

Kronik Ürtikerli Hastalarda Otolog Serum Deri Testinin Değerlendirilmesi: Kontrollü Retrospektif Çalışma

Evaluation of Autologous Serum Skin Test in Chronic Urticaria: A Controlled Retrospective Study

Dr. Burhan ENGİN,^a
Dr. Mustafa ÖZDEMİR^a

^aDermatoloji ABD, Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi, KONYA

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 17.10.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr Burhan ENGİN
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD,
Akyokuş 42080, KONYA
burhanengin2000@yahoo.com

ÖZET Amaç: Bazı kronik ürtiker hastalarında otolog serum deri testine (OSDT) karşı ürtikeryal bir reaksiyon gelişmektedir. Bu çalışmamızda kronik ürtikerde OSDT pozitifliğini belirlemeyi ve OSDT pozitifliğinin ürtikerin klinik özellikleri ile bağlantısını tespit etmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Kronik ürtikeri olan 97 hasta ve 46 kontrol grubuna OSDT uygulandı. Hasta grubunda OSDT pozitif ve negatif olanlarda bazı klinik özellikler anlamlı farklılık açısından değerlendirildi. **Bulgular:** OSDT pozitifliği 34 (%35.2) hastada ve 3 (%6.5) kontrol olguda tespit edildi. Görsel analog skoru pozitif ve negatif OSDT tespit edilen hastalarda birbirine benzerdi. OSDT pozitifliği ve klinik değerlendirme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. **Sonuç:** OSDT pozitifliği tek başına ürtiker şiddetini belirlemede veya ürtikerde otoimmüniteyi tanımlamada yeterli değildir.

Anahtar Kelimeler: Ürtiker; otolog serum deri testi

ABSTRACT Objective: Some chronic urticaria patients present a whealing response to the autologous serum skin test (ASST). We aimed to reveal ASST positivity and the association of clinical parameters with ASST positivity in chronic urticaria in this study. **Material and Methods:** Ninety-seven patients with chronic urticaria and 46 control subjects underwent ASST. And some clinical parameters were evaluated to detect by any significant differences between ASST-positive and ASST-negative patients. **Results:** ASST positivity was detected in 34 (35.2%) patients and 3 (6.5%) control subjects. The visual analogue scores were similar in patients with positive and negative ASST. No significant relation was found between the ASST positivity and the clinical evaluation. **Conclusion:** We suggest that the ASST cannot be used alone either to predict the severity of urticaria or to define it as 'autoimmune'.

Key Words: Urticaria; skin test

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008, 18:1-4

Kronik ürtiker (KÜ) belirgin bir fiziksel ürtikerin dışlandığı, genellikle 24 saatten kısa süren ve en az 6 hafta devam eden tekrarlayıcı ürtika plakları ile karakterize bir hastalıktır.¹⁻³ Birçok olguda detaylı klinik ve laboratuvar incelemeye rağmen ürtiker nedeni belirlenemez.⁴ KÜ olgularının %30-60'ının otoimmün olabileceği üzerinde durulmuştur.^{5,6} Bu amaçla KÜ'li hastalarda otolog serum deri testi (OSDT) sıklıkla uygulanmaktadır. Deride yapılan otolog serum testi, bazofillerde histamin salınım aktivitesini gösteren duyarlı ve özgün bir yöntemdir.⁷ Klinik uygulamada pozitif olarak değerlendirilen OSDT ürtikerin otoimmün patojenezini göstermektedir.^{3,6,8-10}

Bu çalışmamızda KÜ tanısı ile takip edilen hastalarda OSDT pozitiflik oranını belirlemeyi ve testin pozitif ve negatif olduğu hastalarda klinik farklılık olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde KÜ tanısı ile takip edilen 119 hasta çalışmaya alındı. KÜ hastalarında tekrarlayan ürtika plaklarının 2 aydan fazla devam ediyor olması çalışmaya alınma kriteri olarak belirlendi. Hastaların demografik özellikleri geriye dönük olarak değerlendirildi ve Tablo 1’de gösterildi. Çalışmaya gebelik, böbrek veya karaciğer hastalığı, diyabet, hipertansiyon, epilepsi, kronik infeksiyon veya neoplazi tespit edilen hastalar alınmadı. Tüm hastalara aynı şekilde OSDT uygulandı. Başlangıçta hastalarda tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve total IgE seviyesi değerlendirildi. Tiroid fonksiyonunu belirlemek için serbest T4, tiroid stimulan hormon ve antitiroid antikorlar bakıldı. Otoimmün tiroid hastalığı açısından şüpheli olgular Endokrinoloji polikliniği tarafından değerlendirildi. Olası bakteriyel, viral ve parazitik infeksiyon odakları araştırıldı. Hastalarda anjiyoödem varlığı sorgulandı. Atopi anamnezi olan hastaların serumunda spesifik IgE’ye bakıldı ve bu hastalara deri prick testi uygulandı.

