

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI

KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ERKAN KILIÇ

BOLU

2012

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

ANABİLİM DALI

KRONİK ÜRTİKERLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ERKAN KILIÇ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. BAŞAK KANDİ

BOLU

2012

TEŞEKKÜR

Düşünce ve duyguların kalpten değil, beyinden kaynaklandığının ispatından bu yana hekimlik mesleği varlığını sürdürmektedir. Mensubu olduğum bu meslek yaşayan en değerli varlık insanın, fizyolojik ve zihinsel varlığına duyduğum saygı ve özveri ile beni büyülemeye devam etmektedir. Kişinin varlık haklarına, yaşam mücadelesine ve bu yolda verdiği emeğe saygımla mesleğimde gelişmeye ilerlemeye devam etmek hedeflerimdenidir. Düşünce, duygu ve bazı dış şartların etkisi ile insan fizyolojisinde oluşan tahribat ve değişiklikler her zaman ilgimi cezbetmektedir. İlerleyen yıllarda bu konudaki araştırma ve bilgilerimi kullanma yolunda mesleğimde göstermeyi planladığım uzmanlık eğitimim boyunca bu meşakkatli yolda beni yönlendiren ve tezimi hazırlamamda emeğini cömertce sergileyen değerli hocam Prof. Dr. Başak KANDİ'ye saygımla teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Kurumda birlikte çalıştığım sevgili arkadaşlarım Dr. Anıl Makara, Dr. Hatice Kaya, Dr. Bengü Altunay Tuman'a teşekkürlerimi sunarım. Verilerin istatistiksel analizinin değerlendirilmesinde beni yardımcı ile destekleyen değerli arkadaşım Dr. Ramazan ERGÜL'e de ayrıca teşekkür ederim. Kendilerinden ayrı geçirdiğim bütün o gün ve haftalarda sevgileri ile 'tezime' konsantrasyonumu sağlayan sevgili eşim Gonca'ya ve biricik oğlum Emir'e de sonsuz teşekkürler....

ÖZET

Kronik Ürtikerli Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı

Ürtiker sık görülen, deride kabartılar, kızarıklık ve kaşıntılı, geçici papül ve plaklara neden olan, ataklarla seyreden, derinin kronik seyir gösterebilen bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezinde enfeksiyonlar, ilaçlar, çevresel faktörler, fiziksel uyaranlar gibi çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Çalışmamızda ürtikerin kronik formu ile metabolik sendrom sıklığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışma Nisan 2012-Eylül 2012 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 50 kronik ürtiker hastası ve 50 kronik ürtiker dışı dermatolojik hastalığı olan kontrol grubu ile toplam 100 kişi üzerinden yapıldı. Akromegali, Cushing sendromu gibi obeziteye neden olabilecek endokrinolojik bozukluğu bulunan, insülin direnci yaratabilecek ilaç kullanan hastalar, hamileler, sekonder tansiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların bel çevreleri, kiloları, boyları, tansiyon arteriyel değerleri ölçüldü ve açlık kan şekeri, trigliserit, kolesterol, HDL, LDL değerlerine bakıldı. Metabolik sendrom tanısı için Uluslararası Diyabet Federasyonu tanı kriterleri kullanıldı.

Çalışmamızda kronik ürtikerli bireylerde MS sıklığı, kontrol grubuna göre farklı bulunmadı. Metabolik parametrelerde HDL dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak çalışmamızda kronik ürtikerli hastalarda metabolik sendrom sıklığı (%30), kontrol grubundan (%30) farklı bulunmadı. Kronik ürtikerin metabolik sendrom sıklığını artıran bir hastalık olmadığı kanaatine varıldı.

ABSTRACT

Frequency of Metabolic Syndrome in Patient with Chronic Urticaria.

Urticaria is a chronic dermatological disease which is common, leads to erythema and pruritus as well as papules and plaque formations and associated with episodic aggravation. Many factors are considered for the etiopathogenesis of the disease, including infections, drugs, environmental factors and physical stimulants. In the study, we aimed to investigate the relation between the chronic form of the urticaria and the frequency of metabolic syndrome.

The study was conducted with totally 100 patients, including 50 patients with chronic urticaria and 50 patients with any dermatological disease other than chronic urticaria, who applied to the outpatient clinic of Dermatology and Venereal Diseases Department, School of Medicine, Abant İzzet Baysal University from April 2012 to September 2012. The patients with following conditions were excluded; endocrinological disease which may lead to obesity, such as Cushing syndrome, and medications possibly resulting with insulin resistance, pregnancy and secondary hypertension. Waist circumference, height, weight and arterial blood pressure of all patients were measured and fasting blood glucose, triglyceride, cholesterol, HDL and LDL values were analyzed. Diagnostic criteria of International Diabetes Federation were used for diagnosing metabolic syndrome.

In the current study, frequency of MS did not differ between subjects with chronic urticaria and control subjects. Considering metabolic parameters, no statistically significant difference was found, excluding HDL.

In conclusion, no difference was found between subjects with chronic urticaria (30%) and control subjects (30 %) with respect to frequency of MS in the current study. It is concluded that the chronic urticaria is not a condition which increases frequency of metabolic syndrome.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLO VE ŞEKİLLER.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ürtiker.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Patogenez.....	2
2.1.4.1. Mast Hücresi ve Aktivasyonu.....	2
2.1.4.2. Nöral Peptidler.....	3
2.1.4.3. Otoantikorlar.....	3
2.1.4.4. Ürtikerin Oluş Mekanizmaları.....	3
2.1.4.4.1. İmmünolojik Ürtiker.....	3
2.1.4.4.2. Non İmmünolojik Ürtiker.....	4
2.1.4.4.3. Mast Hücrelerinden Bağımsız Ürtiker/Anjioödem.....	4
2.1.5. Klinik Bulgular.....	4
2.1.6. Sınıflandırma.....	5
2.1.6.1. Spontan Ürtiker.....	5
2.1.6.1.1. Akut Ürtiker.....	5
2.1.6.1.2. Kronik Ürtiker.....	5
2.1.6.1.2.1. Tanım.....	5
2.1.6.1.2.2. Etyoloji.....	6
2.1.6.2. Fiziksel Ürtikerler.....	9
2.1.6.2.1. Dermografik Ürtiker.....	9
2.1.6.2.2. Gecikmiş Basınç Ürtikeri.....	9
2.1.6.2.3. Vibratuar Ürtiker/Anjioödem.....	10
2.1.6.2.4. Lokalize Sıcak Ürtikeri.....	10
2.1.6.2.5. Soğuk Ürtikeri.....	10
2.1.6.2.6. Solar Ürtiker.....	11
2.1.6.3. Özel Ürtiker Tipleri.....	12
2.1.6.3.1. Akuajenik Ürtiker.....	12
2.1.6.3.2. Kolinergik Ürtiker.....	12
2.1.6.3.3. Adrenergik Ürtiker.....	13
2.1.6.3.3. Kontakt Ürtiker.....	13
2.1.6.3.4. Egzersizle Bağlı Ürtiker Anafilaksi.....	13
2.1.7. Histopatoloji.....	13

2.1.8. Tanısal Yaklaşım.....	14
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	14
2.1.10. Tedavi.....	15
2.2. Metabolik Sendrom.....	18
2.2.1. Tanım.....	18
2.2.2. Epidemiyoloji.....	18
2.2.3. Etyoloji ve Patogenez.....	18
2.2.4. Tanı Kriterleri.....	19
2.2.5. Metabolik Sendrom Komponentleri.....	20
2.2.5.1. Obezite ve Bel Çevresi.....	20
2.2.5.2. Hipertiglisideremi.....	21
2.2.5.3. HDL Düşüklüğü.....	21
2.2.5.4. Hipertansiyon.....	21
2.2.5.5. Bozulmuş Glukoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Diyabet.....	21
2.2.5.6. İnsülin Direnci.....	22
2.2.5.7. Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci ve Artmış Kardiyovasküler Risk.....	22
2.2.5.8. Proinflamatuvar ve Protrombik Durumlar.....	23
2.2.6. Metabolik Sendromda Koruyucu Önlemler ve Tedavi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Çalışma Planı.....	24
3.2. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
7. KAYNAKLAR.....	35

TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	20
Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	27
Tablo 3: Elde edilen parametrelere göre hasta grubunda ortalama değerler.....	27
Tablo 4: Elde edilen parametrelere göre kontrol grubunda ortalama değerler.....	28
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun metabolik parametrelerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması.....	29
Tablo 7: Gruplarda cinsiyetlere göre metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması.....	29
Şekil 1: Hasta grubunun yaş dağılımı.....	26
Şekil 2: Kontrol grubunun yaş dağılımı.....	26



KISALTMALAR

AACE : Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
AKŞ: Açlık kan şekeri
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı
COX: Siklooksijenaz
CRP: C-reaktif protein
DM: Diabetes mellitus
EGIR : İnsülin Direnci Çalışma Grubu
GBÜ: Gecikmiş basınç ürtikeri
GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
H. pylori: Helikobakter pylori
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA: Homeostasis model assesment
HT: Hipertansiyon
IDF: Uluslararası diyabet federasyonu
KİÜ: Kronik idiyopatik ürtiker
KKH: Koroner kalp hastalığı
KVH: Kardiyovasküler hastalık
KOÜ: Kronik otoimmün ürtiker
KÜ: Kronik ürtiker
METSAR: Metabolik Sendrom Araştırması
MS: Metabolik sendrom
NCEP ATP III : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli III
NSAİ: Non-steroidal anti inflamatuvar
OSDT: Otolog serum deri testi
PAF: Trombosit agreve edici faktör
PAI:Plazminojen aktivatör inhibitörü
RA: Romatoid artrit
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SRS-A: Anafilakside yavaş etkiki molekül
TEKHARF: Türkiye Erişkin Kalp Hastalığı Risk Faktörleri Araştırması
TG: Trigliserit
TNF: Tümör nekroz faktör
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu
ÜV: Ürtikeryal vaskülit
VKİ: Vücut kitle indeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ

Ürtiker sık görülen, deride geçici kaşıntılı kabartılar ve kızarıklıklara neden olan, ataklarla seyreden, derinin kronik seyir gösterebilen bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezinde enfeksiyonlar, ilaçlar, çevresel faktörler, fiziksel uyaranlar gibi çeşitli faktörler suçlanmaktadır.

Psoriasis, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), Crohn hastalığı gibi patogeneizde inflamasyonun rol oynadığı kronik inflamatuvar sistemik hastalıklar (1) ve bu hastalarda mevcut olan kronik inflamasyon ve salınan sitokinler aterogenez, periferik insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 diabetes oluşumuna neden olabilir. Çalışmamızda ürtiker hastalığının kronik formunun da metabolik sendrom (MS) ile ilişkili olabileceğini düşünerek hastalarda MS sıklığı araştırdık.

MS ise patogenezi tam olarak bilinmeyen, insülin direnci zemininde gelişen, dislipidemi, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve santral obezite ile birlikteliği tanımlayan bir risk faktörü topluluğudur. İnsülin direnci sendromu, sendrom X gibi farklı adlarla da anılmaktadır (2, 3). Dünyada ve ülkemizde erişkin toplumun yaklaşık üçte birinde MS bulunması, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara neden olması, morbidite ve mortaliteye yol açması MS' i giderek büyüyen bir toplumsal sağlık sorunu haline getirmektedir (3).

Kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi yönünden çeşitli araştırmalar yapılan MS' in bildiğimiz kadarı ile kronik ürtiker ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Kronik ürtiker ve MS arasında ilişkinin aydınlatılması kronik ürtiker etyopatogenezine bakış açısı kazandırabileceği gibi, MS' in deri bulgularının anlaşılmasına da katkıda bulunabilecektir. Çalışmamızda bu nedenle kronik ürtikerli hastalar ile kontrol grubunu MS sıklığı açısından karşılaştırdık.

GENEL BİLGİLER

2.1. Ürtiker

2.1.1. Tanım

Ürtiker toplumda sık olarak görülen derinin ve müköz membranların vasküler bir reaksiyonu olup ürtika plakları ile karakterize bir tablodur. Halk arasında dabaz veya kurdeşen olarak bilinir.

Ürtiker geçici, net sınırlı, eritemli ve hafif ödemli papül veya plaklardan oluşur (4). Lezyonlarda şiddetli kaşıntı vardır. Bunlar en başta histamin olmak üzere mast hücrelerinden salınan vazoaaktif mediyatörlerle oluşurlar (4).

Olguların yaklaşık %40-50'sinde ürtiker ve anjiyoödem birlikte iken yaklaşık %10'unda anjiyoödem tek başına bulunur. Anjiyoödemde ödem daha derin dermis, subkutan doku ve submukozal dokuları etkiler (5).

2.1.2. Tarihçe

Ürtiker Hipokrat zamanından beri bilinen bir tablodur. Ürtiker isminin deriye değdiğinde eritem, yanma ve kaşıntıya neden olan ısırğan otu 'Urtica Dioica' kaynaklı olduğu düşünülmektedir (6).

2.1.3. Epidemiyoloji

Toplum bireylerinin yaklaşık %20'si yaşamlarında en az bir kez ürtiker atağı geçirmektedir. Ürtiker her iki cinste eşit olarak görülür. Akut ürtiker genellikle gençlerde, kronik ürtiker ise daha çok orta yaşlı kadınlarda sıktır. Ürtikerin çeşitli tipleri farklı epidemiyolojik özellikler taşıyabilir. Basınç ürtikeri erkeklerde sık görülürken, dermatografizm ve soğuk ürtikeri kadınlarda daha sıktır. Herediter anjiyoödem otozomal dominant geçiş gösterir ve yaklaşık 1:150 000 oranda olduğu düşünülmektedir. Kronik ürtiker prevelansının yaklaşık %0.1-3 oranında olduğu ve ortalama başlangıç yaşının 40 yaş civarı olduğu bildirilmektedir (6, 7). Kronik ürtiker kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülür .

2.1.4. Patogenez

2.1.4.1. Mast Hücresi ve Aktivasyonu

Ürtiker oluşumunda temel mekanizma mast hücrelerinden çeşitli mediyatörlerin salınmasıdır. Mast hücre granülleri; histamin, proteazlar, nötrofil kemotaktik faktör, eozinofil kemotaktik faktör, prostaglandinler, trombosit aktive edici faktör (PAF), anaflekside yavaş etkili molekül (SRS-A), tümör nekrozis faktör (TNF), interlekin 3, 4, 5, 6 ve 13, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), heparin, lökotrien C4 gibi çok sayıda proinflatuar sitokin içermektedir. Mast hücre degranülasyonu, başta histamin olmak üzere diğer pro inflammatuar sitokinlerin salınımına neden olur. Bu durum derideki post kapiller venüllerde vazodilatasyona ve damar permeabilite artışına neden olur. Akut ürtiker tip 1 IgE bağımlı hipersensitivite reaksiyonudur. Antijenlerin mast hücre veya bazofillerin yüzeyindeki spesifik antikörlara bağlanması mediyatör salınımına neden olmaktadır. Mast hücre granül

salınımı ile Lewis'in klasik 3'lü cevabı oluşur, bunlar vazodilatasyon (eritem), artmış permeabilite (ödem) ve akson refleksi sonucu eritemin genişlemesidir (6, 8).

