

Kronik Ürtikerli 31 Hastada Otolog Serum Deri Testi ve Etyolojik Faktörlerin Araştırılması[¶]

INVESTIGATION OF AUTOLOGOUS SERUM SKIN TEST AND ETIOLOGICAL FACTORS IN 31 PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA

Sema AYTEKİN*, Hayriye TÜRKMEN*

* Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Dİ YARBAKIR

Özet

Amaç: Kronik ürtikerde hastalığa neden olabilecek çok sayıda etken suçlanmasına karşılık, etyolojisi çoğu vakada aydınlatılamamıştır. Kronik ürtikerli hastalarda, hastalığa en sık neden olabilecek etyolojik faktörleri ve otolog serum deri testi pozitifliği oranını araştırmayı amaçladık.

Materyel ve Metod: Kronik ürtikerli 15'i kadın, 16'sı erkek toplam 31 hasta etyolojik faktörler açısından araştırıldı. 31 kronik ürtikerli hasta ve 10 sağlıklı bireye otolog serum deri testi yapıldı.

Bulgular: Hastaların 22'sinde etyolojiye neden olabilecek en az bir enfeksiyon odağı saptandı. Hastaların enfeksiyonlarına yönelik tedavileri sonrası ürtiker kliniğinin halen devam ettiği görüldü. Hastalığın etyolojisi bu faktörlere bağlanmadı. Hastaların 6'sında (%19,3) otolog serum deri testi pozitif olarak değerlendirilirken, kontrol grubunun tümünde negatif olarak değerlendirildi.

Sonuç: Her iki cinste otolog serum deri testi pozitifliği arasında fark bulunmazken, hasta yaşı azaldıkça pozitiflik oranının arttığı saptandı ($r:0.36$, $p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Kronik ürtiker, Otolog serum deri testi

T Klin Dermatoloji 2001, 11:141-145

Summary

Purpose: In chronic urticaria, although many factors that can cause the disease are held responsible, its etiology is yet to be clarified. In this study, we aimed to investigate ratio of autologous serum skin test and etiologic factors that can most often cause the disease in patients with chronic urticaria.

Materials and Methods: A total of 31 patients with chronic urticaria, 15 female and 16 male, were studied for etiological factors. Autologous serum skin test was performed on 31 patients with chronic urticaria and 10 healthy subjects.

Results: We determined at least one infection focus that might be the reason for etiology of the disease in 22 of our cases. The treatment of patients with infections were made and it was seen that their complaints still persisted after treatment. Therefore, the etiology of the disease could not be attributed to these factors. While autologous serum skin test was positive in 6 patients with chronic urticaria (19,3%), it was negative in all subjects in control group.

Conclusion: Autologous serum skin test positivity was not different between male and female patients. It was determined that there were correlation between patients' ages and autologous skin test positivity ($r:0,34$ $p<0,005$).

Key words: Chronic urticaria, Autologous serum skin test

T Klin J Dermatol 2001, 11:141-145

Geliş Tarihi: 13.11.2000

Yazışma Adresi: Dr.Sema AYTEKİN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, Dİ YARBAKIR

[¶]26 Eylül-01 Ekim 2000 tarihlerinde Antalya Belek'te yapılan XVIII. Ulusal Dermatoloji Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

T Klin J Dermatol 2001, 11

Ürtiker kaşıntılı, eritemli, ödemli papül ve plaklarla karakterize bir tablodur (1). Ürtiker 6 haftanın üzerinde bir süredir devam ediyorsa, kronik ürtiker adını alır. Kronik ürtikerli hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın nedeni bulunamamaktadır. Son zamanlarda, daha önce idiopatik

olarak değerlendirilen kronik ürtikerli olguların önemli bir kısmında, histamin salgılatıcı otoantikorların veya faktörlerin varlığı gösterilmiştir (2).

Çalışmalarda kronik ürtikerli hastaların %60'ının otolog serumlarının intradermal enjeksiyonuna ürtikeryal yanıt verdiği gösterilmiş ve bu yöntem otolog serum deri testi (OSDT) olarak adlandırılmıştır. OSDT pozitif olan hastaların yarısının ise serumları invitro olarak sağlıklı kişilerin bazofillerinden histamin salgılanmasına neden olmuştur. Kronik ürtikerli hastaların serumlarında mast hücrelerini uyaran otoantikorların ya da faktörlerin varlığını gösteren bu iki test, aynı zamanda bu faktörlerin tanımlanmasına yönelik çalışmaların temelini oluşturmuştur (3).

