

# Ürtiker Patogenezi: Kronik İdiyopatik Ürtiker Patogenezi Konusundaki Gelişmeler

## PATHOGENESIS OF URTICARIA: RECENT ADVANCES IN THE SUBJECT OF CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA PATHOGENESIS

Tamer İrfan KAYA\*, Aynur AKYOL\*\*

\* Araş.(iör.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD.

\*\* Doç.Dr..Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD. ANKARA

### Özet

Son yıllarda ürtikerin ve kronik idiyopatik ürtikerin patogenezi hakkında çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu yazıda özellikle kronik idiyopatik ürtikerin patogenezi konusundaki çalışmalar ile elde edilen gelişmeler derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ürtiker, Kronik idiyopatik ürtiker, Patogenez

T Klin Dermatoloji 1999, 9:41-50

### Summary

;/ recent years a lot of studies have been reported to enlighten the pathogenesis of Urticaria and chronic idiopathic urticaria. In this article, particularly the recent advances to clarify the pathogenesis of chronic idiopathic urticaria have been reviewed.

**Key Words:** Urticaria, Chronic idiopathic urticaria, Pathogenesis

T Klin J Dermatol 1999, 9:41-50

Kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) sık rastlanılan ve tedaviye dirençli bir hastalık olması bakımından dermatologlar için oldukça önemli bir problem teşkil etmektedir. Tedavide daha özgün yöntemler geliştirebilmek amacı ile bu hastalığın patogenezi ni aydınlatmak için çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Bu yazıda KİÜ'nün patogenezi konusunda yapılan son çalışmalar ve bu çalışmalarda elde edilen gelişmeler derlenmiştir. Konunun esasını oluşturduğu için ilk önce ürtiker patogenezi genel olarak ele alınmış ve bu konudaki temel bilgiler ve mekanizmalar kısaca gözden geçirilmiştir.

Ürtiker pruritik, eritemli, ödemli [papi.il](http://papi.il) ve plaklarla karakterize bir tablodur. En basit şekliyle deriye kuşanım enjekte edildiğinde görülen kabarma ve kızarma reaksiyonudur. Akut ürtiker lezyon-

**Geliş Tarihi:** 17.06.1997

**Yazışma Adresi:** Dr.Tamer İrfan KAYA  
Balkıra/ Malı. Gördük Sok.  
Mut Ap. No: 17/6  
06620 Abidinpaşa, ANKARA

kırının biopsi örneklerinde yüzeysel dermişteki küçük venül ve kapillerlerde dilatasyon ve dermal papillalarda genişleme, rete uzantılarında düzleşme ve kollajen liflerinde şişme gözlenir. Anjiyo-ödemde ise aynı patolojik değişiklikler dermişin alt kısımlarında ve subkutan dokuda olmaktadır. Bu sebepten dolayı klinik olarak deri normal görünebilir ve şişlik dikkati çeker. Derinin alt kısımlarında daha az mast hücresi ve duyuşal sinir sonlanması olduğundan fazla kaşıntı olmaz (1).

Akut ürtiker sık rastlanılan bir durum olup toplumun %10-20'sinde hayatlarının bir periyodunda ortaya çıkar. Sıklıkla kendiliğinden gerileyen hastalık genellikle yiyecek ve ilaçlara karşı oluşan allerjik bir reaksiyondur. Ürtika plaklarının 8 hafta veya daha uzun süre hergün ya da hemen hemen hergün oluşmasına kronik ürtiker (KÜ) ismi verilir. Yapılan çok sayıda çalışmada kronik ürtikerin etiolojisinde rol oynayan faktörün aydınlatılabilmesi hastaların ancak %20'sinden azında mümkün olablmıştır. Etiyolojisi aydınlatılamayan kronik ürtiker kronik idiyopatik ürtiker denir, eğer anjiyoödem şeklinde ise kronik idiyopatik anjiyoödem is-

mini alır. Hastalara KIÜ tanısı konulmadan önce ürtiker etiolojisinde rol oynayan faktörler anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile ekarte edilmelidir (1,2).

### (ienel Ürtiker Patogenezi

Ürtiker, hücrelerin ve enzimlik reaksiyonların aktivasyonu sonucu potansiyel vazodilatör maddelerin salınması ile oluşur (Tablo 1). Vazodilatör maddelerin salınımı immünolojik ya da nonimmünolojik mekanizmalarla olabilir (Tablo 2) (1).

Histamin salınımına sebep olan en önemli mekanizma Tip 1 aşırı duyarlılık mekanizmasıdır. Doku mast hücrelerine ve bazofillerle bağlanmış olan IgE antikoru spesifik antijenle tekrar karşılaşmış birleşince, IgE antikoru arasında çapraz bağlar oluşur. Bu çapraz bağların oluşması ile mast hücrelerinde degranülasyon olur ve hücre membranında fosfolipaz A2 uyarılarak arakidonik asit yapımı başlar. Degranülasyon ile histamin, eozinofil ve nötrofil kemotaktik faktörler (ECF-a ve NCF) ve nötral proteazlar salınır. Nötral proteazlar komplemanı ve kininogenleri parçalayarak diğer inflamatuvar mediatörlerin oluşmasını sağlarlar. Fosfolipaz A2 nin uyarılması ile ise membran fosfolipidlerinden arakidonik asitler sentezlenir. 5-lipoksijenaz yolu ile lökötrenin oluşur. Lökötrenin (4 ve D4 damar geçirgenliğini artırır, bunların salınımı histamine göre yavaş olduğundan "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A) olarak isimlendirilirler. Lökötrenin B4 ise nötrofiller, eozinofiller ve monositler için kemotaktiktir. Siklooksijenaz yolu ile ise özellikle prostaglandin D2 üretilir ve vazodilatör özelliktedir. Bunlardan başka mast hücrelerinde platelet aktive edici faktör (PAF) de yapılır. PAF molar bazda ürtika plağı oluşturmada histaminin 100 ile 1000 kat daha güçlüdür fakat az miktarlarda salınır. Ürtika plağı oluşmasına tüm bu mediatörlerin katılmasına rağmen esas etkinin histaminle oluştuğu düşünülmektedir çünkü anafilaksi klinikleri kliniğe belirgin olarak (fakat inkomplet olarak) etki ederler (1,3).