2.1.4.2. Nöral Peptidler

Mast hücreleri üzerinden degranülasyonu sağlayan bir nöral kontrolün olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Vazoaktif intestinal peptid, substans-p, nörokinin gibi nöropeptidlerin ürtika plağı yapabildikleri tespit edilmiştir (8, 9).

2.1.4.3. Otoantikörler

Ürtiker oluşumunda yüksek affiniteli FcεRI IgE reseptörünün rolü üzerinde durulmakta bu reseptörün mast hücreleri aktive ettiği düşünülmektedir. Otoimmün ürtiker olarak adlandırılan bu grupta fonksiyonel olarak anti FcεRI aktivitesi saptanmaktadır (10).

Kronik idiopatik ürtiker patogeneze yönelik çalışmalarla elde edilen en çarpıcı gelişme hastaların yaklaşık %50'sinde otoimmünitenin buna sebep olduğunun gösterilmesidir. Kronik ürtikerli hastaların otolog serumlarının intradermal enjeksiyonunun deride kabarıklık ve kızarıklığa sebep olduğu bildirilmiştir. Otolog serum deri testi (OSDT) olarak adlandırılan test ile histamin salgılatıcı aktivite çeşitli araştırmalarda %27-60 arası tespit edilmiştir. Bu test otoimmün ürtiker hastalık aktivitesinin gösterilmesinde kullanılabilir. Buradaki otoantikörün yüksek affiniteli IgE veya IgG1 veya IgG3 gibi fonksiyonel otoantikör olduğu düşünülmektedir. Kronik ürtikerin bir grup otoimmün hastalıkla özellikle otoimmün tiroidit ile birlikte sık görüldüğü bilinmektedir (11, 12).

Kronik otoimmün ürtikerli hastalarda Helikobakter pilori (H. pilori) pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Bu durumda infeksiyonla birliktelik gösteren otoimmün veya otoreaktif bir yanıtın söz konusu olduğu öne sürülmektedir (13). Ürtikerli olguların bir grubunda ise H. pilori prevelansında artış yoktur (14).

Histamin salgılatıcı otoantikörler HLA-DR4 ve HLA DQ8 ile ilişkili olabilmektedir. Ürtikerli hastalarda bir grup araştırmacı bu doku gruplarının daha sık rastlandığını göstermişlerdir (15, 16).

2.1.4.4. Ürtikerin Oluş Mekanizmaları

Oluş mekanizmasına göre ürtiker, non immunolojik veya immunolojik ürtiker olarak sınıflanmaktadır.

2.1.4.4.1. İmmünolojik Ürtiker

İmmünolojik mekanizma iki şekilde oluşmaktadır.

1. Tip 1 Anaflaksik Ürtiker: IgE aracılı erken tip aşırı duyarlılık söz konusudur. Mast hücrelerinin antijenle karşılaşmasını takiben mediyatör salınımı, daha sonra deride ürtika plakları ve mukozada ödem meydana gelir.

2. Tip 3 İmmün Kompleks, Vaskülitik Ürtiker: Burada antijen antikör kompleksi, kompleman aktivasyonu söz konusudur. Vaskülitik ürtikerde lezyonlar 24 saatten daha uzun sürerler. Lezyonlar 48-72 saate uzayabilir. Ortadan solarak hafif pigmentasyon bırakarak

iyileşirler. Lezyonlar basmakla hassastırlar. Eklem ağrısı, lenfadenopati, karın ağrısı tabloya eşlik edebilir. Malignite ve kollajen doku hastalığı ile birlikte olabilir. Bazı araştırmacılar ürtiker ile vaskülit arasında bağlantı olup, bu iki hastalığın zaman zaman iç içe geçtiğini düşünmektedirler. Vaskülitik ürtiker tanısı histopatolojik inceleme ve immunohistokimyasal doğrulama ile kolaylıkla konulabilir. Bazı olgularda diare, hematüri ve proteinüri bulguları eşlik edebilir. Hipokomplementemi ile giden olgularda hastalık seyri daha kötü olabilir.

2.1.4.4.2. Non immünolojik Ürtiker

Opiatlar (morfin, kodein gibi), polimiksin-B, kürar, C5a anafilatoksin, kök hücre faktörü, nöropeptidler (substans P gibi) FcεRI'dan bağımsız olarak mast hücrelerinin direkt degranülasyonuna yol açmaları sonucu ortaya çıkmaktadır.

2.1.4.4.3. Mast Hücresinden Bağımsız Ürtiker/Anjioödem

C1 inhibitör eksikliği mast hücrelerinden bağımsız olarak gelişen anjioödem kliniği gösteren bir hastalıktır. Genellikle kalıtsaldır ama edinsel olarak da görülebilir. Herediter anjioödem C1 inhibitör için yapısal genin bir kopyasındaki mutasyon sonucu oluşur. Olguların %85'i (tip 1) C1 inhibitör düzeylerindeki azalma ile % 15'i (tip 2) C1 inhibitör fonksiyonundaki azalma ile oluşur(17).

C1 inhibitör eksikliği, trombin ve plazmini de içeren proteolitik enzimler vasıtasıyla komplemanın C1 komponentinin aktivasyonuna ve sonrasında kallikrein aktivasyonu ile kininojen üzerinden bradikinin üretimine izin verir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri de kininaz inhibisyonu sonucu endojen bradikinin birikimi ile özellikle orofasiyal olan anjioödem şeklinde kendini gösterir.

2.1.5. Klinik Bulgular

Ürtiker, ataklarla seyreden bir hastalıktır. Genellikle kaşıntılı, deriden kabarık, düzgün yüzeyli, keskin sınırlı, soluk eritemli papül ve plaklar ile karakterizedir. Lezyonlar diyaskopi ile incelendiğinde sarı renkte görülür. Ödeme bağlı olarak folikül ağzlarının belirginleşmesi nedeni ile lezyonların görünümü portakal kabuğunu andırır. Bu görüntü, lezyonların kenarlarından sıkıştırılması ile daha belirgin hale gelir. Lezyonların çoğunun etrafında akson refleksi sonucu gelişen yama tarzı eritem (reflex erythema) bulunur. Dakikalar içinde gelişen lezyonların renk, büyüklük ve şekilleri birbirinden çok büyük farklılık gösterebilir. Renkleri kırmızıdan (urticaria rubra), ödemin şiddetli olduğu durumlarda kan akımının azalmasına bağlı olarak beyaza (urticaria porcellanea) değişkenlik gösterebilir. Periferik genişleme gözlenen lezyonlarda merkezi soluklaşma sonucu anüler lezyonlar (urticaria annularis) ve lezyonların birleşmesi ile coğrafik şekilli (urticaria circinata) lezyonlar görülebilir. Ödem, derin dermis ve subkutan dokulara ilerlediğinde deri altı kitle şeklinde görülür ve palpe edilir, bu durum sıklıkla anjioödem veya urticaria profunda olarak adlandırılır.

Lezyonlar, birkaç dakika veya birkaç saat içinde kaybolur; ortalama süre 3-8 saattir. Oluşan bir lezyon 24 saatten uzun süre kalıyor ise ürtikeryal vaskülit (ÜV) ya da gecikmiş basınç ürtikeri (GBÜ) olasılığı akla gelmelidir. Erişkinde lezyonlar kaşıntılı iken çocuklarda

çoğunlukla kaşıntı görülmez. Kaşıntı, en yoğun lezyon gelişirken hissedilir, sonrasında şiddeti kademeli olarak azalır.

2.1.6. Sınıflandırma

Ürtikerde çok çeşitli sınıflamalar bulunmaktadır. En başta süresine göre sınıflandırma yapılmaktadır (6).

Akut ürtiker, 6 haftadan daha kısa süren veya 6 haftadan daha kısa süredir tekrarlamalar gösteren ürtiker tipidir. Kronik ürtiker, 6 haftanın üzerinde olan ve tekrarlayan ürtiker tablosudur.

Hastalığın klinik özelliklerine göre sınıflandırılmasının pratikte daha yararlı olacağı düşünülmektedir. Ürtiker, 2008 yılında Berlin’de yapılan ‘‘Üçüncü Uluslararası Ürtiker Konsensus Toplantısı’’ sınıflamasına göre spontan ürtiker, fiziksel ürtiker ve özel ürtiker formları olmak üzere üç ana başlık altında değerlendirilmektedir(18). Aynı hastada birden fazla ürtiker formu bir arada bulunabilir. Fiziksel ürtikerler, kronik seyir göstermelerine rağmen tetikleyici faktörlerin farklılığı nedeni ile ayrı başlık altında incelenmektedir(19).

2.1.6.1. Spontan Ürtiker

Ürtikeryal ataklar, altı haftadan daha kısa sürüyor ise akut ürtiker, altı haftadan daha uzun sürüyor ise kronik ürtiker (KÜ) olarak adlandırılır. KÜ, hastalarda ürtikeryal lezyonların hemen hemen hergün görülmesi halinde kronik sürekli ürtiker, arada günlerce/haftalarca lezyonsuz kalan dönemlerin eşlik etmesi halinde kronik epizodik/rekürren ürtiker olarak adlandırılır (20).

2.1.6.1.1. Akut Ürtiker

Ürtikerin en sık görülen formudur. Sıklıkla pediyatrik yaş grubunda görülür ve daha çok atopi ile ilişkilidir. Olguların %50’sinde herhangi bir sebep belirlenemezken, %40’ında üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), %9’unda ilaçlar ve %1’inde gıdalar etyolojik faktör olarak tespit edilir. Olguların büyük bir kısmında ortalama bir veya iki hafta içinde iyileşme görülür. Anamnez ve fizik muayene bulguları spesifik bir nedene işaret etmiyor ise detaylı tetkik edilmesi önerilmemektedir (21).

2.1.6.1.2. Kronik Ürtiker

2.1.6.1.2.1. Tanım

Önceden kronik idiyopatik ürtiker olarak adlandırılan ve nedeni belirlenemeyen inatçı ürtikeryal lezyonları olan hasta grubu günümüzde kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) ve kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) olarak iki alt gruba ayrılmakta ve bu hastaların %40-50’sini KOÜ’li olgular oluşturmaktadır. KOÜ ve KIÜ’li hastaların yaklaşık %40’ında anjioödem de eşlik etmektedir. Sıradan ürtikerden farklı olarak KIÜ veya KOÜ’de lezyonlar deride 4-36 saat kadar kalabilir (22). Bazı araştırmacılar, KOÜ’in daha uzun ve daha şiddetli bir seyir gösterdiğini ve daha atılgan olarak tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar (22-24).

2.1.6.1.2.2. Etiyoloji

İlaçlar

Akut ürtikerin aksine KÜ'de IgE aracılı ilaç reaksiyonları nadiren görülür. Bununla birlikte aspirin, non-steroidal anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, kodein ve morfinik ilaçlar mast hücrelerine direkt etkiyerek hastalığın alevlenmesine özellikle de anjioödem gelişimine yol açarlar. Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar, araziidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe edip, lipooksijenaz yolunun ürünleri olan inflamatuvar LT'leri artırarak ürtikere neden olurlar. Aspirin gibi klasik COX inhibitörleri, COX-1 ve COX-2'nin her ikisini de engellerler. Kronik ürtikerli hastaların yaklaşık %30-75'inde, asetil salisilik asit veya diğer NSAİ ilaçlar ile anjioödem gelişir (25, 26). Aspirin veya diğer NSAİ ilaçlar ile akut ürtiker gelişen hastalar genellikle tek ajana duyarlı iken, KÜ'lü hastalarda multipl NSAİ ilaç intoleransı bulunduğu bilinmektedir (27). Aspirin ve diğer NSAİ ilaç hipersensitivitesi bulunan KÜ'lü hastalarda COX-2 enzim inhibitörleri iyi tolere edilirler (28).

Öksürük ile birlikte rekürren anjioödem, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin en sık görülen yan etkilerindendir. Bradikininin inaktif kininojene dönüşümünü sağlayan kinaz II enzimini inhibe ederek lokal ve sistemik bradikinin seviyelerini arttırmırlar. En sık yüz, dudaklar ve dil tutulumu görülür, GİS tutulumu nadirdir (26, 29).

Besinler

Besinler, KÜ'nün nadir (<%2) sebeplerinden biridir. Besin katkı ve koruyucu katkı maddelerinin ise KÜ'lü olguların en fazla %3-4'üne neden olduğu düşünülmektedir (30).

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonların KÜ'de tetikleyici rolleri kesin olmakla birlikte esas neden olup olmadıkları tartışmalıdır (31). Hepatit B ve C ilişkili KÜ olguları tanımlanmakla birlikte geniş serili çalışmalarda KÜ'lü olgularda hepatit virüs enfeksiyonlarının görülme sıklığında anlamlı bir artış gözlenmemiştir (32-34).

Çoğu gizli ve persistan olmak üzere çok sayıda bakteriyel patojen ile KÜ ilişkisi tanımlanmıştır. Kronik ürtiker ile birlikteliği bildirilen fokal enfeksiyonlar arasında en sık dental, paranazal sinüs ve tonsillit gibi üst solunum yolu ve genitoüriner sistem enfeksiyonları yer alır. H.pylori eradikasyon tedavisi ile ürtiker ataklarının remisyona girmesi, H.pylori'nin KÜ etyolojisindeki olası rolünü desteklemektedir (31).

Parazitik enfeksiyonlar, özellikle de barsak parazitleri, gelişmekte olan ülkelerde ve çocuklarda KÜ etyolojisinde yer alırlar (31, 35).

Respiratuvar Alerjenler

Kronik ürtiker hastalarında ev tozu akarı gibi respiratuvar alerjenlere duyarlılık, sağlıklı bireylere göre artmış oranda bildirilmekle birlikte bu bulgunun klinik önemi kesin olarak bilinmemektedir (36).

Stres

Primer tetikleyici faktör olup olmadığı net olmasa da emosyonel stresin KÜ'yü şiddetlendirebildiği iyi bilinmektedir.

Otoimmün Ürtiker

Kronik ürtikerli çoğu hastada, hastalığa neden olabilecek herhangi bir nedenin bulunamaması ürtikerin otoimmün bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir (37, 38). Bu görüş, KİÜ'in otoimmün tiroiditlerle birlikte olabilmesi ve daha özellikli olarak tiroglobülin ve peroksidaza karşı oluşan IgG antikorların varlığı ile desteklenmektedir (22, 39).

Kronik ürtikerli hastaların normal kişilere göre daha yüksek serum antitiroid antikor konsantrasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (40). Kronik ürtikerde antitiroid antikorların insidansı literatürde %15 ile %24 arasında değişmektedir (6, 15).

Son zamanlarda antitiroid antikor pozitifliğinin son orana daha yakın olduğu (%27.7) ve KİÜ'den ziyade KOÜ'le ilişkili olduğunu gösterilmiştir (41).