Bu çalışmada, kronik ürtikerli 31 hastada laboratuvar tetkikler ve OSDT yapılarak hastalığın etyo-patogenezinde otoimmünitenin rolü ve diğer nedenler araştırılmaya çalışıldı.

Materyel ve Metod

Kliniğimize son bir yılda başvuran kronik ürtiker tanısı alan, yaşları 14-60 yaşlar arasında değişen 31 hasta ve kontrol grubu olarak ise herhangi bir dermatolojik yakınması olmayan yaşları 16-60 yaş arasında 10 sağlıklı birey çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastaların ayrıntılı hikayeleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Hastalarda Blant ve arkadaşlarının çalışmalarında kullanmış oldukları klinik skorlama uygulandı (4). Skor 0; semptom yok, Skor 1; 1-4 noktada ürtiker lezyonu, Skor 2; 5-9 noktada ürtiker lezyonu, Skor 3; 10'dan fazla ürtiker lezyonu bulunması olarak hastaların değerlendirilmesi planlandı.

Hastaların hepsinde tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biyokimyasal inceleme, ASO, CRP, RF, boğaz kültürü, hepatit markerları, Ig E düzeyi, ANA, tiroid fonksiyon testleri, tiroid antimikrozomal antikoru, tiroid antitiroglobulin antikoru düzeyi, C3, C4, tam idrar tetkiki ve gaitada parazit bakıldı.

Hastaların 48 saat öncesinden antihistaminik tedavisi kesildi. Hastalar ve kontrol grubundan venöz kan alınarak B-D steril cam tüpe konuldu. 20 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 5 dakika santrifüj edilerek (NF 613 santrifüj aletinde 5000 rpm de) serum ayrıştırıldı. Sol ön kol volar yüzüne 5 cm ara ile 0,1 ml otolog serum ve 0,1 ml negatif kontrol (temoin negatif solüsyonu) 29 G iğne ile intradermal olarak uygulandı. 30 dakika sonra oluşan kızarıklık ve kabarıklık yanıtı değerlendirildi. Otolog serumun uygulandığı yerde negatif kontrolden 2mm daha büyük kabarıklık yanıtı oluşumunda OSDT pozitif olarak kabul edildi. Kabarıklığın ortalama çapı birbirine dik olarak ölçülen iki çapın ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

Yaş ve cinsiyet ile OSDT pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmede Spearman R korelasyon testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza alınan 31 hastanın 16'sı (%51,6) erkek, 15'i (%48,3) kadın olup yaş ortalaması 30,9 yıl olarak bulundu. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin ise 4'ü kadın (%40), 6'sı (%60) erkek olup yaş ortalaması 32,3 olarak saptandı.

Hastaların hastalık süreleri 3 ay-25 yıl arasında olup hastaların %51,5'inde hastalık süresi 0-1 yıl, diğerlerinde bir yılı aşkın süredir ürtiker kliniği hikayesi saptandı. Hastaların tümü klinik değerlendirmede skor 3 olarak derecelendirildi. Hastaların %70,9'unda ürtiker/anjioödem birlikteliği varken, %29'unda tek başına ürtiker kliniği bulunmakta idi.

Kronik ürtikerli olguların 19'unda boğaz kültüründe hemolitik streptokok, altısında anemi, birinde vitiligo tespit edildi. Hastaların Ig E düzeyleri 37,7-948 IU/ml arasında olup, 25 hastada Ig E yüksekliği mevcuttu. Hastaların hiç birinde atopi hikayesi saptanmadı. Hastaların 4'ünde (%12,9) hepatit B yüzey antijeni (HBs Ag) pozitif olarak bulunurken bu hastalarda hepatit B yüzey antikoru (HBs Ak) negatif idi. Bu hastalar hepatit B enfek-

siyonu taşıyıcısı olarak saptandı. Hastaların 16'sında HBs Ag pozitif olarak saptanırken, HCV hastaların hepsinde negatif olarak bulundu.

Vitiligolu bir hasta dışında ANA pozitifliği saptanmadı. Tiroid fonksiyonları tüm hastalarda normal sınırlarda ve tiroid antikorları negatif olarak değerlendirildi. Hastaların ikisinde gaitada tenia saginata saptandı.

Toplam 11 hastada OSDT uygulanan yerde kızarıklık kabarıklık yanıtı oluşurken, 6 (%19,3) hastada kabarıklığın boyutunun negatif kontrol ile oluşandan 2mm daha fazla olduğu saptandı. Böylece çalışmamızda kronik ürtikerli hastalarda OSDT pozitifliği %19,3 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise OSDT negatif olarak değerlendirildi.