Yaş ve cinsiyet açısından ürtiker hastaları ile uyumlu olan ve sağlıklı popülasyondan ardışık seçilen 46 kişi kontrol grubu olarak alındı. OSDT aynı şekilde kontrol grubuna da uygulandı.

Otolog Serum Deri Testi

Antihistaminikler deri testinden en az 48 saat önce kesildi. Tüm olgular en az 2 ay öncesine kadar immünsüpresif ilaç kullanmamışlardı. Hastalardan alınan venöz kan, pıhtılaşması için 20 dakika oda

ısısında bekletildi ve sonra 15 dakika santrifüj edildi. Ön kol volar yüze intradermal test şeklinde 0.05 ml ayrıştırılan hasta serumu ve serum fizyolojik uygulandı. Test yanıtı 30 dakika sonra değerlendirildi. Seruma karşı oluşan yanıt çapının serum fizyolojiğe kıyasla 1.5 mm’den büyük olduğu durum pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Tüm OSDT uygulaması ve değerlendirilmesi aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Görsel Analog Skalası

Görsel analog skalası (GAS) ürtikerin klinik şiddetini değerlendirmek için hastalar tarafından dolduruldu. Son 2 haftadaki ürtiker durumu, 10 puan en kötü durum olacak şekilde 0 ile 10 arasında derecelendirildi. Serum testinin pozitif ve negatif tespit edildiği ürtikerli hastalarda GAS skoru birbiri ile karşılaştırıldı.

Ürtikerli hastaların klinik özellikleri ile pozitif OSDT arasındaki bağlantıyı tespit amacı ile cinsiyet ve yaş dağılımı için ki-kare testi yapıldı. Hasta grubu ve kontrol grubu birbiri ile karşılaştırıldı ve normal dağılım gösteren yaş, cinsiyet değişkenleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasındaki farklar student t-testi ile incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların başlangıç laboratuvar bulguları normal sınırlardaydı. OSDT çalışmaya alınan 97 hasta ve 46 kontrol olgusuna uygulandı (Resim 1). Hastalarda ve kontrol grubunda teste bağlı yan etkiler görülmedi. Fiziksel ürtikeri olan 22 hasta çalışma dışı bırakıldı ve istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Her iki grupta pozitiflik oranı sırası ile %35.2 ve %6.5 olarak tespit edildi ($p=0.001$).

OSDT pozitif ve negatif olan ürtiker hastaları, yukarıda belirtilen bazı klinik özellikler açısından

TABLO 1: OSDT’nin pozitif ve negatif olduğu ürtiker hastalarının genel özellikleri.

	Hasta sayısı	OSDT pozitifliği (%)	OSDT negatifliği (%)	P değerleri
Kadın	82	28 (%34)	54 (%66)	0.887
Erkek	15	6 (%40)	9 (%60)	
Ortalama yaş (yıl)		36.8 (26-54)	42 (32-56)	0.210
Ortalama ürtiker süresi (ay)		11.2 (2-72)	9.7 (2-64)	0.410
Otoimmün tiroidit hastalığı	7	3 (%8)	4 (%6)	0.690



RESİM 1: Pozitif otolog serum deri testi. S: Hasta serumu, İ: Serum fizyolojik.

birbirleri ile karşılaştırıldı. Hastalık süresi ortalamaları sırası ile 11.2 ve 9.7 ay olarak kaydedildi. Bu süreler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ürtiker hastalarının GAS skorları OSDT pozitif ve negatif olan hastalarda birbirine benzerdi ve ortalamaları sırası ile 7.2 ve 6.8 olarak kaydedildi.