Mast hücre granül salınımı ile Levis'in klasik 3'lü cevabı oluşur, bunlar vazodilasyon (eritem), artmış permeabilite (ödem) ve akson refleksi sonucu eritemin genişlemesidir. Akson refleksi nonadrenerjik, nonkolmerjik tip C kulanöz fibrillerden

**Tablo 1.** Ürtiker ve anjiyoödemde mediator olan vazodilatör faktörler

KAYNAK	FAKTÖR
Mast hücreleri (Kutanöz)	Histamin Lökötrenin (4 ve D4) Prostaglandin D2 Platelet aktive edici faktör
Kompleman sistemi	C3a, C4a, C5a
Hageman faktör bağımlı yol	Bradikinin

**Tablo 2.** Ürtiker patogenezinin sınıflandırılması

- 1) İmmünolojik Ürtiker
  - a) IgE'ye bağılı (Tip 1 aşırı duyarlılık)
    - Atopik dermatit
    - Spesifik antijen duyarlılığı
    - Fiziksel
    - Kontakt
  - b) Komplemana bağılı (Tip 3 aşırı duyarlılık)
    - Hereditör anjiyoödem
    - Malign hastalıklara bağılı anjiyoödem
    - Vaskülitler
    - Serum hastalığı
    - Kan ürünlerine reaksiyonlar (Tip 2 aşırı duyarlılık)
- 2) Nonimmünolojik Ürtiker
  - a) Direkt mast hücre degranülasyonu
    - İlaçlar (Opioidler, radyocontrast maddeler, kurar vb.)
    - Yiyecekler (Deniz kabukluları, çilek vb.)
  - b) Arakidonik asit metabolizmasını değiştirenler
    - Aspirin
    - Azo boyaları ve benzoalları
- 3) Kronik idiyopatik ürtiker

antidromik iletimle salınan mediatörlere bağılı olarak gelişmektedir (1).

Mast hücre ve bazofillerde degranülasyon hücre içi cAMP/cGMP düzeylerine bağılıdır. cAMP düzeylerini artıran adrenalin, prostaglandin E, isoproterenol gibi (3) adrenerjik ajanlar histamin salınımını inhibe ederler. Asetil kolin ise cGMP'yi artırarak histamin salınımını artırır (4).

Bazofil ve mast hücrelerinden salınımına sebep olan bir mekanizma da kompleman sistemi aktivasyonu ile gerçekleşir. Kompleman bileşiklerinden C3a, C4a ve C5a antikora gerek olmadan direkt olarak hücre yüzeyine etki ederek histamin salınımını sağlarlar, bunlara anafilatoksinler ismi verilir. İçlerinde en potenti C5aTır. C5a ayrıca

nötrofiller, eozinofiller ve mononükleer hücreler için kemotaktikler ( 3).

Bradikinin de ürtiker patogenezinde mediatör olarak rol alır. Vasküler perméabilite artışı sonucu plazma proteinleri vasküler bazal membran ve kolajen mukopolisakkaritler gibi yüzeylere temas ederler. Hageman faktör bu temas ve yüzeylere bağlanma ile oloaktivasyona uğrar ve aktive Hageman faktör koagülasyonu, fibrinolizisi başlatır, ayrıca prekallikreinden kallikrein oluşturur. Kallikreinin de 11M W (High Molecular Weight) kininojenden vaz.oaktii' etkili bir madde olan bradikinin yapımına yol açar. Ayrıca mast hücreleri ve bazoiillerde bulunan heparin ve kondroitin sülfat gibi mukopolisakkaritler de allerjik olaylarda Hageman faktör aktivasyonunu başlatabilirler ve kinin oluşumunu sağlarlar ( 1).

Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kompleman sistemi ve Hageman faktör aktive olmakta bu olayların sonucunda da anailatoksinler ve bradikinin oluşup, ürtika plağı oluşumuna katılmaktadır. Ayrıca yine Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında anafalaklik lelik ismi verilen minyatür bir IgE bağımlı reaksiyon da oluşmaktadır (3).

Allerjik reaksiyonun antijene yeniden maruz kalma sonrası saatler içinde yenilemesine geç faz reaksiyonu denir. Bu reaksiyonun salınan kemotaktik faktörlerin etkileri ile reaksiyon bölgesine gelen inflamatuvar hücrelerden salınan histamin salgılatıcı faktörler (HSF) ile oluştuğu düşünülmektedir. Nötrofillerin, plateletlerin, alveoler makrofajların, T ve B lenfositlerin ve monositlerin bu tip ürünler salgıladıkları lanımlanmışlar ( 1).

Yapılan bir çalışmada mast hücre granülasyonunun insan prepsiyumu kültür kernalinositleri üzerine olan etkisinin tümör nekrozis faktör a'ya karşı antikor kullanılarak önlenildiği gözlenmiş ve ürtika plağı oluşumunda bu sitokinin de rolü olabileceği belirtilmiştir (5).