Ürtiker ile birlikte diğer otoimmün hastalıklarda birliktelik göstermektedir. Tiroid hastalıkları dışında Addison hastalığı, diyabet, pernisiyöz anemi ve vitiligo ile de birliktelikler bildirilmiştir (38).

Hide ve ark, 1993 yılında, bazı kronik ürtikerli olgularda, dolaşımda mast hücresi ve bazofillerin FCεRI α subünitesine karşı histamin salan IgG yapısında antikorlar olduğunu göstermiştir. Bu otoantikorlar KOÜ patogenezinde önemli bir mekanizma olabilir (42).

KÜ'li hastaların %30-60'ında endojen histamin salan faktörler bulunmaktadır. Bu faktörlerin varlığına dair kanıtlar, in vivo olarak OSDT pozitifliği, in vitro olarak, IgE ve FCεRI'e karşı oluşan otoantikorların immünolojik yöntemlerle gösterilmesi ve bazofil/mast hücrelerinden serumun neden olduğu histamin salınımı ile gösterilebilmektedir (43).

OSDT, kronik ürtikerli hastaların bir kısmının otoimmün hastalık olduğunu gösteren ilk ipuçlarından biridir. Grattan ve ark, 1986 yılında, kronik ürtikerli çoğu hastanın otolog serumlarının intradermal enjeksiyonu ile deride ürtikeryal lezyon oluştuğunu göstermiştir (44). OSDT, antihistaminler kesildikten 2–3 gün sonra ön kola uygulanan bir deri testidir. Venöz kan, pıhtılaşma hızlandırıcısı içermeyen steril cam tüplere alındıktan sonra oda ısısında 30 dakika pıhtılaşması için bekletilir. Daha sonra 15 dakika 500 g'de santrifüjlenerek serum ayrılır. Test için 50 µL otolog serum, 10 µg/mL histamin ve %0.9 steril serum fizyolojik ön kol iç yüzüne, enjeksiyon yerleri arası en az 3 cm olacak şekilde ayrı ayrı intradermal olarak enjekte edilir. Otuz dakika sonra oluşan eritem ve ödematöz papül değerlendirilir. Otolog serum enjekte edilen yerde serum fizyolojik enjekte edilen alana göre 1.5 mm daha büyük reaksiyon pozitif olarak kabul edilir. OSDT'nin duyarlılığı ve özgünlüğü %80 olarak bildirilmiştir (45, 46).

Test pozitifliği, KİÜ'li hastalarda hastalığın şiddeti ve atakların süresi ile korelasyon

göstermektedir (24, 47). OSDT pozitifliğinin, NSAİ ilaçlara çok sayıda intoleransı olan hastalarla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (48-50). Bazı olgularda ise *H. pylori* IgG antikorları varlığı ile ilişkilidir (13, 51).

Otoimmün ürtikerli hastaların donör bazofilleri hasta serumu ile inkube edilirse, bu hastaların serumu donör bazofillerinden histamin salınımına neden olabilmektedir (45, 52, 53). In vitro histamin salımının hastaların çoğunda serumun pürifiye IgG fraksiyonları ile görülmesi, çoğu olguda histamin salınımına neden olan faktörün IgG antikorlar olduğunu desteklemektedir (52, 54). İnhibisyon veya immüno blotting deneyler, histamin salınımına yol açan IgG antikorların hastaların çoğunda FCεRI'e karşı oluşan otoantikorlar olduğunu göstermiştir (42, 55). Olguların küçük bir kısmında ise IgE molekülünün kendisine karşı oluşan otoantikorlar vardır (55, 56).

KÜ'li hastalarda FCεRI'e karşı oluşan otoantikorların C5a oluşturarak ve derideki mast hücresi ve bazofillerin aktivasyonunu arttırarak kompleman sistemini de harekete geçirdiği düşünülmektedir (22).

Anti FCεRI otoantikorlar pemfigus vulgaris (%39), dermatomiyozit (%36), sistemik lupus eritematozus (%20) ve büllöz pemfigoid (%13) gibi hastalıklarda da bulunur(57). Bu hastalıklardaki otoantikorlar IgG2 ve IgG4 yapısında iken KOÜ'li hastalarda otoantikorlar IgG1 ve IgG3 yapısındadır. Yakın zamanlarda histamin salınımına yol açan otoantikorların özellikle IgG1 ve IgG3, daha az oranda da IgG4 yapısında olduğu gösterilmiştir (58). IgG2 inaktiftir. Sadece KOÜ'li hastalarda bu otoantikorların işlevsel olması, KOÜ'li hastalarda otoantikorların neden olduğu patojenik olayların kompleman aktivasyonuna da neden olduğunu ve sadece FCεRI'e bağlanmak dışında diğer mekanizmaların da rol oynadığını desteklemektedir (57).

ELISA ve immüno blot tekniklerle FCεRI'a karşı oluşan otoantikorların sadece KÜ'li hastalarda bulunmadığı, normal kişilerde de bulunabileceği gösterilmiştir (59). Bu, otoantikorların KÜ'li tüm olgularda gerçekten patojen olup olmadığı sorusunu doğurmuştur. Anti FCεRI antikorlarının bir kısmı işlevsiz olarak görünmektedir. ELISA ve immüno blot teknikler, KÜ'de fonksiyonel otoantikorları saptamak için özgün görünmemektedir. KOÜ'de fonksiyonel otoantikorları ve diğer histamin salınım faktörleri göstermek için altın standart bazofil mediatör salım yöntemidir (60).

In vitro donör bazofil histamin salınım yöntemi, hantal ve gerçekleştirmesi fazlasıyla uzun bir yöntemdir. Daha hızlı ve kolay gerçekleştirilen yöntemler geliştirilmesi üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Yeni bir yöntem olarak hasta serumu ile inkubasyondan sonra donör bazofil CD63 ve CD203c ekspresyonunun ölçülmesi tanımlanmıştır (61). Modifiye CD63 ekspresyon yöntemi KOÜ tanısında güvenilir bir yöntem olarak bulunmuştur (62-65).

KİÜ'li hastalarda FCεRII/CD23'e karşı antikorlar bulunması ve bunların eozinofillerin yüzeyinde eksprese edilen ligandlara bağlanabilmesi ve histamin salınımına yol açması KİÜ'in de otoimmün olabileceğini desteklemektedir (66).

Kronik ürtikerin vitiligo, romatoid artrit, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı, insülin

bağımlı diabetes mellitus, ülseratif kolit gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olması(37, 39), otoantikor bulunan ve şiddetli kronik ürtikeri olan hastaların antihistaminiklere cevap vermemesi veya kortikosteroidlere bağımlı olması, buna karşın siklosporin, intravenöz immünoglobülin ve plazmaferez gibi immünomodülatuar tedavilerden fayda görmesi de kronik ürtikerin otoimmün bir hastalık olduğu görüşünü destekler (39).

2.1.6.2. Fiziksel Ürtikerler

Fiziksel ürtiker, çeşitli spesifik dış uyaranlara karşı gelişen bir ürtiker tipidir. Ürtikerlerin yaklaşık %10-20'sinde fiziksel bir uyaran mevcuttur. Bu fiziksel uyaran kronik ürtikerli vakalarda tesadüfen saptanır. Hastaların az bir kısmında aynı zamanda birden fazla fiziksel ürtiker formu bir arada bulunabilir. Mast hücreleri bazı fiziksel uyaranlar yoluyla degranüle olabilirler. Vakaların bazıları tip I reaksiyon yolu ile gelişirken bazıları ise sadece mekanik bir uyaranla meydana gelir. Deri değişikliklerine sistemik belirtiler eşlik edebilir.

Dermografik Ürtiker

Derinin sert bir cisimle çizilmesini takiben tetiklenen ve dakikalar içinde ortaya çıkan ürtiker plağı oluşumu ile karakterizedir. Fiziksel ürtikerin en sık görülen formudur ve normal toplumda görülme sıklığı %1.5-4.2 olarak tahmin edilmektedir. Dermografizm herhangi bir ürtiker formu ile birlikte olabilir (19). Kronik ürtikerli hastaların %22'sinde dermografizm görülebilmektedir. Semptomatik dermografizmde çizilen alan veya friksiyon alanında çizgisel plak oluşur ve buna kaşıntı eşlik eder. Genellikle genç erişkinlerde görülür ve hastalığın ortalama süresi 6.5 yıldır.

Semptomatik dermografizmin gıda alerjileri, atopi veya otoimmünite gibi sistemik hastalıklarla birlikteliği yoktur. Gecikmiş dermografizm ise, uyarıyı takiben 3-6 saat içinde ortaya çıkar ve 24-48 saat içinde sonlanır. Klinik olarak lineer eritemli ürtiker plakları şeklinde izlenir. Gecikmiş dermografizm, gecikmiş basınç ürtikeri ile birlikte görülür ve bu iki durum aynı antite olarak kabul edilir (20).

Sert veya sivri uçlu bir cisim ile sırtta veya önkola yapılan lineer bir travma sonucu birkaç dakika içinde lineer ürtiker oluşumu dermografizmi düşündürür. Bu yanıt 'Dermotografometre' denilen cihazla da oluşturulabilir.

Basit dermografizm asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Semptomatik dermografizmde tetikleyici faktörü uzaklaştırmak en uygun yaklaşımdır.

Gecikmiş Basınç Ürtikeri

Karakteristik olarak giysilerin bel kısmı, ayak tabanı ve avuç içi gibi basınç bölgesine sınırlı, kaşıntılı, hassas veya ağrılı, eritematöz, derin, lokal ödem ve ürtiker plağı oluşması şeklinde tanımlanabilir (19, 67). Tipik olarak reaksiyon yavaş gelişme eğilimindedir ve basınca maruziyetten 3-12 saat sonra oluşur ve 24 saatten uzun sürer. Bazen bül oluşabilir. Bazen reaksiyonun aktif fazında hastada ateş, kırıklık, grip benzeri semptomlar ve artralji gibi sistemik bulgular görülebilir.

Sert bir yere oturma, uzun bir koşu sonrası, emniyet kemeri ve bel kemeri basısı

sonrası spontan alevlenmeler olabilir. Bu nedenle zaman zaman yaşam kalitesini ciddi bir şekilde etkileyebilir. Kronik ürtiker olarak tanı alan hastaların %37'sinden fazlasında, diğer bir deyiş ile GBÜ'li hastaların hemen hepsinde kronik ürtiker vardır (20).

Erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülür ve başlangıç yaşı ortalama 30 civarındadır. Hastalığın doğal seyri değişken olmakla iyileşme ve alevlenmeler birlikte yıllarca sürebilir, değişik serilerde hastalık süresi 6-9 yıl olarak bildirilmektedir (68, 69).

Vibratuvar Ürtiker

Ürtikerin nadir görülen formlarından biri olup, titreşime neden olan mekanik kuvvetlere maruziyet sonrasında gelişen ürtiker tipidir. Akkiz ya da ailesel olabilir. Akkiz form daha hafiftir ve GBÜ ve dermatografizm gibi diğer ürtikerlerle birlikte olabilir. Ailesel form ise genellikle kalıtsaldır ve titreşime neden olan uyaran bazen yaygın eritem, flaşing ve başağrısına neden olabilir (19, 67).

Genellikle 30 dk. sürer. Vibrasyon ürtikeri, çok uzun tempolu bir yürüyüş, masaj uygulamaları, çim biçme makinesi kullanımı, titreşim oluşturan bir aletle çalışmak, motosiklet sürmek, alkışlamak gibi aktivitelerden sonra ortaya çıkabilir (20, 68). Daha çok meslek olarak yapan makinist, bahçıvan gibi kişilerde görülür.

Ön kola 1 dk. süre ile uygulanan titreşim şeklindeki bir uyaranla (vibrasyon) dakikalar içerisinde uygulanım yerinde lokalize ürtiker ve anjioödem oluşumu vibrasyon ürtikeri/anjioödemini düşündürür.

Lokalize Sıcak Ürtikeri

Fiziksel ürtikerin nadir bir formu olup, 38-50 derecenin üstündeki sıcaklıkta olan cisimlerin ya da sıcak hava ile temas sonrası ortaya çıkar. Temastan sonra dakikalar içerisinde sıcak kontaktının olduğu bölgeye sınırlı kaşıntı ve ürtiker plağı oluşur ve 24 saatten uzun kalabilir. Senkop, bulantı, başağrısı ve karın ağrısı gibi sistemik semptomlar görülebilir. Mast hücrelerinden histamin salınımı ile ilgilidir (19, 67).

Tanısal olarak, ön kola, 44 derece sıcak su içeren test tüpü 4-5 dk. süre ile uygulanır. Test tüpünün kaldırılmasından birkaç dakika sonra ürtiker plağı oluşumu pozitif olarak değerlendirilir.

Akkiz Soğuk Ürtikeri

Derinin soğuğa maruz kalmasından sonra birdenbire gelişen ürtiker plağı ve/veya anjioödemle karakterize bir fiziksel ürtiker alt tipidir. Mast hücrelerinden histamin, lökotrienler ve diğer proinflamatuvar mediatörlerin salınımı sonucu oluşmaktadır. Semptomlar, soğuk bir cisim (buz) veya sıvı (su) ve soğuk hava temasından sonra dakikalar içinde ortaya çıkar. Genellikle semptomlar, soğuk ile temas eden deri bölgesine sınırlı olmakla birlikte yaygın soğuk teması sonucu jeneralize olabilir. Ayrıca flaşing, başağrısı, nefes darlığı, hipotansiyon ve şuur kaybı gibi sistemik belirtiler eşlik edebilir. Bu yaygın soğuk teması, sıklıkla soğuk su içinde kalma esnasında ortaya çıkar. Bu gibi kişiler soğuk suda yüzme

esnasında faringeal anjioödem nedeni ile boğulma riski taşırlar. Aynı durum soğuk yiyecek ve içeceklerin alınması sonrasında da görülebilir (19, 67, 68).

Soğuk ürtikeri sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Kadınlarda 2 kat daha sıktır. Soğuk iklimli, bölgelerde görülme sıklığı artar. Hastalığın ortalama süresi 4-5 yıldır. Altta yatan temel neden ve mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak diğer fiziksel ürtikerlerden farklı olarak viral ve bakteriyel enfeksiyonlar (borelyozis, hepatit, enfeksiyöz mononükleozis, sifiliz, suçiçeği, kızamık, HIV enfeksiyonu), H. pylori, akut toksoplazmozis ve diğer parazitik enfeksiyonlar, hematolojik, lenfatik, neoplastik veya otoimmün hastalıklar altta yatan nedenler olarak tanımlanmıştır. Bunlara ek olarak bazı çalışmalarda diş, üst solunum yolu, ürogenital sistem enfeksiyonlarının tedavisi ile ürtikerin düzelmesi etyolojide bu enfeksiyonlarının rol oynadığını düşündürmektedir (68).