Spearman R korelasyon testi ile hastaların yaşları ile OSDT pozitifliği arasındaki ilişki araştırıldı. Yaş azaldıkça OSDT pozitifliğinin arttığı saptandı. Aralarında hafif anlamlı bir ilişki saptandı ($r:0.36$, $p<0,05$). Cinsiyet ile OSDT pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tartışma

Kronik ürtiker, olguların %80'inde etyolojik faktör saptanamaması, hastaların çoğunda da hastalığın 10 yıl bile devam edebilmesi nedeni ile hem hasta, hem de hekim tarafından oldukça büyük problem yaratan bir durum olabilmektedir.

Kronik idiyomatik ürtiker olarak değerlendirilen olguların bir bölümünde otoimmün hastalıklar saptanmıştır. Hastalarımızdan birinde vitiligo mevcut idi. Hastalarda özellikle tiroid fonksiyon testleri ve tiroide yönelik antikorlar araştırılmalıdır (5). *Helicobacter pylori* (HP) ürtikerdeki tam rolü bilinmese de, HP antikorları varlığı ürtikerli birçok hastada gösterilmiş ve enfeksiyonun tedavisi ile hastaların çoğunda ürtiker kliniğinde iyileşme olduğu saptanmıştır (6). HCV ve Hepatit B enfeksiyonunu kronik ürtikerde araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda 4 hastada (%12) HBs Ag, 16 hastada anti-HBs pozitifliği saptarken, antiHCV tüm hastalarda negatifti.

Yöremizde HBs Ag taşıyıcılığı %4,9-14 arasında bulunmuştur (7). Bölgemizdeki populasyonla karşılaştırıldığında HBs Ag taşıyıcılığını hastalarımızda yüksek sınırlarda olarak değerlendirdik.

Kronik ürtikerli hastalarda atopi sıklığı genel popülasyondan sık değil ve çoğu hastada Ig E düzeyleri normal ya da normalin üst sınırında bulunmaktadır (3). Hastalarımızın 25'inde Ig E pozitifliği saptanırken, atopi hikayesi saptanmadı. Hastalarımızın bazılarında çeşitli enfeksiyonlar saptanırken, enfeksiyonların tedavisi ile ürtiker kliniğinde iyileşme gözlenmedi. Hastalığın etyolojisi enfeksiyonlara bağlanmadı.

Günümüzde yapılan çalışmaların bir kısmında kronik idiyomatik ürtiker olarak değerlendirilen olguların %60'ında histamin salgılatıcı otoantikor ya da antikor dışı faktörlerin varlığı gösterilmiştir (3). 1986 yılında Grattan kronik ürtikerli hastaların otolog serumlarının intradermal enjeksiyonunun deride kızarıklık ve kabarıklığa sebep olduğunu bildirmiştir (1). Daha sonra, yapılan çalışmalarda OSDT pozitifliği farklı oranlarda bulunmuştur.

Niimi ve arkadaşları, 163 ürtikerli olguyu içeren çalışmalarında, olguların %40'ında OSDTni pozitif olarak değerlendirmişlerdir. OSDT pozitifliği için otolog serumla oluşan kabarıklığın kontrolden 2mm daha fazla olmasını pozitiflik kriteri olarak kabul etmişlerdir (8).

Hide ve arkadaşları OSDTni değerlendirirken kontrolden 9mm³ daha fazla olan kabarıklık volümünü pozitif olarak değerlendirmişlerdir. OSDT pozitifliğini %65.3 olarak bulmuşlardır (9). Blant tarafından yapılan çalışmada OSDT pozitifliği %40 olarak saptanmıştır (4).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Hizal ve arkadaşları *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonu ve otoimmüitenin kronik ürtikerde rolünü araştırmak amacıyla, 61 ürtikerli ve 15 sağlıklı kişide HP Ig G antikorlarını ölçmüş ve kronik ürtikerli hastaların 32'sine otolog serum testi uygulamışlardır. HP Ig G antikorlarını kronik ürtiker-

li olguların %41'inde, sağlıklı kontrolün ise %26'sında pozitif bulmuşlardır. HP Ig G pozitif olan kronik ürtikerli hastaların %40'ında OSDT ni pozitif saptarken, HP Ig G negatif olan hastaların %14,3'ünde OSDT po-zitifliği saptamışlardır (10).

Harmaneri ve arkadaşları 73 kronik idiyopatik ürtikerli hastaya OSDT uygulamışlar ve olguların %17,82'inde OSDTni pozitif olarak değerlendirmişlerdir (11).