Hem ürtika plağı, hem de ürtiker kendi kendini sınırlamakladır. Prepsiyum örneklerinde histamin salınımının 34-39°C arası maksimum olduğu saptanmıştır, peri ferik deri ısısının çok değişken olduğu ve sadece milimelrik alanlarda uniform sıcaklık bulunduğu gözönüne alınınca bu olayın ürtika plaklarının sınırlanmasında bir faktör olabile-

ceği sonucuna varılabilir (6). Kem ve ark KÜ'li hastalarda serum IgE ve bazofillerin miktar ve sayıca normal oldukları halde, bazofillerden histamin salınmada bir defekt olduğunu göstermişlerdir. Allerjik rinitte yapılan immunoterapi ile benzer bir mekanizma ile antijenle sürekli karşılaşma sonucu hastalarda desensitizasyon gelişimi olduğu düşünülmektedir. Ürtiker semptomlarının da bir süre sonra spontan olarak gerilemesinin desensitizasyon ile olabileceği düşünülmektedir (7).

### **Etiyolojisi Belli Olan Bazı Ürtiker Tiplerinin Patogenezi**

Ürtiker, aşırı duyarlılık reaksiyonlarını kapsayan immünolojik mekanizmalarla ya da direkt mediatör salınımına neden olan nonimmünolojik mekanizmalarla oluşabilir (1).

İnhale edilen, sindirim yolu ile alınan ve temas edilen allerjenler ürtikere sebep olabilirler. Bu tip ürtikeri olan kişiler genellikle alopik bünyelidir. Atopiklerde genel KÜ prevalansı artmamıştır ama KÜ olan atopik hastalarda ürtiker IgE'ye bağımlı mekanizmalarla oluşur. Burada allerjenin giriş yolu da önemlidir. İnhalasyonla alınan allerjenler sık olarak ürtiker yapmazlar, sindirim yolu ile alındıklarında bu tip reaksiyonlar daha sık gözlenir. Gıdalardan proteinler ve katkı maddeleri IgE'ye bağımlı mekanizmalarla ürtiker yaparlarken yumurta ağız, çilek, deniz kabukluları nonimmünolojik mekanizma ile histamin salınımına sebep olurlar. Morfin, kodein, kinin, aspirin gibi ilaçlar da nonimmünolojik mekanizma ile histamin salınımına sebep olurlar. Antijenler deriye temas yolu ile de ürtiker oluşturabilirler, mesela bir gıdaya aşırı derecede duyarlı olan bir çocuk o gıda ile temas edince ürtiker gelişebilir, ayrıca artropot tüyleri ve çeşitli kimyasallar deriye temasla mast hücrelerinden direkt histamin salınımına sebep olabilirler (1,8).

Aspirin intoleransı astımlı hastalarda % 10-20, KÜ'lielerde %20-50 arası gözlenir. Aspirinin siklooksijenazı inhibe etmesi sonucu artan lökotrien yapımı, olaydan sorumlu tutulmaktadır. Aspirine hassas kişilerin %15'inde 5 numaralı tartrazin sarısı tipine de hassasiyet saptanmıştır fakat tartrazin sarısı siklooksijenazı inhibe etmez. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar prostoglandin sentetazı inhibe

ederlerken. Aspirin direki olarak asetilleyerek inaklive eder. Ürtikerli hastalardan Aspirine hassas kişilerin diğer nonsleroid antınllainatınar ilaçlara da hassasiyet gösterdiği astımlı hastalarda olduğu kadar kesin bir bulgu değildir ( 1.K).

Kan iransfüzyonkırı sonucu oluşan ürtiker. Tip 2 aşırı duyarlılık ile (sıtotoksik reaksiyon) oluşur. Enfeksiyonlarda patojen mikroorganizmanın anti-jenlerine karşı Tip 1 ve 3 aşırı duyarlılık geliştiği düşünülmektedir. Paraneoplastik ürtikerlerde tümör antijeni ve antikör etkileşmesi sonrası Tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonunun oluştuğu düşünülür. Böcek ısırılmaları Tıp I aşırı duyarlılık reaksiyonuna sebep olur ( 1.4).

Bazı KÜ'li hastalarda vaskiilit ve hipokomplemanemi tespit edilmiştir.Bıı hastalarda Clq seviyeleri düşüktür ve Clfyı karşı Igü yapısında otoantikörler gösterilmiştir. Bu sendroma hipokomplemanemik \askü l itik ürtikeryal sendrom ismi verilir (1).

Sistenik ve kutanöz \askü l itlerle ürtiker oluşmasına yol açan 2 mekanizma vardır.

1. Kompleman sisteminin ve anaflatoksinlerin aktivasyonu

2.İmmün kompleks oluşumu sonrası Hageman faktör aktivasyonu ve kininlerin oluşumu. Serum hastalığında da benzer mekanizmalar ile ürtiker oluşur, bunun yanında IgF/ye bağlı histamin salınımınm da olduğu gösterilmiştir (1).

Hipoliroidılı ve hipertiroidılı hastalarda ürtiker gelişmesi ve ürtikerin menstruasyonla şiddetlenebilmesi akla hormonların da patogeneze rol oynayabileceğini getirir.Ütoimmün Haşimalo tiroidili olan hastalar ötiroid olsalar bile ürtiker gelişebilmektedir (9.10).

Fiziksel iirtikerlerin patogenezeri de henüz, tam olarak aydmlatılamamıştır. Soğuk ürtikerinde kandaki bazı anormal proteinlerin komplemanı fikse ettiği, kriyopresipitasyon oluşturduğu ve Tip 3 allerjik reaksiyona sebep olduğu düşünülmektedir. Soğuk iirlikerine kutanöz vaskiilit eşlik edebilir, bunun sebebinin soğuk deri bölgelerine imimin kompleks çökmesi olduğu sanılmaktadır. Bu bulgulara rağmen soğuk ürtikerli hastaların çoğunda kada anormal protein tespit edilememektedir (1).

Kolinerjik ürtikerde, mast hücrelerinde kolinerjik ajan varlığında mediatör salınımına yol açan intrinsek bir anomali olduğu düşünülmektedir. Kolinerjik maddeler cüMP'yı artırarak mast hücre degranülasyonuna sebep olurlar. Bir çalışmada ürtiker bölgelerinde muskarinik reseptör artışı saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda nörojenik bir refleks ile olayın yayıldığını gösteren bulgular da vardır (1).