Klasik olarak primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Altta yatan neden bilinmiyorsa primer soğuk ürtiker (idiopatik) olarak adlandırılır ve genellikle hastaların çoğu bu tiptir. Sekonder soğuk ürtiker ise kriyoglobulinemi, kriyofibrinojenemi gibi serum anomalileri, multipl miyeloma, hepatit, enfeksiyöz mononükleozis, sekonder sifiliz gibi hastalıklarla birlikte olabilir. Bunun için serum kriyoglobulin ve kriyofibrinojen seviyeleri ve serum protein elektroforezi ölçülmelidir. Soğuk ürtikerin oldukça nadir familial soğuk ürtiker adı verilen otozomal dominant geçiş gösteren ailesel formları da mevcuttur. Soğuk ile oluşan geç ürtikeryal lezyonlar, negatif provakasyon testi, epizodik soğuk maruziyeti sonrası yanıcı his, ürtiker benzeri lezyonlar, ateş ve diğer sistemik inflamatuvar semptomlar kalıtsal soğuk ürtikeri düşündürmelidir. Ürtiker plakları 48 saatte sonlanır ve eş zamanlı olarak ateş, ürperme, baş ağrısı, artralji, miyalji, karın ağrısı gibi semptomlar olabilir (70, 71).

Tanı öykü ve soğuk provakasyon testi yapılarak ortaya çıkarılabilir. En sık deriye ‘buz küpü’ uygulaması ile yapılır. Bir plastik buz küpünün deriye kontrollü olarak 5 dk. uygulanmasından sonra veya 0-8 derece soğuk su ile bir ekstremitenin teması sonucu lokalize ürtiker oluşumunun gözlenmesi ‘primer soğuk ürtikeri’ tanısını düşündürür. Sekonder soğuk ürtikerde ise serumda kriyoproteinlerin araştırılması gerekmektedir. Sistemik soğuk ürtikerinde buz küpü testi negatiftir.

Solar Ürtiker

280-760 nm dalga boyları arasındaki güneş ışınları ya da yapay ışık kaynaklarına, genellikle ultraviyole ışınlarına maruziyetten sonra dakikalar içinde gelişen kaşıntı, eritem ve ürtiker plakları ile karakterizedir. Diğer ürtiker alt tiplerinde olduğu gibi kadınlar daha sık etkilenirler ve hastalık genellikle 3. dekatta ortaya çıkar. Solar ürtikerli bireylerin yarısında atopi öyküsü bulunduğu bildirilmektedir (19, 67, 72).

Solar ürtiker, sistemik lupus eritematozus ve polimorf ışık erüpsiyonu ile birlikte olabilir ancak genellikle idiopattir. Solar ürtikerin ultraviyole ışınlarının belirli dalga boylarına maruz kalınması ile fotoalerjene dönüşen öncü moleküllerin aktive olmasına bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Solar ürtiker düşünüldüğünde fototest uygulanmalıdır. Fototest solar ürtikere neden olan ışığın etki spektrumunu ve fotosensitivitenin derecesini gösterir (19, 68).

2.1.6.3. Özel Ürtiker Formları

Akuajenik Ürtiker

Herhangi bir ısıdaki su veya deniz suyu ile temas sonrası oluşan ürtiker olarak tanımlanabilir. Fiziksel ürtikerin bu tipi akuajenik pruritus ve kolinerjik ürtiker ve soğuğa bağlı fiziksel ürtiker tiplerinden ayırt edilmesi gereken bir formdur (19, 67).

Burada suyun kendisi etken değildir. Su, stratum korneumdan suda çözünebilen bir alerjeni serbestleştirir ve bu madde dermise yayılarak alerjen madde gibi rol oynar. Kolinerjik ürtikerdekine benzer kaşıntılı, küçük papüller görülür. Lezyonlar genellikle vücudun üst kısmında yerleşir ve 1 saatten az bir sürede kaybolur. Kadınlarda erkeklerden 5 kez daha fazla görülür ve genç erişkin dönemde başlar. Su (musluk suyu veya distile su) ile deriye kompres uygulanması sonucu 30 dk. içinde küçük, perifoliküler, kaşıntılı ürtiker papüllerinin gözlenmesi akuajenik ürtiker düşündürür.

Kolinerjik Ürtiker

Sıcak banyo, ateş atakları ve uzun egzersizler gibi vücut ısısını yükselten durumlar sonrasında gelişir. İlk kez 1924 yılında Duke tarafından tanımlanmıştır. Kolinerjik ürtiker oluşturan en sık neden fiziksel egzersizdir, diğer uyaranlar ise yoğun emosyonel stres ve sıcak banyo veya duş, alkol, baharatlı ve acı yiyeceklerdir (19, 20, 67).

Kolinerjik ürtikerin görülme sıklığı %11.2'dir, tüm kronik ürtikerlilerin yaklaşık %5'inde, fiziksel ürtikerli hastaların %30'unda görülür. Kolinerjik ürtiker genellikle genç erişkinlerde özellikle 23-28 yaşlar arasında sıklığı artar (73).

Otonom sinirlerden salınan asetil koline karşı gelişen aşırı vasküler yanıt sonucu ortaya çıkar. Bir çalışmada kendi terlerine karşı tip I alerjik reaksiyonu gösteren bir grup hastaya otolog ter testi yapıldığında ani deri reaksiyonu gözlenmiştir (67, 73).

Kolinerjik ürtikerin en tipik klinik görünümü kısa sürede gerileyen etrafı eritemli halo ile sınırlı monomorfik toplu iğne başı büyüklüğünde ürtiker papülleridir. Hastaların çoğu lezyonlar çıkmadan önce kaşıntı, batma veya yanma hissinden yakınır. Lezyonlar, sıklıkla, simetrik olarak gövdenin üst yarısı ve boyunda yerleşir. Ancak bacakların alt bölümü ve ön kolda da görülebilir. Anjioödem, çarpıntı, halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı ve hırıltılı solunum gibi sistemik bulgular tabloya eşlik edebilir.

Kolinerjik ürtiker, en sık egzersiz ile tetiklenen anaflaksi tablosu ile ayırdedilmelidir. Egzersizle tetiklenen anaflakside lezyonlar kolinerjik ürtikerdeki gibi olabilir de genellikle daha geniştir.

Kolinerjik ürtikerde tanı klinik görünüm ve tetikleyici faktörlerin sorgulanması yolu ile konur. Tanıyı desteklemek için intradermal metakolin enjeksiyonu ile provakasyon yapılması ve kolinerjik ürtiker papüllerin oluşturulması gerekebilir.

Prognozu iyidir, bir çalışmada hastaların %31'inde 10 yıldan fazla sürdüğü bildirilmiştir. Semptomların ortalama süresi 7,5 yıl olarak tahmin edilmektedir (19, 67, 73).

Adrenerjik Ürtiker

Adrenerjik ürtiker çok nadirdir. Kolinerjik ürtiklerden farklı olarak egzersiz veya vücut ısısındaki artışa bağlı olarak değil, stres ile ortaya çıkar. Yine kolinerjik ürtiklerden farklı olarak etrafı beyaz halo ile çevrili toplu iğne başı büyüklüğünde eritemli papüller ile karakterizedir. Propranolol gibi beta blokerler hem tedavi ve hemde atakların önlenmesinde oldukça etkilidirler (19, 20, 67).

Kontakt Ürtiker

Gıda, bitki, hayvan, ilaç, endüstriyel kimyasal maddeler, tekstil ürünlerinin deri veya mukoza ile teması sonucu gelişen ürtiker olarak tanımlanabilir. Temas edilen bölgede eritem, yanma, batma gibi belirtiler yanı sıra sorumlu maddenin perkutan veya mukozal penetrasyonu sonucu ürtiker veya anjioödem gibi yaygın belirtiler ortaya çıkabilir. Kontakt ürtiker alerjinin spesifik IgE ile etkileşimi sonucu alerjik mekanizma ile veya IgE'den bağımsız nonalerjik mekanizma ile oluşabilir. Alerjik kontakt ürtiker atopik dermatitli çocuklarda veya bitki, hayvan ve gıdalar veya lateks eldiven kullanan ve daha önce duyarlanmış kişilerde görülür. İmmünolojik kontakt ürtiker tanısında; prick test, RAST, scratch test, pasif transfer test yapılabilir. Hem alerjik hem de alerjik olmayan kontakt ürtiker tanısında; sürütme testi 'rub test', kullanma testi 'use test', açık ve kapalı yama testleri uygulanabilir (19).

Egzersize Bağlı Ürtiker Anafilaksi

Hem kolinerjik ürtiker ve hem de egzersize bağlı oluşan ürtiker egzersiz ile tetiklenmekle birlikte birbirinden farklı iki tablodur. Kolinerjik ürtiklerden farklı olarak vücut ısısındaki artma egzersiz ürtikeri oluşturmaz. Egzersize bağlı anaflakside tek tetikleyici faktör egzersizdir. Koşma, dansetme, tempolu yürüme, kayak, aerobik gibi bir fiziksel aktiviteler sırasında semptomlar ortaya çıkar. Egzersize devam edilirse sistemik anafilaksi belirtileri ortaya çıkar. Bunlar hipertansiyon, senkop, hırıltılı solunum, ses kısıklığı, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi sistemik belirtilerdir (19, 67).

Egzersize bağlı anaflaksi bazı spesifik gıdaların (kabuklu deniz ürünleri, kereviz sapı, fındık, buğday) alınımını takiben egzersizle alevlenebilir. Ne egzersiz ne de bu gıdalar tek başına reaksiyona neden olmaz. Spesifik gıdalara reaksiyon gösteren hastalarda anaflaksi tip I aracılı reaksiyona bağlıdır. Deri prick testleri ile sorumlu gıda bulunabilir. Patogeneizde, mast hücre degranülasyonuna bağlı histamin ve triptaz salınımının rolü olduğu gösterilmiştir (20, 68).

2.1.7. Histopatoloji

Klasik ürtiker lezyonunun histolojisi sıklıkla nonspesifiktir. Üst dermiste ödem, kan damarlarında ve lenfatiklerde dilatasyon ve dermiste lenfosit, monosit, nötrofil ve eozinofillerden oluşan değişken perivasküler hücresel infiltrat vardır. Bu hücre infiltrasyonunun içeriği ürtikerin tipine ve hastalığın süresine göre değişiklik gösterir. Elektron mikroskopisinde, dermal mast hücrelerinde degranülasyon görülür. Biyopsi genellikle kabarıklık uzun süredir devam ediyorsa yapılır ve sonuç sıklıkla vaskülit veya gecikmiş basınç ürtikeri ile uyumlu gelir (4).

Hücrel infiltrasyondan yoksun olan akut ürtikerin aksine, kronik ürtiker lezyonlarının histopatolojik incelemelerinde, eozinofil, mast hücreleri ve aktif CD4+ T hücrelerinden oluşan perivasküler birikim saptanabilir. Caproni ve ark, 58 otolog serumu intradermal enjekte ettikleri yerden aldıkları biyopsilerde, Th1/Th2'lerden oluşan lenfosit cevabı, nötrofil infiltrasyonu ve kemokin sistem aktivitesinde artış saptamışlardır. İnflamatuvar hücreler ve kemokin artışının klinik olarak etkilenmemiş deride de saptanması yaygın kutanöz immün hiperreaktiviteyi desteklemektedir (74).

2.1.8. Tanısal Yaklaşım

Kronik ürtiker/anjioödem tanısında ilk basamak ayrıntılı anamnez ve fizik muayenedir (18, 75). Hastalık süresi, atakların sıklığı, lezyonların şekil, boyut, dağılım özellikleri ve kalış süresi, diüurnal varyasyon, anjioödem varlığı, subjektif semptomların varlığı ve niteliği, aile öyküsü, kişisel/ailesel atopi öyküsü, bilinen alerji, enfeksiyöz, sistemik, psikosomatik ve psikiyatrik hastalıklar, fiziksel uyaranlarla tetiklenme, ilaç kullanımı, diyet özellikleri ve gıdalar ile ilişki, sigara/alkol kullanımı, meslek ve hobiler, çevre değişikliği ile atakların ilişkisi, cerrahi implant varlığı, tıbbi girişimler, böcek ısırığı reaksiyonları, kadın hastalarda premenstrual alevlenme, emosyonel stres varlığı, hastalığın yaşam kalitesine etkisi, uygulanan tedaviler ve bu tedavilere alınan yanıtlar kaydedilmelidir. Bu amaçla zaman tasarrufu da sağlaması nedeni ile anket formu kullanılmalıdır. Lezyonların hasta tarafından fotoğraflanması tanının doğrulanmasında, günlük tutulması tetikleyici faktörün tanımlanmasında yarar sağlayabilir (4). Fizik muayenede dermografizm varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Bunun için antihistaminiklerin en az iki-üç gün süreyle kullanılmamış olması gerekmektedir (18).

Hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan hafif şiddette hastalığı olan ve antihistaminik tedavisi ile şikayetleri kontrol altına alınan hastaların tetkik edilmesi önerilmemektedir. Şiddetli hastalığı olan grupta ilk etapta tam kan sayımı, ESR veya C-reaktif protein (CRP) düzeyine bakılmalıdır. Kronik ürtikerde, ESR ve CRP düzeylerinin normal sınırlarda olması beklenir. Yüksek değerler eşlik eden sistemik bir hastalığa işaret edebilir.

İntestinal parazitozlar, paranazal sinüs, dental ve ÜSYE, H.pylori ve viral hepatit enfeksiyonları gibi gizli enfeksiyon odaklarına yönelik gerekli incelemeler planlanabilir (18). Özellikle kadın hastalarda, ailede tiroid veya diğer otoimmün hastalık öyküsü olan hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörleri değerlendirilmelidir. Kompleman sisteminin değerlendirilmesi belirgin anjioödem eşlik ettiği, lezyon süresi 24 saatten uzun hastalarda düşünülmelidir (30).

Alerjik ürtikerden şüpheleniliyorsa alerjenin tespiti için deri prick testi yapılabilir veya spesifik IgE düzeyi bakılabilir. Histopatolojik değerlendirme ürtiker tanısı için gerekli olmamakla birlikte ÜV veya büllöz pemfigoidin ürtikeryal fazından şüpheleniliyorsa biyopsi planlanmalıdır.

Fiziksel ürtiker tanısı için provokasyon testleri uygulanmalıdır (18, 30).

Klinik ve histolojik bulgular KİÜ'in otoantikora bağlı gelişip gelişmediğini göstermede yetersiz kalırlar (46). Bundan dolayı klinik değeri halen net olmamakla beraber

otoantikör varlığını göstermek amacıyla OSDT kullanılır (46, 76). Yapılan çalışmalarda OSDT'nin, klasik tedavilere dirençli KİÜ hastalarındaki immünoterapi seçimine yardımcı olabileceğinden önemli bir test olduğu düşünülmektedir (77).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda kaşıntılı kabarıklık benzeri lezyonlara neden olan skabies ve diğer artropod reaksiyonları dışlanmalıdır. Büllöz otoimmün dermatozların ürtikeryal evresi (özellikle büllöz pemfigoid), vaskülitin ve eritema multiformenin erken evreleri, gebeliğin ürtikeryal papül ve plakları (PUPP) veya herpes gestesyonalis düşünülmelidir (76). Ürtiker bazen eritema multiformeyi taklit edebilir ve ürtikerya multiforme olarak adlandırılır (78).