Fagiola ve arkadaşları kronik idiyopatik ürtikerli ve OSDT pozitif olan olgularda yaptıkları çalışma sonuçları ile hastaların serumlarında Ig G niteliğinde olmayan bazı reaktanların OSDT pozitifliğini oluşturduğunu göstermişlerdir (12). Grattan ve ark. siklosporinin kronik idiyopatik ürtikerde etkinliğini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmalarında, 30 hastanın hepsinde OSDTni pozitif olarak saptamış ve OSDT pozitifliğini çalışmalarında histamin-relasing aktivite markeri olarak değerlendirmişlerdir (13).

Sabroe ve arkadaşları OSDT'nin serumlarında Ig E ya da Ig E'nin FcεRIα reseptörlerine yüksek afinite gösteren dolanan fonksiyonel otoantikörlerin varlığı ve bu nedenle otolog serumun deride kızarıklık ve kabarıklık yanıtını geliştirmesi bilgileriyle, otoantikor saptanan hastalarda OSDTnin sensitivite ve spesifitesini araştırmışlardır. OSDT değerlendirmesi iki ayrı gözlemci hekim tarafından yapılmıştır. Kronik idiyopatik ürtikerli (KİÜ) ve serumlarında otoantikor bulunan hastalarda OSDT ile oluşan ortalama kabarıklık çap ve volümünü, KİÜli fakat serumlarında antikor bulunmayan hastalar yada kontrol grubunda oluşandan anlamlı derecede farklı olduğunu gözlemişlerdir. Birinci gözlemci tarafından OSDTnin spesifitesi 81, sensitivitesi 65 olarak bulunurken, ikinci gözlemci tarafından 78, 71 olarak saptanmıştır (14).

Kronik idiyopatik ürtikerli olguların yaklaşık %30'unda serumlarında saptanan dolanan antikörler Ig G tipinde olup, FcεRIα veya IG E'ye karşı oluşurlar. Bu antikörlerin bulunduğu hastaların belirlenmesi uygulama açısından önem taşır.

Çünkü, bu hastalar immünoterapiden yarar görecektir (15).

Çalışmalarda serumlarında otoantikor saptanan ürtikerli olgularda OSDT pozitifliği, otoantikor saptanmayan olgulara göre belirgin olarak fazla bulunmuştur. Biz de çalışmamızda OSDT pozitifliğini %19,3 olarak saptadık. Klasik tedavilere dirençli kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda OSDTnin immünoterapi seçiminde yardımcı olabileceği görüşünü biz de destekliyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kaya Tİ, Akyol A. Ürtiker patogenezi: Kronik İdiyopatik Ürtiker Patogenezi konusundaki gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 1999;9:41-50.
2. Demirçay Z, Gürbüz D. Kronik Otoimmün Ürtiker. *Türkderm* 1999;33:190-3.
3. Grattan CEH, Winkelmann RK, Leiferman KM. Eozinofil major basic protein in autologous serum and skin tests in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1997;36:141-2.
4. Blant TE, Kessel A, Golan A. Low dose cyclosporine A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312-6.
5. Turктаş İ, Gökçora N, Demirsoy S, Cakır N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997;36:187-90.
6. Liutu M, Kalimo K, Leino R, Uksila J, Kalimo H. Chronic Urticaria and Helicobacter pylori infection. *Journal of Dermatological Treatment* 1998;4:14-6.
7. Hoşoğlu S, Geyik F, Özen A, Ayaz C. Diyarbakır ve Yöresinde Kan Donörlerinde hepatit B Taşıyıcılığı: Son Durum. *Dicle Tıp Dergisi* 1995;22:33-6.
8. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Blank A, Winkelmann RK, Greaves MW, Barr RM. Dermal Mast Cell Activation by Autoantibodies Against the High Affinity Ig E Receptor in Chronic Urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106: 1001-6.
9. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity Ig E receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Eng J Med* 1993;328:1599-604.
10. Hizal M, Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y. The relationship between helicobacter pylori Ig G antibody and serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39(66):443-5.
11. Harmaneri Y, Doğan B, Taşkan MO, Öz M. Otoloug

- serum deri testi: Kronik İdiopatik Ürtikerli Hastalarda Prevalans Çalışması. *Turkderm* 2000;34:93-4.
- 12.Fagiola U, Kricek F, Ruf C, Peserico A, et al. Effects of complement inactivation and Ig G depletion on the skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):567-72.
- 13.Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N et al. Randomized doubled-blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2):365-72.
- 14.Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446-52.
- 15.Amrinder J, Greaves K, Greaves MW. Kronik idiyopatik ürtikerli hastalara yaklaşım. *Dermatoloji, Literatür* 1996:6-11.