Basınç ürtikerinde dermal ödem ve pcrivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Kaşıntıdan çok ağrının olması akla bu olayda kininlerin mediatör olabileceğini getirmektedir, ayrıca antihistaminiklere cevap da oldukça azdır. Hastalık sıklıkla KIÜ ile birlikte görülmektedir. Patogenezlerinde ortak olayları rol aldığı sanılmaktadır (1).

Solar ürtikerin hassas olunan dalga boylarına göre 6 tipi vardır.Tip 1 ve 4'de IgE rol oynamaktadır ama sorumlu antijen tespit edilememiştir. Tip 2,3 ve 5'in oluşum mekanizmaları bilinmemektedir.Tip 6 ise protoporfirin 9'un duyaı landırıcı olarak rol oynadığı critropoclik protoporfirinin sinonimidir. Protoporfirin 9 ışığa maruz, kalınca kompleman aktive olmakta ve anallatoksinler oluşmaktadır (1).

Dermografizimli hastaların %50'sinde olayın IgE'ye bağlı bir reaksiyon olduğu gösterilmiştir fakat antijen tespit edilememiştir (1).

### **Kronik İdiyopatik Ürtiker Patogenezi**

KÜ, %S0'ninden fazlasında etiyolojik ajan tespit edilememesi ile dermatologlar için. hastaların %40'mda 10 yıl sonra bile semptomların bulunması ile hastalar için büyük problem yaratan bir durumdur. KIÜ' lilerin IgE seviyeleri normaldir, atopik değildirler. Bazı hastalarda dermografizm pozitifdir ama IgE'nin mediatör olduğu dermografizmden çok daha hafiftir (1,11).

### **Adezyon molekülleri**

Aktive T hücreleri ve diğer hücrelerden salınan sitokinler vasküler endotel hücrelerini aktive eder. Bu olay bazı adezyon molekülleri incelikler ve gelişen bu adezyon molekülleri de spesifik reseptör ve ligantların etkileşmesi ile dolaşımdaki lökositleri bağlayarak inflamasyon gelişmesine sebep

olur. Spesifik vaskiiler adezyon moleküllerinin ekspresyonu çevre inflamatuvar hücre bileşimini ve zamanlamasını belirler. Barlow ve ark.'nm aktive damar endotelinde mevcut olduklar gösterilmiş 3 vaskiiler adezyon molekülü ile yaptıkları bir çalışmada KİÜ'li ve gecikmiş tip basınç iirtikerli hastalarda sadece E-selektinde artış tespit etmişlerdir (12). Bir başka çalışmada ise ması hücre degranülasyonunun E-selektini indüklediği gösterilmiştir (5). E-selektin (endotelial adezyon molekülü-1, ELAM-1) vaskiiler endotel hücreleri için spesifiktir. İnterlökin-1, tümör nekrozis faktör, lipopolisakkaritlerin etkilen ile artar. Primer olarak nötrofiller için mediatörken cozinofiller, monositler ve yardımcı T hücreleri hafıza alt kümeleri için de endotelial adezyon molekülüdür. Barlow ve ark E-selektin tespit edilen hastaların dermatopatolojilerinde belirgin nötrofil, orta derecede eozinofil ve kontrollerden yüksek oranda monosit ve makrofaj infiltrasyonu saptamışlardır. Daha önceden bilinmektedir ki KİÜ'li hastalarda rutin basınç uygulama testleri ile %40 oranında gecikmiş tip basınç iirtikeri oluşmakta, gecikmiş tip basınç iirtikerli tüm hastalarda spontan ürtika plağı çıkışı olmaktadır. Eki bulgular iki hastalık arasında yakın bir ilişki olduğunu gösteren bulgulardır (12).

### **Dermatopatolojik özellikler**

KİÜ lezyonları infiltratif ürtika plaklarına sahiptir ve sınırları da deriden kabarıktır. Tipik lezyonlarda perivaskiiler nekrotizan olmayan mononükleer hücre infiltrasyonu vardır (13). Yiyecek ve ilaç reaksiyonlarının geç fazında ve gecikmiş tip basınç ürtikerinde de KİÜ'dekilerc benzer hücreyel infiltrat görülebilir. Bir ürtika plağında çok çeşitli tipte histolojik süreç görülebilir (1). Mathison ve ark yaptıkları çalışmada KİÜ'li 78 hastanın 1 (Tunda hipokomplemanemi ve bu 10 hastanın 6'sında da dolaşan immün kompleksler tespit etmişlerdir. Eğer hipokomplemanemi vaskiilit olarak kabul edilirse bunun insidansını %14 olarak bildirmişlerdir (14). Monroe ve ark KÜ'li hastalarda %20 oranında nötrofilik lökositik vaskiilit, %80 oranında perivaskiiler mononükleer hücre infiltrasyonu tespit etmişler ve bu infiltrasyonu da "yoğun" ve "hafif olarak grup-kuruluşlardır. "Vaskiilit", "yoğun" ve "hafif grtp-

larında dolaşan immün kompleksleri sırasıyla %33, %29 ve %13 olarak tespit etmişlerdir (15).

Phanuphak ve ark KİÜ'li hastaların dermatopatolojisinde vaskiilit tanısı için endotelial hasar, fibrin depolanması, nükleer toz, eritrosit ekstravazasyonu yerine damar duvarında belirgin hücreyel infiltrat olmasını kriter olarak kabul etmişler ve %52 insidansında vaskiilit, %48 insidansında perivaskiiler mononükleer hücre infiltrasyonu tespit etmişlerdir. Vaskiilit grubunda özellikle nötrofillerin çok olduğu hastalarda olmak üzere %18 oranında deride immün kompleks depolanması tespit etmişlerdir (16).