Kaşıntılı olmayan kabarıklıklarda ürtiker benzeri deri lezyonları gelişen otoinflamatuvar sendrom düşünülmelidir. Bunlar devam eden veya rekürren ateş ile karakterizedir ve kromozom 1q44 üzerinde (kriyoprini kodlar) CIAS1 geninin (soğğun indüklediği otoinflamatuvar sendrom) mutasyonuna bağlı gelişen kriyopirin ile ilişkili periyodik sendrom (CAPS), Muckle-Wells sendromu, ailesel soğuk ürtikeri, CINCA sendromudur (kronik infanil nörolojik, kutanöz ve artiküler sendrom). Ayırıcı tanıya giren diğer bir hastalık Schnitzler sendromudur. Monoklonal IgM gamapati, artralji, ateş ile seyreden hereditör olmayan otoinflamatuvar bir sendromdur. Ayrıca diğer otoimmün hastalıklar (örn SLE, hipokompleman ürtikeryal vaskülitik sendrom) sıklıkla kaşıntılı olmayan ürtiker benzeri lezyonlarla karakterizedir (76).

2.1.10. Tedavi

Tedavinin amacı hayat kalitesini yükseltmek, mesleki ve eğitimsel yetenekleri arttırmak ve bunu en az potansiyel yan etki (sedasyon gibi) profili ile başarmaktır (76).

2.8.1 Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Diğer allerjik durumlarda olduğu gibi eğer ürtikerin spesifik bir tetikleyicisi belirlenebilirse (örn fiziksel uyaran, spesifik yiyecekler, ilaçlar ve topikal duyarlandırıncılar) tedavi bu tetikleyicilerin önlenmesi ile yapılır (30). Aspirin ve NSAİ ilaç kesilmelidir. Narkotikler de bazı KİÜ lezyonlarını tetiklediğinden kesilmelidir (30, 79, 80).

Saptanan dirençli bakteriyel ve paraziter infeksiyonlar tedavi edilmelidir. Bazı vakalarda antitiroid tedavi sonrasında, levotiroksin ile yerine koyma tedavisinde olduğu gibi kronik ürtikerin remisyona girdiği gösterilmiştir (76).

Psödoallerjenlerden fakir diyet Avrupalı otoriteler tarafından önerilmekteyken, Amerika'da nadiren tavsiye edilmektedir (79). Diyetle sadece çok düşük seviyede doğal ya da sentetik psödoallerjen içeren yiyeceklerle izin verilmeli ve bu diyet protokolü 3-4 ay gibi uzun bir süre devam etmelidir. Bu süreçte, hastaların %50'sinde remisyona gözlenmiştir. Tip 1 allerjenlerden uzak kalınması ile sorumlu olan allejen elimine edilirse 24-48 saat gibi kısa bir süre içinde semptomlar gerilerken, psödoallerjide etkili sonuçların elde edilebilmesi için diyet minimum 3 hafta sürdürülmelidir (80).

2.8.2 Antihistaminikler

Ürtikerin neredeyse tüm semptomları primer olarak sinir ve endotel hücrelerinde yerleşen H1 reseptörleri tarafından uyarıldığından, tedavide temel olarak H1 antihistaminikler kullanılır (5, 79). Hem birinci jenerasyon hem de ikinci jenerasyon antihistaminikler tedavide kullanılabilir. Ancak lipofilik olmayan, kan beyin bariyerini çok az geçen ve bundan dolayı sedatif olmayan yeni jenerasyon antihistaminikler güvenilir yan etki profilinden dolayı ilk basamak tedavi olarak tercih edilir (81). Yeni jenerasyon antihistaminikler gerekirse dört kata kadar artan uygun dozlarda kullanılabilir. H1 antihistaminiklerin düzenli kullanımı, ihtiyaç halinde kullanıma göre çok daha etkilidir. Eğer tedaviye arttırılan dozlara rağmen yeterli cevap yoksa hastanın değişen duyarlılığından dolayı tedavi başka bir nonsedatif H1 antihistaminikle değiştirilmelidir (76). Yeni jenerasyon antihistaminiklerden setirizin, desloratadin ve feksofenadin ilk sedatif antihistaminiklerin nonsedatif metabolitleridir. En yeni olarak, setirizinin aktif enantiomeri levosetirizin, akrivastin, ebastin ve mizolastin ikinci jenerasyon antihistaminikler listesine eklenmiştir (77, 80).

Birinci jenerasyon antihistaminiklerin santral sinir sistemindeki sedatif etkileri ile antikolinergik etkileri 12 saatten uzun sürerken, kaşıntıyı önleyici etkileri sadece 4-6 saat kadar sürmektedir. Bu sedatif antihistaminikler alkol ve santral sinir sistemine etki eden analjezikler, hipnotikler, sedatifler ve mood düzenleyici ilaçlarla beraber alınmamalıdır (80).

Diğer bir tedavi seçeneği derideki histaminerjik reseptörlerin %15'ini oluşturan H2 reseptör antagonistlerinin kullanımıdır (5). Birçok çalışmada H1 ile H2 reseptörlerin birlikte bloke edilmesi ile ek bir yarar sağlandığı gösterilmiş olsa da, H2 antihistaminikler artık çok tavsiye edilmemektedir (5, 23, 76).

2.8.3 Doksepin

Hem H1 hem de H2 reseptörleri üzerinden antihistaminerjik etki gösterebilen ve bir trisiklik antidepresan olan doksepin etkili bir tedavi seçeneğidir (5). Yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. P450 enzim sisteminde metabolize olur ve QT intervalini uzatabilir, bundan dolayı beraberinde kullanılacak ilaçlara dikkat edilmelidir (46).

2.8.4 Lökotrien antagonistleri

Pozitif otolog serum testi olanlarda veya asetil salisilik asit veya ek gıda maddelerine bağlı gelişen psödoallerjide lökotrien antagonistlerinin tedaviye eklenmesi (montelukast, günde bir defa 10mg, zafirlukast) faydalı olur (4, 76). Ayrıca aspirine duyarlı ürtikeri olanlarda ve GBÜ olanlarda antihistaminiklerle beraber kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (82).

2.8.5 Sistemik steroid

Maksimum dozda bile antihistaminiklere yanıt alınamıyorsa, kısa süreli, yüksek dozda prednisolon (0.5-1 mg/kg/gün) şiddetli, dirençli ataklarda düşünülebilir. Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (5). Başlangıç dozu olarak standart dozlar

kullanılabilir ve yanıtı göre doz yavaş yavaş azaltılır (30).

2.8.6 Siklosporin

2.5-5 mg/kg dozlarında verilen siklosporin, birkaç gün içinde kaşıntıyı azaltır ve çoğu hastada kabarıklık gelişimini baskılar (46). Sıklıkla antihistaminik tedaviye ek olarak 3-4 ay boyunca kullanılır. Tedavinin kullanıldığı tüm hastalarda renal fonksiyonlar, serum lipidleri ve kan basıncı takip edilmelidir. Prekanseroz lezyonu olan veya kanser öyküsü olan hastalarda bu tedavi kullanılmamalıdır (46).

2.8.7 Fototerapi

Fototerapi üst dermisteki mast hücre sayısını azaltır. Mastositoz tedavisinde başarıyla kullanılır ve tedaviye dirençli KİÜ hastalarında kullanılabilir. Kronik spontan ürtiker ve semptomatik dermatografizm tedavisinde UV-A ve UV-B tedavileri antihistaminik tedaviye 1-3 ay boyunca eklenebilir (80).

2.8.8 Alternatif tedaviler

Aspirin intoleransı olduğu veya aspirinle indüklenen ürtikeri olduğu kanıtlanan hastalarda selektif COX-2 inhibitörü olan rofecoxibin tedavide başarıyla kullanılabileceği gösterilmiştir (82).

Bir anti-IgE antikor olan omalizumab özellikle otoimmün ürtiker tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (5, 83).

Alternatif ajanlarla tedaviye yanıt vermeyenlerde tipik olarak kalsinörün inhibitörleri etkilidir. Takrolimus bu amaçla kullanılabilir (79).

Mikofenolat mofetilin kalsinörün inhibitörlerine göre daha az yan etkisi vardır ancak bu ajanla ilgili yapılan çalışmalar yetersizdir (79).

Kronik spontan ürtiker tedavisinde fonksiyonel otoantikorların direkt azaltılmasından oluşan plazmaferez ile ilgili şiddetli hastalığı olan hastalarda geçici cevap oluşumu şeklinde çok az deneyim vardır. Yüksek maliyetinden dolayı bu tedavi şekli otoantikor pozitif olan ve diğer tüm tedavilere yanıtı olmayan hastalarda kullanılmalıdır (80).

Metotreksat ve azatiyoprin ile ilgili anekdotal deneyimler olmakla beraber her iki ajan da başlangıçta oral steroidlerle kombine şekilde verirse etkili olabilmektedir (4).

Kullanılabilecek diğer immünsupresif tedavi seçenekleri TNF- α blokörleri, IVIG(0.4 kg/gün, 5 gün), hidroksiklorokin, stanazol, siklofosfamid ve fotokemoterapidir (80, 84).

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1 Tanım

MS, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya DM, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner kalp hastalığı (KKH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Bugün MS olarak tanımlanan metabolik bozukluk ilk kez 1920'lerde Kylin tarafından HT, hiperglisemi ve gut bileşeni şeklinde tanımlanmıştır. Yaklaşık 20 yıl sonra Vague tarafından üst vücut yağlanması (android ya da erkek tipi obezite) kardiyovasküler hastalık ve diyabette görülen metabolik bozukluklarla ilişkilendirmiştir. 1988 yılında Reaven 'Syndrome X' olarak ve bu sendromun klinik önemini obezite kriterini dahil etmeden tanımlamıştır(85). 1989 yılında Kaplan 'ölümcül dördü' ve daha sonrakiler 'İnsülin Direnci Sendromu' olarak adlandırmışlardır. Günümüzde kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişme riskiyle ilişkili olan metabolik küme şeklinde tanımlanmaktadır (86, 87).

2.2.2 Epidemiyoloji

Modern çağın getirdiği sedanter yaşam şekli ve değişen beslenme alışkanlığı MS'nin en önemli komponenti olan obezitenin sıklığına ve dolayısıyla MS'de hızlı bir artışa neden olmuştur. Yapılan çalışmalar MS ile obezite epidemiyolojisi arasında paralellik olduğunu göstermiştir (88). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün bir çalışmasına göre; normal glukoz toleransına sahip bireylerin % 10'unda, BGT'li bireylerin % 50'sinde ve tip 2 DM'li hastaların % 80'ninde MS görülmektedir (89). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 20 yaş ve üzeri kişilerde MS sıklığı % 27 bulunmuş, MS sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (90). 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 40-49 yaş grubu erkeklerde MS sıklığı % 36.7 ve kadınlarda ise % 51.6'dır. Yaşla birlikte sıklık oranı artış göstermiş ve 60-69 yaş grubu erkeklerde % 46.6, kadınlarda ise % 74.6 olarak tespit edilmiştir. Türkiye Erişkin Kalp Hastalığı Risk Faktörleri Araştırması (TEKHARF) verilerinde 30 yaş ve üzeri erişkinlerde MS sıklığı % 32.8 (erkeklerde % 27, kadınlarda % 38.6) bulunmuştur. MS, Türk erkeklerinde % 44'lük zirve sıklığına 40-49 yaş grubunda ulaşmış ve daha sonra bir plato kaydetmiştir. Kadınlarımızda ise 30-39 yaş grubunda görülen % 24'lük prevalans, 60-69 yaş grubunda % 56'ya ulaşmıştır. Bu çalışmanın yapıldığı 1990 yılında % 24,4 olan MS oranı 2000 yılında % 36,2'ye yükselmiştir.

2.2.3 Etyoloji ve Patogenez

MS patogenezi ve her bileşeninin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır; fakat iki olası neden üzerinde durulmuştur: insülin direnci ve anormal yağ dağılımı (santral obezite). Diğer faktörler; genetik, proinflamatuvar durum, sedanter yaşam, hormonal dengesizlik ve yaşlanma gibi nedenler MS gelişiminden sorumlu tutulmuştur (91). Bireylerin vücut kitle indeksi (VKİ)'ne yaklaşık % 30-40 oranında genetik faktörler katkıda bulunurken, % 70 oranına da yağ dağılımındaki farklılıklar etki etmektedir. MS'nin gelişiminde adipoz doku bozuklukları, insülin direnci ve immünolojik etkenlerin rol aldığı düşünülmektedir. Vücutta yağ belli bölgelerde biriktiği zaman, metabolik olarak zarar verici olabilmektedir (92). Yağ dokusu

sadece enerjinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda çeşitli peptidler ve sitokinler salgılayan aktif bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan bu aktif moleküller arasında serbest yağ asitleri, sitokinler (tümör nekrozis faktör-g), rezistin, adiponektin, leptin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yer almaktadır.

İnsülin duyarlılığında etkili olan pek çok faktör, obez bireylerde insülin duyarlılığının önemli derecede azalmasına neden olur (93). MS'yi oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, HT, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte KKH, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır.

2.2.4 Tanı Kriterleri

MS ile ilgili günümüze kadar 5 ayrı grup tarafından kriterler tanımlanmıştır. Tüm gruplar MS'nin çekirdek komponentlerini: obezite, insülin direnci, dislipidemi ve HT olarak tanımlamışlardır. Ancak her grup küme gibi tanımlanan değişik klinik kriterler oluşturmuştur.

A. WHO MS Tanımı (1999)

Orjinal WHO önerileri eksiksiz bir tanımlama değildir. Ancak gelecekte geliştirilebilir bir çalışma kılavuzu olarak formüle edilmiştir. Öneriler WHO diyabet raporunun (tanımlama, tedavi ve sınıflama) bir parçasıdır. WHO tanımlaması, MS'nin major komponentinin insülin direnci olduğu varsayımının üzerine kurulmuştur. Bu da MS tanısı konması için insülin direncinin olması gerekliliğini getirmiştir. MS tanısı konması için insülin direncine ek olarak diğer komponentlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir.

B. EGIR MS Tanımı (1999)

İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR), sadece non diyabetik hastalarda kullanılabilen ve insülin direnci ölçümüne gerek olmadığı için epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilecek bir tanımlama geliştirmiştir. EGIR, insülin direnci ve bozulmuş açlık glukozu tahmininde, açlık insülin seviyesinin kullanılmasını önermektedir. Ayrıca HT, trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri için modifiye alt sınır, santral obezite ve bel çevresi için değişmiş ölçümleri (bel çevresi $E > 94$ cm, $K > 80$ cm) kabul etmiştir.

