and thyroid disease]. *Dermatose* 2002;3(1):46-51.
- Kandi B, Oğuz S, Çiçek D, Kılıç N, Halisdemir N, Saral Y. [Is chronic urticaria an autoimmune disease?: Letter to the editor]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):448-50.
- Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, Johar A, Brown G, Weinberg EG, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(2):341-4.
- Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichayanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(3):508-14.
- Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114(5):583-90.
- Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988;90(2):213-7.
- Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328(22):1599-604.
- Lourenço FD, Azor MH, Santos JC, Prearo E, Maruta CW, Rivitti EA, et al. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *Br J Dermatol* 2008;158(5):979-86.
- Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεpsilonR1alpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998;101(1):243-51.
- Asero R, Riboldi P, Tedeschi A, Cugno M, Meroni P. Chronic urticaria: a disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun Rev* 2007;7(1):71-6.
- Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(1):114-8.
- Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 2005;35(12):1599-607.
- Confino-Cohen R, Aharoni D, Goldberg A, Gurevitch I, Buchs A, Weiss M, et al. Evidence for aberrant regulation of the p21Ras pathway in PBMCs of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):349-56.
- Grattan CE, Walpole D, Francis DM, Niimi N, Dootson G, Edler S, et al. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy* 1997;27(12):1417-24.
- Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005;114(3):284-92.
- Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, Gober L, Sterba PM, Chang H, et al. Basophil FcεpsilonRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(2):441-8.
- 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(9):1256-68.
- Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):567-72.
- Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2008;63(2):176-80.
- Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):1113-7.
- Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(5 Pt 1):914-8.
- Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115(3):210-4.
- Sabroe RA, Poon E, Orchard GE, Lane D, Francis DM, Barr RM, et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcεpsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3 Pt 1):484-93.