Bu bulgular bazı KİÜ'li hastalarda olaya immün komplekslerin katıldığını göstermektedir ama KİÜ ve vaskiilit ayrı subpopülasyonlar olarak ele alınmalıdır (1).

Kaplan ve ark KİÜ'li hastaların biopsi örneklerinde hücre tiplerini incelemişler ve %50 T lenfosit, %20 monosit, %10 mast hücresi saptamışlardır. %20 oranında mononükleer hücreyi tanımlayamamışlar ve hiç B lenfosit saptamamışlardır. Eozinofillere pek rastlamamalarına rağmen eozinofillerin yoğun olduğu bir hasta tespit etmişlerdir. T hücre subgruplarını incelediklerinde predominant bir kalıp saptamamışlar ve hastalar arası büyük farklılıklar olduğunu bildirmişlerdir (1). Ama yapılan 2 farklı çalışmada T helper predominansı bildirilmiştir (17,18).

İnfiltrasyonlarda yoğun nötrofil komponentin olduğu hastaların bildirildiği yayınlar da mevcuttur (19).

Özetlersek KİÜ hastalarında dermatopatolojik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mast hücre artışı görülmektedir. Bu hücreyel infiltrasyonun sebebi kesin olarak bilinmemektedir ama mast hücrelerinden salınan kemotaktik faktörler ve bazı adezyon moleküllerinin buna sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu inflamatuvar hücrelerden salınan bazı sitokinlerin mast hücrelerinde proliferasyon ya da birikime veya degranülasyona neden olabileceği akla gelmektedir (1).

### **Histamin salgılatıcı faktörler**

KİÜ'de hücreyel bir infiltratın bulunması dikkatleri bu hücrelerden salınan sitokinler üzerine

toplamaş ve bu konuda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu hücrelerden salınan ve histaminin salınmasına sebep olan bazı sitokinler tespit edilmiş ve bu sitokimlere histaminin salgılanmasını faktörler 111SI ı ismi verilmiştir. Nötrofiller, eozinofiller, monosit ve makrofajlar, trombositler, nazal yıkama hücreleri ve akciğer makrofajlarının HSF salınımını yaptıkları gösterilmiştir (1).

Nötrofillerden salınan HSF-N'nin IgE'den bağımsız bir yolla etki gösterdiği tespit edilmiştir (20).

Monosit ve makrofajlardan 3 farklı tipte HSF salınımını olduğu gösterilmiştir. Bunlar 8-10 kd, 15-17 kd ve 35-41 kdalık moleküllerdir. 8-10 kd'lık tipin "konnektif doku aktive edici peptit 3 (CTAP 3)" ve "nötrofil aktive edici peptit 2 (NAP 2)" olduğu gösterilmiştir. Diğer iki tipin tüm özellikleri henüz bilinmemekte fakat bunlardan birisinin IgE üzerinden etki gösterdiği bilinmektedir (1).

Trombositlerin IgG'ye bağlı reaksiyonlarda aktive olduğu eskiden beri bilinmektedir. Mast hücreleri ve bazofillerden PAF salgıdığı anlaşıldıktan sonra IgE reaksiyonlarında da trombosit aktivasyonunun olduğu anlaşılmıştır. Trombosit derivelerinin mast hücre degranülasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir. Trombositlerden salınan "platelet derived supernatant (PDS)"nin C5a'ya benzer şekilde histaminin salınımına sebep olduğu gösterilmiştir ama PDS henüz tam purifiye edilememiştir (21).

Eozinofillerde bulunan büyük spesifik eozinofil granüllerindeki "majör basic protein (MBP)"nin bazofillerden histaminin salınımına neden olduğu gösterilmiştir (22). Bir başka çalışmada KİÜ hastaların %50'sinde deride MBP depolandığı tespit edilmiştir. Dermalopatolojide sık eozinofil görülmesi de KİÜ'li hastalarda MBP depolanması bu hastaların lezyonlarında degranüle eozinofillerin mevcut olabileceğini gösterir (23). Yapılan bir çalışmada gecikmiş tıp basıncı ürtikerli hastalar KİÜ için bir model olarak alınmış, MBP ve interlökin-6'nın aktif mediatör olabileceğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Bu mediatörlerin özellikle antihistaminiklere cevap vermeyen olgularda etken olabilecekleri öne sürülmüştür (24). Eozinofillerde bulunan "eozinofil kalyonik

protein (ECP)" ve "eozinofil derivesi nörotoksın (EDN)"nin deri mast hücrelerine etkileri tam bilinmemekle beraber intradermal enjeksiyonlarının kabarma ve kızarma oluşturduğu gösterilmiştir (22).

Sitokinlerden interlökin-3 ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün de histaminin salgılatıcı aktiviteleri vardır ama bu etkilenen HSF'lerden azdır (25). HSF kadar güçlü histaminin salgılatan 2 sitokin bilinmektedir bunlar MCAF/MCP 1 (Monocyte chemoattractant and activating factor 1) ve RANTES'dir. KİÜ'deki bazı HSF aktivitelerinden bunlar sorumlu olabilirler (26,27).

KİÜ'ü hastaların lezyonlu, lezyonsuz derileri ve normal kontrollerin derilerinde HSF ve histamin miktarlarının karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmış. HSF en fazla lezyonlu deride, daha az lezyonsuz deride ve en az da kontrollerin derisinde saptanırken; histamin lezyonlu deride artmış olarak bulunmuş, lezyonsuz ve kontrol derilerinde normal seviyede bulunmuştur. Bu çalışmadan çıkan sonuç HSF'nin etkin olabilmesi için kritik bir seviyenin üzerine çıkması gerektiğidir. Bunun yanında non-spesifik mast hücre salgılatıcılarına KİÜ'ü hastaların hem lezyonlu hem de lezyonsuz derilerinde mast hücrelerinde artmış duyarlılık bulunması HSF'nin mast hücrelerini sekresyona hazırlayıcı etki gösteriyor olabileceğini de düşündürür (28).