C. NCEP ATP III MS Tanımı (2001)

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) tanımı, 2001 yılında koroner kalp hastalıklarını önleme eğitim programının bir parçası olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama, klinik uygulamada tanıyı kolaylaştırma amaçlı oluşturulmuş ve diğer tanımlamalardan iki önemli farkı vardır. İlk olarak insülin direnci ölçümünü bir komponent olarak içermez, ikincisi ise glukoz merkezli değildir ve tedavi edilen glukoz anormallikleri, tanıyı oluşturan diğer komponentlerle eşit öneme sahiptir. ATP III tanımlamasına göre, kişi beş bileşenden üç veya daha fazlasına sahip ise MS tanısı konmaktadır. Bu bileşenler; santral obezite, artmış TG seviyesi, azalmış HDL seviyesi, HT ve

yüksek açlık kan şekeri (AKŞ)'dir. ATP III tanımlaması, bel çevresini obezitenin bir ölçütü olarak kabul etmektedir.

D. AACE MS Tanımlaması (2002)

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) "insülin direnci sendromu" adında bir tanımlama yapmıştır. Bu tanımlamada sendromdaki anormallikleri tanımlamak için artmış TG, azalmış HDL, yüksek kan basıncı, bozulmuş açlık glukozu ve BGT bileşenleri belirlenmiştir. Sendromun ortaya çıkmasını arttırabilecek obezite ve HT gibi ek faktörler de belirtilmiştir. AACE önerileri, sendroma spesifik bir tanımlamaya ve tanıyı klinik tahmine dayandırmaya izin vermemektedir.

C. IDF MS Tanımlaması (2005)

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) çalışma gurubunun MS tanımlama amacı; dünya çapında klinik pratikte ve araştırmalarda kolay kullanılabilir olmasıdır. Bu tanımlamaya göre, MS tanısı için bel çevresi ölçümü ile belirlenen santral obeziteye ek, iki veya daha fazla kriterin olması yeterlidir.

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (94)

Abdominal obezite (Bel çevresi: Erkeklerde ≥ 94 cm, Kadınlarda ≥ 80 cm) ve
Aşağıdakilerden en az ikisi
• Trigliserid ≥ 150 mg/dl
• HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
• Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
• Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl

Bütün bu tanımlamalardaki farklılıklara rağmen amaç ortak olup, kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır (95).

2.2.5. Metabolik Sendromun Komponentleri

2.2.5.1. Obezite ve Bel Çevresi

Bel çevresi, kişi ayakta dururken iç çamaşırının üzerinden hafif ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarıyla krsta iliaka ortasındaki düzeyden ölçülür. Santral obezite, yağın daha çok karın bölgesinde toplanmasını ifade eder. Değişik ülkelerde yapılan çalışmalar, yağın vücutta dağılım özelliğinin de önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (96). Abdominal adipozite ile obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir ilişkinin gösterilmesi nedeniyle, VKİ ile birlikte bel çevresi ölçümünün, vücut yağ dağılımının

belirlenmesi için gerektiği öne sürülmüştür (97). IDF tanı kriterlerine göre ise, Avrupalı erkeklerde bel çevresi >94 cm, kadınlarda >80 cm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Abdominal visseral yağ dokusu birikiminin, kardiyovasküler riski ve erken ölüm ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir (98). Yapılan çalışmalarda bel çevresi ile kilo boy oranı artışının, VKİ'deki artıştan daha önemli birer risk faktörü olduğu görülmüştür (99, 100). MS'nin, IDF tanımlamasının ATP III tanımlamasından önemli farkı santral obezite olması şartıdır. Santral obezite şartının gerekçesi; MS'nin diğer parametrelerinden, insülin direnci ile olan daha güçlü ilişkisidir (101). Santral obezite, etnik grup ve cinsiyete göre bel çevresi ölçümü ile değerlendirilmektedir. IDF, abdominal obezitede etnik grupların farklılığına önem vermiş ve bel çevresinde her milletin kendi ortalama değerlerinin gözönüne alınarak değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüştür.

2.2.5.2. Hipertrigliseridemi

Normalde insülin, hormon duyarlı lipazı inhibe ederek ve glukozun yağ hücresi içine girmesini artırarak TG sentezi ile bu hücrelerdeki TG'leri dengede tutmaktadır. Yemek sonrasında şilomikronların artışına bağlı olarak TG düzeyleri de artar ve bu nedenle TG ölçümleri 10–12 saatlik açlık sonrasında yapılmalıdır. İnsülin direnci artışı ile TG düzeylerinde artış olmaktadır. Hipertrigliserideminin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. TG düzeyinin ≥ 200 mg/dl olmasının, KKH için risk teşkil ettiği belirtilmiştir. TEKHARF çalışmasında, açlık TG düzeylerinin kalp-damar hastalığı açısından diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak güçlü öngördürücü olduğu sonucuna varılmıştır (102). VKİ ile TG seviyeleri arasındaki güçlü birliktelik tüm çalışmalarda gösterilmiştir (103).

2.2.5.3. HDL Düşüklüğü

Yaş, obezite, sigara, fizik aktivite azlığı, TG yüksekliği, tip 2 DM ve aşırı karbonhidrat alımı HDL düşüklüğü nedenlerindendir. KKH üzerine etkide, total kolesterol/ HDL oranının en değerli belirleyici olduğu belirtilmiştir (104).

2.2.5.4. Hipertansiyon

Sistolik ve diyastolik kan basıncı, KKH ve serebrovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür. HT sıklıkla insülin direnci, dislipidemi, glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birliktedir (105). JNC 7. raporuna göre, arteriyel kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg HT ve 120-139/80-89 mmHg prehipertansiyon olarak tanımlanmıştır. MS'lilerin, yaklaşık 1/3'ünde HT görülmektedir. Framingham Kalp Çalışmasında, sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın, her iki cinste de, fatal ve nonfatal KKH riskini % 16 oranında arttırdığı bildirilmiştir (106).

2.2.5.5. Bozulmuş Glukoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Diyabet

DM, temel özelliği hiperglisemi olmakla birlikte karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklardan oluşan heterojen bir hastalıktır. Ciddi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile önemli morbidite ve mortalite nedenidir. DM etiopatogenezinde, asıl neden insülin etkisi veya sekresyonu azalmasıdır. Glukoz intoleransı,

MS ve birtakım diğer metabolik bozukluklarda sık rastlanan metabolik anormalliklerdendir. DM’li hastalarda, kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksek ve hastaların % 75’inde mortalite nedeni koroner arter hastalıklarından ileri gelmektedir. Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde; hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır (107). 2003/04 kohortunda, kadın diyabetlilerin % 98’i aynı zamanda MS’li olduğu saptanırken, erkek DM’lilerde MS sadece % 58 oranında saptanmıştır.

2.2.5.6. İnsülin Direnci

İnsülin, enerji homeostazisini kontrol eden bir hormondur. İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması şeklinde tanımlanabilir. İnsülin direnci gelişiminde preresptör, reseptör ve özellikle postreseptör düzeyde bozukluklar mevcuttur. İnsülin direncinde insülinin; karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake’i azalır. Bu durumda, insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı oluşturacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle, hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken, insülin düzeylerinde de normale göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşur (108). Hepatik ve periferik insülin direnci durumunda, zamanla hiperglisemi gelişir. İnsülin direnci, MS’nin diğer bileşenleri ile sıkı ilişkilidir. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve PAI-1 yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogeneze rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (109). İnsülin direnci, tip2 DM ve kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) korelasyon göstermektedir. Visseral yağ dokudan salınan serbest yağ asitleri ve adipositokinler (TNF- α , adiponektin, IL-6, leptin ve rezistin) insülin direncine katkıda bulunmaktadır.

2.2.5.7. Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci ve Artmış Kardiyovasküler Risk

MS’li kişilerin çoğunda insülin direnci mevcuttur. İnsülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinemi, MS ve KVH’ler arasındaki bağlantının temel sebebidir (110, 111). Hiperinsülinemi, endotel hücrelerine direkt etki ile endotel disfonksiyonu oluşturmada ve aterosklerozun ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. MS’de kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışından diğer sorumlu bir mekanizma da dislipidemi. Dislipidemi, MS ve KVH’ler arasındaki bağlantının nedenlerinden biridir. Kronik inflamasyon, MS ve gelecekteki kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir. Bu durum, artmış yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hs-CRP) ile ifade edilir (111, 112). MS ve CRP ilişkisi, yağ dokusundan sitokinlerin salınımı ile alakalıdır. İnsülin direnci, insülinin hepatik akut faz proteini sentezi üzerine etkisi sonucunda fazla miktarda CRP salınımına sebep olabilir. Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte MS ve KVH’ler arasındaki ilişkiden insülin direnci, dislipidemi ve inflamatuvar süreç sorumlu gibi görülmektedir (111, 112).

Yine insülin direncinde artmış plazma serbest yağ asiti konsantrasyonu gözlenir ve serbest yağ asitleri de karaciğerde TG birikimini uyarır (111, 113). İnsülin direncini değerlendirmek için homeostasis model assesment (HOMA) indeksi sıklıkla kullanılmaktadır (114). HOMA değerlerinin en önemli belirleyicisi bel çevresidir.

2.2.5.8. Proinflamatuvar ve Protrombotik Durumlar

Son yıllarda MS ve tip 2 diyabet vakalarında CRP ve TNF- α gibi inflamasyon mediatörlerinin arttığı, özellikle visseral obezitenin bir tür kronik inflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır (115-117). Pek çok epidemiyolojik çalışmada CRP'nin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar faktörlerin kaynakları arasında bir takım proinflamatuvar sitokinleri üreten adipositler yer alır (118, 119). Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve PAI-1 yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogeneze rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (109). Plazma fibrinojen düzeyi koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Birçok çalışma plazma fibrinojeni ile MS'ü oluşturan hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve HT gibi faktörler arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (120).

2.2.6. Metabolik Sendromda Koruyucu Önlemler ve Tedavi

Metabolik sendrom koruyucu önlemlerinin ve tedavisinin esas amacı miyokard enfarktüsü, tip 2 diyabet, serebrovasküler hastalık gelişme riskini önlemektir.

I- Korunma:

MS'li kişilerde ortaya çıkabilecek ciddi hastalıkların gelişimini önlemek için şunlara dikkat etmek gerekmektedir;

- a- Sağlıklı beslenme; Bol sebze meyve yenmeli, kırmızı et yerine balık veya beyaz et tercih edilmeli, çok pişirilmiş yiyecekler yenilmemelidir.
- b- Hareket etmek, egzersiz yapmak önerilmelidir.
- c- Düzenli kontrol: Kan basıncı ve kolesterol düzeylerinin sık kontrolü yapılmalı.
- d- Kilo vermek: Vücut ağırlığının %5-10'unu vermek, insülin direncini, trigliserit, kan şekeri ve tansiyon düzeylerini düşürür.
- e- Sigarayı bırakmak: Sigara içmek insülin direncini artırır bu nedenle sigara bırakılmalıdır.
- d- Lifli besinlerle beslenmek: Tahıl, fasulye, meyve, sebzelerle beslenen kişilerde insülin seviyesi düşürülebilir.

II- Farmakolojik tedavi:

- a- Lipit bozukluklarının tedavisi: Statinler, ezetimib, nikotinik asit, fenofibratlar lipit bozukluklarının tedavisi için kullanılabilecek preparatlardır (121).
- b- Hiperglisemi Tedavisi: Biguanid (metformin), tiazolidinedionlar'ın (pioglitazon, rosiglitazon) farklı etki mekanizması gözlenmiştir. Yazarlar, metformin ve rosiglitazonun etkilerinin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu ve insülin direncinin tedavisinde birlikte kullanılmalarının daha faydalı olduğu sonucuna varmışlardır.
- c- HT kontrolü: Hastanın kan basıncını normal düzeyde tutacak başta ACE inhibitörleri olmak üzere, anjiotensin reseptör blokleri, beta blokerler, kalsiyum kanal blokleri uygun şartlara göre kullanılabilir.
- d- Obezite kontrolü: Orlistat, sibutramine son zamanlarda obez yada aşırı kilolu hastalarda yaygın olarak kullanılan düşük kalorili diyetle birlikte alınması önerilen, kilo kaybını sağlayan, en sık kullanılan ilaçlardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

“Kronik Ürtikerli Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı” adlı tez çalışmamıza, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu tarafından etik onay alındı.

Çalışmaya Mayıs 2012 – Eylül 2012 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D. polikliniğine başvuran 50 kronik ürtiker hastası ve 50 ürtiker dışı hastalığı olan kontrol grubu olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Kontrol grubu 11 akne vulgaris, 8 pruritus etyolojisi, 6 kontakt dermatit, 4 kallus, 3 kseroderma, 2 psoriazis, 1 androjenik alopesi, 1 tinea pedis, 1 postenflamatuvar hiperpigmentasyon, 1 genital verru, 1 Behçet hastalığı, 1 eritema multiforme, 1 eritema nodosum, 1 folikülit, 1 grover, 1 hemanjiom, 1 seboreik dermatit, 1 vitiligo, 1 liken planus, 1 nörodermatit, 1 pediküloz, 1 pityriasis versicolor hastalarından oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan her hastaya, çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen “Bilgilendirilmiş Olur Formu” okutularak imzalatıldı.

Ürtiker tanısı, hastanın anamnezi ışığında dermatolojik muayene ve lüzum halinde laboratuvar bulguları, dermatolojik tanı testleri kullanılarak konuldu.

Hasta ve kontrol grubunun seçiminde aşağıdaki kriterler dışlama sebebi kabul edildi:

- Akromegali, cushing sendromu gibi obeziteye neden olabilecek endokrinolojik bozukluk varlığı
- İnsülin direnci yaratabilecek ilaç kullanımı
- Hamilelik
- Sekonder hipertansiyon varlığı

3.1. Çalışma Planı

Hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı anamnezleri alındı, ek hastalıklarının olup olmadığı sorgulandı, rutin fizik muayene ve dermatolojik muayeneleri yapıldı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin; kan basınçları, boyları, kiloları, bel çevreleri ölçüldü. Açlık kan şekeri, trigliserit, HDL, LDL, VLDL değerleri için serum örnekleri alındı.

Kan basıncı (TA) ölçümleri, ölçüm öncesi hasta en az 10 dakika oturtularak, dinlendirildikten sonra yapıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan, sabah aç karnına olmak üzere antekübital venden kan alındı. Serum açlık kan glukozu için alınan kan örnekleri Architect ci 8200 (Abbot, Germany) cihazında aynı firmanın glukoz kiti ile çalışıldı. Kolesterol, TG, HDL ölçümleri Architect ci 8200 (Abbot, Germany) cihazında aynı firmanın kolesterol, TG, HDL kitleri kullanılarak değerlendirildi. LDL değerleri Friedeward formülü ($LDL = Total\ Kolesterol - HDL - Trigliserit / 5$) ile hesaplandı.

Bel çevresi ölçümleri; kaburgaların alt kenarı ve iliak krestin üst sınırı arasındaki çizginin orta noktasından yatay düzlemde, mezura yardımı ile mezuranın rahat cildi

sıkmayacak şekilde kullanılmasına dikkat edilerek, kişi ayakta dik pozisyonda rahat nefes alıp verirken yapılmasına dikkat edildi.