Ürtikerli hastalar antitiroid antikolar açısından değerlendirildi. OSDT pozitifliği olan ve olmayan hastalarda otoimmün tiroidit tanısı sırası ile 3 ve 4 hastada gösterildi. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bakteriyel ve viral infeksiyonlarda anlamlı bir pozitiflik tespit edilmedi. Bir hastanın gaitada parazit tetkiki pozitifliği. Her iki grupta sırası ile 42/97 (%43) ve 18/46 (%39) hastada anjiyoödem tespit edildi ve aralarında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Atopi anamnezi açısından değerlendirilen ürtiker hastalarında OSDT pozitif ve negatif olanlarda atopi varlığı sırası ile 16 (%16) ve 8 (%17) hastada tespit edildi. Aynı şekilde aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu hastaların serumunda değerlendirilen spesifik IgE seviyeleri normal bulundu ve ön kola yapılan prick testinde anlamlı pozitiflik görülmedi.

TARTIŞMA

Ürtiker hastalarında klinik olarak otoimmün patojenezi göstermek için günlük poliklinik değerlendirmesinde OSDT kullanılmaktadır.¹⁰ Çalışmamızda değerlendirilen KÜ'lü hastalarda OSDT, kontrol grubuna göre anlamlı oranda pozitif bulundu. Hasta serumumuzda elde ettiğimiz nispeten yüksek (%35'lik)

pozitiflik oranı diğer çalışmalarda da tespit edilmiştir. Fusari ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada bu oran %46.6 olarak saptanmışken⁹, ülkemizde yapılan bir çalışmada OSDT pozitifliği %17.8 olarak bildirilmiştir.¹¹ Testin pozitifliği hastaların serumunda fonksiyonel anti-IgE antikolarlarının ve diğer dolanan histamin salgılatıcı faktörlerin bulunduğunu göstermektedir.¹² Otoantikolar reseptörleri ile birleşerek mast hücrelerinden doğrudan histamin salınımına neden olmaktadır. Antihistaminiklere yanıt veremeyen ve otoimmün etyolojinin gösterildiği bu hastalarda immün sistem ile ilgili tedavilerin uygulanması üzerinde durulmuştur.⁴ Ancak bu hastalarda immünoterapinin ne kadar başarılı olduğu tartışmalıdır.

OSDT'nin uygulamamızda yapıldığı gibi, 30 dakika sonra hasta serum yanıtının serum fizyolojiktan 1.5 mm'den büyük olması anlamlı pozitiflik açısından önemlidir. Bir çalışmada OSDT'nin otoantikoları tespit etmede duyarlılık ve özgünlüğü %70 ve 80 arasında bulunmuştur.^{7,8} Bu nedenle ürtikerde otoimmün hastalığı göstermede OSDT tek başına yeterli olmamakla beraber in vivo deneysel bir model olarak kullanılabilir. Çünkü test fizyolojik bir uyarıma benzer şekilde ürtika plaklarının oluşumuna neden olmaktadır.¹⁰

Deriye uygulanan otolog serum testinin doğru olarak değerlendirilmesi için olgularımızda fiziksel ürtikerler test öncesinde dışlanmıştı. Dermografizm bulunması injekte edilen maddeden bağımsız olarak yalancı pozitif yanıtı neden olmaktadır. Başlangıçta dermografizmi olan ve çalışmadan çıkarılan 16 hastamız ayrıca değerlendirilmelidir. Çünkü bu hastalarda yalancı pozitiflik olabileceği gibi OSDT'nin gerçek pozitifliği de gözden kaçacaktır.