Sonuç olarak KİÜ'de yardımcı 7 lenfositlerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonları göz önüne alınarak bu hastalığı hiperreaktif mast hücrelerinden HSF'ler sorumlu tutulabilir.

## Histamin

KİÜ'de klinik belirtilerden mast hücrelerinden salınan histaminin rolü büyüktür, zaten hastalar da antihistaminiklerden fayda görürler. KİÜ'de deride mast hücre dansitesi artmıştır, ayrıca mast hücrelerinin duyarlılıkları da artmıştır. Bu duyarlılık artışı nonspesifik mast hücre sekresyon uyarıcısı 48/80'c hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride artmış histaminin salınımını olması ile gösterilmiştir. Hastalar remisyona girdiklerinde bu duyarlılık kaybolmuştur. Bu bulgular KİÜ'deki mast hücre duyarlılık artışının geçici ve geri dönüşlü olduğunu ortaya koyar, bu da KİÜ'de intrensek bir

mast hücre anomalisi olmadığını, tokolitiklerin bir faktörün başlattığı geçici bir fonksiyonel bozukluğun olduğunu gösterir (20).

Maxwell ve ark. histamin enjeksiyonu sonrası KÜ'li hastalarda daha uzun süren deri cevabı saptamışlar ama maksimal kabarmada normal kontrollerden farklılık tespit etmemişlerdir. Bu histamine uzamış deri cevabı, azalmış eliminasyona bağlı olabileceği gibi histaminle birlikte salınan başka mediatörlere de bağlı olabilir (30). Literatürde KÜ'lü hastaların histamine daha büyük kabarma ve kızarma yanıtı verdiğini bildiren çalışmalar da varılır (31). Bu yayınlardaki farklı sonuçlar teknik farklılıkları ve hasta seçim farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

Lesof ve ark. histamin infüzyonundan sonra KÜ'li bazı hastalarda normal kontrollere göre plazma histamin seviyesinin daha yavaş düştüğünü saptamışlardır. Bu bulgu KÜ'li hastalarda histamin metabolizmasında bir defekt olduğunu gösterir. Daha sonra bu etektin histaminin metabolize eden enzim oksidaza olduğu bildirilmiştir (32).

Yanıt kili: hastalarda histamin duyarlılık, histamin salınımı ve mast hücre konsantrasyonu artmakta, histamin eliminasyonu ise azalmaktadır.

### Nöropeptitler

Mast hücreleri üzerinde degranülasyonu sağlayan nöral kontrolün olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Derideki duyuşal afferent nöronlar çeşitli fiziksel etkiler ve histaminin kendisinin de dahil olduğu bazı kimyasal maddelerin etkileri ile çeşitli nöropeptitler salgırlar. Nöropeptitlerden vazoaaktif intestinal peptit (VIP), substans-P, nörokinin A, Calcitonin gene related peptid (CGRP)'nin ürtika plağı yapabildikleri tespit edilmiştir. CGRP bunun yanında 6-8 saat süren şiddetli eritemi ve granülosit infiltrasyonu da yapar (3,3).

Smith ve ark. bu nöropeptitlerle yaptıkları bir çalışmada KÜ'li hastalarda normal kontrol grubuna göre sadece VIP'e bağlı oluşan kabarıklık cevabında belirgin artış saptamışlardır. KÜ'lü hastaların mikrovasküler sistemlerinde VIP'e karşı artmış bir duyarlılık vardır. KÜ'li hastalarda tespit edilen

histamine artmış duyarlılığın sebebinin histaminin VIP salınımını uyarması olabileceği düşünülmektedir (33).

intradermal VIP enjeksiyonu yalnızca kabarıklık oluşturur, kızarıklık oluşturmaz. Nöropeptitlerin oluşturduğu kabarıklık postkapiller venüller üzerine direk etkileri ile oluşan plazma ekstrasvazasyonu'na bağlı gelişir ve histaminle bağımsızdır. Kızarıklık ise nöropeptitlerin mast hücrelerinden histamin salınımına neden olmalarına bağlı olarak oluşmaktadır ve nöral kontrol altındadır. 1927 yılında Lewis tarafından tanımlanan akson refleksinde bu olay gözlenmektedir, deriye histamin enjeksiyonu sonrasında kabarıklık ve kızarıklık oluşur, aynı zamanda histamin polimodal nöropeptitleri uyarır ve impulslar antidromik olarak kutanöz C fibrillerin son dallarına iletilir ve nöropeptitler salınır, bunlar da mast hücre degranülasyonuna sebep olarak histamin salınımına neden olurlar ve bunun etkisi ile çevreye kızarıklık yayılır. Bu kızarıklık halkası akson refleksini gösterir (33).

Sonuç olarak KÜ'de VIP'e artmış bir duyarlılık söz konusudur ve VIP'in de salınımına ısı, basınç gibi fiziksel etkiler, histaminin de dahil olduğu çeşitli kimyasallar neden olmaktadır (33).

### Otoimmünite

KÜ patogenezine yönelik çalışmalarda elde edilen en çarpıcı gelişme hastaların yaklaşık %25'inde otoimmünitenin buna sebep olduğunu gösterilmesidir.

1986'de Grattan KÜ'li hastaların oto log serumlarının intradermal enjeksiyonunun deride kabarıklık ve kızarıklığa sebep olduğunu bildirmiştir (34). Yapılan ultrastrüktürel çalışmalar bunun mast hücre degranülasyonuna bağlı geliştiğini göstermiştir. Dermatopatolojik olarak otolog serumla oluşturulan lezyonlarda KÜ denuropatolojisini hatırlatan mikso mononükleer, nötrofil ve eozinofil infiltrasyonu gözlenmiştir (35). Otolog serumun bu histamin salgılatıcı aktivitesi (LISA) çeşitli araştırmalarda %27-60 arası tespit edilmiştir. HSA hastalık aktifken mevcut olup, hastalık remisyona girince kaybolur bu yüzden hastalık aktivitesinin markın olarak da kullanılabilir (36,37).