Vücut kitle indeksi; kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı (86).

MS tanısı IDF kriterlerine göre konuldu (Tablo-1)

3.2. İstatistiksel Analiz

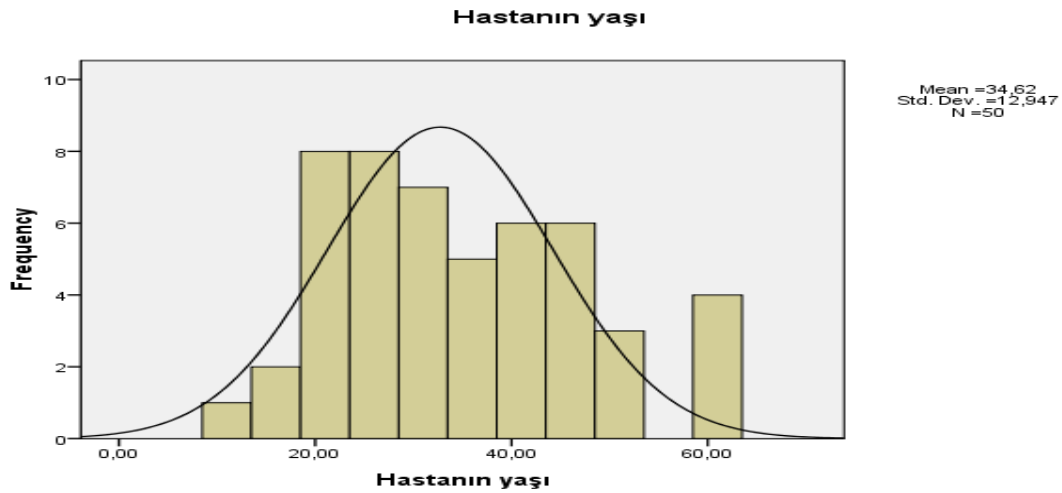
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (statistical package for Social Sciences) 17.0 paket programı kullanıldı. Kalitatif değişkenler için ki-kare testi, kantitatif değişkenler için parametrik değerlerde student's t testi, nonparametrik değerlerde ise Mann- Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.



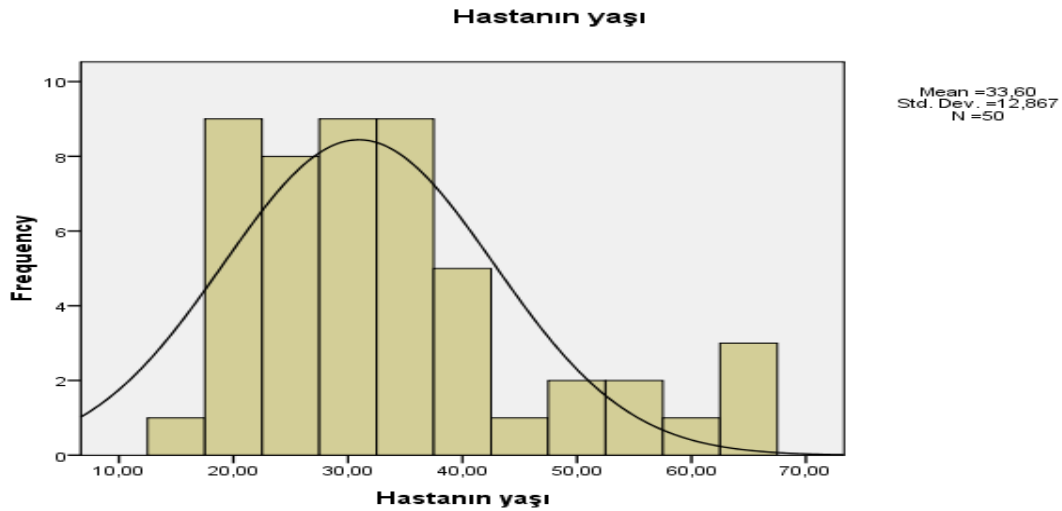
BULGULAR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 50 kronik ürtiker hastası ile kontrol grubu olarak 50 ürtiker dışı hastalığı olan kişi alındı. Kronik ürtiker hasta grubunun yaş ortalaması 34, kontrol grubunun yaş ortalaması 33 yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Şekil 1 ve 2 de hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 1. Hasta grubunun yaş dağılımı



Şekil 2. Kontrol grubunun yaş dağılımı

Ürtikerli hasta grubunda kadın/erkek (K/E) oranı 35/15, kontrol grubunda 35/15 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık yoktu (Tablo 2)

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Ürtiker Grubu	Kontrol Grubu	P
n	50	50	
Cinsiyet (K/ E)	35/15	35/15	p>0.05
Yaş (yıl)*	34,62±12,94	33,60±12.86	p>0.05

*(Ortalama±Standart Deviasyon)

Hastaların bel çevresi, VKİ, tansiyon, AKŞ, lipid profili ile ilgili tespit edilen ortalama değerler hastalar için tablo 3 ve kontrol grubu için tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Elde edilen parametrelere göre hasta grubunda ortalama değerler:

- Bel Çevresi: 85,04 cm
- VKİ: 27,16 kg/m²
- AKŞ: 97,04 mg/dl
- Sistolik TA: 119,22 mm/Hg
- Diastolik TA: 74,78 mm/Hg
- Kolesterol: 170,34
- Trigliserit: 113,32
- HDL: 49,14
- LDL: 96,63

Tablo 4. Elde edilen parametrelere göre kontrol grubunda ortalama değerler:

- Bel Çevresi: 85,80
- VKİ: 25,19
- AKŞ: 92,52
- Sistolik TA: 120,18
- Diastolik TA: 76,22
- Kolesterol: 173,06 mg/dl
- Trigliserit: 115,32 mg/dl
- HDL: 44,50 mg/dl
- LDL: 105,47 mg/dl

Elde edilen parametrelerin karşılaştırıldığı tablo 5’de, HDL değerleri dışında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. HDL ortalama değerleri hasta grubunda 49,1 mg/dl, kontrol grubunda 44,5 mg/dl olarak tespit edildi ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0,029).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

Metabolik Parametreler	Hasta grubu n:50, ort değerler	Kontrol grubu n:50, ort değerler	Karşılaştırma
Bel Çevresi (cm)	85,04	85,80	P>0,05 (P=0,78)
VKİ (kg/m ²)	27,16	25,19	P>0,05 (P=0,74)
AKŞ (mg/dl)	97,04	92,52	P>0,05 (P=0,19)
Sistolik TA (mmHg)	119,22	120,18	P>0,05 (P=0,96)
DiastolikTA (mmHg)	74,78	76,22	P>0,05 (P=0,50)
Kolesterol	170,34	173,06	P>0,05 (P=0,70)
TG (mg/dl)	113,32	115,32	P>0,05 (P=0,89)
HDL (mg/dl)	49,14	44,50	P<0,05 (P=0,029)
LDL (mg/dl)	96,63	105,47	P>0,05 (P=0,14)

n: denek sayısı, ort: ortalama

Her iki grupta da 50 kişiden 15 tanesinde MS tespit edildi ve MS sıklığı gruplarda %30 olarak bulundu. Gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Bununla ilgili sonuç Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması

	MS var	MS yok	Toplam
Hasta	15	35	50
Kontrol	15	35	50

χ^2 : p=1,0 , MS: Metabolik Sendrom

Kontrol grubunda erkeklerde MS oranı %46,6 (yaş ortalaması: 31,6), kadınlarda %22,8 (yaş ortalaması: 34,4) bulundu, hasta grubunda bu oranlar sırasıyla %26,6 (yaş ortalaması: 34,1) ve %31,4 (yaş ortalaması: 34,8) olarak tespit edildi. Hasta grubunda genel sonuçlara yakın değerler tespit edilirken kontrol grubunda erkeklerde MS belirgin olarak yüksek bulundu. Bununla ilgili değerler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplarda cinsiyetlere göre metabolik sendrom sıklığı

Grup			MS varlığı		Toplam
			MS var	MS yok	
Kontrol	Hastanın cinsiyeti	Erkek	7	8	15
		Kadın	8	27	35
	Toplam		15	35	50
Hasta	Hastanın cinsiyeti	Erkek	4	11	15
		Kadın	11	24	35
	Total		15	35	50

TARTIŞMA

En az altı haftadan beri devam eden ve hemen her gün görülen ürtikeryal lezyonlar “kronik ürtiker” olarak adlandırılır (6, 22). Son yıllarda, ürtikerin oluş mekanizmasındaki bilgiler arttıkça, alt tipleri önem kazanmaya başlamıştır (19).

Kronik ürtikerli olguların yaklaşık %35’ini fiziksel ürtikerler, %25’ini kronik otoimmün ürtiker, %35’ini kronik idiyopatik ürtiker oluşturmaktadır (122).

Önceden kronik idiyopatik ürtiker olarak adlandırılan ve nedeni belirlenemeyen inatçı ürtikeryal lezyonları olan hasta grubu günümüzde kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) ve kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) olarak iki alt gruba ayrılmakta ve bu hastaların %40-50’sini KOÜ’li olgular oluşturmaktadır. KOÜ ve KIÜ’li hastaların yaklaşık %40’ında anjioödem de eşlik etmektedir. Sıradan ürtikerden farklı olarak KIÜ veya KOÜ’de lezyonlar deride 4-36 saat kadar kalabilir. Bazı araştırmacılar, KOÜ’in daha uzun ve daha şiddetli bir seyir gösterdiğini ve yoğun olarak tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar (22-24).

İrinyi ve ark, KOÜ’li hastalarda hem kişisel hem de ailevi otoimmün hastalık öyküsünün daha fazla olduğunu ve tiroid oto antikorlarının bu grupta daha sık saptandığını ve antihistamin tedavisinin bu grupta daha az etkili olduğunu göstermişlerdir(122).

Kronik ürtiker şiddeti ve klinik şekli kişiden kişiye farklı özellikler taşıyabilir. Pratikte dermatologlar tarafından tedavide en fazla zorluk yaşanan hastalıklardan biri kronik ürtikerdir. Ürtikerin tedavisinde tetikleyen faktörlerin saptanması önem taşır. Öncelikle kullandığı ilaçların sorgulanması gerekir. Aspirin ve diğer NSAI ilaçlar, kodein, ACE inhibitörleri almadığından emin olunmalıdır. Gıda ve gıda katkı maddelerinin ürtikeri tetikleyeceği hastaya öğretilmelidir. Hastadan diyet günlüğü tutması istenerek, şüpheli besin ve besinleri belirlemesi ve eliminasyon diyeti uygulaması yararlı olabilir (123). Gıda maddeleri ile provokasyon testi yapılabilir, ancak testlerin pahalı olması nedeni ile psödoallerjen içermeyen diyet kullanılması önerilmektedir. Fiziksel ürtikerlerin tedavisinde sürtünme, sıcak, soğuk, su, güneş gibi etkenlerin uzaklaştırılması ile ürtiker kontrol altına alınabilir.

Ürtiker tipik klinik özellikleri ile tanısı çok rahat konulan bir hastalık olmakla birlikte, uzun sürmesi, semptom ve atakların beklenmeyen zamanlarda ortaya çıkması nedeniyle hem hasta hem de hekim için sıkıntı veren bir tablodur (124, 125).

MS, insülin direnciyle başlayıp, abdominal obezite, glukoz intoleransı, DM, dislipidemi, HT, vasküler inflamasyon ve protrombik durumlar gibi bir çok sistemik bozukluklara yol açan kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörleri topluluğudur (2).

MS sıklığı, Amerika’da, Ford ve arkadaşları tarafından 1988-1994 yılları arasında 20 yaş ve üzeri 8814 kadın ve erkek üzerinde ATP-III kriterleri kullanılarak yapılan bir araştırmada % 21.8 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada erkeklerde % 24 olarak bulunan MS sıklığı, kadınlarda % 23.4 olarak saptanmıştır (126).

Ülkemizdeki MS sıklığının ise % 22 oranında olduğu belirtilmektedir. Kozan ve

arkadaşlarının ATP-III kriterlerini kullanarak 2007 yılında, 4259 kişilik erişkinler üzerinde yaptıkları bir çalışmada MS sıklığı, % 33.9 olarak yüksek bir oranda saptanmıştır. Bu oran erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 39.6 olarak bulunmuştur (127). Gemalmaz ve arkadaşları ise Batı Anadolu’da, 20 yaş ve üzerindeki 244 hastada yaptıkları bir çalışmada, MS sıklığını, ATP-III ve IDF kriterlerine göre sırasıyla %38.1 ve % 41.4 olarak saptamıştır. Aynı çalışmada ATP-III ve IDF kriterlerine göre MS sıklığı, sırasıyla, erkeklerde % 33.3 ve % 34.3, kadınlarda ise % 41.4 ve % 46.2 olarak saptanmıştır.

Bugüne kadar kronik ürtiker hastalarında MS yaygınlığını ve klinik özelliklerini inceleyen tek bir araştırma bulunmaktadır. Young-Min ve arkadaşları Güney Kore’de Temmuz 2010 - Haziran 2011 arasında 131 kronik ürtiker hastası ve 1285 kontrol grubuyla klinik çalışma yapmıştır. Hasta grubunda ortalama yaş $40,5 \pm 10,6$ yıl olarak hesaplanmıştır. MS ATPIII kriterleri ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki kişilerin %17,8’inde metabolik sendroma rastlanırken, bu oran KÜ’li hastalarda %29,8 olarak bulunmuştur ($P = 0,001$) (128). Çalışmamızda KÜ’li hastalarda, kontrol grubunda MS sıklığı % 30 oranında bulundu ve bu değer Young-Min ve arkadaşlarının hasta grubunda buldukları sonuç ve MS prevalansı ile ilgili yapılmış olan önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Young-Min ve arkadaşlarının 40 yaş ortalamasında kontrol grubunda elde ettikleri %17,8 MS oranı o yaş grubunda yapılan MS prevalansı ile ilgili çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermemektedir, hasta grubunda tespit ettikleri göreceli daha yüksek MS oranının kontrol grubunun düşük oranı ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Young-Min ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada KÜ grubu ile kontrol grubu, farklı MS bileşenleri bakımından karşılaştırıldığında, abdominal obezite, açlık glukoz ve trigliserid düzeylerinin KÜ grubunda anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (128). Bizim yaptığımız çalışmada ortalama değerler açısından, bel çevresi hasta grubunda 85 cm, kontrol grubunda 85,8 cm, AKŞ hasta grubunda 97 mg/dl, kontrol grubunda 92,5 mg/dl, TG değeri ise hasta grubunda 113,3 mg/dl, kontrol grubunda 115,3 mg/dl olarak bulundu. Bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Dermatolojik hastalıklardan başlıca psoriasis ile metabolik sendrom veya parametreleri arasında ilişkiyi araştıran klinik çalışmalar mevcuttur. Psoriasis, kronik inflamatuvar, immün aracılı bir hastalıktır. Psoriasisli hastalarda kronik inflamasyonun metabolik sendrom gelişmesinde patojenik rolü olduğu konusunda kanıtlar bulunmaktadır.