OSDT'nin pozitif tespit edildiği KÜ'lü hastalarımızda otoimmün tiroid hastalığı görülme oranı benzer çalışmalar ile kıyaslandığında oldukça düşük bulunmuştur.⁹ Literatürde %25-50 olarak bildirilen bu oran bizim serumumuzda %3 düzeyindedir. Bu durum çalışmaya alınan hastaların ardışık olarak seçildiği ve OSDT pozitifliğinin diğer çalışmalarla uyumlu olduğu göz önüne alındığında, otoimmün tiroid hastalığı yönünden genel bir yanlış negatifliği ortadan kaldırmaktadır. Bulunulan bölgede otoimmün tiroid hastalığı görülme oranının düşük olması belki de bu durumu açıklayabilecektir. Bu-

nunla beraber sağlıklı gruba yakın oranda (endokrin polikliniğimizizin sağlıklı populasyon taramasında bu oran %2 oranındadır) görülen otoimmün tiroid hastalığı insidansının KÜ'de otoimmünitenin göstergesi olabilecek OSDT pozitifliğinde değişmesi önümüzde bir soru olarak durmaktadır. Çünkü ürtiker patojenezinde otoimmünite yönünde ilk tespitler KÜ ve tiroid hastalığı birlikteliği gözlemiye dayanmaktadır.^{13,14} Ancak günümüzde KÜ'lü hastalarda otoimmün tiroiditin yüksek oranda tespit edildiği çalışmalarda bu bağlantının nasıl bir rol oynadığı tam açıklanamamıştır.

Ürtikeri olan hastaların bazı klinik özellikleri kendi içlerinde OSDT pozitif ve negatifliğine göre değerlendirildiğinde, kaydedilen parametreler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Klasik otoimmünite tespit edilen ürtiker olgularının klinik olarak daha ciddi seyrettiği bilinmektedir.^{10,15} Bizim çalışmamız KÜ'de hastalık süre ve şiddetinin ve belki de tedaviye yanıtın test pozitifliği ile bağlantılı olmadığını göstermektedir. Örneğin ortalama hastalık süresi her iki grupta birbirine yakındı. Ürtikerin süresi uzadıkça testin pozitifliği artmaktadır. Anjiyoödem açısından araştırılan ürtiker hastalarında otolog serum testinin oranları

pozitif ve negatif olan grupta birbirine yakındı. Atopi anamnezi ailesel ve kişisel olarak sorgulandığında test pozitifliği ile bağlantılı olmadığı görüldü.

Ürtikerin klinik şiddetinin değerlendirilmesi GAS skorlaması ile yapıldı. Testin yapılmasından önceki 2 haftalık sürenin hastanın kendisi tarafından değerlendirildiği sonuçlar test pozitifliği açısından birbirine benzerdi. Ürtiker klinik şiddetinin hasta tarafından doğru olarak değerlendirilmesi için GAS skorlaması deri testi ve diğer klinik ve laboratuvar testlerden önce yapılmıştı. Sonrasında değerlendirilen deri testinin pozitif olduğu hastalarda hastanın yansıttığı klinik şiddet daha fazla değildi.

Sonuç olarak, ürtiker şiddeti ile OSDT pozitifliği arasında ilişki saptanmadı. OSDT pozitifliği tespit edilen hastalarda mevcut olan otoantikörler kronik inflamatuvar bir sürecin neticesinde gelişebilmektedir ve bazı durumlarda sekonder bir fenomen olarak değerlendirilebilir.^{10,16,17} Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında test pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulunmakla beraber OSDT'nin otoimmünite için tanı koydurucu olmadığı sadece bir tarama testi olduğu bilinmektedir.

KAYNAKLAR

- Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-72.
- Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006;154:813-9.
- Caproni M, Volpi W, Macchia D, Giomi B, Manfredi M, Campi P, et al. Infiltrating cells and related cytokines in lesional skin of patients with chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test. *Exp Dermatol* 2003;12:621-8.
- Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000;55:306-8.
- Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42:613-5.
- Asero R, Tedeschi A, Lorini M, Salimbeni R, Zanoletti T, Miadonna A. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1105-10.
- Başkan EB, Türker T, Gülten M, Tunali S. Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005;44:993-5.
- Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446-52.
- Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60:256-8.
- 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;114:284-92.
- Harmanyeri Y, Doğan B, Taşkapan MO, Öz M. Otolog serumda deri testi: Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda prevalans çalışması. *TURKDERM* 2000; 34: 93-94.
- 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;328:1599-604.
- Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119:636-40.
- Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:342-5.
- Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonR1 or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50.
- Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Cavallo E, Loria MP, Fanelli M, et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:29-31.
- Eryılmaz A, Aksungur VL, Baba M: Ürtikerde otolog serum deri testi sonucunun seyri. *TURKDERM* 2004; 38: 257-263.