Yapılan çalışmalar HSA'nın IgG fraksiyonunda bir otantikör olduğunu ve yüksek afinititeli IgE reseptörünün a subünitesi olan Fc epsilon R1a'ya karşı gelişmiş olduğunu göstermiştir. Bu otoantikörlerin IgE reseptörlerinde çapraz bağlanmaya neden olarak mast hücrelerini uyardıkları anlaşılmıştır. Buna benzer bir patogeneze Graves hastalığında rastlanılmakta ve bu hastalıktaki otoantikörler tiroid stimule edici hormon reseptörlerini direkt olarak uyardıklarıdır. Bu tip otoantikörler reseptöre IgE ile kompetitif etki gösterirler (2).

Yeni yapılan bir çalışmada Fc epsilon R1a ile değil, Fc epsilon R1 ile etkileşen farklı bir HSA tespit edilmiştir (2). 56°C'de 4 saat beklemek IgE'nin reseptöre bağlanmasını bozar. Bir çalışmada bu işlemle HSA'nın %50 azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgu HSA aktivitesine IgE grubu antikörlerinde katılıyor olabileceğini göstermektedir (38).

Yapılan çalışmalarda laktik asitle IgE'leri ayrılan bazofillerin bir grup hastanın HSA'sına cevap vermediği; bazofillerin myeloma IgE'si ile pasif duyarlandırılması sonucu cevabın yeniden oluştuğu görülmüştür. Böylece KİÜ'li hastaların bir kısmında antilgE otoantikörlerin IgE'ler arası çapraz, bağlanmaya neden olarak degranülasyona neden olduğu anlaşılmıştır (2).

Yapılan çalışmalardan birinde %30 hastada antilgE, %70 hastada antiFc epsilon R1a otoantikörleri saptanırken, bu çalışmada 1 antilgE'ye karşılık 13 antiFc epsilon R1a saptanmıştır (38).

Bu bulgular KİÜ'li hastaların bir kısmında patogeneze otoimmünitenin rol oynadığını gösterir. Otoantikörler antiFc epsilon R1a, antilgE ya da berikisi de olabilmektedir. Otoantikörlerin KİÜ'de fonksiyonel olarak önemli olduğu hastaların plazmaferezle geçici remisyona girmeleri ile kanıtlanmıştır (2).

### İmmünoterapi

KİÜ'nin bir kısmı otoimmün bir hastalık olarak ele alındığında diğer otoimmün hastalıklarda kullanılan tedavilerden fayda görmelidir. Kortikosteroidler tedavide zaten başarılı olarak kullanılmaktadır, ama bunların kullanımları akut alevlenmeler, antihistaminiklerin yetersiz kaldığı ya da an-

tihistaminiklere taşiflaksi geliştiği durumlarla sınırlandırılır (1).

Plazmaferez ile hastalarda efektif kısa dönem tedavisi sağlanmıştır (39). Barlow ve ark şiddetli KİÜ'de düşük doz siklosporin ile remisyon elde etmiş (2), Fradin ve ark 6mg/kg/günlük yüksek dozla remisyon sağlamışlar ama tedavi sonrası rekürrens gelişmiştir (40). Yan etkileri çok olan siklosporin KİÜ tedavisi için uygun değildir. Bir çalışmada siklosporinin immunosupresif etkisine ek olarak mast hücrelerinden mediator salınımını inhibe edici etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin de etki mekanizmasında önemli olabileceği düşünülmektedir. Yüksek doz immunoglobulin tedavisi de ekstrem olgularda başarılı olmuştur (2). Etki mekanizmasının, otoantikör yapımını inhibisyon ya da reseptörleri kompetitif blokaj olabileceği düşünülmektedir. Otoolog serum aktivitesi olan bazı hastalar kortikosteroid, azotioprin ve siklosporinden yararlanmamışlardır. Bu bize HSA'nın başka tiplerinin de olabileceğini düşündürür (40).

KİÜ biyoteknoloji ile ileride daha spesifik olarak tedavi edilebilecektir. Bunun için Fc epsilon R1a subünitesinin mRNA ekspresyonunu azaltan antiden oligonükleotidlerin yapımına ve konjütere moleküler modelleme ile Fc epsilon R1a subünitesini bloke eden uçları kesik peptid dizilerin geliştirilmesine uğraşılmaktadır (2).

Sonuç olarak KİÜ patogenezi üzerine yapılan çalışmalarda elde edilen en çarpıcı gelişme hastalığın yaklaşık %25 kadarının otoimmün hastalık olduğunun gösterilmesidir. Yine bu hastalarda E-Selektin artışı mevcuttur, mevcut inflamatuvar hücre infiltrasyonuna bunun sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu infiltrattan salınan HSF'ler de patogeneze rol almaktadır. Hastaların mast hücre dansitelei ve duyarlılıklarının da arttığı bildirilmiş, VIP ve histamine karşı duyarlılık artışı da saptanmıştır. Yapılan tüm bu çalışmalar KİÜ'de birbiriyle bağlantılı çok çeşitli olayların rol oynadığı komplike bir patogeneze olduğunu göstermektedir.

### KAYNAKLAR

1. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EE, Adkinson EE Jr, Yunginger JW, Busse W, eds. Allergy Principles and Practice, 4th ed. Mosby-Yearbook Inc. 1993:1553-80.