Psoriasis, günümüzde romatoid artrit, Crohn hastalığı ve multipl sklerozun içinde bulunduğu immün aracılı kronik inflamatuvar hastalıklar grubu içinde incelenir. Bu hastalıkların klinik özellikleri farklı olmasına rağmen kronik seyirleri, inflamasyonun sistemik karakteri ve patogenetik özellikleri benzerdir (129, 130).

Psoriasisli hastalarda metabolik sendromun genel popülasyondan daha sık görüldüğünü bildiren ve metabolik sendrom gelişmesinde kronik inflamasyonun rolünü vurgulayan yayınlar giderek artmaktadır (129-132).

Gison di ve arkadaşlarının 338 psoriasis hastası ve 334 kişilik kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, psoriasis hastalarında MS sıklığı kontrol grubuna göre daha

yüksek tespit edilmiştir. Psoriasis grubunda MS sıklığı %30.1 iken kontrol grubunda %20.6 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada NCEP ATP-III kriterlerine göre 5 parametreden sadece bel çevresi ve TG düzeyi psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. HDL düzeyi, HT ve AKŞ açısından ise kontrol grubuna göre farklılık tespit edilmemiştir (133).

Bizim çalışmamızda MS sıklığı açısından farklılık oluşmazken, MS parametrelerinden sadece HDL değeri açısından kontrol grubu hasta grubundan anlamlı derecede düşük bulundu. Bel çevresi, TG, tansiyon ve AKŞ değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sommer ve arkadaşları 625 psoriasisli hasta ve 1044 kişilik kontrol grubunu çalışmalarına dahil etmiştir. MS tanısında WHO kriterleri kullanılmıştır. MS sıklığı psoriasis hastalarında %25, kontrol grubunda %11 olarak saptanmıştır. Çalışma sonuçları psoriasisin birbirinden bağımsız olarak diyabet, KAH, HT, hiperlipidemi, obeziteyle ilişkili olduğunu göstermiştir (134).

Psoriasis ile MS birlikteliğinin araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu konudaki en geniş kapsamlı çalışma olan Neimann ve arkadaşlarının çalışmasında 127706 hafif şiddette psoriasis, 465252 sağlıklı kişi, 3854 şiddetli psoriasis ve 14065 sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir. Hafif şiddetteki psoriasislilerde diyabet, HT, hiperlipidemi, obezite, sigara içiciliği kontrol grubuna göre yüksek bulunurken; şiddetli psoriasisli grupta diyabet, obezite, sigara içiciliği yüksek bulunmuştur (135).

Cohen ve arkadaşları 16851 psoriasisli hasta, 48681 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre MS, HT, obezite prevalansının artmış olduğunu; iskemik kalp hastalığı, trigliserid düzeyi ve diyabette anlamlı bir artış olmadığını, HDL kolesterolde de anlamlı bir düşüklük olmadığını göstermişlerdir (136).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda ve kontrol grubunda diyabet sıklığı %10 bulundu, HT ise hasta grubunda daha yüksek bulundu (hasta grubu %20, kontrol grubu %14), lipid değerleri açısından farklılık gözlenmedi.

Amerika’da 2003-2006 yılları arasında Ulusal Sağlık Tarama Programı çerçevesinde genel popülasyonda MS sıklığı araştırılmıştır. Psoriasisli hastalar genel popülasyonla mukayese edildiğinde metabolik sendrom görülme oranı hemen hemen 2 kat fazla bulunmuştur (131).

Akhiani ve arkadaşları 50 psoriasisli hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubunun lipidlerini karşılaştırdıklarında; psoriasisli grupta ortalama kolesterol ve trigliserid düzeylerini yüksek bulmuşlardır (137).

Geniş kapsamlı çalışmaların çoğunda psoriasisli MS sıklığının arttığı, bir kısmında bazı MS komponentlerinin ön plana çıktığı görülmektedir.

Bu saptamalara rağmen psoriasisli hastalarda kardiyovasküler mortalitede artmanın, psoriasisli hastalarda sık görülen sigara, dislipidemi, obezite, fiziki inaktivite, psikik stres gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin birikimi ile de açıklanabileceği düşünülmektedir

(138). Ancak Almanya’da yapılan bir çalışmada 20 yaşından genç psoriasisli hastalarda hiperlipidemi, obezite, HT, diyabet gibi metabolik komorbiditelerin kontrollere göre belirgin olarak yüksek oranda bulunması risk faktör birikimi ile açıklanamayacak bir sonuçtur (139).

Psoriasis ve metabolik sendrom ilişkisi henüz yeterli derecede aydınlatılamamıştır. Tip-1 yardımcı T hücrelerinin aktif rol aldığı kronik inflamasyon psoriasis yanısıra obezite, MS, diyabet, ateroskleroz ve miyokard infarktüsü patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Bu tablolarda rol alan benzer inflamatuvar molekül ve hormonlar ortak inflamasyon yollarını paylaşır (129).

Kronik inflamasyonun aterogenez ve periferik insülin direncine neden olmasından dolayı RA, SLE, Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda sağlıklı popülasyona göre metabolik sendrom sıklığında artış görüldüğünü bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır (1, 134, 140).

Ürtiker, temelinde mast hücre degranülasyonunun rol oynadığı, mast hücrelerinden salınan başta histamin olmak üzere çeşitli mediatörlerin etkisiyle, vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı ile sonuçlanan, geçici eritemli ödematöz plaklarla karakterize bir hastalıktır. Hastalığın kronik formunun, metabolik sendrom patogenezinde rol alan inflamatuvar mekanizmalardan farklılık göstermesinden dolayı metabolik sendrom ile ilişkili sonuçlar oluşmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kronik ürtikerli bireylerde MS sıklığı %30, kontrol grubuna göre (%30) farklı bulunmadı. Mevcut bulgulara göre metabolik sendrom ile ilişkili görülmedi ancak bu konuda yeterli çalışma olmaması nedeni ile yeni çalışmalar ışığında bir kanaate varmak gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zühr. Hastalıklar A.D. polikliniğine başvuran ardışık 50 kronik ürtiker hastası ve 50 kişiden oluşan kontrol grubunun detaylı incelemelerini yaptık.

Kronik ürtiker hastalarında MS'nin klinik ve laboratuvar bulgularını, sıklığını tespit etmeyi amaçladığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

- Kronik ürtikerli bireylerde MS sıklığı, kontrol grubuna göre farklı bulunmadı.
- Metabolik parametrelerde HDL dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. HDL değerleri kontrol grubunda daha düşük bulundu.
- Kontrol grubunda erkeklerde MS sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunurken hasta grubunda, hem kadınlarda hem de erkeklerde grup genelinde elde ettiğimiz sonuçlara benzer değerler elde edildi.
- Mevcut bulgular ışığında kronik ürtikerin MS sıklığını artıran bir hastalık olmadığı düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008;159 Suppl 2:10-7.
2. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
3. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G. Metabolik sendrom kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009.
4. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunol* 2008;153:151-61.
5. Philpott H, Kette F, Hissaria P, et al. Chronic urticaria: the autoimmune paradigm. *Intern Med J* 2008;38:852-7.
6. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:645-57; quiz 657-60.
7. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:214-20.
8. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997;133:1003-8.
9. Smith CH, Atkinson B, Morris RW, et al. Cutaneous responses to vasoactive intestinal polypeptide in chronic idiopathic urticaria. *Lancet* 1992;339:91-3.
10. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-6.
11. Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:403-7.
12. Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:31-7.
13. Hizal M, Tuzun B, Wolf R, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39:443-5.
14. Baskan EB, Turker T, Gulten M, et al. Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005;44:993-5.
15. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:853-8.
16. Oztas P, Onder M, Gonen S, et al. Is there any relationship between human leucocyte antigen class II and chronic urticaria? (chronic urticaria and HLA class II). *Yonsei Med J* 2004;45:392-5.
17. Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, et al. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol* 2001;98:157-63.
18. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-26.
19. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
20. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224-34.
21. Poonawalla T, Kelly B. Urticaria : a review. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:9-21.
22. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-74; quiz 475.
23. Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why.

Allergy Asthma Proc 2006;27:90-5.

24. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, et al. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60:256-8.

25. Greaves MW, Hussein SH. Drug-induced urticaria and angioedema: pathomechanisms and frequencies in a developing country and in developed countries. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:1-7.

26. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19-23.

27. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1095-8.

28. Beltrani VS. An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:147-69.

29. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:57-63.

30. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:1-10.

31. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387-96.

32. Vaida GA, Goldman MA, Bloch KJ. Testing for hepatitis B virus in patients with chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:193-8.

33. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, et al. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case-control study. *Arch Dermatol* 1999;135:1335-9.

34. Tousi P, Rahmati M, Korshid SM. Urticaria and hepatitis C infection: is there a relationship? *Int J Dermatol* 2002;41:712-3.

35. Dogruman Al F, Adisen E, Kustimur S, et al. [The role of protozoan parasites in etiology of urticaria]. *Turkiye Parazitolo Derg* 2009;33:136-9.

36. Caliskaner Z, Ozturk S, Turan M, et al. Skin test positivity to aeroallergens in the patients with chronic urticaria without allergic respiratory disease. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14:50-4.

37. Dalal I, Levine A, Somekh E, et al. Chronic urticaria in children: expanding the "autoimmune kaleidoscope". *Pediatrics* 2000;106:1139-41.

38. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-32.

39. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev* 2003;2:69-72.

40. Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004;208:98-103.

41. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:218.

42. Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.

43. Platzer MH, Grattan CE, Poulsen LK, et al. Validation of basophil histamine release against the autologous serum skin test and outcome of serum-induced basophil histamine release studies in a large population of chronic urticaria patients. *Allergy* 2005;60:1152-6.

44. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol*

1986;114:583-90.

45. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446-52.
46. Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006;154:813-9.
47. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869-73.
48. Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:468-72.
49. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed, pronounced and prolonged autoreactivity. *J Dermatol* 2004;31:376-82.
50. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, et al. Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:195-200.
51. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42:613-5.
52. Grattan CE, Francis DM, Hide M, et al. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991;21:695-704.
53. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, et al. Anti-Fc(epsilon)RI auto antibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:651-8.
54. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, et al. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:89-98.
55. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RIalpha (alpha-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:672-6.
56. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, et al. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:461-5.
57. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, et al. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998;101:243-51.
58. Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, et al. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:815-21.
59. Horn MP, Gerster T, Ochsenberger B, et al. Human anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. *Eur J Immunol* 1999;29:1139-48.
60. Ozdemir O. Idiopathic (autoimmune) chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:431-4.
61. Yasnowsky KM, Dreskin SC, Efaw B, et al. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1430-4.
62. Szegedi A, Irinyi B, Gal M, et al. Significant correlation between the CD63 assay and the histamine release assay in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2006;155:67-75.
63. Gyimesi E, Sipka S, Danko K, et al. Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes-a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 2004;151:388-96.
64. De Swerd A, Van Den Keybus C, Kasran A, et al. Detection of basophil-activating

- IgG autoantibodies in chronic idiopathic urticaria by induction of CD 63. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:662-7.
65. Frezzolini A, Provini A, Teofoli P, et al. Serum-induced basophil CD63 expression by means of a tricolour flow cytometric method for the in vitro diagnosis of chronic urticaria. *Allergy* 2006;61:1071-7.
 66. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonR2/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1599-607.
 67. Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:225-46, vi.
 68. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-20.
 69. Lawlor F, Black AK. Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:247-58, vi-vii.
 70. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, et al. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007;62:1465-8.
 71. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:241-5.
 72. Roelandts R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol Ther* 2003;16:52-6.
 73. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, et al. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:978-81.
 74. Caproni M, Giomi B, Volpi W, et al. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005;114:284-92.
 75. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-80.
 76. Wedi B. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:306-17.
 77. Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 2008;63 Suppl 89:1-20.
 78. Ghosh S. What's new in urticaria? *Indian J Dermatol* 2009;54:280-2.
 79. Khan DA. Chronic urticaria: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:439-46.
 80. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.
 81. Mlynek A, Maurer M, Zalewska A. Update on chronic urticaria: focusing on mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:433-7.
 82. Grattan CE. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:217-21.
 83. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-87.
 84. Jurakic Toncic R, Lipozencic J, Marinovic B. Treatment of chronic urticaria. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009;17:305-22.
 85. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
 86. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
 87. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
 88. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
 89. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.

90. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
91. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1782-8.
92. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e19-24.
93. Minehira K, Tappy L. Dietary and lifestyle interventions in the management of the metabolic syndrome: present status and future perspective. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:7 p following 1262.
94. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
95. Oberlinner C, Humpert PM, Nawroth PP, et al. Metabolic syndrome in a large chemical company: prevalence in a screened worksite sample. *Acta Diabetol* 2008;45:31-5.
96. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1257-61.
97. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
98. Onat A, Sansoy V. Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol* 1998;63:295-303.
99. Filipovsky J, Ducimetiere P, Darne B, et al. Abdominal body mass distribution and elevated blood pressure are associated with increased risk of death from cardiovascular diseases and cancer in middle-aged men. The results of a 15- to 20-year follow-up in the Paris prospective study I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:197-203.
100. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, et al. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989;110:867-72.
101. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-94.
102. Onat A, Sari I, Yazici M, et al. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2006;108:89-95.
103. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women. *Arch Intern Med* 1994;154:401-10.
104. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.
105. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000;13:112S-122S.
106. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
107. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
108. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy

individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73.

109. Haffner SM, D'Agostino R, Jr., Mykkanen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22:562-8.

110. Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005;54:3140-7.

111. Solymoss BC, Bourassa MG, Lesperance J, et al. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2003;14:207-12.

112. Davidson MH. Management of dyslipidemia in patients with complicated metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:22E-25E.

113. Canseco-Avila LM, Jerjes-Sanchez C, Ortiz-Lopez R, et al. [Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker?]. *Arch Cardiol Mex* 2006;76 Suppl 4:S158-72.

114. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004;88:837-46, ix.

115. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-39.

116. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1237-47.

117. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977;55:767-72.

118. Bloomgarden ZT. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. *Diabetes Care* 2005;28:1821-30.

119. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2697-703.

120. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, et al. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 1998;21:649-54.

121. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.

122. Irinyi B, Szeles G, Gyimesi E, et al. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:217-25.

123. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, et al. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484-7.

124. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61:321-31.

125. Guldbakke KK, Khachemoune A. Etiology, classification, and treatment of urticaria. *Cutis* 2007;79:41-9.

126. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.

127. Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548-53.

128. Ye YM, Jin HJ, Hwang EK, et al. Co-existence of Chronic Urticaria and Metabolic Syndrome: Clinical Implications. *Acta Derm Venereol* 2012.

129. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:416-22.

130. Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat* 2010;18:297-304.

131. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol* 2011;147:419-24.
132. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol* 2012;39:212-8.
133. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
134. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8.
135. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.
136. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, et al. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008;216:152-5.
137. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, et al. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1330-2.
138. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, et al. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011;20:303-7.
139. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010;162:633-6.
140. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007;87:506-9.