2. Hide M, Francis DM, Gratlan OF, Barr KM, Winkelmann RK, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: New evidence suggests an autoimmune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:624-31.
3. Immmiute bo/ukluklali. ImRobbins SI, Kumar V, eds. *Immunology* 4th ed. YYB Saunders Co. (nines Kitapevi, 1990:162-231).
4. Tuziin Y, Urliker. In: Tiiziin Y, Kotogyan A, Aydemir Gil, Baransii (). eds. *Deimaloloji.Nobel Tip Kitapevleri* 1990:280-91.
5. Klein NM. Degranulation of human mast cells induces an endothelial antigen central to leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:72-6.
6. Crissey JT. Cutaneous thermography with liquid crystals. *Invest Dermatol* 1965;45:329.
7. Kern F, Lichtenstein I.M. Defective histamine release in chronic urticaria. *Clin Invest* 1976;57:1369-1377.
8. Soler AN, Urticaria and angioedema. In: *Textbook of Dermatology*, Risen AZ, Wolff K, Kridberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. W.B. Saunders Co. 1993:1483-93.
9. Leznoff A, Sussman AL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 91 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66.
10. Farah KS, Shbaklu Z. Autoimmune progesterone urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48:257.
11. Champion RL, Roberts SOB, Carpenter R, Roger JJ. Urticaria and Angioedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:ASX-97.
12. Barlow R, Ross HI, MacDonald DM, Kohler BA, Greaves MW. Adhesion molecule expression and the inflammatory cell infiltrate in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1994;131:341-7.
13. Tahaouy SF, Phillips M, Elias JM. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:177.
14. Yalghison DA, Tova CM, Bhal KM. Hypocomplementemia in chronic idiopathic urticaria. *Ann Intern Med* 1977;86:534.
15. Monroe HW, Schulz CI, Maize JC. Vascular changes in chronic urticaria: an immunopathological study. *Invest Dermatol* 1981;76:103.
16. Plianuphak P, Kohler PH, Stanford RF. Vasculitis in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1984;65:436.
17. Vlekou YA, Giorni RC, Anderson P. Lymphocyte subpopulations in the skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:681.
18. Barlow JC, Ross HI, MacDonald DM, Kohler BA, Greaves MW. Mast cells and T lymphocytes in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1995;25:517-22.
19. Grant CE, Hainan CGB, Cowan MA, Leeming RJ. Preliminary identifications of a low molecular weight serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1988;119:179-84.
20. White VM, Kaplan AP, Haak-Hendriks M, Kalnier M. Neutrophils and mast cells. *J Immunol* 1988;141:3575-583.
21. Orchard MA, Sobolka AK, Proud D, Lichtenstein I.M. Basophil histamine release induced by a substance from stimulated human platelets. *J Immunol* 1986;136:2240-4.
22. Zheutlin LM, Aekerman SJ, Gleich GJ, Thomas LL. Stimulation of basophil and rat mast cell histamine release by eosinophil granule derived cationic proteins. *J Immunol* 1984;133:2180-5.
23. Peters MS, Sehroier AL, Kephart GM. Localization of eosinophil granule major basic protein in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1983;81:39.
24. Greaves MW. Urticaria: new molecular insights and treatments. The Parker's Weber Lecture 1991, *JR Coll Physicians Lond* 1992;26:199-203.
25. Haak-Hendriks M, Ami N, Ann KL, Bacalla ML, Finn A, Kaplan AP. Human recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 3 cause histamine released. *Clin Invest* 1988;82:17-20.
26. Alam R, Lett Brown MA, Forsythe PA. Monocyte chemoattractant and activating factor is a potent histamine releasing factor for basophils. *Clin Invest* 1992;89:723-8.
27. Kuna P, Reddigari SR, Scholl T, Rucinski D, Viksmaii YIY, Kaplan AP. RANTES, a monocyte and T lymphocyte chemotactic cytokine releases histamine from human basophils. *J Immunol* 1992;149:636-42.
28. Clavau J, Lavoie A, Brunet C, Bédard PM, Lichen J. Chronic idiopathic urticaria: Possible contribution of histamine releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:132-7.
29. Jaegle P, Lavoie A, Bédard PM, Brunet C, Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: Profiles of human mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1139-43.
30. Maxwell DL, Atkinson BA, Spur BW, Lessof MH, Lee TH. Skin responses to intradermal histamine and leukotrienes C4, D4, and F4 in patients with chronic idiopathic urticaria in normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:759-65.
31. Krause LB, Sinister S. Enhanced wheal and flare response to histamine in chronic idiopathic urticaria. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:468-88.
32. Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GYI, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced diamine oxidase activity. *Clin Exp Allergy* 1990;20:373-6.
33. Smith CH, Atkinson B, Morris RW, Hayes N, Foreman JC, Lee TH. Cutaneous responses to vasoactive intestinal polypeptide in chronic idiopathic urticaria. *Lancet* 1992;339:91-3.
34. Grant CE, Walhugton TB, Warm RP, Kennedy CTL, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria - a clinical immunological and a histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583-90.

55. (Irallan CLII, Boon AP, Fad\ KAS, Winkleniaui RK. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE mediated late phase reaction. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;92:198-204.
56. Tanus T, Atkins IT, Weinian B. Comparison of serum histamine releasing activity and clinical manifestations in chronic idiopathic urticaria. *Clin Diag Lab Immunol* 1990;7:135-7.
57. Niinii N, Francis DM, Keruiani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobayashi BA et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1990;106:1001-6.
58. Zveimann B, Valentano M, Atkins PC, Tanus T, Gets\ J. Characteristics of histamine releasing activity in the sera of the patients with chronic idiopathic urticaria. *Allergy Clin Immunol* 1996;98:89-98.
59. Grattan CF, Francis DM, Slater NGP, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339:1078-80.
60. Ormerod AD. Urticaria. *Drugs* 1994; 48:717-30.